



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

**DCI: SECUKINUMABUM**

**INDICAȚIA: *tratamentul psoriazisului în plăci, moderat până la sever, la copii și adolescenți, începând cu vârsta de 6 ani, care sunt candidați pentru terapie sistemică***

**Data depunerii dosarului**

**22.03.2021**

**Număr dosar**

**5825**

**Recomandare de actualizare a protocolului terapeutic prin includerea unui segment populational**





## 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Secukinumabum

1.2.1. DC: Cosentyx 150 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut

1.3 Cod ATC: L04AC10

1.4. Data eliberării APP: 15.01.2015

1.5. Deținătorul APP : Novartis Europharm Limited, Irlanda

1.6. Tip DCI: cunoscută

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

<b>Forma farmaceutică</b>	soluție injectabilă în stilou injector preumplut	
<b>Concentrația</b>		150 mg/ ml
<b>Calea de administrare</b>		subcutanată
<b>Mărimea ambalajului</b>	Cutie x 1 stilou preumplut SensoReady x 1 ml sol. inj. (18 luni) Cutie x 2 stilouri preumplute (stilou Senso Ready) x 1 ml soluție injectabilă (18 luni)	

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății 1165/2020 actualizat :

Prețul cu amănuntul pe ambalaj Cosentyx 150 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut cutie cu 1 stilou preumplut	2.243,54 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică Cosentyx 150 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut cutie cu 1 stilou preumplut	2.243,54 lei
Prețul cu amănuntul pe ambalaj Cosentyx 150 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut cutie cu 2 stilouri preumplute	4.487,12 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică Cosentyx 150 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut cutie cu 2 stilouri preumplute	2.243,56 lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Cosentyx

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului conform RCP
Cosentyx indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci, moderat până la sever, la copii și adolescenți, începând cu	Doza recomandată este în funcție de greutatea corporală (Tabelul 1) și se administrează prin injecție	Tratament cronic

vârsta de 6 ani, care sunt candidați pentru terapie sistemică

subcutanată, în doză inițială în săptămânile 0, 1, 2, 3 și 4, urmată de o doză 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. Fiecare doză de 300 mg este administrată sub forma unei injecții subcutanate a 300 mg sau a două injecții subcutanate a câte 150 mg.

**Tabelul 1 Doza recomandată în psoriazisul în plăci la copii și adolescenți**

Greutatea corporală la momentul administrării dozei	Doza recomandată
<25 kg	75 mg
25 to <50 kg	75 mg
≥50 kg	150 mg (*poate fi crescută până la 300 mg)

\*Unii pacienți pot avea beneficii suplimentare utilizând doza mai mare.

#### 1.10. Compensarea actuală

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008 pentru aprobarea *Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate*, cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Secukinumabum este menționat în SUBLISTA C aferentă DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100% la SECȚIUNEA C1 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință, în G31f: Psoriazis cronic sever (plăci), poziția 6. Tratamentul se inițiază de către medicul în specialitatea dermatologie.

#### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 19 cod (L044L): PSORIAZIS CRONIC SEVER (ÎN PLĂCI) - AGENȚII BIOLOGICI ȘI TERAPII CU MOLECULE MICI CU ACȚIUNE INTRACELULARĂ**

##### Psoriazis vulgar - generalități

Psoriazisul vulgar este o afecțiune cutanată cronică, cu determinism genetic, a cărei frecvență în populația generală este de 0,91 - 8,5%.



Psoriazis vulgar - clasificare

Clasificarea severității psoriazisului vulgar are în vedere indicatori clinici: suprafața tegumentului afectat de psoriazis, regiunea topografică afectată și caracteristicile afectării cutanate sintetizate în scorul PASI (Psoriasis Area and Severity Index). Pentru calculul suprafeței tegumentare afectate se consideră că suprafața unei palme a pacientului reprezintă 1% din suprafața sa corporală (S corp).

Pentru evaluarea pacienților se folosesc și elemente referitoare la calitatea vieții pacientului (scorul DLQI - Anexa 1) și se apreciază răspunsul terapeutic.

- PSO cu afectare ușoară: afectare sub 2% din S corp;
- PSO cu afectare medie: afectare 2 - 10% din S corp;
- PSO cu afectare severă: afectare peste 10% din S corp sau PASI > 10 sau leziuni dispuse la nivelul unor regiuni topografice asociate cu afectare semnificativă funcțională și/sau cu nivel înalt de suferință și/sau dificil de tratat: regiunea feței, scalpul, palmele, plantele, unghiile, regiunea genitală, pliurile mari, cuantificate prin scoruri de zona.

Psoriazis - cuantificare rezultate terapeutice obținute

Evaluarea psoriazisului vulgar este realizată prin calcularea scorului PASI.

	cap	trunchi	m. superioare	m. inferioare
Eritem				
Indurație				
Descuamare				
subtotal parțial				
factorul A				
factor corecție	0,1 x	0,3 x	0,2 x	0,4 x
Subtotal				
<b>PASI</b>				

leziuni		fără marcate
<b>E</b>	eritem	0 1 2 3 4
<b>I</b>	indurație	0 1 2 3 4
<b>D</b>	descuamare	0 1 2 3 4

factorul A corespunzător ariei afectate

- 1 pentru 10%
- 2 pentru 10 - 30%
- 3 pentru 30 - 50%
- 4 pentru 50 - 70%
- 5 pentru 70 - 90%
- 6 pentru 90 - 100%

Diagnosticul pacienților cu psoriazis vulgar

- diagnosticul pacientului suferind de psoriazis vulgar se realizează pe baza examenului clinic cu obiectivare prin scorul PASI, NAPSI, PSSI, ESIF etc. (alte scoruri pot fi colectate în scop de cercetare: BSA, PGA etc.);

- calitatea vieții pacientului suferind de psoriazis vulgar se evaluează pe baza scorului DLQI respectiv cDLQI;



- pentru diagnosticul de certitudine în cazurile selectabile tratamentului biologic este necesară confirmarea prin examen histopatologic;

- pentru inițierea și monitorizarea terapeutică în cazul folosirii agenților biologici sunt necesare investigații pentru eventuale reacții adverse sau complicații conform Fișei de evaluare și monitorizare a pacientului cu psoriazis vulgar cronic în plăci și placarde severe aflate în tratament cu agent biologic (Anexa 2, Anexa 3) : hemoleucogramă, VSH, creatinină, uree, ASAT, ALAT, GGT, electroliți (sodiu, potasiu), examen sumar urină, test cutanat tuberculinic/IGRA, radiografie pulmonară, AgHBs, Ac anti HVC. La inițierea terapiei biologice pacientul va prezenta adevărată de la medicul de familie cu bolile cronice pentru care acesta este în evidență. În cazul afecțiunilor cronice care reprezintă contraindicații relative este obligatoriu consultul de specialitate.

Supravegherea terapeutică redată în prezentul protocol este obligatorie pentru toți pacienții cu psoriazis vulgar în tratament cu agent biologic. În funcție de particularitățile medicale ale pacientului, medicul curant va solicita și alte evaluări paraclinice și interdisciplinare.

#### Tratamentul pacienților cu psoriazis

Nu există tratament curativ pentru psoriazis. Toate medicamentele folosite în prezent realizează tratament supresiv, inducând remisiunea leziunilor sau reducând manifestările clinice până la pragul de tolerabilitate al pacientului. Psoriazisul este o afecțiune cu evoluție cronică, odată declanșată afecțiunea, bolnavul se va confrunta cu ea toată viața. Tratamentul pacientului este realizat pe o perioadă lungă de timp. Apariția puseelor evolutive nu este previzibilă și nu poate fi prevenită prin administrarea unei terapii topice.

Medicația utilizată în psoriazis trebuie să fie eficientă și sigură în administrarea pe termen lung.

Terapia topică cu preparate combinate constituie o modalitate modernă de tratament a psoriazisului vulgar. Eficiența acestor medicamente a fost dovedită de numeroase studii internaționale (de exemplu terapia cu calcipotriol și betametazonă, acid salicilic și mometazonă, acid salicilic și betametazonă), iar continuarea terapiei în ambulator cu medicamente similare asigură succesul terapeutic (de exemplu terapia cu calcipotriol, mometazonă, metilprednisolon, fluticazonă, hidrocortizon butirat). Acest tip de tratament topic este disponibil asiguraților potrivit legislației în vigoare. Tratamentul topic al psoriazisului vulgar se adaptează regiunilor topografice afectate: pentru tegumentul cu păr (ex. scalp) se recomandă formele farmaceutice: gel (combinații calcipotriol și dermatocorticoid) sau loțiuni/soluții (calcipotriol, dermatocorticoizi).

