

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 30, cod (L04AF): ARTERITA CU CELULE GIGANTE - AGENȚI BIOLOGICI: DCI TOCILIZUMABUM\*\*1 (concentrația 162 mg - original și biosimilar) ȘI REMISIVE SINTETICE ȚINTITE: DCI UPADACITINIBUM\*\*1**

Arterita cu celule gigante (ACG) este o vasculită care afectează vasele de calibru mare și mediu, respective aorta și ramurile sale principale (artera temporală, artera carotidă, arterele vertebrale). Afectează predominant adulții  $\geq 50$  ani, cu incidență maximă la 70-80 ani, fiind mai frecventă la femei (2-3:1).

Tabloul clinic este variabil: cefalee cu debut nou, claudicație maxilară, puls redus/absent la arterele temporale, simptome vizuale (amauroza fugax, pierdere bruscă a vederii), febră, scădere în greutate, oboseală, și simptome polimialgie reumatică (PMR) (rigiditate gât/umeri/centură pelvină). ACG și PMR se suprapun adesea clinic. Implicarea extracraniană duce la claudicație de membre, accident vascular cerebral, anevrisme.

Complicațiile severe includ orbire permanentă (8-28%), AVC, comorbidități asociate (CV, diabet, osteoporoză, fracturi, depresie).

Diagnosticul trebuie pus rapid și corect din cauza riscului de complicații ireversibile.

Obiectivele tratamentului sunt: controlul rapid al bolii, prevenirea complicațiilor (inclusiv orbirea), minimizarea expunerii la corticosteroizi, obținerea remisiunii susținute fără corticosteroizi.

## **I. Indicația terapeutică:**

Tratamentul Arteritei cu celule gigante (ACG) la pacienții adulți.

## **II. Criterii de includere a unui pacient în tratamentul cu Tocilizumabum sau Upadacitinibum:**

### **1. Criterii de includere:**

- **Diagnostic confirmat** de arterită cu celule gigante (boală nou diagnosticată sau recidivantă, în ultimile 6 săptămâni)
- **Forme active de boală**, definite prin prezenta semnelor sau simptomelor de ACG și/sau VSH  $\geq 30$  mm/h și/sau PCR  $\geq 1$  mg/dl. Conform recomandărilor EULAR, pentru identificarea formelor active de boală, se recomandă urmărirea parametrilor clinici (semne și simptome) și paraclinici (nivelurile serice ale VSH-ului și CRP-ului).
  - Simptome (de exemplu):
    - debut nou de cefalee localizată persistentă
    - simptome constituționale (de ex. scădere ponderală  $> 2$  kg, febră joasă, oboseală, transpirații nocturne)
    - claudicație de mandibulă și/sau limbă
    - simptome vizuale acute, precum: amauroză fugace, scăderea acuității vizuale, diplopie
    - simptome de polimialgie reumatică
    - claudicație de membre
  - Semne (de exemplu):
    - sensibilitate și/sau îngroșarea arterelor temporale superficiale cu/fără reducerea pulsațiilor
    - sensibilitatea scalpului
    - scăderea pulsului/TA la nivelul membrelor superioare
    - modificări patologice la examinarea oftalmologică, inclusiv neuropatie optică ischemică anterioară, pareză/paralizie de nerv oculomotor, ocluzie de arteră centrală a retinei;

- **Pacienți adulți**
- **Lipsa contraindicațiilor**
- **Neresponsivitatea la una dintre terapii nu constituie criteriu de excludere pentru cealaltă**

## **2. Criterii de excludere:**

- Pacienții cu ACG care au fost tratați anterior cu Tocilizumab (162 mg/săpt. s.c.) și nu au avut răspuns la acest tratament nu pot fi incluși din nou pentru tratamentul cu Tocilizumab.
- Pacienții cu ACG care au fost tratați anterior cu Upadacitinibum (15mg/zi p.o.) și nu au avut răspuns la acest tratament nu pot fi incluși din nou pentru tratamentul cu Upadacitinibum.
- Pacienții cu valori inițiale ale ALT sau AST  $> 5 \times$  LSN.
- Lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament
- Pierderea calității de asigurat

## **III. Tratament: doză / mod de administrare / perioada de tratament / ajustare doze:**

### **III.A. TOCILIZUMABUM (original și biosimilar):**

**Tocilizumabum, 162 mg** soluție injectabilă în seringă preumplută, administrată subcutanat, o dată pe săptămână.

Tratamentul se inițiază în asociere cu glucocorticoizi în dozele considerate adecvate de medicul curant și care sunt scăzute treptat și apoi întrerupte, de regulă în primele 26 săptămâni de la inițierea terapiei, în funcție de evoluția clinică. Este permisă utilizarea asociată a altor imunosupresoare, de exemplu metotrexat, funcție de situația clinică.

