

11. La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 11 cod (L04AA26): LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC - AGENȚI BIOLOGICI: BELIMUMABUM1 se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 11 cod (L04AA26-51): LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC - AGENȚI BIOLOGICI: BELIMUMABUM1, ANIFROLUMABUM**1**

I. INTRODUCERE

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

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

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

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

Criteriu inițial Anticorpi antinucleari pozitivi (ANA) în antecedente			
↓			
ANA absent exclude diagnostic de LES. ANA prezent implică evaluarea criteriilor adiționale de mai jos.			
↓			
Criterii adiționale: Prezența unui criteriu cel puțin o singură dată este suficientă. Clasificarea LES necesită cel puțin 1 criteriu clinic și ≥10 puncte. În fiecare domeniu, se ia în considerare criteriul cu cel mai mare punctaj pentru scorul total. Nu se vor lua în considerare criteriile dacă există o cauză mai probabilă decât LES. Criteriile nu trebuie să fie prezente simultan.			
Domeniu clinic și criterii	Punctaj	Domeniu imunologic și criterii	Punctaj
Constituțional Febră	2	Anticorpi antifosfolipidici Anticorpi anti-cardiolipină SAU Anticorpi anti-β2 glicoproteină I SAU Anticoagulant lupic	2
Hematologic Leucopenie Trombocitopenie Anemie hemolitică	3 4 4	Complement C3 sau C4 scăzut C3 și C4 scăzut	3 4
Neuro-psihiatric Delir Psihoză Crize epileptice	2 3 5	Anticorpi specifici LES Anticorpi anti-ADNdc SAU Anticorpi anti-Smith	6
Muco-cutanat Alopecia necicatrizantă Ulcere orale Lupus cutanat subacut SAU discoid Lupus cutanat acut	2 2 4 6		
Seroase Efuziune pleurală sau pericardică Pericardită acută	5 6		
Musculo-scheletal Afectare articulară	6		
Renal Proteinurie >0.5 g/24h Biopsie renală clasă II sau nefrită lupică V Biopsie renală clasă III sau nefrită lupică IV	4 8 10		
Scor total:			
↓			
Clasificarea LES se realizează cu un scor de ≥ 10, dacă criteriul inițial este îndeplinit.			

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

Criteriu	Definiție
Anticorpi antinucleari (ANA)	Pozitivi peste valoarea de referință a laboratorului
Febră	>38,3° Celsius
Leucopenie	<4 000/mm ³
Trombocitopenie	<100 000/mm ³
Anemie hemolitică	Dovezi de hemoliză, cum ar fi reticulocitoză, haptoglobină scăzută, bilirubină indirectă crescută, LDH crescut și test Coombs pozitiv (antiglobulină directă)
Delir	Caracterizat prin (1) modificarea conștienței sau a nivelului de excitare cu capacitate redusă de concentrare, și (2) dezvoltarea simptomelor în câteva ore până la <2 zile, și (3) fluctuația simptomelor pe parcursul zilei, și (4) fie (4a) alterare cognitivă acută/subacută (de exemplu deficit de memorie sau dezorientare), sau (4b) modificare a comportamentului, a dispoziției, sau a afectului (de exemplu

