**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 15, cod (L039M): ARTRITA IDIOPATICĂ JUVENILĂ - AGENŢI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM[**1] (original și biosimilar), ETANERCEPTUM[**1] (original și biosimilar), ABATACEPTUM[**1], TOCILIZUMABUM[**1](original și biosimilar), GOLIMUMABUM[**1], SECUKINUMABUM[**1Ω] și BOALA STILL (FORME CU DEBUT JUVENIL ȘI LA ADULT) - AGENȚI BIOLOGICI: TOCILIZUMABUM[**1](original și biosimilar), ANAKINRA[**1], CANAKINUMABUM[**1Ω]**

## A. ARTRITA IDIOPATICĂ JUVENILĂ - AGENȚI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM[**1] (original și biosimilar), ETANERCEPTUM[**1] (original și biosimilar), ABATACEPTUM[**1], TOCILIZUMABUM[**1] (original și biosimilar), GOLIMUMABUM[**1], SECUKINUMABUM[**1Ω]

### Introducere

Artrita idiopatică juvenilă (AIJ) reprezintă un grup heterogen de afecţiuni caracterizate prin durere, tumefiere și limitarea mobilităţii articulaţiilor, persistente în timp. În formele sale severe, AIJ determină întârzierea creşterii, deformări articulare, complicaţii oculare şi dizabilitate permanentă. O proporţie însemnată a copiilor dezvoltă distrugeri articulare care necesită endoprotezare precoce. Prevalența AIJ în populația caucaziană este estimată la 32,6 cazuri la 100.000 copii cu varsta 0-16 ani. Incidența bolii dupa diferitele studii variază larg intre 3,8-400 cazuri la 100.000 copii.

Obiectivele terapiei constau în: controlul inflamaţiei, reducerea distrugerilor articulare, prevenirea handicapului funcţional şi ameliorarea calităţii vieţii.

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

**1. Forma oligoarticulară:** 1-4 articulații afectate in 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 afecteaza 5 sau mai multe articulații in primele 6 luni de evoluție și la care 2 sau mai multe determinari de FR în primele 6 luni (la distanță de 3 luni una de cealaltă) au fost pozitive.

**3. Artrita asociata entezitei**: prezenţa artritei şi a entezitei respectiv artrita sau entezita însoţite de cel puţin două dintre următoarele:

- artrita la un băiat cu vârsta peste 6 ani;
- sensibilitate a articulaţiilor sacroiliace şi/sau dureri lombo-sacrale de tip inflamator şi 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 şi psoriazis, sau artrita şi cel puţin două dintre următoarele: dactilită, unghii "înţepate", onicoliză, psoriazis la o rudă de gradul întâi.

**5. Forma sistemică,** numita si **boala Still,** care afecteaza atat copii cat si adulti face obiectul secțiunii B a protocolului

## I. Criterii de includere a pacienţilor cu artrită idiopatică juvenilă în tratamentul biologic cu blocanţi de TNFα (etanerceptum, adalimumabum, golimumabum), abataceptum, tocilizumabum, secukinumabum.

**1. <u>Vârstă şi greutate</u>:**

- pacienți cu vârsta între 1-18 ani pentru tocilizumabum cu administrare subcutanată;
- pacienți cu vârsta între 2-18 ani pentru etanerceptum, adalimumabum cu administrare subcutanata și tocilizumabum administrat intravenos;
- pacienți cu vârstă între 6-18 ani pentru abataceptum de administrare intravenoasă și 2-17 ani pentru abataceptum de administrare subcutanată;
- pacienți cu greutate de cel puțin 40 kg pentru golimumabum
- pacienti cu artrită psoriazică juvenilă activă începând cu vârsta de 12 ani pentru secukinumabum.
- pacienți cu artrită asociată entezitei acute cu vârsta de 6 ani și peste pentru secukinumabum

**2. <u>Prezența uneia dintre formele active de boală</u>**

Se defineşte ca artrită activă: tumefierea sau, dacă tumefierea nu este prezentă, limitarea mişcării însoţită de durere pasivă (sensibilitate la palpare) şi/sau activă (durere la mobilizare) însoțită de sindrom inflamator (valori crescute VSH, CRP cantitativ) asociate sau nu cu alte modificari imuno-serologice sugestive.

**3. <u>Indicaţiile terapiei biologice în artrita idiopatica juvenilă</u>**

In tratamentul AIJ se pot recomanda, dupa caz:

- 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);

In terapia remisivă convențională în AIJ se recomanda:

- 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);
- Alte remisive: Hidroxicloroquina,,Ciclosporina, Azathioprina, Ciclofosfamida.

