

## ORDIN

**privind modificarea și completarea **anexei nr. 1 la** Ordinul ministrului sănătății publice și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008**

Văzând Referatul de aprobare nr. \_\_\_\_\_ al Direcției generale de asistență medicală și sănătate publică din cadrul Ministerul Sănătății și nr. \_\_\_\_\_ al Casei Naționale de Asigurări de Sănătate și adresa Agenției Naționale a Medicamentului și Dispozitivelor Medicale nr. \_\_\_\_\_, înregistrată la Ministerul Sănătății cu nr. \_\_\_\_\_,

având în vedere dispozițiile art. 281 alin. (2) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, cu modificările și completările ulterioare

ținând cont de prevederile art. 4 din Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, cu modificările și completările ulterioare și art. 4 alin. (3<sup>1</sup>) lit. l) și m) din Hotărârea Guvernului nr. 734/2010 privind organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, cu modificările și completările ulterioare,

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

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

**Art. I.** - Anexa nr. 1 la Ordinul ministrului sănătății publice și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 531 și 531 bis din 15 iulie 2008, cu modificările și completările ulterioare, se modifică și se completează după cum urmează:

1. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr.27 cod (AE01E) se modifică și se completează potrivit anexei nr. 1;
2. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr.104 cod (L039M) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 2;
3. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr.105 cod (L040M) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 3;
4. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr.106 cod (L041M) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr.4;
5. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr.108 cod (L043M) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 5;
6. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr.146 cod (N028F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 6;
7. După poziția 183 se introduc 8 poziții noi, pozițiile 184 - 191, conform anexelor 7-14 la prezentul ordin.

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

**Art. III.** - Anexele nr. 1 - 14 fac parte integrantă din prezentul ordin.

**Art. IV.** - Prezentul ordin se publică în Monitorul Oficial al României, Partea I.

**MINISTRUL SĂNĂTĂȚII**

**Nicolae BĂNICIOIU**

**Președintele  
Casei Naționale de Asigurări de Sănătate**

**Vasile CHIURCHEA**

<b>Agenția Națională a Medicamentului și Dispozitivelor Medicale</b>	<b>DATA</b>	<b>SEMNATURA</b>
<b>Președinte</b> - Marius Savu		
Agentia Nationala de Medicamentului si Dispozitivelor- Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale Vlad Negulescu		
<b>STRUCTURĂ INIȚIATOARE</b>		
<b>Direcția Generală de Asistență Medicală și Sănătate Publică</b> Director General Adjunct Amalia Șerban		
<b>STRUCTURI AVIZATOARE</b>		
<b>Direcția politică medicamentului și a dispozitivelor medicale</b> Director Mihaela Iancu		
<b>Direcția Generală Resurse Umane, Juridic și Contencios</b> Director General Bogdan Stancu <b>Birou elaborare, avizare acte administrative, reglementare legislație europeană</b> Cons.Juridic Cornel Bădicu		
<b>SECRETAR DE STAT</b> Alin Iulian Țucmeanu		
<b>SECRETAR DE STAT</b> Francisc Iulian Chiriac		
<b>SECRETAR DE STAT</b> Dorel Săndesc		
<b>SECRETAR GENERAL</b> George Diga		

**Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr.27 cod (AE01E); DCI:  
SAXAGLIPTINUM; DAPAGLIFOZIN, COMBINAȚII  
(SITAGLIPTINUM+METFORMINUM); COMBINAȚII  
(SAXAGLIPTINUM+METFORMINUM)(numai concentrația 2,5mg/1000mg)**

**DCI: SAXAGLIPTINĂ**

**I. Criterii de includere in tratamentul specific:**

Saxagliptina este indicată la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste, diagnosticați cu T2DM în vederea ameliorării controlului glicemic

**1. în terapia orală dublă în asociere cu:**

- metformin, atunci când monoterapia cu metformin, împreună cu dieta și exercițiile fizice, nu asigură un control glicemic optim.
- o sulfoniluree, atunci când monoterapia cu sulfoniluree, împreună cu măsurile de optimizare a stilului de viață nu asigură un control adecvat al glicemiei la pacienții la care administrarea de metformin este considerată inadecvată.

**II. Doze și mod de administrare**

Doza recomandată de Saxagliptina este de 5 mg administrată o dată pe zi. Comprimatele de Saxagliptina nu trebuie divizate. În cazul administrării Saxagliptina în asociere cu o sulfoniluree, poate fi necesară reducerea dozelor de sulfonilureice, în scopul reducerii riscului de hipoglicemie.

**III. Monitorizarea tratamentului**

- de către medicul specialist diabetolog/ competență în diabet, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici;
- clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică
- paraclinic: parametri de echilibru metabolic (glicemie bazală și postprandială în funcție de fiecare caz în parte), HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, parametrii funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

**IV. Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți, antecedente de reacție de hipersensibilitate gravă, inclusiv reacție anafilactică, șoc anafilactic și angioedem la administrarea oricărui inhibitor de DDP4.

#### **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

**Generale.** Saxagliptina nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

**Pancreatită.** După punerea pe piață a saxagliptinului s-au raportat spontan cazuri de reacții adverse de tipul pancreatitei acute. Pacienții trebuie informați cu privire la simptomul caracteristic al pancreatitei acute: durere abdominală persistentă, severă.

**Insuficiență renală.** Este recomandată ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă. Saxagliptinul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă și nu este recomandată utilizarea la pacienții cu boală renală în stadiul terminal.

**Insuficiență hepatică.** Saxagliptinul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și nu este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

**Vârstnici.** Experiența la pacienții cu vârsta de minimum 75 ani este foarte limitată și este necesară precauție în cazul tratamentului la această grupă de pacienți.

**VI. Retratament.** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu saxagliptină va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist/competență diabet, la fiecare caz în parte.

**VII. Prescriptori.** Medici diabetologi, alți medici specialiști cu competență în diabet.

### **DCI: DAPAGLIFOZINĂ**

#### **I. Criterii de includere în tratamentul specific**

Dapaglifozin este indicat la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste, cu T2DM pentru ameliorarea controlului glicemic

**tratament adjuvant asociat (dubla terapie)**

- în asociere cu metformin, sulfoniluree, insulina, atunci când acestea, împreună cu măsurile ce vizează optimizarea stilului de viață, nu asigură un control glicemic corespunzător

## **II. Doze și mod de administrare**

Doza recomandată de dapagliflozin este de 10 mg administrată o dată pe zi, ca tratament adjuvant asociat terapiei hipoglicemice menționate anterior. Atunci când dapagliflozin este utilizat în asociere cu insulină sau un secretagog al insulinei, cum este o sulfoniluree, se poate lua în considerare utilizarea unei doze mai mici de insulină sau de secretagog al insulinei pentru a reduce riscul hipoglicemiei

## **III. Monitorizarea tratamentului**

- de către medicul specialist diabetolog/ competență în diabet, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici.
- clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică
- paraclinic: parametri de echilibru metabolic (glicemie bazală și postprandială în funcție de fiecare caz în parte), HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, parametrii funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

## **IV. Contraindicații**

Dapagliflozin este contraindicată la pacienți cu hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți.

## **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

**Generale.** Dapagliflozin nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

**Insuficiență renală.** Eficacitatea dapagliflozin este dependentă de funcția renală, iar eficacitatea este redusă la pacienții care au insuficiență renală moderată și probabil absentă la pacienții cu insuficiență renală severă. Din grupul subiecților cu insuficiență renală moderată o proporție mai mare de subiecți tratați cu dapagliflozin a avut reacții adverse legate de creșterea concentrației plasmatice a creatininei, fosforului, hormonului paratiroidian și hipotensiune arterială, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo. Utilizarea Dapagliflozin nu este recomandată la pacienți cu insuficiență renală moderată până la severă. Se recomandă monitorizarea funcției renale înainte de inițierea tratamentului cu dapagliflozin și apoi cel puțin o dată pe an înainte de inițierea tratamentului concomitent cu medicamente care pot reduce funcția renală și apoi periodic, în cazul unei funcții renale apropiată de stadiul moderat al

insuficienței renale, de cel puțin 2-4 ori pe an. Dacă funcția renală scade sub ClCr<60 ml/min sau RFGe<60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, tratamentul cu dapagliflozin trebuie întrerupt.

**Insuficiența hepatică.** Experiența obținută din studiile clinice efectuate la pacienții cu insuficiență hepatică este limitată.

**VI. Retratament:** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu saxagliptină va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist/competență diabet, la fiecare caz în parte.

**VII. Prescriptori:** medici diabetologi, alți medici specialiști cu competență în diabet.

## **DCI: SITAGLIPTINĂ și METFORMIN**

### **I. Criterii de includere în tratamentul specific:**

Combinăția sitagliptina+metformin este indicată la pacienții adulți, diagnosticați cu T2DM în vederea ameliorării controlului glicemic:

- la pacienții controlați inadecvat doar prin optimizarea stilului de viață, pacienți controlați inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin în monoterapie sau la cei care au fost deja tratați cu asocierea dintre sitagliptin și metformin.

### **II. Doze și mod de administrare**

Doza tratamentului antihiperglicemic cu Combinăția sitagliptina+metformin trebuie individualizată în funcție de regimul actual al pacientului, eficacitate și tolerabilitate, fără a se depăși doza zilnică maximă recomandată de 100 mg sitagliptin.

### **III. Monitorizarea tratamentului:**

- de către medicul specialist diabetolog/ competență în diabet, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici;
- clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică
- paraclinic: parametri de echilibru metabolic (glicemie bazală și postprandială în funcție de fiecare caz în parte), HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, parametrii funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

### **IV. Contraindicații**

Combinăția sitagliptina+metformin este contraindicat la pacienți cu hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți, cetoacidoză diabetică, precomă diabetică,

insuficiență renală moderată și severă, condiții acute cu potențial de alterare a funcției renale, boală acută sau cronică, care ar putea determina hipoxie tisulară, insuficiență hepatică, intoxicație alcoolică acută, alcoolism, alăptare.

## **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

**Generale.** Combinația sitagliptina+metformin nu trebuie utilizată la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

**Pancreatită.** După punerea pe piață au fost raportate spontan reacții adverse de pancreatită acută. Pacienții trebuie informați despre simptomul caracteristic al pancreatitei acute: durere abdominală severă, persistentă.

**Insuficiență renală.** Metforminul și sitagliptinul sunt cunoscute a fi excretate prin rinichi în mod substanțial. Acidoza lactică asociată cu metformin se intensifică cu gradul de afectare al funcției renale, de aceea, concentrațiile serice de creatinină trebuie determinate cu regularitate: cel puțin o dată pe an la pacienții cu funcție renală normală, cel puțin de două până la patru ori pe an la pacienții cu valori ale creatininei serice la sau peste limita superioară a valorilor normale și la pacienții vârstnici.

**VI. Retratament:** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu saxagliptină va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist/competență diabet, la fiecare caz în parte.

**VII. Prescriptori:** medici diabetologi, alți medici specialiști cu competență în diabet.

## **DCI: SAXAGLIPTINĂ și METFORMIN (numai concentrația 2,5mg/1000mg)**

### **I. Criterii de includere în tratamentul specific:**

Combinația saxagliptina+metformin este indicată la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste, diagnosticați cu T2DM în vederea ameliorării controlului glicemic la cei inadecvat controlați cu doza maximă tolerată de metformin în monoterapie sau la cei care sunt deja tratați cu combinația de saxagliptin și metformin sub formă de comprimate separate.

