”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 31 cod (L01XC-L04AJ): VASCULITE ANCA POZITIVE - DCI RITUXIMABUM[1] (original şi biosimilar) şi DCI AVACOPAN**[1Ω]**

1. INTRODUCERE

I.1. Definiţie/Nomenclatură

Vasculitele ANCA pozitive sunt un grup heterogen de boli cu manifestări clinice multisistemice, caracterizate prin inflamaţia necrotică pauci-imună a peretelui vaselor mici definite ca artere mici intraparenchimatoase, arteriole, capilare şi venule şi asociate cu prezenţa de anticorpi circulanţi anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) în aproximativ 80 – 96% dintre pacienţi.

În conformitate cu 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitidis, vasculitele ANCA pozitive includ următoarele entităţi clinico-patologice:

- granulomatoza cu poliangiită (GPA), fostă Wegener, care asociază vasculită necrotică a vaselor mici şi uneori medii, cu puţine sau fără depozite imune, inflamaţie granulomatoasă necrotică a tractului respirator şi inferior, glomerulonefrita necrotică pauci-imună fiind frecventă;
- poliangiita microscopică (PAM), caracterizată prin glomerulonefrită necrotică şi frecventă capilarită pulmonară în asociere cu vasculită necrotică a vaselor mici şi uneori medii, cu puţine sau fără depozite imune în absenţa inflamaţiei granulomatoase;
- granulomatoza eozinofilică cu poliangiită (GEPA), fostă Churg-Strauss, care asociază vasculită necrotică a vaselor mici şi uneori medii, cu puţine sau fără depozite imune, inflamaţie granulomatoasă necrotică şi bogată în eozinofile, alături de astm, polipi nazali şi eozinofilie, ANCA întâlnindu-se mai frecvent când este prezentă glomerulonefrita;
- vasculita ANCA pozitivă limitată la un singur organ (de exemplu vasculita ANCA pozitivă limitată renal).

Ţintele antigenice principale pentru ANCA sunt proteinaza 3 (PR3) cu aspect citoplasmatic (c-ANCA) şi mieloperoxidaza (MPO) cu aspect perinuclear (p-ANCA) la imunofluorescenţă indirectă (IFI), aceste antigene fiind prezente în granulele neutrofilelor şi în lizozomii macrofagelor, activarea lor prin autoanticorpi specifici inducând activarea celulară şi distrucţia peretelui vascular. Alte proteine intracelulare neutrofilice care pot fi ţinte pentru ANCA sunt reprezentate de elastaza, cathepsina G, lactoferina şi lizozimul.

Date recente consideră că definirea vasculitelor ANCA pozitive pe baza celor 2 antigene ţintă în vasculite PR3-ANCA pozitive şi vasculite MPO-ANCA pozitive defineşte mai bine grupe omogene de pacienţi decât elementele clinico-patologice prezentate şi lasă loc pentru vasculitele ANCA negative (X-ANCA), în care noi ANCA nu sunt încă identificaţi.
Există frecvenţe diferite ale PR3-ANCA şi MPO-ANCA în diferitele tipuri de vasculite ANCA pozitive. Astfel, 65% dintre pacienţii cu GPA au PR3-ANCA şi 20% au MPO-ANCA. Date recente arată că factori genetici, factori de mediu, cum sunt infecţiile bacteriene, virale, parazitare, medicamente (ex. Propiltiouracil) şi siliciu au fost implicaţi în pozitivitatea ANCA.

I.2. Epidemiologie

Vasculitele ANCA pozitive sunt boli rare, dar foarte severe, ele fiind asociate cu morbiditate şi mortalitate crescute secundare evoluţiei ciclice cu remisiuni şi recăderi şi reacţiilor adverse secundare medicaţiei utilizate. Fără tratament, vasculitele ANCA pozitive sunt fatale în 90% dintre cazuri.

În cadrul grupului vasculitelor ANCA pozitive, GPA şi PAM sunt cele mai frecvente (90%), GEPA fiind cea mai rară (10%) și, din acest motiv, deși preocupările terapeutice sunt mai consistente în formele frecvente, abordările terapeutice sunt identice. Ratele de incidenţă anuală pentru GPA, PAM şi GEPA sunt respectiv 2,1 – 14,4, 2,4 – 10,1 şi 0,5 – 3,7/milion, prevalenţa vasculitelor

ANCA pozitive fiind de 46 – 184/milion. Ratele de supraviețuire la 5 ani pentru GPA, PAM și GEPA sunt estimate a fi respectiv 74 – 91%, 45 – 76% și 60 – 97%.

II. DIAGNOSTIC/EVALUARE

II.1. Diagnostic

Criteriile de clasificare ACR/EULAR 2022 au fost rezultatul celui mai mare studiu asupra vasculitelor ANCA pozitive, având specificitate și sensibilitate superioare criteriilor anterioare.

Aceste criterii se aplică pacienților care au diagnosticul de vasculită de vase mici/medii stabilit și au fost excluse diagnostice alternative care mimează vasculita.

a) Criteriile de clasificare GPA (Granulomatoza cu poliangiită)

Criterii clinice:

- Rinoree sanguinolentă, ulcerații, cruste, congestie, obstrucție, defect septal/perforație – (**+3)**
- Afectarea cartilajului (piramida nazală, auricular), disfonie sau stridor, afectare endobronșică, nas în șa- (**+2)**
- Hipoacuzie de transmisie sau neurosenzorială – (**+1)**

Criterii paraclinice (de laborator , imagistice, histopatologie)

- cANCA sau anti-PR3 pozitivi - (**+5)**
- Afectare pulmonară (noduli, mase tumorale, caverne)- (**+2)**
- Biopsie – Granuloame, inflamație granulomatoasă sau celule gigante - (**+2)**
- Afectarea sinusurilor nazale/paranazale - (**+1)**
- Glomerulonefrită pauci-imună – biopsie – (**+1)**
- pANCA sau Ac anti MPO pozitivi **– (-1)**
- eozinofilie $\geq 1 \times 10^9$/L **– (-4)**