Constituie <u>indicații generale de terapie biologică</u>:

- Persistenţa unei forme active de boala necontrolata de tratamentul cu remisive conventionale.
- Apariția reacţiilor adverse inacceptabile la tratamentul remisiv convențional.
- Situația in care boala nu poate fi controlată decât prin corticoterapie generală cu doze care expun copilul la reacţii 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.

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

- <u>Oligoartrita</u> fără răspuns adecvat la terapie remisivă convențională (corticoterapie intraarticular și/sau remisive non-biologice) sau cu intoleranță la aceasta (recomandare ACR 2021).
- <u>Forma poliarticulară</u> 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 coxofemurale si criterii biologice) și cu activitate înaltă (cJADAS > 5).
- <u>Artrita asociata entezitei</u> 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.

– Orice forma de artrită activă asociată cu uveită activă.

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

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

B. Absenţa contraindicaţiilor recunoscute ale terapiilor biologice:

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

Confirmarea absenţei infecţiei TB și cu virusurile hepatitice B și C.
Screeningul necesar înainte de orice iniţiere a terapiei biologice cuprinde:

**Tuberculoza**

Înaintea iniţierii terapiei se va evalua riscul pacientului cu AIJ de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condiţiile riscului epidemiologic mare al acestei populaţii. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară (după caz) şi teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold. Pentru pacienţii testaţi pozitiv la QuantiFERON se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniţia după minimum o lună de tratamentprofilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). La pacienţii care au avut teste iniţiale negative, se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON), în caz de necesitate dar nu mai rar de 1 an.
Pentru detalii legate de definirea pacienţilor cu risc crescut şi a conduitei de urmat, precum şi a situaţiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

**Hepatitele virale**

Ţinând cont de riscul crescut al reactivării infecţiilor cu virusuri hepatitice B şi C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înaintea iniţierii terapiei cu un agent biologic să se efectueze screeningul infecţiilor cronice cu virusurile hepatitice B şi C. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitaţi alături de transaminaze înainte de iniţierea unei terapii biologice sunt: pentru virusul hepatitic B (VHB): AgHBs, anticorpii anti-

HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpii anti-VHC.
Decizia de iniţiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecţioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică şi virusologică) a pacientului şi va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică a AIJ poate fi iniţiată, precum şi schema de monitorizare a siguranţei hepatice.
Pentru detalii legate de managementul infecţiei cu virusuri hepatitice la pacienţii cu terapii biologice medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie şi protocoalele terapeutice din hepatitele cronice aprobate de Ministerul Sănătăţii şi Casa Naţională de Asigurări de Sănătate.

## II. Schema terapeutică cu agenţi biologici

De regulă, orice terapie biologică se recomandă a fi administrată asociat cu un remisiv sintetic convenţional (metotrexat sau sulfasalazină). În cazul în care din motive obiective, documentate corespunzător, nu este recomandatăbilă utilizarea concomitentă a niciunui remisiv sintetic convenţional, următoarele terapii biologice pot fi folosite, în situaţii speciale ce trebuie documentate, în monoterapie: abataceptum, adalimumabum, etanerceptum, tocilizumabum, secukinumabum.
Alegerea terapiei biologice se va face ţinând seama de formă de boală, particularităţile pacientului şi criteriile de excludere şi contraindicaţiile fiecărui produs în parte.

a) **<u>Tratamentul cu adalimumabum (biosimilar şi original)</u>** în asociere cu metotrexat este indicat:

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

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

- În tratamentul **artritei asociate entezitei** la pacienţi cu vârsta de 6 ani şi peste, care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentul convenţional (DMARDs) sau care au contraindicaţie majoră la acest tratament.

  Doza de adalimumabum recomandată este:
  – pentru pacienţii cu greutate între 15 kg până la < 30 kg doza este de 20 mg administrată injectabil subcutanat la două săptămâni
  – pentru pacienţii cu greutate egală sau > 30 kg doza este de 40 mg administrată

injectabil subcutanat la două săptămâni.

În formele de artrită asociată entezitei şi cu prezenţa sacroiliitei active evidenţiată IRM, la pacienţii nonresponderi la DMARD convenţional sintetic (MTX sau SSZ), adalimumabum se poate administra în monoterapie.

b) **<u>Tratamentul cu etanerceptum (biosimilar şi original)</u>** în asociere cu metotrexat se administrează la:

- pacienţii diagnosticaţi cu **AIJ poliarticulară cu factor reumatoid pozitiv sau negativ şi oligoartrite extinse** la copii şi adolescenţi cu vârste peste 2 ani care au răspuns necorespunzător la tratamentul cu DMARDs convenţional sintetic;
- tratamentul **artritei psoriazice** la adolescenţi începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu DMARDs convenţional sintetic;
- tratamentul **artritei asociate entezitei** la adolescenţi începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu DMARDs convenţional sintetic.