	neliniște, inversarea ciclului somn/ veghe)
Psihoză	Caracterizată prin (1) tulburări iluzionale și/ sau halucinații fără conștientizare și (2) absența delirului
Criză epileptică	Convulsii primare generalizate sau convulsii parțiale/ focale
Alopecia necicatrizantă	Observată de un medic*
Ulcerale orale	Observate de un medic*
Lupus cutanat subacut SAU discoid	Lupus eritematos cutanat subacut observat de un medic*: erupție cutanată anulară sau papuloscuamoasă (psoriaziformă), de obicei fotodistribuită. Lupus eritematos discoid observat de un medic*: leziuni cutanate eritemato-violacee, cu modificări secundare de cicatrizare atrofică, depigmentare, adesea hiperkeratoză foliculară/ obturarea foliculilor (scalp), care duc la alopecie cicatrizantă a scalpului. Modificările sunt prezente la biopsie. Lupus cutanat subacut: dermatită de interfață vacuolară, constând într-un infiltrat limfohistiocitar perivascular, adesea cu mucină dermică. Lupus discoid: dermatită de interfață vacuolară, constând într-un infiltrat limfohistiocitar perivascular și/ sau perianexiale. La nivelul scalpului, pot fi prezente dopuri de keratină foliculare. În leziunile de lungă durată, pot fi observate depuneri de mucină și îngroșarea membranei bazale.
Lupus cutanat acut	Rash malar sau rash generalizat maculopapular observat de un medic*. Dacă se efectuează biopsie, trebuie să fie prezente modificări tipice. Lupus cutanat acut: dermatită de interfață vacuolară, constând într-un infiltrat limfohistiocitar perivascular, adesea cu mucină dermică. Infiltrat perivascular neutrofilic poate fi prezent la debut.
Efuziune pleurală sau pericardică	Documentată imagistic (ecografie, radiografie, CT, RMN) a efuziunii pleurale sau pericardice, sau ambele
Pericardită acută	Cel puțin 2 criterii din: (1) durere pericardică tipică (ascuțită, se agravează la inspirație, ameliorată în poziția aplecat spre înainte), (2) frecare pericardică, (3) EKG cu supradenivelare ST sau depresie PR, (4) efuziune pericardică nouă sau agravată observată imagistic (ecografie, radiografie, CT, RMN).
Afectare articulară	Oricare dintre (1) sinovită a cel puțin 2 articulații caracterizate clinic prin tumefacție sau lichid intra-articular SAU (2) artralgi în cel puțin 2 articulații cu redoare matinală de cel puțin 30 minute.
Proteinurie >0,5g/ 24h	Proteinurie >0,5g/ 24h sau raport proteine/creatinină în urină.
Nefrită lupică clasă II sau V conform biopsiei renale, clasificarea ISN/RPS 2003	Clasă II: Nefrită lupică mezangială proliferativă: hiper celularitate mezangială, orice grad de afectare sau expansiunea matricei mezangiale, cu depozite imune mezangiale, vizibilă prin microscopie optică. Cu depozite subepiteliale sau subendoteliale izolate, care pot fi vizibile prin imunofluorescență sau microscopie electronică, dar nu prin microscopie optică. Clasă V: Nefrită lupică membranoasă: depozite imune subepiteliale globale sau segmentale, sau sechelele lor morfologice, cu sau fără alterări mezangiale, observabile prin microscopie optică și prin imunofluorescență sau microscopie electronică.
Nefrită lupică clasă III sau IV conform biopsiei renale, clasificarea ISN/RPS 2003	Clasă III: Nefrită lupică focală: Glomerulonefrită activă sau inactivă, segmentală sau globală, endo- sau extracapilară, care afectează <50% din glomeruli, în mod uzual cu depozite imune subendoteliale focale, cu sau fără alterare mezangială. Clasă IV: Nefrită lupică difuză: Glomerulonefrită activă sau inactivă difuză, segmentală sau globală, endo- sau extracapilară, care afectează ≥50% din glomeruli, în mod uzual cu depozite imune subendoteliale difuze, cu sau fără alterare mezangială. Această clasă include cazuri cu depozite subendoteliale difuze cu aspect 'anse de sârmă', dar cu proliferare glomerulară minimă spre absentă.

*Poate fi observat la examen clinic sau dovadă fotografică.

II. MANAGEMENTUL LES

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

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

II.1.1. Măsuri generale:

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

II.1.2. Terapie farmacologică

a) Terapii medicamentoase standard utilizate în tratamentul LES:

- **glucocorticoizii** reprezintă piatra de temelie în tratamentul LES. Efectul rapid este util în controlul simptomelor, dar și în reducerea inflamației. Se administrează de obicei oral, în formele ușoare și moderate, în doză zilnică ≤ 20 mg, cu reducere graduală. În formele severe se poate utiliza și pulsterapia intravenoasă cu metilprednisolon, de obicei 1 g/zi timp de 3 zile consecutive. După controlul activității bolii, dozele orale se scad progresiv, cu aproximativ 10% din doza săptămânală, astfel dozele medii-mari se recomandă să fie scăzute după cel puțin 4-6 săptămâni. Deși dezideratul ar trebui să fie reprezentat de renunțarea completă la glucocorticoizi, acest lucru nu este întotdeauna posibil. În acest caz, doza zilnică maximă recomandată de întreținere este de ≤ 5 mg/ zi. Administrarea pe termen lung implică riscul de a asocia noi comorbidități: osteoporoză, hipertensiune arterială, dislipidemie, ateroscleroză, cataractă, glaucom. O atenție particulară trebuie acordată riscului de reacții adverse după corticoterapie la pacienții cu LES pediatric, inclusiv în perspectiva afectării ireversibile a

procesului de creștere, astfel încât vor fi în mod sistematic recomandate dozele și duratele de tratament cele mai mici posibil.

