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

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

Diagnosticul complet şi stabilirea strategiei terapeutice, inclusiv indicaţia tratamentului biologic se face prin internare în serviciile de Gastroenterologie care au dotările minime necesare: laborator performant (şi calprotectina, eventual şi cu evaluarea nivelului seric şi al anticorpilor împotriva produşilor biologici), posibilitatea efectuării endoscopiei digestive superioare şi inferioare, Ecografie, ecoendoscopie, imagistică (entero-CT, entero-RMN, capsula endoscopică). Decizia de întrerupere sau schimbare a agentului terapeutic se face de asemenea prin internare în servicii de gastroenterologie. Urmărirea periodică a pacienţilor cu BII se poate face şi prin ambulatoriile de gastroenterologie sau internare de zi.
Pentru administrarea agenţilor biologici, pacientul trebuie să semneze Formularul de Consimţământ Informat al pacientului.
Pacienţii vor fi înscrişi în Registrul naţional de BII: IBD-Prospect (la data la care acesta va deveni operaţional).

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

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 567 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

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

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 568 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

3. Pentru ambele afecţiuni este necesar să existe la iniţierea terapiei avansate (biologice sau cu molecule de sinteză țintite):
- Consimţământul informat al pacientului
- Excluderea altor cauze de colită (infecţioasă, cu atenţie la C. difficile, cu CMV, de iradiere, ischemică, diverticulară, medicamentoasă)
- Screening infecţios - pentru infecţiile sistemice semnificative (HIV; VHB; VHC, TBC), tratamentul se va iniţia numai după obţinerea avizului favorabil al specialistului pneumolog (în cazul TB).

Infecţia cu VHC nu este o contraindicaţie, dar pacientul trebuie monitorizat; infecţia cu VHB este o contraindicaţie relativă; dacă tratamentul cu antiTNF este indispensabil, trebuie precedat de iniţierea tratamentului antiviral cu analogi nucleozidici/nucleotidici, iar pacientul trebuie monitorizat adecvat.

- Screening pentru neoplazii, afecţiuni autoimune sau demielinizante, în funcţie de riscul individualizat al pacientului
- Screening imagistic (RMN) pentru abcese (intraabdominale/pelvine) care ar contraindica terapia, la pacienţii cu boala Crohn forma fistulizantă
- Verificarea inexistenţei contraindicaţiilor pentru tratamentul avansat
- Verificarea tuturor caracteristicilor prezentate în RCP-ul şi aprobarea ANMDMR a medicamentului prescris (indicaţii, contraindicaţii, mod de preparare şi administrare, reacţii adverse, etc.)

II. Principii terapeutice în BII

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

III. Tratamentul standard

1. <u>Colita ulcerativă:</u>

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

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

În remisiune dozele se reduc, prin tatonare, la jumătate.

b. **Corticosteroizii** (Prednison, Metylprednisolon, Hidrocortison) se administrează în formele refractare la terapia cu compuşii 5-ASA şi în formele moderat-severe şi severe de CU. Prednisonul se administrează în doze de (0,5-1 mg/kgc sau echivalentul metilprednisolon oral) maxim 40 - 60 mg/24 h.
Metylprednisolonul (50 - 60 mg/zi), Hidrocortisonul (200 - 300 mg/zi) (200-400 mg/zi) se administrează iv în formele severe.
Corticoticoizii nu sunt indicaţi în remisiune şi menţinerea remisiunii.

c. **Imunomodulatoarele**: Azathioprina (AZA) 2,5 mg/Kg corp/24 h, 6-mercaptopurina (6-MP) 1,5 mg/Kg corp/24 h, sunt utile pentru menţinerea remisiunii. Efectul lor devine evident după 3 - 4 luni de administrare. Se administrează încă din faza acută sau la intrarea în remisiune odată cu reducerea treptată a dozelor de corticosteroizi.
Metotrexatul (25 mg im/săptămână) poate fi administrat şi în faza acută.

2. <u>Boala Crohn (BC)</u>

a. Corticosteroizii (Prednison, Metylprednisolon, Hidrocortison, Budesonid) se administrează la formele refractare la terapia cu compuşii 5-ASA şi în formele moderat-severe şi severe de BC. Prednisonul se administrează în doze de 0,5-1 mg/kgc maxim 40 - 60 mg/24 h. Budesonidul (3 - 9 mg/24 h) poate fi o alternativă cu efecte adverse mai reduse.
Metylprednisolonul (50 - 60 mg/zi), Hidrocortizonul (200-400 mg/zi) se administrează iv în formele severe.
Corticoticoizii nu sunt indicaţi în remisiune şi menţinerea remisiunii.

b. Imunomodulatoarele: Azathioprina (AZA) 2,5 mg/Kg corp/24 h, 6-mercaptopurina (6-MP) 1,5 mg/Kg corp/24 h, sunt utile pentru menţinerea remisiunii. Efectul lor devine evident după 3 - 4 luni de administrare. Se administrează încă din faza acută sau la intrarea în remisiune odată cu reducerea treptată a dozelor de corticosteroizi.
Metotrexatul (25 mg im/săptămână) poate fi administrat şi în faza acută.

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

IV. Tratamentul avansat (agenti biologici și molecule de sinteză țintite)

Indicațiile tratamentului avansat includ agenți biologici (Infliximabum – original și biosimilar cu administrare intravenoasă sau subcutanată, Adalimumabum – original și biosimilar, Vedolizumabum, Ustekinumabum– boala Crohn: original și biosimilar; colită ulcerativă: original, Risankizumabum) și molecule de sinteză țintite (Tofacitinibum, Upadacitinibum, Filgotinibum, Ozanimodum).

1. <u>Boala Crohn:</u>

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

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

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

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

e. Copiii mai mari de 6 ani, cu boala Crohn, cu răspuns inadecvat la terapia standard incluzand terapia nutrițională, corticoterapia și/sau imunomodulatoare (Azatioprina sau 6-mercaptupurina și/sau Metrotrexat), sau care au intoleranță la aceste tratamente sau cărora aceste tratamente le sunt contraindicate din motive medicale pot fi trataţi cu Adalimumabum (forme moderate sau severe de boală) sau cu Infliximabum (forme severe).
f. Copii si adolescenți cu o greutate corporală de cel putin 40 kg, cu boală Crohn activă, forme moderate pana la severe, care au avut un raspuns necorespunzător, au încetat să mai raspundă sau au dezvoltat intoleranţă fie

la tratamentele convenţionale, fie la medicamentele anti TNF-alfa sau în cazul in care aceste tratamente le sunt contraindicate din punct de vedere medical pot fi tratați cu Ustekinumabum.