  Utilizarea etanerceptum la copiii cu vârste mai mici de 2 ani nu a fost studiată.
  Doza de etanerceptum recomandată este:
  – 0,4 mg/kg (până la un maximum de 25 mg per doză), administrată de două ori pe săptămână sub formă de injecţie 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.

Întreruperea tratamentului trebuie luată în considerare la pacienţii care nu prezintă niciun răspuns după 4 luni. Etanerceptum se poate administra în regim de monoterapie în formele de artrită asociată cu entezită cu prezenţa sacroiliitei evidenţiată IRM.

c) **<u>Tratamentul cu abataceptum</u>** în asociere cu metotrexat este indicat la pacienţii cu **AIJ poliarticulară cu FR pozitiv sau FR negativ care nu au răspuns la cel puţin un blocant TNF**.

- Doza recomandată pentru administrarea în <u>perfuzie intravenoasa</u> la copii între 6-17 ani este:
  - 10 mg/kg la pacienţii cu greutate corporală mai mică de 75 kg, calculată pe baza greutăţii corporale a pacientului la fiecare administrare.
  - La copiii şi adolescenţii cu greutate corporală de 75 kg sau mai mare, abataceptum se va administra respectând schema terapeutică cu dozele recomandate pentru adulţi, respectiv 750 mg pentru greutatea 75-100 kg și 1000 mg pentru greutate peste 100 kg, fără a se depăşi o doză maximă de 1000 mg.

    Abataceptum se va administra sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 30 minute. După administrarea iniţială, abataceptum trebuie administrat la 2 şi la 4

săptămâni după prima perfuzie şi 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 tocilizumabum (original și biosimilar)** în asociere cu metotrexat este indicat:

- în tratamentul **artritei idiopatice 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 şi mod de administrare:**

Pentru pacienții cu artrită idiopatică juvenilă forma poliarticulară și oligoarticulară

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

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

Tocilizumabum poate fi administrat ca monoterapie în cazul intoleranţei la metotrexat. Nu au fost stabilite siguranţa şi eficacitatea pentru tocilizumabum administrat intravenos la copii cu vârsta sub 2 ani și pentru tocilizumabum administrat subcutanat la copii cu vârsta sub 1 an și/sau greutatea mai mică de 10 kg.

e) **Tratamentul cu golimumabum** se indică în asociere cu metotrexat la pacienţii cu formă poliarticulară de AIJ care au prezentat răspuns inadecvat la tratamentul anterior cu MTX. Golimumabum 50 mg se administrează sub formă de injecţie subcutanată o dată pe lună, la

aceeaşi dată în fiecare lună, pentru copii cu o greutate corporală de cel puţin 40 kg.

f) **<u>Tratamentul cu secukinumabum</u>** în monoterapie sau în asociere cu metotrexat este indicat:

- **in tratamentul artritei asociată entezitei (AAE)** active, la pacienții cu vârste mai mari de 6 ani, a căror boală a răspuns inadecvat la terapia convențională sau care nu pot tolera terapia convențională
- **in tratamentul artritei psoriazice juvenile (APsJ)** active, la pacienții cu vârsta de 12 ani și peste, a căror boală a răspuns inadecvat la terapia convențională sau care nu pot tolera terapia convențională,

Doza recomandată este în funcție de greutatea corporală (<50 kg: 75 mg, ≥50 kg 150 mg) și se administrează prin injecție subcutanată în săptămânile 0, 1, 2, 3 și 4, urmată de doza lunară de întreținere. Fiecare doză de 75 mg este administrată sub forma unei injecții subcutanate a 75 mg. Fiecare doză de 150 mg este administrată sub forma unei injecții subcutanate a 150 mg.

## III. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu agenţi biologici

Pe baza evoluţiei scorurilor din sistemul ACR: număr total de articulaţii afectate, scara vizuală analogă/pacient (SVAp), scara vizuală analogă/medic (SVAm), VSH şi CRP cantitativ, chestionarul de evaluare a sănătății copilului privind abilitățile sale funcționale (CHAQ).

1. <u>Definirea ameliorării:</u>
   a) ≥ 30% reducere a scorului în cel puţin 3 din cele 5 criterii şi (eventual);
   b) ≥ 30% creştere a scorului în nu mai mult decât unul dintre cele 5 criterii.

2. <u>Definirea agravării</u> (puseului):
   a) ≥ 30% creştere a scorului în cel puţin 3 din cele 5 criterii şi (eventual);
   b) ≥ 30% reducere a scorului în nu mai mult decât unul dintre cele 5 criterii sau
   c) cel puţin 2 articulaţii rămase active.

Tapering-ul (de obicei prin prelungirea progresiva 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 tutorelui 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 durata 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 si de riscul de recădere.

