

**14. La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 15 cod (L039M): ARTRITA IDIOPATICĂ JUVENILĂ - AGENȚI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM\*\*1, ETANERCEPTUM\*\*1, ABATACEPTUM\*\*1, TOCILIZUMABUM\*\*1, GOLIMUMABUM\*\*1 se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 15, cod (L039M): ARTRITA IDIOPATICĂ JUVENILĂ SI BOALA STILL (FORME CU DEBUT JUVENIL SI LA ADULT) - AGENȚI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM\*\*1, ETANERCEPTUM\*\*1, ABATACEPTUM\*\*1, TOCILIZUMABUM\*\*1, GOLIMUMABUM\*\*1, ANAKINRA\*\*1**

## Introducere

Artrita idiopatică juvenilă (AIJ) reprezintă un grup heterogen de afecțiuni caracterizate prin durere, tumefiere și limitarea mobilității articulațiilor, persistente în timp. În formele sale severe, AIJ determină întârzierea creșterii, deformări articulare, complicații oculare și dizabilitate permanentă. O proporție însemnată a copiilor dezvoltă distrugerii articulare care necesită endoprotezare precoce. Prevalența AIJ în populația caucaziană este estimată la 32,6 cazuri la 100.000 copii cu vârsta 0-16 ani. Incidența bolii după diferitele studii variază larg între 3,8-400 cazuri la 100.000 copii.

Boala Still este o afecțiune reumatică inflamatorie severă, ce afectează atât copiii sub forma artritei idiopatice juvenile sistemice, cât și adulții, sub forma de boala Still a adultului.

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

## I. Definirea formelor de boala ce pot beneficia de tratament biologic conform clasificării ILAR și ghidurilor ACR

**1. Forma oligoarticulară:** 1-4 articulații afectate în primele 6 luni de la debut; poate fi persistentă (maxim 4 articulații afectate în evoluție) sau extinsă (mai mult de 4 articulații afectate după primele 6 luni de evoluție).

### 2. Forma poliarticulară

#### a. Forma poliarticulară cu FR negativ

Artrita care afectează 5 sau mai multe articulații în primele 6 luni de evoluție și o determinare de FR este negativă.

#### b. Forma poliarticulară cu FR pozitiv

Artrita care afectează 5 sau mai multe articulații în primele 6 luni de evoluție și la care 2 sau mai multe determinări de FR în primele 6 luni (la distanță de 3 luni una de cealaltă) au fost pozitive.

**3. Artrita asociată entezitei:** prezența artritei și a entezitei respectiv artrita sau entezita însoțite de cel puțin două dintre următoarele:

- artrita la un băiat cu vârsta peste 6 ani;
- sensibilitate a articulațiilor sacroiliace și/sau dureri lombo-sacrale de tip inflamator și imagistică sugestivă
- antigenul HLA-B27 prezent
- uveita anterioară acută simptomatică
- antecedente heredo-colaterale (spondilită anchilozantă, artrită cu entezită, sacroiliită, boala inflamatoare intestinală, sindrom Reiter, uveita anterioară acută) la o rudă de gradul întâi.

**4. Artrita psoriazică:** artrită și psoriazis, sau artrita și cel puțin două dintre următoarele: dactilită, unghii "înțepate", onicoliză, psoriazis la o rudă de gradul întâi.

**5. Forma sistemică :** artrită/artralgie la una sau mai multe articulații însoțită sau precedată de febră timp de minimum 2 săptămâni și însoțită de una sau mai multe dintre următoarele manifestări sistemice:

- erupție eritematoasă fugace;
- adenomegalii multiple;
- hepatomegalie și/sau splenomegalie;
- serozită (pericardită, pleurită și/sau peritonită).

În categoria 5 se vor include și cazurile cu febră și cel puțin 2 manifestări sistemice persistente și care nu prezintă artrită activă la momentul ultimei evaluări.

Conform primului principiu general din cadrul Recomandărilor EULAR/PReS 2023 privind diagnosticul și managementul artritei idiopatice juvenile sistemice și bolii Still a adultului, AIJ sistemică și boala Still a adultului reprezintă aceeași boală, și trebuie desemnate de același nume unic, boala Still.

