

# PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN SPONDILITA ANCHILOZANTĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI: ADALIMUMABUM, CERTOLIZUMABUM, ETANERCEPTUM (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM, INFILIXIMABUM (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR)

## I. Definiția afecțiunii

Spondilita anchilozantă (SA), care face parte din grupul spondilartritei axiale, este o boală inflamatoare cronică care interesează predominant coloana vertebrală, dar și articulațiile periferice, caracteristica majoră fiind afectarea precoce a articulațiilor sacroiliace. Impactul socioeconomic al spondilitei anchilozante este reprezentat de:

1. prevalența (0,5%-1%), debutul la vârste tinere (18-30 ani), în perioada cea mai productivă a vieții;
2. evoluție rapid progresivă spre anchiloză ce determină pensionarea în primul an după diagnostic a 5% dintre pacienți și invaliditatea a 80% dintre pacienți 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 permite autoîngrijirea, pacienții având frecvent nevoie de însoțitor.

## II. Tratamentul spondilitei anchilozante

Tratamentul trebuie ghidat în funcție de:

- a) manifestări clinice actuale ale bolii (axiale, periferice, extra-articulare);
- b) simptomatologia pacientului și factori de prognostic:
  - activitatea bolii/inflamație;
  - durere;
  - nivel de funcționalitate/dizabilitate;
  - afectare a articulațiilor coxofemorale, anchiloze la nivelul coloanei;
- c) factori individuali (sex, vârstă, comorbidități, medicație concomitentă);
- d) dorințele și expectativele pacientului.

Cele mai utilizate terapii sunt:

- *antiinflamatoarele nesteroidiene (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 6 săptămâni.

- *sulfasalazinum* - este cel mai folosit medicament de fond cu nivel de indicație în tratamentul afectărilor periferice din spondilita anchilozantă. Nu influențează evoluția formelor axiale sau entezite. Doza eficientă de sulfasalazinum este de 2-3 g/zi oral, tratamentul fiind inițiat cu 500 mg/zi și crescut progresiv până la doza eficientă. Se consideră nonresponder la sulfasalazinum lipsa de ameliorare după 4 luni de tratament.

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



**Criterii de includere a pacienților cu spondilită anchilozantă în tratamentul cu blocați de TNF $\alpha$  (adalimumabum, certolizumabum, etanerceptum original și biosimilar, golimumabum, infliximabum original și biosimilar):**

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

- a) durere lombară joasă și redoare matinală de peste 3 luni care se ameliorează cu efortul și nu dispare în repaus;
- b) limitarea mișcării coloanei lombare în plan sagital și frontal;
- c) limitarea expansiunii cutiei toracice, față de valorile normale corectate;
- d) criteriul imagistic: sacroiliita unilaterală grad 3-4 sau sacroiliita bilaterală grad 2-4 radiografic sau prezența de leziuni active (acute) pe IRM reprezentate în special de edem osos subcondral.

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

2. Boala activă și severă

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

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

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

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

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

- ASDAS  $\geq$  3,5 (boală cu activitate foarte înaltă)
- ASDAS  $\geq$  2,1 și < 3,5 (boală cu activitate înaltă)
- ASDAS > 1,3 și < 2,1 (boală cu activitate medie)
- ASDAS  $\leq$  1,3 (boală inactivă)

3. Eșecul terapiilor tradiționale

a) cel puțin 2 AINS administrate continuu, cel puțin 6 săptămâni fiecare, la doze maxim recomandate sau tolerate pentru pacienții cu forme axiale. Pacienții cu afectare axială nu au nevoie de DMARD (sulfasalazinum) înainte de terapia biologică;

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

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

4. Prezența afectărilor articulațiilor coxofemorale și a manifestărilor extra-articulare reprezintă factori adiționali ce permit administrarea terapiei anti-TNF $\alpha$  la un scor mai mic de activitate al bolii cu un BASDAI > 4 sau la un scor al ASDAS între 2,1 și 2,5.

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

#### **1. Tuberculoza**

Înainte de inițierea terapiei se va evalua riscul pacientului cu spondilită anchilozantă de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condițiile riscului epidemiologic mare al acestei populații. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară și teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienții testați pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT)  $\geq$  5 mm se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniția după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog. Numai la pacienții care au avut teste inițiale negative, se recomandă repetarea periodică a screeningului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau TCT), de obicei după 6 luni (la reevaluare se va folosi același test care a fost folosit inițial).

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

#### **2. Hepatitele virale**

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

Decizia de inițiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică și virusologică) a pacientului și va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică a SA poate fi inițiată, precum și schema de monitorizare a siguranței hepatice.

Pentru detalii legate de managementul infecției cu virusuri hepatitice la pacienții cu terapii biologice medicul curant va utiliza recomandările în extenso din Protocolul terapeutic în hepatită cronică și ciroză hepatică cu virus VHB (OMS nr. 162 din 10 martie 2015, MO nr. 172 din 12 martie 2015).

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

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

1. Adalimumabum: indicat în spondilita anchilozantă, 40 mg o dată la două săptămâni, subcutanat.



2. Certolizumabum pegol: indicat în spondilita anchilozantă la pacienții nonresponderi sau intoleranți la terapia anti-TNF $\alpha$  utilizată anterior; doza de încărcare este de 400 mg (administrată a câte 2 injecții subcutanate a câte 200 mg fiecare) în săptămânile 0, 2 și 4; doza de întreținere recomandată este de 200 mg o dată la 2 săptămâni sau 400 mg o dată la 4 săptămâni, subcutanat.