### **II. Doze și mod de administrare**

Doza din combinația saxagliptina+metformin trebuie să asigure saxagliptin 2,5 mg de două ori pe zi (o doză zilnică totală de 5 mg).



### III. Monitorizarea tratamentului

- de catre medicul specialist diabetolog/competență în diabet, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici
- clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică
- paraclinic: parametri de echilibru metabolic (glicemie bazală și postprandială în funcție de fiecare caz in parte), HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, parametri funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

### IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți, antecedente de reacție de hipersensibilitate gravă, inclusiv reacție anafilactică, șoc anafilactic și angioedem la administrarea oricărui inhibitor de DDP4, cetoacidoză diabetică, pre-comă diabetică, insuficiență renală moderată și severă (clearance al creatininei < 60 ml/min), condiții medicale acute cu potențial de afectare a funcției renale (deshidratare, infecție severă, șoc), suferință acută sau cronică ce poate determina hipoxie tisulară, insuficiență hepatică, intoxicație acută cu alcool etilic, alcoolism, alăptare.

### V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

**Generale.** Combinația saxaglitina+metformin nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

**Pancreatită.** După punerea pe piață a saxagliptinului s-au raportat spontan cazuri de reacții adverse de tipul pancreatitei acute. Pacienții trebuie informați cu privire la simptomul caracteristic al pancreatitei acute: durere abdominală persistentă, severă.

**Insuficiență renală.** Deoarece metforminul este excretat renal, concentrațiile serice de creatinină trebuie determinate în mod regulat: cel puțin o dată pe an la pacienții cu funcție renală normală și de cel puțin două până la patru ori pe an la pacienții cu concentrații plasmatice ale creatininei la sau peste limita superioară a normalului și la pacienții vârstnici. Este recomandată ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă. Saxagliptinul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă și nu este recomandată utilizarea la pacienții cu boală renală în stadiul terminal.

**Vârstnici.** Experiența cu saxagliptin la pacienții cu vârsta de 75 de ani și peste este foarte limitată, fiind nevoie de precauție în tratamentul acestei grupe

**VI. Retratament:** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu saxagliptină va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist/competență diabet, la fiecare caz în parte.

**VII. Prescriptori:** medici diabetologi, alți medici specialiști cu competență în diabet.

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

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

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

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

- este necesară îndeplinirea cumulativă a următoarelor criterii:

1. vârsta:

1.1. pacienți cu vârsta între 2-18 ani pentru etanerceptum și pacienți cu vârste între 6-18 ani pentru abataceptum

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

2.1. cel puțin 5 articulații tumefiate și

2.2. cel puțin 3 articulații cu mobilitatea diminuată și durere la mișcare, sensibilitate la presiune sau ambele

2.3. prezența manifestărilor de mai sus în ciuda tratamentului cu: Methotrexat în doză de 0,6 mg/kg/săptămână sau 10 - 15 mg/m<sup>2</sup>/săptămână fără a depăși doza de 20 mg/săptămână (doza adultului) timp de 3 luni sau au prezentat reacții adverse inacceptabile la acesta sau Sulfasalazina în doză de 50 mg/kg/zi timp de 3 luni sau, au prezentat reacții adverse inacceptabile la aceasta sau

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

3. reacții adverse la alți antagoniști ai TNF.

**II. Schema terapeutică cu agenți biologici**

La pacienții la care sunt îndeplinite criteriile privind inițierea terapiei cu blocanți TNF medicul curant va alege **cel mai ieftin agent biologic comercializat în momentul deciziei ținându-se seama de criteriile de excludere și contraindicațiile fiecărui produs în parte.**

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

- Tratamentul cu abataceptum la pacienții cu greutate corporală mai mică de 75 kg este de 10 mg/kg, calculată pe baza greutății corporale a pacientului la fiecare administrare. La copiii și adolescenții cu greutate corporală de 75 kg sau mai mare, abataceptum se va administra respectând schema terapeutică cu dozele recomandate pentru adulți, fără a se depăși o doză maximă de 1000 mg. Abataceptum se va administra sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 30 minute. După administrarea inițială, abataceptum trebuie administrat la 2 și la 4 săptămâni după prima perfuzie și la interval de 4 săptămâni după aceea.

### III. Evaluarea răspunsului la tratament cu agenți biologici

**La pacienții non responderi la unul dintre agenții biologici sau care au dezvoltat o reacție adversă care să impună oprirea tratamentului, în baza unui referat medical justificativ, motivat cu documente medicale, medicul curant este singurul care poate propune schimbarea tratamentului cu un alt agent biologic (pe care pacientul nu l-a mai încercat), cu un preț mai mic sau cu agentul biologic al cărui preț este imediat superior față de cel utilizat până atunci.**

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

a. Definirea ameliorării:

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

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

b. Definirea agravării (puseului):

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

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

b.3 cel puțin 2 articulații rămase active.

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

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

a. Îmbrăcare

b. Ridicare

c. Alimentație

d. Deplasare

e. Igienă

f. Realizarea scopurilor

g. Prehensiune

h. Activități cotidiene

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

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

3. VSH la 1 h (mm).

4. CRP (dozare cantitativă - se va specifica valoarea normală prin metoda utilizată)

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

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

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

3. tuberculoză activă

4. afecțiuni maligne

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

6. bolnavi cu LES sau sindroame lupus-like

7. reacții de hipersensibilitate la substanța activă sau la excipienți (anafilaxie, reacții anafilactoide)

### V. Precauțiuni

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

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

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

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

Notă:

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

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

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

## VI. 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 în tratamentul ambulatoriu, cu sau fără contribuție personală, pe baza de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, completează personal în RNPPR (Registrul Național al Pacienților cu Poliartrita Reumatoidă) și semnează electronic fișa pacientului care conține date despre: diagnosticul cert de poliartrita reumatoidă după criteriile ACR; istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare – preparate, doze, evoluție sub tratament, data inițierii și data opririi tratamentului); recomandarea tratamentului cu agenți biologici (justificare); starea clinică (număr de articulații dureroase/tumefiate, redoare matinală, deficite funcționale) și nivelul reactanților de fază acută a inflamației (VSH, CRP cantitativ), avizul medicului pneumolog. Scala analogă vizuală (VAS) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient este completată direct de pacient pe fișa, acesta semnând și datând personal.

Consimțământul informat, copia după actul de identitate al pacientului/pacientei, dovada asigurărilor de sănătate, scala VAS, dosarul completat și semnat în format electronic sunt trimise prin email către Comisia Națională de Evaluare a Terapiilor Biologice și către Casa Asiguraților de Sănătate care decontează tratamentul pacientului

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

***specialitatea reumatologie si avizat de seful de sectie al clinicii universitare sau al centrului de reumatologie.***

Medicul curant care intocmeste integral dosarul poarta intreaga raspundere pentru corectitudinea informatiilor medicale furnizate, avand obligatia de a pastra copii dupa documentele sursa ale pacientului si a le pune la dispozitia Comisiei de experti de la nivelul Casei Nationale de Asigurari de Sanatate, la solicitarea acesteia. Va fi asigurat permanent caracterul confidential al informatiei despre pacient. Medicul curant va solicita pacientului sa semneze o declaratie de consimtamant privind tratamentul aplicat.

**Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr.105 cod (L040M); DCI:**

**GOLIMUMABUM\*\*\*\*;**

**PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ARTRITA PSORIAZICĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI INFLIXIMABUM\*\*\*\*, ADALIMUMABUM\*\*\*\*, ETANERCEPTUM\*\*\*\*, GOLIMUMABUM\*\*\*\***

### **I. Definiția afecțiunii/Stadializarea afecțiunii**

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

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

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

Cele mai utilizate terapii remisive sint reprezentate de:

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

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

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

- Ciclosporinum 3 - 5 mg/kgc/zi;

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

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

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

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

1. Diagnostic cert de artropatie psoriazică.

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

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

a. VSH > 28 mm la o oră;

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

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

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

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

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

### **Scheme terapeutice cu blocanți de TNF alpha**

La pacienții la care sunt îndeplinite criteriile privind inițierea terapiei cu blocanți TNF medicul curant va alege **cel mai ieftin agent biologic comercializat în momentul deciziei ținându-se seama de criteriile de excludere și contraindicațiile fiecărui produs în parte.**

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

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

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

4. \*\*\*\*Golimumabum 50 mg injectabil subcutan administrat o dată pe luna. Se poate utiliza asociat cu Methotrexatum (atunci când acesta nu este contraindicat din motive de toleranță și dacă acesta este disponibil pe piața farmaceutică)

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

### **Evaluarea răspunsului la tratamentul cu blocanți de TNF alpha**

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

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

***La pacienții non responderi la unul dintre blocanții de TNF $\alpha$  sau care au dezvoltat o reacție adversă care să impună oprirea tratamentului, în baza unui referat medical justificativ, motivat cu documente medicale, medicul curant este singurul care poate propune schimbarea tratamentului cu un alt blocanți de TNF $\alpha$  (pe care pacientul nu l-a***



**mai încercat), cu un preț mai mic sau cu blocantul de TNF $\alpha$  al cărui preț este imediat superior față de cel utilizat până atunci.**

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

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

1. Ameliorarea se definește prin:

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

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

2. Înrautățirea se definește prin:

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

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

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

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

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

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

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

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

#### **Criterii de excludere din tratamentul cu blocanți de TNF alpha a pacienților:**

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

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

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

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

5. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;

6. sarcina/alăptarea;

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

8. afecțiuni maligne;

9. pacienți cu lupus sau sindroame asemănătoare lupusului;

10. orice contraindicații recunoscute ale blocanților de TNF alpha

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

Precauții pentru tratamentul cu blocanți de TNF alpha a pacienților:

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

### **III. Prescriptori:**

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

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

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

**Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr.106 cod (L041M); DCI:**

**GOLIMUMABUM\*\*\*\*;**

**PROTOCOL TERAPEUTIC INSPONDILITA ANCHILOZANTA/ SPONDILARTRITE PRIVIND UTILIZAREA AGENTILOR BIOLOGIC INFLIXIMABUM \*\*\*\*, ADALIMUMABUM\*\*\*\*, ETANERCEPTUM\*\*\*\*, GOLIMUMAB\*\*\*\***

### **I. Definitia afecțiunii / Stadializarea afecțiunii**

Spondilita anchilozanta/Spondilartritele sunt boli inflamatorii cronice care interesează predominant coloana vertebrală, dar și articulațiile periferice, caracteristica majoră fiind afectarea precoce a articulațiilor sacroiliace. Impactul socio-economic al spondilartritelor este reprezentat de:

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

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

Tratamentul trebuie ghidat în funcție de:

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

Cele mai utilizate terapii sunt:

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

### **Terapia anti-TNFalpha**

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

**Criterii de includere a pacienților cu spondilita anchilozanta/spondilartrita axială în tratamentul cu blocanți de TNFα(INFLIXIMABUM\*\*\*\*, ADALIMUMABUM\*\*\*\*, ETANERCEPTUM\*\*\*\*, GOLIMUMABUM\*\*\*\*):**

**1.Diagnostic cert** de spondilita anchilozanta conform criteriilor New York (1984) modificate sau diagnostic de spondilartrita axiala conform criteriilor ASAS (2009):

A.Criterii New York (1984) modificate

- a. durere lombara joasa si redoare matinala de peste 3 luni care se amelioreaza cu efortul si nu dispare in repaus ,
- b. limitarea miscarii coloanei lombare in plan sagital si frontal,
- c. limitarea expansiunii cutiei toracice,
- d.1. sacroilita unilaterala grad 3-4,
- d.2. sacroilita bilaterala grad 2-4;

Diagnosticul cert de spondilita anchilozanta presupune prezenta criteriului imagistic (radiologic) asociat cel putin unui criteriu clinic.