Pentru a facilita stabilirea diagnosticului și inițierea precoce a tratamentului, EULAR/PReS recomandă utilizarea definițiilor operaționale în vederea identificării pacienților cu boală Still:

- Febra prezintă temperaturi  $\geq 39^{\circ}\text{C}$  cu o durată de cel puțin 7 zile.
- Rashul este tranzitoriu, coincide cu ascensiunile febrile și este prezent, de obicei, la nivelul trunchiului. Acesta este tipic eritematos (culoare roz somonată), dar alte rashuri (e.g. urticarial) pot fi în concordanță cu diagnosticul.
- Afectarea musculoscheletală este frecvent prezentă, manifestându-se prin artralgie/mialgie; Prezența artritei susține diagnosticul, dar nu este obligatorie și poate apărea ulterior.
- Sindromul inflamator important este tipic exprimat prin leucocitoză cu neutrofilie, niveluri crescute ale CRP seric și feritinei.

**I. Criterii de includere a pacienților cu artrită idiopatică juvenilă și boala Still în tratamentul biologic cu blocați de TNF $\alpha$  (etanercept, adalimumab, golimumab), abatacept, tocilizumab, anakinra.**

**1. Vârstă și greutate:**

pacienți cu vârsta între 1-18 ani pentru tocilizumab cu administrare subcutanată;

pacienți cu vârsta între 2-18 ani pentru etanercept, adalimumab cu administrare subcutanată și tocilizumab administrat intravenos;

pacienți cu vârsta între 6-18 ani pentru abatacept de administrare intravenoasă și 2-17 ani pentru abatacept de administrare subcutanată;

pacienți cu greutate de cel puțin 40 kg pentru golimumab.

pacienți cu vârsta de minim 8 luni și greutate corporală de cel puțin 10 kg pentru anakinra (inclusiv adulți cu boala Still)

**2. Prezența uneia dintre formele active de boală**

Se definește ca artrită activă: tumefierea sau, dacă tumefierea nu este prezentă, limitarea mișcării însoțită de durere pasivă (sensibilitate la palpare) și/sau activă (durere la mobilizare) însoțită de sindrom inflamator (valori crescute VSH, CRP cantitativ) asociate sau nu cu alte modificări imunoserologice sugestive.

**3. Indicațiile terapiei biologice în artrita idiopatică juvenilă și boala Still**

Terapia remisivă convențională în AIJ constă în :

- antiinflamatoare non-steroidiene (AINS);
- corticoterapie intraarticulară (preferabil triamcinolon hexacetonid) 10-40 mg/doză în funcție de vârsta copilului și de mărimea articulației afectate;
- corticoterapie sistemică (în doza minimă eficientă și pe durată cat mai scurtă în vederea prevenirii efectelor adverse);
- Metotrexat (0,3-0,6 mg/kg/săptămână echivalent cu 10-15 mg/mp/săptămână fără a depăși doza de 20 mg/săptămână (doza adultului);

- Sulfasalazină în doză de 30-50 mg/kg/zi (maxim 2 grame/zi);
- Altele- Hidroxicloroquine,,Ciclosporina, Azathioprina, Ciclofosfamida.

Constituie indicații generale de terapie biologică:

- Persistența unei forme active de boala necontrolată de tratamentul cu remisive convenționale.
- Apariția reacțiilor adverse inacceptabile la tratamentul remisiv convențional.
- Situația în care boala nu poate fi controlată decât prin corticoterapie generală cu doze care expun copilul la reacții adverse inacceptabile (peste 0,25 mg/kg/24 ore echivalent prednison) sau durata corticoterapiei peste 3 luni (indiferent de doză).
- Absența obținerii controlului sub terapie remisivă cu MTX sau Sulfalazina timp de minim 6 săptămâni.
- Pacienții cu boala Still (incluzând artrita juvenilă idiopatică sistemică -AIJS și boala Still cu debut la vârstă adultă) care prezintă o activitate continuă, moderată/crescută a bolii în ciuda tratamentului cu antiinflamatoare nonsteroidiene sau glucocorticoizi administrați pe o perioadă de maxim 4 săptămâni, cu condiția unei toleranțe bune. Conform recomandărilor EULAR/PReS 2023 cele mai bune rezultate se obțin în cazul inițierii precoce a terapiei biologice.

