



## **RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE**

### **DCI: ALIROCUMABUM**

**INDICAȚIE:** *este indicat la adulți cu hipercolesterolemie primară (familiară heterozigotă și non-familiară) 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 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 hipolipemiante la pacienți cu intoleranță la statine sau la care este contraindicată administrarea de statine*

**Data depunerii dosarului**

**06.11.2024**

**Număr dosar**

**34957**

**Recomandare:** *actualizare protocol terapeutic prin adăugarea unui grup populațional nou reprezentat de copii și adolescenți cu vârsta de 8 ani și peste cu hipercolesterolemie familială heterozigotă (HFhe)*



## 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: ALIROCUMABUM

1.2. DC: Praluent 75 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Praluent 150 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Praluent 300 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

1.3. Cod ATC: C10AX14

1.4. Data eliberării APP: 23 Septembrie 2015

1.5. Deținătorul de APP: Sanofi Winthrop Industrie, Franța

1.6. Tip DCI: DCI cunoscut

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

<b>Forma farmaceutică</b>	soluție injectabilă
<b>Concentrația</b>	75 mg/ml; 150 mg/ml
<b>Calea de administrare</b>	subcutanat
<b>Mărimea ambalajului</b>	Praluent 75 mg: cutie cu 2 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute x 1 ml Praluent 150 mg: cutie cu 2 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute x 1 ml Praluent 300 mg: cutie cu 1 stilou injector (pen) preumplut x 2ml

1.8. Preț conform O.M.S nr. 5994/2024 actualizat, Publicat în M.Of. Nr. 1.284 din 19 decembrie 2024.

<b>Medicament</b>	Praluent 75 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut	Praluent 150 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut	Praluent 300 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
<b>Prețul cu amănuntul pe ambalaj (RON)</b>	1.900, 82 RON	1.900, 82 RON	1.944,56 RON
<b>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (RON)</b>	950,41 RON	950,41 RON	1.944,56 RON

1.9. Indicații terapeutice și dozele de administrare conform RCP:

Indicație:

Hipercolesterolemie primară și dislipidemie mixtă



Praluent este indicat la 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 hipolipemiante 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 hipolipemiante la pacienți cu intoleranță la statine sau la care este contraindicată administrarea de statine.

### **Doza**

#### **Adulți**

Înainte de inițierea administrării de alirocumab, trebuie excluse cauzele de hiperlipidemie secundară sau dislipidemie mixtă secundară (de exemplu sindrom nefrotic, hipotiroidie).

Doza inițială uzuală de alirocumab este de 75 mg, administrată subcutanat o dată la interval de 2 săptămâni. La pacienții care necesită scăderi mai ample ale valorii LDL-colesterolului (>60%), tratamentul poate fi inițiat cu o doză de 150 mg administrată subcutanat o dată la interval de 2 săptămâni, sau 300 mg o dată la interval de 4 săptămâni (lunar).

Doza de alirocumab poate fi stabilită individual, în funcție de caracteristicile pacientului, cum sunt valoarea LDL-colesterolului la momentul inițial, obiectivul terapeutic și răspunsul 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 doza de 75 mg administrată o dată la interval de 2 săptămâni sau cu doza de 300 mg administrată 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.

HFhe la copii și adolescenți cu vârsta de 8 ani și peste

Greutatea corporală a pacienților	Doză recomandată	Doza recomandată dacă este necesar scăderea suplimentară a LDL-C*
Mai puțin de 50 kg	150 mg o dată la 4 săptămâni	75 mg o dată la 2 săptămâni
50 kg sau mai mult	300 mg o dată la 4 săptămâni	150 mg o dată la 2 săptămâni

\* Nivelurile de lipide pot fi evaluate la 8 săptămâni după inițierea tratamentului sau stabilirea dozelor, iar doza poate fi ajustată corespunzător.

#### **Doza omisă**

Dacă o doză a fost omisă, doza trebuie administrată cât mai curând posibil și, ulterior, administrarea dozelor trebuie reluată conform schemei inițiale.