B.Criteriile ASAS de spondilartrita axiala se aplica pacientilor cu durere lombara joasa >3 luni si sub 45 ani

I. Prezintă sacroiliită imagistic documentată pe radiografie sau IRM

și posedă ≥ 1 dintre următoarele manifestări

- a. Durere lombara cu caracter inflamator
- b. Artrită periferică
- c. Entezită calcaneană
- d. Uveită
- e. Dactilită
- f. Psoriazis
- g. Bolă inflamatoare intestinală
- h. Răspuns bun la antiinflamatoare nesteroidiene
- i. Antecedente familiale de spondilartrită
- j. Fenotip HLA-B27
- k. Proteină C-reactivă pozitivă

2. Aparține fenotipului HLA-B27 și posedă ≥ 2 dintre manifestările

de la punctul 1 literele a-k, chiar dacă lipsește sacroiliita deocultată imagistic.

## **2.Boala activa si severa**

a. BASDAI >6 de cel puțin 4 saptamani,

b. VSH>28mm/h,

c. proteina C reactiva de 3 ori valoarea normala (determinata cantitativ, nu se admit evaluari calitative sau semicantitative).

## **3. Esecul terapiilor traditionale:**

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

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

c. raspuns ineficient la cel puțin o administrare de corticosteroid injectabil local in artritele periferice si /sau entezitele active, daca este indicata.

4. Prezenta afectarilor articulatiilor coxofemorale si a manifestarilor extraarticulare reprezinta factori aditionali ce permit administrarea terapiei anti TNF la un scor mai mic de activitate al bolii cu un BASDAI>4

Inaintea initierii terapiei se va evalua riscul pacientului de a dezvolta tuberculoza, in conditiile in care aceasta populatie are risc mare de TB. Evaluarea riscului va cuprinde anamneza, examen clinic, radiografie pulmonara si teste de tip IGRA - Quantiferon TB Gold. Pentru pacientii testati pozitiv la Quantiferon se indica consult pneumologic in vederea chimioprofilaxiei cu hidrazida sau rifampicina. Terapia biologica se poate initia dupa minim o luna de tratament profilactic.

Tinand cont de riscul reactivarii infectiilor cu virusuri hepatitice se impune la initierea terapiei cu un agent biologic screening pentru Ag HBs si Ac VHC.

### **Scheme terapeutice cu blocanti de TNF $\alpha$**

La bolnavii la care sunt indeplinite criteriile privind initierea terapiei cu blocanti TNF medicul curant va alege, functie de particularitatile cazului si caracteristicile produselor disponibile, preparatul blocant TNF pe care il considera adecvat, urmand apoi schema proprie de administrare pentru fiecare dintre acestea, astfel:

1. \*\*\*\*Infliximabum: se utilizeaza in doze de 5 mg/kgc, in PEV, administrat in ziua 0 si apoi la 2 si 6 saptamani, ulterior la fiecare 8 saptamani. In caz de raspuns insuficient se poate reduce intervalul dintre administrari pana la 4-6 saptamani.
2. \*\*\*\*Etanerceptum: 25 mg de 2 ori pe saptamana sau 50 mg o data pe saptamana, subcutanat.
3. \*\*\*\*Adalimumabum: 40 mg o data la 2 saptamani, subcutanat.
- 4\*\*\*\*Golimumab 50mg saptamanal subcutan

### **Evaluarea raspunsului la tratamentul cu blocanti de TNF $\alpha$**

Tratamentul biologic anti TNF alfa este continuat atata vreme cat pacientul raspunde la terapie (indeplinind criteriile de ameliorare de mai jos) si nu dezvoltă reactii adverse care sa impuna oprirea terapiei.

Evaluarea raspunsului la tratament se face initial la 12 saptamani de tratament efectiv si ulterior la 24 saptamani.

***Pentru pacienții naivi, cărora nu li s-a mai administrat un blocant de TNF $\alpha$ , inițierea terapiei se va face cu cel mai ieftin produs existent pe piață în momentul deciziei terapeutice, ținându-se seama de criteriile de excludere si contraindicațiile fiecarui produs in parte.***

***La pacienții non responderi la unul dintre blocanții de TNF $\alpha$  sau care au dezvoltat o reacție adversă care să impună oprirea tratamentului, în baza unui referat medical justificativ, motivat cu documente medicale, medicul curant este singurul care poate propune schimbarea tratamentului cu un alt blocanții de TNF $\alpha$  (pe care pacientul nu l-a mai încercat), cu un preț mai mic sau cu blocantul de TNF $\alpha$  al cărui preț este imediat superior față de cel utilizat până atunci.***

Continuarea tratamentului se face daca:

**A) se inregistreaza ameliorare de peste 50% a BASDAI fata de momentul initierii terapiei sau o scaderea cu cel putin 2 unitati si reducerea pe scala VAS (pentru durerea axiala) cu cel putin 2 cm.**

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

- 1.Oboseala
- 2.Durerea coloanei cervicale, toracale sau lombare
- 3.Durerea /tumefactia articulatiilor periferice
- 4.Durerea la atingere sau presiune la nivelul entezelor
- 5.Redoare matinala: severitate/durata

Aprecierea se face folosind scala analoga vizuala (VAS) - o scala de 0 – 10, in care se noteaza cu 0 = absentia durerii, oboselii si 10 = durere sau oboseala foarte severa . Se face scorul total adunand intrebarile 1 - 4 cu media intrebarilor 5 si 6, iar rezultatul se imparte la 5 (vezi Anexa).

**B) se inregistreaza o scadere a valorile VSH si/sau CRP cu peste 50 % fata de valoarea de la initierea tratamentului**

Medicul curant este cel care poate evalua corect gradul de raspuns la terapie si poate incadra cazul ca non responder sau partial responder la tratamentul administrat. Se considera cazul ca non responder / responder partial daca dupa 12 saptamani de tratament nu s-a inregistrat o

scadere a BASDAI si VSH si/sau CRP >50% fata de momentul initierii tratamentului. In aceste conditii, in cazul DCI infliximabum se poate reduce intervalul dintre administrari la 4-6 saptamani sau se poate creste doza cu reevaluare ulterioara. In aceasta situatie o noua evaluare se va face la 12 saptamani. Lipsa de ameliorare a criteriilor enuntate duce la oprirea tratamentului.

Pacientii care la data intrarii in vigoare a prezentului protocol se aflau in tratament cu blocanti de TNF alfa si au indicatie de continuare a terapiei vor fi evaluati ca si continuari ale tratamentului, in baza documentului sursa de la initierea terapiei (foaia de observatie copie, bilet externare sau scrisoare medicala).

Complexitatea si riscurile terapiei biologice impun supravegherea permanenta a pacientului de catre medicul curant in centre de specialitate reumatologie.

#### **Criterii de excludere din tratamentul cu blocanti de TNF $\alpha$ a pacientilor :**

1. pacienti cu infectii severe precum: stare septica, abcese, tuberculoza activa, infectii oportuniste; artrite septice pe o articulatie nativa sau protezata in ultimele 12 luni
2. pacienti cu insuficienta cardiaca congestiva severa (NYHA clasa III/IV);
3. antecedente de hipersensibilitate la infliximabum, la etanerceptum, la adalimumabum, la proteine murine sau la oricare dintre excipientii produsului folosit;
4. readministrarea dupa un interval liber de peste 16 saptamani (in cazul DCI infliximabum);
5. administrarea concomitenta a vaccinurilor cu germeni vii;
6. sarcina/alaptarea;
7. copii cu varsta intre 0-17 ani (in cazul DCI infliximabum si DCI adalimumabum);
8. afectiuni maligne exceptand carcinomul bazocelular sau neoplazii diagnosticate si tratate cu peste 10 ani in urma; avizul oncologului este obligatoriu.
9. pacienti cu lupus sau sindroame asemanatoare lupusului;
10. orice contraindicatii recunoscute ale blocantilor de TNF  $\alpha$
11. Blocantii TNF se evita la pacientii cu infectie cronica VHB datorita posibilitatii reactivarii virale si se folosesc cu prudenta la cei cu infectie cronica VHC, cu avizul si recomandarea terapeutica a medicului hepatolog/boli infectioase si cu monitorizare atenta.

#### **III. Prescriptori**

1. Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific in conformitate cu Hotararea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzand denumirile comune internationale corespunzatoare medicamentelor de care beneficiaza asigurarii in tratamentul ambulatoriu, cu sau fara contributie personala, pe baza de prescriptie medicala, in sistemul de asigurari sociale de sanatate, completeaza personal in RNPSA (Registrul National al Pacientilor cu Spondilita ankilozanta) si semneaza electronic fisa pacientului care contine date despre: diagnosticul cert de spondilita ankilozanta; istoricul bolii (debut, evolutie, scheme terapeutice anterioare – preparate, doze, evolutie sub tratament, data initierii si data opririi tratamentului); recomandarea tratamentului cu agenti biologici (justificare); starea clinica (numar de articulatii dureroase/tumefiate, redoare matinala, deficite functionale) si nivelul reactantilor de faza acuta a inflamatiei (VSH, CRP cantitativ), avizul medicului pneumolog. Chestionarul BASDAI este completat direct de pacient pe fisa, acesta semnand si datand personal.