- **imunomodulatoarele:**

- **antimalaricele de sinteză** sunt utilizate în LES de peste 50 ani, fiind indicate pentru afectarea de tip cutanat, articular, serozitic sau pentru controlul fatigabilității și al manifestărilor constituționale, iar în momentul de față reprezintă terapia standard utilizată pentru scăderea riscului de reactivare a bolii. De asemenea, antimalaricele de sinteză reduc riscul de apariție a diabetului zaharat, au efecte antiagregante plachetare, hipolipemiante, ameliorează simptomatologia de tip sicca, permit reducerea dozelor de glucocorticoizi, limitează acumularea de leziuni ireversibile și cresc supraviețuirea. Cel mai utilizat preparat este **hidroxiclorochina** în doză de 200-400 mg/zi (5-7 mg/kg corp) oral. Pentru pacienții pediatrici cu LES doza nu va depăși 5mg/kg corp/zi, de obicei până la maximum 200 mg/zi. Efectul se instalează după aproximativ 6-12 săptămâni, devenind maxim la 6 luni. Se impune monitorizare oftalmologică la fiecare 6 luni din cauza riscului de leziuni retiniene ireversibile. Alte efecte adverse sunt reprezentate de: pigmentări cutanate, neuropatii periferice, intoleranța digestivă ș.a. (conform rezumatului caracteristicilor produsului).
- **dapsona** (utilizată doar la adulți) în doză de 100-200 mg/zi oral este utilă în afectarea cutanată, mai ales de tip lupus bulos.

- **imunosupresoarele** sunt indicate în formele severe de boală, cu risc vital din punct de vedere al afectării de organ, permițând reducerea activității puseului de boală cu reducerea indexului de leziuni tisulare și scăderea dozelor de glucocorticoizi în formele cortico-dependente sau cortico-rezistente.

- **ciclofosfamida**, agent alchilant, este cel mai folosit imunosupresor în LES reprezentând standardul de tratament pentru afectarea severă de organ. Ciclofosfamida poate fi administrată intravenos (puls-terapie cu 500-1000 mg) sau oral (1-2 mg/kg corp/zi, la copil nu se vor depasi dozele recomandate la adulti). Primul protocol cu ciclofosfamidă intravenos, așa numitul protocol NIH („National Institute of Health”), cuprinde 6 pulsuri lunare de ciclofosfamidă (750 mg/m² suprafață corporală, în cazurile de LES pediatric se incepe cu 500 mg/m² suprafață corporală, cu posibila crestere functie de toleranta), urmate de pulsuri la 3 luni a unei doze similare pentru încă 2 ani. Acest protocol, dezvoltat pentru tratamentul anumitor forme de nefrită lupică, reprezintă actualmente standardul pentru tratamentul unor forme de leziuni de organ cu severitate crescută (vasculită, miocardită, nefrită etc.). Incidența crescută de efecte adverse produse de ciclofosfamida administrată pe termen lung, în special toxicitatea ovariană și riscul de neoplazie, a contribuit la dezvoltarea protocolului „Euro-Lupus Nephritis Trial” cu ciclofosfamidă pe termen scurt cuprinzând administrarea la 2 săptămâni a 6 pulsuri (500 mg), urmate de menținerea remisiunii cu azatioprină (2 mg/kg corp/zi) oral. Toxicitatea pe termen scurt a ciclofosfamidei este dominată de riscul de infecții, greață și vărsături, cistită hemoragică, leucopenie și toxicitate hepatică. Administrarea de medicamente antiemetice înaintea pulsurilor de ciclofosfamidă pot reduce greața și voma. Administrarea de MESNA (2-mercaptoethan sodium sulfonate) în asociere cu hidratarea reduce incidența cistitei hemoragice. Pacienții tratați cu ciclofosfamidă oral trebuie să fie sfătuiți să se hidrateze corespunzător (1500-2000 mL/24 de ore). Riscul crescut de infecții asociat ciclofosfamidei nu este influențat de calea de administrare. Pacienții trebuie testați de tuberculoză, hepatite virale B și C, citomegalovirus. Toxicitatea pe termen lung este reprezentată de toxicitatea gonadală și riscul de cancer. Sunt disponibile puține date referitor la păstrarea funcției ovariene, dar administrarea unei doze cumulative de 8 g de ciclofosfamidă implică administrarea de preparate de tip agoniști de GnRH („gonadotropin-releasing hormone”). O relație pozitivă între doza cumulativă de ciclofosfamidă și neoplazia de col uterin intra-epitelială a fost raportată la pacienții cu LES. Alte efectele secundare de care trebuie să se țină seama sunt (a se vedea și rezumatul caracteristicilor produsului): constituționale (slăbiciune, iritabilitate,