Tratamentul psoriazisului vulgar cu raze ultraviolete este eficient. Accesul pacienților la o cură completă de PUVA - terapia necesită pe de o parte disponibilitatea medicației (8-metoxi psoralen) iar pe de altă parte posibilitatea continuării din ambulator a terapiei inițiate

Terapia clasică sistemică se realizează de exemplu cu metotrexat sau cu ciclosporină sau cu retinoizi (acitretin) în funcție de particularitățile cazului. Pentru remisiunea leziunilor de psoriazis se pot efectua și tratamente combinate.

Terapia sistemică actuală cu utilizarea de agenți biologici (atât molecule originale cât și biosimilarele acestora) induce remisiuni de lungă durată pacienților cu forme moderate sau severe de psoriazis.

Protocol terapeutic cu terapii inovative (agenți biologici sau terapii cu molecule mici cu acțiune intracelulară) la pacienții suferinzi de psoriazis vulgar (cronic) în plăci și placarde - populație țintă

Pacienți cu psoriazis vulgar cronic în plăci și placarde forme severe.

#### Terapiile biologice disponibile în România

• **Adalimumab** - original și biosimilar - este un anticorp monoclonal uman recombinant exprimat pe celulele ovariene de hamster chinezesc.



• **Certolizumab pegol** este un fragment Fab de anticorp monoclonal umanizat, recombinat, împotriva factorului de necroză tumorală alfa, produs în *E.coli*, care a fost pegilat (atașat unei substanțe chimice numite polietilen glicol). Certolizumab pegol este indicat în tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la pacienții adulți care sunt eligibili pentru terapia biologică. Tratamentul pacienților adulți cu psoriazis în plăci în forme moderate până la severe care au prezentat fie rezistență, fie contraindicații, fie intoleranță la alte tratamente sistemice incluzând ciclosporina, metotrexatul sau psoralenul și radiațiile ultraviolete A (PUVA).

• **Infliximab** - original și biosimilar - este un anticorp monoclonal chimeric uman-murin produs în celulele hibride murine prin tehnologia ADN-ului recombinat.

Infliximab - original și biosimilar este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la pacienți adulți care nu au răspuns terapeutic, prezintă contraindicație sau nu tolerează alte terapii sistemice inclusiv pe cele cu ciclosporină, metotrexat sau psoralen ultraviolete A (PUVA).

• **Ixekizumab** este un anticorp monoclonal recombinant umanizat produs în celulele OHC.

Ixekizumab este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la adulți care sunt eligibili pentru terapie sistemică.

• **Secukinumab** este un anticorp monoclonal complet uman recombinant obținut în celule ovariene de hamster chinezesc. Secukinumab este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever, la adulți care sunt candidați pentru terapie sistemică.

Doza recomandată este de secukinumab 300 mg prin injectare subcutanată în săptămânile 0, 1, 2, 3, 4, urmată de administrarea unei doze lunare de întreținere.

Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament.

• **Ustekinumab** - este un anticorp monoclonal IgG1k uman complet anti-interleukină (IL) 12/23 p40 produs de o linie celulară din mielom de origine murină, obținut prin utilizarea tehnologiei recombinării ADN-ului.

#### Adulți

Ustekinumab este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu psoriazis în plăci, forme moderate până la severe, care au prezentat fie rezistență, fie contraindicații, fie intoleranță la alte terapii sistemice incluzând ciclosporina, metotrexatul (MTX) sau PUVA (psoralen și ultraviolete A).

• **Guselkumab** este un anticorp monoclonal uman complet de tip IGG1 care are ca ținta IL23 (interleukina23 p19) exprimat pe celule ovariene de hamster chinezesc (CHO) prin tehnologia ADN-ului recombinat.

Guselkumab este indicat pentru tratamentul psoriazisului vulgar forma moderat-severa la pacienții adulți care sunt eligibili pentru terapie sistemică.

• **Risankizumab** este un anticorp monoclonal umanizat de tip IGG1, care are ca ținta IL23 (interleukina23 p19), produs în celulele ovariene de hamster chinezesc (CHO) prin tehnologia ADN-ului recombinat.

Risankizumab este indicat în tratamentul psoriazisului vulgar forma moderat-severa la pacienții adulți care sunt eligibili pentru terapie sistemică.



**Criterii de includere în tratamentul cu agenți biologici sau terapii cu molecule mici cu acțiune intracelulară pentru pacienții adulți (peste 18 ani)**

Criterii de eligibilitate ale pacienților adulți pentru tratamentul cu agenți biologici:

- pacientul suferă de psoriazis vulgar sever (afectare peste 10% din S corp sau PASI  $\geq$  10 sau leziuni dispuse la nivelul unor regiuni topografice asociate cu afectare semnificativă funcțională și/sau cu nivel înalt de suferință și/sau dificil de tratat: regiunea feței, scalpul, palmele, plantele, unghiile, regiunea genitală, pliurile mari-cuantificate prin scorurile specifice de zonă - NAPSI, PSSI, ESIF) de peste 6 luni Când pacientul prezintă leziuni atât în zonele speciale cât și în alte zone ale corpului și se pot calcula ambele scoruri (de ex. PASI și PSSI) se ia în considerație scorul cel mai sever

și

- DLQI  $\geq$  10

și

- pacientul să fie un candidat eligibil pentru terapie biologică

și

- eșecul, intoleranța sau contraindicația terapiei clasice sistemice după cum urmează îndeplinirea a cel puțin unul din următoarele criterii:

- a devenit ne-responsiv la terapiile clasice sistemice (răspuns clinic nesatisfăcător reprezentat de îmbunătățire a scorului PASI cu mai puțin de 50% din scorul la inițierea tratamentului respectiv îmbunătățire cu mai puțin de 50% a manifestărilor clinice de la nivelul regiunilor topografice speciale (NAPSI, PSSI, ESIF) de la inițierea tratamentului și

- îmbunătățire a scorului DLQI cu mai puțin de 5 puncte față de scorul de la inițierea tratamentului, după cel puțin 6 luni de tratament (efectuat în ultimele 12 luni) la doze terapeutice și cu o durată de minim 3 luni pentru fiecare tip de tratament (de exemplu):

- metotrexat 15 mg - 30 mg/săptămână

- acitretin 25 - 50 mg zilnic

- ciclosporină 2 - 5 mg/kgc zilnic

- fototerapie UVB cu bandă îngustă sau PUVA terapie (minim 4 ședințe/săptămâna)

sau

- a devenit intolerant sau are contraindicații sau nu se pot administra terapiile clasice sistemice

sau

- pacientul este la risc să dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite (de exemplu depășirea dozei maxime recomandate), iar alte terapii alternative nu pot fi folosite

sau

- are o boală cu recădere rapidă ce nu poate fi controlată decât prin spitalizări repetate.

**Criterii de alegere a terapiei biologice/terapie cu molecule mici cu acțiune intracelulară**

Alegerea agentului biologic/molecula mică cu acțiune intracelulară se va face cu respectarea legislației în vigoare în funcție de caracteristicile clinice ale bolii, de vârsta pacientului, de comorbiditățile pre-existente, de experiența medicului curant și de facilitățile locale. Nu se va folosi un produs biosimilar după produsul original care nu a fost eficient sau care a produs o reacție adversă (inversul afirmației fiind și el corect).

**Consimțământul pacientului**

Pacientul trebuie să fie informat în detaliu despre riscurile și beneficiile terapiei. Informații scrise vor fi furnizate iar pacientul trebuie să aibă la dispoziție timpul necesar pentru a lua o decizie. Pacientul va semna declarația de consimțământ la inițierea terapiei biologice sau la schimbarea unui biologic cu altul sau la inițierea terapiei cu



molecule mici cu acțiune intracelulară (a se vedea Anexa 2). În cazul unui pacient cu vârsta între 4 - 17 ani, declarația de consimțământ va fi semnată, conform legislației în vigoare, de către părinți sau tutori legali (a se vedea Anexa 3).

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

Toți pacienții trebuie să aibă o anamneză completă, examen fizic și investigațiile cerute înainte de inițierea terapiei biologice.