Consimtamantul informat, copia dupa actul de identitate al pacientului/pacientei, dovada asigurarilor de sanatate, scorul BASDAI, radiografia/RMN art sacroiliace scanat, dosarul completat si semnat in format electronic sunt trimise prin email catre Comisia Nationala de

Evaluare a Terapiilor Biologice si catre Casa Asigurarilor de Sanatate care deconteaza tratamentul pacientului

***Pentru initierea terapiei biologice se impune certificarea de catre un medic în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (Bucuresti, Iasi, Cluj, Targu Mures, Constanta, Craiova, Timisoara) a diagnosticului, a gradului de activitate al bolii si a necesitatii instituirii tratamentului biologic. In acest sens, la dosarul de initiere a terapiei biologice se va anexa copia biletului de externare semnat si parafat de un medic în specialitatea reumatologie si avizat de seful de sectie al clinicii universitare sau al centrului de reumatologie.***

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

**Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr.108 cod (L043M); DCI:**  
**GOLIMUMABUM\*\*\*\*; CERTOLIZUMABUM\*\*\*\*; ABATACEPTUM\*\*\*\*;**  
**TOCILIZUMABUM\*\*\*\*;**

PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN POLIARTRITA REUMATOIDĂ PRIVIND UTILIZAREA  
 AGENȚILOR BIOLOGICI INFLIXIMABUM\*\*\*\*, ADALIMUMABUM\*\*\*\*,  
 ETANERCEPTUM\*\*\*\*, RITUXIMABUM \*\*\*\*, ABATACEPTUM\*\*\*\*, CERTOLIZUMAB\*\*\*\*,  
 GOLIMUMABUM\*\*\*\*

### 1. Definiția afecțiunii

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

### 2. Diagnosticul cert de poliartrita reumatoidă conform criteriilor EULAR 2013

Pentru diagnosticul de poliartrita reumatoidă trebuie cumulate minim 6 puncte din tabelul următor

<b>A. Afectarea articulară</b>	
1 articulație mare	0
2-10 articulații mari	1
1-3 articulații mici (+/- afectare articulații mari)	2
4-10 articulații mici (+/- afectare articulații mari)	3
>10 articulații (cel puțin o articulație mică)	5
<b>B. Serologie (cel puțin un test este necesar pentru diagnostic)</b>	
FR negativ și Acanti CCP negativ	1



FR pozitiv si AcantiCCP pozitivi in titru mic	2
FR pozitiv si AcantiCCP pozitivi in titru mare	3
<b>C. Reactanti de faza acuta (cel putin un test este necesar pentru diagnostic)</b>	
CRP si VSH normale	0
CRP si VSH crescute	1
<b>D. Durata simptomelor</b>	
<6 saptamani	0
>6saptamani	1

## 2.1. Evaluarea activității bolii

Evaluarea activității bolii se face prin calcularea unui indice cumulativ numit scorul activității bolii (DAS)

### Indicele cumulativ DAS 28 cu 4 variabile:

1. NAD: numarul articulatiilor dureroase;
2. NAT: numarul articulatiilor tumefiate;
3. VAS: scala analoga vizuala (mm) pentru evaluarea globala a activitatii bolii, de catre pacient ;
4. VSH (la 1 h) sau CRP cantitativ , calculat conform fisei de evaluare, tinandu-se cont de urmatoarele semnificatii :

- 4.1.  $DAS\ 28 \leq 2,6$  = remisiune
- 4.2.  $DAS\ 28 > 2,6$  si  $\leq 3,2$  = activitate scazuta
- 4.3.  $DAS\ 28 > 3,2$  si  $< 5,1$  = activitate medie
- 4.4.  $DAS\ 28 \geq 5,1$  = activitate intensa.

## 2.2. Poliartrita reumatoidă severă, activă

Reprezintă o formă severă de poliartă reumatoidă, cu un scor al activității bolii  $DAS > 5.1$  care în ciuda tratamentului administrat, prezintă cel puțin: **5 sau mai multe articulatii cu sinovita activa** (articulatii dureroase si tumefiate) + **2 din urmatoarele 3 criterii:**

- a. redoare matinala peste 60 minute

b. VSH > 28 mm la o ora

c. proteina C reactiva de 3 ori valoarea normală (determinata cantitativ, nu se admit evaluari calitative sau semicantitative).

### 2.3. Factori de prognostic nefavorabil:

Sunt considerati factori de prognostic nefavorabil următorii:

1. vârsta tânără la debut (<45ani),
2. un titru înalt al factorilor reumatoizi sau al Ac anti CCP (de peste 10 ori valoarea normala)
3. valori mari al reactanților de fază acută (PCR sau VSH) (PCR >3 ori valoarea N sau VSH >28 mm/1h),,
4. numărul mare de articulații tumefiate (>5 articulatii tumefiate),
5. eroziuni dovedite radiologic (radiografie maini atasata)
6. status funcțional alterat (HAQ peste 1,5),
  - prezența manifestărilor extraarticulare (nodulii reumatoizi, sindrom Felty sau vasculita).

### 2.4. Evaluarea eficienței terapiei

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de raspuns la terapie si poate incadra cazul ca non responder sau partial responder la tratamentul administrat.

Cazul este considerat ca **non responder / partial responder** daca dupa 24 saptamani de tratament DAS 28 ramane >3,2 sau scade cu mai puțin de 1,2 fata de evaluarea anterioara. O valoare a DAS 28 ≤ 3,2 este echivalent cu **responder**, semnificand boala cu activitate scazuta.

În cazul în care medicul curant constata lipsa de raspuns la tratamentul administrat sau aparitia unei reactii adverse care sa impuna oprirea tratamentului, acesta poate recomanda modificarea schemei terapeutice înainte de implinirea celor 24 de saptamani prevazute pentru evaluarea uzuala de eficacitate.

## 3. Tratament

### A. Tratamentul remisiv

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

Cele mai utilizate terapii remisive sunt reprezentate de:

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

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

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

-Hydroxychloroquinum - 400 mg/zi;

-Ciclosporinum 3 - 5 mg/kgc/zi;

-Azathioprinum 100 mg/zi;

-Săruri de Aur - 50 mg/săptămână.

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

În funcție de evoluția monitorizată clinic și biologic (lunar sau cel puțin o dată la fiecare 12 săptămâni), medicul curant va modifica schema de tratament utilizând DAS 28 ca indicator global de evoluție al afecțiunii.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la tratamentul remisiv clasic și decizia de a iniția terapiile biologice se face doar după încadrarea cazului ca non responder sau parțial responder documentată conform criteriilor prezentate la punctului 2.4.

## **B. Terapia biologică**

**B.1.** Criterii de includere a pacienților cu poliartrita reumatoidă în tratamentul cu agenți biologici (Infliximabum\*\*\*\*, Certolizumabum\*\*\*\*, Golimumabum\*\*\*\*, Abataceptum\*\*\*\*, Adalimumabum\*\*\*\*, Etanerceptum și Tocilizumabum\*\*\*\*).

Este necesară îndeplinirea cumulativă a următoarelor criterii:

**1.** Diagnostic cert de PR conform criteriilor EULAR 2013 prezentate la punctul 2.;

**2.** Pacienți cu poliartrita reumatoidă severă, activă (DAS > 5,1), conform criteriilor prezentate la punctul 2.2 sau pacientii cu poliartrita reumatoidă precoce (<3 ani) cu cel puțin 5 factori de prognostic nefavorabil (conform criteriilor prezentate la punctul 2.3.), dar cu activitate moderată a bolii (DAS>3,2).

**3.** Numai la cazurile de poliartrita reumatoidă care nu au răspuns la terapia remisivă standard a bolii (considerați non-responderi sau parțial responderi, conform criteriilor prezentate la punctul 2.4), corect administrată (atât ca doze, cât și ca durată a terapiei), respectiv după utilizarea a cel puțin 2 soluții terapeutice remisive standard, cu durata de minim 12 săptămâni fiecare, dintre care una este de obicei reprezentată de Methotrexatum, cu excepția cazurilor cu contraindicație la acest preparat, a cazurilor care nu tolerează acest tratament sau când acesta nu este disponibil pe piața farmaceutică.

## **B.2. Scheme terapeutice în tratamentul cu agenți biologici**

**- La pacienții la care sunt indeplinite criteriile mai sus prezentate, terapia cu agenți biologici se va iniția cu cel mai ieftin agent biologic comercializat în momentul deciziei ținându-se seama de criteriile de excludere și contraindicațiile fiecărui produs în parte.**

- Înaintea inițierii terapiei cu oricare dintre agenții biologici se va evalua riscul pacientului cu poliartrita reumatoidă de a dezvolta tuberculoza, în condițiile în care această populație are risc mare de TB. Evaluarea riscului va cuprinde anamneza, examen clinic, radiografie pulmonară și QUANTIFERON-u. În funcție de aspectul radiologic și rezultatul QUANTIFERONULUI poate fi necesară chimioprofilaxia după consult pneumoftiziologic prealabil. Terapia biologică se poate iniția după minim o lună de tratament profilactic. Se recomandă de asemenea și efectuarea screeningului pentru hepatite virale (AgHBs și Acanti VHC)

### **1. Infliximabum\*\*\*\***

#### **Doze:**

Infliximabum: se utilizează de regula asociat cu Methotrexatum, în doze de 3 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 și apoi la 2 și 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni. În caz de răspuns insuficient se poate crește treptat doza de infliximabum până la 10 mg/kgc sau se poate reduce intervalul dintre administrări până la 4-6 săptămâni.

#### **Monitorizarea tratamentului**

Tratamentul cu infliximabum este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie conform criteriului de ameliorare DAS 28 prezentat la punctul 2.1. și nu dezvoltă reacții adverse care să impună oprirea terapiei.

Evaluarea răspunsului la tratament se face la fiecare 12 săptămâni de tratament efectiv. Răspunsul la tratament este apreciat prin urmărirea indicelui DAS 28 prezentat la punctul 2.1., calculat conform fisei de evaluare.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la infliximabum și decizia de a trece la alt agent biologic se face doar după încadrarea cazului ca non responder sau parțial responder documentată conform criteriilor prezentate la punctului 2.4.

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

La pacienții non responderi la infliximabum sau care au dezvoltat o reacție adversă care să impună oprirea tratamentului, în baza unui referat medical justificativ, motivat cu documente medicale, medicul curant este singurul care poate propune schimbarea tratamentului cu un alt agent biologic (pe care pacientul nu l-a mai încercat), cu un preț mai mic sau cu agentul biologic al cărui preț este imediat superior față de infliximabum. Totodată, în situația în care medicul curant constată lipsa de răspuns la tratamentul administrat sau apariția unei reacții adverse care să impună oprirea tratamentului, acesta poate recomanda modificarea schemei terapeutice înainte de împlinirea celor 12 de săptămâni prevăzute pentru evaluarea uzuală de eficacitate.

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

#### **Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu infliximabum**

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

## **2. Etanerceptum \*\*\*\***

### **Doze:**

Etanerceptum se utilizează de regula asociat cu Methotrexatum în doze de 25 mg de 2 ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână

### **Monitorizarea tratamentului**

Tratamentul cu etanerceptum este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie conform criteriului de ameliorare DAS 28 prezentat la punctul 2.1. și nu dezvoltă reacții adverse care să impună oprirea terapiei.

Evaluarea răspunsului la tratament se face la fiecare 12 săptămâni de tratament efectiv. Răspunsul la tratament este apreciat prin urmărirea indicelui DAS 28 prezentat la punctul 2.1., calculat conform fisei de evaluare.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la etanerceptum și decizia de a trece la alt agent biologic se face doar după încadrarea cazului ca non responder sau parțial responder documentată conform criteriilor prezentate la punctului 2.4.

La pacienții non responderi la etanerceptum sau care au dezvoltat o reacție adversă care să impună oprirea tratamentului, în baza unui referat medical justificativ, motivat cu documente medicale, medicul curant este singurul care poate propune schimbarea tratamentului cu un alt agent biologic (pe care pacientul nu l-a mai încercat), cu un preț mai mic sau cu agentul biologic al cărui preț este imediat superior față de etanerceptum. Totodată, în situația în care medicul curant constată lipsa de răspuns la tratamentul administrat sau apariția unei reacții adverse care să impună oprirea tratamentului, acesta poate recomanda modificarea schemei terapeutice înainte de împlinirea celor 12 de săptămâni prevăzute pentru evaluarea uzuală de eficacitate.

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

### **Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu Etanerceptum**

1. pacienți cu infecții severe precum: stare septică, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste;
2. pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV);
3. antecedente de hipersensibilitate la infliximabum sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;
4. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;
5. sarcina/alăptarea;
6. afecțiuni maligne;

7. pacienți cu lupus sau sindroame asemănătoare lupusului;
8. orice contraindicații recunoscute ale DCI etanerceptum;
9. infecții virale cronice VHB datorită posibilității reactivării virale și se folosesc cu prudență la cei cu infecție cronică VHC, cu avizul și recomandarea terapeutică a medicului hepatolog/boli infecțioase și cu monitorizare atentă.

