

”Protocol terapeutic corespunzător poziției 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. Indicația terapeutică:

- **Vutrisiranum** este indicat pentru **tratamentul amiloidozei ereditare mediate de transtiretină (amiloidoză hATTR) la pacienții adulți cu polineuropatie stadiul 1 sau 2.**
- **Vutrisiranum** este un acid ribonucleic dublu catenar cu interferență redusă (siRNA) stabilizat chimic, care țintește în mod specific ARN-ul mesager (ARNm) al transtiretinei variante și de tip sălbatic (TTR) și care 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 în tratament

II.1 Criterii de includere în tratament

Inițierea tratamentului cu Vutrisiranum se va face după stabilirea cu certitudine a diagnosticului în centre cu expertiză în managementul amiloidozei hATTR (neurologie sau/si hematologie), prin examen clinic și de laborator (examenul neuroelectrofiziologic efectuat de către un medic neurolog care are competența oficială în acest domeniu de explorări, este obligatoriu)

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, condițiile de scădere a dozelor:

Doza recomandată de Vutrisiranum 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 trebuie luată exclusiv de medic, 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, seringă 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 pacienții cu indicația terapeutică până la toxicitate semnificativă sau retragerea consimțământului;

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

- **Cel puțin la 6 luni, medicul din teritoriu va trimite pacientul la control periodic pentru monitorizare clinică (și, după caz și de laborator), în clinica universitară unde s-a inițiat 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 eficiente.

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 eficiente. 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

Inițierea tratamentului cu Vutrisiranum se va face numai după stabilirea diagnosticului de certitudine de polineuropatie simptomatică determinată de amiloidoza cu transtiretină la pacienții adulți (peste 18 ani), într-o clinică universitară de Neurologie sau/și de Hematologie, de către un medic primar/specialist neurolog sau hematolog, prin examen clinic și de laborator (examenul neuroelectrofiziologic efectuat de către un medic neurolog, care are competență oficială în acest domeniu de explorări, este obligatoriu).

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

Continuarea tratamentului se poate face prin unitățile 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 puțin la 6 luni, sau la nevoie, medicul din teritoriu va trimite pacientul la control periodic pentru monitorizare clinică (și, după caz și de laborator), în clinica universitară în care s-a inițiat acest tip de tratament.”