2. <u>Colita ulcerativă</u>

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

b. Copii de la vârsta de 6 ani, cu colită ulcerativă activă, cu răspuns inadecvat la tratamentul standard, inclusiv la corticosteroizi și/sau 6-mercaptopurina (6-MP) sau azatioprina sau care au intoleranță la aceste tratamente sau cărora aceste tratamente le sunt contraindicate din motive medicale, pot fi tratați cu Adalimumabum (forme moderate sau severe de boală) sau cu Infliximabum (forme severe de boală).

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

NOTĂ

- **Vedolizumabum** se poate administra la pacienţii adulţi cu Boala Crohn sau colită ulcerativă, forme clinice moderat până la sever active, care au prezentat un răspuns inadecvat, nu au mai prezentat răspuns sau au prezentat intoleranţă la tratamentul convenţional sau la un antagonist al factorului alfa de necroză tumorală (TNFα).
- **Vedolizumabum** se poate administra și ca tratament biologic de primă linie la pacienţii adulţi cu Boala Crohn, forme clinice moderat până la sever active, naivi la anti-TNF alfa, care au prezentat un răspuns inadecvat, nu au mai prezentat răspuns sau au prezentat intoleranţă la tratamentul conventional.
- **Ustekinumabum** se poate administra la pacienţii adulţi cu boala Crohn activă sau colită ulcerativă activă și la pacienții copii si adolescenți cu o greutate corporală de cel putin 40 kg, cu boală Crohn activă, forme moderate pana la severe, care au avut un raspuns necorespunzător, au încetat să mai raspundă sau au dezvoltat intoleranţă fie la tratamentele convenţionale, fie la medicamentele anti TNF-alfa sau în cazul in care aceste tratamente le sunt contraindicate din punct de vedere medical.
- **Tofacitinibum** se poate administra la pacienţii adulţi cu colită ulcerativă activă, formă moderată până la severă, care au avut un raspuns inadecvat, au pierdut răspunsul terapeutic sau nu au tolerat fie tratamentul convenţional, fie un agent biologic.
- **Upadacitinibum** se poate administra la pacienții adulți cu colită ulcerativă activă sau boala Crohn activă, forme moderate până la severe, care au avut un răspuns inadecvat, nu au mai răspuns sau au prezentat intoleranță la terapia convențională sau la un medicament biologic.
- **Filgotinibum** se poate administra la pacienții adulți cu colită ulcerativă activă moderată până la severă, care au prezentat un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul sau nu au tolerat terapia convențională, respectiv un agent biologic.
- **Ozanimodum** se poate administra la pacienții adulți cu colită ulcerativă activă moderată și severă, care au obținut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul sau au manifestat intoleranță la terapia convențională sau la un medicament biologic.
- **Risankizumabum** se poate administra la pacienții adulți cu colită ulcerativă activă moderată și severă, care au obținut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul sau au manifestat intoleranță la terapia convențională sau la terapia biologică.

A. Tratamentul de inducţie:

- **<u>Adalimumabum</u> - original şi biosimilar cu administrare subcutanată:**
  - la adulţi - 160 mg iniţial, urmat de 80 mg la 2 săptămâni şi, ulterior, 40 mg la fiecare 2 săptămâni în colita ulcerativă
  - la adulţi - 160 mg iniţial (sau 80 mg) urmat de 80 mg (sau 40 mg) la două săptămâni, în b. Crohn
  - copii cu greutatea < 40 kg - 40 mg iniţial, urmat de 20 mg la 2 săptămâni; în cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament poate fi utilizată doza de 80 mg în săptămâna 0 şi 40 mg în săptămâna 2. Ulterior, doza recomandată, în ambele scheme, este de 20 mg la fiecare 2 săptămâni în b. Crohn; în colita ulcerativă - 80 mg inițial (săptămâna 0) urmată de 40 mg in săptămâna 2, doza de întreținere recomandată, începând cu săptămâna 4 fiind de 40 mg la 2 săptămâni
  - copii cu greutatea ≥ 40 kg - 80 mg iniţial, urmat de 40 mg în săptămâna 2, iar ulterior - 40 mg la fiecare 2 săptămâni. În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament poate fi utilizată doza de 160 mg în săptămâna 0, urmată de 80 mg în săptămâna 2 şi câte 40 mg la fiecare 2 săptămâni ulterior - în b. Crohn; în colita ulcerativă - 160 mg inițial (săptămâna 0) urmată de 80 mg in săptămâna 2, doza de întreținere recomandată, începând cu săptămâna 4 fiind de 80 mg la 2 săptămâni

- **<u>Infliximabum</u> - original şi biosimilar**
  - la adulţi şi copii > 6 ani inducţia se face doar cu Infliximabum cu administrare intravenoasa cu 5 mg/kg, în perfuzie lentă, cu durată de minim 2 ore, 3 aplicaţii (la 0, 2 şi 6 săptămâni) - în b. Crohn şi colita ulcerativă.

NOTĂ - **Infliximabum cu administrare subcutană (120 mg pen preumplut) –** se administrează doar după inducţia cu Infliximabum administrat intravenos 5 mg/kg, în perfuzie lentă, cu durată de minim 2 ore, 2 aplicaţii (în săptămânile 0 și 2), la distanța de 4 săptămâni (săptămâna 6) ca tratament de întreținere.

- **<u>Vedolizumabum</u>**
  - La adulţi - 300 mg în perfuzie intravenoasă la 0, 2 şi 6 săptămâni- în b. Crohn şi colită ulcerativă.
  - pacienţii cu boală Crohn care nu au răspuns la tratament în săptămânile 0, 2, 6 pot beneficia de administrarea unei perfuzii adiţionale de Vedolizumabum 300 mg în săptămâna 10.
  - În b. Crohn, pentru Vedolizumabum administrat ca prima linie tratament biologic la pacienţii naivi la anti TNFalfa, tratamentul de inducţie (S0, S2 si S6) va fi suportat integral de către compania deţinătoare a autorizaţiei de punere pe piaţă pentru pacienţii eligibili, pe măsura înrolării acestora în tratament.