#### **Grupe speciale de pacienți**

##### **Vârstnici**



Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

#### ***Insuficiență hepatică***

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență hepatică severă, nu sunt disponibile date.

#### ***Insuficiență renală***

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență renală severă, sunt disponibile date limitate.

#### ***Greutate corporală***

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de greutatea pacientului.

#### ***Copii și adolescenți***

Siguranța și eficacitatea Praluent la copii cu vârsta sub 8 ani nu au fost stabilite. Nu există date disponibile.

#### ***Mod de administrare***

Administrare subcutanată.

Alirocumabul se administrează sub formă de injecție subcutanată la nivelul coapsei, abdomenului sau regiunii superioare a brațului. Fiecare stilou injector (pen) preumplut sau seringă preumplută este destinată unei singure utilizări. Pentru a administra doza de 300 mg, trebuie administrată o injecție a 300 mg sau, consecutiv, două injecții a câte 150 mg, în două locuri diferite de administrare. Se recomandă alternarea locurilor de administrare a injecției la fiecare administrare. Alirocumabul nu trebuie administrat injectabil în zone cu boli sau leziuni cutanate active, cum sunt arsuri solare, erupții cutanate, inflamații sau infecții cutanate. Alirocumabul nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente injectabile în același loc de administrare a injecției.

#### ***Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului***

Înainte de utilizare soluția trebuie lăsată să se încălzească la temperatura camerei.

#### ***Copii și adolescenți cu vârsta de 8 ani și peste***

La adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste se recomandă ca Praluent să fie administrat de către sau sub supravegherea unui adult. La copii cu vârsta sub 12 ani, Praluent trebuie administrat de către persoana care îi îngrijește.

#### ***Adulți***

Este posibil fie ca pacienții adulți să își administreze singuri alirocumab, fie ca alirocumabul să le fie administrat de către persoana care îi îngrijește, după ce un profesionist din domeniul sănătății le-a oferit îndrumări cu privire la tehnica adecvată de administrare a injecției subcutanate.

#### **Mecanism de acțiune**

Alirocumabul este un anticorp monoclonal de tip IgG1 uman complet, care se fixează cu afinitate și specificitate ridicate pe proprotein-convertaza subtilizină/kexină de tip 9 (PCSK9). PCSK9 se fixează pe receptorii lipoproteinelor



cu densitate mică (R-LDL) de la suprafața hepatocitelor, pentru a favoriza degradarea R-LDL la nivel hepatic. R-LDL este receptorul principal pentru eliminarea LDL circulante; prin urmare, scăderea nivelurilor R-LDL sub acțiunea PCSK9 determină creșterea valorilor plasmatiche ale LDL-colesterolului. Prin inhibarea fixării PCSK9 pe R-LDL, alirocumabul crește numărul de R-LDL disponibili pentru eliminarea LDL, scăzând astfel valorile LDL-colesterolului.

## PRECIZĂRI DETM

Compania Sanofi România SRL ca reprezentant al deținătorului autorizației de punere pe piață a solicitat evaluarea documentației depuse conform criteriilor de evaluare corespunzătoare *Tabelului nr. 1: „Criterii de adăugare a unei DCI compensate”* din OMS nr. 861/2014 actualizat, pentru adăugarea în cadrul indicației rambursate corespunzătoare DCI ALIROCUMABUM: *„Alirocumab este indicat la adulți cu hipercolesterolemie primară (familială heterozigotă și non-familială) sau cu dislipidemie mixtă, ca adjuvant la regimul alimentar:*

*- în asociere cu o statină sau cu o statină împreună cu alte terapii hipolipemiante 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 hipolipemiante la pacienți cu intoleranță la statine sau la care este contraindicată administrarea de statine”, a unui nou grup populațional reprezentat de pacienții copii și adolescenți cu vârsta mai mare de 8 ani și peste cu hipercolesterolemie familială heterozigotă (HFhe).*

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr.720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, actualizată, medicamentul cu DCI ALIROCUMABUM este inclus în *Sublista C: DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, SECȚIUNEA SECȚIUNEA C1 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință, G22: Boli endocrine și metabolice, poziția nr. 15 și adnotat cu simbolul „\*\*Ω”.*

### NOTĂ:

Tratamentul cu medicamentele corespunzătoare DCI-urilor notate cu „\*\*” se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății.