3. Etanerceptum (original și biosimilar): indicat în spondilita anchilozantă, 25 mg de două ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat.

4. Golimumabum: indicat în spondilita anchilozantă, 50 mg lunar în aceeași dată a lunii subcutanat. La pacienții cu greutatea > 100 kg care nu ating răspunsul clinic după 3 sau 4 doze de golimumab 50 mg lunar poate fi folosită doza de 100 mg injectabil subcutanat o dată pe lună în aceeași dată a lunii.

5. Infliximabum (original și biosimilar): indicat în spondilita anchilozantă se utilizează în doze de 5 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 și apoi la 2 și 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni.

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

Evaluarea răspunsului la tratament se face la 6 luni ținând cont de următoarele elemente:

1. Dinamica ASDAS definită ca diferență între ASDAS-ul anterior și cel actual (DeltaASDAS)

- delta ASDAS  $\geq$  1,1 - Ameliorare clinică importantă
- delta ASDAS  $\geq$  2 - Ameliorare clinică majoră
- delta ASDAS < 1,1 - Ameliorare absentă

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

Continuarea tratamentului se face dacă:

- a) se înregistrează ameliorare de peste 50% a BASDAI față de momentul inițierii terapiei;
- b) se înregistrează o scădere a valorilor VSH și/sau CRP cu peste 50% față de valoarea de la inițierea tratamentului;
- c) delta ASDAS  $\geq$  1,1 sau boala cu activitate medie ASDAS >1,3 și < 2,1 acceptată doar în primul an de tratament, țintă fiind ASDAS  $\leq$  1,3 (boală inactivă).
- d) pentru pacienții cu boală veche se poate continua tratamentul dacă ASDAS este între 1,3 și 2,1.

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

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

Se consideră cazul ca nonresponder dacă: ASDAS  $\geq$  3,5 (boala cu activitate foarte înaltă) și/sau Delta ASDAS < 1,1, BASDAI < 50% ameliorare (sau BASDAI > 4), VSH și/sau CRP > 50% față de momentul inițierii tratamentului.

În această situație se impune schimbarea terapiei biologice cu un alt blocant TNF $\alpha$ . În această situație o nouă evaluare se va face la 6 luni. Lipsa de ameliorare a criteriilor enunțate după schimbări succesive ale agenților biologici duce la oprirea tratamentului anti TNF $\alpha$ . În caz de discordanțe între valorile ASDAS și delta ASDAS cu cele ale BASDAI, vor prima la evaluarea răspunsului ASDAS și delta ASDAS.

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

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

Reducerea expunerii la agentul biologic se face după cum urmează:

- Adalimumabum 40 mg injectabil subcutanat se crește intervalul între administrări la 3 săptămâni pentru 6 luni, apoi la o lună, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- Certolizumabum: se crește intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 2 luni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic (schema aplicabilă în cazul în care remisiunea este obținută cu 400 mg o dată la 4 săptămâni). Dacă se utilizează 200 mg la 2 săptămâni, se crește intervalul la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 4 săptămâni.
- Etanerceptum (original sau biosimilar) pentru doza de 50 mg/săpt. injectabil subcutanat - se crește intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic. Alternativ se poate folosi doza de 25 mg la 5 zile timp de 6 luni, apoi 25 mg/săpt., cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- Golimumabum 50 mg injectabil subcutanat se crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeași dată a lunii, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- Infliximabum (original sau biosimilar) utilizat în doza care a indus remisiunea - se crește intervalul între perfuzii la 10 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 12 săptămâni, fără a se depăși intervalul de 16 săptămâni între administrări;

### **Criterii de excludere din tratamentul cu blocați de TNF $\alpha$ a pacienților:**

1. pacienți cu infecții severe precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste sau orice alte infecții considerate semnificative în opinia medicului curant;
2. tratamentul biologic este contraindicat la pacienții cu infecții active cu VHB și utilizat cu prudență la cei cu infecție cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situații de infecție virală B sau C decizia de inițiere impune avizul medicului infecționist sau gastroenterolog;
3. antecedente de hipersensibilitate la adalimumab, certolizumab, etanercept (original sau biosimilar), golimumab, infliximab (original sau biosimilar), la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;
4. pentru infliximab original sau biosimilar: readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni;
5. pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV);
6. pacienți cu lupus sau sindroame lupus-like.
7. sarcina/alăptarea; se recomandă contracepție adecvată; la pacienții de vârstă fertilă eventualitatea unei sarcini va fi atent discutată anterior concepției împreună cu medicul curant și medicul de obstetrică-ginecologie;

8. pacienți cu stări de imunodeficiență severă;
9. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;
10. afecțiuni maligne, exceptând carcinomul bazocelular sau neoplazii diagnosticate și tratate cu peste 5 ani în urmă; avizul oncologului este obligatoriu – în situații particulare, acesta va evalua cazul și va recomanda o atitudine terapeutică specială.
11. orice contraindicații recunoscute ale terapiilor biologice, conform RCP fiecărui produs;
12. lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament;
13. pierderea calității de asigurat;
14. în cazul non-aderenței la tratament medicul curant va evalua oportunitatea continuării terapiei biologice, având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.