Se vor exclude (contraindicații absolute):

1. pacienți cu infecții severe active precum: stare septică, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste;
2. pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV) (cu excepția acelor terapii pentru care aceasta contraindicație nu se regăsește în rezumatul caracteristicilor produsului);
3. antecedente de hipersensibilitate la adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab, ixekizumab, secukinumab, ustekinumab, guselkumab, risankizumab la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;
4. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii; (excepție pentru situații de urgență unde se solicită avizul explicit al medicului infecționist)
5. hepatită cronică activă cu virusul hepatitei B (excepție: pentru pacienții aflați în tratament pentru hepatită cronică activă se solicită avizul medicului curant infecționist/gastroenterolog);
6. orice contraindicații absolute recunoscute agenților biologici.

Contraindicații relative:

1. PUVA - terapie peste 200 ședințe, în special când sunt urmate de terapie cu ciclosporina
2. infecție HIV sau SIDA
3. sarcina și alăptarea (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs);
4. readministrarea după un interval liber de peste 20 săptămâni în cazul infliximab necesită precauții conform rezumatului caracteristicilor produsului;
5. afecțiuni maligne sau premaligne (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs);
6. boli cu demielinizare (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs);
7. se recomandă inițierea terapiei cu agenți biologici după consult de specialitate gastroenterologie și/sau de boli infecțioase la pacienții care asociază afecțiuni hepato-biliare (inclusiv infecție cu virusul hepatitei B sau C) sau boli inflamatorii intestinale (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs).
8. orice contraindicații relative recunoscute agenților biologici.

### **EVALUAREA TRATAMENTULUI**

Evaluarea tratamentului este realizată pentru siguranța pacientului și pentru demonstrarea eficacității terapeutice.

Se realizează la intervale fixe în cadrul unor controale medicale cu evaluarea statusului clinic și biologic al pacientului. Sunt esențiale pentru detectarea cât mai rapidă a apariției unor evenimente medicale care necesită intervenția medicului.

Eficacitatea clinică se definește prin obținerea unui răspuns la tratament față de momentul inițial, obiectivat prin scorurile specifice.

Ținta terapeutică se definește prin:

- scăderea cu 50% a scorului PASI față de momentul inițial (inclusiv 50% din scorurile specifice pentru regiunile topografice speciale afectate - NAPSI, PSSI, ESIF) cu un obiectiv pe termen lung de a ajunge la o remisiune a leziunilor în medie de 90%. Când pacientul prezintă leziuni atât în zonele speciale cât și în alte zone ale corpului și se pot calcula ambele scoruri (de ex. PASI și PSSI) se ia în considerație scorul cel mai sever.



și

- scăderea cu minim 5 puncte a scorului DLQI față de momentul inițial cu un obiectiv pe termen lung de a ajunge la o valoare absolută de cel mult 2.

Întreruperea tratamentului cu un agent biologic/molecula mică cu acțiune intracelulară se face atunci când la evaluarea atingerii țintei terapeutice nu s-a obținut ținta terapeutică. Întreruperea tratamentului este de asemenea indicată în cazul apariției unei reacții adverse severe. În situațiile în care se impune întreruperea temporară a terapiei biologice (deși pacientul se încadra în ținta terapeutică - de ex. sarcina, intervenție chirurgicală etc), tratamentul poate fi reluat cu același medicament (cu excepția Infliximab, conform rezumatul caracteristicilor produsului), după avizul medicului care a solicitat întreruperea temporară a terapiei biologice.

Dacă se întrerupe voluntar tratamentul biologic pentru o perioadă de minim 12 luni, este necesară reluarea terapiei convenționale sistemică și doar în cazul unui pacient nonresponder (conform definiției anterioare) sau care prezintă reacții adverse importante și este eligibil conform protocolului se poate iniția o terapie biologică. Dacă întreruperea tratamentului biologic este de durată mai mică și pacientul este responder conform definiției de mai sus, se poate continua terapia biologică.

#### Calendarul evaluărilor:

1. evaluare pre-tratament
2. evaluarea siguranței terapeutice și a eficacității clinice la 3 luni pentru toate preparatele biologice/molecula mică cu acțiune intracelulară
3. prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice se face la 6 luni de tratament continuu de la inițierea terapiei biologice/molecula mică cu acțiune intracelulară.
4. monitorizarea menținerii țintei terapeutice și a siguranței terapeutice se realizează la fiecare 6 luni de tratament de la prima evaluare a țintei terapeutice

### **1. Evaluarea pre-tratament**

Pacientul trebuie evaluat înainte de inițierea tratamentului cu agent biologic/molecula mică cu acțiune intracelulară (evaluare pre-tratament) prin următoarele investigații:

<b>Severitatea bolii</b>	<b>PASI (sau scoruri de zonă NAPSİ, PSSI, ESİF) și DLQI</b>
<b>Stare generală (simptomatologie și examen clinic)</b>	
<b>Infecție TBC*)</b>	- testul cutanat tuberculinic sau - IGRA
<b>Teste serologice</b>	- HLG, VSH
	- creatinina, uree, electroliți (Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> ), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT
	- hepatita B (AgHBs)
	- hepatita C (Ac anti HVC)
<b>Urina</b>	analiza urinii
<b>Radiologie</b>	Radiografie cardio-pulmonară
<b>Alte date de laborator semnificative</b>	- după caz

\*) nu este necesară pentru inițierea tratamentului cu molecula mică cu acțiune intracelulară

### **2. Evaluarea siguranței terapeutice și a eficacității clinice**



Pacientul trebuie evaluat pentru siguranța terapeutică și eficacitatea clinică la 3 luni de la inițierea terapiei cu agent biologic/molecula mică cu acțiune intracelulară prin următoarele investigații:

<b>Severitatea bolii</b>	<b>PASI (sau scoruri de zonă) și DLQI</b>
<b>Stare generală (simptomatologie și examen clinic)</b>	
<b>Teste serologice</b>	- HLG, VSH
	- creatinina, uree, electroliți (Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> ), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT
<b>Urina</b>	analiza urinii
<b>Alte date de laborator semnificative</b>	- după caz

**3. Prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice - la 6 luni de tratament continuu de la inițierea terapiei biologice/molecula mică cu acțiune intracelulară**

<b>Severitatea bolii</b>	<b>PASI (atingerea PASI 50) sau scoruri de zonă reduse la jumătate (NAPSI, PSSI, ESIF) și DLQI (scăderea scorului cu 5 puncte)</b>
<b>Teste serologice</b>	HLG, VSH
	creatinina, uree, electroliți (Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> ), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT
<b>Urina</b>	Analiza urinii
<b>Alte date de laborator semnificative</b>	după caz

**4. Monitorizarea menținerii țintei terapeutice și a siguranței terapeutice se realizează la fiecare 6 luni de tratament de la prima evaluare a țintei terapeutice**

<b>Monitorizare</b>		
<b>Severitatea bolii</b>	- PASI (menținerea PASI 50) sau scoruri de zonă reduse la jumătate, față de valoarea inițială (NAPSI, PSSI, ESIF)	la fiecare 6 luni
	- DLQI (menținerea reducerii scorului cu 5 puncte față de valoarea inițială).	
<b>Stare generală (simptomatologie și examen clinic)</b>	Manifestări clinice (simptome și/sau semne) sugestive pentru: infecții, boli cu demielinizare, insuficiență cardiacă, malignități etc.	la fiecare 6 luni
<b>Infecție TBC</b>	- testul cutanat tuberculinic sau	După primele 12 luni pentru pacienții care nu au avut chimioprofilaxie în



	- IGRA *)	<i>acest interval este obligatorie testarea cutanată sau IGRA. Începând cu al doilea an și pentru aceștia se solicită doar avizul medicului pneumolog Pentru ceilalți pacienți doar evaluarea anuală a medicului pneumo-ftiziolog Dacă se consideră necesar de către medicul pneumo-ftiziolog sau dermatolog se efectuează din nou analizele (test cutanat sau IGRA).</i>
<b>Teste serologice</b>	HLG, VSH	la fiecare 6 luni
	creatinina, uree, electroliți (Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> ), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT	la fiecare 6 luni
	hepatita B (AgHBs)	<b>anual</b>
	hepatita C (Ac anti HVC)	<b>anual</b>
<b>Urina</b>	analiza urinii	la fiecare 6 luni
<b>Radiologie</b>	radiografie cardio-pulmonară	<b>anual</b>
<b>Alte date de laborator semnificative</b>	după caz	după caz

\*) nu este necesară pentru tratamentul cu molecula mică cu acțiune intracelulară

### **Recomandări privind evaluarea infecției TBC**

Tuberculoza este o complicație potențial fatală a tratamentului cu agenți biologici. Riscul de a dezvolta tuberculoză trebuie evaluat obligatoriu la toți pacienții înainte de a se iniția tratamentul cu agenți biologici. Evaluarea va cuprinde: anamneza, examenul clinic, radiografia pulmonară postero-anterioară și un test imunodiagnostic: fie testul cutanat tuberculinic (TCT), fie IGRA (interferon-gamma release assay cum este de exemplu: Quantiferon TB GOLD). Orice suspiciune de tuberculoză activă (clinică sau radiologică), indiferent de localizare (i.e. pulmonară sau extrapulmonară: articulară, digestivă, ganglionară etc), trebuie să fie confirmată sau infirmată prin metode de diagnostic specifice de către medicul cu specialitatea respectivă în funcție de localizare.