pierdere ponderală); gastrointestinale (anorexie, greață, vărsături, diaree, dureri abdominale); dermatologice (alopecie, modificări unghiale); hematologice (leucopenie, anemie aplastică); genito-urinare (cistita hemoragică, fibroză a vezicii urinare, insuficiență gonadală); neoplazii (carcinom de vezică, de cervix, carcinom vulvar); cardio-pulmonare (fibroză pulmonară, necroză miocardică); metabolice (secreție inadecvată de hormon antidiurectic).

- **azatioprina** este folosită ca primă intenție sau după puls-terapia cu ciclofosamidă. Dozele uzuale sunt de 1-2,5 mg/kg corp/zi. Se începe cu doze de 50 mg/zi care se vor crește progresiv (cu 25-50 mg/săptămână), doza maximă nedepășind 200 mg/zi. Efectul imunosupresor se instalează în câteva săptămâni. Efectele secundare de luat în considerare sunt (a se vedea și rezumatul caracteristicilor produsului): intoleranța digestivă; toxicitate hepatică (creșteri de transaminaze hepatice, uneori sindrom colestatic sever); reacții pancreatice; supresie medulară cu creșterea riscului de infecții; creșterea riscului de neoplazii, mai ales limfoame; în funcție de terenul genetic uneori poate induce un sindrom de hipersensibilizare acută cu rash, febră, insuficiență renală acută, pancreatită, hepatită și anemie severă.
- **micofenolatul mofetil** este un inhibitor de sinteză purinică, folosit ca primă intenție sau după terapie cu ciclofosamidă, mai ales în tratamentul nefritei lupice. Dozele variază între 1-3 g/zi oral iar la copii, 10mg/kg sau 600 mg/m² de două ori pe zi oral (maxim 1.5g/zi). Dintre efectele secundare sunt de menționat (a se vedea și rezumatul caracteristicilor produsului): toxicitatea gastrointestinală (diaree, greață, vărsături, stomatite); leucopenie cu creșterea riscului de infecții.
- **ciclosporina A** acționează prin inhibarea activității limfocitelor T, fiind folosită de elecție pentru tratamentul nefritei membranoase. Dozele uzuale variază între 2,5-5 mg/kg corp/zi, la copil fără a se depăși dozele recomandate la adulți. Efectul imunosupresor se instalează după 2-3 luni de tratament. Efectele secundare uzuale sunt (a se vedea și rezumatul caracteristicilor produsului): toxicitatea renală; hipertensiune arterială; toxicitatea hepatică; manifestări cutaneo-mucoase (rash, hirsutism, hiperplazie gingivală, ginecomastie); manifestări neurologice (crize epileptiforme, tremor).
- **metotrexatul** poate fi folosit în cazul formelor ușoare de boală, mai ales cu afectare articulară, doza fiind de 10-20 mg/săptămână sau în cazurile de LES pediatric 10-15mg/m²/săptămână, (a se vedea și rezumatul caracteristicilor produsului pentru efectele adverse).
- **leflunomida** (utilizată doar la adulți) în doza uzuală de 10-20 mg/zi are aceleași indicații cu metotrexatul, deși există foarte puține studii efectuate (a se vedea și rezumatul caracteristicilor produsului pentru efectele adverse).
- **tratamentul simptomatic:**
 - **antiinflamatoarele nesteroidiene** (AINS) sunt indicate în formele ușoare, ce nu pun în pericol viața pacientului, așa cum se întâmplă în afectarea de tip musculoscheletal, a sindromului febril sau a formelor ușoare de serozită. Din punct de vedere al riscului cardiovascular, naproxenul pare cel mai indicat. În ceea ce privește alte clase de AINS, merită menționat faptul ca ibuprofenul poate induce meningită aseptică, piroxicamul crește fotosensibilitatea, iar preparatele AINS de tip COX2-selective sunt de evitat în cazul sindromului antifosfolipidic. De asemenea, AINS pot determina efecte adverse hepatice (hepatocitoliză) sau renale (nefrită interstițială, sindrom nefrotic, necroză tubulară acută) ce fac dificilă diferențierea de patologia legată de activitatea bolii (a se vedea rezumatul caracteristicilor fiecărui produs).
 - în funcție de manifestările bolii (de exemplu tratament topic).