### III. Prescriptori

Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, cu modificările și completările ulterioare, completează personal dosarul pacientului, care conține date despre:

- informații demografice și generale despre pacient;
- diagnosticul cert de spondilită anchilozantă;
- istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, data inițierii și data opririi tratamentului, evoluție sub tratament), prezența manifestărilor sistemice sau non-articulare;
- antecedente semnificative și comorbidități;
- BASDAI, ASDAS;
- nivelul reactanților de fază acută (VSH, PCR cantitativ);
- rezultatele screeningului pentru tuberculoză (inclusiv rezultat test Quantiferon), avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv;
- rezultatele testelor pentru hepatite virale, avizul medicului gastroenterolog/infecționist în cazul unui rezultat pozitiv;
- alte teste de laborator relevante, conform fișei de evaluare;
- evaluarea gradului de leziuni osteoarticulare (imagistic: radiologic/IRM);
- justificarea recomandării tratamentului cu agenți biologici (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);
- preparatul biologic recomandat: DCI și denumire comercială, precizând doza și schema terapeutică.

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

Pentru inițierea terapiei biologice se 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. Indicația tratamentului biologic va fi în mod explicit avizată (cu semnătură, parafă) de șeful de secție sau compartiment cu specialitate reumatologie al clinicii universitare sau, după caz, al secției de reumatologie/compartiment dintr-un spital clinic din centrul universitar respectiv.

Medicul curant care întocmește dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informațiilor medicale incluse, va fi asigurat permanent caracterul confidențial al informației despre pacient.

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

Originalul dosarului pacientului, împreună cu toate documentele anexate (evaluări clinice și buletine de laborator sau imagistice etc.), constituie documentul-sursă față de care, la nevoie, se poate face auditarea datelor furnizate, inclusiv în format electronic, introduse în aplicația informatică Registrul Român de Boli Reumatice (RRBR).



# PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ARTROPATIA PSORIAZICĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI ADALIMUMABUM, ETANERCEPTUM (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM, INFLIXIMABUM (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR),

## I. Definiția afecțiunii/Factori prognostici

Artropatia psoriazică (AP) este o artropatie inflamatoare 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. AP 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 poliartrita reumatoidă, AP poate produce leziuni articulare cronice, deficit funcțional și un exces de mortalitate, cu costuri medicale și sociale semnificative.

Diagnosticul cert de AP este realizat cu ajutorul criteriilor CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis):

Artrita definită periferică și/sau afectare axială plus 3 puncte din următoarele:

- psoriazis manifest;
- istoric personal de psoriazis (în absența manifestării curente);
- istoric familial pozitiv pentru psoriazis (în absența psoriazisului manifest și a istoricului personal de psoriazis);
- dactilită;
- reacții osoase juxta-articulare - periostită;
- absența factorului reumatoid;
- distrofie unghială.

Artrita definită periferică poate avea următoarele forme clinice:

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

Afectarea axială în AP cuprinde una din următoarele manifestări:

- sacroiliita;
- spondilita;
- entezita achiliană.

În aprecierea potențialului evolutiv al bolii sunt evaluați următorii factori de prognostic nefavorabil:

- numărul mare de articulații tumefiate (> 5 articulații tumefiate);
- valori mari ale reactanților de fază acută: PCR/VSH;
- modificări distructive/erozive osteo-articulare evidențiate radiologic;
- prezența manifestărilor extra-articulare (în special dactilită).

## II. Tratamentul artropatiei psoriazice

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





Conform recomandărilor EULAR, revizia 2015 (Gossec L. *et al.*, Ann Rheum Dis 2016;75:499–510) tratamentul cu csDMARDs reprezintă 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). Obiectivul terapeutic urmărit este obținerea:

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

Cele mai utilizate terapii remisive sunt reprezentate de:

- methotrexat (MTX): conform EULAR reprezintă csDMARDs de primă alegere, cu excepția cazurilor când există contraindicații majore, în doza de întreținere uzuală (20 mg/săptămână). Pentru creșterea toleranței asocierea de folat este de regulă recomandată, iar administrarea injectabilă (subcutanată sau intramusculară) trebuie luată în calcul pentru creșterea biodisponibilității și reducerea riscului de efecte adverse digestive (alături de administrarea de domperidona și antiemetice: ondasetron sau granisetron).

- leflunomid (LEF): utilizat ca alternativă la MTX doar atunci când acesta este contraindicat sau la pacienții non-responsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacții adverse la MTX, în doză uzuală de 20 mg/zi oral;

- sulfasalazina (SSZ): utilizată ca alternativă la MTX doar atunci când acesta este contraindicat sau la pacienții non-responsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacții adverse la alte remisive sintetice, doza de întreținere uzuală minim 2 g/zi, crescută până la 3 g/zi (în funcție de toleranță);

- ciclosporinum 3-5 mg/kgc/zi oral;

- terapia anti-TNF $\alpha$ .