Se adună scorurile pentru cei 10 itemi, un scor ≥ 5 este necesar pentru clasificarea ca GPA

b) Criteriile de clasificare GEPA (**Granulomatoza eozinofilică cu poliangiită)**

Criterii clinice:

- Boală obstructivă respiratorie – (**+3)**
- Polipi nazali – (**+3)**
- Mononevrită multiplex – (**+1)**

Criterii paraclinice

- Eozinofilie – (**+5)**
- Biopsie – inflamație extravasculară cu predominanța eozinofilelor – (**+2)**
- cANCA sau Ac anti PR3 pozitivi – (**-3)**
- hematurie – (**-1)**

Se adună scorurile pentru cei 7 itemi, un scor ≥ 6 este necesar pentru clasificarea ca GEPA

c) Criteriile de clasificare PAM (Poliangiita microscopică)

Criterii clinice

- Afectare nazală: rinoree sanguinolentă, ulcerații, cruste, congestie, obstrucție, defect septal/perforație-(**-3)**

Criterii paraclinice

- pANCA pozitivi sau anticorpi anti-MPO pozitivi – (**+6)**

- Boală pulmonară interstițială obiectivată imagistic- **(+3)**
- Biopsie renală – Glomerulonefrită pauci-imună – **(+3)**
- cANCA sau Ac anti PR3 pozitivi – **(-1)**
- eozinofilie $\geq 1 \times 10^9$/L – **(-4)**

Se adună scorurile pentru cei 6 itemi, un scor ≥ 5 este necesar pentru clasificarea ca PAM

II.2. Evaluare

- Evaluarea vasculitelor ANCA pozitive implică evaluarea activităţii bolii, evaluarea afectării structurale a diverselor organe şi sisteme afectate şi evaluarea stării de sănătate.
- Evaluarea activităţii bolii în vasculitele ANCA pozitive se bazează pe Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS), versiunea 3, care cuprinde 9 domenii cu 56 elemente (v. Anexa 1). Scorul BVAS variază de la 0 la 56, scorurile cele mai mari indicând boală activă sever, pe când scorurile mai mici indică boală mai puţin activă.
- Evaluarea afectării structurale în vasculitele ANCA pozitive se bazează pe Vascular Damage Index (VDI) care cuprinde 11 domenii cu 64 de elemente (v. Anexa 2). Scorul VDI variază de la 0 la 64, scorurile cele mai mari indicând boală distructivă sever, pe când scorurile mai mici indică boală mai puţin distructivă, fără a putea discerne între manifestările structurale produse de vasculită sau de toxicitatea medicamentoasă.
- Evaluarea stării de sănătate se bazează pe EQ-5D-3L (v. Anexa 3).

Definițiile consensuale EULAR pentru stările de activitate a bolii în vasculitele ANCA pozitive:

Boală activă : prezența semnelor și simptomelor tipice sau a altor caracteristici tipice (glomerulonefrita sau nodulii pulmonari) ale vasculitei active.

Remisiune : absența semnelor, simptomelor sau a altor caracteristici tipice ale vasculitei active, cu sau fără terapie imunosupresoare.

Remisiune susținută: absența semnelor, simptomelor sau a altor caracteristici tipice ale vasculitei ANCA pozitive, pe o perioadă de timp definită, cu sau fără terapie imunosupresoare.

Răspuns: reducerea cu $\geq 50\%$ a scorului de activitate al bolii și absența unor noi manifestări

Recidivă: recurența unei forme de boală activă după o perioadă de remisiune.
Boală refractară: semne , simptome sau alte caracteristici nemodificate sau accentuate ale vasculitei ANCA pozitive după o perioadă de terapie standard de inducție. Trebuie excluse leziunile de organ, infecțiile, efectele secundare ale tratamentului sau comorbiditățile ca și cauze potențiale ale manifestărilor persistente sau agravate ale bolii.

III. TRATAMENT

III.1. Principii terapeutice

Având în vedere caracterul intens distructiv al leziunilor tisulare care caracterizează acest grup de boli este important de subliniat faptul că toate formele de boală necesită tratament, selecţia terapiilor fiind făcută în funcţie de forma de boală, terapiile anterioare, complicaţiile induse de boală sau de tratament şi caracteristicile individuale ale pacientului.

Terapia actuală a vasculitelor ANCA pozitive a scăzut major rata morbidităţii şi mortalităţii în acest grup de boli, transformându-le din boli potenţial fatale fără tratament în boli cronice, cu remisiuni şi recăderi sub tratament.

Având în vedere prevalenţa crescută a GPA şi a PAM versus GEPA, în ciuda suprapunerii elementelor clinice, caracteristicilor histologice şi a posibilităţilor evolutive, eforturile terapeutice

sunt actualmente concentrate asupra primelor 2 forme de vasculite integrate în grupul vasculitelor ANCA pozitive.

Conform ultimelor recomandări EULAR publicate în 2022, tratamentul vasculitelor ANCA pozitive cuprinde următoarele etape: inducția remisiunii și menținerea remisiunii.

III.2. <u>RITUXIMABUM</u>

Rituximabum (RTX) este un anticorp monoclonal chimeric anti-CD20 de pe suprafaţa limfocitelor B, inducând depleţia celulelor B implicate în producţia de autoanticorpi cum sunt ANCA.

Actualmente, în conformitate cu studiile internaţionale controlate și cu recomandările EULAR publicate ăn 2022, RTX este indicat atât în terapia de inducţie a remisiunii cât și în terapia de menținere a remisiunii la pacienţii cu granulomatoză cu poliangiită (GPA) şi poliangiita microscopică (PAM) severe, active.

a. Terapia de inducție a remisiunii

Selecţia terapiei imunosupresoare sau biologice de inducţie a remisiunii se bazează pe forma clinică de boală.