**Pot beneficia de terapie biologică următoarele forme de boală:**

- Oligoartrita fără răspuns adecvat la terapie remisivă convențională (cortizon intraarticular și/sau remisive non-biologice) sau cu intoleranță la aceasta (recomandare ACR 2021).
- Forma poliarticulară FR pozitivă sau FR negativă fără răspuns adecvat la terapie remisivă convențională sau cu intoleranță la aceasta. Conform ACR 2019 terapia biologică poate fi luată în considerare ca și terapie inițială la pacienți cu factori de risc (forma seropozitivă, afectarea coloanei cervicale sau a articulațiilor coxofemorale și criterii biologice) și cu activitate înaltă (cJADAS > 5).
- Artrita asociată entezitei fără răspuns adecvat la terapie remisivă convențională sau cu intoleranță la aceasta.
- Artrita psoriazică fără răspuns adecvat la terapie remisivă convențională sau cu intoleranță la aceasta.
- Artrita sistemică fără manifestări articulare – cât mai precoce după stabilirea diagnosticului (recomandare ACR 2021); la cazurile cu artrită sistemică având asociate manifestări articulare se recomandă terapie inițială cu metotrexat timp de minim 6 săptămâni, terapia biologică fiind indicată în cazurile fără răspuns adecvat la terapie remisivă convențională sau cu intoleranță la aceasta.
- Orice formă de artrită activă asociată cu uveită activă (pentru uveita asociată AIJ se va consulta protocolul specific).

#### **4. Condiții necesare pentru inițierea terapiei biologice**

A. Existența unei indicații de terapie biologică în conformitate cu punctul II.3 al prezentului protocol.

B. Absența contraindicațiilor recunoscute ale terapiei biologice:

- infecții active concomitente (inclusiv infecția TB și cu virusurile hepatitice B și C);
- malignitate prezentă sau în antecedente, cu excepția cazurilor în care tratamentul biologic este avizat de medicul oncolog;
- primele 4 săptămâni după vaccinare cu vaccinuri cu virusuri vii atenuate (contraindicație temporară);

Confirmarea absentei infecției TB și cu virusurile hepatitice B și C.

Screeningul necesar înainte de orice inițiere a terapiei biologice cuprinde:

##### **a. Tuberculoza**

Înainte de inițierea terapiei se va evalua riscul pacientului cu AIJ/boala Still 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 (după caz) 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). La pacienții care au avut teste inițiale negative, se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau TCT), în caz de necesitate dar nu mai rar de 1 an.

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 poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

### b. **Hepatitele virale**

Ținând cont de riscul crescut al reactivării infecțiilor cu virusuri hepatitice B și C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înaintea inițierii terapiei cu un agent biologic să se efectueze screeningul infecțiilor cronice cu virusurile hepatitice B și C. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitați alături de transaminaze înainte de inițierea unei terapii biologice sunt: pentru virusul hepatitic B (VHB): AgHBs, anticorpii anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpii 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 AIJ/bolii Still 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 in extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie și protocoalele terapeutice din hepatitele cronice aprobate de Ministerul Sănătății și Casa Națională de Asigurări de Sănătate.

## II. Schema terapeutică cu agenți biologici

De regulă (cu excepția bolii Still), orice terapie biologică se recomandă a fi administrată asociat cu un remisiv sintetic convențional (metotrexat sau sulfasalazină). În cazul în care din motive obiective, documentate corespunzător, nu este posibilă utilizarea concomitentă a niciunui remisiv sintetic convențional, următoarele terapii biologice pot fi folosite, în situații speciale ce trebuie documentate, în monoterapie: abatacept, adalimumab, etanercept, tocilizumab, anakinra.

Alegerea terapiei biologice se va face ținând seama de formă de boală, particularitățile pacientului și criteriile de excludere și contraindicațiile fiecărui produs în parte.

a) **Tratamentul cu adalimumab (biosimilar și original)** în asociere cu metotrexat este indicat:

- În tratamentul **artritei juvenile idiopatice, forma poliarticulară**, la pacienți cu vârsta de 2 ani și peste, atunci când răspunsul la unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare de boală (DMARDs) a fost inadecvat.