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

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

### **Evaluarea activității bolii**

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

- numărul articulațiilor dureroase (NAD): evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 68 de articulații;

- numărul articulațiilor tumefiate (NAT): evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 66 de articulații;

- evaluarea globală a activității bolii de către pacient pe o scală analogă vizuală (VAS) în centimetri (0-10);

- evaluarea durerii de către pacient pe scala analogă vizuală (VAS) în centimetri (0-10);

- PCR cantitativ (în mg/dL)

În evaluarea semnificației DAPSA se ține cont de următoarele definiții :

- remisiune: DAPSA  $\leq$  4;

- activitate scăzută a bolii (LDA): 4 < DAPSA  $\leq$  14;

- activitate moderată a bolii (MDA):  $14 < \text{DAPSA} \leq 28$ ;
- activitate ridicată a bolii (HDA):  $\text{DAPSA} > 28$ .

Evoluția bolii va fi strâns monitorizată, clinic și biologic (lunar sau cel puțin o dată la fiecare 3 luni), iar medicul curant va adapta și modifica schema de tratament utilizând DAPSA ca indicator global de evoluție al afecțiunii, ținta terapeutică fiind obținerea remisiunii sau atingerea unui grad scăzut de evoluție al bolii. Dacă nu se obține nicio îmbunătățire în interval de cel mult 3 luni de la inițierea terapiei sau dacă obiectivul terapeutic nu este atins în 6 luni, terapia trebuie ajustată, ca preparate, doze sau scheme terapeutice.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate încadra cazul ca nonresponder sau parțial responder la tratamentul remisiv sintetic convențional, situație în care se poate indica utilizarea terapiilor blocante de TNF $\alpha$ . Pacienții cu AP activă, la care boala nu poate fi satisfăcător controlată prin aplicarea corectă a tratamentului csDMARDs, necesită utilizarea de tratament biologic. Prescrierea acestuia va fi făcută numai la indicația medicului reumatolog, care va ține cont de particularitățile cazului și de caracteristicile fiecărui preparat biologic, așa cum sunt descrise în RCP-ul fiecărui produs, de recomandările ghidurilor terapeutice (EULAR) și a protocoalelor de prescriere aprobate. Complexitatea și riscurile terapiei biologice impun supravegherea permanentă a pacientului de către medicul curant în centre de specialitate reumatologie. În vederea inițierii unei terapii biologice, medicul curant va înregistra o serie de parametri de activitate a bolii, între care următorii sunt obligatorii:

- numărul de articulații dureroase (NAD);
- numărul de articulații tumefiate (NAT);
- evaluarea globală a activității bolii de către pacient pe scala analogă vizuală (VAS) în centimetri (0-10);
- evaluarea durerii de către pacient pe scala analogă vizuală (VAS) în centimetri (0-10);
- PCR cantitativ (în mg/dL).

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

### **Criterii de includere a pacienților cu AP în tratamentul cu blocați de TNF $\alpha$ (adalimumabum, etanerceptum original și biosimilar, golimumabum, infliximabum original și biosimilar)**

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

1. diagnostic cert de AP conform criteriilor CASPAR;
2. pacienți cu artrită psoriazică severă, cu activitate ridicată a bolii ( $\text{DAPSA} > 28$ ), în ciuda tratamentului administrat. Pacienții trebuie să prezinte cel puțin:
  - 5 articulații dureroase și tumefiate (evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 68 articulații dureroase și 66 articulații tumefiate; prezența dactilitei sau a entezitei se cuantifică drept o articulație) și
  - proteina C reactivă de peste 3 ori limita superioară a valorilor normale, determinată cantitativ în mg/dL.
3. Cazuri de boală nerresponsive la csDMARDs, corect administrate (atât ca doze, cât și ca durată a terapiei), respectiv după utilizarea a cel puțin 2 terapii remisive sintetice, cu durata de minim 12 săptămâni fiecare, dintre care una este de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepția cazurilor cu contraindicație majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament).

#### 4. Absența contraindicațiilor recunoscute pentru terapiile biologice.

În cazul în care medicul curant decide să nu indice MTX, motivul acestei decizii va fi explicit menționat, iar prezența unor eventuale contraindicații sau reacții adverse va fi adecvat documentată.

Definirea unui caz ca fiind non-responder la csDMARDs se face prin persistența criteriilor de activitate, după 12 săptămâni de tratament continuu, cu doza maximă recomandată uzual și tolerată din preparatul remisiv respectiv. La momentul evaluării activității bolii în vederea indicației de tratament biologic este necesar ca pacientul să primească terapie remisivă sintetică, iar aceasta să fi fost administrată continuu, în doze maxime, în ultimele 24 săptămâni dinaintea evaluării. Pentru a fi relevante, toate evaluările (clinice și de laborator) privind activitatea bolii, precum și cele pentru excluderea contraindicațiilor de terapie biologică vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăși 2 săptămâni).

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

Înainte de inițierea terapiei cu oricare dintre agenții biologici se va evalua riscul pacientului cu artrită psoriazică de a dezvolta tuberculoză și reactivarea unei hepatite cronice B sau C (în condițiile în care această populație are risc mare de tuberculoză și de reactivare mai ales a infecției cronice cu virus hepatitic B sau C).

##### *1. Tuberculoza*

Înainte de inițierea terapiei se va evalua riscul pacientului cu artropatie psoriazică de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condițiile riscului epidemiologic mare al acestei populații. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară și teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienții testați pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT)  $\geq 5$  mm se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniția după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog. Numai la pacienții care au avut teste inițiale negative, se recomandă repetarea periodică a screeningului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau TCT), de obicei după 6 luni (la reevaluare se va folosi același test care a fost folosit inițial).

