

DCI ALIROCUMABUM

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

I. Indicație terapeutică

Adulți cu hipercolesterolemie primară (familială heterozigotă și 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 hipolipemiente la pacienți la care nu a fost posibilă obținerea valorilor țintă ale LDL-colesterolului cu o statină administrată în doza maximă tolerată, sau
- în monoterapie sau în asociere cu alte terapii hipolipemiente la pacienți cu intoleranță 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. Adulți (vârsta ≥ 18 ani) cu hipercolesterolemie primară (familială heterozigotă și non-familială) sau dislipidemie mixtă primară.
3. Ca adjuvant la dietă:
 - în asociere cu o statină sau cu o statină împreună cu alte terapii hipolipidemiente la pacienți la care nu a fost posibilă obținerea valorilor țintă ale LDL-colesterolului cu o statină administrată în doză maximă tolerată, sau
 - în monoterapie sau în asociere cu alte terapii hipolipidemiente la pacienți cu intoleranță la statine sau la care este contraindicată administrarea de statine.

Diagnosticul de hipercolesterolemie și dislipidemie mixtă primară se confirmă după excluderea cauzelor secundare pe baza tabloului clinic și 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 colestactice, utilizarea de medicamente cu potențial de inducere a unor dislipidemii secundare care se vor opri pentru excluderea lor drept cauză doar în măsura în care este posibil și bilanțul lipidic va fi reevaluat.

III. Doze și mod de administrare

Doza inițială 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 corporală:

Greutatea corporală	Doza recomandată	Doza recomandată pentru scăderea suplimentară a LDL colesterol

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

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

Valorile lipidelor pot fi evaluate după 4 până la 8 săptămâni de la inițierea sau ajustarea tratamentului, iar dozele pot fi ajustate corespunzător (crescute sau scăzute). Dacă este necesară scăderea suplimentară a valorilor LDL-colesterolului la pacienți tratați 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.

Țintele 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 $\geq$ 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 $\geq$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 $\geq$ 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 $\geq$180/110 mmHg - Pacienți cu HF fără alți factori majori de risc - Pacienți cu DZ fără afectare a organelor țintă, cu durată a DZ $\geq$10 ani sau un alt factor suplimentar de risc - BCR moderată (eGFR 30–59 mL/min/1,73 m²) - SCORE2 sau SCORE2-OP calculat $\geq$10% și <20% pentru riscul la 10 ani de BCV fatală sau non-fatală	< 1,8 mmol/L (< 70 mg/dL) ȘI reducere $\geq$ 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 $\geq 2\%$ 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 $\geq 4,0$ mmol/L (≥ 160 mg/dL).
2. Dacă unul dintre părinți prezintă un defect genetic cunoscut, pragul diagnostic pentru copil este $\geq 3,5$ 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 vieții), cu excepția situațiilor în care apare intoleranță, contraindicații.

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

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

Se recomandă alternarea locurilor de administrare a injecției la fiecare administrare. Alirocumabum nu trebuie administrat injectabil în zone cu boli sau leziuni cutanate active, cum sunt arsuri solare, erupții cutanate, inflamații sau infecții cutanate. Nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente injectabile în același loc de administrare a injecției.

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 ținta 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 inițial 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. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

VI. Precauții de administrare

Dacă apar semne sau simptome de reacții alergice grave, trebuie întrerupt tratamentul cu alirocumabum și inițiat un tratament simptomatic adecvat.

Alirocumabum trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență renală severă (rata de filtrare glomerulară $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Alirocumabum trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

VII. Întreruperea tratamentului

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist care a inițiat și monitorizat tratamentul.

VIII. Prescriptori

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