La pacienţii nonresponderi la unul dintre agenţii biologici sau care au dezvoltat o reacţie 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.

Ţinând cont de preocuparea pentru minimizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic, se recomandă ca la pacienţii aflaţi în remisiune persistentă la două evaluări succesive (la minimum 6 luni interval între evaluări), să se ia în considerare, de comun acord cu părinţii sau tutorele legal, reducerea treptată a administrării tratamentului biologic, în condiţiile menţinerii neschimbate a terapiei remisive sintetice convenţionale asociate. Această reducere a expunerii la terapie biologică se face treptat prin spațierea administrării, monitorizând evoluţia pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la schema iniţială în cazul unui puseu evolutiv de boală, după discutarea propunerii de reducere a dozei de biologic cu pacientul/părintele/tutorele legal şi semnarea unui consimţământ informat.

## IV. Criterii de excludere din tratamentul cu agenţi biologici a pacienţilor:

**Criterii de excludere a pacienţilor din tratamentul cu terapii biologice sau contraindicaţii pentru acestea:**

1. <u>Criterii valabile pentru toate medicamentele biologice:</u>

   - pacienţi cu infecţii severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, infecţii oportuniste sau orice alte infecţii considerate semnificative în opinia medicului curant;
   - tratamentul biologic este contraindicat la pacienţii cu tuberculoză activă, infecţii active cu VHB şi utilizat cu prudenţă la cei cu infecţie cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situaţii de infecţie virală B sau C decizia de iniţiere/continuare a terapiei impune avizul medicului infecţionist sau gastroenterolog;
   - antecedente de hipersensibilitate la substanţele active, la proteine murine sau la oricare dintre excipienţii produsului folosit;
   - sarcina/alăptarea; la pacienţii de vârstă fertilă eventualitatea unei sarcini va fi atent discutată anterior concepţiei împreună cu medicul curant şi medicul de obstetrică-ginecologie;
   - pacienţi cu stări de imunodeficienţă severă;
   - administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;
   - afecţiuni maligne prezente sau afecţiuni maligne în antecedente, fără avizul oncologic;
   - orice contraindicaţii recunoscute ale terapiilor biologice, conform RCP al fiecărui produs;

- lipsa/retragerea consimţământului pacientului faţă de tratament;
- pierderea calităţii de asigurat;
- în cazul non-aderenţei majore la tratament, medicul curant va evalua cauzele acesteia şi oportunitatea continuării terapiei biologice, având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.

2. Criterii particulare:

- pentru agenţii anti-TNFα: pacienţi cu insuficienţă cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV); pacienţi cu lupus sau sindroame lupus - like

**Precauţii**

**1.** Vaccinări.

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

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

Înaintea iniţierii 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 vaccinări obligatorii (inclusiv antipneumococică), precum şi dovada vaccinărilor antivaricelă şi 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 iniţierii acestei terapii. Pentru varicelă şi 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 concordanţă cu recomandările EULAR se consideră având doze mari următoarele medicamente imunosupresoare şi cortizonice:

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

– ciclofosfamida ≥ 0,5 - 2 mg/kg/zi;

În cazul în care - la momentul solicitării terapiei biologice - pacienţii se află deja în tratament cu doze mari de medicamente antireumatice modificatoare de boală (DMARDs) şi/sau doze mari de glucocorticoizi şi nu au efectuat vaccinarea completă pentru rujeolă şi/sau varicelă, medicul curant are la dispoziţie varianta scăderii timp de minim 2 - 3 săptămâni a dozelor imunosupresoare sub cele menţionate anterior şi efectuarea vaccinărilor restante după acest interval.
În situaţia în care schema de vaccinare obligatorie este incompletă şi/sau nu se poate face dovada vaccinărilor antipneumococică, antivaricelă şi antihepatită A, medicul curant are obligaţia de a aduce la cunoştinţa părintelui sau tutorelui legal al pacientului pediatric riscurile legate de terapia biologică la un pacient cu schemă incompletă de vaccinare. Părintele sau tutorele legal îşi va asuma în scris aceste riscuri.