### **3. Adalimumabum\*\*\*\***

#### **Doze:**

Adalimumabum se utilizează de regula asociat cu Methotrexatum în doze de 40 mg o dată la 2 săptămâni, subcutanat. În cazul în care adalimumabum nu se folosește asociat cu Methotrexatum, medicul curant poate indica, funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv clasic.

#### **Monitorizarea tratamentului**

Tratamentul cu adalimumabum este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie conform criteriului de ameliorare DAS 28 prezentat la punctul 2.1. și nu dezvoltă reacții adverse care să impună oprirea terapiei.

Evaluarea răspunsului la tratament se face la fiecare 12 săptămâni de tratament efectiv. Răspunsul la tratament este apreciat prin urmărirea indicelui DAS 28 prezentat la punctul 2.1., calculat conform fișei de evaluare.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la adalimumabum și decizia de a trece la alt agent biologic se face doar după încadrarea cazului ca non responder sau parțial responder documentată conform criteriilor prezentate la punctului 2.4.

La pacienții non responderi la adalimumabum sau care au dezvoltat o reacție adversă care să impună oprirea tratamentului, în baza unui referat medical justificativ, motivat cu documente medicale, medicul curant este singurul care poate propune schimbarea tratamentului cu un alt agent biologic (pe care pacientul nu l-a mai încercat), cu un preț mai mic sau cu agentul biologic al cărui preț este imediat superior față de adalimumabum. Totodată, în situația în care medicul curant constată lipsa de răspuns la tratamentul administrat sau apariția unei reacții adverse care să impună oprirea tratamentului, acesta poate recomanda modificarea schemei terapeutice înainte de împlinirea celor 12 de săptămâni prevăzute pentru evaluarea uzuală de eficacitate.

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

#### **Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu Adalimumabum**

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

#### **4. Golimumabum \*\*\*\***

##### **Doze:**

Golimumabum se utilizează de regula asociat cu Methotrexatum în doze de 50mg o dată pe luna injectabil subcutanat. În cazul în care adalimumabum nu se folosește asociat cu Methotrexatum, medicul curant poate indica, funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv clasic.

##### **Monitorizarea tratamentului**

Tratamentul cu golimumabum este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie conform criteriului de ameliorare DAS 28 prezentat la punctul 2.1. și nu dezvoltă reacții adverse care să impună oprirea terapiei.

Evaluarea răspunsului la tratament se face la fiecare 12 săptămâni de tratament efectiv. Răspunsul la tratament este apreciat prin urmărirea indicelui DAS 28 prezentat la punctul 2.1., calculat conform fisei de evaluare.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la golimumabum și decizia de a trece la alt agent biologic se face doar după încadrarea cazului ca non responder sau parțial responder documentată conform criteriilor prezentate la punctului 2.4.

La pacienții non responderi la golimumabum sau care au dezvoltat o reacție adversă care să impună oprirea tratamentului, în baza unui referat medical justificativ, motivat cu documente medicale, medicul curant este singurul care poate propune schimbarea tratamentului cu un alt agent biologic (pe care pacientul nu l-a mai încercat), cu un preț mai mic sau cu agentul biologic al cărui preț este imediat superior față de golimumabum. Totodată, în situația în care medicul curant constată lipsa de răspuns la tratamentul administrat sau apariția unei reacții adverse care să impună oprirea tratamentului, acesta poate recomanda modificarea schemei terapeutice înainte de împlinirea celor 12 de săptămâni prevăzute pentru evaluarea uzuală de eficacitate.

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

##### **Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu Golimumabum**

1. pacienți cu infecții severe precum: stare septică, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste;
2. pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV);
3. antecedente de hipersensibilitate la golimumabum sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;
4. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;
5. Copii cu vârsta între 0-17 ani
6. afecțiuni maligne;
7. pacienți cu lupus sau sindroame asemănătoare lupusului;
8. orice contraindicații recunoscute ale DCI golimumabum;
9. se folosesc cu prudență la cei cu infecție cronică VHC sau VHB cu avizul și recomandarea terapeutica a medicului hepatolog/boli infecțioase și cu monitorizare atentă.
10. prudență în sarcină

Pentru pacienții de vârstă fertilă, care doresc să procreze, terapia cu golimumabum poate fi considerată după o atentă evaluare a raportului risc- beneficiu din partea medicului curant și în cadrul unei echipe multidisciplinare de specialiști.

#### **5. Certolizumabum\*\*\*\***

##### **Doze:**

Certolizumabum se utilizează de regula asociat cu Methotrexatum în doze de 200mg x 2 subcutan la 0,2,4 săptămâni apoi 200mg subcutanat la 2 săptămâni. Atunci când este obținut răspunsul clinic, poate fi luată în considerare o doză de menținere alternativă de 400 mg o dată la 4 săptămâni

### **Monitorizarea tratamentului**

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

Tratamentul cu certolizumabum este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie conform criteriului de ameliorare DAS 28 prezentat la punctul 2.1. și nu dezvoltă reacții adverse care să impună oprirea terapiei.

Evaluarea răspunsului la tratament se face la fiecare 12 săptămâni de tratament efectiv. Răspunsul la tratament este apreciat prin urmărirea indicelui DAS 28 prezentat la punctul 2.1., calculat conform fișei de evaluare.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la certolizumabum și decizia de a trece la alt agent biologic se face doar după încadrarea cazului ca non responder sau parțial responder documentată conform criteriilor prezentate la punctului 2.4.

La pacienții non responderi la certolizumabum sau care au dezvoltat o reacție adversă care să impună oprirea tratamentului, în baza unui referat medical justificativ, motivat cu documente medicale, medicul curant este singurul care poate propune schimbarea tratamentului cu un alt agent biologic (pe care pacientul nu l-a mai încercat), cu un preț mai mic sau cu agentul biologic al cărui preț este imediat superior față de certolizumabum. Totodată, în situația în care medicul curant constată lipsa de răspuns la tratamentul administrat sau apariția unei reacții adverse care să impună oprirea tratamentului, acesta poate recomanda modificarea schemei terapeutice înainte de împlinirea celor 12 de săptămâni prevăzute pentru evaluarea uzuală de eficacitate.

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

### **Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu Certolizumabum**

1. pacienți cu infecții severe precum: stare septică, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste;
2. pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV);
3. antecedente de hipersensibilitate la golimumabum sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;
4. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;
5. Copii cu vârsta între 0-17 ani
6. afecțiuni maligne;
7. pacienți cu lupus sau sindroame asemănătoare lupusului;
8. orice contraindicații recunoscute ale DCI golimumabum;
9. se folosesc cu prudență la cei cu infecție cronică VHC sau VHB cu avizul și recomandarea terapeutică a medicului hepatolog/boli infecțioase și cu monitorizare atentă.
10. prudență în sarcină

Pentru pacienții de vârstă fertilă, care doresc să procreze, terapia cu certolizumabum poate fi considerată după o atentă evaluare a raportului risc-beneficiu din partea medicului curant și în cadrul unei echipe multidisciplinare de specialiști.

### **6.Abataceptum\*\*\*\***



**Doze:**

Abataceptum se utilizează de regula asociat cu Methotrexatum sub forma de perfuzie intravenoasă cu durată de 30 minute la doza specificată în Tabelul I. După administrarea inițială, trebuie administrat la 2 și la 4 săptămâni după prima perfuzie, apoi la interval de 4 săptămâni.

Administrarea Abatacept s.c. **poate fi începută cu sau fără o doză de încărcare administrată intravenos (i.v.)**. Abatacept s.c. trebuie administrat săptămânal în doză de 125 mg sub formă de injecție subcutanată indiferent de greutatea corporală. Dacă se administrează o singură perfuzie i.v. pentru începerea tratamentului (o doză de încărcare administrată i.v. înainte administrării s.c.), prima injecție subcutanată cu abatacept în doză de 125 mg trebuie administrată în decurs de o zi de la perfuzia i.v., urmată de injecții s.c. săptămânale cu abatacept în doză de 125 mg.

Pacienților care trec de la administrarea intravenoasă la administrarea subcutanată a tratamentului cu ORENCIA trebuie să li se administreze prima doză pe cale subcutanată în locul următoarei doze programate pe cale intravenoasă.

Nu este necesară ajustarea dozei când se folosește în asociere cu altele medicamente remisive modificatoare de boala, corticosteroizi, salicilați, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) ori analgezice.

Posologia dozei de încărcare administrată intravenos este specificată în Tabelul I (pentru Abatacept 250 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă)

Greutatea corporală a pacientului	Doza	Număr de flacoane*
< 60 kg	500 mg	2
≥ 60 kg și ≤ 100 kg	750 mg	3
>100 kg	1000 mg	4
*Fiecare flacon furnizează 250 mg de abataceptum pentru administrare		

**Monitorizarea tratamentului**

Tratamentul cu abataceptum este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie conform criteriului de ameliorare DAS 28 prezentat la punctul 2.1. și nu dezvoltă reacții adverse care să impună oprirea terapiei.

Evaluarea răspunsului la tratament se face la fiecare 12 săptămâni de tratament efectiv. Răspunsul la tratament este apreciat prin urmărirea indicelui DAS 28 prezentat la punctul 2.1., calculat conform fișei de evaluare.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la abataceptum și decizia de a trece la alt agent biologic se face doar după încadrarea cazului ca non responder sau parțial responder documentată conform criteriilor prezentate la punctului 2.4.

La pacienții non responderi la abataceptum sau care au dezvoltat o reacție adversă care să impună oprirea tratamentului, în baza unui referat medical justificativ, motivat cu documente medicale, medicul curant este singurul care poate propune schimbarea tratamentului cu un alt agent biologic (pe care pacientul nu l-a mai încercat), cu un preț mai mic sau cu agentul biologic al cărui preț este imediat superior față de abataceptum. Totodată, în situația în care medicul curant constată lipsa de răspuns la tratamentul administrat sau apariția unei reacții adverse care să impună oprirea tratamentului, acesta poate recomanda modificarea schemei terapeutice înainte de împlinirea celor 12 de săptămâni prevăzute pentru evaluarea uzuală de eficacitate.

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

### **Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu Certolizumabum**

1. pacienți cu infecții severe precum: stare septică, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste;
2. antecedente de hipersensibilitate la abataceptum sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;

### **7.Rituximabum\*\*\*\***

#### **Criterii de includere:**

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

#### **Doze:**

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

#### **Monitorizarea tratamentului**

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

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

- există o boală activă reziduală (DAS 28  $\geq 3,2$ ), sau
- se produce o reactivare a bolii (creșterea DAS28 cu  $\geq 1,2$ ).

Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu Rituximabum:

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

### **8.Tocilizumabum\*\*\*\***

#### **Doze:**

Tocilizumabum se administrează intravenos în perfuzii lunare în doză de 8 mg/kg (fără a se depăși doza totală de 800 mg/PEV), timp de o oră. Pentru alegerea dozei adecvate se vor folosi atât flacoanele concentrat pentru soluție perfuzabilă de 400mg/flacon cât și cele de

80mg/flacon. Astfel doza de 560mg necesara unui pacient de 70kg poate fi realizata prin folosirea unui flacon Tocilizumab 400mg si a 2 flacoane 80mg.