- Terapia de inducție a remisiunii la pacienții fără boală ameninţătoare de organ sau de viață se tratează cu **Rituximabum** în combinație cu **glucocorticoizi;** metotrexatul (MTX) sau micofenolat mofetil (MMF) pot fi considerate alternative la RTX.
- Terapia de inducţie a remisiunii la pacienții cu vasculită ANCA pozitivă la debut amenințătoare de organ/viață, are scopul de inhibiţie rapidă a inflamaţiei organelor şi sistemelor afectate, se realizează Rituximabum (RTX) și/sau ciclofosfamidă (CF) în asociere cu glucocorticoizi iniţial în doze mari, ulterior cu scăderea progresivă a dozelor (“tapering”) până la discontinuarea lor. În terapia de inducție a remisiunii la pacienții nou diagnosticați, RTX nu este inferior CF; există o preferință pentru utilizarea RTX în terapia de inducție a remisiunii datorită efectelor secundare, pe termen lung ale CF. Unul dintre efectele secundare este reducerea rezervei ovariene și inducerea insuficienței ovariene premature precum și infertilitate masculină astfel încât Rituximabum este de elecție la pacienții care doresc să-și prezerveze potențialul fertil. CF este asociată cu neoplasmul de vezică urinară, insuficiența medulară, sindromul mielodisplazic și alte malignități, astfel încât utilizarea preferențială a Rituximabum reduce riscul de neoplazii la pacienții cu vasculită. Durata terapiei de inducție este de 3-6 luni. “Ţinta terapiei de inducţie” la 3 – 6 luni este reprezentată de inhibiţia inflamaţiei organelor şi sistemelor afectate în absenţa terapiei cu glucocorticoizi; remisiunea completă semnifică la 6 luni boală inactivă cu BVAS = 0 în absenţa tratamentului cu glucocorticoizi, iar remisiunea incompletă semnifică la 6 luni boală inactivă cu BVAS = 0 în prezenţa tratamentului cu glucocorticoizi în doză mică (prednison ≤ 10 mg/zi).
- Terapia de inducție a remisiunii la pacienții cu recădere a bolii se face **preferențial cu Rituximabum** (studiile au arătat superioritatea acestuia comparativ cu Ciclofosfamida, ratele de remisiune la 6 și 12 luni fiind semnificativ mai mari în cazul Rituximabum). Sunt date limitate în sprijinul utilizării CF la pacienții cu recădere după inducția remisunii cu Rituximabum, iar riscul de malignități este crescut în cazul administrării repetate a curelor de CF.

Glucocorticoizii reprezintă o componentă importantă a terapiei de inducție a remisiunii. Doza inițială recomandată este de 50-75 mg prednison sau echivalent pe zi, în funcție de greutatea pacientului. Ulterior, se recomandă scăderea treptată a dozei până la atingerea unei doze de 5 mg Prednison sau echivalent la 4-5 luni de la inițierea corticoterapiei. Cea mai frecventă cauză a mortalității la pacienții cu PAM sau GPA în primul an de la debut este reprezentată de infecțiile severe. Dozele mari de glucocorticoizi contribuie la creșterea riscului infecțios, astfel încât reducerea expunerii la glucocorticoizi reprezintă o prioritate.

Unele studii indică faptul că o doză mai mică de corticosteroid (0.5 mg/kgc) pentru terapia de inducție a remisiunii în vasculitele ANCA pozitive în asociere cu Rituximabum prezintă rate de remisiune similare dozei standard, însă se reduc semnificativ efectele adverse, în special infecțiile severe. Administrarea puls-urilor intravenoase de metilprednisolon (1000-3000 mg), deși o practică frecventă, nu prezintă argumente bazate pe dovezi, fiind recomandate doar în cazul afectării renale severe cu RFG ≤50 ml/min/1.73m^2 sau hemoragiei alveolare difuze.

b. Terapia de menținere a remisiunii

- Terapia de menţinere a remisiunii cu durată de aproximativ 2 – 3 ani este efectuată cu scopul de a menţine inhibiţia inflamaţiei organelor şi sistemelor afectate în vederea diminuării "damage-ului" tisular indus de boală sau de tratament, Rituximabum este de elecție pentru terapia de menținere a remisiunii, fiind superior ca eficacitate Azatioprinei sau Metotrexatului. Azatioprina și Metotrexatul sunt similare ca eficacitate, însă inferioare Rituximabum, fiind indicate doar in cazul contraindicațiilor la RTX (de exemplu reacții alergice, hipogamaglobulinemie severă, necesitatea vaccinării urgente).
- Terapia recăderilor care apar frecvent (50%) în cursul etapei de menţinere a remisiunii şi care se asociază cu creşterea BVAS cu 1 punct sau mai mult se realizează cu reluarea schemei de terapie de inducţie a remisiunii cu imunosupresoare sau biologice în asociere cu glucocorticoizi iniţial în doze mari, ulterior cu scăderea progresivă a dozelor ("tapering") până la discontinuarea lor. Este cunoscut faptul că RTX este mai eficace comparativ cu CF în tratamentul recăderilor. RTX este de preferat în recădere.
- Se recomandă continuarea terapiei de menținere a remisiunii pentru 24-48 luni în GPA și PAM după inducția remisunii unei boli la debut. Terapia cu durată mai îndelungată poate fi considerată la pacienții cu recădere sau la cei cu risc crescut de recădere, dar trebuie avute în vedere preferința pacientului și riscul de imunosupresie continuă.

c. Criterii de includere a pacienţilor cu GPA şi PAM în tratamentul cu RTX (original și biosimilar)

Pentru includerea unui pacient cu GPA sau PAM în terapia biologică cu RTX (original și biosimilar) este necesară îndeplinirea următoarelor criterii:

- vârsta peste 18 ani;
- confirmarea diagnosticului de granulomatoză cu poliangiită sau poliangiită microscopică: Pentru pacienții cu GPA/PAM se utilizează criteriile de clasificare ACR/EULAR 2022. Biopsie tisulară (renală, pulmonară cutanată, sinuzală etc.) pattern cu afectare renală compatibil cu vasculita ANCA sau vasculită necrotică a vaselor mici şi/sau granuloame perivasculare sau extravasculare (cu documentaţie doveditoare) numai în situaţia când este posibilă efectuarea ei.
- ANCA pozitiv (PR3 sau MPO) sau ANCA negativ, caz în care biopsia să fie caracteristică pentru GPA: cu evidență de granuloame, inflamație granulomatoasă, sau celule gigante sau pentru PAM: biopsie renală – glomerulonefrită pauci-imună/pattern cu afectare renală compatibil cu vasculita ANCA.
- confirmarea gradului de activitate a bolii:
  - forme sever active de GPA şi PAM de tip boală ameninţătoare de organ sau boală ameninţătoare de viață (afectare renală severă şi progresivă; afectare pulmonară severă şi progresivă inclusiv hemoragie alveolară; afectare gastrointestinală, cardiacă, nervoasă şi oculară severă şi progresivă; orice manifestare considerată destul de severă ca să necesite tratament de inducţie a remisiunii) cu BVAS ≥ 3.
- Pentru menținerea remisiunii GPA sau PM după inducția remisiunii cu RTX sau CF tratamentul cu RTX este de elecție, conform ultimelor recomandări EULAR 2022, ultimele studii indicând superioritatea acestuia în prevenirea recăderilor, comparativ cu AZA; Azatioprina sau MTX pot fi considerate alternative.
- Absența contraindicațiilor la Rituximabum.

d. Screening-ul necesar anterior iniţierii terapiei biologice în vasculitele ANCA pozitive

d.1. Tuberculoza

Înaintea iniţierii terapiei biologice cu RTX în vasculitele ANCA pozitive se va evalua riscul pacientului de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condiţiile în care este cunoscută imunodepresia acestor pacienţi indusă de boală sau tratamente. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară 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). Numai 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 un an.

d.2. 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 biologice la pacienţii cu vasculite ANCA pozitive să se efectueze screeningul infecţiilor cronice cu virusurile hepatitice B şi C. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitaţi alături de transaminase hepatice înainte de iniţierea unei terapii biologice sunt pentru virusul hepatitic B (VHB): antigen HBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi 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 poate fi iniţiată, precum şi schema de monitorizare a siguranţei hepatice. Se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru infecţiile cronice cu virusuri hepatitice B şi C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an.

e. Schema de administrare a Rituximabum (original si biosimilar)

e.1. Schema de administrare a Rituximabum (original şi biosimilar) în terapia de inducţie a remisiunii în GPA şi PAM severe, active:

- 375 mg/m2 săptămânal intravenos timp de 4 săptămâni sau 1g intravenos în săptămânile 0 și 2; premedicaţia cu antipiretice (exemplu: paracetamol), antihistaminice (exemplu: difenhidramină) şi 100 mg metilprednisolon (cu 30 minute înaintea administrării de RTX) este obligatorie.
- precedat de pulsterapie cu metil prednisolon (1000 mg/zi), 1 – 3 zile consecutiv urmat de prednisone doză mare (până la 1 mg/kg corp/zi) cu scăderea progresivă a dozelor (“tapering”) până la 5 mg/zi la 5 luni şi renunţarea la glucocorticoizi după 6 luni de tratament în vederea realizării “ţintei” terapiei de inducţie a remisiunii.

Pentru profilaxia pneumoniei cu Pneumocystis jirovecii se recomandă tratament profilactic cu Biseptol (trimethoprin 80 mg/sulfametoxazol 400 mg) conform recomandărilor EULAR 2022:

Doze uzuale profilactice:

- **1 comprimat (80/400 mg) zilnic**, SAU
- **1 comprimat (80/400 mg) de 2 ori/zi, de 3 ori pe săptămână** (ex. luni-miercuri-vineri)

Alternativ:

- 1 comprimat „forte” (160/800 mg) de 3 ori pe săptămână

Durata:

- Pe toată perioada imunosupresiei + 3-6 luni de la ultima doză de Rituximabum.
- Până când doza de corticoid scade sub 15 mg/zi și imunosupresia este redusă

e.2. Schema de administrare a Rituximabum (original și biosimilar) în terapia de menținere a remisiunii în GPA și PAM sever active

- 2 perfuzii a 500 mg intravenos, separate printr-un interval de 2 săptămâni, ulterior administrându-se câte o perfuzie de 500 mg intravenos la interval de 24 săptămâni.
- Se poate reduce intervalul de administrare a dozei de 500 mg la 4 luni sau se poate crește dozei la 1 g la 6 luni în cazul recăderilor.

Administrarea Rituximabum (original și biosimilar) se va face pe o perioadă de minimum 24 luni după obținerea remisiunii (absența semnelor și simptomelor clinice). În cazul pacienților cu risc crescut de recurență a bolii, medicul trebuie să ia în considerare prelungirea duratei terapiei de menținere a remisiunii până la 5 ani.

După inducția remisiunii cu Rituximabum (original și biosimilar), tratamentul de menținere a remisiunii cu Rituximabum (original și biosimilar) la pacienții adulți cu GPA și PAM nu trebuie inițiat la un interval mai scurt de 16 săptămâni după ultima perfuzie de Rituximabum (original și biosimilar).