**2.** Nu se vor administra concomitent două medicamente biologice.

## V. Medici curanţi şi 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 internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în tratamentul ambulatoriu, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, republicată, cu modificările și completările ulterioare), completează dosarul pacientului care conţine date despre:

- diagnosticul de artrită idiopatică juvenilă după criteriile ACR confirmat într-un centru universitar;
- istoricul bolii (debut, evoluţie, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, evoluţie sub tratament, data iniţierii şi data opririi tratamentului);
- starea clinică (număr de articulaţii dureroase/tumefiate, redoare matinală, deficite funcţionale);
- scala analogă vizuală (VAS) pentru evaluarea globală a activităţii bolii de către pacient sau aparţinător, care este completată direct pe fişă, aceasta fiind semnată şi datată de către pacient, părinte sau tutorele legal;
- nivelul reactanţilor de fază acută a inflamaţiei (VSH, CRP cantitativ);
- chestionarul de evaluare a sănătății copilului privind abilitatile sale functionale (CHAQ);
- rezultatele testării QuantiFERON TB Gold Test (teste imunologice de tip IGRA ≥ interferon gamma release assay);
- rezultatele markerilor serologici pentru infecţiile cu virusuri hepatitice B şi C;

- recomandarea tratamentului cu agenţi biologici (justificare pentru iniţiere, continuare sau switch);
- avizul medicului pneumolog în cazul în care determinarea QuantiFERON TB este pozitivă;
- avizul medicului specialist în boli infecţioase sau gastroenterologie în cazul în care este pozitiv cel puţin un marker al infecţiei cu virusuri hepatitice.

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

Medicul curant va asigura permanent caracterul confidenţial al informaţiei despre pacient. Medicul curant va solicita pacientului, părintelui sau tutorelui legal să semneze o declaraţie de consimţământ privind tratamentul aplicat şi prelucrarea datelor sale medicale în scopuri ştiinţifice şi medicale. Declaraţia de consimţământ privind tratamentul aplicat va fi reînnoită doar dacă se modifică schema terapeutică, agentul biologic sau medicul curant. În restul situaţiilor declaraţia de consimţământ se întocmește o singură dată.
Pentru iniţierea terapiei biologice sau pentru switch la cazurile pediatrice se impune certificarea intr-un centru universitar a diagnosticului, gradului de activitate al bolii şi a necesităţii instituirii/modificării tratamentului biologic de către:

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

Prescripţia 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 internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în tratamentul ambulatoriu, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, republicată, cu modificările și completările ulterioare.”

**B. BOALA STILL (FORME CU DEBUT JUVENIL SI LA ADULT) - AGENŢI BIOLOGICI: TOCILIZUMABUM[**1](original şi biosimilar) , ANAKINRA[**1], CANAKINUMABUM[**1Ω]**

**Introducere**

Boala Still este o afecțiune reumatică inflamatorie severă, ce afectează atât copiii sub forma artritei idiopatice juvenile sistemice, cât si adulții, sub forma de boala Still a adultului. Conform primului principiu general din cadrul Recomandărilor EULAR/PReS 2024 privind diagnosticul și managementul bolii Still, forma sistemica a artritei idiopatice juvenile și boala Still a adultului reprezintă aceeași boală, și trebuie desemnate prin același nume unic: **boala Still**, care se aplica indiferent de varsta pacientului, atat la copii, cat si la adulti.

Expresia clinica a bolii este variata si nu exista simptome sau semne clinice sau paraclinice specifice pentru boala Still. Pentru a facilita stabilirea diagnosticului și inițierea precoce a tratamentului, **EULAR/PReS** recomandă utilizarea urmatoarelor **definiții operaționale în vederea identificării pacienților cu boală Still:**

- **Febra** cu ascensiuni de $\geq 39°C$ si cu o durată de cel puțin 7 zile.
- **Rash-ul cutanat** 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 **artralgii/mialgii**; Prezența **artritei** susține diagnosticul, dar nu este obligatorie și poate apărea tardiv in cursul bolii
- **Sindromul inflamator** este important, fiind tipic exprimat prin leucocitoză cu neutrofilie, niveluri crescute ale CRP seric și feritinei.
- Creșterea marcată a nivelului seric al IL-18 și/sau a proteinelor S100 (de ex., calprotectină) susține puternic diagnosticul și, prin urmare, trebuie evaluate dacă este tehnic posibil.

**Diagnosticele alternative**, de exemplu, malignitățile, bolile infecțioase, alte boli inflamatorii mediate imun și tulburările autoinflamatorii monogenice trebuie luate în considerare cu atenție.
Desi nu sunt criterii de diagnostic, **criteriile de clasificare**, de exemplu cele publicate de Yamaguchi (1992), care au fost validate atat in populatii de pacienti pediatrici, cat si la adulti, pot fi folosite ca orientare de catre clinician in cursul procesului de diagnostic al bolii Still.

**Obiectivele terapiei** constau în obtinerea statusului de **boala clinic inactiva**, a carui persistenta pe o durata mai mare de 6 luni constituie **remisiunea bolii**. **Remisiunea bolii, fara nevoia unui tratament de intretinere** reprezinta obiectivul final al procesului terapeutic.