### **Monitorizarea tratamentului**

Tratamentul cu tocilizumabum este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie conform criteriului de ameliorare DAS 28 prezentat la punctul 2.1. și nu dezvoltă reacții adverse care să impună oprirea terapiei.

Evaluarea răspunsului la tratament se face la fiecare 12 săptămâni de tratament efectiv. Răspunsul la tratament este apreciat prin urmărirea indicelui DAS 28 prezentat la punctul 2.1., calculat conform fisei de evaluare.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la tocilizumabum și decizia de a trece la alt agent biologic se face doar după încadrarea cazului ca non responder sau parțial responder documentată conform criteriilor prezentate la punctului 2.4.

La pacienții non responderi la tocilizumabum sau care au dezvoltat o reacție adversă care să impună oprirea tratamentului, în baza unui referat medical justificativ, motivat cu documente medicale, medicul curant este singurul care poate propune schimbarea tratamentului cu un alt agent biologic (pe care pacientul nu l-a mai încercat), cu un preț mai mic sau cu agentul biologic al cărui preț este imediat superior față de tocilizumabum. Totodată, în situația în care medicul curant constată lipsa de răspuns la tratamentul administrat sau apariția unei reacții adverse care să impună oprirea tratamentului, acesta poate recomanda modificarea schemei terapeutice înainte de împlinirea celor 12 de săptămâni prevăzute pentru evaluarea uzuală de eficacitate.

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

### **Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu Tocilizumabum**

1. pacienți cu infecții severe precum: stare septică, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste;
2. antecedente de hipersensibilitate la tocilizumab sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;

### **4.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 în tratamentul ambulatoriu, cu sau fără contribuție personală, pe baza de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, completează personal în RNPPR (Registrul Național al Pacienților cu Poliartrita Reumatoidă) și semnează electronic fișa pacientului care conține date despre: diagnosticul cert de poliartrita reumatoidă după criteriile ACR; istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare – preparate, doze, evoluție sub tratament, data inițierii și data opririi tratamentului); recomandarea tratamentului cu agenți biologici (justificare); starea clinică (număr de articulații dureroase/tumefiate, redoare matinală, deficiente funcționale) și nivelul reactanților de fază acută a inflamației (VSH, CRP cantitativ), avizul medicului pneumolog. Scala analogă vizuală (VAS) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient este completată direct de pacient pe fișă, acesta semnând și datând personal.

Consimțământul informat, copia după actul de identitate al pacientului/pacientei, dovada calității de asigurat, scala VAS, dosarul completat și semnat în format electronic sunt trimise prin email către Comisia Națională de Evaluare a Terapiilor Biologice și către Casa Asiguraților de Sănătate care decontează tratamentul pacientului

***Pentru inițierea terapiei biologice se impune certificarea de către un medic în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (București, Iași, Cluj, Targu Mures, Constanta, Craiova, Timisoara) a diagnosticului, a gradului de activitate al bolii și a***

***necesitatii instituirii tratamentului biologic. In acest sens, la dosarul de initiere a terapiei biologice se va anexa copia biletului de externare semnat si parafat de un medic în specialitatea reumatologie si avizat de seful de sectie al clinicii universitare sau al centrului de reumatologie.***

Medicul curant care intocmeste integral dosarul poarta intreaga raspundere pentru corectitudinea informatiilor medicale furnizate, avand obligatia de a pastra copii dupa documentele sursa ale pacientului si a le pune la dispozitia Comisiei de experti de la nivelul Casei Nationale de Asigurari de Sanatate, la solicitarea acesteia. Va fi asigurat permanent caracterul confidential al informatiei despre pacient. Medicul curant va solicita pacientului sa semneze o declaratie de consimtamant privind tratamentul aplicat.

**Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr.146 cod (N028F); DCI****PALIPERIDONUM****DCI PALIPERIDONUM****I. Definiția afecțiunii**

Schizofrenia este o psihoză care afectează persoane de vârstă tânără și se caracterizează prin afectarea semnificativă a funcțiilor psihice (gândire, afectivitate, percepție, voința și activitate), a insight-ului, cu consecințe asupra funcționării pacientului. Evoluția bolii este cronică necesitând tratament pe toată durata vieții.

**II. Stadializarea afecțiunii**

Perioada de debut: debut acut, subacut și insidios (lent)

Recăderi - episoade psihotice cu durată tot mai lungă

Faza de remisiune defectivă interepisodică

Schizofrenia reziduală (cronicizată)

**III. Criterii diagnostic pentru schizofrenie (criteriile ICD-10)**

Pacienți aflați la debutul bolii

Schizofrenia cu simptome pozitive, negative, agresivitate,

Tratamentul de întreținere al schizofreniei

**IV. Alternative terapeutice** antipsihotice atipice: amisulpridum, aripiprazolum, clozapinum, olanzapinum, quetiapinum, paliperidonum, risperidonum, sertindolum, ziprasidonum.

**V. Forme farmaceutice****1. Comprimate cu eliberare prelungită**

**Indicatie:** în tratamentul schizofreniei la adulți și adolescenți cu vârsta de 15 ani și peste.

**Doze:** 3 mg până la 6 mg, o dată pe zi. Doza maxima este de 6 mg/zi

Inițierea tratamentului la pacienții diagnosticați cu Schizofrenie trebuie făcută cu alternativa terapeutică cu prețul cel mai mic de decontare în momentul diagnosticului.

**2. Suspensie injectabilă cu eliberare prelungită.**

**Indicatie:** tratamentul de întreținere al schizofreniei la pacienții adulți stabiliți cu paliperidonă sau risperidonă.

**Doze:** Inițierea se face cu o doză de 150 mg în ziua 1 de tratament și o doză de 100 mg o săptămână mai târziu (ziua 8). Dozele de întreținere variază între 25 și 150 mg, doza medie de întreținere fiind de 75 mg.

**Tratament**

**La pacienții diagnosticați cu schizofrenie, terapia cu paliperidonum forma orală, se va iniția cu cel mai ieftin antipsihotic atipic comercializat în momentul deciziei, ținându-se seama de criteriile de excludere și contraindicațiile fiecărui produs în parte.**

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la antipsihoticele atipice și decizia de a trece la alt antipsihotic atipic se face doar după încadrarea cazului ca non responder

La pacienții non responderi la un antipsihotic atipic sau care au dezvoltat o reacție adversă care să impună oprirea tratamentului, medicul curant este singurul care poate propune schimbarea tratamentului cu un alt antipsihotic atipic (pe care pacientul nu l-a mai încercat), cu un preț mai mic sau cu antipsihoticul atipic al cărui preț este imediat superior față de cel utilizat.

Din rațiuni economice, la pacienții non responderi la risperidona forma farmaceutica suspensie injectabilă cu eliberare prelungită sau care au dezvoltat o reacție adversă care să impună oprirea tratamentului, medicul curant nu poate propune schimbarea tratamentului cu paliperidona forma injectabilă cu eliberare prelungită. În acest caz medicul poate propune schimbarea tratamentului cu un alt antipsihotic atipic (pe care pacientul nu l-a mai încercat), cu un preț mai mic sau cu antipsihoticul atipic al cărui preț este imediat superior față de risperidonă.

**Perioada de tratament:**

După primul episod: 1-3 ani

După al doilea episod 5 ani

După al treilea episod se poate vorbi de tratament cronic pe viață

**V. Monitorizarea tratamentului**

Evaluarea periodică trebuie făcută la cel mult trei luni și urmărește răspunsul simptomatologiei psihotice prin interviuri și examene psihiatrice repetate, explorări clinice și paraclinice pentru surprinderea eventualelor efecte secundare (examen obiectiv, curba ponderală, valoarea TA, EKG, probe biochimice).

Condiții de scădere a dozelor: remisiunea simptomatologiei psihotice, administrarea dozelor eficiente timp suficient de îndelungat după ameliorarea clinică, scădere treptată în condițiile monitorizării atente a evoluției

**VI. Criterii de excludere din tratament**

Intoleranța la medicament (hipersensibilitate).

Posibilele reacții extrapiramidale pot fi corectate cu antiparkinsoniene.

În cazul lipsei de răspuns se recurge la modificarea dozelor sau la înlocuirea antipsihoticului cu alt antipsihotic atipic: amisulpridum, aripiprazolum, clozapinum, olanzapinum, quetiapinum, risperidonum, sertindolum, ziprasidonum.

Alegerea antipsihoticului de înlocuire precum și stabilirea dozelor se face în funcție de limitările bugetare, în funcție de caracteristicile afecțiunii, a particularităților psihice și fizice ale pacientului, a comorbidității somatice a tratamentelor anterioare și a răspunsului terapeutic la acestea precum și a complianței pacientului.

**VII. Reluarea tratamentului** se va face ori de câte ori este nevoie, la fiecare recădere ținând cont că pacientul schizofren este un pacient dificil și noncompliant terapeutic în proporție semnificativă.

**VIII. Prescriptori:** Medici din specialitatea psihiatrie pentru ambele forme și medici din specialitatea psihiatrie pediatrică/ neuropsihiatrie infantilă doar pentru forma orală.

## Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr.184 cod (A10BH03); DCI SAXAGLIPTINUM

### DCI: SAXAGLIPTINĂ

#### II. Criterii de includere în tratamentul specific:

Saxagliptina este indicată la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste, diagnosticați cu T2DM în vederea ameliorării controlului glicemic

##### 1. în terapia orală dublă în asociere cu:

- metformin, atunci când monoterapia cu metformin, împreună cu dieta și exercițiile fizice, nu asigură un control glicemic optim.
- o sulfoniluree, atunci când monoterapia cu sulfoniluree, împreună cu măsurile de optimizare a stilului de viață nu asigură un control adecvat al glicemiei la pacienții la care administrarea de metformin este considerată inadecvată.

#### II. Doze și mod de administrare

Doza recomandată de Saxagliptina este de 5 mg administrată o dată pe zi. Comprimatele de Saxagliptina nu trebuie divizate. În cazul administrării Saxagliptina în asociere cu o sulfoniluree, poate fi necesară reducerea dozelor de sulfonilureice, în scopul reducerii riscului de hipoglicemie.

#### III. Monitorizarea tratamentului

- de către medicul specialist diabetolog/ competență în diabet, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici;
- clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică
- paraclinic: parametri de echilibru metabolic (glicemie bazală și postprandială în funcție de fiecare caz în parte), HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, parametrii funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

#### IV. Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți, antecedente de reacție de hipersensibilitate gravă, inclusiv reacție anafilactică, șoc anafilactic și angioedem la administrarea oricărui inhibitor de DDP4.

## **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

**Generale.** Saxagliptina nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

**Pancreatită.** După punerea pe piață a saxagliptinului s-au raportat spontan cazuri de reacții adverse de tipul pancreatitei acute. Pacienții trebuie informați cu privire la simptomul caracteristic al pancreatitei acute: durere abdominală persistentă, severă.

**Insuficiență renală.** Este recomandată ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă. Saxagliptinul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă și nu este recomandată utilizarea la pacienții cu boală renală în stadiul terminal.

**Insuficiență hepatică.** Saxagliptinul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și nu este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

**Vârstnici.** Experiența la pacienții cu vârsta de minimum 75 ani este foarte limitată și este necesară precauție în cazul tratamentului la această grupă de pacienți.

**VI. Retratament.** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu saxagliptină va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist/competență diabet, la fiecare caz în parte.