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

##### *2. Hepatitele virale*

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

Decizia de inițiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică și virusologică) a pacientului și va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică a AP poate fi inițiată, precum și schema de monitorizare a siguranței hepatice.

Pentru detalii legate de managementul infecției cu virusuri hepatice la pacienții cu terapii biologice medicul curant va utiliza recomandările în extenso din Protocolul terapeutic în hepatită cronică și ciroză hepatică cu virus VHB (OMS nr. 162 din 10 martie 2015, MO nr. 172 din 12 martie 2015).

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

Conform recomandărilor EULAR, medicul curant poate alege ca prima soluție terapeutică biologică oricare dintre următorii inhibitori TNF $\alpha$  (listați în ordine alfabetică: adalimumab, etanercept original sau biosimilar, golimumab, infliximab original sau biosimilar), fără a se acorda preferință sau prioritate unui produs.

Tratamentul biologic inițiat 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. Conform noilor recomandări și evidențe nu este obligatorie asocierea inhibitorului de TNF $\alpha$  cu un remisiv sintetic convențional. Acesta poate fi continuat la latitudinea medicului curant pentru prevenirea apariției de anticorpi anti-medicament inhibitor TNF $\alpha$ . Conform RCP aprobat, infliximab (original și biosimilar) se utilizează în asociere cu MTX.

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

- numărul de articulații dureroase (NAD);
- numărul de articulații tumefiate (NAT);
- scala analogă vizuală (VAS în centimetri 0-10) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient;
- scala analogă vizuală (VAS în centimetri 0-10) pentru evaluarea durerii de către pacient;
- PCR (cantitativ) în mg/dL;
- indicele cumulativ DAPSA.

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

### **Continuarea tratamentului**

Pacientul este considerat ameliorat și poate continua tratamentul cu condiția atingerii obiectivului terapeutic, respectiv atingerea remisiunii sau cel puțin a activității joase a bolii (definite ca o valoare DAPSA mai mică de 4 și respectiv 14), cu condiția suplimentară a respectării criteriului de răspuns bun la tratament, respectiv o scădere cu 85% a DAPSA (DAPSA85) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea respectivului tratament biologic).

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

### **Schimbarea terapiei biologice**

La pacienții non-responderi sau parțial responderi la primul tratament 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 va recomanda utilizarea altei terapii biologice, putând alege un alt inhibitor TNF $\alpha$  (pe care

pacientul nu l-a mai încercat, listați în ordine alfabetică: adalimumab, etanercept original sau biosimilar, golimumab, infliximab original sau biosimilar), cu mențiunea că nu este permisă folosirea unui biosimilar după un produs original care nu a fost eficient sau a produs o reacție adverse (inversul afirmației fiind și el corect).

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. Conform EULAR lipsa răspunsului la 3 luni de la inițierea unei terapii impune schimbarea acesteia.

Același protocol de modificare a schemei de tratament se repetă ori de câte ori este nevoie, respectiv pacientul nu mai răspunde la terapie sau dezvoltă o reacție adversă care să impună oprirea terapiei. În cazul pacienților care au răspuns la tratament, dar la care se înregistrează o pierdere a răspunsului, definite prin prezența unui răspuns minor la tratament, respectiv ameliorare doar cu 50% a valorii DAPSA (DAPSA50) între 2 evaluări succesive, cu condiția trecerii într-un grad mai mare de activitate (de exemplu de la remisiune la LDA sau de la LDA la MDA), se impune schimbarea terapiei administrate.

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

În conformitate cu recomandările EULAR și ținând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic, se recomandă ca la pacienții aflați în remisiune persistentă (definită prin DAPSA  $\leq 4$  sau absența activității bolii la nivel articular periferic și axial, cutanat, unghial, absența entezitei și a dactilitei, prezența valorilor normale a VSH și PCR) la 2 evaluări consecutive la interval de 6 luni se recomandă ca tratamentul biologic administrat să fie redus progresiv prin creșterea intervalului dintre administrări. Aceasta reducere a expunerii la terapie biologică se face treptat, monitorizând evoluția pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la frecvența inițială în cazul unui puseu evolutiv de boală, după discutarea propunerii de reducere a expunerii la biologic cu pacientul și semnarea unui consimțământ informat.

Reducerea expunerii la agentul biologic se face după cum urmează:

- adalimumabum 40 mg injectabil subcutanat - se crește intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- etanerceptum (original sau biosimilar) pentru doza de 50 mg/săpt. injectabil subcutanat - se crește intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- golimumabum 50 mg injectabil subcutanat - se crește intervalul la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeași dată a lunii, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- infliximabum (original sau biosimilar) utilizat în doza care a indus remisiunea - se crește intervalul între perfuzii la 10 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 12 săptămâni, fără a se depăși intervalul de 16 săptămâni între administrări;

#### **Criterii de excludere din tratamentul cu blocați de TNF $\alpha$ a pacienților:**

1. pacienți cu infecții severe precum (dar nu limitativ): stări septică, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste sau orice alte infecții considerate semnificative în opinia medicului curant;

2. tratamentul biologic este contraindicat la pacienții cu infecții active cu VHB și utilizat cu prudență la cei cu infecție cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situații de infecție virală B sau C decizia de inițiere impune avizul medicului infecționist sau gastroenterolog;

3. antecedente de hipersensibilitate la adalimumab, etanercept (original sau biosimilar), golimumab, infliximab (original sau biosimilar), la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;

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

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

6. pacienți cu lupus sau sindroame lupus-like.