Tratamentul cu medicamentele corespunzătoare DCI-urilor notate cu „Ω” se efectuează în baza contractelor cost-volum încheiate.

Protocolul terapeutic aferent medicamentului cu DCI ALIROCUMABUM aprobat prin OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat este redat în cele ce urmează:

**„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 76 cod (C10AX14): DCI ALIROCUMABUM**

### I. Indicații și criteriile de includere

**Adulți (vârsta  $\geq 18$  ani) cu hipercolesterolemie primară (familială heterozigotă și non-familială) și dislipidemie mixtă primară**

**Alirocumab este indicat la adulți cu hipercolesterolemie primară (familială heterozigotă și non-familială) sau cu dislipidemie mixtă, ca adjuvant la dietă:**

- în asocieri cu o statină sau cu o statină împreună cu alte terapii hipolipidemiante 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 asocieri cu alte terapii hipolipidemiante 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.

### II. Doze și mod de administrare

Doza inițială uzuală de alirocumab este de 75 mg, administrată subcutanat o dată la interval de 2 săptămâni. La pacienții care necesită scăderi mai ample ale valorii LDL-colesterolului ( $> 60\%$ ), tratamentul poate fi inițiat cu o doză de 150 mg administrată subcutanat o dată la interval de 2 săptămâni, sau 300 mg o dată la interval 4 săptămâni (lunar).

Doza de alirocumab va fi stabilită individual de medicul cardiolog, internist sau diabetolog, în funcție de caracteristicile pacientului, cum sunt valoarea LDL-colesterolului la momentul inițierii tratamentului cu alirocumab, 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:

Clase de risc		Ținta de LDL-colesterol
<b>RCV foarte crescut</b>	Indivizi cu cel puțin una din următoarele: <ul style="list-style-type: none"> <li>• BCV aterosclerotică documentată clinic sau imagistic inechivoc. BCV <math>\geq 50\%</math> din valoarea pre-tratament aterosclerotică documentată clinic include SCA (IMA sau angină instabilă), angina stabilă, proceduri de revascularizare coronariană, AVC și AIT și BAP. BCV documentată imagistic include plăci semnificative (<math>&gt; 50\%</math> stenoză) la coronarografie sau CT cardiac sau ultrasonografia arterelor carotide.</li> <li>• DZ cu afectare de organ țintă sau <math>\geq 3</math> FR majori sau DZ tip 1 și durata <math>&gt; 20</math> de ani</li> <li>• BRC severă (RFGe <math>&lt; 30</math> mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)</li> <li>• Hipercolesterolemie familială cu BCV sau alt FR major</li> <li>• SCORE <math>\geq 10\%</math>.</li> </ul>	$< 55$ mg/dl și reducerea cu $\geq 50\%$ din valoarea pre-tratament
<b>RCV crescut</b>	Indivizi cu: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nivel marcat crescut al unui factor de risc, în mod particular valorile <math>\geq 50\%</math> din valoarea pre-colesterolului <math>&gt; 310</math> mg/dL sau LDL colesterol <math>&gt; 190</math> mg/dL sau TA <math>\geq 180/110</math> mmHg</li> <li>• Hipercolesterolemie familială fără alt FR major</li> <li>• Pacienții cu DZ cu durata <math>\geq 10</math> ani, fără afectare de organ-țintă și cu FR adiționali</li> </ul>	$< 70$ mg/dl și reducerea cu $\geq 50\%$ din valoarea pre-tratament



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BRC moderată (RFG<sub>e</sub> = 30 - 59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)</li> <li>• SCORE ≥ 5% și &lt; 10%</li> </ul>	
<b>RCV moderat</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacienți cu DZ tineri (&lt; 35 ani în DZ tip 1, &lt; 50 ani în DZ tip 2), cu durata &lt; 10 ani și fără FR adiționali</li> <li>• SCORE ≥ 1% și &lt; 5%</li> </ul>	< 100 mg/dl
<b>RCV scăzut</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SCORE &lt; 1%</li> </ul>	< 115 mg/dl

Durata tratamentului este pe termen nedefinit (pe toată durata vieții), cu excepția situațiilor în care apare intoleranță, contraindicații.