  - **<u>Ustekinumabum</u> –** boala Crohn (original și biosimilar) și colită ulcerativă (original). Tratamentul se va iniţia cu o singură doză cu administrare intravenoasă pe o perioadă de cel puţin 1 oră în funcţie de greutatea corporală, care se va calcula conform tabelului. (Tabel 1).

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

Greutatea pacientului	Doza recomandată
≤ 55 kg	260 mg - 2 flacoane
> 55 kg până la ≤ 85 kg	390 mg - 3 flacoane
> 85 kg	520 mg - 4 flacoane

Pentru pacienții copii si adolescenti cu o greutate corporală de cel putin 40 kg, cu boală Crohn activă (original), forme moderate până la severe, tratamentul se va iniţia cu o singură doză cu administrare intravenoasă pe o perioadă de cel puţin 1 oră în funcţie de greutatea corporală, care se va calcula conform tabelului. (Tabel 2).

Tabel 2.
Doza tratamentului de inducţie cu Ustekinumabum (se utilizează exclusiv flacoanele de 130 mg).

Greutatea pacientului	**Doza recomandată**
≥ 40 kg până la ≤ 55 kg	260 mg – 2 flacoane

- **<u>Tofacitinibum</u>**
  - Tratamentul se va iniţia prin administrarea a unei doze de 10 mg pe cale orală de două ori pe zi, pentru perioada de inducție, timp de 8 săptămâni. Pentru pacienții care nu ating beneficiul terapeutic adecvat înainte de săptămâna 8, doza de inducție de 10 mg de două ori pe zi poate fi extinsă pentru o perioadă suplimentară de 8 săptămâni (16 săptămâniîn total), urmată de 5 mg de două ori pe zi pentru menținere.
  - Tratamentul de inducție cu Tofacitinibum trebuie întrerupt la orice pacient care nu prezintă nici o dovadă de beneficiu terapeutic până în săptămâna a 16 -a.
  - Se recomandă ca tratamentul să nu fie inițiat la pacienții cu risc pentru accidente tromboembolice, inclusiv pacienţi ≥ 65 ani, fumători sau foşti mari fumători, cu un număr absolut de limfocite mai mic de 750 celule/mm3, numar total de neutrofile < 1000 /mm^3, valoarea Hb< 9g/dl

- **<u>Upadacitinibum</u>**
  - Doza de inducție recomandată pentru colita ulcerativă este de 45 mg, administrată pe cale orală, o dată pe zi, timp de 8 săptămâni.
  - La pacienții care nu obțin un beneficiu terapeutic adecvat până în săptămâna 8, se poate continua administrarea dozei de 45 mg Upadacitinibum, o dată pe zi, timp de încă 8 săptămâni.
  - Administrarea de Upadacitinibum trebuie întreruptă în cazul oricărui pacient care nu prezintă dovezi ale unui beneficiu terapeutic până în săptămâna 16.
  - Doza de inducție recomandată pentru boala Crohn este de 45 mg, administrată pe cale orală, o dată pe zi, timp de 12 săptămâni.
  - La pacienții care nu au obținut un beneficiu terapeutic adecvat după inducția inițială cu durata de 12 săptămâni, poate fi luată în considerare o inducție prelungită timp de încă 12 săptămâni, cu o doză de 30 mg, o dată pe zi.
  - La acești pacienți, administrarea de Upadacitinibum trebuie întreruptă în cazul în care nu prezintă dovezi ale unui beneficiu terapeutic după 24 de săptămâni de tratament.
  - Upadacitinibum trebuie administrat numai dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate pentru pacienții:
    - cu vârsta de 65 de ani și peste;
    - cu antecedente de boli cardiovasculare aterosclerotice sau alți factori de risc cardiovascular (precum fumătorii actuali sau foștii fumători care au fumat o perioadă îndelungată);
    - cu factori de risc pentru malignități (de exemplu, neoplazie curentă sau antecedente de neoplazie);

– Tratamentul nu trebuie iniţiat la pacienţi cu un număr absolut de limfocite (NAL) < 0,5 x 10^9 celule/l, un număr absolut de neutrofile (NAN) < 1 x 10^9 celule/l sau cu valori ale hemoglobinei (Hb) < 8 g/dl.

- **<u>Filgotinibum</u>**
  - Doza recomandată pentru tratamentul de inducție este de 200 mg o dată pe zi, cu administrare pe cale orală, cu sau fără alimente. Comprimatele se recomandă a fi înghițite întregi.
  - Pentru pacienții care nu prezintă un beneficiu terapeutic adecvat în primele 10 săptămâni de tratament, 12 săptămâni suplimentare de tratament de inducție cu Filgotinibum 200 mg o dată pe zi pot oferi o ameliorare suplimentară a simptomelor. Pacienții care nu prezintă niciun beneficiu terapeutic după 22 de săptămâni de tratament trebuie să întrerupă tratamentul cu Filgotinibum.
  - Nu este recomandat la pacienții cu vârsta de 75 de ani și peste.
  - Filgotinibum trebuie utilizat doar dacă nu există alternative de tratament adecvate la pacienții:
    - cu vârsta de 65 ani și peste;
    - cu istoric de boală cardiovasculară aterosclerotică sau alți factori de risc cardiovascular (cum ar fi cei care fumează sau care au fumat o perioadă îndelungată);
    - cu factori de risc pentru afecțiuni maligne (afecțiuni maligne curente sau în antecedente).
  - Administrarea Filgotinibum în asociere cu alte imunosupresoare puternice (ciclosporină, tacrolimus), cu agenți biologici sau cu alți JAK inhibitori nu este recomandată.
  - Tratamentul nu trebuie inițiat, sau trebuie întrerupt, la pacienții cu un număr absolut de neutrofile (NAN) < 1 x 10^9 celule/l, un număr absolut de limfocite (NAL) < 0,5 x 10^9 celule/l, sau cu valoarea Hb < 8 g/dL.
  - Tratamentul trebuie întrerupt dacă pacientul dezvoltă o infecție gravă, până la controlarea infecției.
  - *Insuficiență renală:* Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei [ClCr] ≥60 ml/minut). O doză de Filgotinibum 100 mg o dată pe zi este recomandată la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă (ClCr între 15 și < 60 ml/minut). Filgotinibum nu a fost studiat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (ClCr < 15 ml/minut) și, prin urmare, nu se recomandă utilizarea la acești pacienți.
  - *Insuficiență hepatică:* Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasa A sau B conform clasificării Child-Pugh). Filgotinibum nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh), nu se recomandă la acești pacienți.
  - Tuberculoza activă sau infecțiile grave contraindică administrarea.
  - Pacienții trebuie testați pentru TBC înainte de inițiere; la pacienții cu TBC latentă, tratamentul antimicrobian standard trebuie început înainte de administrarea de Filgotinibum.
  - Dacă pacientul manifestă herpes zoster, tratamentul cu Filgotinibum trebuie întrerupt temporar până când episodul se rezolvă.
  - Filgotinibum este contraindicat în sarcină.