Doza de adalimumab recomandată este:

- pentru pacienții cu greutate între 10 kg până la < 30 kg doza este de 20 mg administrată injectabil subcutanat la două săptămâni,
- pentru pacienții cu greutate egală sau > 30 kg doza este de 40 mg administrată injectabil subcutanat la două săptămâni.

- În tratamentul **artritei asociate entezitei** la pacienți cu vârsta de 6 ani și peste, care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentul convențional (DMARDs) sau care au contraindicație majoră la acest tratament.

Doza de adalimumab recomandată este:

- pentru pacienții cu greutate între 15 kg până la < 30 kg doza este de 20 mg administrată injectabil subcutanat la două săptămâni
- pentru pacienții cu greutate egală sau > 30 kg doza este de 40 mg administrată injectabil subcutanat la două săptămâni.

În formele de artrită asociată entezitei și cu prezența sacroiliitei active evidențiată IRM, la pacienții nonresponderi la DMARD convențional sintetic (MTX sau SSZ), adalimumab se poate administra în monoterapie.

b) **Tratamentul cu etanercept (biosimilar și original)** în asociere cu metotrexat se administrează la:

- pacienții diagnosticați cu **AIJ poliarticulară cu factor reumatoid pozitiv sau negativ și oligoartrite extinse** la copii și adolescenți cu vârste peste 2 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu DMARDs convențional sintetic;
- tratamentul **artritei psoriazice** la adolescenți începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu DMARDs convențional sintetic;
- tratamentul **artritei asociate entezitei** la adolescenți începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu DMARDs convențional sintetic.

Utilizarea etanercept la copiii cu vârste mai mici de 2 ani nu a fost studiată.

Doza de etanercept recomandată este:

- 0,4 mg/kg (până la un maximum de 25 mg per doză), administrată de două ori pe săptămână sub formă de injecție subcutanată, cu un interval de 3 - 4 zile între doze, sau
- 0,8 mg/kg (până la un maximum de 50 mg pe doză) administrată o dată pe săptămână.

Înteruperea tratamentului trebuie luată în considerare la pacienții care nu prezintă niciun răspuns după 4 luni. Etanercept se poate administra în regim de monoterapie în formele de artrită asociată cu entezită cu prezența sacroileitei evidențiată IRM.

c) **Tratamentul cu abatacept** în asociere cu metotrexat este indicat la pacienții cu **AIJ poliarticulară cu FR pozitiv sau FR negativ care nu au răspuns la cel puțin un blocant TNF**.

- Doza recomandată pentru administrarea în perfuzie intravenoasă la copii între 6-17 ani este:
  - 10 mg/kg la pacienții cu greutate corporală mai mică de 75 kg, calculată pe baza greutății corporale a pacientului la fiecare administrare.
  - La copiii și adolescenții cu greutate corporală de 75 kg sau mai mare, abatacept se va administra respectând schema terapeutică cu dozele recomandate pentru adulți, respectiv 750 mg pentru greutatea 75-100 kg și 1000 mg pentru greutate peste 100 kg, fără a se depăși o doză maximă de 1000 mg.

Abatacept se va administra sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 30 minute. După administrarea inițială, abatacept trebuie administrat la 2 și la 4 săptămâni după prima perfuzie și la interval de 4 săptămâni după aceea.

- Doza recomandată pentru administrare subcutanată (soluție injectabilă în seringă preumplută) pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani trebuie inițiată fără o doză de încărcare intravenoasă și administrată utilizând dozele următoare:
  - 50 mg doză unică săptămânală pentru pacienți cu greutate 10-25 kg
  - 87,5 mg doză unică săptămânală pentru pacienți cu greutate 25-50 kg
  - 125 mg doză unică săptămânală pentru pacienți cu greutate de 50 kg sau peste.

d) **Tratamentul cu tocilizumab** în asociere cu metotrexat este indicat:

- în tratamentul **artritei juvenile idiopatie, forma sistemică** la pacienții care au avut un răspuns inadecvat la tratamentele anterioare cu AINS și corticosteroizi sistemici. În forma sistemică tocilizumab cu administrare subcutanată poate fi administrat pacienților cu vârstă mai mare de 1 an și greutate de cel puțin 10 kg, iar tocilizumab cu administrare intravenoasă poate fi folosit la pacienții cu vârste mai mari de 2 ani.
- în tratamentul **artritei idiopatie juvenile, forma poliarticulară** (cu factor reumatoid pozitiv sau negativ) și **forma oligoarticulară extinsă**, la pacienți cu vârste mai mari de 2 ani și care au avut un răspuns inadecvat la tratamentul anterior cu metotrexat.

**Doze și mod de administrare:**Pentru pacienții cu artrită idiopatică juvenilă forma sistemică**a. Intravenos:**

- pacienți cu greutate mai mică de 30 kg: doza este 12 mg/kgc administrat în perfuzie endovenoasă o dată la 2 săptămâni.
- pacienți cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg: doza este de 8 mg/kgc administrat în perfuzie endovenoasă o dată la 2 săptămâni.

**b. Subcutanat**

- pacienți cu greutate mai mică de 30 kg: doza este de 162 mg, administrată subcutanat o dată la fiecare 2 săptămâni.
- pacienții cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg: doza este de 162 mg, administrată subcutanat o dată pe săptămână.

Pentru pacienții cu artrită idiopatică juvenilă forma poliarticulară**a. Intravenos:**

- pacienți cu greutate mai mică de 30 kg: doza este 10 mg/kgc administrat în perfuzie endovenoasă o dată la 4 săptămâni.
- pacienți cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg: doza este de 8 mg/kgc administrat în perfuzie endovenoasă o dată la 4 săptămâni.

**b. Subcutanat**

- pacienți cu greutate mai mică de 30 kg: doza este de 162 mg, administrată subcutanat o dată la fiecare 3 săptămâni.
- pacienții cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg: doza este de 162 mg, administrată subcutanat o dată la fiecare 2 săptămâni.

Dozele de tocilizumab intravenos se calculează la fiecare administrare și se ajustează în funcție de greutatea corporală.

Tocilizumab poate fi administrat ca monoterapie în cazul intoleranței la metotrexat. Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea pentru tocilizumab administrat intravenos la copii cu vârsta sub 2 ani și pentru tocilizumab administrat subcutanat la copii cu vârsta sub 1 an și/sau greutatea mai mică de 10 kg.

e) **Tratamentul cu golimumab** se indică în asociere cu metotrexat la pacienții cu formă poliarticulară de AIJ care au prezentat răspuns inadecvat la tratamentul anterior cu MTX. Golimumab 50 mg se administrează sub formă de injecție subcutanată o dată pe lună, la aceeași dată în fiecare lună, pentru copii cu o greutate corporală de cel puțin 40 kg.

f) **Tratamentul cu anakinra** este indicat la adulți, adolescenți, copii și sugari cu vârsta de 8 luni și peste, cu o greutate corporală de 10 kg sau peste - pentru tratamentul bolii Still, inclusiv artrită juvenilă idiopatică sistemică (AJIS) și boala Still cu debut la vârsta adultă (BSVA), cu caracteristici sistemice active de activitate moderată până la crescută a bolii sau la pacienții cu activitate continuă a bolii după tratamentul cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sau glucocorticoizi.

Anakinra poate fi administrat în monoterapie sau în asociere cu alte antiinflamatoare și medicamente antireumatice modificatoare ale bolii (DMARD).

Doza recomandată pentru pacienții cu greutatea de minim 50 kg este de 100 mg/zi administrată prin injecție subcutanată. Doza trebuie administrată aproximativ la aceeași oră în fiecare zi.

La copiii cu greutatea sub 50 kg doza se stabilește în funcție de greutatea corporală, cu o doză inițială de 1-2 mg/kg/zi. La copiii cu răspuns inadecvat doza poate fi crescută până la 4 mg/kg/zi. Răspunsul la tratament trebuie evaluat după 1 lună. În caz de manifestări sistemice persistente, doza poate fi ajustată la copii sau medicul curant trebuie să reevalueze continuarea tratamentului cu anakinra.