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

Pentru a administra doza de 300 mg, 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. Alirocumab 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, Alirocumab trebuie lăsat să se încălzească de la sine până la temperatura camerei.

### III. 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 alirocumab, monitorizarea valorilor LDL colesterol-ului se va face inițial la 6 luni de la ultima ajustare, apoi anual. Se va reajusta (scădea) doza de alirocumab dacă valorile LDL colesterol scad sub 25 mg/dl.

Nu se recomandă monitorizarea de rutină a altor parametri biologici.

### IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

### V. Precauții de administrare

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

Alirocumab trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență renală severă (rata de filtrare glomerulară < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

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

### VI. 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.

### VII. Prescriptori

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

## 2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNUI DCI COMPENSAT

Conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 861/2014 actualizat, **adăugarea** este definită ca *inclusiunea în cadrul aceleași indicații a unei alte concentrații, a altei forme farmaceutice, a unui **segment populațional nou**,*

modificarea liniei de tratament, includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale[...]

Criteriile pentru adăugarea unui DCI compensat sunt redată în Tabelul nr. 1 din OMS 861/2014 actualizat:

**Tabelul nr. 1 - Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate**

Nr. crt.	Criterii	Detalii
1.	<b>Crearea adresabilității pentru pacienți</b>	<i>Se va arăta cum se va rezolva prin adăugare lipsa accesului la tratament, complianța la tratament a unor categorii de pacienți, segmente populaționale sau stadii de boală.</i>
2.	<b>Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie</b>	<i>Este necesară pentru a demonstra utilizarea produsului pe scară largă în cel puțin trei state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie și menținerea unei abordări unitare.</i>
3.	<b>Analiza de impact financiar</b>	<i>Se va calcula conform metodologiei din anexa nr. 2 la ordin.</i>

Notă:

1. „Pentru situațiile de adăugare pentru o altă concentrație sau o altă formă farmaceutică aferentă medicamentului deja evaluat, care se utilizează în cadrul aceleiași indicații cu concentrația sau forma farmaceutică deja evaluată, raportul pozitiv de evaluare se emite doar pentru situațiile în care prin această adăugare impactul este negativ sau neutru. În acest caz, comparatorul este medicamentul cu concentrația sau forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.”

2. „În vederea emiterii deciziei de **adăugare** în Listă de către ANMDMR, pentru un **segment sau grup populațional nou**/pentru modificarea liniei de tratament/includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, **trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 și 2 din tabelul nr. 1**, iar pentru situația descrisă la pct. 1, doar criteriul prevăzut la nr. crt. 3 din tabelul nr. 1.”

### 2.1 Crearea adresabilității pentru pacienți

Hipercolesterolemia familială, care include forme heterozigote și homozigote, este o afecțiune genetică a metabolismului lipidic caracterizată prin niveluri crescute de LDL colesterol (LDL-C) care conduc la ateroscleroză prematură și boală cardiovasculară.

Hipercolesterolemia familială heterozigotă este cea mai frecventă formă de hipercolesterolemie familială, prevalența acesteia fiind între 1/200 și 1/250. În ciuda prevalenței sale mari HFhe rămâne în mare parte subdiagnosticată și subtratată. În lipsa unui consens asupra metodelor de detectare sau screening se estimează că mai puțin de 5% dintre persoanele potențial afectate au fost diagnosticate. În multe cazuri diagnosticul de hipercolesterolemie se pune tardiv, începând în medie cu vârsta de 44 de ani.