- **<u>Ozanimodum</u>**
  - Tratamentul se inițiază cu creștere treptată a dozei inițiale, pe parcursul a 7 zile (zilele 1-4: câte o capsulă de 0.23 mg o dată pe zi, zilele 5-7: câte o capsulă de 0.46 mg o dată pe zi) utilizând pachetul de inițiere Ozanimodum 0,23 mg/0,46 mg, iar începând din ziua a 8-a, câte o capsulă de 0.92 mg o dată pe zi. Capsulele se înghit întregi, cu sau fără alimente. În cazul întreruperii tratamentului, reluarea terapiei se va face în funcție de durata întreruperii, cu respectarea recomandărilor din Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP).

- La pacienții cu vârsta ≥ 65 ani experiența clinică este limitată; tratamentul trebuie utilizat cu prudență, în special la cei cu factori de risc cardiovascular sau infecțios.
- Se recomandă precauție la inițierea tratamentului cu Ozanimodum la pacienții aflați sub tratament cu un betablocant sau cu un blocant al canalelor de calciu (poate cauza bradiaritmie).
- Se recomandă efectuarea unei electrocardiograme (ECG) înainte de inițierea tratamentului.
- La pacienții cu frecvență cardiacă <55 bătăi/minut, bloc atrioventricular grad I sau antecedente de infarct miocardic ori insuficiență cardiacă, se recomandă monitorizarea timp de 6 ore după administrarea primei doze, cu determinarea frecvenței cardiace și a tensiunii arteriale la intervale regulate și repetarea ECG la sfârșitul perioadei de monitorizare; în unele situații se poate impune monitorizare suplimentară (conform RCP).
- Situațiile care impun *evaluare cardiologică* anterior inițierii și monitorizare sunt cele prevăzute în Rezumatul Caracteristicilor Produsului, inclusiv, fără a se limita la, bradicardie semnificativă, tulburări de conducere atrioventriculară sau antecedente recente de evenimente cardiovasculare majore.
- Se recomandă determinarea hemoleucogramei complete (inclusiv numărul de limfocite) și a testelor funcției hepatice (transaminaze, bilirubină) înainte de inițierea tratamentului. Funcția hepatică trebuie monitorizată în lunile 1, 3, 6, 9 și 12 de tratament, ulterior periodic.
- Tratamentul nu trebuie inițiat la pacienții cu infecții severe active. Se recomandă evaluarea statusului imun pentru virus varicelo-zosterian înainte de inițiere.
- Utilizarea concomitentă de Ozanimodum cu antineoplazie, imunosupresoare necorticosteroidiene sau imunomodulatoare crește riscul de imunosupresie și trebuie evitată.
- La pacienții cu diabet zaharat, antecedente de uveită sau alte afecțiuni retiniene, se recomandă evaluare oftalmologică înainte de inițiere și ulterior la apariția tulburărilor de vedere.
- Utilizarea vaccinurilor vii atenuate trebuie evitată pe parcursul tratamentului cu Ozanimodum și timp de 3 luni după acesta.
- *Contraindicații:* imunodepresie severă, infecții severe sau cronice active (inclusiv hepatită virală activă sau tuberculoză activă), neoplazii maligne active, insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C), evenimente cardiovasculare majore în ultimele 6 luni (infarct miocardic, angină instabilă, accident vascular cerebral, atac ischemic tranzitor, insuficiență cardiacă ce a necesitat spitalizare sau clasa III–IV NYHA), tulburări severe de conducere cardiacă în absența unui pacemaker funcțional, precum și în timpul sarcinii sau la femei cu potențial fertil care nu utilizează metode contraceptive eficace.

- **<u>Risankizumabum</u>**

  Colită ulcerativă

  Doza de inducție recomandată este de 1.200 mg administrată prin perfuzie intravenoasă în săptămâna 0, în săptămâna 4 și în săptămâna 8.

  Risankizumabum concentrat pentru soluție perfuzabilă este exclusiv pentru administrare intravenoasă. Doza de 1200mg trebuie administrată pe parcursul a cel puțin a două ore.

  *Evaluarea răspunsului terapeutic la Risankizumab se va efectua în săptămâna 24 (la 12 săptămâni de la inițiere. Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat dovezi ale beneficiului therapeutic până în săptamâna 24. Ulterior evaluarea se va efectua la un interval de maxim 6 luni sau ori de câte ori se suspectează pierderea răspunsului.

  Atentionari

- Infecții

  Risankizumabum poate creşte riscul de infecţii.

  Risankizumabum trebuie să fie utilizat cu precauție la pacienţii care au o infecţie cronică, au avut o

infecţie recurentă în antecedente sau au factori de risc cunoscuți pentru apariția infecțiilor. Tratamentul cu Risankizumabum nu trebuie inițiat la pacienții care au orice infecție activă relevantă clinic până când infecția nu se remite sau nu este tratată corespunzător.
Pacienţii cărora li se admnistrează Risankizumabum trebuie instruiţi să se adreseze medicului dacă manifestă semne sau simptome de infecţie cronică sau acută relevantă clinic. Dacă un pacient dezvoltă o astfel de infecţie sau nu răspunde la tratamentul antiinfecţios standard, acesta trebuie atent monitorizat, iar Risankizumabum nu trebuie administrat decât după remiterea infecţiei.