**III. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu agenți biologici**

Pe baza evoluției scorurilor din sistemul ACR: număr total de articulații afectate, scara vizuală analogă/pacient (SVAp), scara vizuală analogă/medic (SVAm), VSH și CRP cantitativ, chestionarul

de evaluare a sănătății copilului privind abilitățile sale funcționale (CHAQ).

1. Definirea ameliorării:

- a)  $\geq 30\%$  reducere a scorului în cel puțin 3 din cele 5 criterii și (eventual);
- b)  $\geq 30\%$  creștere a scorului în nu mai mult decât unul dintre cele 5 criterii.

2. Definirea agravării (puseului):

- a)  $\geq 30\%$  creștere a scorului în cel puțin 3 din cele 5 criterii și (eventual);
- b)  $\geq 30\%$  reducere a scorului în nu mai mult decât unul dintre cele 5 criterii sau
- c) cel puțin 2 articulații rămase active.

Pentru tratamentul bolii Still (inclusiv artrita juvenilă idiopatică sistemică și boala Still cu debut la vârsta adultă), conform recomandărilor EULAR/PReS 2023, obiectivul terapeutic este obținerea statusului de boală clinic inactivă (BCI), definită ca absența simptomelor legate de Still și valori normale ale testelor de inflamație (VSH, PCR). Remisiunea este definită ca o perioadă de cel puțin 6 luni de BCI. Suplimentar sunt utilizate următoarele ținte intermediare:

- în ziua 7: rezoluția febrei și scăderea PCR cu  $> 50\%$  ;
- în săptămâna 4: absența febrei, reducerea numărului de articulații active cu  $> 50\%$ , PCR normală și evaluarea medicului și a pacientului/părintelui sub 20 pe un VAS între 0-100;
- la 3 luni: BCI cu glucocorticoizi la o doză mai mică de 0,1mg/kg/zi (pentru adulți) și 0,2 mg/kg/zi (pentru copii);
- la 6 luni: BCI fără glucocorticoizi.

Complicații severe/amenințătoare de viață, incluzând sindromul de activare macrofagică, sindromul antifosfolipidic sever/catastrofal și afectarea pulmonară pot apărea oricând pe parcursul bolii Still și necesită o monitorizare atentă a evoluției bolii.

Tapering-ul (de obicei prin prelungirea progresivă a intervalului între administrări), urmat eventual de întreruperea terapiei biologice, pot fi luate în considerare, cu prudență și numai după obținerea acordului informat al pacientului sau pentru pacienții pediatrici al părintelui sau tutorei legal, în cazul pacienților care după oprirea terapiei cu corticosteroizi mențin un control bun al bolii, exprimat printr-un status de "boală clinic inactivă" cu o durată de cel puțin 3 - 6 luni, sau ulterior de remisiune. Tapering-ul se va realiza progresiv, (în trepte în etape de câteva luni 3-6 luni), cu prudență și va ține cont de caracteristicile bolii, severitatea acesteia și răspunsul la tratament, precum și de riscul de recădere.

La pacienții nonresponderi la unul dintre agenții biologici sau care au dezvoltat o reacție adversă care să impună oprirea tratamentului, motivat cu documente medicale, medicul curant este singurul care poate propune schimbarea tratamentului cu un alt agent biologic în conformitate cu recomandările capitolului III al prezentului protocol.

Ținând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic, se recomandă ca la pacienții aflați în remisiune persistentă la două evaluări succesive (la minimum 6 luni interval între evaluări), să se ia în considerare, de comun acord cu părinții sau tutorele legal, reducerea treptată a administrării tratamentului biologic, în condițiile menținerii neschimbate a terapiei remisive sintetice convenționale asociate. Această reducere a expunerii la terapie biologică se face treptat prin spațierea administrării, monitorizând evoluția pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la schema inițială în cazul unui puseu evolutiv de boală, după discutarea propunerii de reducere a dozei de biologic cu pacientul/părintele/tutorele legal și semnarea unui consimțământ informat.