In tratamentul bolii Still sunt recomandate urmatoarele clase terapeutice:

- AINS: au eficacitate limitata, simptomatica, nu influenteaza evolutia spre cronicizare a bolii sau aparitia reactiilor adverse severe, utilizarea lor este recomandata in prezent doar

in perioada initiala, de precizare a diagnosticului

- Corticosteroizi sistemic (în doza minimă eficientă și pe durată cat mai scurtă în vederea prevenirii efectelor adverse): sunt de obicei necesari in doze mari, au eficacitate limitata de durata permisa a terapiei (maximum 3 luni) pentru a reduce riscul aparitiei reactiilor adverse inacceptabile ale corticoterapiei cronice, atat la copii, cat si la adulti
- Terapii biologice: inhibitori de IL1(anakinra si canakinumabum) si IL6 (tocilizumabum): avand in vedere evolutia imprevizibila spre cronicizare sau aparitia de complicatii severe, conform recomandarilor EULAR / PReS 2024 terapiile biologice sunt considerate de prima intentie, fiind recomandate la toate cazurile de boala Still, indiferent de severitate. Nu exista studii comparative directe care sa justifice preferinta pentru unul dintre produse, insa exista anumite diferente intre acestea (legate de profilul de inhibitie citokinika, durata efectului, riscul infectios asociat, experienta clinica acumulata), astfel incat practicianul va alege produsul al carui profil este adecvat particularitatilor pacientului tratat (pentru detalii practicianul poate consulta Recomandarile EULAR / PReS 2024)

Conform EULAR / PReS 2024 utilizarea terapiilor remisive conventionale sintetice, de ex metotrexat, folosite traditional in trecut, nu mai este in prezent recomandata, deoarece nu exista studii clinice care sa confirme eficacitatea acestora. In tratamentul complicatiilor bolii Still, de ex sindromul de activare macrofagica, sunt indicate si alte terapii, care insa nu fac obiectul prezentului protocol.

## VI. Criterii de includere a pacienţilor cu boala Still în tratamentul biologic cu tocilizumabum, anakinra, canakinumabum:

**1.1 diagnostic confirmat de boala Still**

1.2 **forme active de boala Still**, manifestate prin prezenta a cel putin unuia dintre elementele clinice majore respectiv: febra, rash cutanat, artralgii/artrita/mialgii, sindrom inflamator (folosind pentru recunoasterea acestora definitiile de mai sus), in ciuda unui tratament initial cu AINS si /sau corticosteroizi.

Conform recomandărilor EULAR/PReS 2024 cele mai bune rezultate se obțin în cazul inițierii precoce a terapiei biologice, de preferinta in primele 3 luni de la debutul clinic al bolii.

1.3 **Absenţa contraindicaţiilor** recunoscute ale terapiilor biologice:

## VII. Schema terapeutică cu agenţi biologici

Alegerea terapiei biologice se va face ţinând seama de formă de boală, particularităţile pacientului şi criteriile de excludere şi contraindicaţiile fiecărui produs în parte.

1. **Tratamentul cu anakinra** este indicat pentru tratamentul bolii Still la adulți, adolescenți, copii și sugari cu vârsta de 8 luni și peste, cu o greutate corporală de 10 kg sau peste .

Anakinra poate fi administrat în monoterapie sau în asociere cu antiinflamatoare și medicamente antireumatice remisive sintetice conventionale.

Doza recomandată pentru pacienții cu greutatea de minim 50 kg este de 100 mg/zi administrată prin injecție subcutanată. Doza trebuie administrată aproximativ la aceeaşi 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. În caz de manifestări sistemice persistente, doza poate fi ajustată la copii sau medicul curant trebuie să reevalueze continuarea tratamentului cu anakinra.

2. **Tratamentul cu Canakinumabum** este indicat pentru tratamentul bolii Still la adulti si copii cu varsta de 2 ani si peste. Canakinumabum poate fi administrat în monoterapie sau în asociere cu antiinflamatoare și medicamente antireumatice remisive sintetice conventionale. Doza recomandată pentru pacienții cu greutatea de minim 7,5 kg este de 4mg/kg, (maxim 300 mg) ,la interval de 4 săptămâni prin injecție subcutanată.

**3. Tratamentul cu tocilizumabum (original și biosimilar)** este indicat pentru tratamentul bolii Still la adulti si copii (forma cu administrare subcutanată poate fi administrata pacienților cu vârstă mai mare de 1 an și greutate de cel puțin 10 kg, iar forma cu administrare intravenoasă poate fi folosita la pacienții cu vârste mai mari de 2 ani). Tocilizumabum poate fi administrat în monoterapie sau în asociere cu antiinflamatoare și medicamente antireumatice remisive sintetice conventionale.

Doze şi mod de administrare:

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.

[#] *dozele de tocilizumabum intravenos se calculează la fiecare administrare și se ajustează în funcție de greutatea corporală.*

b. Subcutanat

- pacienți cu greutate mai mică de 30 kg: doza este de 162 mg, administrată subcutanat o

dată la fiecare 2 săptămâni.