Sunt considerați cu risc crescut de tuberculoză pacienții care prezintă cel puțin una din următoarele caracteristici:

- test imunodiagnostic pozitiv: TCT  $\geq$  5 mm (diametru transversal al indurației) sau QFTG  $\geq$  0,35 UI/mL (în condițiile unui test valid);

- leziuni pulmonare sechelare fibroase/calcare pe radiografia pulmonară cu un volum însumat estimat  $\geq$  1 cm<sup>3</sup>, fără istoric de tratament de tuberculoză;

- contact recent cu un pacient cu tuberculoză pulmonară BAAR+.

Tratamentul cu agenți biologici se recomandă a fi inițiat după minim o lună de tratament al ITBL (infecția tuberculoasă latentă); în situații speciale (urgente) el poate fi început și mai devreme cu acordul medicului pneumolog. Întrucât această strategie preventivă nu elimină complet riscul de tuberculoză, se recomandă supravegherea atentă a pacienților sub tratament cu agenți biologici pe toată durata lui prin:

- monitorizarea clinică și educația pacientului pentru a raporta orice simptome nou apărute; în caz de suspiciune de tuberculoză indiferent de localizare, se va face rapid un demers diagnostic pentru confirmarea/infirmarea suspiciunii.



- repetarea testului imunodiagnostic (de preferință același cu cel inițial) după 12 luni în cazul în care primul test a fost negativ și pacientul nu a avut altă indicație de tratament al ITBL, apoi doar consult anual cu avizul medicului pneumolog.

- Pacientul care a urmat un tratament complet și corect a unei ITBL după evaluarea inițială cu un test imunodiagnostic pozitiv, nu necesită repetarea testului imunodiagnostic întrucât acesta poate rămâne pozitiv timp îndelungat în absența persistenței ITBL, doar consult anual cu avizul medicului pneumolog.

#### **Schimbarea agentului biologic**

În cazul pacienților care nu ating sau nu mențin ținta terapeutică la tratamentul cu un agent biologic sau care au dezvoltat o reacție adversă care să impună oprirea respectivului agent biologic, medicul curant va recomanda schimbarea terapiei cu alt agent biologic original sau biosimilar pe care pacientul nu l-a utilizat anterior sau cu o moleculă mică cu acțiune intracelulară. Este permisă schimbarea agentului biologic cu un alt agent biologic (alt DCI) din aceeași clasă terapeutică doar o singură dată succesiv. Nu se va folosi un produs biosimilar după produsul său original care nu a fost eficient sau care a produs o reacție adversă. De asemenea, nu se va folosi agentul biologic original după biosimilarul său ce nu a fost eficient sau care a produs o reacție adversă.

În cazul schimbării agentului biologic, se recomandă respectarea prevederilor din rezumatul caracteristicilor fiecărui produs

**PRESCRIPTORI:** tratamentul se inițiază de medici din specialitatea dermatologie-venerologie și se continuă de către medicul din specialitatea dermatologie-venerologie sau medicul de familie pe baza scrisorii medicale.

#### **Anexa Nr. 1**

#### **SCORUL DLQI pentru adulți și SCORUL CDLQI pentru copii**

##### **Scorul DLQI**

Scorul DLQI - Dermatological Life Quality Index a fost elaborat de Prof. A. Finlay din Marea Britanie. Scorul DLQI poate fi utilizat pentru orice afecțiune cutanată.

Pacientul răspunde la cele 10 întrebări referindu-se la experiența sa din ultima săptămână. Textul chestionarului este următorul:

##### **Scorul DLQI pentru adulți**

<b>Unitatea sanitară:</b>	<b>Data:</b>
<b>Nume pacient:</b>	Diagnostic:
<b>Semnătura pacient:</b>	Nume și parafa medic:
<b>Adresa:</b>	Scor:

Scopul acestui chestionar este de a măsura cât de mult v-a afectat viața ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ problema dvs. de piele. Vă rugăm să bifați câte o căsuță pentru fiecare întrebare.

1. În ultima săptămână, cât de mult ați simțit **senzații de mâncărime, înțepături, dureri sau rană** la nivelul pielii?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc

2. În ultima săptămână, cât ați fost de **jenat sau conștient** de boală datorită pielii dvs.?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc

3. În ultima săptămână, cât de mult a interferat boala dvs. de piele cu mersul la **cumpărături** sau cu **îngrijirea casei și a grădinii**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc - Nerelevant

4. În ultima săptămână, cât de mult a influențat problema dvs de piele **alegerea hainelor** cu care v-ați îmbrăcat?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc - Nerelevant

5. În ultima săptămână, cât de mult v-a afectat problema dvs. de piele **activitățile sociale** sau cele **de relaxare**?



Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc - Nerelevant

6. În ultima săptămână, cât de mult v-a împiedicat pielea dvs. să practicați un **sport**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc - Nerelevant

7. În ultima săptămână v-a împiedicat pielea dvs. la **serviciu sau studiu**?

Da/Nu - Nerelevant

Dacă "**nu**" în ultima săptămână cât de mult a fost pielea dvs. o problemă pentru serviciu sau studii?

Mult/Puțin/Deloc

8. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. dificultăți cu **partenerul sau oricare din prietenii apropiați sau rude**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc - Nerelevant

9. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. **dificultăți sexuale**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc - Nerelevant

10. În ultima săptămână, cât de mult a fost o problemă **tratamentul pentru afecțiunea dvs.**, de ex. pentru că v-a murdărit casa sau a durat mult timp?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc - Nerelevant

Vă rugăm să verificați dacă ați răspuns la toate întrebările. Vă mulțumesc.

©AY Finlay. GK Khan, aprilie 1992.

Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:

- 0 pentru "deloc", "nerelevant" sau lipsa răspunsului

- 1 pentru "puțin"

- 2 pentru "mult"

- 3 pentru "foarte mult" și pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.

Se va obține un scor de la 0 la 30. Cu cât scorul va fi mai mare cu atât calitatea vieții pacientului este mai afectată de boală.

Interpretarea scorului:

0 - 1 = fără efect asupra calității vieții pacientului

2 - 5 = efect scăzut asupra calității vieții pacientului

6 - 10 = efect moderat asupra calității vieții pacientului

11 - 20 = efect important asupra calității vieții pacientului

21 - 30 = efect foarte important asupra calității vieții pacientului.

### Scorul DLQI pentru copii (cDLQI)

<b>Unitatea sanitară:</b>	
<b>Data:</b>	Scor:
<b>Nume:</b>	Vârsta:
<b>Nume părinți:</b>	Nume și parafa medic
<b>Adresa:</b>	Diagnostic:



Scopul acestui chestionar este de a măsura cât de mult v-a afectat viața ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ problema dvs. de piele. Vă rugăm să bifați câte o căsuță pentru fiecare întrebare.

