

**PROCEDURA
ZA LIJEČENJE OSIGURANIH LICA OBOLJELIH OD REUMATOIDNOG
ARTRITISA I SLIČNIH OBOLJENJA SA BIOLOŠKOM TERAPIJOM**

**Član 1.
(Uvodne odredbe)**

Odredbama člana 8. Protokola o realizaciji programa obezbjeđenja biološke terapije za liječenje osiguranih lica oboljelih od reumatoidnog artritisa i sličnih oboljenja za period 01.04.2023. do 31.12.2023.godine, utvrđena je obaveza sačinjavanja nove Procedure ili po potrebi revidiranja postojeće Procedure kojom se definiše dužina trajanja, neophodni rezultati, potrebni laboratorijski nalazi za uključenje i/ili nastavak terapije, očekivani efekti terapije nakon 3 mjeseca terapije, efekti za nastavak ili završetak terapije, oblik terapije i lijek koji se preporučuje i sl., te ih dostaviti Direktor Zavoda i Generalnoj direktorici KCUS.

**Član 2.
(Broj korisnika Protokola)**

Prema Protokolu do kraja važenja Protokola obezbijedeno je liječenje lica oboljelih od reumatskog artritisa i sličnih oboljenja sa biološkom terapijom sa učešćem 100% Zavoda u troškovima lijekova i to za:

- najviše 80 odraslih pacijenata oboljelih od reumatoidnog artritisa ili psorijatičnog artritisa ili aksijalnog spondilitisa,
- sve pacijente mlađe životne dobi koji su liječenje putem ovog Protokola već započeli kao raniji korisnici programa za liječenje maloljetne djece oboljele od juvenilnog idiopatskog artritisa,
- sve pacijente koji u toku trajanja ovog Protokola navrše 18. godina, a raniji su korisnici programa za liječenje maloljetne djece oboljele od juvenilnog idiopatskog artritisa (uz adekvatno medicinsko obrazloženje potrebe nastavka liječenja).

Uvođenje novih pacijenata, povećanje broja ili supstitucija pacijenata nije moguća bez posebnog pisanog odobrenja Zavoda zdravstvenog osiguranja Kantona Sarajevo, a ista se odobrava na osnovu prijedloga Komisije.

**Član 3.
(Osnovni uslovi)**

Osnovni uslovi koji pacijenti moraju ispuniti prije uključanja u Protokol su:

- u momentu uključanja u Protokol mora imati kontinuiranu prijavu na obavezno zdravstveno osiguranje u Kantonu Sarajevo u trajanju od najmanje 5 godina neprekidno, odnosno 9 mjeseca sa prekidima u posljednje dvije godine, (navedni uslov provjerava Zavod)
- smatrat će se da je osiguranik osiguran u kontinuitetu ukoliko u posmatranom periodu nije imao jedan ili više prekida osiguranja u trajanju dužem od devet (9) mjeseci ukupno.

Član 4. **(Dodatni uslovi i pravila)**

Pored osnovnih uslova, za potrebe uključenja, nastavka i isključenja terapije koja se pacijentima obezbjeđuju putem Protokola, kao i za potrebe utvrđivanja prioriteta za uvrštavanje novih pacijenata, utvrđuju se i dodatni obavezujući uslovi i pravila:

- prilikom uključivanja novih pacijenata kao jedan od kriterija razmotrit će se i populacija koja je zbog vremenske dobi prestala biti predmet istog protokola na Pedijatrijskoj klinici, kao i drugi pacijenti mlađe životne dobi, kod kojih postoje razumna očekivanja da će terapija doprinijeti poboljšanju opšteg i radnosposobnog stanja, te kao takva imati svoj očekivani društvenokorisni i farmakoekonomski efekat, kao i dužina čekanja.
- prilikom odobravanja nastavka terapije, pacijenti su dužni poštivati obaveze u pogledu blagovremenog dostavljanja dokumentacije i obavljanje traženih analiza i/ili pregleda, jer će se u protivnom elektronskim putem ograničiti daljnje korištenje terapije zbog nepoštivanja obaveza pacijenata. O navedenim obavezama, pored pacijenta, računa vodi i ljekar ordinarijus (internista/reumatolog).
- sukcesivno uključivanje pacijenata (kao i eventualne izmjene terapije) vršit će se na osnovu jednoglasnog pisanog odobrenja Komisije za liječenje reumatskih bolesti biološkim lijekovima
- ponovni zahtjev za uključenje pojedinog pacijenta koji nije imao jednoglasan stav za uključenje prilikom prvobitnog razmatranja može biti ponovo evaluiran tek za godinu dana. Pacijenti čiji zahtjev ne bude jednoglasno usvojen ni prilikom druge evaluacija, nemaju pravo na ponovno razmatranje u narednom periodu
- u skladu sa EULAR preporukama za liječenje i usvojenom kliničkom praksom ljekar ordinarijus (internista/reumatolog) procijenit će, prije kandidiranja pacijenata, da li su ispunjeni kriterijumi za prijedlog uključivanja biološke terapije.