După inducția remisiunii cu alte tratamente imunosupresoare standard, tratamentul de menținere a remisiunii cu Rituximabum (original și biosimilar) la pacienții adulți cu GPA și PAM trebuie inițiat în interval de 4 săptămâni de la obținerea remisiunii.

f. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu Rituximabum (original și biosimilar)

f.1. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu Rituximabum (original și biosimilar) în terapia de inducţie a remisiunii în GPA şi PAM active sever:

– Evaluarea răspunsului la tratamentul cu RTX (original și biosimilar) în terapia de inducţie a GPA şi PAM active sever se face astfel:

- I evaluare la 8 săptămâni de la începerea terapiei cu RTX (original și biosimilar)
- a II-a evaluare la 16 săptămâni de la începerea terapiei cu RTX (original și biosimilar)
- a III-a evaluare la 24 săptămâni de la începerea terapiei cu RTX (original și biosimilar)

– Evaluarea răspunsului la tratament cu RTX (original și biosimilar) în terapia de inducţie a GPA şi PAM active sever se face cu:

- examen clinic
- investigaţii biochimice (hemoleucograma, VSH, proteina C reactivă, uree, creatinină, acid uric, examen sumar urină, proteinurie, clearance la creatinină).
- evaluarea activităţii bolii: BVAS = 0 fie în absenţa tratamentului cu glucocorticoizi (remisiune completă) fie în prezenţa tratamentului cu glucocorticoizi în doză mică (prednison ≤ 10 mg/zi) (remisiune incompletă).
- evaluarea “damage-ului” indus de boală sau tratament: VDI
- evaluarea stării de sănătate: EQ-5D-3L
- determinarea ANCA (PR3-ANCA, MPO-ANCA) la 24 săptămâni

f.2. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu Rituximabum (original și biosimilar) în terapia de menținere a remisiunii în GPA și PAM active sever:

– Evaluarea răspunsului la tratamentul cu RTX (original și biosimilar) în terapia de menținere a remisiunii a GPA și PAM se face la 24 săptămâni

– Evaluarea răspunsului la tratamentul cu RTX (original și biosimilar) în terapia de menținere a remisiunii a GPA și PAM se face cu:

- examen clinic
- investigaţii biochimice (hemoleucograma, VSH, proteina C reactivă, uree, creatinină, acid uric, examen sumar urină, proteinurie, clearance la creatinină).
- evaluarea activităţii bolii: BVAS = 0 fie în absenţa tratamentului cu glucocorticoizi (remisiune completă) fie în prezenţa tratamentului cu glucocorticoizi în doză mică (prednison ≤ 10 mg/zi) (remisiune incompletă).
- evaluarea “damage-ului” indus de boală sau tratament: VDI
- evaluarea stării de sănătate: EQ-5D-3L
- determinarea ANCA (PR3-ANCA, MPO-ANCA) la 24 săptămâni

g. Contraindicaţii şi criterii de excludere a Rituximabum (original și biosimilar) din tratamentul vasculitelor ANCA pozitive:

- pacienţi cu infecţii severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecţii oportuniste sau orice alte infecţii considerate semnificative în opinia medicului curant.
- pacienţii cu hepatite virale B sau C, infecţia cu HIV sau orice alte infecţii considerate semnificative în opinia medicului curant.
- pacienţii cu infecţii cronice 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 şi continuare a terapiei impune avizul medicului infecţionist sau gastroenterolog;
- pacienţi cu hipogammaglobulinemie (IgG seric < 400 mg/dL) sau deficienţă de IgA (IgA seric < 10 mg/dL).
- pacienţi cu transplant de organ sau transplant de măduvă sau celule stem hematopoietice.
- hipersensibilitate sau alergie la RTX sau la orice component din preparat.
- sarcina şi alăptarea.
- pacienţi cu stări de imunodeficienţă severă.
- administrarea vaccinurilor cu germeni vii concomitent cu RTX în ultimele 30 de zile.
- afecţiuni maligne prezente sau afecţiuni maligne în ultimii 5 ani, fără avizul medicului oncolog.
- orice contraindicaţii menţionate de rezumatul caracteristicilor produsului.
- atenţionări: pacienţii care se prezintă cu semne neurologice noi sau cu deteriorarea semnelor şi simptomelor preexistente în cursul tratamentului cu RTX trebuie evaluaţi pentru leucoencefalopatie progresivă multifocală (LMF).
- lipsa/retragerea consimţământului pacientului faţă de tratament.
- pierderea calităţii de asigurat.

III.3. AVACOPAN

Avacopan este un antagonist selectiv al receptorului uman al complementului 5a (C5aR1 sau CD88) și inhibă în mod competitiv interacțiunea dintre C5aR1 și anafilatoxina C5a.

Blocarea specifică și selectivă a C5aR1 de către Avacopan reduce efectele proinflamatorii ale C5a, care includ activarea, migrarea și aderența neutrofilelor la locurile de inflamație a vaselor sanguine mici, retragerea celulelor endoteliale vasculare și permeabilitate.

Avacopan este un medicament nou inclus în managementul standard al vasculitelor ANCA pozitive, în combinație cu RTX sau CF în scopul reducerii semnificative a expunerii la GC. Această indicație se bazează pe rezultatele studiului randomizat, placebo controlat ADVOCATE. Categoriile de pacienți care prezintă cel mai mare beneficiu în cazul administrării Avacopan sunt cei care au risc crescut de a dezvolta reacții adverse la GC si cei cu glomerulonefrită și degradarea rapidă a funcției renale.

a. Indcație terapeutică (face obiectul unui contract cost-volum)

Avacopan este indicat în asociere cu o schemă terapeutică cu Rituximabum sau ciclofosfamidă pentru tratamentul pacienților adulți cu **Granulomatoza cu poliangiită (GPA)** sau **Poliangiita microscopică (PAM**), forme active, severe.

b. Criterii de includere în tratament:

Pacientul trebuie să îndeplinească cumulativ următoarele criterii:

- Vârsta ≥ 18 ani
- Diagnostic confirmat de:
  - Granulomatoză cu poliangiită (GPA) sau
  - Poliangiită microscopică (MPA)

- ANCA pozitiv (PR3 sau MPO) sau ANCA negativ, caz în care biopsia să fie caracteristică pentru GPA: cu evidență de granuloame, inflamație granulomatoasă, sau celule gigante sau pentru PAM: biopsie renală – glomerulonefrită pauci-imună
- Boală activă (BVAS > 0)
- Absența contraindicațiilor la Avacopan
- numărul de leucocite este $\geq 3{,}5 \times 10^9$/l , numărul de neutrofile este $\geq 1{,}5 \times 10^9$/l , numărul de limfocite este $\geq 0{,}5 \times 10^9$/l.

c. Contraindicații pentru tratamentul cu Avacopan

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați in RCP-ul Avacopan

d. Criterii de excludere a tratamentului cu Avacopan la pacienții cu vasculite:

- Vasculite non-ANCA
- Forme eozinofilice (ex. GEPA)
- Insuficiență hepatică severă
- Infecții active severe necontrolate
- Hepatită virală active
- Sarcina sau alăptarea
- Lipsa/retragerea consimţământului pacientului faţă de tratament.
- Pierderea calităţii de asigurat

e. Schema terapeutică:

Doza recomandată (adulți) este de 30 mg de două ori pe zi (echivalent cu **3 capsule a câte 10 mg**, administrate dimineața și seara). Avacopan se administrează în combinație cu RTX sau CF.

RTX se administrează în doză de 375 mg/m2 săptămânal intravenos timp de 4 săptămâni. La 12 săptamâni de la inițierea tratamentului cu Avacopan se face evaluarea răspunsului la tratament. Dacă se obține remisiunea (completă sau parțială), se continua tratamentul cu Avacopan până la 52 de saptămâni si tratamentul cu RTX , conform recomandărilor de la pct III.2.b.

Mod de administrare:
Se administrează **oral**, **împreună cu alimentele**, capsulele se înghit întregi, fără a fi deschise sau zdrobite.

Durata tratamentului este de obicei până la 52 săptămâni, conform protocolului pentru inducerea și menținerea remisiunii, dar durata exactă este stabilită de medicul specialist. Nu există date care să susțină utilizarea Avacopan mai mult de 1 an.

Ajustări de doză:

- **Insuficiență hepatică severă**: nu este recomandat tratamentul cu Avacopan.
- **Insuficiență renală**: în general nu necesită ajustare. Nu a fost studiat la pacienții cu rată estimată de filtrare glomerulară ≤15ml/min/1.73 m^2 care fac dializă sau care au nevoie de dializă sau schimb de plasmă.
- **Interacțiuni medicamentoase**:
  - Se evită asocierea cu **inductori puternici CYP3A4** (ex. rifampicină).
  - Poate necesita ajustare dacă este administrat cu **inhibitori puternici CYP3A4** (ex. ketoconazol).

f. Monitorizarea răspunsului la tratament și a efectelor adverse ale pacienților tratați cu Avacopan

f.1. Monitorizarea răspunsului la tratament cuprinde:

- Evaluarea clinică care urmărește scăderea simptomelor sistemice: febră, fatigabilitate, scădere ponderală și ameliorarea afectării de organ: renală (reducerea hematuriei, proteinuriei, stabilizarea/ameliorarea creatininei), pulmonară (reducerea dispneei, hemoptiziei), ORL, cutanată (remiterea leziunilor)
- Scoruri de activitate (ex: BVAS – Birmingham Vasculitis Activity Score)
- Analize de laborator:
  - Creatinină serică, eGFR – la 2–4 săptămâni inițial, apoi periodic
  - Sumar urină și proteinurie
  - CRP, VSH
  - Hemoleucogramă completă
  - Transaminaze (ALT, AST) – monitorizare atentă
  - ANCA (nu este marker fidel de activitate, dar poate fi urmărit în context clinic)

Frecvența monitorizării răspunsului la tratamentul cu Avacopan:

- Lunar în primele 3 luni
- Apoi la 3 luni, în funcție de evoluție și schema asociată

f.2 Monitorizarea efectelor adverse ale pacienților tratați cu Avacopan:

- Reacții adverse frecvente: greață, cefalee, diaree, infecții ale tractului respirator superior
- Efecte adverse importante
  - Hepatotoxicitate: creșteri ale ALT/AST
  - Monitorizare: transaminaze înainte de inițiere, lunar în primele 6 luni
  - Oprirea temporară dacă ALT/AST >3 x LSVN sau >5 x LSVN;
  - Întreruperea permanentă a tratamentului trebuie luată în considerare dacă:
    - ALT sau AST >8 × LSVN,
    - ALT sau AST >5 × LSVN pentru mai mult de 2 săptămâni,
    - ALT sau AST >3 × LSVN și bilirubina totală >2 × LSVN sau raportul normalizat internațional (INR)>1,5,
    - ALT sau AST >3 × LSVN cu apariția de oboseală, greață, vărsături, durere sau sensibilitate în cadranul superior drept, febră, erupție cutanată și/sau eozinofilie (>5%),
    - a fost stabilită o asociere între Avacopan și disfuncția hepatică.
- Riscul infecțios este crescut în cazul administrării Avacopan fiind necesar screening pre-terapie (HBV, HCV, TB) și monitorizarea atentă clinică, mai ales că Avacopan se administrează concomitent cu alte imunosupresoare.
- Efecte adverse hematologice: numărul de leucocite trebuie evaluat înainte de inițierea tratamentului, iar pacienții trebuie monitorizați conform indicațiilor clinice și ca parte a urmăririi de rutină a stării de bază a pacientului. Tratamentul cu Avacopan nu trebuie inițiat dacă numărul de leucocite este $< 3,5 \times 10^9$/l sau numărul de neutrofile este $< 1,5 \times 10^9$/l sau numărul de limfocite este $< 0,5 \times 10^9$/l.