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

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

### 1. Criterii valabile pentru toate medicamentele biologice:

- pacienți cu infecții severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, infecții oportuniste sau orice alte infecții considerate semnificative în opinia medicului curant;
- tratamentul biologic este contraindicat la pacienții cu tuberculoză activă, infecții active cu VHB și utilizat cu prudență la cei cu infecție cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situații de infecție virală B sau C decizia de inițiere/continuare a terapiei impune avizul medicului infecționist sau gastroenterolog;
- antecedente de hipersensibilitate la substanțele active, la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;
- sarcina/alăptarea; la pacienții de vârstă fertilă eventualitatea unei sarcini va fi atent discutată anterior concepției împreună cu medicul curant și medicul de obstetrică-ginecologie;
- pacienți cu stări de imunodeficiență severă;
- administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;
- afecțiuni maligne prezente sau afecțiuni maligne în antecedente, fără avizul oncologic;
- orice contraindicații recunoscute ale terapiilor biologice, conform RCP al fiecărui produs;
- lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament;
- pierderea calității de asigurat;
- în cazul non-aderenței majore la tratament, medicul curant va evalua cauzele acestora și oportunitatea continuării terapiei biologice, având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.

### 2. Criterii particulare:

- pentru agenții anti-TNF $\alpha$ : pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV); pacienți cu lupus sau sindroame lupus - like
- pentru anakinra: pacienți cu insuficiență renală severă (CLcr < 30 ml/minut), neutropenie (NAN < 1,5 x 10<sup>9</sup>/l), AST/ALT  $\geq$  1,5 x limita maximă normală.

## **Precauții**

### 1. Vaccinări.

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

Înainte de inițierea tratamentului biologic, bolnavii vor fi complet vaccinați în prealabil, în acord cu schemele de vaccinare din programele naționale. În plus se vor efectua vaccinările antipneumococică (dacă nu a fost efectuată în schema de vaccinare a Ministerului Sănătății), anti-hepatită A și anti-varicelă. Vaccinurile vii atenuate (antivaricelic, respectiv antirujeolic) se vor administra cu minim 4 săptămâni anterior inițierii terapiei biologice.

Înainte de inițierea tratamentului biologic, părintele sau tutorele legal al pacientului pediatric va face dovada (cu un document eliberat de medicul de familie) a vaccinării complete conform schemei de vaccinare obligatorii (inclusiv antipneumococică), precum și dovada vaccinărilor antivaricelă și antihepatită A sau dovada că pacientul pediatric a prezentat aceste boli. La cazurile cu boală activă la care medicul curant consideră că terapia biologică nu poate fi temporizată timp de 6 luni, pentru vaccinul anti-hepatită A se poate accepta o doză unică de vaccin anterior inițierii acestei terapii. Pentru varicelă și hepatită A dovada vaccinării poate fi înlocuită de dovada serologică a imunizării (Ac anti varicelă de tip IgG, respectiv anticorpi anti-HAV de tip IgG).

În concordanță cu recomandările EULAR se consideră având doze mari următoarele medicamente imunosupresoare și cortizonice:

- Puls-terapie cu metil-prednisolon;
- corticoterapia în doze  $\geq$  2 mg/kg/zi sau  $\geq$  20 mg/zi mai mult de 14 zile;
- MTX  $\geq$  15 mg/mp/săpt (0,6 mg/kg/săpt);
- sulfasalazina  $\geq$  40 mg/kg/zi (peste 2 g/zi);
- ciclosporina  $\geq$  2,5 mg/kg/zi;
- azatioprina  $\geq$  1 - 3 mg/kg/zi;



- ciclofosfamida  $\geq 0,5 - 2$  mg/kg/zi;

În cazul în care - la momentul solicitării terapiei biologice - pacienții se află deja în tratament cu doze mari de medicamente antireumatice modificatoare de boală (DMARDs) și/sau doze mari de glucocorticoizi și nu au efectuat vaccinarea completă pentru rujeolă și/sau varicelă, medicul curant are la dispoziție varianta scăderii timp de minim 2 - 3 săptămâni a dozelor imunosupresoare sub cele menționate anterior și efectuarea vaccinărilor restante după acest interval.

