

## **”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 405, cod (C10AX18): DCI VOLANESORSENUM**

### **I. Indicația terapeutică (face obiectul unui contract cost volum)**

**Volanesorsenum este indicat ca adjuvant de dietă la pacienții adulți cu sindromul chilomicronemiei familiale (SCF) confirmat genetic și aflați la risc înalt de pancreatită, la care răspunsul la dietă și tratamentul de scădere a trigliceridelor a fost inadecvat**

### **II. Criterii de includere în tratament**

- Sindromul chilomicronemiei familiale (SCF) confirmat genetic.
- Pacienți aflați la risc înalt de pancreatită (nivelul trigliceridelor este  $\geq 500$  mg/dL). Risc înalt de pancreatita: Pacienții ale căror trigliceride au rămas  $\geq 500$  mg/dL și au avut o rată mai mare de episoade de pancreatită (*raportul de risc [HR] 1,79; interval de încredere [IC] 95% 1,47-2,18*)\*
- Pacienți cu răspuns inadecvat la dietă și tratamentul hipolipemiant (la care nu se obține reducerea nivelului trigliceridelor până la  $< 500$  mg/dL). De asemenea, răspunsul inadecvat la tratamentul cu hipolipemiant este reprezentat de un nivel al trigliceridelor  $\geq 500$  mg/dL.
- Numărul trombocitelor  $> 140 \times 10^9 / l$ . Înainte de inițierea tratamentului, trebuie făcută numărarea trombocitelor. Dacă numărul trombocitelor este sub  $140 \times 10^9 / l$ , trebuie efectuată o altă măsurare după aproximativ o săptămână, pentru reevaluare. Dacă numărul trombocitelor rămâne sub  $140 \times 10^9 / l$  la cea de-a doua măsurare, tratamentul nu trebuie inițiat

---

\* Ref: Christian JB, Arondekar B, Buysman EK, Johnson SL, Seeger JD, Jacobson TA. Beneficiile clinice și economice observate atunci când nivelurile de trigliceride de urmărire sunt mai mici de 500 mg/dL la pacienții cu hipertrigliceridemie severă. *J Clin Lipidol.* 2012;6:450–61.

### **III. Criterii de excludere**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Trombocitopenie cronică sau inexplicabilă. Nu trebuie inițiat tratamentul la pacienții cu trombocitopenie (numărul trombocitelor  $< 140 \times 10^9 / l$ ).

Siguranța și eficacitatea acestui medicament la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite.

Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea acestui medicament în timpul sarcinii.

### **IV. Tratament**

Tratamentul trebuie să fie inițiat și să rămână sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul pacienților cu SCF.

### Doze și Mod de administrare:

Doza inițială recomandată este de 285 mg (1 seringă), injectată subcutanat o dată pe săptămână timp de 3 luni. După 3 luni, frecvența administrării trebuie redusă la 285 mg (1 seringă) la fiecare 2 săptămâni.

După 6 luni de tratament cu Volanesorsenum, trebuie luată în considerare creșterea frecvenței de administrare la 285 mg (1 seringă) săptămânal dacă răspunsul este inadecvat din punct de vedere al reducerii trigliceridelor serice, conform evaluării făcute de medicul curant și în condițiile în care numărul trombocitelor se află în limite normale.

Pacienții trebuie readuși la doza de 285 mg (1 seringă) la fiecare 2 săptămâni dacă doza mai mare de 285 mg (1 seringă) săptămânal, nu generează o reducere suplimentară semnificativă a trigliceridelor după 9 luni.

Pacienții trebuie să fie instruiți să își administreze injecția în aceeași zi a săptămânii, conform frecvenței de administrare recomandată de medicul curant.

Dacă o doză este omisă și acest lucru este observat în decurs de 48 de ore, pacientul trebuie îndrumat să își administreze doza omisă cât mai curând posibil.

Dacă acest lucru nu este observat în decurs de 48 de ore, doza omisă va fi sărită și se va administra următoarea injecție conform planificării

### 1. Monitorizarea tratamentului:

După începerea tratamentului, pacienților trebuie să li se monitorizeze nivelul trombocitelor cel puțin o dată la două săptămâni.(tabelul 1)

Pentru fiecare caz de întrerupere sau oprire a tratamentului datorită trombocitopeniei severe, beneficiile și riscurile pe care le implică reluarea tratamentului după ce numărul trombocitelor redevine  $\geq 100 \times 10^9 /l$  trebuie analizate cu atenție. În cazul pacienților care au făcut întrerupere de tratament, trebuie consultat un hematolog înainte de reluarea tratamentului.

Tabelul 1

| Număr trombocite<br>( $\times 10^9 /l$ ) | Doză<br>(285 mg seringă preumplută)                                                                                          | Frecvența de monitorizare |
|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| Normal ( $\geq 140$ )                    | Doza inițială: săptămânal<br>După 3 luni: la fiecare 2 săptămâni                                                             | La fiecare 2 săptămâni    |
| Între 100 și 139                         | La fiecare 2 săptămâni                                                                                                       | Săptămânal                |
| Între 75 și 99                           | Pauză de tratament timp de $\geq 4$ săptămâni și reluați tratamentul după ce nivelul trombocitelor $\geq 100 \times 10^9 /l$ | Săptămânal                |
| Între 50 și 74 <sup>a)</sup>             | Pauză de tratament timp de $\geq 4$ săptămâni și reluați tratamentul după ce nivelul trombocitelor $\geq 100 \times 10^9 /l$ | La fiecare 2- 3 zile      |
| Mai puțin de 50 <sup>a), b)</sup>        | Întrerupeți tratamentul<br>Se recomandă glucocorticoizi                                                                      | Zilnic                    |

<sup>a)</sup> Consultați RCP pentru recomandări privind utilizarea medicamentelor antiplachetare/medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)/anticoagulantelor.

<sup>b)</sup> Este necesară consultarea unui hematolog pentru a se reconsidera raportul risc/beneficiu pentru un posibil tratament ulterior cu Volanesorsenum.

Trebuie luată în considerare întreruperea administrării medicamentelor antiplachetare /AINS/anticoagulantelor la niveluri ale trombocitelor  $< 75 \times 10^9 /l$ . Tratamentul cu aceste medicamente trebuie oprit atunci când se ating niveluri ale trombocitelor  $< 50 \times 10^9 /l$

Se recomandă monitorizarea pentru detectarea nefrotoxicității prin test de rutină cu benzi de testare, efectuat trimestrial. În cazul unui rezultat pozitiv, trebuie efectuată o evaluare mai amplă a funcției renale, inclusiv creatinina serică și o colectare pe 24 de ore pentru a cuantifica proteinuria și a evalua clearance-ul creatininei.

Trebuie efectuată monitorizarea hepatotoxicității prin intermediul nivelului seric al enzimelor hepatice și bilirubinei, trimestrial.

Monitorizarea inflamației trebuie evaluată prin măsurarea trimestrială a vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH).

## **V. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Volanesorsenum**

Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții care prezintă o reducere a trigliceridelor serice  $< 25\%$  sau care nu obțin un nivel al trigliceridelor serice mai mic de 22,6 mmol/l după 3 luni de tratament cu Volanesorsenum 285 mg săptămânal.

Tratamentul trebuie întrerupt în cazul în care se înregistrează o valoare a proteinuriei  $\geq 500$  mg/24 ore sau o creștere a creatininei serice  $\geq 0,3$  mg/dl (26,5  $\mu$ mol/l) care este  $> \text{LSN}$ , ori dacă clearance-ul creatininei estimat prin ecuația CKD-EPI este  $\leq 30$  ml/minut/1,73 m<sup>2</sup>.

Tratamentul trebuie întrerupt în cazul apariției oricăror simptome sau semne clinice de insuficiență renală, până la primirea rezultatelor precedentelor evaluări cu rol de confirmare

Tratamentul trebuie întrerupt în cazul în care se înregistrează o singură valoare a ALT sau AST  $> 8 \times \text{LSN}$  sau o creștere  $> 5 \times \text{LSN}$ , care persistă  $\geq 2$  săptămâni, sau creșteri mai mici ale ALT sau AST care sunt asociate cu o bilirubină totală  $> 2 \times \text{LSN}$  sau cu INR  $> 1,5$ .

Tratamentul trebuie întrerupt în cazul apariției oricăror simptome sau semne clinice de insuficiență hepatică.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratament având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie

## **VI. Considerații speciale**

Prima injecție administrată de către pacient sau îngrijitor trebuie efectuată sub îndrumarea unui profesionist din domeniul sănătății. Pacienții și/sau îngrijitorii trebuie instruiți în ceea ce privește administrarea acestui medicament ..

Pacienții trebuie instruiți să raporteze medicului imediat dacă au orice semne de sângerare, acestea putând include peteșii, învinețire spontană, sângerare subconjunctivală sau altă sângerare neobișnuită (inclusiv epistaxis, sângerare a gingiilor, sânge în scaun sau sângerare menstruală neobișnuit de puternică), redoarea cefei, cefalee atipic de severă sau orice altă sângerare prelungită.

## **VII. Prescriptori**

Tratamentul cu Volanesorsenum trebuie inițiat, continuat și monitorizat de către un medic de specialitatea genetică medicală, diabet zaharat și boli de nutriție, cardiologie, medicină internă, hematologie, gastroenterologie, pediatrie (pentru pacienți >18 ani care raman în evidența pediatrului până la maxim 24 ani).”