- Interacțiuni medicamentoase: Avacopan este metabolizat prin CYP3A4, astfel încât:
  - trebuie evitată asocierea inductori puternici ai CYP3A4 (ex: rifampicină), interacțiune ce poate duce la pierderea eficacității Avacopan,
  - trebuie utilizat cu prudență la pacienții cărora li se administrează inhibitorilor puternici ai CYP3A4 (ex: ketoconazol). Pacienții trebuie monitorizați pentru a identifica o potențială creștere a reacțiilor adverse din cauza expunerii crescute la Avacopan.
  - trebuie manifestată precauție atunci când utilizați concomitent produse medicinale care sunt substraturi ale CYP3A4 cu indice terapeutic îngust (fentanil, sirolimus și tacrolimus)

g. Criterii de evaluare a răspunsului la tratament

- **Remisiune completă definită prin:** BVAS = 0 și absența necesarului de glucocorticoizi
- **Răspuns parțial evidențiat prin:** reducerea semnificativă a scorului BVAS și stabilizarea funcției renale
- **Eșec terapeutic** exprimat prin progresia afectării de organ recădere majoră

IV. Prescriptori

Medicul de specialitate (reumatologie, nefrologie, medicină internă, pneumologie) 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, 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, cu modificările şi completările ulterioare, va completa o foaie de observaţie clinică generală/fişă medicală care va conţine evaluările clinice şi de laborator, imagistice şi histologice necesare, datele fiind introduse în aplicaţia informatică a Registrului Român de Boli Reumatice (RRBR).

Se recomandă înregistrarea următoarelor date, atât la iniţierea terapiei, cât şi pe parcursul evoluţiei bolii sub tratament:

- date generale legate de pacient
- date socio-demografice (vârstă, sex, status reproductiv, fumător/nefumător etc.)
- date legate de vasculită
  - tipul de vasculită ANCA pozitivă (GPA, PAM, GEPA)
  - tipul de ANCA (PR3-ANCA, MPO-ANCA)
- date legate de boală
  - boală nou diagnosticată
  - boală cu recădere
  - boală cu afectare renală severă (cilindri, glomerulonefrită confirmată histologic, creşterea screatininei cu > 30%)
  - boală cu afectare pulmonară severă sau hemoragie alveolară difuză
- antecedente patologice/comorbidităţi
- medicaţie
- status pulmonar (rezultatul testului QuantiFERON/TB Gold sau testului cutanat la tuberculină, avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv) sau hepatic (rezultatele testelor pentru hepatitele virale B şi C, avizul medicului gastroenterolog sau infecţionist în cazul unui rezultat pozitiv)
- evaluarea activităţii bolii conform cu BVAS.
- evaluarea afectării structurale a bolii conform cu VDI;
- evaluarea stării de sănătate actuale a pacientului conform cu EQ-5D-3L
- bilanţ biologic
- justificarea recomandării tratamentului cu RTX /Avacopan (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);
- preparatul biologic/de sinteză recomandat: denumirea comună internaţională şi denumirea comercială, precizând doza şi schema terapeutică;

Pentru iniţierea terapiei biologice cu RTX (original si biosimilar) sau Avacopan se recomandă obţinerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie, sau nefrologie, sau medicină internă sau pneumologie dintr-un centru universitar (Bucureşti, Iaşi, Cluj, Târgu Mureş, Constanţa, Craiova, Timişoara) privind diagnosticul, gradul de activitate al bolii şi necesitatea instituirii tratamentului biologic cu RTX (original și biosimilar) sau Avacopan. Medicul care oferă a doua opinie va utiliza aceleaşi criterii de protocol ca şi medicul prescriptor care iniţiază şi supraveghează tratamentul cu RTX (original și biosimilar) sau Avacopan.

Medicul curant are obligaţia să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul şi riscurile de complicaţii, justificând indicaţia de tratament biologic/de sinteză. Vor fi detaliate atât beneficiile

previzibile, cât şi limitele şi riscurile potenţiale ale acestei terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate şi scheme terapeutice), precum şi monitorizarea necesară, astfel încât pacientul să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul recomandat. Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declaraţie de consimţământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar denumirea comună internaţională şi numele comercial al preparatului recomandat şi va fi semnată şi datată personal de către pacient. Consimţământul este obligatoriu la iniţierea tratamentului precum şi pe parcursul acestuia, dacă pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligaţia de a păstra originalul consimţământului informat.

Anexa Nr. 1

Birmingham Vasculitis Activity Score – versiunea 3 (BVAS3)

1. manifestări generale - mialgia - artralgia/artrita - febră > 38° C - scădere ponderală > 2 kg	6. manifestări cardiovasculare - absenţa pulsului - boala cardiacă valvulară - pericardita - durerea cardiacă ischemică - cardiomiopatia - insuficienţa cardiacă congestivă
2. manifestări cutanate - infarct - purpura - ulcer - gangrena - alte vasculite cutanate	7. manifestări digestive - peritonita - diaree sanguină - durerea abdominală ischemică
3. manifestări mucoase/oculare - ulcere bucale - ulcere genitale - inflamaţie glandulară - proptosis (semnificativ) - sclerita/episclerita - conjunctivită/blefarită/keratită - vedere înceţoşată - scăderea bruscă a vederii - uveita - modificări retiniene (vasculită, tromboză, exudate, hemoragii)	8. manifestări renale - hipertensiune arterială - proteinuria > 1+ - hematuria > 10 hematii/câmp microscopic - creatinina: 1,41 – 2,82 mg/dL (poate fi folosită numai la prima evaluare) - creatinina: 2,83 – 5,64 mg/dL (poate fi folosită numai la prima evaluare) - creatinina: > 5,66 mg/dL (poate fi folosită numai la prima evaluare) - creşterea creatininei serice cu 30% sau scăderea clearence-ului creatininei cu > 25%
4. manifestări oto-rino-laringologice - secreţie nazală sanguină, cruste, ulcere sau granuloame nazale - afectarea sinusurilor paranazale - stenoza subglotică - afectarea conductului auditiv - pierderea senzorială a auzului	9. Manifestări neurologice - cefalee - meningită - confuzie (organic) - crize epileptiforme (non-hipertensive) - accident vascular cerebral - leziune de măduvă a spinării - paralizie de nervi cranieni - neuropatie periferică senzorială - mononevrită multiplex
5. manifestări pulmonare - wheezing - noduli sau cavităţi - lichid pleural/pleurită - infiltrate - afectare endo-bronşică - hemoptizie masivă/hemoragie	