- pacienţii cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg: doza este de 162 mg, administrată subcutanat o dată pe săptămână.

## VIII. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu agenţi biologici

Pentru tratamentul bolii Still, conform recomandărilor EULAR/PReS 2024, 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 urmatoarele ținte intermediare:

– în ziua 7: rezoluția febrei și scăderea nivelului 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 mica de 0,1mg/kg/zi (pentru adulți) și 0,2 mg/kg/zi(pentru copii);
– la 6 luni: BCI fără glucocorticoizi.

Tapering-ul (de obicei prin prelungirea progresiva 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 tutorelui 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 durata 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), cu prudență și va ține cont de caracteristicile bolii, severitatea acesteia și răspunsul la tratament, precum si de riscul de recădere. In caz de recadere a bolii tratamentul se reia dupa schema initiala.

La pacienţii nonresponderi la unul dintre agenţii biologici sau care au dezvoltat o reacţie 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 prezentului protocol.

Complicații severe/amenințătoare de viață, incluzând in primul rand sindromul de activare macrofagică, dar si alte manifestari, de ex afectarea pulmonară pot apărea oricand pe parcursul bolii Still și necesită o monitorizare atentă a evoluției bolii. Tratamentul acestor complicatii constituie o urgenta medicala majora, se face in centre cu experienta in managementul formelor severe de boala Still si nu face obiectul acestui protocol. Trebuie insa retinut ca prezenta acestor complicatii nu contraindica initierea sau continuarea tratamentului biologic in boala Still.

**<u>Screening-ul pentru infectia TB si hepatitele virale</u>**

Screeningul necesar înainte de orice iniţiere a terapiei biologice cuprinde:

**Tuberculoza**

Înaintea iniţierii terapiei se va evalua riscul pacientului cu boala Still de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condiţiile riscului epidemiologic mare al acestei populaţii. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară (după caz) şi teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold. Pentru pacienţii testaţi pozitiv la QuantiFERON se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniţia după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). La pacienţii care au avut teste iniţiale negative, se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON), în caz de necesitate dar nu mai rar de 1 an.

Pentru detalii legate de definirea pacienţilor cu risc crescut şi a conduitei de urmat, precum şi a situaţiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

**Hepatitele virale**

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

Decizia de iniţiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecţioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică şi virusologică) a pacientului şi va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică a bolii Still poate fi iniţiată, precum şi schema de monitorizare a siguranţei hepatice.

Pentru detalii legate de managementul infecţiei cu virusuri hepatitice la pacienţii cu terapii biologice medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie şi protocoalele terapeutice din hepatitele cronice aprobate de Ministerul Sănătăţii şi Casa Naţională de Asigurări de Sănătate.

## IX. Contraindicatii si criterii de excludere din tratamentul cu agenţi biologici a pacienţilor:

- hipersensibilitate la substanta activa sau excipienti
- orice contraindicaţii recunoscute ale terapiilor biologice, conform RCP al fiecărui produs
- pacienţi cu stări de imunodeficienţă severă;
- infecţii active severe actuale, netratate (contraindicatie temporara, terapia poate fi initiata dupa tratarea / vindecarea infectiei)

- primele 4 săptămâni după vaccinare cu vaccinuri cu virusuri vii atenuate (contraindicaţie temporară);
- in cazul unei afectiuni maligne prezentă sau în antecedente, se recomanda avizarea terapiei biologice de catre medicul oncolog;
- sarcina/alăptarea; la pacienţii de vârstă fertilă eventualitatea unei sarcini va fi atent discutată anterior concepţiei împreună cu medicul curant şi medicul de obstetrică-ginecologie;
- lipsa/retragerea consimţământului pacientului faţă de tratament;
- pierderea calităţii de asigurat;
- în cazul non-aderenţei majore la tratament, medicul curant va evalua cauzele acesteia şi oportunitatea continuării terapiei biologice, având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.
- pentru anakinra: pacienți cu insuficienţă renală severă (CLcr < 30 ml/minut), neutropenie (NAN<1,5 x $10^9$/l), AST/ALT ≥1,5 x limita maximă normală.
- pentru tocilizumabum: enzime hepatice cu valori > 3 x limita maximă normală, neutropenie (numar absolut neutrofile < $10^9$ /L), trombocitopenie < 100.000 /mmc.

**Precauţii**: **<u>Vaccinări</u>**

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

Avand in vedere riscul infectios, in mod particular la copii, inaintea iniţierii tratamentului biologic, bolnavii vor fi complet vaccinaţi, în acord cu schemele de vaccinare din programele naţionale, incluzand, dar nu limitat la, vaccinările antipneumococică, anti-hepatită A şi anti-varicelă. Vaccinurile vii atenuate (antivaricelic, respectiv antirujeolic) se vor administra cu minim 4 săptămâni anterior iniţierii terapiei biologice.