1. În ultima săptămână, cât de mult ai avut la nivelul pielii senzația de **mâncărime, rană, durere** sau ai simțit **nevoia de a te scărpină**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

2. În ultima săptămână, cât ai fost de **jenat sau conștient de boală, indispus sau trist** datorită pielii tale?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

3. În ultima săptămână, cât de mult ți-a influențat pielea **relațiile cu prietenii**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

4. În ultima săptămână, cât de mult te-ai schimbat sau ai purtat **haine sau încălțăminte diferită sau specială** din cauza pielii?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

5. În ultima săptămână, cât de mult a influențat pielea ta **ieșitul afară, jocurile sau activitățile preferate**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

6. În ultima săptămână, cât de mult ai evitat **înotul sau alte sporturi** din cauza problemei tale de piele?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

7. Ultima săptămână a fost de **școală**? Dacă da: Cât de mult ți-a influențat pielea **lucrul la școală**?

Oprirea școlii/Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

Ultima săptămână a fost **vacanță**? Dacă da: Cât de mult a influențat problema ta de piele **plăcerea vacanței**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

8. În ultima săptămână, cât de mult ai avut probleme cu alții din cauza pielii tale pentru că **ți-au pus porecle, te-au tachinat, te-au persecutat, ți-au pus întrebări sau te-au evitat**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

9. În ultima săptămână, cât de mult ți-a influențat problema ta de piele **somnul**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

10. În ultima săptămână, cât de mult te-a deranjat **tratamentul** pentru piele?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

Vă rugăm să verificați dacă ați răspuns la toate întrebările. Vă mulțumesc.

©M.S. Lewis-Jones, A.Y. Finlay, mai 1993, Nu poate fi copiat fără permisiunea autorilor.

Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:

- 0 pentru "deloc", "nerelevant" sau lipsa răspunsului

- 1 pentru "puțin"

- 2 pentru "mult"

- 3 pentru "foarte mult" și pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.

Se va obține un scor de la 0 la 30. Cu cât scorul va fi mai mare cu atât calitatea vieții pacientului este mai afectată de boală.

Interpretarea scorului:

0 - 1 = fără efect asupra calității vieții pacientului

2 - 5 = efect scăzut asupra calității vieții pacientului

6 - 10 = efect moderat asupra calității vieții pacientului

11 - 20 = efect important asupra calității vieții pacientului

21 - 30 = efect foarte important asupra calității vieții pacientului.



**Anexa Nr. 2**

**Fișa de evaluare și monitorizare a pacientului adult cu psoriazis vulgar cronic sever în plăci aflat în tratament cu agent biologic/moleculă mică cu acțiune intracelulară**

**DATE GENERALE**

**Pacient:**

Nume .....

Prenume .....

Data nașterii (zi/lună/an): \_\_/\_\_/\_\_\_\_

CNP: |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

Adresă corespondență/telefon: .....

Pacientul a semnat declarația de consimțământ DA  NU

Anexați un exemplar DA  NU

Nume medic de familie + adresă corespondență: .....

**Medic curant dermatolog:**

Nume ..... Prenume .....

Unitatea sanitară .....

Adresa de corespondență .....

Telefon: ..... Fax ..... E-mail .....

Parafa: ..... Semnătura: .....

**I. COMORBIDITĂȚI:**

**Pacientul a prezentat următoarele afecțiuni (bifați varianta corespunzătoare la fiecare rubrică, iar dacă răspunsul este DA, furnizați detalii).**

	DA/NU	Data diagnostic(luna/an)	Tratament actual
<b>Infecții acute</b>			
<b>Infecții recidivante/persistente</b>			
<b>TBC - dacă nu face tratament actual, data ultimului tratament și data ultimei evaluări ftiziologice</b>			
<b>HTA</b>			
<b>Boală ischemică coronariană/IM</b>			
<b>ICC</b>			
<b>Tromboflebită profundă</b>			
<b>AVC</b>			
<b>Epilepsie</b>			



<b>Boli demielinizante</b>			
<b>Astm bronșic</b>			
<b>BPOC</b>			
<b>Ulcer gastro-duodenal</b>			
<b>Boli hepatice</b>			
<b>Boli renale</b>			
<b>Diabet zaharat - tratament cu:</b>			
<b>dietă  __  oral  __  insulină  __ </b>			
<b>Ulcere trofice</b>			
<b>Afecțiuni sanguine - descrieți</b>			
<b>Reacții (boli) alergice</b>			
<b>locale  __  - generale  __ </b>			
<b>Reacții postperfuzionale</b>			
<b>Afecțiuni cutanate</b>			
<b>Neoplasme - descrieți localizarea</b>			
<b>Spitalizări</b>			
<b>Intervenții chirurgicale</b>			
<b>Alte boli semnificative</b>			

**II. DIAGNOSTIC ȘI ISTORIC PSORIAZIS (se va completa doar la vizita de evaluare pre-tratament)**

Diagnostic cert de psoriazis: anul \_\_\_\_ luna \_\_

Data debutului: anul \_\_\_\_ luna \_\_

La inițierea tratamentului se va anexa și buletinul de analiză histopatologic, în original sau copie, cu parafa și semnătura medicului anatomopatolog și autentificată prin semnătura și parafa medicului curant dermatolog.

**III. TERAPII CLASICE SISTEMICE URMATE ANTERIOR - se completează numai la vizita de evaluare pre-tratament, nu este necesară completarea pentru dosarul de continuare a terapiei**

(în cazul modificării dozelor se trece data de începere și de oprire pentru fiecare doză)

Medicament	Doză	Data începerii	Data opririi	Observații (motivul întreruperii, reacții adverse*), ineficiență etc.)

\*) Termenul de "reacții adverse" se referă la reacții adverse majore, de principiu manifestările digestive de tip dispeptic nu se încadrează în această categorie și nu justifică întreruperea/modificarea terapiei.

În caz de intoleranță MAJORĂ/CONFIRMATĂ (anexați documente medicale) la terapiile sistemice standard, furnizați detalii privitor la altă terapie actuală.

**IV. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE:**





<b>Medicament</b>	<b>Doza actuală</b>	<b>Din data de:</b>	<b>Puteți confirma că pacientul folosește continuu această doză - DA/NU</b>
1.			
2.			

**V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE PENTRU PSORIAZIS:**

<b>Medicament</b>	<b>Doză</b>	<b>Data începerii</b>	<b>Observații (motivul introducerii)</b>

**VI. EVALUARE CLINICĂ:**

Data: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Greutate (kg): \_\_\_ Talie (cm): \_\_\_

	<b>La inițierea terapiei</b>	<b>Precedent</b>	<b>Actual</b>
<b>Scor PASI</b>			
<b>Scor DLQI (se vor anexa formularele semnate de pacient ȘI SEMNATE ȘI PARAFATE DE MEDICUL DERMATOLOG CURANT)</b>			
<b>Regiuni topografice speciale afectate (DA/NU) NAPSI</b>			
<b>PSSI</b>			
<b>ESIF</b>			

**VII. EVALUARE PARACLINICĂ:**

**Se vor anexa buletinele de analiză cu valabilitate de maxim 45 de zile în original sau copie autentificată prin semnătura și parafa medicului curant dermatolog.**

**Se vor insera rezultatele de laborator corespunzătoare etapei de evaluare conform Protocolului.**

<b>Analiza</b>	<b>Data</b>	<b>Rezultat</b>	<b>Valori normale</b>
<b>VSH (la o oră)</b>			



<b>Hemogramă:</b>			
<b>Hb</b>			
<b>Hematocrit</b>			
<b>Număr hematii</b>			
<b>Număr leucocite</b>			
<b>Număr neutrofile</b>			
<b>Număr bazofile</b>			
<b>Număr eozinofile</b>			
<b>Număr monocite</b>			
<b>Număr limfocite</b>			
<b>Număr trombocite</b>			
<b>Altele modificate</b>			
<b>Creatinină</b>			
<b>Uree</b>			
<b>TGO (ASAT)</b>			
<b>TGP (ALAT)</b>			
<b>GGT</b>			
<b>Sodiu</b>			
<b>Potasiu</b>			
<b>AgHBs</b>			
<b>Ac anti HVC</b>			
<b>Sumar de urină</b>			
<b>Radiografie pulmonară</b>			
<b>Testul cutanat tuberculinic sau IGRA</b>			
<b>Alte date de laborator semnificative</b>			

**VIII. TRATAMENTUL BIOLOGIC/moleculă mică cu acțiune intracelulară PROPUS:**

**INIȚIERE | □ |**

<b>Agent biologic/moleculă mică cu acțiune intracelulară (denumire comercială) ..... (DCI) .....</b>				
	<i>interval</i>	<i>data administrării</i>	<i>doză</i>	<i>mod administrare</i>
<b>1</b>	Vizită inițială	0		
<b>2</b>	Vizita de evaluare a eficacității clinice la 3 luni			

**CONTINUAREA TERAPIEI CU AGENT BIOLOGIC/moleculă mică cu acțiune intracelulară (CONTROL EFECTUAT DE LA PRIMA EVALUARE A EFICACITĂȚII CLINICE - LA INTERVAL DE 6 LUNI)**





**Agent biologic/moleculă mică cu acțiune intracelulară (denumire comercială) ..... (DCI) .....**

DOZĂ de continuare .....