- Tuberculoză
  Înainte de a iniţia tratamentul cu Risankizumabum, pacienţii trebuie evaluaţi pentru prezenţa tuberculozei (TBC). Pacienţii cărora li se administrează Risankizumabum trebuie monitorizaţi pentru prezenţa semnelor şi simptomelor de TBC activă. În cazul pacienţilor cu antecedente de TBC latentă sau activă, la care nu se poate confirma urmarea unui regim adecvat de tratament, trebuie să fie luat în considerare tratamentul împotriva tuberculozei înainte de iniţierea tratamentului cu Risankizumabum.
- Imunizări
  Înainte de a se iniţia terapia cu Risankizumabum, trebuie finalizate toate imunizările corespunzătoare în conformitate cu recomandările actuale privind imunizarea. În cazul în care unui pacient i s-a administrat un vaccin viu (cu virus sau bacterie), se recomandă să se aștepte cel puțin 4 săptămâni înainte să se înceapă tratamentul cu Risankizumabum. Pacienții cărora li se administrează Risankizumabum nu trebuie să se vaccineze cu vaccinuri vii în timpul tratamentului și cel puțin 21 săptămâni după tratament.
- Hipersensibilitate
  Dacă apare o reacţie gravă de hipersensibilitate, administrarea Risankizumabum trebuie întreruptă imediat şi iniţiat tratamentul adecvat.
- Contraindicaţii
  Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii
  Infecţii active importante din punct de vedere clinic (de exemplu tuberculoză activă)

B. Tratamentul de menţinere a remisiunii:

- **<u>Infliximabum</u>** (original si biosimilar) 5 mg/kg în perfuzie lentă, la interval de 8 săptămâni în perfuzie intravenoasă. **Infliximabum cu administrare subcutana** - 120mg subcutanat la fiecare 2 săptămâni.

- **Switch-ul la și de la Infliximabum subcutanat**
  - In schema de mentinere ***switch-ul de la Infliximabum intravenos (in schema de mentinere)*** la Infliximabum subcutanat trebuie sa se efectueze cu prima administrare de Infliximabum subcutanat la 8 saptamani de la ultima administrare a dozei de Infliximabum intravenos (adica in locul dozei programate pentru administrarea iv).
  - Există date insuficiente referitoare la switch-ul de la Infliximabum intravenos la Infliximabum subcutanat la pacientii care au primit mai mult de 5 mg/kgc Infliximabum intravenos la 8 saptamani.
  - Nu sunt disponibile informatii privind switch-ul de la Infliximabum subcutanat la Infliximabum intravenos.
  - In cazul omiterii unei doze de Infliximabum subcutanat aceasta trebuie administrata imediat daca au trecut mai putin de 7 zile de la doza programata, iar in cazul omiterii dozei mai mult de 8 zile se va astepta pana la data corespunzatoare programarii din regimul initial, ulterior se continua cu administrarea regimului original.

- Dacă un pacient cu boala Crohn activa, fistulizata nu prezintă răspuns terapeutic după 6 doze (adică 2 perfuzii intravenoase și 4 injecții subcutanate), nu trebuie administrat în continuare tratament cu Infliximabum.
- Dacă un pacient cu colită ulcerativă nu prezintă răspuns terapeutic după 6 doze (adică 2 perfuzii intravenoase și 4 injecții subcutanate), continuarea terapiei trebuie reevaluată cu atenție.

- **Adalimumabum** (original si biosimilar) - subcutanat, 40 mg la fiecare 2 săptămâni pentru pacienții adulți. Pentru copii cu greutatea < 40 kg - 20 mg la fiecare 2 săptămâni - în b. Crohn si 40 mg la fiecare 2 săptămâni - în colita ulcerativă. Pentru copii cu greutatea ≥ 40 kg- 40 mg la fiecare 2 săptămâni - în b. Crohn si 80 mg la fiecare 2 săptămâni - în colita ulcerativă.

- **Vedolizumabum** - 300 mg în perfuzie intravenoasă la fiecare 8 săptămâni SAU Vedolizumabum 108 mg cu administrare subcutanată la fiecare 2 săptămâni (nota - Vedolizumabum cu administrare subcutanata se poate utiliza după cel puțin 2 perfuzii intravenoase,iar prima doză trebuie administrată sub supraveghere medicala la data corespunzatoare următoarei doze care ar fi fost programate prin perfuzie intravenoasă).
  - La pacienții cu boala Crohn, naivi la anti-TNF alfa, pentru care s-a inițiat tratamentul cu Vedolizumabum ca primă linie de tratament biologic, se utilizează în tratamentul de menținere a remisiunii doar Vedolizumabum 108 mg cu administrare subcutană la fiecare 2 săptămâni.
  - La adulţii care au prezentat o diminuare a răspunsului la Vedolizumabum cu administrare intravenoasa (300 mg) se poate optimiza tratamentul prin administrarea Vedolizumabum 300 mg în perfuzie intravenoasă la fiecare 4 săptămâni.
  - Nu sunt disponibile suficiente date pentru a determina dacă pacienții care prezintă o descreștere a răspunsului la tratamentul de întreținere cu Vedolizumabum cu administrare subcutanată (108 mg) ar beneficia de o creștere a frecvenței de administrare, si nici privind tranziția pacienților de la Vedolizumabum cu administrare subcutanată la Vedolizumabum prin perfuzie intravenoasă.
  - Este necesară respectarea procedurii de preparare şi administrare conform RCP.

- **Ustekinumabum** în boala Crohn (original și biosimilar) și colită ulcerativă (original) subcutan, 90 mg. Prima administrare va fi efectuată la 8 săptămâni de la doza de inducţie, ulterior la fiecare 12 săptămâni.
  - Pacienţii cu răspuns inadecvat la 8 săptămâni după prima administrare subcutanată, pot primi o a doua doză subcutanată la acest moment.
  - Pacienţii care pierd răspunsul la administrarea la 12 săptămâni pot optimiza tratamentul prin creşterea frecvenţei de administrare la fiecare 8 săptămâni.
  - Ulterior pacienții beneficiază de administrarea de Ustekinumabum subcutanat la 8 sau la 12 săptămâni în funcţie de evaluarea clinică.