Član 5. **(Kriteriji za početak liječenja)**

Kriteriji za početak liječenja pacijenta s reumatoidnim artritismom na biološki lijek:

- Sigurna dijagnoza RA i aktivna bolest prema indeksu aktivnosti bolesti koja se procjenjuje DAS 28(eng.Disease Activity score 28 zglobova gornjih ekstremiteta i koljenima)
- Visoka aktivnost¹ DAS28 $\geq 5,1$ ili DAS28 $\geq 3,2 + 4$ otečena i 4 bolna zgloba bilo koje lokalizacij (od 44)
- Funkcionalni status, HAQ 0,5-2,5
- Nedjelotvornost i/ili nepodnošenje prethodne terapije sa sintetskim DMARD-ovima

Prije primjene biološkog lijeka uraditi testiranje na hepatitis B , C i latentnu TBC.

Prema EULAR preporukama za liječenje reumatoidnog artritisa, uobičajena terapija temelji se na kombinacijama nesteroidnih antiupalnih lijekova, analgeticima, kortikosteroidima, te antireumatskim lijekovima koji modificiraju tok bolesti (disease-modifying anti-rheumatic drugs - DMARDs).

U terapiji RA upotrebljava se nekoliko DMARDs lijekova: metotreksat, leflunomid, hidroksiklorokin i sulfasalazin. Metotreksat je najčešće primjenjivan DMARD i često prvi koji se propisuje. U slučaju da se metotreksat pokaže kod pacijenta kao kontraindikacija ili rana intolerancija, sulfasalazin ili leflunomid treba da se uzmu u obzir kao prva linija liječenja. Izostanak očekivanog učinka najmanje 2 DMARDs

¹ *DAS28 - stepen aktivnosti bolesti ($DAS28 = 0,56x(bbz) + 0,28x(boz) + 0,70x(SE) + 0,014xVAS$), DAS28 $\geq 5,1$ - jaka aktivnost bolesti, DAS28 $\geq 3,2 + 6$ otečenih zglobova (od 44) - aktivna bolest, DAS28 2,6-3,2 - niska aktivnosti bolesti, DAS28 < 2,6 - remisija;

lijeka u periodu od 6 mjeseci (u punoj dozi) nalaže primjenu biološke terapije (uz primjenu metotreksata ili nekog drugog sintetskog DMARD-a).

Opći pristup od liječenja do cilja kao što je preporučeno u EULAR smjernicama usredotočen je na najmanje 50% poboljšanje aktivnosti bolesti unutar 3 mjeseca i postizanja glavnog cilja liječenja, a to je remisija u ranoj i niskoj fazi bolesti. Aktivnost bolesti u dugotrajnoj bolesti je oko 6 mjeseci.

Biološki lijekovi prvog izbora TNF alfa (tocilizumab, rituksimab ili inhibitor JAKa).

Zadani učinak liječenja nakon 12 sedmica primjene:

- 1) ako je započeto sa DAS28 $\geq 5,1$, pad DAS28 $\geq 1,2$ u odnosu na početno stanje;
- 2) ako je započeto sa DAS28 $\geq 3,2$ + 6 otečenih zglobova (od 44), pad DAS28 $\geq 1,2$ + 50% manje otečenih zglobova;

Cilj liječenja reumatoidnog artritisa treba da bude usmjeren da se dostigne održiva remisija ili niska aktivnost bolesti.

Prekid terapije iziskuje:

1. Teške nuspojave, komorbiditeti ili pridružena stanja kod kojih je kontraindiciran nastavak terapije.
2. Kad izostane učinak biološkog ili ciljanog sintetskog lijeka, reumatolog odlučuje o daljem odabiru lijeka (drugi TNF blokator ili tocilizumab ili rituksimab ili inhibitor JAK-a) koji podliježe već spomenutim zahtjevima ishoda.
3. Prema procjeni reumatologa i u dogovoru s bolesnikom u slučaju postignuća stabilne kliničke remisije.

Član 6.