Interval de administrare .....

Mod de administrare .....

**SCHIMBAREA AGENTULUI BIOLOGIC |  |**

**Agent biologic/moleculă mică cu acțiune intracelulară ineficient/care a produs o reacție adversă (denumire comercială) ..... (DCI) .....**

**Agent biologic nou introdus/moleculă mică cu acțiune intracelulară (denumire comercială)**

**..... (DCI) .....**

		interval	data administrării	doză	mod administrare
1	Vizită inițială	0			
2	Vizită de evaluare a eficacității clinice la 3 luni				

În cazul în care se solicită schimbarea terapiei biologice/moleculă mică cu acțiune intracelulară vă rugăm să precizați motivul (ineficiență, reacții adverse):

.....  
.....

**IX. REACȚII ADVERSE (RA) legate de terapia PSORIAZIS (descrieți toate RA apărute de la completarea ultimei fișe de evaluare; prin RA se înțelege orice eveniment medical semnificativ, indiferent de relația de cauzalitate față de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puțin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariției/rezolvării, tratamentul aplicat):**

.....  
.....

**X. COMPLIANȚA LA TRATAMENT:**

Bună |  | Necorespunzătoare |  |

**XI. CONCLUZII, OBSERVAȚII, RECOMANDĂRI:**

.....  
.....

**NOTĂ:**

Fișa se completează citeț, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare și precizând detalii acolo unde sunt solicitate. **Datele se introduc obligatoriu în Registrul Național de Psoriazis. Este obligatorie introducerea în Registrul Național de Psoriazis și a pacienților care au terapie convențională sistemică din momentul inițierii acesteia sau din momentul preluării pacientului de către medicul dermatolog curant (cu menționarea la rubrica de observații din Registrul a documentelor justificative - nr. de înregistrare consultație, rețetă etc.) pentru a avea dovada eligibilității acestuia.**

Completarea fișei se face la inițierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare a atingerii țintei terapeutice, la șase luni de la inițierea terapiei biologice/moleculă mică cu acțiune intracelulară și apoi la fiecare 6 luni (sau mai des în caz de necesitate).

După întreruperea definitivă a terapiei este obligatorie efectuarea unor evaluări de control, la fiecare 6 luni, pentru toți pacienții care au fost supuși tratamentului cu agenți biologici timp de 2 ani. Este obligatorie păstrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fișe ambulator, rezultate analize medicale etc.) la medicul curant pentru



eventuale solicitări ale forurilor abilitate.

**Declarație de consimțământ pacient adult**

**DECLARAȚIE DE CONSIMȚĂMÂNT INFORMAT**

Subsemnatul/Subsemnata ..... menționez că mi-a fost explicat pe înțelesul meu diagnosticul, planul de tratament și mi s-au comunicat informații cu privire la gravitatea bolilor, precum și posibilele reacții adverse sau implicații pe termen lung asupra stării de sănătate ale terapierilor administrate, inclusiv într-o eventuală sarcină și **îmi asum și însușesc tratamentele propuse și voi respecta indicațiile date.**

Am luat la cunoștință că, pe parcursul acestui proces, va fi asigurată confidențialitatea deplină asupra datelor mele personale și medicale, eventuala prelucrare a acestora făcându-se în mod anonim. Colectarea datelor solicitate va contribui atât la îmbunătățirea îngrijirii mele medicale, cât și la ameliorarea serviciilor de sănătate asigurate tuturor pacienților.

(pentru paciente) Declar pe proprie răspundere că la momentul inițierii terapiei nu sunt însărcinată și nu alăptez și mă oblig ca în cazul în care rămân însărcinată să anunț medicul curant dermato-venerolog.

Am înțeles informațiile prezentate și declar în deplină cunoștință de cauză că mi le însușesc în totalitate, așa cum mi-au fost explicate de domnul/doamna dr. ....

Pacient: (completați cu MAJUSCULE)

NUME .....

PRENUME .....

Semnătură pacient:

Medic: (completați cu majuscule)

NUME.....

PRENUME.....

Semnătură și parafă medic:

Data: \_/ \_/ \_

**Anexa Nr. 3**

**Fișa de evaluare și monitorizare a pacientului pediatric (4 - 18 ani) cu psoriazis vulgar cronic sever în plăci aflat în tratament cu agent biologic**

**PACIENT**



Nume .....

Prenume .....

Data nașterii: |

CNP: |

Adresa .....

Telefon .....

**Medic curant dermatolog:**

Nume ..... Prenume .....

Unitatea sanitară .....

Adresa de corespondență .....

Telefon: ..... Fax ..... E-mail .....

Parafa:

Semnătura:

**I. COMORBIDITĂȚI:**

**Pacientul a prezentat următoarele afecțiuni (bifați varianta corespunzătoare la fiecare rubrică, iar dacă răspunsul este DA, furnizați detalii)**

	DA/NU	Data diagnostic (lună/an)	Tratament actual
<b>Infecții acute</b>			
<b>Infecții recidivante/persistente</b>			
<b>TBC - dacă nu face tratament actual, data ultimului tratament și data ultimei evaluări ftziologice</b>			
<b>HTA</b>			
<b>Boală ischemică coronariană/IM</b>			
<b>ICC</b>			
<b>Tromboflebită profundă</b>			
<b>AVC</b>			
<b>Epilepsie</b>			
<b>Boli demielinizante</b>			
<b>Astm bronșic</b>			
<b>BPOC</b>			
<b>Ulcer gastro-duodenal</b>			
<b>Boli hepatice</b>			
<b>Boli renale</b>			
<b>Diabet zaharat - tratament cu:</b>			
<b>dietă  <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/>  oral  <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/>  insulină  <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/> </b>			
<b>Ulcere trofice</b>			



Afecțiuni sanguine - descrieți			
Reacții (boli) alergice			
locale  __  - generale  __			
Reacții postperfuzionale			
Afecțiuni cutanate			
Neoplasme - descrieți localizarea			
Spitalizări			
Intervenții chirurgicale			
Alte boli semnificative			

## II. DIAGNOSTIC ȘI ISTORIC PSORIAZIS (se va completa doar la vizita de evaluare pre-tratament)

Diagnostic cert de psoriazis: anul \_\_\_\_ luna \_\_

Data debutului: anul \_\_\_\_ luna \_\_

La inițierea tratamentului se va anexa și buletinul de analiză histopatologic, în original sau copie autentificată prin semnătura și parafa medicului curant dermatolog.

III. TERAPII CLASICE SISTEMICE URMATE ANTERIOR - se completează numai la vizita de evaluare pre-tratament, nu este necesară completarea pentru dosarul de continuare a terapiei

(în cazul modificării dozelor se trece data de începere și de oprire pentru fiecare doză)

Medicament	Doză	Data începerii	Data întreruperii	Observații (motivul întreruperii, reacții adverse, ineficiență sau a fost bine tolerat)

În caz de intoleranță MAJORĂ/CONFIRMATĂ (anexați documente medicale) la MTX, furnizați detalii privitor la altă terapie de fond actuală.

## IV. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE

	Doza actuală	Din data de	Puteți confirma că pacientul folosește continuu această doză? DA/NU
1.			
2.			

## V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE PENTRU PSORIAZIS





Medicament	Doză	Data începerii	Observații (motivul introducerii)

#### VI. EVALUARE CLINICĂ

Data: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Greutate (kg): \_\_\_\_ Talie (cm): \_\_\_\_

	La inițierea terapiei	Precedent	Actual
Scor PASI			
Scor cDLQI (se vor anexa formularele semnate de părinți sau aparținătorilor legali)			
Regiuni topografice speciale afectate (DA/NU)			
NAPSI			
PSSI			
ESIF			

#### VII. EVALUARE PARACLINICĂ:

Se vor anexa buletinele de analiză cu valabilitate de maxim 45 de zile, în original sau copie autentificată prin semnătura și parafa medicului curant dermatolog

Se vor insera rezultatele de laborator corespunzătoare etapei de evaluare conform Protocolului.