  Pentru pacienții copii si adolescenți cu o greutate corporalã de cel putin 40 kg, cu boalã Crohn activă (original), forme moderate până la severe, doza de întreținere este de 90 mg, subcutan. Prima administrare va fi efectuată la 8 săptămâni de la doza de inducţie, ulterior la fiecare 12 săptămâni.
  - Pacienţii cu răspuns inadecvat la 8 săptămâni după prima administrare subcutanată, pot primi o a doua doză subcutanată la acest moment.
  - Pacienţii care pierd răspunsul la administrarea la 12 săptămâni pot optimiza tratamentul prin creşterea frecvenţei de administrare la fiecare 8 săptămâni.
  - Ulterior pacienții beneficiază de administrarea de Ustekinumabum subcutanat la 8 sau la 12 săptămâni în funcţie de evaluarea clinică.

- **<u>Tofacitinibum</u>**
  - Doza recomandată este de 5 mg, administrata pe cale orală de două ori pe zi.
  - Nu este recomandat tratamentul de mentinere la pacienții cu CU care prezintă factori de risc pentru accidente tromboembolice, inclusiv pacienţi ≥ 65 ani, fumători sau foşti mari fumători la o doza de 10 mg, administrata pe cale orală de două ori pe zi cu excepția situației în care nu există o alternativă adecvată de tratament disponibilă.
  - Pentru pacienții cu CU care nu prezintă un risc crescut de-pentru accidente tromboembolice, inclusiv pacienţi ≥ 65 ani, fumători sau foşti mari fumători, Tofacitinibum 10 mg pe cale orală de două ori pe zi poate fi avut în vedere dacă pacientul prezintă o scădere a răspunsului la Tofacitinibum 5 mg de două ori pe zi și nu a răspuns la opțiunile alternative de tratament pentru colita ulcerativă, precum tratamentul cu inhibitori ai factorului de necroză tumorală (inhibitori de TNF).
  - Tofacitinibum 10 mg de două ori pe zi pentru tratamentul de menținere trebuie utilizat pentru cea mai scurtă durată posibilă. Trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă necesară pentru menținerea răspunsului.
  - La pacienții care au răspuns la tratamentul cu Tofacitinibum, tratamentul cu corticosteroizi poate fi redus și/sau întrerupt, în conformitate cu standardul de îngrijire.

    Nota bene!
  - Se recomandă examinarea periodică a pielii tuturor pacienților pentru a exlude melanomul.
  - Medicii prescriptori trebuie să discute cu pacienții despre riscurile asociate administrării de JAK.

- **<u>Upadacitinibum</u>**
  - Doza de întreținere recomandată pentru colita ulcerativă este de 15 mg sau 30 mg, administrată o dată pe zi, în funcție de tabloul clinic al fiecărui pacient:
    - doză de 15 mg este recomandată pentru pacienții cu risc mai mare de tromboembolism venos (TEV), evenimente adverse cardiovasculare majore (MACE) și neoplazie.
    - La unii pacienți, cum sunt cei cu activitate crescută a bolii sau cei care necesită tratament de inducție de 16 săptămâni și care nu prezintă un risc mai mare de TEV, MACE și neoplazie sau care nu prezintă un beneficiu terapeutic adecvat la doza de 15 mg o dată pe zi, poate fi adecvată administrarea unei doze de 30 mg o dată pe zi.
    - Pentru menținerea răspunsului, trebuie utilizată doza minimă eficace.
  - La pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, se recomandă administrarea dozei de 15 mg o dată pe zi.
  - În cazul pacienților care au răspuns la tratamentul cu Upadacitinibum, administrarea de corticosteroizi poate fi redusă și/sau întreruptă, conform standardului de îngrijire medicală.
  - Doza de întreținere recomandată pentru boala Crohn este de 15 mg sau 30 mg, administrată o dată pe zi, în funcție de tabloul clinic al fiecărui pacient:
    - O doză de 15 mg este recomandată pentru pacienții cu risc mai mare de TEV, MACE și neoplazie.
    - La unii pacienți, cum sunt cei cu activitate crescută a bolii și care nu prezintă un risc mai mare de TEV, MACE și neoplazie sau care nu prezintă un beneficiu terapeutic adecvat la doza de 15 mg o dată pe zi, poate fi adecvată administrarea unei doze de 30 mg o dată pe zi.
    - Pentru menținerea răspunsului, trebuie utilizată doza minimă eficace.
  - La pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, se recomandă administrarea dozei de 15 mg o dată pe zi.
  - În cazul pacienților care au răspuns la tratamentul cu Upadacitinibum, administrarea de corticosteroizi poate fi redusă și/sau întreruptă, conform standardului de îngrijire medicală.

- **Filgotinibum**

- Doza recomandată pentru tratamentul de întreținere este de 200 mg o dată pe zi. La adulții cu risc crescut de TEV, MACE și afecțiuni maligne, doza recomandată pentru tratamentul de întreținere este de 100 mg, o dată pe zi. În cazul în care apare un episod acut al bolii, doza poate fi crescută la 200 mg, cu administrare o dată pe zi. Pentru tratamentul pe termen lung trebuie să se utilizeze cea mai mică doză eficientă.
- *Pacienți vârstnici:* La pacienții cu colită ulcerativă cu vârsta de 65 ani și peste, doza recomandată este de 200 mg, cu administrare o dată pe zi pentru tratamentul de inducție și de 100 mg, cu administrare o dată pe zi pentru tratamentul de întreținere. În cazul în care apare un episod acut al bolii, doza poate fi crescută la 200 mg, cu administrare o dată pe zi. Pentru tratamentul pe termen lung trebuie să se utilizeze cea mai mică doză eficientă. Filgotinibum nu este recomandat la pacienții cu vârsta de 75 de ani și peste, deoarece nu există date pentru această populație.
- Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții cu un număr absolut de neutrofile (NAN) < 1 x 10^9 celule/l, un număr absolut de limfocite (NAL) < 0,5 x 10^9 celule/l, sau cu valoarea Hb < 8 g/dL; tratamentul poate fi relua după ce NAN, NAL sau Hb revin peste aceste valori.
- Trebuie monitorizați parametrii lipidici și efectuat tratament conform ghidurilor clinice internaționale pentru hiperlipidemie.
- Pacienții trebuie monitorizați pentru a se decela apariția semnelor și simptomelor de TBC, inclusiv pacienții care au avut rezultat negativ la testul pentru TBC latentă înainte de începerea tratamentului cu Filgotinibum.

