

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 338 cod (L04AC07): DCI TOCILIZUMABUM (concentrația 162 mg)**

**I. Indicatia terapeutică:**

Arterita cu celule gigante (ACG)

**II. Criterii de includerea unui pacient in tratament:**

**1. Criterii de includere:**

- Diagnostic confirmat de arterita cu celule gigante
- Forme active de boală, definite prin prezenta semnelor sau simptomelor de ACG și/sau VSH  $\geq 30$  mm/h și/sau PCR  $\geq$  limita superioară a valorilor normale conform recomandărilor EULAR, pentru identificarea formelor active de boală, se recomandă urmărirea parametrilor clinici (semne și simptome) și paraclinici (nivelurile serice de VSH și CRP)
  - 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.

**2. Criterii de excludere:**

- ACG tratată anterior cu Tocilizumab (162 mg), la care pacientul nu a răspuns
- Pacienții cu valori inițiale ale ALT sau AST  $> 5$  x LSN.
- Lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament
- Pierderea calității de asigurat

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

Tocilizumab, 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

saptamani de la inițierea terapiei, funcție de evoluția clinică. Este permisă utilizarea asociată a altor imunosupresoare, de exemplu metotrexat, funcție de situația clinică

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

Schema uzuala de tratament dureaza 52 saptamani, dupa care continuarea terapiei se face doar in cazul persistentei activitatii bolii, la decizia medicului curant.

Tratamentul cu Tocilizumab 162 mg se poate relua dupa intrerupere, in cazul acutizarii bolii, definita ca:

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

Tocilizumab nu trebuie utilizat în monoterapie în tratamentul recidivelor acute, reluarea tratamentului cu Tocilizumab 162 mg facandu-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.  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).  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.  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	Menținerea dozei
NAN între 0,5 și 1	Se întrerupe administrarea de RoActemra.  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.  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.

#### IV. Contraindicații/ Precauții:

- Alergie severă sau intoleranță la Tocilizumab
- Nu este recomandată administrarea Tocilizumab la pacienții cu valori ale numărului absolut de neutrofile sub 2 x 10<sup>9</sup>/l.
- Infecții active, severe: în cazul apariției în timpul terapiei cu Tocilizumab tratamentul se întrerupe temporar, până la vindecarea infecției.
- Medicii trebuie să fie precauți când au în vedere administrarea Tocilizumab 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 predispune la infecții.
- Se va acorda o atenție deosebită atunci când se ia în considerare administrarea Tocilizumab la pacienții cu valori ale ALT sau AST > 1,5 x LSN.
- Funcția renală trebuie monitorizată cu atenție la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă
- Sarcina și alăptare
- Vaccinurile vii și vii atenuate nu trebuie administrate concomitent cu Tocilizumab deoarece nu a fost stabilită siguranța clinică.
- Trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de ulceră intestinală sau diverticulită.
- Toți pacienții trebuie testați pentru infecția TBC latentă înainte de a începe tratamentul cu Tocilizumab. Pacienții cu TBC latentă trebuie să urmeze un tratament antimicobacterian standard înainte de a începe tratamentul cu Tocilizumab.
- Ținând cont de riscul crescut al reactivării infecțiilor cu virusuri hepatice B și C, este necesar ca înaintea inițierii terapiei cu Tocilizumab să se efectueze screeningul infecțiilor cronice cu virusurile hepatice B și C. Markerii serologici virali care trebuie solicitați alături de transaminaze înainte de inițierea Tocilizumab 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 hepatice B și C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an.

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

- pacienții tratați cu Tocilizumab (162 mg) trebuie monitorizați în scopul evaluării răspunsului terapeutic și a eventualelor efecte adverse care pot apărea în cursul tratamentului.

- Monitorizarea se va face atât prin urmărirea parametrilor clinici (urmărirea semnelor și simptomelor de boală descries mai sus), cât și biologic (nivelurile serice de VSH și CRP, transaminase, hemograma, profil lipidic)
- 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 superioara a valorilor normale.
- In cazul aparitiei unui episod de acutizare a bolii tratamentul cu Tocilizumab (162 mg) poate fi continuat, dar este necesară creșterea dozei de glucocorticoizi administrati in asociere.

#### **VI. Criterii pentru intreruperea tratamentului**

- Reactii adverse severe (vezi mai sus) care impun intreruperea definitiva 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.”