Analiza	Data	Rezultat	Valori normale
VSH (la o oră)			
Hemograma:			
Hb			
Hematocrit			
Număr hematii			
Număr leucocite			
Număr neutrofile			
Număr bazofile			
Număr eozinofile			
Număr monocite			
Număr limfocite			
Număr trombocite			



<b>Altele modificate</b>			
<b>Creatinină</b>			
<b>Uree</b>			
<b>TGO (ASAT)</b>			
<b>TGP (ALAT)</b>			
<b>GGT</b>			
<b>Sodiu</b>			
<b>Potasiu</b>			
<b>AgHBs</b>			
<b>Ac anti HVC</b>			
<b>Sumar de urină</b>			
<b>Radiografie pulmonară</b>			
<b>Testul cutanat tuberculinic sau</b>			
<b>IGRA</b>			
<b>Alte date de laborator semnificative</b>			

**VIII. TRATAMENTUL BIOLOGIC PROPUȘ:**

**INIȚIERE | □ |**

**Agent biologic (denumire comercială) ..... (DCI) .....**

		<b>interval</b>	<b>data administrării</b>	<b>doza</b>	<b>mod administrare</b>
<b>1</b>	Vizită inițială	0			
<b>2</b>	Vizită de evaluare a eficacității clinice la 3 luni				

**CONTINUAREA TERAPIEI CU AGENT BIOLOGIC (CONTROL EFECTUAT DE LA PRIMA EVALUARE A EFICACITĂȚII CLINICE - LA INTERVAL DE 6 LUNI DE LA INIȚIERE ȘI APOI DIN 6 ÎN 6 LUNI)**

**Agent biologic (denumire comercială) ..... (DCI) .....**

**DOZĂ de continuare .....**

**Interval de administrare .....**

**Mod de administrare .....**

**SCHIMBAREA AGENTULUI BIOLOGIC | □ |**

**Agent biologic inefficient/care a produs o reacție adversă (denumire comercială) ..... (DCI) .....**

**Agent biologic nou introdus (denumire comercială) ..... (DCI) .....**

		<b>interval</b>	<b>data administrării</b>	<b>doza</b>	<b>mod administrare</b>
<b>1</b>	Vizită inițială	0			
<b>2</b>	Vizită de evaluare a eficacității clinice la 3 luni				



În cazul în care se solicită schimbarea terapiei biologice vă rugăm să precizați motivul (ineficiență, reacții adverse):

.....  
.....

**IX. REACȚII ADVERSE (RA)** legate de terapia PSORIAZIS (descrieți toate RA apărute de la completarea ultimei fișe de evaluare; prin RA se înțelege orice eveniment medical semnificativ, indiferent de relația de cauzalitate față de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puțin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariției/rezolvării, tratamentul aplicat):

.....  
.....

**X. Complanța la tratament:**

Bună |  | Necorespunzătoare |  |

**XI. CONCLUZII, OBSERVAȚII, RECOMANDĂRI:**

.....  
.....

**NOTĂ:**

Fișa se completează citeț, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare și precizând detalii acolo unde sunt solicitate. Datele se introduc în Registrul Național de psoriazis.

Completarea fișei se face la inițierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice, apoi la 6 luni de la inițiere și apoi la fiecare 6 luni (sau mai des în caz de necesitate).

După întreruperea definitivă a terapiei este obligatorie efectuarea unor evaluări de control, la fiecare 6 luni, pentru toți pacienții care au fost supuși tratamentului cu agenți biologici timp de 2 ani. Este obligatorie păstrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fișe ambulator, rezultate analize medicale etc.) la medicul curant pentru eventuale solicitări ale forurilor abilitate.

**Declarație de consimțământ pentru pacientul pediatric**

**CONSIMȚĂMÂNT PACIENT**

**Copilul** .....

**CNP copil:** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

**Subsemnații** .....

**CNP:** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

**CNP:** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

(se completează CNP-urile părinților sau aparținătorilor)



Domiciliați în str. ...., nr. ..., bl. ..., sc. ..., et. ...., ap. ...., sector ...., localitatea ....., județul ....., telefon ....., în calitate de reprezentant legal al copilului ....., diagnosticat cu ..... sunt de acord să urmeze tratamentul cu .....

Am fost informați asupra importanței, efectelor și consecințelor administrării acestei terapii cu produse biologice. Ne declarăm de acord cu instituirea acestui tratament precum și a tuturor examenelor clinice și de laborator necesare unei conduite terapeutice eficiente.

Ne declarăm de acord să urmeze instrucțiunile medicului curant, să răspundem la întrebări și să semnalăm în timp util orice manifestare clinică survenită pe parcursul terapiei.

[ ] (pentru pacienți) Declarăm pe proprie răspundere că la momentul inițierii terapiei pacienta nu este însărcinată și nu alăptează și ne obligăm ca în cazul în care rămâne însărcinată să fie anunțat medicul curant dermato-venerolog.

**Medicul specialist care a recomandat tratamentul:**

.....  
Unitatea sanitară unde se desfășoară monitorizarea tratamentului  
.....

Data

Semnătura părinților sau aparținătorilor legali

.....  
.....

Semnătura pacientului (copil peste vârsta de 14 ani) (facultativ)

.....

Semnătura și parafa medicului

## 2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNEI DCI COMPENSATE

În vederea emiterii deciziei de adăugare în Listă de către ANMDMR, **pentru un segment sau grup populațional nou**/pentru modificarea liniei de tratament/includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 și 2 din tabelul nr.1. la O 861/2014 modificat și completat prin O.M.S. nr.1353/30.07.2020.

Aplicantul a solicitat actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Secukinumabum prin includerea unui grup populațional nou, respectiv pacienții copii și adolescenți, începând cu vârsta de 6 ani, care sunt candidați pentru terapie sistemică.



## 2.1. Crearea adresabilității pacienți

Cu toate că nu este o afecțiune rară, datele epidemiologice disponibile până în prezent referitoare la psoriazisul în plăci pediatric sunt limitate.

Deoarece simptomele psoriazisului în special la copii, sunt adesea atipice și se suprapun cu cele ale altor afecțiuni ale pielii, cum ar fi dermatita, acesta tinde să fie subdiagnosticat, ceea ce duce la o limitare a studiilor epidemiologice care evaluează ratele de prevalență.

Conform literaturii medicale, prevalența psoriazisului în cazul copiilor variază în funcție de cohorta studiată și vârstă, cel mai menționat procent fiind 1%, cu o incidență de 40.8 la 100.000 de persoane.

Prevalența psoriazisului este diferită la nivel mondial, variind de la 0% la 2,1% la copii și de la 0,91% la 8,5% la populația adultă.

În Marea Britanie, prevalența psoriazisului a fost de aproximativ 0,55% la copiii cu vârsta cuprinsă între 0-9 ani și 1,37% la copiii cu vârsta cuprinsă între 10-19 ani, cu o prevalență mai mare la fete decât la băieți.

Un studiu retrospectiv din SUA a estimat în 2015 prevalența pediatrică a psoriazisului la 128 la 100.000 de persoane.

S-a dovedit că, în ultimii ani, incidența psoriazisului la copii în SUA a crescut odată cu creșterea vârstei. Incidența psoriazisului la copii a crescut semnificativ de la 29,6 la 100.000 în 1970-1974 la 62,7 la 100.000 în 1995-1999.

Un studiu din California de Sud la copiii înscriși într-un plan integrat de sănătate a arătat o prevalență de 0,30% a psoriazisului la copiii cu vârsta cuprinsă între 2-19 ani. Prevalența a crescut în mod constant după vârsta de 5 ani și a fost mai mare la fete decât la băieți.

În Germania, 0,71% dintre copii au fost afectați de psoriazis, iar prevalența a crescut de la 0,12% la vârsta de 1 an la 1,2% la vârsta de 18 ani în 2010.

Impactul bolii asupra pacientului pediatric poate fi considerabil, din punct de vedere fiziologic și psihologic dar, de asemenea, se poate extinde și asupra părinților. Se poate considera că psoriazisul are un efect major asupra vieții (sau a traiului zilnic) chiar și la persoanele cu afectare minimă.