Riscurile și beneficiile tratamentului cu Filgotinibum trebuie avute în vedere înainte de începerea tratamentului la pacienții cu un neoplasm malign cunoscut, cu excepția cancerului cutanat non-melanom (CCNM) tratat cu succes, sau atunci când se ia în considerare continuarea tratamentului cu Filgotinibum la pacienții care dezvoltă un neoplasm malign. Se recomandă examinarea periodică a pielii la pacienții care sunt expuși unui risc crescut de cancer cutanat.

- Utilizarea vaccinurilor vii în timpul sau imediat ulterior tratamentului cu Filgotinibum nu este recomandată.

- **Ozanimodum**

- Doza de întreținere este de 0,92 mg o dată pe zi.
- La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (Child-Pugh A sau B), doza de întreținere recomandată este de 0,92 mg administrată o dată la două zile.
- Hemoleucograma se monitorizează periodic; tratamentul se întrerupe dacă limfocitele sunt confirmate <0,2 × 10^9/L și poate fi reluat la valori >0,5 × 10^9/L
- Tratamentul se întrerupe în infecții grave, se evită asocierea cu alte imunosupresoare sistemice, iar pacienții trebuie monitorizați și consiliați privind fotoprotecția (fără UV-B/PUBA).
- Funcția hepatică (transaminaze și bilirubină) se monitorizează în lunile 1, 3, 6, 9 și 12, ulterior periodic.
- Tensiunea arterială se monitorizează periodic.
- Pacienții cu simptome sugestive de edem macular se evaluează oftalmologic, iar tratamentul se întrerupe dacă diagnosticul se confirmă.
- Pacienții cu diabet zaharat, uveită sau antecedente de retinopatie necesită evaluare oftalmologică inițială și monitorizare în timpul tratamentului.
- În situația suspiciunii de leucoencefalopatie multifocală progresivă (clinică sau imagistică), tratamentul cu Ozanimodum se suspendă până la excludere și se întrerupe definitiv dacă diagnosticul se confirmă.

- Trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu afecțiuni respiratorii severe, fibroză pulmonară și boală pulmonară obstructivă cronică

- **<u>Risankizumabum.</u>**

- Începând cu săptămâna 12 și o dată la fiecare 8 săptămâni ulterior, doza de întreținere recomandată se bazează pe prezentarea individuală a pacientului:
- o doză de 180 mg, administrată prin injecție subcutanată, este recomandată pentru pacienții cu îmbunătățire adecvată a activității bolii după inducție,
- o doză de 360 mg, administrată prin injecție subcutanată, este recomandată pentru pacienții cu îmbunătățire inadecvată a activității bolii după inducție.

Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat dovezi ale beneficiului terapeutic până în săptămâna 24 (la 12 săptămâni de la inițiere) SAU ori de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. Se poate apela la tratament de salvare: la pacienții care au prezentat pierderea răspunsului la tratamentul cu Risankizumab subcutant – se va administra o singura doză de inducție (1200 mg intravenous), urmată de administrarea la fiecare 8 săptămâni de 360mg subcutanat.

Grupe speciale de pacienți

- **Pacienți vârstnici -** Nu este necesară ajustarea dozei. Sunt disponibile informații limitate la pacienții cu vârsta ≥65 de ani.
- **Insuficiență renală sau hepatica -** Nu au fost efectuate studii specifice pentru evaluarea efectului insuficienței hepatice sau renale asupra farmacocineticii Risankizumabum. În general, nu se așteaptă ca aceste afecțiuni să aibă un impact semnificativ asupra farmacocineticii anticorpilor monoclonali și, prin urmare, nu sunt necesare ajustări ale dozei.
- **Copii și adolescenți -** Siguranța și eficacitatea Risankizumabum la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0-17 ani pentru tratamentul bolii Crohn și colitei ulcerative nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise în Rezumatul caracteristicilor produsului, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.
- **Pacienți supraponderali** - Nu este necesară ajustarea dozei
- **Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune -** Nu se aşteaptă ca Risankizumabum să fie metabolizat de enzimele hepatice sau eliminat pe cale renală. Nu sunt anticipate interacţiuni între Risankizumabum şi inhibitori, inductori sau substraturi ale enzimelor implicate în metabolizarea medicamentelor şi nu este necesară nicio ajustare a dozelor
- **Tratament concomitent cu imunosupresoare sau fototerapie -** Siguranţa şi eficacitatea Risankizumabum în asociere cu medicamente imunosupresoare, inclusiv biologice sau fototerapie, nu au fost evaluate.
- **Fertilitatea, sarcina şi alăptarea -** Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze o metodă eficace de contracepție pe durata tratamentului și timp de cel puţin 21 de săptămâni după terminarea tratamentului.
- Sarcină - Nu sunt date disponibile sau sunt date limitate privind utilizarea Risankizumabum la femeile gravide (date privind evoluția sarcinii de la mai puțin de 300 de cazuri). Studiile la animale nu au evidenţiat efecte directe sau indirecte dăunătoare din punct de vedere al toxicităţii pentru funcţia de reproducere. Ca măsură de precauţie, este de preferat să se evite utilizarea Risankizumabum pe durata sarcinii.

- Alăptarea - Nu se cunoaşte dacă Risankizumabum se excretă în laptele uman. Este cunoscut faptul că IgG umane se excretă în lapte în primele zile după naştere, ajungând la concentraţii scăzute la scurt timp după aceea; în consecinţă, nu poate fi exclus riscul pentru sugar în acest interval scurt. Trebuie luată o decizie privind întreruperea/amânarea tratamentului cu Risankizumabum, luând în considerare beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu Risankizumabum pentru mamă.
- Fertilitatea - Efectul Risankizumabum asupra fertilităţii la om nu a fost evaluat. Studiile la animale nu au evidenţiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra fertilităţii.