7. sarcina/alăptarea; se recomandă contracepție adecvată; la pacienții de vârstă fertilă eventualitatea unei sarcini va fi atent discutată anterior concepției împreună cu medicul curant și medicul de obstetrică-ginecologie;

8. pacienți cu stări de imunodeficiență severă;

9. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;

10. afecțiuni maligne, exceptând carcinomul bazocelular sau neoplazii diagnosticate și tratate cu peste 5 ani în urmă; avizul oncologului este obligatoriu – în situații particulare, acesta va evalua cazul și va recomanda o atitudine terapeutică specială.

11. orice contraindicații recunoscute ale terapiilor biologice, conform RCP fiecărui produs;

12. lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament;

13. pierderea calității de asigurat;

14. în cazul non-aderenței la tratament medicul curant va evalua oportunitatea continuării terapiei biologice, având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.

### III. Prescriptori

Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, cu modificările și completările ulterioare, completează personal dosarul pacientului, care conține date despre:

- informații demografice și generale despre pacient;
- diagnosticul cert de artropatie psoriazică conform criteriilor CASPAR;
- istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, data inițierii și data opririi tratamentului, evoluție sub tratament), prezența manifestărilor sistemice sau non-articulare;

- antecedente semnificative și comorbidități;

- starea clinică actuală (NAD, NAT, VAS pacient, deficite funcționale);

- nivelul reactanților de fază acută (VSH, CRP cantitativ);

- rezultatele screeningului pentru tuberculoză (inclusiv rezultat test QuantiFERON), avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv;

- rezultatele testelor pentru hepatite virale, avizul medicului gastroenterolog sau infecționist în cazul unui rezultat pozitiv;
- alte teste de laborator relevante, conform fișei de evaluare;
- evaluarea gradului de leziuni osteo-articulare (imagistic: radiologic);
- justificarea recomandării tratamentului cu agenți biologici (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);
- preparatul biologic recomandat: DCI și denumire comercială, precizând doza și schema terapeutică.

Scala VAS 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. Indicația tratamentului biologic va fi în mod explicit avizată (cu semnătură, parafă) de șeful de secție sau compartiment cu specialitate reumatologie al clinicii universitare, sau după caz, al secției de reumatologie/ compartiment dintr-un spital clinic din centrul universitar respectiv.

Medicul curant care întocmește dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informațiilor medicale incluse, va fi asigurat permanent caracterul confidențial al informației despre pacient.

Medicul curant are obligația să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul și riscurile de complicații, justificând indicația de tratament biologic.

Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât și limitele și riscurile potențiale ale acestor terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate și scheme terapeutice), precum și monitorizarea necesară, astfel încât pacientul să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul biologic recomandat. Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declarație de consimțământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar DCI și numele comercial al preparatului recomandat și va fi semnată și datată personal de către pacient. Consimțământul este obligatoriu la inițierea tratamentului biologic, precum și pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică (DCI sau preparat comercial, doza sau frecvența de administrare) sau pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligația de a păstra originalul consimțământului informat, care face parte integrantă din dosarul pacientului.

Originalul dosarului pacientului, împreună cu toate documentele anexate (evaluări clinice și buletine de laborator sau imagistice etc.), constituie documentul-sursă față de care, la nevoie, se poate face auditarea datelor furnizate, inclusiv în format electronic, introduse în aplicația informatică Registrul Român de Boli Reumatice (RRBR).

# PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN POLIARTRITA REUMATOIDĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI: INFLIXIMABUM (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), ETANERCEPTUM (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), ADALIMUMABUM, GOLIMUMABUM, CERTOLIZUMABUM, RITUXIMABUM, TOCILIZUMABUM, ABATACEPTUM.

## I. Definiția afecțiunii/Diagnostic/Factori prognostici

Poliartrita reumatoidă (PR) reprezintă forma cea mai frecventă de reumatism inflamator, afectând aproximativ 1% din populația generală. Netratată sau tratată necorespunzător are de obicei o evoluție severă și progresiv agravantă, generând durere și inflamație articulară, distrucții osteocartilaginoase definitive și handicap funcțional semnificativ. 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. Având în vedere severitatea potențială și riscul de complicații, diagnosticul PR trebuie confirmat într-un stadiu cât mai precoce și în acest sens pacientul va fi îndrumat către un medic reumatolog.

Diagnosticul cert de poliartrită reumatoidă va fi confirmat de medicul reumatolog, cât mai devreme față de debutul bolii, conform criteriilor de clasificare EULAR/ACR 2010. Populația-țintă de pacienți la care se aplică aceste criterii este reprezentată de bolnavi cu cel puțin o articulație tumefiată și la care prezența sinovitei nu poate fi explicată de o altă boală. Sunt evaluate cantitativ un număr de 4 domenii, conform tabelului de mai jos, pentru diagnosticul de poliartrită reumatoidă fiind necesare minimum 6 puncte din 10 posibile (Tabel 1).