b) Terapii medicamentoase biologice în LES

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

II.2. Evaluarea activității bolii

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

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

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

Figura 1. Evaluarea activității bolii de către medic (PGA)

La această evaluare, activitatea LES este:



Instrucțiuni: în funcție de opinia dumneavoastră, bifați nivelul activității bolii prin marcarea unui semn pe linia de deasupra care are 12 cm; pentru a afla valoarea PGA, măsurați de la 0 până la marcajul dumneavoastră și împărțiți această valoare la 4.

Tabel 3. Indexul de activitate SELENA-SLEDAI pentru LES

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

creșterea legării ADN	>25% legare a ADN-ului la testul Farr SAU peste nivelul de referință al laboratorului prin ELISA	2
febră	> 38° C în absența infecției.	1
trombocitopenie	< 100000/mm ³	1
leucopenie	< 3000/mm ³ în absența unor cauze medicamentoase.	1

Tabel 4. Indexul de puseu de boală SELENA-SLEDAI FI pentru LES

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

II.3. Tratamentul biologic cu belimumab și anifrolumab

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

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

- vârsta peste 18 ani pentru pacienți adulți; vârsta între 5 și 18 ani pentru pacienți pediatrici (doar Belimumab se poate administra la pacienții pediatrici)
- diagnostic cert de LES care îndeplinește criteriile de clasificare EULAR/ ACR 2019;
- LES cu activitate moderată sau severă (SELENA-SLEDAI ≥ 6, calculat pe baza evaluărilor efectuate cu maximum 30 zile înainte de indicarea terapiei cu belimumab sau anifrolumab) în ciuda tratamentului medicamentos standard efectuat timp de minim 12 săptămâni înaintea deciziei privind indicația de belimumab sau anifrolumab, cu cel puțin unul dintre următoarele medicamente (cu excepția cazurilor de intoleranță sau reacții adverse majore), în monoterapie sau în terapie combinată, indicate diferențiat, în funcție de forma de manifestare și de severitatea bolii (pentru cazurile de LES pediatric doar preparatele indicate, la care dozele se ajustează corespunzător):

- hidroxyclorochină 200-400 mg/zi;
- micofenolat mofetil 1-3 g/zi;
- ciclosporină A 2,5-5 mg/kg corp/zi;
- metotrexat 15-20 mg/săptămână;
- leflunomidă 10-20 mg/ zi;
- ciclofosfamidă puls-terapie (0,5-1 g/puls) sau oral (1-2 mg/kg corp/zi).

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

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

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

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

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

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

A. Anticorpi anti-BlyS: Belimumab

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

- pierderea calității de asigurat.
- pentru cazurile de LES pediatric se utilizeaza doar criteriile aplicabile acestei categorii de pacienti.

B. Anticorpi anti-IFNAR1: Anifrolumab

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

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

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

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

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

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

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

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

Deși nu sunt relatate cazuri de activare a tuberculozei sau de reactivare a hepatitei cu virusurile hepatitice B și C, radiografia pulmonară, determinarea serologiei virusurilor B (antigen HBs,

anticorpi anti-HBc, anticorpi anti-HBs) și C (anticorpi anti-HCV) sunt recomandate înaintea începerii tratamentului cu belimumab sau anifrolumab.

II.3.5. Administrarea tratamentului biologic

A. Anticorpi anti-BLyS: Belimumab

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

B. Anticorpi anti-IFNAR1: Anifrolumab

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

II.3.6. Prescrierea tratamentului cu belimumab sau anifrolumab

Medicul de specialitate (reumatologie, nefrologie, boli infecțioase, pediatrie sau medicină internă) care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare

medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, republicată, cu modificările și completările ulterioare, va completa o foaie de observație clinică generală/fișă medicală care va conține evaluările clinice și de laborator sau imagistice necesare, datele fiind introduse în aplicația informatică Registrul Român de Boli Reumatice.

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

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

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

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

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