C. Evaluarea răspunsului terapeutic

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

Răspunsul terapeutic la Vedolizumabum va fi evaluat la 10 săptămâni de la inițierea terapiei, la pacienții cu colită ulcerativă și boala Crohn și la săptămâna 14 pentru pacienții cu boală Crohn care au beneficiat de perfuzia adiţională la săptămâna 10, ulterior la interval de maxim 6 luni sau de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. La pacienții cu boala Crohn tratamentul trebuie oprit dacă nu se observă niciun beneficiu terapeutic până în săptămâna 14. Tratamentul la pacienții cu colită ulcerativă trebuie oprit dacă nu se observă niciun beneficiu terapeutic până în săptămâna 10.

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

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

Evaluarea răspunsului la Upadacitinibum se va face la 8 săptămâni de la inițierea terapiei în colita ulcerativă și la 12 săptămâni în boala Crohn. La pacienții cu colita ulcerativă, care nu obțin un beneficiu terapeutic adecvat până în săptămâna 8, se poate continua administrarea dozei de 45 mg Upadacitinibum, o dată pe zi, timp de încă 8 săptămâni. Administrarea de Upadacitinibum trebuie întreruptă în cazul oricărui pacient care nu prezintă dovezi ale unui beneficiu terapeutic până în săptămâna 16. La pacienții cu boală Crohn care nu au obținut un beneficiu terapeutic adecvat după inducția inițială cu durata de 12 săptămâni, poate fi luată în considerare o inducție prelungită timp de încă 12 săptămâni, cu o doză de 30 mg, o dată pe zi Administrarea de Upadacitinibum trebuie întreruptă în cazul oricărui pacient care nu prezintă dovezi ale unui beneficiu terapeutic dupa 24 de săptămâni de tratament.
După obținerea remisiunii clinice, monitorizarea ulterioară se face la un interval de maxim 6 luni sau ori de câte ori se suspectează pierderea răspunsului.

Evaluarea răspunsului la Filgotinibum se va face la 10 săptămâni de la inițierea terapiei. Pentru pacienții care nu prezintă un beneficiu terapeutic adecvat în primele 10 săptămâni de tratament, 12 săptămâni suplimentare de tratament de inducție cu Filgotinibum 200 mg o dată pe zi pot oferi o ameliorare suplimentară a simptomelor. Pacienții care nu prezintă niciun beneficiu terapeutic după 22 de săptămâni de tratament trebuie să întrerupă tratamentul cu Filgotinibum. După obținerea remisiunii clinice, monitorizarea ulterioară se face la un interval de maxim 6 luni sau ori de câte ori se suspectează pierderea răspunsului.

Evaluarea răspunsului la Ozanimodum se va face la 10 săptămâni de la inițierea terapiei. Pentru pacienții care nu prezintă un beneficiu terapeutic adecvat la săptămâna 10, poate fi luată în considerare continuarea tratamentului pentru încă 5 săptămâni, în vederea obținerii unui răspuns clinic adecvat. În absența unui răspuns clinic după 15 săptămâni de tratament, se recomandă întreruperea terapiei cu Ozanimodum. După obținerea remisiunii clinice, monitorizarea ulterioară se face la un interval de maximum 6 luni sau ori de câte ori se suspectează pierderea răspunsului

Evaluarea raspunsului la Risankizumabum se va efectua în saptămâna 24 (la 12 săptămâni de la inițiere). Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat dovezi ale beneficiului terapeutic până în săptămâna 24. Ulterior evaluarea se va efectua la un interval de maxim 6 luni sau de câte ori se suspectează pierderea răspunsului.
Răspunsul terapeutic va fi apreciat prin încadrarea într-una dintre următoarele categorii:

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

2. ***Pentru colita ulcerativă***:
   - Remisiune clinică - dispariţia simptomelor, clinico-biologică (fără simptome şi probe biologice normale), endoscopică (vindecare mucosală) histologică (fără elemente inflamatorii de tip acut):
   - Răspuns terapeutic: ameliorare clinico-biologică, eventual endoscopică cu persistenţa eritemului, granulaţiei şi ştergerea desenului vascular
   - Recădere - pierderea răspunsului terapeutic: reapariţia simptomelor, modificărilor biologice (valoare predictivă calprotectina fecală), endoscopice şi histologice.
   - Monitorizare după obţinerea remisiunii
     Din 6 luni în 6 luni prin examinare clinică, biochimică, calprotectina fecală, eventual endoscopică/RMN dacă valoarea calprotectinei este crescută.
   - Recăderea sau pierderea secundară a răspunsului la tratament.

Recomandări:
- Verificarea complianţei la tratament
- Excluderea unei alte cauze a simptomatologiei (prezenţa unui abces, infecţia cu CMV sau C. difficile, etc.) şi reevaluarea răspunsului terapeutic după corectarea cauzei respective.
- Optimizare a terapiei prin una dintre variantele:

- Creşterea empirică a dozelor şi/sau scăderea intervalului de administrare pentru biologicul/biosimilarului antiTNF folosit anterior, urmată de reevaluarea răspunsului terapeutic la 12 săptămâni.
- Schimbarea agentului anti-TNF/Vedolizumabum cu Vedolizumabum/anti-TNF, sau anti-TNF/Ustekinumabum cu Ustekinumabum/anti-TNF sau anti-TNF/Tofacitinibum cu Tofacitinibum/anti-TNF, anti-TNF/Upadacitinibum cu Upadacitinibum/anti-TNF, anti-TNF/Filgotinibum cu Filgotinibum/anti-TNF, anti-TNF/Ozanimodum cu Ozanimodum/anti-TNF, anti-TNF/rizankizumab cu Risankizumabum/anti-TNF) pentru situaţiile în care pacientul nu a obţinut remisiunea clinică după perioada de inducţie sau după creşterea dozelor şi sau scăderea intervalului de administrare, precum şi pentru situaţiile de recădere sau intoleranţa inacceptabilă la tratament.

Adăugarea unui imunomodulator (AZA) poate fi avută în vedere pentru optimizarea răspunsului și menținerea remisiunii, în absența contraindicațiilor și cu prudență; asocierea cu moleculele mici cu mecanism imunomodulator (JAK inhibitori, Ozanimodum, Risankizumabum) nu este recomandată.

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

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