Hipercolesterolemia familială poate fi provocată de mutațiile a cel puțin 3 gene care codifică proteinele implicate în eliminarea hepatică a LDL-C. Cele mai frecvente cauze ale HF sunt variantele patogene ale genei receptorului pentru LDL (LDL-R) care elimină LDL-C din circulație. Mai rare sunt variantele patogene ale genei care codifică proteina Apo B, componentul principal al LDL-ului, cu rol în reglarea sintezei și metabolismului colesterolului. De asemenea, în cazuri rare apar mutații la nivelul genei care codifică proteina PCSK9, cu supraexpresia/creșterea activității proproteinei convertaza subtilisin/kexin 9 (PCSK9) o enzimă care țintește receptorii LDL pentru degradare, cu distrugerea crescută a LDL-R și astfel cu reducerea capacității ficatului de a elimina din sânge LDL-C. Au fost observate mutații rare la nivelul LDLRAP1, care codifică sinteza unei proteine care ajută la eliminarea colesterolului din sânge și care interacționează cu LDL-R sau STAP1. În toate aceste cazuri mutațiile au ca rezultat o acumulare de LDL-C în plasmă încă de la naștere și dezvoltarea ulterioară a xantoamelor tendinoase, xantelasmelor, ateroamelor și a bolilor cardiovasculare. Testarea genetică este utilă în diagnosticul hipercolesterolemiei familiale heterozigote, dar este limitată de faptul că există pacienți care au HF manifestată clinic, dar care nu au o bază genetică cunoscută pentru HFhe. Cinci până la 30% din cazurile de HF fenotipică pot apărea din cauza unor mutații neidentificate ale genelor sau pot avea o cauză poligenă.

Hipercolesterolemia familială este răspunzătoare de dezvoltarea consecințelor cardiovasculare care pot apărea încă din copilărie. Chiar dacă evenimentele cardiovasculare sunt rare în copilărie, copiii cu HFhe prezintă deja modificări funcționale și morfologice ale pereților vaselor, așa cum se ilustrează printr-o afectare a FMD (dilatare mediată de flux) a arterei brahiale și o creștere a CIMT (grosime intima-media carotidiană), cu o rată de progresie a CIMT aproape dublă față de cea observată la cei neafecțați. Ambii markeri sunt reprezentativi pentru boala vasculară aterosclerotică și indică faptul că procesul aterosclerotic a fost deja inițiat la începutul copilăriei. Există dovezi că leziunile de ateroscleroză pe care le prezintă adulții încep încă din copilărie și sunt progresive pe toată durata vieții. Aceste constatări sugerează că pentru a fi eficace în prevenirea bolii coronariene, prevenția prin scăderea LDL-C trebuie să înceapă cu mulți ani înainte de apariția simptomelor.

Din cauza riscului ridicat de progresie la boală cardiovasculară clinică prematură, ghidurile pediatrie recomandă scăderea LDL-C și ținte specifice ale nivelului de lipide în rândul copiilor și adolescenților cu HFhe. Un nivel LDL-C de <130 mg/dL (3,37 mmol/L) este considerat acceptabil și <110 mg/dL (2,84 mmol/L) este ideal pentru copiii cu HFhe sau atingerea unei reduceri  $\geq 50\%$  a LDL-C.

Conform recomandărilor din 2019 ale Societății Europene de Cardiologie (ESC) și ale Societății Europene de Ateroscleroză (EAS), diagnosticul de hipercolesterolemie familială la copii se bazează pe prezența următoarelor elemente: concentrații mari de LDL-C în sânge, părinți cu HF, antecedente de accidente vasculare familiale timpurii, depozite extravasculare de colesterol (în special xantoame tendinoase) și/sau teste genetice pozitive. La copiii cu antecedente familiale de hipercolesterolemie sau boală coronariană prematură, pragul de diagnostic poate fi setat la

un nivel de LDL-C de 1,60 g/L (4,0 mmol/L). Când un părinte are o anomalie genetică cunoscută, pragul de diagnostic pentru copil poate fi setat la un nivel de LDL-C de 1,30 g/L (3,5 mmol/L).