**VII. Prescriptori.** Medici diabetologi, alți medici specialiști cu competență în diabet.



## **Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr.185 cod (A10BX09); DCI DAPAGLIFOZINUM**

### **DCI: DAPAGLIFOZINĂ**

#### **I. Criterii de includere in tratamentul specific**

Dapagliflozin este indicat la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste, cu T2DM pentru ameliorarea controlului glicemic

#### **tratament adjuvant asociat (dubla terapie)**

- în asociere cu metformin, sulfoniluree, insulina, atunci când acestea, împreună cu măsurile ce vizează optimizarea stilului de viață, nu asigură un control glicemic corespunzător

#### **II. Doze și mod de administrare**

Doza recomandată de dapagliflozin este de 10 mg administrată o dată pe zi, ca tratament adjuvant asociat terapiei hipoglicemiante menționate anterior. Atunci când dapagliflozin este utilizat în asociere cu insulină sau un secretagog al insulinei, cum este o sulfoniluree, se poate lua în considerare utilizarea unei doze mai mici de insulină sau de secretagog al insulinei pentru a reduce riscul hipoglicemiei

#### **III. Monitorizarea tratamentului**

- de către medicul specialist diabetolog/ competență în diabet, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici.
- clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică
- paraclinic: parametri de echilibru metabolic (glicemie bazală și postprandială în funcție de fiecare caz în parte), HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, parametrii funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

#### **IV. Contraindicații**

Dapagliflozin este contraindicată la pacienți cu hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți.

#### **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

**Generale.** Dapagliflozin nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

**Insuficiență renală.** Eficacitatea dapagliflozin este dependentă de funcția renală, iar eficacitatea este redusă la pacienții care au insuficiență renală moderată și probabil absentă la pacienții cu insuficiență renală severă. Din grupul subiecților cu insuficiență renală moderată o proporție mai mare de subiecți tratați cu dapagliflozin a avut reacții adverse legate de creșterea concentrației plasmatică a creatininei, fosforului, hormonului paratiroidian și hipotensiune arterială, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo. Utilizarea Dapagliflozin nu este recomandată la pacienți cu insuficiență renală moderată până la severă. Se recomandă monitorizarea funcției renale înainte de inițierea tratamentului cu dapagliflozin și apoi cel puțin o dată pe an înainte de inițierea tratamentului concomitent cu medicamente care pot reduce funcția renală și apoi periodic, în cazul unei funcții renale apropiată de stadiul moderat al insuficienței renale, de cel puțin 2-4 ori pe an. Dacă funcția renală scade sub  $\text{ClCr} < 60 \text{ ml/min}$  sau  $\text{RFGe} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , tratamentul cu dapagliflozin trebuie întrerupt.

**Insuficiența hepatică.** Experiența obținută din studiile clinice efectuate la pacienții cu insuficiență hepatică este limitată.

**VI. Retratament:** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu saxagliptină va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist/competență diabet, la fiecare caz în parte.

**VII. Prescriptori:** medici diabetologi, alți medici specialiști cu competență în diabet.

## Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr.186 cod (A10BD07); DCI COMBINAȚII (SITAGLIPTINUM+METFORMINUM)

### DCI: SITAGLIPTINĂ și METFORMIN

#### II. Criterii de includere in tratamentul specific:

Combi-nația sitagliptina+metformin este indicată la pacienții adulți, diagnosticați cu T2DM în vederea ameliorării controlului glicemic:

- la pacienții controlați inadecvat doar prin optimizarea stilului de viață, pacienți controlați inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin în monoterapie sau la cei care au fost deja tratați cu asocierea dintre sitagliptin și metformin.

#### II. Doze și mod de administrare

Doza tratamentului antihiperglicemic cu Combi-nația sitagliptina+metformin trebuie individualizată în funcție de regimul actual al pacientului, eficacitate și tolerabilitate, fără a se depăși doza zilnică maximă recomandată de 100 mg sitagliptin.

#### III. Monitorizarea tratamentului:

- de catre medicul specialist diabetolog/ competență în diabet, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici;
- clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică
- paraclinic: parametri de echilibru metabolic (glicemie bazală și postprandială în funcție de fiecare caz in parte), HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, parametri funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

#### IV. Contraindicații

Combi-nația sitagliptina+metformin este contraindicat la pacienți cu hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți, cetoacidoză diabetică, precomă diabetică, insuficiență renală moderată și severă, condiții acute cu potențial de alterare a funcției renale, boală acută sau cronică, care ar putea determina hipoxie tisulară, insuficiență hepatică, intoxicație alcoolică acută, alcoolism, alăptare.

#### V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

**Generale.** Combinația sitagliptina+metformin nu trebuie utilizată la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

**Pancreatită.** După punerea pe piață au fost raportate spontan reacții adverse de pancreatită acută. Pacienții trebuie informați despre simptomul caracteristic al pancreatitei acute: durere abdominală severă, persistentă.

**Insuficiență renală.** Metforminul și sitagliptinul sunt cunoscute a fi excretate prin rinichi în mod substanțial. Acidoza lactică asociată cu metformin se intensifică cu gradul de afectare al funcției renale, de aceea, concentrațiile serice de creatinină trebuie determinate cu regularitate: cel puțin o dată pe an la pacienții cu funcție renală normală, cel puțin de două până la patru ori pe an la pacienții cu valori ale creatininei serice la sau peste limita superioară a valorilor normale și la pacienții vârstnici.

**VI. Retratament:** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu saxagliptină va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist/competență diabet, la fiecare caz în parte.

**VII. Prescriptori:** medici diabetologi, alți medici specialiști cu competență în diabet.

## **Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr.187 cod (A10BD10); DCI COMBINAȚII (SAXAGLIPTINUM+METFORMINUM)**

**DCI: SAXAGLIPTINĂ și METFORMIN (numai concentrația 2,5mg/1000mg)**

### **II. Criterii de includere in tratamentul specific:**

Combi-nația saxaglitina+metformin este indicata la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste, diagnosticați cu T2DM în vederea ameliorării controlului glicemic la cei inadecvat controlați cu doza maximă tolerată de metformin în monoterapie sau la cei care sunt deja tratați cu combinația de saxagliptin și metformin sub formă de comprimate separate.

### **II. Doze și mod de administrare**

Doza din combinația saxaglitina+metformin trebuie să asigure saxagliptin 2,5 mg de două ori pe zi (o doză zilnică totală de 5 mg).

### **III. Monitorizarea tratamentului**

- de catre medicul specialist diabetolog/competență în diabet, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici
- clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică
- paraclinic: parametri de echilibru metabolic (glicemie bazală și postprandială în funcție de fiecare caz in parte), HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, parametri funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

### **IV. Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți, antecedente de reacție de hipersensibilitate gravă, inclusiv reacție anafilactică, șoc anafilactic și angioedem la administrarea oricărui inhibitor de DDP4, cetoacidoză diabetică, pre-comă diabetică, insuficiență renală moderată și severă (clearance al creatininei<60 ml/min), condiții medicale acute cu potențial de afectare a funcției renale (deshidratare, infecție severă, șoc), suferință acută sau cronică ce poate determina hipoxie tisulară,insuficiență hepatică, intoxicație acută cu alcool etilic, alcoolism, alăptare.

## **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

**Generale.** Combinația saxaglitina+metformin nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

**Pancreatită.** După punerea pe piață a saxagliptinului s-au raportat spontan cazuri de reacții adverse de tipul pancreatitei acute. Pacienții trebuie informați cu privire la simptomul caracteristic al pancreatitei acute: durere abdominală persistentă, severă.

**Insuficiență renală.** Deoarece metforminul este excretat renal, concentrațiile serice de creatinină trebuie determinate în mod regulat: cel puțin o dată pe an la pacienții cu funcție renală normală și de cel puțin două până la patru ori pe an la pacienții cu concentrații plasmatice ale creatininei la sau peste limita superioară a normalului și la pacienții vârstnici. Este recomandată ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă. Saxagliptinul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă și nu este recomandată utilizarea la pacienții cu boală renală în stadiul terminal.

**Vârstnici.** Experiența cu saxagliptin la pacienții cu vârsta de 75 de ani și peste este foarte limitată, fiind nevoie de precauție în tratamentul acestei grupe

**VI. Retratament:** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu saxagliptină va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist/competență diabet, la fiecare caz în parte.

**VII. Prescriptori:** medici diabetologi, alți medici specialiști cu competență în diabet.

## Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr.188 cod (R03AC18); DCI INDACATEROLUM

### DCI: INDACATEROLUM

#### 1. Definiție

Bronopneumonia obstructivă cronică se caracterizează prin obstrucția căilor aeriene care este de regulă progresivă, nu este complet reversibilă și nu se modifică marcat în decursul mai multor luni.

#### 2. Indicații:

Indacaterolum este indicat ca tratament bronhodilatator de întreținere, pentru ameliorarea simptomelor la pacienții adulți cu boală pulmonară obstructivă cronică

#### 3. Criterii de includere a pacienților

Diagnosticul de bronhopneumonie cronică obstructivă

##### 1. Clinic

##### a. Tuse

- cronică: minim trei luni pe an, doi ani consecutiv = diagnostic de bronșită cronică,
- deseori productivă, cu spută mucoasă și uneori mucopurulentă
- predominant matinală ("toaleta bronică")

##### b. - Dispnee

- simptomul central în BPOC
- apare inițial la eforturi mari: alergat, cărat greutăți mari, muncă fizică grea;
- pacientul nu mai poate face aceleași eforturi ca persoanele de aceeași vârstă cu el

##### c. Examenul fizic

- obezitate sau hipoponderalitate
- semne de obstrucție: expir prelungit (durata auscultatorie a expirului este egală sau mai lungă decât a inspirului), raluri sibilante și ronflante, expir cu buzele ținute
- semne de hiperinflație: torace "în butoi" (diametru anteroposterior mărit),
- hipersonoritate la percuție, diminuarea murmurului vezicular, atenuarea zgomotelor cardiace
- semne de cord pulmonar cronic: galop drept, edeme gambiere (până la anasarcă),
- hepatomegalie de stază, jugulare turgescente
- semne de insuficiență respiratorie: cianoză centrală, flapping tremor, alterarea stării de conștiință

#### 2. Spirometric.

Obstrucția căilor aeriene este definită ca:

- VEMS < 80% din valoarea prezisă și

- VEMS/CVF < 70% din valoarea prezisă  
VEMS - volum expirator maxim în prima secundă  
CVF - capacitate vitală forțată

#### 4. Inițierea tratamentului și doze

Indacaterolum este indicat ca tratament bronhodilatator de întreținere. Întrucât schema terapeutică cu indacaterolum este mai ieftină decât cea cu tiotropiu, la pacienții naivi care nu au fost tratați anteriori cu beta2 adrenergice și antimuscarinice cu durată foarte lungă de acțiune, tratamentul se inițiază cu indacaterolum, iar doza recomandată reprezintă inhalarea conținutului unei capsule de 150 micrograme, o dată pe zi, utilizând inhalatorul. Doza trebuie crescută numai la recomandarea medicului. O doză de 300 micrograme, o dată pe zi, este recomandată în special la pacienții cu BPOC severă. Doza maximă recomandată este de 300 micrograme, o dată pe zi.