alveolară - insuficienţă respiratorie	

Anexa Nr. 2

Vasculitis Damage Index (VDI)

1. Manifestări musculo-articulare - atrofie musculară semnificativă sau slăbiciune - artrită erozivă/deformantă - osteoporoză/colaps vertebral - necroză avasculară - osteomielită	7. manifestări vasculare periferice - absenţa pulsului (la o extremitate) - al doilea episod de absenţa pulsului (la o extremitate) - stenoză majoră a vaselor/boală vasculară periferică - claudicaţie > 3 luni - pierdere tisulară majoră (datorită bolii vasculare periferice) - pierdere tisulară minoră (datorită bolii vasculare periferice) - pierdere tisulară majoră ulterioară (datorită bolii vasculare periferice) - tromboză venoasă complicată
2. manifestări cutanate şi mucoase - alopecia - ulcere cutanate - ulcere bucale	8. manifestări renale - rata filtrării glomerulare < 50% - proteinuria > 0,5 g/24 h - boală renală în stadiu avansat
3. manifestări oculare - cataractă - modificare retiniană - atrofie optică - afectarea vederii/diplopie - orbie (1 ochi) - orbire (al 2-lea ochi) - distrucţie a peretelui orbital	9. manifestări neuropsihice - afectare cognitivă - psihoză majoră - crize epileptiforme - accident vascular cerebral - accident vascular cerebral (al 2-lea) - leziuni de nervi cranieni - neuropatie periferică - mielită transversă
4. manifestări oto-rino-laringologice - pierderea auzului - blocaj nazal/secreţie cronică/cruste - colaps al şeii nasului/perforaţie septală - sinuzită cronică/leziuni radiologice - stenoză subglotică (fără chirurgie) - stenoză glotică (cu chirurgie)	10. manifestări digestive - infarct intestinal/rezecţie - insuficienţă mezenterică/pancreatită - peritonită cronică - stricturi esofagiene/chirurgie
5. manifestări pulmonare - hipertensiune pulmonară - fibroză pulmonară - infarct pulmonar - fibroză pleurală - astm (cronic) - scăderea cronică a respiraţiei - afectarea funcţiei pulmonare	11. manifestări toxice medicamentoase - insuficienţă gonadală - insuficienţă medulară - diabet zaharat - cistită chimică - neoplazia
6. manifestări cardiace - angina/angioplastia - infarct miocardic - infarct miocardic (ulterior) - cardiomiopatia - boala valvulară - pericardita > 3 luni sau pericardiocenteza	

- TA diastolică > 95 mmHg sau necesitate de antihipertensive	

Anexa Nr. 3

Chestionarul EQ-5D-3L

Pentru fiecare întrebare de mai jos, vă rugăm să bifaţi un singur răspuns care vă descrie cel mai bine starea dumneavoastră de sănătate astăzi.

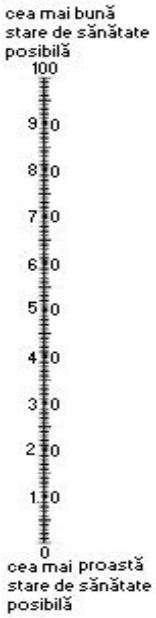
Mobilitate
- |_| Nu am probleme în a mă deplasa
- |_| Am unele probleme în a mă deplasa
- |_| Sunt obligat/ă să stau în pat

Propria îngrijire
- |_| Nu am nicio problemă în a-mi purta singur/ă de grijă
- |_| Am unele probleme cu spălatul sau îmbrăcatul
- |_| Sunt incapabil/ă să mă spăl sau să mă îmbrac singur/ă

Activităţi obişnuite (de ex.: serviciu, studiu, gospodărie, activităţi în familie, timp liber)
- |_| Nu am probleme în îndeplinirea activităţilor mele obişnuite
- |_| Am unele probleme în îndeplinirea activităţilor mele obişnuite
- |_| Sunt incapabil/ă să-mi îndeplinesc activităţile mele obişnuite

Durere/Stare de disconfort
- |_| Nu am dureri sau stare de disconfort
- |_| Am dureri sau o stare de disconfort moderate
- |_| Am dureri sau o stare de disconfort extrem de puternice

Neliniște/Deprimare
- |_| Nu sunt neliniştit/ă sau deprimat/ă
- |_| Sunt moderat neliniştit/ă sau deprimat/ă
- |_| Sunt extrem de neliniştit/ă sau deprimat/ă



Pentru a ajuta oamenii să spună cât de bună sau de rea este starea lor de sănătate, am desenat o scară (ca un termometru) pe care starea cea mai bună pe care v-o puteţi imagina este marcată 100, iar cea mai rea stare de sănătate pe care v-o puteţi imagina este marcată cu 0.
Vă rugăm să indicaţi pe această scară cât de bună sau de rea este sănătatea dumneavoastră astăzi, în opinia dumneavoastră. Vă rugăm să faceţi acest lucru cu un X pe scara din dreapta."