În situația în care schema de vaccinare obligatorie este incompletă și/sau nu se poate face dovada vaccinărilor antipneumococică, antivaricelă și antihepatită A, medicul curant are obligația de a aduce la cunoștința părintelui sau tutorelui legal al pacientului pediatric riscurile legate de terapia biologică la un pacient cu schemă incompletă de vaccinare. Părintele sau tutorele legal își va asuma în scris aceste riscuri.

2. Nu se vor administra concomitent două medicamente biologice.

3. Pentru Anakinra se recomandă determinarea numărului de neutrofile înainte de începerea tratamentului, lunar în primele 6 luni de tratament și trimestrial după aceea. La pacienții care devin neutropenici ( $NAN < 1,5 \times 10^9 /l$ ), NAN trebuie monitorizat cu atenție iar tratamentul cu Anakinra trebuie întrerupt.

## V. Medici curanți și medici prescriptori

Medicul de specialitate (care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu, cu sau fără contribuție personală, pe 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), completează dosarul pacientului care conține date despre:

- diagnosticul de artrită idiopatică juvenilă/boala Still după criteriile ACR confirmat într-un centru universitar;
- istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, evoluție sub tratament, data inițierii și data opririi tratamentului);
- starea clinică (număr de articulații dureroase/tumefiate, redoare matinală, deficite funcționale);
- scala analogă vizuală (VAS) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient sau aparținător, care este completată direct pe fișă, aceasta fiind semnată și datată de către pacient, părinte sau tutorele legal;
- nivelul reactanților de fază acută a inflamației (VSH, CRP cantitativ);
- chestionarul de evaluare a sănătății copilului privind abilitățile sale funcționale (CHAQ);
- rezultatele testării QuantiFERON TB Gold Test (teste imunologice de tip IGRA  $\geq$  interferon gamma release assay) sau a testării cutanate la tuberculină (TCT);
- rezultatele markerilor serologici pentru infecțiile cu virusuri hepatitice B și C;
- recomandarea tratamentului cu agenți biologici (justificare pentru inițiere, continuare sau switch);
- avizul medicului pneumolog în cazul în care determinarea QuantiFERON TB sau a TCTeste pozitivă;
- avizul medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie în cazul în care este pozitiv cel puțin un marker al infecției cu virusuri hepatitice.

Medicul curant are obligația să discute cu pacientul, părintele sau tutorele legal al pacientului pediatric starea evolutivă a bolii, prognosticul și riscurile de complicații și necesitatea administrării corecte a tratamentului biologic, inclusiv asocierea tratamentului biologic cu DMARDs. Medicul curant care întocmește dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informațiilor medicale incluse și documentele sursă ale pacientului, punându-le la dispoziția Comisiilor de control ale Caselor de Asigurări de Sănătate, recomandându-se ca datele să fie introduse în aplicația informatică Registrul Român de Boli Reumatice.

Medicul curant va asigura permanent caracterul confidențial al informației despre pacient. Medicul curant va solicita pacientului, părintelui sau tutorelui legal să semneze o declarație de consimțământ privind tratamentul aplicat și prelucrarea datelor sale medicale în scopuri științifice și medicale. Declarația de consimțământ privind tratamentul aplicat va fi reînnoită doar dacă se modifică schema terapeutică, agentul biologic sau medicul curant. În restul situațiilor declarația de consimțământ se întocmește o singură dată.

Pentru inițierea terapiei biologice sau pentru switch la cazurile pediatrice se impune certificarea într-un centru universitar a diagnosticului, gradului de activitate al bolii și a necesității instituirii/modificării tratamentului biologic de către:

- un medic specialist pediatru cu dubla specialitate (pediatrie și reumatologie) sau
- un medic specialist pediatru cu atestat de studii complementare în reumatologie pediatrică sau reumatolog cu atestat de studii complementare în reumatologie pediatrică

Pentru boala Still cu debut la vârsta adultă pentru inițierea terapiei biologice se recomandă obținerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (București, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța, Craiova, Timișoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii și necesitatea instituirii tratamentului biologic.

Prescripția poate fi efectuată de către medicul de specialitate pediatrie sau reumatologie care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu, cu sau fără contribuție personală, pe 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.”