#### 5. Monitorizarea tratamentului

Se face pe baza semnelor clinice și spirometrie

#### 6. Întreruperea tratamentului

- Apariția semnelor de hipersensibilitate: reacții alergice, angioedem (inclusive dificultăți la respirație sau înghițire, umflare a limbii, buzelor și feței), urticarie sau erupții cutanate
- Bronhospasm paradoxal
- Agravarea bolii
- Apariția efectelor sistemice.
- Apariția efectelor cardiovasculare: creșterea alurii ventriculare, a tensiunii arteriale, semne EKG (aplatizarea undei T, prelungirea intervalului QT, subdenivelarea segmentului QT)
- Hipokaliemie semnificativă care pot genera reacții cardiovasculare
- Hiperglicemie semnificativă în special la pacienții cu diabet zaharat.

#### 7. Prescriptori

Medici din specialitatea pneumologie



**Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr.189 cod (R03BB06); DCI  
GLICOPIRONIUM**

DCI: GLICOPIRONIUM

8. Definiție

Bronopneumonia obstructivă cronică se caracterizează prin obstrucția căilor aeriene care este de regulă progresivă, nu este complet reversibilă și nu se modifică marcat în decursul mai multor luni.

9. Indicații:

Glicopironium este indicat ca tratament bronhodilatator de întreținere, pentru ameliorarea simptomelor la pacienții adulți cu boală pulmonară obstructivă cronică

10. Criterii de includere a pacienților

Diagnosticul de bronhopneumonie cronică obstructivă

3. Clinic

a. Tuse

- cronică: minim trei luni pe an, doi ani consecutiv = diagnostic de bronșită cronică,
- deseori productivă, cu spută mucoasă și uneori mucopurulentă
- predominant matinală ("toaleta bronică")

b. - Dispnee

- simptomul central în BPOC
- apare inițial la eforturi mari: alergat, cărat greutate mari, muncă fizică grea;
- pacientul nu mai poate face aceleași eforturi ca persoanele de aceeași vârstă cu el

c. Examenul fizic

- obezitate sau hipoponderalitate
- semne de obstrucție: expir prelungit (durata auscultatorie a expirului este egală sau mai lungă decât a inspirului), raluri sibilante și ronflante, expir cu buzele ținute
- semne de hiperinflație: torace "în butoi" (diametru anteroposterior mărit),
- hipersonoritate la percuție, diminuarea murmurului vezicular, atenuarea zgomotelor cardiace
- semne de cord pulmonar cronic: galop drept, edeme gambiere (până la anasarcă),
- hepatomegalie de stază, jugulare turgescente
- semne de insuficiență respiratorie: cianoză centrală, flapping tremor, alterarea stării de conștiință

**4. Spirometric.**

Obstrucția căilor aeriene este definită ca:

- VEMS < 80% din valoarea prezisă și

- VEMS/CVF < 70% din valoarea prezisă
- VEMS - volum expirator maxim în prima secundă  
CVF - capacitate vitală forțată

#### 11. Inițierea tratamentului si doze

Glicopiriniu este indicat ca tratament bronhodilatator de întreținere. Intrucat schema terapeutică cu glicopiriniu este mai ieftină decât cea cu tiotropiu, la pacienții naivi care nu au fost tratați anteriori cu antimuscarinice cu durata foarte lungă de acțiune, tratamentul se inițiază cu glicopiriniu, iar doza recomandată constă în inhalarea conținutului unei capsule, o dată pe zi, utilizând inhalatorul.

#### 12. Monitorizarea tratamentului

Se face pe baza semnelor clinice si spirometrie

#### 13. Intreruperea tratamentului

- Apariția semnelor de hipersensibilitate: reacții alergice, angioedem (inclusive dificultăți la respirație sau înghițire, umflare a limbii, buzelor și feței), urticarie sau erupții cutanate
- Bronhospasm paradoxal
- Efecte anticolinergice

#### 14. Prescriptori

Medici din specialitatea pneumologie

## Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr.190 cod (B03XA03); DCI METOXI-POLIETILENGLICOL EPOETINA BETA

### DCI: Metoxi-poliетен glicol epoetinum beta

#### **Indicații**

Tratamentul anemiei (hemoglobină sub 11g/dL) din Boala cronică de rinichi, dacă au fost excluse alte cauze ale anemiei și a fost atins echilibrul fierului optim pentru eritropoieză (ferritină serică peste 200 ng/mL și indice de saturare a transferinei peste 20%).

#### **Tratament**

##### **Obiectivul tratamentului**

Obiectivul tratamentului este menținerea hemoglobinei pacientului între 10 și 12g/dL, pentru a reduce simptomatologia asociată anemiei, a evita transfuziile, minimalizând în același timp riscul reacțiilor adverse (accident vascular cerebral, tromboza căii de abord vascular).

##### **Doze**

1. Doza inițială este de 0.6 mcg/kg odată la două săptămâni (bolnavii cu transplant sau cu diabet zaharat pot necesita doze mai mari), administrată subcutanat sau intravenos.
2. Ajustarea dozei se face în funcție de valorile hemoglobinei determinate din două în două săptămâni, până la atingerea hemoglobinei țintă:
  - a. dacă Hb crește cu mai mult de 1g/dL la 2 săptămâni, se reduce doza cu 25%;
  - b. dacă Hb crește cu mai puțin de 0,5g/dL la 2 săptămâni, se crește doza cu 25%;
  - c. dacă Hb crește cu 0,5-1g/dL la 2 săptămâni, doza de ASE nu se modifică.
3. După atingerea Hb țintă, doza de metoxipolietylenglicol epoetin beta trebuie redusă cu 25% pe lună până la doza de întreținere, respectiv doza minimă care asigură menținerea nivelului țintă al Hb (de regulă 30-50% din doza de inițiere). Administrarea se face pe cale subcutantată sau intravenoasă, o dată la două săptămâni sau o dată pe lună.
4. Doza de întreținere este continuată nedefinit, atât timp cât hemoglobina se menține între 11-12g/dL. Tratamentul cu metoxipolietylenglicol epoetin beta este întrerupt dacă:
  - a. media ultimelor trei determinări lunare ale hemoglobinei la bolnavi tratați cu metoxipolietylenglicol epoetin beta este mai mare de 13,5g/dL, iar bolnavul va fi monitorizat apoi lunar;
  - b. este diagnosticată anemie aplazică asociată epoetin: anemie severă (scăderea bruscă a hemoglobinei 0,5-1g/dL pe săptămână, neexplicată, în pofida continuării tratamentului cu ASE sau necesitatea administrării a 1-2 unități de masă eritrocitară pentru menținerea nivelului Hb), hiporegenerativă (scăderea numărului de reticulocite sub  $10 \times 10^9/L$ ) și hipoplazie sau aplazie exclusivă a seriei roșii (sub 5% eritroblaști, fără infiltrare la examenul măduvei osoase,

celularitate medulară normală, cu dovada blocării maturării precursorilor seriei roșii) și evidențierea anticorpilor serici blocanți anti-eritropoietină.

### **Monitorizare**

1. Hemoglobina trebuie monitorizată la două săptămâni până la atingerea dozei de întreținere și lunar după stabilirea dozei de întreținere.
2. Indicele de saturare a transferinei și feritina serică trebuie monitorizate la trei luni, pe toată durata tratamentului cu metoxipolietilenglicol epoetinum beta.

### ***Prescriptori***

Medici nefrologi.

### ***Condiții de prescriere***

Conform protocolului. Nu poate fi eliberat în regim de compensare prin farmacia cu circuit deschis bolnavilor dializați

## Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr.191 cod (B03XA03); DCI EPOETINUM ZETA

### DCI: Epoetin zeta

#### Indicații

Tratamentul anemiei (hemoglobină sub 11g/dL) din Boala cronică de rinichi, dacă au fost excluse alte cauze ale anemiei și a fost atins echilibrul fierului optim pentru eritropoieză (ferritină serică peste 200 ng/mL și indice de saturare a transferinei peste 20%) %).

Tratamentul anemiei și reducerea nevoilor transfuzionale la pacienți adulți tratați prin chimioterapie pentru tumori solide, limfoame maligne sau mieloame multiple

#### Tratament

##### Obiectivul tratamentului

Obiectivul tratamentului este menținerea hemoglobinei pacientului între 10 și 12g/dL, pentru a reduce simptomatologia asociată anemiei, a evita transfuziile, minimalizând în același timp, riscul reacțiilor adverse (accident vascular cerebral, tromboza căii de abord vascular).

#### Doze

##### Doza inițială

Este de 50 UI/kg de 3 ori pe săptămână, subcutanat sau intravenos la bolnavii hemodializați și la cei predializați, și de 50 UI/kg de 2 ori pe săptămână la bolnavii dializați peritoneal.

##### Ajustarea dozei

Se face în funcție de valorile hemoglobinei determinate din două în două săptămâni, până la atingerea hemoglobinei țintă:

1. dacă Hb crește cu mai mult de 1g/dL la 2 săptămâni, se reduce doza cu 50%;
2. dacă Hb crește cu mai puțin de 0,5g/dL la 2 săptămâni, se crește doza cu 50%;
3. dacă Hb crește cu 0,5-1g/dL la 2 săptămâni, doza de ASE nu se modifică.

Doza maximă nu trebuie să depășească 200 UI/kg de 3 ori pe săptămână.

##### Doza de întreținere

După atingerea Hb țintă, doza de ASE trebuie redusă până la doza de întreținere, respectiv doza minimă care asigură menținerea nivelului țintă al Hb, administrată subcutanat sau intravenos.

Doza săptămânală totală recomandată este între 75 și 300 UI/kg pentru bolnavii hemodializați, în 3 administrări pe săptămână. Pentru bolnavii dializați peritoneal, doza recomandată este între

25 și 50 UI/kg de 2 ori pe săptămână în 2 doze egale, iar pentru cei predializați, între 17 și 33 UI/kg de 3 ori pe săptămână.

### **Doza de întreținere**

Este continuată nedefinit, atât timp cât hemoglobina se menține între 11-12g/dL. Tratamentul cu epoetinum este întrerupt dacă:

1. media ultimelor trei determinări lunare ale hemoglobinei la bolnavi tratați cu epoetinum este mai mare de 13,5g/dL, iar bolnavul va fi monitorizat apoi lunar;
2. este diagnosticată anemie aplazică asociată epoetin: anemie severă (scăderea bruscă a hemoglobinei 0,5-1g/dL pe săptămână, neexplicată, în pofida continuării tratamentului cu ASE sau necesitatea administrării a 1-2 unități de masă eritrocitară pentru menținerea nivelului Hb), hiporegenerativă (scăderea numărului de reticulocite sub  $10 \times 10^9/L$ ) și hipoplazie sau aplazie exclusivă a seriei roșii (sub 5% eritroblaști, fără infiltrare la examenul măduvei osoase, celularitate medulară normală, cu dovada blocării maturării precursorilor seriei roșii) și evidențierea anticorpilor serici blocanți anti-eritropoietină.

### **Monitorizare**

1. Hemoglobina trebuie monitorizată la două săptămâni până la atingerea dozei de întreținere și lunar după stabilirea dozei de întreținere.
2. Indicele de saturare a transferinei și feritina serică trebuie monitorizate la trei luni, pe toată durata tratamentului cu epoetin.

### **Prescriptori**

Medici nefrologi.

### **Condiții de prescriere**

Conform protocolului. Nu poate fi eliberat în regim de compensare prin farmaciile cu circuit deschis bolnavilor dializați.