Din punct de vedere fizic, leziunile pot cauza prurit cutanat și durere, iar în cazuri severe, apar fisuri cutanate care pot și să sângereze. Mai multe studii au arătat, de asemenea, că persoanele cu psoriazis, în special cele cu boală severă, pot prezenta un risc crescut de boli cardiovasculare, limfom și cancer de piele, altul decât melanom. De asemenea, s-a constatat că copiii cu psoriazis prezintă un profil de risc eterogen-cardiometabolic mai ridicat, cu rezistență la insulina și disfuncție lipoproteică, ceea ce poate constitui o baza pentru legătura observată între



psoriazis și boala cardiovasculară la vârsta adultă. Factorii precipitanți sunt mult mai des identificați în psoriazisul copiilor decât în cel al adulților și variază de la factori emoționali la factori infecțioși sau traumatici.

În multe cazuri, psoriazisului i se asociază o morbiditate funcțională, psihologică și socială profundă, acest lucru ducând la posibilități reduse de dezvoltare educațională. Factorii care contribuie la acest lucru includ: simptome asociate problemelor de piele (de exemplu, prurit cronic, sângerari, descumare și afectarea unghiilor) sau artritei psoriazice, probleme asociate tratamentelor, și consecințele unei boli a pielii foarte vizibilă și stigmatizantă.

Psoriazisul la copii și adolescenți poate avea un impact semnificativ asupra calității vieții datorită faptului că afectează stima de sine și în același timp relațiile familiale și sociale inclusiv relațiile de la școală.

Impactul psihologic al psoriazisului poate fi deosebit de traumatic pentru copii și adolescenți. Dintre copiii cu diferite boli ale pielii (de exemplu, acnee, urticarie), în cazul copiilor cu psoriazis s-a constatat cea mai importantă scădere a calității vieții.

S-a demonstrat că secukinumab ameliorează semnele și simptomele și calitatea vieții la pacienții copii și adolescenți, cu vârsta de 6 ani și peste această vârstă, cu psoriazis în plăci.

S-a anticipat că secukinumab va fi eficient pentru tratamentul pacienților copii și adolescenți cu psoriazis moderat în plăci, pe baza eficacității demonstrate și relației dintre răspuns și eficacitate, la pacienți adulți cu psoriazis în plăci moderat până la sever și pe baza similarității privind evoluția bolii, fiziopatologie și efectul medicamentului la pacienți adulți și copii și adolescenți, la aceleași niveluri de expunere. Mai mult, siguranța și eficacitatea secukinumab au fost evaluate într-un studiu deschis, multicentric, cu două brațe de tratament, cu grupuri paralele, de fază 3, la pacienții copii și adolescenți cu vârsta de 6 până la <18 ani, cu psoriazis în plăci moderat până la sever, definit printr-un scor PASI  $\geq 12$ , un scor IGA mod 2011 de  $\geq 3$  și o afectare BSA de  $\geq 10\%$ , care au fost candidați pentru terapia sistemică.

Studiul 2 privind psoriazisul la copii și adolescenți a evaluat 84 pacienți, care au fost randomizați pentru a li se administra secukinumab în doză mică (75 mg pentru greutate corporală <50 kg sau 150 mg pentru greutate corporală  $\geq 50$  kg) sau secukinumab în doză mare (75 mg pentru greutate corporală <50 kg sau 150 mg pentru greutate corporală  $\geq 50$  kg) în săptămânile 0, 1, 2, 3 și 4, urmat de administrarea aceleiași doze la interval de 4 săptămâni. Distribuția pacienților în funcție de vârstă și greutate corporală la randomizare este descrisă în Tabelul 2.

**Tabelul 2 Distribuția pacienților din studiul psoriazis pediatric 2 în funcție de vârstă și greutate corporală**

Subgrupuri	Descriere	Secukinumab în doză mică n=42	Secukinumab în doză mare n=42	Total N=84
Vârstă	6-<12 ani	17	16	33
	≥12-<18 ani	25	26	51
Greutate corporală	<25 kg	4	4	8
	≥25-<50 kg	13	12	25
	≥50 kg	25	26	51

Criteriile principale de evaluare au fost reprezentate de procentul de pacienți care au atins un răspuns PASI 75 și un răspuns IGA mod 2011 „curat” sau „aproape curat” (0 or 1) în săptămâna 12.

Eficacitatea secukinumabum atât în doză mică, cât și în doză mare a fost comparabilă și a evidențiat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic, comparativ cu răspunsurile anterioare la administrarea de placebo, în ceea ce privește ambele criterii principale de evaluare. Probabilitatea efectului pozitiv al tratamentului, estimată a posteriori a fost de 100%.

Toți pacienții au fost urmăriți pentru evaluarea eficacității timp de minimum 24 săptămâni de la prima administrare. Eficacitatea (definită ca răspuns PASI 75 și răspuns IGA mod 2011 „curat” sau „aproape curat” [0 sau 1]) a fost observată rapid după prima vizită inițială în săptămâna 2 și procentajul de pacienți care au obținut un răspuns PASI 75 și un răspuns IGA mod 2011 „curat” sau „aproape curat” (0 sau 1) a crescut pe durata celor 24 săptămâni. Îmbunătățirea răspunsurilor PASI 90 și PASI 100 a fost, de asemenea, observată în săptămâna 12 și cu evoluție crescătoare pe durata celor 24 săptămâni.

Dincolo de săptămâna 12, eficacitatea secukinumab atât în doză mică, cât și în doză mare, a fost comparabilă. Profilurile de siguranță ale administrării în doză mică și în doză mare au fost comparabile și au corespuns profilurilor de siguranță observate la adulți.

**Tabelul 3 Rezumatul răspunsului clinic în psoriazisul moderat până la sever la copii și adolescenți în săptămânile 12 și 24 (psoriazis la copii și adolescenți – studiul 2)**

	Săptămâna 12		Săptămâna 24	
	Secukinumab în doză mică	Secukinumab în doză mare	Secukinumab în doză mică	Secukinumab în doză mare
Număr de pacienți	42	42	42	42
Răspuns IGA mod 2011 „curat” sau „aproape curat” n (%)	33 (78,6%)	35 (83,3%)	37 (88,1%)	39 (92,9%)
Răspuns PASI 75 n (%)	39 (92,9%)	39 (92,9%)	40 (95,2%)	40 (95,2%)
Răspuns PASI 90 n (%)	29 (69%)	32 (76,2%)	37 (88,1%)	37 (88,1%)
Răspuns PASI 100 n (%)	25 (59,5%)	23 (54,8%)	28 (66,7%)	28 (66,7%)

\* imputarea non-răspunșilor a fost utilizată pentru a aborda valorile lipsă

Aceste rezultate la populația de copii și adolescenți cu psoriazis în plăci moderat până la sever au confirmat



prezumțiile pe baza relației dintre eficacitate și răspuns la expunere extrapolate de la pacienții adulți, așa cum sunt menționate mai sus. În grupul în care s-a administrat doza mică, 50%, respectiv 70,7% dintre pacienți au obținut un scor CDLQI 0 sau 1 în săptămânile 12, respectiv 24.

În grupul în care s-a administrat doza mare, 61,9%, respectiv 60,5% au obținut un răspuns CDLQI 0 sau 1 în săptămânile 12, respectiv 24.

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Cosentyx în psoriazisul în plăci la copii de la naștere la vârsta sub 6 ani, și în artrita idiopatică cronică la copii de la naștere la vârsta sub 2 ani .

## 2.2. Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că medicamentul cu DCI Secukinumabum, *indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci, moderat până la sever, la copii și adolescenți, începând cu vârsta de 6 ani, care sunt candidați pentru terapie sistemică*, este compensat în 6 țări din UE: Croația, Estonia, Olanda, Franța, Germania și Suedia.

## 3. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 modificat și completat prin O.M.S. nr.1353/30.07.2020, medicamentul cu DCI Secukinumabum cu indicația „ pentru tratamentul psoriazisului în plăci, moderat până la sever, la copii și adolescenți, începând cu vârsta de 6 ani, care sunt candidați pentru terapie sistemică” întrunește criteriile de **adăugare** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurării, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.*

## 4. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea Ordinului ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare, prin completarea protocolului de prescriere a DCI Secukinumabum cu adăugarea segmentului populațional copii și adolescenți, începând cu vârsta de 6 ani, care sunt candidați pentru terapie sistemică.

*Raport finalizat la data de: 05.01.2022*

**Coordonator DETM**  
**Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu**