DCI ALIROCUMABUM

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 76, cod (C10AX14): DCI ALIROCUMABUM

I. Indicaţie terapeutică

Adulţi cu hipercolesterolemie primară (familială heterozigotă şi non-familială) sau cu dislipidemie mixtă, precum și la copii și adolescenți cu vârsta de 8 ani și peste cu hipercolesterolemie familială heterozigotă (HFhe), ca adjuvant la regimul alimentar:

- în asociere cu o statină sau cu o statină împreună cu alte terapii hipolipemiante la pacienţi la care nu a fost posibilă obținerea valorilor ţintă ale LDL-colesterolului cu o statină administrată în doza maximă tolerată, sau
- în monoterapie sau în asociere cu alte terapii hipolipemiante la pacienţi cu intoleranţă la statine sau la care este contraindicată administrarea de statine.

II. Criterii de includere:

1. Copii și adolescenți (vârsta ≥ 8 ani) cu hipercolesterolemie familială heterozigotă (Hfhe),
2. Adulţi (vârsta $\geq$ 18 ani) cu hipercolesterolemie primară (familială heterozigotă şi non-familială) sau dislipidemie mixtă primară.
3. Ca adjuvant la dietă:
   - în asociere cu o statină sau cu o statină împreună cu alte terapii hipolipidemiante la pacienţi la care nu a fost posibilă obţinerea valorilor ţintă ale LDL-colesterolului cu o statină administrată în doză maximă tolerată, sau
   - în monoterapie sau în asociere cu alte terapii hipolipidemiante la pacienţi cu intoleranţă la statine sau la care este contraindicată administrarea de statine.

Diagnosticul de hipercolesterolemie şi dislipidemie mixtă primară se confirmă după excluderea cauzelor secundare pe baza tabloului clinic şi explorărilor paraclinice, după caz: diabet zaharat cu deficit sever de insulină (profilul lipidic va fi reevaluat după optimizarea controlului glicemic), consum de alcool, sindrom nefrotic, boală cronică de rinichi în stadii avansate, hipotiroidism, ciroză biliară primitivă sau alte boli hepatice colestatice, utilizarea de medicamente cu potenţial de inducere a unor dislipidemii secundare care se vor opri pentru excluderea lor drept cauză doar în măsura în care este posibil şi bilanţul lipidic va fi reevaluat.

III. Doze şi mod de administrare

Doza iniţială uzuală de alirocumabum la pacienții adulți este de 75 mg (1 injecție a 75 mg), administrată o dată la interval de 2 săptămâni, o doză de 150 mg (1 injecție a 150 mg) administrată o dată la interval de 2 săptămâni, sau 300 mg (1 injecție a 300 mg sau consecutiv 2 injecții a 150 mg) o dată la interval 4 săptămâni (lunar), administrate subcutanat. Oricare din cele trei doze pot fi utilizate pentru inițierea tratamentului.

Pentru copii și adolescenți, doza se stabilește în funcție de greutatea corporala:

Greutatea corporală	**Doza recomandată**	**Doza recomandată pentru scaderea suplimentară a LDL colesterol**

Mai puțin de 50kg	150 mg o data la 4 saptămâni (lunar)	75 mg o data la 2 saptămâni
Mai mult de 50 kg	300 mg o data la 4 saptămâni (lunar)	150 mg o data la 2 saptămâni

Doza de alirocumabum va fi stabilită individual de medicul cardiolog, internist, pediatru sau diabetolog, în funcţie de caracteristicile pacientului, cum sunt valoarea LDL-colesterolului la momentul iniţierii tratamentului cu alirocumabum, obiectivul de LDL-colesterol decis în funcţie de riscul cardiovascular specific al pacientului şi răspunsul acestuia la tratament.

Valorile lipidelor pot fi evaluate după 4 până la 8 săptămâni de la iniţierea sau ajustarea tratamentului, iar dozele pot fi ajustate corespunzător (crescute sau scăzute). Dacă este necesară scăderea suplimentară a valorilor LDL-colesterolului la pacienţi trataţi cu doze de 75 mg administrate o dată la interval de 2 săptămâni sau 300 mg o dată la interval de 4 săptămâni (lunar), doza poate fi ajustată până la doza maximă de 150 mg administrată o dată la interval de 2 săptămâni.

Ţintele recomandate pentru LDL-colesterol sunt:

ADULȚI

Categorie de Risc CV	Criterii	Țintă LDL-C
RISC EXTREM	– Pacienți cu BCVAS care prezintă evenimente vasculare recurente în timpul tratamentului cu statină în doză maximă tolerată – Pacienți cu boală arterială polivasculară (ex. coronariană și periferică)	< 1,0 mmol/L (< 40 mg/dL) ȘI reducere ≥ 50% din valoarea pre-tratament
RISC FOARTE CRESCUT	Persoane care prezintă oricare dintre următoarele: – Boală cardiovasculară aterosclerotică (BCVAS) documentată, fie clinic, fie fără echivoc la imagistică. BCVAS documentată include antecedente de SCA(infarct miocardic sau angină instabilă), sindroame coronariene cronice, revascularizare coronariană (PCI, CABG și alte proceduri de revascularizare arterială), accident vascular cerebral și AIT, precum și boală arterială periferică. BCVAS documentată fără echivoc la imagistică include acele constatări cunoscute ca predictive pentru evenimente clinice, precum placa semnificativă la angiografia coronariană sau la CT, ori la ecografia carotidiană sau femurală, sau un scor CAC marcat crescut la CT – Diabet zaharat cu afectare a organelor țintă, sau cel puțin trei factori de risc majori, sau debut precoce al DZ tip 1 cu durată lungă (>20 ani) – Boală cronică de rinichi severă (eGFR <30 mL/min/1,73 m²) – SCORE2 sau SCORE2-OP calculat ≥20% pentru riscul la 10 ani de boală cardiovasculară fatală sau non-fatală – Hipercolesterolemie familială cu BCVAS sau cu un alt factor de risc major	< 1,4 mmol/L (< 55 mg/dL) ȘI reducere ≥ 50% din valoarea pre-tratament
RISC CRESCUT	Persoane cu oricare dintre următoarele: – Factori de risc individuali semnificativ crescuți, în special CT >8 mmol/L (>310 mg/dL), LDL-C >4,9 mmol/L (>190 mg/dL) sau TA ≥180/110 mmHg – Pacienți cu HF fără alți factori majori de risc – Pacienți cu DZ fără afectare a organelor țintă, cu durată a DZ ≥10 ani sau un alt factor suplimentar de risc – BCR moderată (eGFR 30–59 mL/min/1,73 m²) – SCORE2 sau SCORE2-OP calculat ≥10% și <20% pentru riscul la 10 ani de BCV fatală sau non-fatală	< 1,8 mmol/L (< 70 mg/dL) ȘI reducere ≥ 50% din valoarea pre-tratament

RISC MODERAT	Persoane cu oricare dintre următoarele: – Pacienți tineri (DZ1 <35 ani; DZ2 <50 ani) cu durată a DZ <10 ani, fără alți factori de risc – SCORE2 sau SCORE2-OP calculat ≥2% și <10% pentru riscul la 10 ani de BCV fatală sau non-fatală	< 2,6 mmol/L (< 100 mg/dL)
RISC SCĂZUT	– SCORE2 sau SCORE2-OP calculat <2% pentru riscul la 10 ani de boală cardiovasculară fatală sau non-fatală	< 3,0 mmol/L (< 116 mg/dL)

COPII și ADOLESCENȚII cu hipercolesterolemie familială heterozigotă

Conform criteriilor ESC/EAS bazate pe valorile LDL-colesterolului:

1. La copiii cu antecedente familiale de colesterol crescut sau boală coronariană prematură, pragul diagnostic acceptat este ≥4,0 mmol/L (≥160 mg/dL).

2. Dacă unul dintre părinți prezintă un defect genetic cunoscut, pragul diagnostic pentru copil este ≥3,5 mmol/L (≥130 mg/dL).

Ținta LDL-colesterol
- LDL-colesterol <130 mg/dL la copii cu vârsta ≥ 10 ani
- 50% reducere față de valoarea pre-tratament la copii 8-10 ani.

Durata tratamentului este pe termen nedefinit (pe toată durata vieţii), cu excepţia situaţiilor în care apare intoleranţă, contraindicaţii.

Alirocumabum se administrează sub formă de injecţie subcutanată la nivelul coapsei, abdomenului sau regiunii superioare a braţului.

Pentru a administra doza de 300 mg, fie se administrează doza unică de 300 mg sau se efectuează consecutiv două injecţii a câte 150 mg, în două locuri diferite de administrare.

Se recomandă alternarea locurilor de administrare a injecţiei la fiecare administrare. Alirocumabum nu trebuie administrat injectabil în zone cu boli sau leziuni cutanate active, cum sunt arsuri solare, erupţii cutanate, inflamaţii sau infecţii cutanate. Nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente injectabile în acelaşi loc de administrare a injecţiei.

Înainte de utilizare, alirocumabum trebuie lăsat să se încălzească de la sine până la temperatura camerei.

IV. Monitorizarea tratamentului

Până la stabilirea dozei optime (cea cu care se atinge ţinta de LDL-colesterol), monitorizarea profilului lipidic (colesterol total, HDL-colesterol, trigliceride, LDL-colesterol calculat sau determinat direct) se va face la 4 – 8 săptămâni.

După stabilirea dozei optime de alirocumabum, monitorizarea valorilor LDL colesterol-ului se va face iniţial la 6 luni de la ultima ajustare, apoi anual. Se va reajusta (scădea) doza de alirocumabum dacă valorile LDL colesterol scad sub 25 mg/dl.

Nu se recomandă monitorizarea de rutină a altor parametri biologici.

V. Contraindicaţii
Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

VI. Precauţii de administrare
Dacă apar semne sau simptome de reacţii alergice grave, trebuie întrerupt tratamentul cu alirocumabum şi iniţiat un tratament simptomatic adecvat.

Alirocumabum trebuie utilizat cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă renală severă (rata de filtrare glomerulară < 30 ml/min/1,73 m^2).

Alirocumabum trebuie utilizat cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.

VII. Întreruperea tratamentului
Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către medicul specialist care a iniţiat şi monitorizat tratamentul.

VIII. Prescriptori
Iniţierea, monitorizarea şi continuarea tratamentului se va face de către medicul diabetolog cardiolog, pediatru sau internist precum şi cu posibilitatea continuării de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.”