Tocilizumabum 162 mg poate fi utilizat în monoterapie după întreruperea tratamentului cu glucocorticoizi.

Schema uzuală de tratament durează 52 săptămâni, după care continuarea terapiei se face doar în cazul persistenței activității bolii, la decizia medicului curant.

Tratamentul cu Tocilizumabum 162 mg se poate relua după întrerupere, în cazul acutizării bolii, definită ca:

- recurența semnelor sau simptomelor ACG și/sau
- VSH  $\geq 30$  mm/h și/sau
- PCR  $\geq$  limita superioară a valorilor normale.

Tocilizumabum nu trebuie utilizat în monoterapie în tratamentul recidivelor acute, reluarea tratamentului cu Tocilizumabum 162 mg făcându-se de obicei în asociere cu glucocorticoizi.

## Ajustarea dozelor în urma rezultatelor anormale ale testelor de laborator.

Valori anormale ale enzimelor hepatice:

| Valori de laborator                                                 | Acțiune                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| > 1 până la 3 x față de limita superioară a valorilor normale (LSN) | Se modifică doza de DMARD administrată concomitent (PR) sau de medicamente imunomodulatoare (ACG), dacă este cazul.<br><br>Pentru creșteri persistente în acest interval, se reduce frecvența de administrare a dozei de RoActemra la interval de 2 săptămâni sau se întrerupe administrarea RoActemra până la normalizarea valorilor alaninaminotransferazei (ALT) sau aspartataminotransferazei (AST).<br><br>Se reîncepe administrarea injecției la interval de o săptămână sau la 2 săptămâni, după cum este adecvat clinic. |
| > 3 până la 5 x LSN                                                 | Se întrerupe administrarea de RoActemra, până când valoarea scade la < 3 x LSN și se urmează recomandările de mai sus pentru valori > 1 până la 3 x LSN.<br><br>Pentru creșteri persistente > 3 x LSN (confirmate prin testări repetate, vezi pct. 4.4), tratamentul cu RoActemra se oprește.                                                                                                                                                                                                                                    |
| > 5 x față de LSN                                                   | Tratamentul cu RoActemra se oprește.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

Valori scăzute ale numărului absolut de neutrofile (NAN):

| Valori de laborator (celule x 10 <sup>9</sup> /l) | Acțiune                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NAN > 1                                           | Mentținerea dozei                                                                                                                                                                                                                                                  |
| NAN între 0,5 și 1                                | Se întrerupe administrarea de RoActemra.<br><br>Când valorile NAN cresc > 1 x 10 <sup>9</sup> /l, se reîncepe administrarea RoActemra la interval de 2 săptămâni și se crește frecvența de administrare a injecției până la o săptămână, dacă este adecvat clinic. |
| NAN < 0,5                                         | Tratamentul cu RoActemra se oprește.                                                                                                                                                                                                                               |

Valori scăzute ale numărului de trombocite:

| Valori de laborator (celule x 10 <sup>3</sup> /μl) | Acțiune                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 50 până la 100                                     | Se întrerupe administrarea de RoActemra.<br><br>Când valorile numărului de trombocite sunt > 100 x 10 <sup>3</sup> /μl, se reîncepe administrarea RoActemra la interval de 2 săptămâni și se crește frecvența de administrare a injecției la o săptămână, dacă este adecvat clinic. |
| < 50                                               | Tratamentul cu RoActemra se oprește.                                                                                                                                                                                                                                                |

### III. B. UPADACITINIBUM:

Doza recomandată de Upadacitinibum este de 15 mg o dată pe zi, oral, în asociere cu corticosteroizi administrați în doze care sunt scăzute treptat.

Tratamentul se inițiază în asociere cu glucocorticoizi în dozele considerate adecvate de medicul curant și care sunt scăzute treptat și apoi întrerupte, de regulă în primele 26 de săptămâni de la inițierea terapiei, funcție de evoluția clinică.