În aprecierea potențialului evolutiv al bolii sunt considerați factori de prognostic nefavorabil următorii:

- vârsta tânără la debut (< 45 ani);
- un titru înalt al factorilor reumatoizi sau al Ac anti CCP (de peste 10 ori valoarea normală);
- valori mari ale reactanților de fază acută: PCR > 5 ori limita superioară a normalului sau VSH > 50 mm/1 h;
- numărul mare de articulații tumefiate (> 5 articulații tumefiate);
- eroziuni evidențiate radiologic (cu dovada existenței acestora);
- status funcțional alterat (HAQ peste 1,5);
- prezența manifestărilor extra-articulare (noduli reumatoizi, sindrom Felty sau vasculită).

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

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

- remisive sintetice (sDMARDs), cu subtipul sintetice convenționale (csDMARDs);
- remisive biologice (bDMARDs), care pot fi originale (boDMARDs) sau biosimilare (bsDMARDs).

Conform recomandărilor EULAR, revizia 2013 (Smolen *et al.*, Ann Rheum Dis 2013; 0:1-18), tratamentul cu remisive sintetice convenționale reprezintă 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).

**Tabel 1. Criteriile de clasificare ale PR conform EULAR/ACR 2010**

	<i>Puncte</i>
<b>A. Afectarea articulară<sup>1</sup></b>	
1 articulație mare <sup>2</sup>	0
2-10 articulații mari	1
1-3 articulații mici (cu sau fără afectare a articulațiilor mari) <sup>3</sup>	2
4-10 articulații mici (cu sau fără afectare a articulațiilor mari)	3
> 10 articulații (cu cel puțin o articulație mică) <sup>4</sup>	5
<b>B. Serologie (cel puțin un test necesar pentru diagnostic)<sup>5</sup></b>	
FR și anticorpi anti-CCP negativi	0
FR sau anticorpi anti-CCP pozitivi în titru mic	2
FR sau anticorpi anti-CCP pozitivi în titru mare	3
<b>C. Reactanți de fază acută (cel puțin un test necesar pentru diagnostic)<sup>6</sup></b>	
PCR și VSH normale	0
PCR sau VSH crescute	1
<b>D. Durata simptomelor<sup>7</sup></b>	
< 6 săptămâni	0
> 6 săptămâni	1

*Note:*

1. afectarea articulară se referă la orice articulație dureroasă sau tumefiată la examinare, care pot fi confirmate de evidențierea imagistică a sinovitei. Primele articulații carpo-metacarpiene, primele articulații metatarsofalangiene și articulațiile interfalangiene distale nu se evaluează.

2. articulații mari sunt: umerii, coatele, șoldurile, genunchii, articulațiile tibio-tarsiene.

3. articulații mici sunt: metacarpofalangiene, interfalangiene proximale, metatarsofalangiene, interfalangiană a policelui, radiocubitocarpene.

4. se referă la orice combinație de articulații mari cu cel puțin o articulație mică, inclusiv articulații nespecificate anterior (de exemplu temporomandibulare, acromioclaviculare, sternoclaviculare etc.).

5. valori negative se referă la valori în unități internaționale mai mici sau egale cu valoarea superioară a normalului (VSN); titrul mic se referă la valori mai mari decât VSN dar mai mici sau egale cu de 3 ori VSN a laboratorului; titrul mare se referă la valori mai mari de 3 ori VSN. În cazurile în care testarea FR este disponibilă numai ca test calitativ (rezultat cu FR negativ sau pozitiv), un rezultat pozitiv va fi catalogat drept FR în titru mic.

6. valorile normale sau crescute se determină conform standardelor laboratorului local.

7. durata simptomelor se referă la auto-evaluarea pacientului asupra perioadei semnelor de sinovită (durere, tumefacție, sensibilitate) la articulațiile afectate clinic la momentul evaluării, indiferent de tratament.

*Abrevieri:* FR – factor reumatoid, CCP – cyclic citrullinated peptides, PR – poliartrită reumatoidă, PCR – proteina C reactivă, RCC – radiocubitocarpene, VSH – viteza de sedimentare a hematiilor.

Obiectivul terapeutic urmărit este obținerea:

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

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

Cele mai utilizate terapii remisive sintetice convenționale sunt reprezentate de:

- metotrexat (MTX) - conform EULAR reprezintă medicația remisivă sintetică convențională de primă alegere, cu excepția cazurilor când există contraindicații majore, în doza de întreținere uzuală: 20 mg/săptămână. Pentru creșterea toleranței, asocierea de folat este de regulă recomandată, iar administrarea injectabilă (sc sau im) a MTX trebuie luată în calcul pentru creșterea biodisponibilității și reducerea riscului de efecte adverse digestive (alături de administrarea de domperidonă și antiemetice: ondasetron sau granisetron);

- leflunomid (LEF) - utilizat ca alternativă la MTX doar atunci când acesta este contraindicat ori la pacienții nonresponsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacții adverse la MTX, în doza uzuală de 20 mg/zi;

- sulfasalazina (SSZ) - utilizat ca alternativă la MTX doar atunci când acesta este contraindicat ori la pacienții nonresponsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacții adverse la alte remisive sintetice, doza de întreținere uzuală minim 2 g/zi, crescută până la 3 g/zi (funcție de toleranță);