Înaintea iniţierii 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 vaccinări obligatorii (inclusiv antipneumococică), precum şi dovada vaccinărilor antivaricelă şi 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 iniţierii acestei terapii. Pentru varicelă şi 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 cazul în care - la momentul indicatiei de terapie biologica - pacienţii se află deja în tratament cu doze mari de medicamente antireumatice remisive sintetice modificatoare de boală şi/sau doze mari de glucocorticoizi şi nu au efectuat vaccinarea completă pentru rujeolă şi/sau varicelă, medicul curant are la dispoziţie varianta opririi tratamentului / scăderii timp de minim 2 - 3 săptămâni a dozelor imunosupresoare şi efectuarea vaccinărilor restante după acest interval.

În situaţia în care schema de vaccinare obligatorie este incompletă şi/sau nu se poate face dovada

vaccinărilor antipneumococică, antivaricelă şi antihepatită A, medicul curant are obligaţia de a aduce la cunoştinţa pacientului, a părintelui sau tutorelui legal al pacientului pediatric riscurile legate de terapia biologică la un pacient cu schemă incompletă de vaccinare. Pacientul, părintele sau tutorele legal, dupa caz, îşi vor asuma în scris aceste riscuri, situatie in care tratamentul biologic poate fi initiat.

**X. Medici curanţi şi 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 internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în tratamentul ambulatoriu, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, republicată, cu modificările și completările ulterioare), completează dosarul pacientului care conţine date despre:

- diagnosticul de boala Still confirmat într-un centru universitar;
- istoricul bolii (debut, evoluţie, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, evoluţie sub tratament, data iniţierii şi data opririi tratamentului);
- starea clinică (număr de articulaţii dureroase/tumefiate, redoare matinală, deficite funcţionale);
- scala analogă vizuală (VAS) pentru evaluarea globală a activităţii bolii de către pacient sau aparţinător, care este completată direct pe fişă, aceasta fiind semnată şi datată de către pacient, părinte sau tutorele legal;
- nivelul reactanţilor de fază acută a inflamaţiei (VSH, CRP cantitativ);
- chestionarul de evaluare a sănătății copilului privind abilitatile sale functionale (CHAQ);
- rezultatele testării QuantiFERON TB Gold Test (teste imunologice de tip IGRA ≥ interferon gamma release assay);
- rezultatele markerilor serologici pentru infecţiile cu virusuri hepatitice B şi C;
- recomandarea tratamentului cu agenţi biologici (justificare pentru iniţiere, continuare sau switch);
- avizul medicului pneumolog în cazul în care determinarea QuantiFERON TB este pozitivă;
- avizul medicului specialist în boli infecţioase sau gastroenterologie în cazul în care este pozitiv cel puţin un marker al infecţiei cu virusuri hepatitice.

Medicul curant are obligaţia să discute cu pacientul, părintele sau tutorele legal al pacientului pediatric starea evolutivă a bolii, prognosticul şi riscurile de complicaţii şi necesitatea administrării corecte a tratamentului biologic. Medicul curant care întocmeşte dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informaţiilor medicale incluse şi documentele sursă ale

pacientului, punându-le la dispoziţia Comisiilor de control ale Caselor de Asigurări de Sănătate, recomandandu-se ca datele sa fie introduse în aplicația informatică Registrul Român de Boli Reumatice.

Medicul curant va asigura permanent caracterul confidenţial al informaţiei despre pacient. Medicul curant va solicita pacientului, părintelui sau tutorelui legal să semneze o declaraţie de consimţământ privind tratamentul aplicat şi prelucrarea datelor sale medicale în scopuri ştiinţifice şi medicale. Declaraţia de consimţământ privind tratamentul aplicat va fi reînnoită doar dacă se modifică schema terapeutică, agentul biologic sau medicul curant. În restul situaţiilor declaraţia de consimţământ se întocmește o singură dată.

Pentru iniţierea terapiei biologice sau pentru switch la cazurile pediatrice se impune certificarea intr-un centru universitar a diagnosticului, gradului de activitate a bolii şi a necesităţii instituirii/modificării tratamentului biologic de către:

- un medic specialist pediatru cu dubla specialitate (pediatrie si 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 varsta adulta pentru iniţierea terapiei biologice se recomandă obţinerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (Bucureşti, Iaşi, Cluj, Târgu Mureş, Constanţa, Craiova, Timişoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii şi necesitatea instituirii tratamentului biologic.
Prescripţia 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 internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în tratamentul ambulatoriu, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, republicată, cu modificările și completările ulterioare.”