(Neophodni nalazi i pretrage za uključenje i praćenje)

Neophodni laboratorijski nalazi prije uvođenja biološkog lijeka:

- KKS, DKS, SE, CRP, urin, urea, kreatinin, bilirubin, AST, ALT, gamaGT, elektroliti, test na trudnoću pp.
- RTG pluća, PPD, QuantiFERON TBC test
- ANA (anti-nuklearna antitijela)
- po potrebi HIV i virusni hepatitis B i C

Praćenje pacijenata na biološkoj terapiji — laboratorijski nalazi/pregledi se vrši prema slijedećoj dinamici:

Laboratorijski nalazi - KKS, SE, CRP - kreatinin, urea - AST, ALT - urin	za tri mjeseca (nakon početka liječenja), nakon toga svakih 3-6 mjeseci po odluci reumatologa
Pregled: - kardiološki (uz ECHO kardiogram, EKG) - neurološki (isključiti demijelinizirajuće bolesti)	ako postoji klinička indikacija po mišljenju reumatologa (nije obavezna pretraga)
QuantiFERON TB test (IGRA)	1 x godišnje
ANA	ako se pojave znaci autoimune bolesti
Test na trudnoću	po potrebi
RTG pluća, hepatitis B/C i HIV	ako postoji klinička indikacija

Odluke o liječenju temelje se na aktivnosti bolesti, sigurnosnim pitanjima i drugim čimbenicima pacijenata, kao što su komorbiditeti i napredovanje strukturalnog oštećenja. Ukupno trajanje liječenja je individualno, a određuje ga reumatolog u skladu s kliničkim odgovorom i načelima dobre kliničke prakse.

Član 7. (Kriterij za prekid terapije)

Prema važećim smjernicama EULAR 2019 godine i prihvaćenim ažuriranim 2022. za liječenje RA i ostalih reumatoloških bolesti sintetskim i biološkim antireumatskim lijekovima koji modificiraju bolest, preporuke daju konsenzus o liječenju uključujući sigurnost, učinkovitost i cijenu. Prekid terapije nije preporučan, ali je moguć u određenim slučajevima kada je postignuta stabilna klinička remisija u trajanju od 1 godine (prema kliničkoj praksi zemalja u okruženju - nakon postignute remisije u trajanju od 1 godine).

Minimalni set procjena :

- a) broj bolnih zglobova/28 < 1
- b) broj otečenih zglobova/28 < 1
- c) ocjena bola (Vizuelna analogna skala VAS od 0-10) < 1
- d) ocjena funkcionalnog statusa (HAQ)
- e) određivanje brzine SE
- f) mjerenje koncentracije CRP < 1 mg/dl

Navedeno važi pod uslovom da kroz to vrijeme nije bilo nikakvih epizoda pogoršanja aktivnosti RA, a obavezno se nastavlja liječenje sintetskim DMARD-ovima koje je bolesnik uzimao uz biološki lijek. U slučaju apsolutnog pogoršanja DAS28 za 21,2 neophodna je reekspozicija biološkog lijeka, bez obzira na vrijednost DAS28.

Ozbiljne nuspojave koje zahtijevaju prekid terapije su:

- a) teška interkurentna infekcija (privremeni/trajni prekid)
- b) trudnoća
- c) izostanak zadanog učinka.

Prema ažuriranim EULAR smjernicama, prihvaćeno 2022 godine. Ako jedan biološki lijek ne ostvari učinak liječenja, pacijenti trebaju pristupiti višestrukim lijekovima s različitim načinima djelovanja za rješavanje heterogenosti reumatoidne bolesti te mogu zahtijevati više uzastupnih terapija tokom života kako bi se postigao terapijski cilj. Ciklusi se ne bi trebali događati prebrzo budući da bi svim agensima moglo trebati nekoliko sedmica ili mjeseci da razviju svoje pune učinke.

Član 8. (Kriteriji za liječenje pacijenta s psorijatičnim artritisom)