Upadacitinibum 15 mg poate fi utilizat în monoterapie după întreruperea tratamentului cu glucocorticoizi. Având în vedere natura cronică a ACG, Upadacitinibum 15 mg o dată pe zi poate fi continuat în monoterapie după întreruperea administrării de corticosteroizi.

Continuarea tratamentului peste durata de 52 de săptămâni trebuie ghidată de activitatea bolii, recomandarea medicului curant și alegerea pacientului.

Asocierea cu alte medicamente imunosupresoare puternice cum sunt azatioprina, 6-mercaptopurina, ciclosporina, tacrolimus, precum și cu DMARDs biologice sau alți inhibitori ai JAK nu a fost evaluată în studii clinice și nu este recomandată, deoarece nu se poate exclude riscul de efect imunosupresor adițional. Metotrexat poate fi administrat în asociere cu Upadacitinibum.

Tratamentul cu Upadacitinibum 15 mg se poate relua după întrerupere, în cazul acutizării bolii, definită ca:

- recurența semnelor sau simptomelor ACG și/sau
- VSH  $\geq 30$  mm/h și/sau
- PCR  $\geq$  limita superioară a valorilor normale.

Upadacitinibum în monoterapie nu trebuie utilizat în tratamentul recidivelor acute, deoarece eficacitatea în această situație nu a fost stabilită, reluarea tratamentului făcându-se de obicei în asociere cu glucocorticoizi. Corticosteroizii trebuie să fie administrați în conformitate cu decizia medicală și ghidurile din practica clinică.

### Recomandări și acțiuni în urma monitorizării rezultatelor testelor de laborator

| Parametrul de laborator           | Acțiune                                                                                                                                    | Recomandare privind monitorizarea                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Număr absolut de neutrofile (NAN) | Tratamentul trebuie întrerupt dacă NAN este $< 1 \times 10^9$ celule/l și poate fi reluat odată ce valoarea NAN revine peste acest prag.   | Se evaluează la momentul inițial și apoi nu mai târziu de 12 săptămâni după inițierea tratamentului. Ulterior, se evaluează în funcție de managementul individual al pacientului. |
| Număr absolut de limfocite (NAL)  | Tratamentul trebuie întrerupt dacă NAL este $< 0,5 \times 10^9$ celule/l și poate fi reluat odată ce valoarea NAL revine peste acest prag. |                                                                                                                                                                                   |
| Hemoglobină (Hb)                  | Tratamentul trebuie întrerupt dacă Hb este $< 8$ g/dl și poate fi reluat odată ce valoarea Hb revine peste acest prag.                     |                                                                                                                                                                                   |
| Transaminaze hepatice             | Tratamentul trebuie întrerupt temporar dacă se suspectează leziuni hepatice induse de medicament.                                          | Se evaluează la momentul inițial și ulterior, conform managementului uzual al pacientului.                                                                                        |
| Lipide                            | Pacienții trebuie gestionați în conformitate cu ghidurile clinice internaționale pentru managementul hiperlipidemiei.                      | Se evaluează timp de 12 săptămâni după inițierea tratamentului și, ulterior, conform ghidurilor clinice internaționale pentru managementul hiperlipidemiei.                       |

#### IV. Contraindicații/ Precauții

- Alergie severă sau intoleranță la Tocilizumabum/Upadacitinibum
- Infecții active, severe: în cazul apariției în timpul terapiei cu Tocilizumabum/Upadacitinibum tratamentul se întrerupe temporar, până la vindecarea infecției. Tratamentul cu Tocilizumabum/ Upadacitinibum nu trebuie inițiat la pacienți care prezintă o infecție gravă activă, inclusiv infecții localizate.
- Medicii trebuie să fie precauți când au în vedere administrarea Tocilizumabum/Upadacitinibum la pacienții cu antecedente de infecții recurente sau cronice sau cu afecțiuni asociate (de exemplu diverticulită, diabet zaharat și boală pulmonară interstițială), care îi pot predispute la infecții.
- Sarcină și alăptare
- Vaccinurile vii și vii atenuate nu trebuie administrate concomitent cu Tocilizumabum/Upadacitinibum deoarece nu a fost stabilită siguranța clinică.
- Toți pacienții trebuie testați pentru infecția TBC latentă înainte de a începe tratamentul cu Tocilizumabum/Upadacitinibum. Pacienții cu TBC latentă trebuie să urmeze un tratament antimicobacterian standard înainte de a începe tratamentul cu Tocilizumabum/Upadacitinibum.
- Ținând cont de riscul crescut al reactivării infecțiilor cu virusuri hepatitice B și C, este necesar ca înaintea inițierii terapiei cu Tocilizumabum/Upadacitinibum să se efectueze screeningul infecțiilor cronice cu virusurile hepatitice B și C. Markerii serologici virali care trebuie solicitați alături de transaminaze înainte de inițierea Tocilizumabum/Upadacitinibum 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 inițiere a terapiei la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie. Se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru infecțiile cronice cu virusuri hepatitice B și C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an.
- În cazul în care pacientul dezvoltă herpes zoster, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Upadacitinibum până la remiterea episodului.
- Nu este recomandată administrarea Tocilizumabum la pacienții cu valori ale numărului absolut de neutrofile sub  $2 \times 10^9/l$ .
- Nu este recomandată administrarea Upadacitinibum la pacienții cu valori ale numărului absolut de neutrofile sub  $1 \times 10^9/l$ .
- Nu este recomandată administrarea Upadacitinibum la pacienții cu valori ale numărului absolut de limfocite (NAL)  $< 0,5 \times 10^9$  celule/l.
- Se va acorda o atenție deosebită atunci când se ia în considerare administrarea Tocilizumabum la pacienții cu valori ale ALT sau AST  $> 1,5 \times$  LSN. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasă Child-Pugh A) sau moderată (clasă Child-Pugh B). Upadacitinibum nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică (clasă Child-Pugh C) severă.
- Funcția renală trebuie monitorizată cu atenție la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă în timpul tratamentului cu Tocilizumabum.
- Upadacitinibum trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă și nu se recomandă la subiecți cu boală renală în stadiu final. Nu este necesară ajustarea dozei de Upadacitinibum la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

- Tocilizumabum trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de ulceratie intestinală sau diverticulită. Upadacitinibum trebuie utilizat cu precauție la pacienții care pot prezenta risc de perforatie gastro-intestinală.
- Upadacitinibum trebuie administrat numai dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate pentru pacienții: cu vârsta de 65 de ani și peste; cu antecedente de boli cardiovasculare aterosclerotice sau alți factori de risc cardiovascular (precum fumătorii actuali sau foștii fumători care au fumat o perioadă îndelungată); cu factori de risc pentru malignități (de exemplu, neoplazie curentă sau antecedente de neoplazii).

#### **V. Monitorizarea tratamentului / criterii de evaluare a eficacității terapeutice:**

- Pacienții tratați cu Tocilizumabum (162 mg)/Upadacitinibum (15 mg) trebuie monitorizați în scopul evaluării răspunsului terapeutic și a eventualelor efecte adverse care pot să apară în cursul tratamentului.
- Monitorizarea se va face atât prin urmărirea parametrilor clinici (urmărirea semnelor și simptomelor de boală descrise mai sus), cât și biologic (nivelurile serice de VSH și CRP, transaminase, hemograma, profil lipidic).
- Monitorizarea poate include evaluare imagistică vasculară (ecografie Doppler a arterelor temporale și extracraniene) în centre cu expertiză, ca metodă complementară evaluării clinice, în special la pacienții tratați cu inhibitori de IL-6 (Tocilizumabum), în cazul suspiciunii de recădere cu markeri inflamatori normali sau în contextul necesității evaluării oportunității prelungirii terapiei peste 52 de săptămâni.
- Evaluarea eficacității tratamentului se face prin absenta episoadelor de acutizare a bolii, definite ca: recurența semnelor sau simptomelor ACG și/sau VSH  $\geq 30$  mm/h și/sau PCR  $\geq$  limita superioară a valorilor normale.
- În cazul apariției unui episod de acutizare a bolii tratamentul cu Tocilizumabum (162 mg)/Upadacitinibum (15 mg) poate fi continuat, dar este necesară creșterea dozei de glucocorticoizi administrați în asociere.

#### **VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului**

- Reacții adverse severe (vezi mai sus) care impun întreruperea definitivă a terapiei
- Lipsa răspunsului la tratament

**VII. Prescriptori:** inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea reumatologie sau medicină internă.

Obținerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie sau medicină internă dintr-un centru universitar (București, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța, Craiova, Timișoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii și necesitatea instituirii tratamentului biologic/sintetic țintit.”