”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei 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 vaselede calibru mare și mediu, respective aorta și ramurile sale principale (artera temporală, artera carotidă, arterele vertebrale). Afectează predominant adulții ≥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 tratamentamentului sunt: controlul rapid al bolii, prevenirea complicațiilor (inclusiv orbirea), minimizarea expunerii la corticosteroizi, obținerea remisiunii susținute fără corticosteroizi.

I. Indicatia 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 şi/sau VSH ≥30 mm/h şi/sau PCR ≥ 1mg/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.
   - Pacienţii cu valori iniţiale ale ALT sau AST > 5 x LSN.
   - Lipsa/retragerea consimţământului pacientului faţă de tratament
   - Pierderea calităţii 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 saptamană.

Tratamentul se inițiază în asociere cu glucocorticoizi în dozele considerate adecvate de medicul curant si care sunt scăzute treptat și apoi întrerupte, de regulă în primele 26 saptamani 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 intrerupere, în cazul acutizării bolii, definită ca:
- recurența semnelor sau simptomelor ACG și/sau
- VSH ≥30 mm/h şi/sau
- PCR ≥ 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	Acţiune
> 1 până la 3 x faţă de limita superioară a valorilor normale (LSN)	Se modifică doza de DMARD administrată concomitent (PR) sau de medicamente imunomodulatoare (ACG), dacă este cazul. Pentru creşteri persistente în acest interval, se reduce frecvenţa 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). Se reîncepe administrarea injecţiei 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 şi se urmează recomandările de mai sus pentru valori > 1 până la 3 x LSN. Pentru creşteri persistente > 3 x LSN (confirmate prin testări repetate, vezi pct. 4.4), tratamentul cu RoActemra se opreşte.
> 5 x faţă de LSN	Tratamentul cu RoActemra se opreşte.

Valori scăzute ale numărului absolut de neutrofile (NAN):

Valori de laborator (celule x 10^9/l)	Acţiune
NAN > 1	Menţinerea dozei
NAN între 0,5 şi 1	Se întrerupe administrarea de RoActemra. Când valorile NAN cresc > 1 x 10^9/l, se reîncepe administrarea RoActemra la interval de 2 săptămâni şi se creşte frecvenţa de administrare a injecţiei până la o săptămână, dacă este adecvat clinic.
NAN < 0,5	Tratamentul cu RoActemra se opreşte.

Valori scăzute ale numărului de trombocite:

Valori de laborator (celule x 10^3/µl)	Acţiune
50 până la 100	Se întrerupe administrarea de RoActemra. Când valorile numărului de trombocite sunt > 100 x 10^3/µl, se reîncepe administrarea RoActemra la interval de 2 săptămâni şi se creşte frecvenţa de administrare a injecţiei la o săptămână, dacă este adecvat clinic.
< 50	Tratamentul cu RoActemra se opreşte.

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 si care sunt scăzute treptat și apoi întrerupte, de regulă în primele 26 de săptămani 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 şi cu DMARDs biologice sau alţi inhibitori ai JAK nu a fost evaluată în studii clinice şi nu este recomandată, deoarece nu se poate exclude riscul de efect imunosupresor adiţional. Metotrexat poate fi administrat în asociere cu Upadacitinibum.
Tratamentul cu Upadacitinibum 15 mg se poate relua după intrerupere, în cazul acutizării bolii, definită ca:

- recurenţa semnelor sau simptomelor ACG şi/sau
- VSH ≥30 mm/h şi/sau
- PCR ≥ 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 făcandu-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 x 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 x 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 şi ulterior, conform managementului uzual al pacientului.
Lipide	Pacienţii trebuie gestionaţi în conformitate cu ghidurile clinice internaţionale pentru managementul hiperlipidemiei.	Se evaluează timp de 12 săptămâni după inițierea tratamentului și, ulterior, conform ghidurilor clinice internaţionale pentru managementul hiperlipidemiei.

IV. Contraindicatii/ Precautii

- Alergie severă sau intoleranță la Tocilizumabum/Upadacitinibum
- Infecţii active, severe: în cazul apariției în timpul terapiei cu Tocilizumabum/Upadacitinibum tratamentul se întrerupe temporar, până la vindecarea infecției. Tratamentul cuTocilizumabum/ Upadacitinibum nu trebuie iniţiat la pacienţi care prezintă o infecţie gravă activă, inclusiv infecţii localizate.
- Medicii trebuie să fie precauţi când au în vedere administrarea Tocilizumabum/Upadacitinb la pacienţii cu antecedente de infecţii recurente sau cronice sau cu afecţiuni asociate (de exemplu diverticulită, diabet zaharat şi boală pulmonară interstiţială), care îi pot predispune la infecţii.
- Sarcină și alăptare
- Vaccinurile vii şi vii atenuate nu trebuie administrate concomitent cu Tocilizumabum/Upadacitinibum deoarece nu a fost stabilită siguranţa clinică.
- Toţi pacienţii trebuie testaţi pentru infecţia TBC latentă înainte de a începe tratamentul cu Tocilizumabum/Upadacitinibum. Pacienţii cu TBC latentă trebuie să urmeze un tratament antimicobacterian standard înainte de a începe tratamentul cu Tocilizumabum/Upadacitinibum.
- Ţinând cont de riscul crescut al reactivării infecţiilor cu virusuri hepatitice B şi C, este necesar ca înaintea iniţierii terapiei cu Tocilizumabum/Upadacitinibum să se efectueze screeningul infecţiilor cronice cu virusurile hepatitice B şi C. Markerii serologici virali care trebuie solicitaţi alături de transaminaze înainte de iniţierea 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 iniţiere a terapiei la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecţioase sau gastroenterologie. 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.
- 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 pacienţii cu valori ale numărului absolut de neutrofile sub 2 x 10^9/l.
- Nu este recomandată administrarea Upadacitinibum la pacienţii cu valori ale numărului absolut de neutrofile sub 1 x 10^9/l.
- Nu este recomandată administrarea Upadacitinibum la pacienţii cu valori ale numărului absolut de limfocite (NAL) < 0,5 x 10^9celule/l.
- Se va acorda o atenţie deosebită atunci când se ia în considerare administrarea Tocilizumabum la pacienţii cu valori ale ALT sau AST > 1,5 x LSN. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară (clasă Child-Pugh A) sau moderată (clasă Child-Pugh B). Upadacitinibum nu trebuie utilizat la pacienţii cu insuficiență hepatică (clasă Child-Pugh C) severă.
- Functia 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 pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată.

- Tocilizumabum trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii cu antecedente de ulceraţie intestinală sau diverticulită. Upadacitinibum trebuie utilizat cu precauție la pacienții care pot prezenta risc de perforație 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 eficacitatii 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 suspiciunei de recădere cu markeri inflamatori normali sau în contextul necesității evaluării oportunității prelungirii terapiei peste 52 de săptămâni.
- Evaluarea eficacitatii tratamentului se face prin absenta episoadelor de acutizare a bolii, definite ca: recurenţa semnelor sau simptomelor ACG şi/sau VSH ≥30 mm/h şi/sau PCR ≥ limita superioară a valorilor normale.
- In cazul aparitiei unui episod de acutizare a bolii tratamentul cu Tocilizumabum (162 mg)/Upadacitinibum (15 mg) poate fi continuat, dar este necesară creşterea dozei de glucocorticoizi administrați în asociere.

VI. Criterii pentru intreruperea 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**.**

Obţinerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie sau medicină internă dintr-un centru universitar (Bucureşti, Iaşi, Cluj, Târgu Mureş, Constanţa, Craiova, Timişoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii şi necesitatea instituirii tratamentului biologic/sintetic țintit.”