Osnovni cilj u liječenju PSA je prevenirati strukturalna oštećenja na kostima i zglobovima. Težina zglobne bolesti ocjenjuje se neovisno o težini kožne bolesti. S tim u vezi 2019. godine su publicirane osvježene smjernice EULAR koje obrađuju koji lijekovi se mogu upotrebljavati u kojoj fazi bolesti. Farmakološko liječenje obuhvaća primjenu nesteroidnih antireumatika (NSAR), čistih analgetika (neopoidnih i opoidnih), glukokortikoida te lijekova koji mijenjaju tok upalne reumatske bolesti DMARDs. Da bi se postigao protuupalni učinak, važno je da se NSAR-i primjenjuju u punoj dozi dovoljno dugo vremena. Prijedlog je da se prije biološkog lijeka u dominantnom aksijalnom obliku moraju primijeniti najmanje dva NSAR, a u punoj protuupalnoj dozi i ukupnog trajanja liječenja najmanje jedan mjesec. Kod perifernog oblika SpA uobičajeno se primjenjuje NSAR i predlaže se primjena najmanje dva od triju csDMARDs: metotreksat, leflunomid i/ili sulfasalazin, s tim da trajanje liječenja u adekvatnoj dozi mora biti najmanje 2 mjeseca. U koliko se konvencionalnim liječenjem ne može postići

odgovarajući terapijski odgovor, a prisustvo perzistirajuće visoke aktivnosti bolesti indicira se liječenje biološkim lijekovima i ciljanim sintetskim molekulama.

Kada se radi o biološkoj terapiji lijekovi izbora za liječenje PSA prema EULAR smjernicama su anti-TNF lijekovi koji u nekim slučajevima mogu biti i prva terapijska opcija s obzirom na to da s njima ima najviše iskustva ipak, radi što preciznijeg liječenja mora se voditi računa o individualnim obilježjima bolesnika. Biološki lijekovi IL12/23 (ustekinumab) i IL 17 (secukinumab) se koriste kod pacijenata kod kojih TNF alfa inhibitori nisu odgovarajući lijek te se može primijeniti lijek drukčijeg mehanizma djelovanja, npr. inhibitor IL-17.

Liječenje aktivnog psorijatičnog artritisa biološkim lijekovima:

- Aktivna bolest tokom najmanje 4 sedmice prema kriterijima: afekcija perifernih zglobova >3-ju bolnih i >3-ju otečenih zglobova + Pozitivno mišljenje reumatologa (globalna ocjena težine bolesti >4 na ljestvici 0-10) koja respektira aktivni koksitis, sinovitis/entezitis/daktilitis i/ili psorijatični spondilitis i/ili SE, CRP i/ili radiološki nalaz (klasični radiogrami, kompjutorizirana tomografija, magnetska rezonancija, progresija strukturnih promjena).
- Nakon izostanka djelovanja ili kontraindikacija na najmanje 2 nesteroidna antireumatika primijenjena u maksimalnoj podnošljivoj dnevnoj dozi kroz 2 mjeseca.
- Nakon izostanka djelovanja najmanje 2 od 3 konvencionalna sintetska antireumatska lijeka koji modificiraju bolest (lijek metotreksat 20 mg/sedmično ili lijek leflunomid 20 mg/dan ili lijek sulfasalazin 2 g/dan) ukupno kroz 6 mjeseci, a jedan od njih primijenjen najmanje 2 mjeseca u punoj dnevnoj dozi.
- Najmanje jedna lokalna primjena glukokortikoida u slučaju perifernih manifestacija bolesti na 1-2 lokalizacije (artritis, entezitis, daktilitis) samo ako je prema mišljenju reumatologa indicirana.
- Nakon najmanje 12 sedmica primjene očekivani učinak je: poboljšanje u broju bolnih i/ili otečenih zglobova za >50% + pozitivno mišljenje reumatologa i poboljšanje ocjene težine bolesti za barem 50% od početne vrijednosti ili barem 2 boda (na ljestvici 0-10).
- U slučaju postignutog pozitivnog terapijskog odgovora kontrolna evaluacija je potrebna svakih 6 mjeseci (12sedmica za inhibitore TNF-alfa, a 16 sedmica za inhibitore IL-17, 28 sedmica za inhibitore IL-12/IL-23).
- U bolesnika s održanom remisijom može se razmotriti postupno snižavanje doze, pa i ukidanje bDMARDs-a.
- Terapija se prekida u slučaju nepostizanja ciljanog terapijskog odgovora kod prve evaluacije ili kontrolnih evaluacija lijek se prekida s mogućnošću liječenja drugim lijekovima.
- Terapija se prekida razvojem nuspojava ili toksičnosti lijeka.

Član 9.

(Kriteriji za liječenje pacijenta s ankilozantnim spondilitisom na biološki lijek)

Liječenje pacijenata sa axSpA treba da bude individualno i zasnovano na simptomima i znacima bolesti (aksijalna, periferna forma, ¹EAMs), i prema karakteristikama pacijenta, uključujući komorbiditete i psihosocijalne faktore.

Posebnu pažnju treba pokloniti pacijentima koji se žale na bolove i ukočenost u donjem dijelu leđa, a koji u svojoj porodici već imaju bolesnika sa ankilozantnim spondilitisom ili nekom drugom bolesti iz grupe seronegativnih spondiloartritisa.

¹ EAMs - extraartikularne (vanzglobne) manifestacije bolesti - LBD, uveitis, psorijaza.

Praćenje toka bolesti kod pacijenata sa axSpA treba da sadrži promjene toka i ishoda bolesti, kliničke nalaze, laboratorijske testove i slikovne tehnike, i to:

- Laboratorijski nalazi - SE, CRP, KKS,+ HLA B27 antigen
- Klinički nalazi - BASDAI skor (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), jedna ili više simptoma SpA (upalni tip križobolje, entezitisi, uveitis, artritis, daktilitis, upalne bolesti crijeva, psorijaza , SpA u obiteljskoj anamnezi
- Slikovne tehnike – znakovi akutne upale na MR ili RTG-om verificirani sakroileitis po modificiranim njujorškim kriterijima)

Pacijenti koji pate od bolova i ukočenosti treba da koriste NSAR (nesteroidne antireumatike) kao lijekove prve linije liječenja - do maksimalne doze, uzimajući u obzir sve rizike i koristi ove terapije. Za pacijente koji dobro reaguju na NSAR, kontinuirana upotreba je poželjna ako nema drugih simptoma bolesti.

Primjena glukokortikoidnih injekcija lokalno, direktno u mjesto muskuloskeletnog zapaljenja (upale) pacijenti sa aksijalnom bolešću ne bi trebalo da duži vremenski period uzimaju sistemske glukokortikoide. Lijekovi koji usporavaju tok bolesti DMARDs najčešće se koriste kao monoterapija, a najučinkovitiji se pokazao metotreksat i leflunomid, dok sulfosalazin je pokazao učinkovitost samo u bolesnika koji imaju perifernu simptomatologiju .

Biološke lijekove (bDMARDs) treba uzeti u obzir kao terapijski izbor kod pacijenata sa upornom visokom aktivnošću bolesti uprkos konvencionalnoj terapiji.

Sadašnja praksa je da se započne sa TNF alfa inhibitorima (infliksimab, adalimumab, golimumab, etanercept). Ako liječenje jednim bDMARDsom ili tsDMARDsom nije učinkovito ili nastupe nuspojave treba razmotriti primjenu drugog lijeka. Prema dosadašnjim dokazima treba ih prebaciti na lijek drugog mehanizma (npr. Inhibitor IL-17,JAK) ili bi trebalo pokušati sa drugim lijekom iste klase. U praksi je važno ponovo evaluirati samu indikaciju za početak liječenja prvim biološkim lijekom tj. da li je ona zaista bila tačna .

Liječenje ankilozantnog spondilitisa biološkim lijekovima se treba razmotriti kod pacijenata:

- Aktivna bolest tokom najmanje 4 sedmice prema kriterijima BASDAI (0-10) < 4,0 ili ASDAS >2,1 (na ljestvici 0-10)
- Nakon izostanka efekta liječenja ili nepodnošljivost predhodne terapije: na najmanje 2 nesteroidna antireumatika primjenjena u punoj dnevnoj dozi kroz 2 mjeseca;
- Najmanje jedna lokalna primjena glukokortikoida u slučaju perifernih manifestacije bolesti na 1-2 lokalizacije (artritis, entezitis, daktilitis)samo prema indikaciji reumatologa .
- Prema procjeni reumatologa ukupna težina bolesti >4 (na ljestvici 0-10) upalna križobolja <3 mjeseca, aktivni aksijalni oblik
- Nakon najmanje 12 sedmica primjene očekivani učinak je: 50% poboljšanje BASDAI indeksa ili apsolutno poboljšanje BASDAI indeksa za 22.

Terapija se prekida kod izostanka očekivanog ishoda ili razvoja nuspojava, a nastavlja kod postizanja zadanog efekta. Poboljšanje prema BASDAI-ju <2,0 ili poboljšanje prema ASDAS-u < 1,1.

Pozitivno mišljenje reumatologa i poboljšanje ocjene težine bolesti od reumatologa za barem 50% od početne vrijednosti ili barem 2 boda (na ljestvici 0-10).

Član 10.

(Pravila sačinjavanja Procedure)

Prilikom sačinjavanja Procedure, Komisija vodi računa o Smjernicama The European League Against Rheumatism (EULAR) i Amercan College of Rheumatology (ACR), vodeći računa da više lijekova koji čine prvu liniju liječenja budu zastupljeni ravnomjerno.