- hidroxichlorochina (HCQ) - utilizat de obicei în asociere cu alte remisive sintetice convenționale majore (de exemplu: MTX, LEF, SSZ), din cauza eficacității relative mai mici utilizarea sa ca a doua opțiune de remisiv sintetic, în afara MTX, nu este considerată suficientă pentru indicația de terapie biologică, doza uzuală de 400 mg/zi;

- următoarele 2 preparate remisive sintetice convenționale au în prezent, conform EULAR, indicație foarte limitată în PR, rezervată doar formelor nonresponsive, care nu au răspuns la nicio altă terapie sintetică sau biologică sau care au dezvoltat reacții adverse la alte remisive sintetice sau biologice, fiind utilizate doar în situații excepționale:

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

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

În funcție de particularitățile cazului tratat și de gradul de activitate al bolii, medicul curant formulează schema de tratament și indică aceste preparate remisive, care se pot utiliza singure sau în asociere, iar asocierea trebuie de obicei să includă MTX.

Glucocorticoizii în doze mici ( $\leq 7,5$  mg/zi) trebuie avuți în vedere ca parte a strategiei terapeutice inițiale (în asociere cu unul sau mai multe remisive sintetice convenționale) timp de până la 6 luni, însă tratamentul trebuie redus și oprit cât mai rapid posibil.

### **Evaluarea activității bolii**

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

Indicele cumulativ DAS 28 cu 4 variabile include:

- NAD: numărul articulațiilor dureroase;

- NAT: numărul articulațiilor tumefiate;

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

- VSH (la 1 h) sau PCR cantitativ.

În evaluarea semnificației DAS 28 se ține cont de următoarele definiții:

- DAS 28  $\leq 2,6$  = remisiune;

- DAS 28  $> 2,6$  și  $\leq 3,2$  = activitate scăzută a bolii (LDA);

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

- DAS 28  $\geq 5,1$  = activitate ridicată a bolii (HDA).

Evoluția bolii va fi strâns monitorizată, clinic și biologic (lunar sau cel puțin o dată la fiecare 3 luni), iar medicul curant va adapta și modifica schema de tratament, utilizând DAS 28 ca indicator global de evoluție al afecțiunii, ținta terapeutică fiind obținerea remisiunii sau atingerea unui grad scăzut de evoluție a bolii. Dacă nu se obține nicio îmbunătățire în interval de cel mult 3 luni de la inițierea terapiei sau dacă obiectivul terapeutic nu este atins în 6 luni, terapia trebuie ajustată, ca preparate, doze ori scheme terapeutice.

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

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

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

- numărul de articulații dureroase (NAD);
- numărul de articulații tumefiate (NAT);
- redoarea matinală (în minute);
- scala analogă vizuală (VAS în milimetri) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient;
- VSH (la 1 oră);
- PCR (determinată cantitativ, nu se admit evaluări calitative sau semicantitative), determinarea este obligatorie, chiar dacă nu este folosită la calculul DAS 28.

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

**Criterii de includere a pacienților cu poliartrită reumatoidă în tratamentul cu agenți biologici infliximabum (original și biosimilar), etanerceptum (original și biosimilar), adalimumabum, golimumabum, certolizumabum, rituximabum, tocilizumabum, abataceptum.**

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

1. Diagnostic cert de PR conform criteriilor ACR/EULAR (2010);
2. a) Pacienți cu poliartrită reumatoidă severă, cu activitate ridicată a bolii (DAS > 5,1), în pofida tratamentului administrat;
2. b) Pacienți cu poliartrită reumatoidă precoce (< 2 ani de la debut), cu activitate medie a bolii (DAS > 3,2) în pofida tratamentului administrat, dar cu prezența a cel puțin 5 factori de prognostic nefavorabil (conform criteriilor prezentate la pct. I). Dintre factorii de prognostic nefavorabil este obligatorie prezența următorilor: vârsta, titru crescut Ac anti CCP, valori mari PCR, prezența eroziunilor evidențiabile pe radiografia de mâini.

Pentru oricare categorie (2.a) și 2.b), pacienții trebuie să prezinte cel puțin:

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

Indicele DAS 28 se calculează conform practicii uzuale (automat în cazul utilizării aplicației on-line Registrul Român de Boli Reumatice) în varianta cu 4 variabile (NAD, NAT, VAS și nivel VSH sau CRP). Medicul curant poate alege să calculeze DAS28 cu oricare dintre cei 2 reactanți de fază acută, va ține însă cont că pentru toate evaluările ulterioare va trebui să utilizeze același parametru care a fost folosit la prima evaluare.

3. Cazuri de PR care nu au răspuns la terapia remisivă sintetică convențională, corect administrată (atât ca doze, cât și ca durată a terapiei), respectiv după utilizarea a cel puțin 2 terapii remisive sintetice, cu durata de minimum 12 săptămâni fiecare, dintre care una este de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepția cazurilor cu contraindicație majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament). Pentru categoria de pacienți cu poliartrită reumatoidă precoce (< 2 ani de la debut), cu activitate medie a bolii (DAS > 3,2) în pofida tratamentului administrat, dar cu prezența a cel puțin 5 factori de prognostic nefavorabil, este necesară utilizarea unei singure terapii remisive sintetice, cu durata de minimum 12 săptămâni, de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepția cazurilor cu contraindicație majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament).