”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 393, cod (N07XX18): DCI VUTRISIRANUM

BOALA: Amiloidoza mediată de transtiretină (amiloidoza hATTR)

- Aceasta este o boală multisistemică rară care apare la adulți, din cauze ereditare, autosomal dominant, progresivă, care pune viața în pericol, cauzată de mutații ale codificării genei transtiretina.
- Patogeneza amiloidozei mediată de transtiretină constă în mutații autosomal dominante în gena care codifică transtiretina (TTR), o proteină formată din 127 aminoacizi, produsă preponderent de hepatocite, cu o fracție minimă produsă de plexul coroid și retina. Transtiretina este o proteină plasmatică tetramerică, transportoare pentru tiroxină și vitamina A.
- Amiloidoza hATTR este o boală progresivă și cu evoluție fatală, cu o multitudine de simptome, care se poate manifesta prin neuropatie periferică (senzorială și motorie), neuropatie autonomă și / sau cardiomiopatie. Polineuropatia datorată amiloidozei TTR este o neuropatie degenerativă, axonală, progresivă. Vârsta de debut a simptomatologiei variază între a doua și a noua decadă a vieții.
- Speranța de viață este de obicei între 3 și 15 ani de la debutul simptomelor, în funcție de mutația TTR și tabloul clinic. Pacienții cu afectare cardiacă au, de obicei, o speranță de viață mai scurtă, în timp ce prognosticul este variabil în cazul pacienților cu polineuropatie.

I. Indicaţia terapeutică:

- ***Indicația 1:*** Tratamentul amiloidozei ereditare mediate de transtiretină (amiloidoză hATTR) la pacienții adulți cu **polineuropatie stadiul 1 sau 2.**
- ***Indicația 2:*** Tratamentul amiloidozei cu transtiretină de tip sălbatic (wATTR) sau ereditară (hATTR) la pacienți adulți cu **cardiomiopatie amiloidozică** (ATTR-CM).

Vutrisiranum este un acid ribonucleic dublu catenar cu interferență redusă (siRNA) stabilizat chimic, care țintește în mod specific ARN-ul mesager (ARNm) al transtiretinei variantei și de tip sălbatic (TTR) și este legat covalent de un ligand care conține trei resturi de N-acetilgalactozamină (GalNAc), pentru a permite livrarea siRNA către hepatocite.

II. Criterii pentru includerea unui pacient in tratament

II.1 Criterii de includere in tratament

Pentru indicația 1 – Inițierea tratamentului cu **vutrisiranum** se va face numai după stabilirea diagnosticului de certitudine de polineuropatie determinată de amiloidoza cu transtiretină la

pacienţii adulţi (peste 18 ani), într-o **clinică universitară de Neurologie sau/şi de Hematologie**, de către un medic primar/specialist neurolog sau hematolog, prin examen clinic şi de laborator (examenul neuroelectrofiziologic efectuat de către un medic neurolog, care are competenţă oficială în acest domeniu de explorări, este obligatoriu).

Pentru indicația 2 – Iniţierea tratamentului cu **vutrisiranum** se va face numai după stabilirea diagnosticului de certitudine a amiloidozei ATTR **cu afectare cardiacă** la pacienţii adulţi (peste 18 ani), într-o **clinică universitară de Cardiologie**, de către un medic primar cardiolog. Suspiciunea amiloidozei cardiace se bazează pe date clinice, ecocardiografice, electrocardiografice şi de rezonanţă magnetică (RM) cardiacă.

Confirmarea diagnosticului de amiloidoză ATTR va include date pozitive la cel puţin una din investigaţiile următoare:

- Scintigrafie cu bifosfonaţi (captare miocardică de gradul 2 sau 3), validata ca fiind intramiocardica prin achizitii SPECT cu protocol dedicat pentru amiloidoza;
- Este obligatorie excluderea amiloidozei AL prin efectuarea imunoelectroforezei proteinelor şi a dozării lanţurilor uşoare kappa şi lambda la nivel plasmatic şi/sau urinar şi consult hematologic;
- Dacă scintigrafia cu bifosfonaţi pozitivă grad 2 sau 3 este însoţită de MGUS, trebuie stabilit tipul de amiloid prin biopsie cardiacă sau extracardiacă cu tiparea amiloidului, în echipă multidisciplinară care să includă şi medici hematologi.
- Evaluare histologică (biopsie) din ţesuturi unde amiloidul poate fi identificat, daca scintigrafia este de gradul 1;
- Testare genetică cu secvenţierea genei TTR, conducând la stabilirea tipului de amiloidoză ATTR (ereditară sau *salbatica*);

Afectarea cardiacă în cadrul amiloidozei ATTR se stabileşte prin cel puţin două din următoarele:

- Modificări ecocardiografice (poate include grosime crescută a pereţilor ventriculari stângi de minim 12 mm; disfunctie sistolică longitudinală; aspect de cardiomiopatie restrictivă);
- Modificări la RM cardiac (poate include grosime parietală de minim 12 mm; captare tadivă contrast difuză, subendocardică sau cirumferenţială; cinetica anormală contrast; volum extracelular estimat de minim 40%);
- Captarea miocardică gradul 2 sau 3 la scintigrafie cu bifosfonaţi.

Se recomandă ca inițierea tratamentului să se facă la pacienţi cu insuficienţă cardiacă **în clasă funcţională I, II sau III NYHA.** Exista date limitate care sa susţină administrarea în clasa IV NYHA. Cu toate acestea, dacă pacienții evoluează către acest stadiu de insuficienţă cardiacă, cât timp se află pe tratament cu vutrisiranum, datele existente sugerează că tratamentul se poate continua.

II.2 Criterii de excludere

– Hipersensibilitate severă (de exemplu, anafilaxie) la substanța activă sau la oricare dintre excipienții

Siguranța și eficacitatea Vutrisiranum la copii și adolescenți cu vârsta < 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

III. Tratament - Doze, condiţiile de scădere a dozelor:

Doza recomandată de Vutrisiranum pentru ambele indicații este de 25 mg, administrată sub forma unei injecții subcutanate la interval de 3 luni.

La pacienții tratați cu Vutrisiranum se recomandă suplimentarea vitaminei A cu aproximativ, dar nu mai mult de 2500 UI până la 3000 UI vitamina A pe zi.

Decizia de a continua tratamentul la pacienții a căror boală progresează la neuropatie stadiul 3 sau insuficienta cardiaca NYHA IV trebuie luată exclusiv de medicul neurolog/cardiolog dupa caz, în funcție de evaluarea privind beneficiile și riscurile generale.

Doză omisă

În cazul în care se omite o doză, Vutrisiranum trebuie administrat imediat ce este posibil. Dozele trebuie administrate la interval de 3 luni, luând în calcul doza utilizată cel mai recent.

Mod de administrare

Vutrisiranum este destinat exclusiv administrării subcutanate.

Vutrisiranum poate fi administrat de către un profesionist din domeniul sănătății, pacient sau îngrijitor. Pacienții sau îngrijitorii pot injecta Vutrisiranum după ce un profesionist din domeniul sănătății i-a instruit cu privire la tehnica adecvată de injectare subcutanată.

Acest medicament este gata de utilizare și exclusiv pentru o singură utilizare.

Înainte de administrare, dacă a fost depozitată la rece, seringa preumplută trebuie lăsată să se încălzească, lăsând cutia la temperatura camerei, timp de aproximativ 30 de minute.

– Injecția subcutanată trebuie administrată în unul din următoarele locuri: abdomen, coapse sau partea superioară a brațului. Dacă se efectuează în partea superioară a brațului, injecția trebuie administrată de către un profesionist din domeniul sănătății sau de către un îngrijitor. Vutrisiranum nu trebuie injectat în țesut cicatricial sau în zone înroșite, inflamate sau tumefiate.
– Dacă se injectează în abdomen, zona din jurul ombilicului trebuie evitată.

Durata tratamentului:

- Tratamentul continuă la pacientii cu ambele indicatii terapeutice până la toxicitate semnificativă sau retragerea consimţământului;

IV. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

- **Cel putin la 6 luni, medicul din teritoriu va trimite pacientul la control periodic pentru monitorizare clinica (si, dupa caz si de de laborator), in clinica universitara unde s-a initiat acest tip de tratament.**
- Reducând concentrațiile serice de proteină transtiretină (TTR), tratamentul cu Vutrisiranum determină o scădere a valorilor serice de vitamina A (retinol). Valorile serice de vitamina A sub limita inferioară a valorilor normale trebuie corectate și **orice semne sau simptome oculare determinate de deficitul de vitamina A trebuie evaluate înainte de inițierea tratamentului cu Vutrisiranum**.
- În timpul primelor 60 de zile de sarcină, atât valorile prea mari cât și cele prea mici de vitamina A pot fi asociate cu un risc crescut de malformații fetale. Prin urmare, trebuie exclusă sarcina înainte de a iniția terapia cu Vutrisiranum, iar femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace.

V. Criterii de întrerupere a tratamentului (temporar/definitiv la latitudinea medicului curant):

- trebuie exclusă sarcina înainte de a iniția terapia cu Vutrisiranum, iar femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace. Dacă o femeie are intenția de a rămâne gravidă, administrarea Vutrisiranum și suplimentarea vitaminei A trebuie întrerupte și valorile serice de vitamina A trebuie monitorizate și readuse la valorile normale, înainte de
- a se încerca conceperea. Valorile serice de vitamina A pot rămâne reduse timp de peste 12 luni de la administrarea ultimei doze de Vutrisiranum.
- În eventualitatea unei sarcini neplanificate, terapia cu Vutrisiranum trebuie întreruptă. Nu se pot face recomandări privind continuarea sau întreruperea suplimentării vitaminei A în timpul primului trimestru al unei sarcini neplanificate. Dacă se continuă suplimentarea vitaminei A, doza zilnică nu trebuie să depășească 3000 UI pe zi, din cauza lipsei de date care să justifice dozele mai mari. Prin urmare, suplimentarea vitaminei A cu doze de 2500 UI până la 3000 UI pe zi trebuie reluată în al doilea și al treilea trimestru, dacă valorile serice ale vitaminei A nu au revenit încă la normal, din cauza riscului crescut de deficit de vitamina A în trimestrul al treilea.
- Dacă gravida continuă terapia cu Vutrisiranum, nu se cunoaște dacă suplimentarea vitaminei A în cursul sarcinii este suficientă pentru a contracara deficitul de vitamina A. Cu toate acestea, este puțin probabil ca creșterea suplimentării vitaminei A cu doze de

peste 3000 UI pe zi în timpul sarcinii să corecteze concentrațiile plasmatice de retinol, din cauza mecanismului de acțiune al Vutrisiranum și poate fi nocivă pentru mamă și făt.

VI. Prescriptori

Pentru indicația 1

La inițiere, tratamentul se poate elibera prin farmaciile cu circuit închis ale unităţilor sanitare care derulează acest program sau prin farmaciile cu circuit deschis, pe bază de prescripție medicală electronică, dacă medicul curant neurolog și/sau hematolog apreciază că bolnavul/aparţinătorii acestuia are/au posibilitatea administrării tratamentului la domiciliu.

Continuarea tratamentului se poate face prin unitările sanitare care derulează acest program sau se poate face pe bază de scrisoare medicală prin sistemul ambulatoriu, de către un medic în specialitatea neurologie, hematologie, medicină internă, medicină de familie, situație în care medicamentul se va elibera, pe bază de prescripție medicală electronică, din farmacii cu circuit deschis. Cel puţin la 6 luni, sau la nevoie, medicul din teritoriu va trimite pacientul la control periodic pentru monitorizare clinică (şi, după caz şi de laborator), în clinica universitară în care s-a iniţiat acest tip de tratament.

Pentru indicația 2

La inițiere, tratamentul se poate elibera prin farmaciile cu circuit închis ale unităţilor sanitare care derulează acest program sau prin farmaciile cu circuit deschis, pe bază de prescripție medicală electronică, dacă medicul curant cardiolog apreciază că bolnavul/aparţinătorii acestuia are/au posibilitatea administrării tratamentului la domiciliu.

Continuarea tratamentului se poate face prin unitările sanitare care derulează acest program sau se poate face pe bază de scrisoare medicală prin sistemul ambulatoriu, de către un medic în specialitatea cardiologie, medicina internă, medicina de familie, caz în care medicamentul se va elibera, pe bază de prescripție medicală electronică, din farmacii cu circuit deschis. Cel puţin la 6 luni, sau la nevoie, medicul din teritoriu va trimite pacientul la control periodic pentru monitorizare clinică (şi, după caz şi de laborator), în clinica universitară în care s-a iniţiat acest tip de tratament.”