Pentru a reduce nivelul LDL-C, a îmbunătăți funcția endotelială, a atenua dezvoltarea aterosclerozei și pentru a preveni apariția bolii coronariene, ghidul ESC/EAS din 2019 recomandă implementarea măsurilor igienico-dietetice la o vârstă fragedă și inițierea tratamentului cu statine de la vârsta de 8-10 ani. Terapia cu statine trebuie inițiată la cea mai mică doză recomandată, iar doza trebuie crescută în funcție de răspunsul și toleranța pacientului pentru atingerea obiectivelor terapeutice de LDL-C. La copiii cu vârsta peste 10 ani, obiectivul este un nivel de LDL-C sub 3,5 mmol/L (< 135 mg/dL), iar la copiii sub 10 ani, scopul este de a obține o reducere mai mare sau egală cu 50% în nivelurile de LDL-C.

Terapiile disponibile pentru copiii cu HFhe pentru scăderea nivelului lipidelor includ:

- Statine (comprimate orale): statinele au fost aprobate pentru tratamentul copiilor cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani cu HFhe. Conform ghidului 2019 ESC/EAS pentru gestionarea dislipidemiilor, tratamentul cu statine (în combinație cu o dietă sănătoasă) trebuie luat în considerare la copii > 8 ani. Tratamentul cu statine trebuie început cu doze mici, iar doza trebuie crescută pentru atingerea scopurilor terapeutice. Scopul terapeutic la copiii cu vârsta >10 ani este o valoare LDL-C <3,5 mmol/L (<135 mg/dL) și la vârste mai mici o reducere >50% a LDL-C.

- Inhibitori PCSK9: evolocumab (aprobat pentru tratamentul copiilor cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani cu HFhe).

- Ezetimib (comprimate orale): ezetimibul nu este indicat pentru populația pediatrică cu HFhe. Conform RCP Ezetrol (ezetimib), siguranța și eficacitatea ezetimib la copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani nu au fost stabilite, deși au fost evaluate într-un studiu clinic placebo controlat de 12 săptămâni, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

- Afereza este o opțiune de tratament non-farmacologic; un singur tratament reduce LDL-C cu 55%-70% comparativ cu nivelurile de dinainte de tratament, dar are o disponibilitate limitată. De asemenea, se realizează doar reducerea temporară a LDL-C.

Unii pacienți, în special cei cu LDL-C ridicat, nu pot atinge nivelurile recomandate de LDL-C. De asemenea mulți pacienți cu HF nu pot atinge obiectivele recomandate, în ciuda utilizării dozelor maxime de statină (în combinație cu ezetimib), subliniind și mai mult necesitatea unor opțiuni de tratament suplimentare eficiente și bine tolerate pentru această patologie lentă și progresivă, inclusiv la pacienții pediatrici necontrolați.

*Eficacitatea și siguranța alirocumabului pentru tratamentul hipercolesterolemiei familiale heterozigote (HFhe) la copii și adolescenți*

Eficacitatea și siguranța alirocumabului pentru tratamentul hipercolesterolemiei familiale heterozigote (HFhe) la copii și adolescenți au fost evaluate la 153 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 8 și ≤17 ani cu HFhe într-un studiu multicentric de Fază-3. Acest studiu a constatat într-un tratament randomizat, în regim dublu-orb cu durata de 24 de

săptămâni, în care pacienții au primit placebo sau alirocumab. Acesta a fost urmat de un tratament în regim deschis cu alirocumab, cu durată de 80 de săptămâni. Pacienții trebuia să urmeze un regim alimentar cu conținut redus de grăsimi și să primească tratament de fond pentru scăderea lipidelor. Pacienții înrolați au fost randomizați în raport 2:1 pentru a se administra schema de tratament cu alirocumab 1Q2W sau 1Q4W și placebo. În schema de dozare Q4W, 79 de pacienți au primit o doză de 150 mg la GC (greutate corporală) <50 kg sau 300 mg la GC ≥50 kg. Titrarea creșterii dozei de alirocumab la 75 mg Q2W la GC <50 kg sau 150 mg Q2W la GC ≥50 kg a avut loc în săptămâna 12 la pacienții cu LDL-C ≥110 mg/dl.

**Perioada de tratament dublu-orb:**

Criteriul final principal de evaluare a eficacității în acest studiu a fost modificarea procentuală a LDL-C de la momentul inițial până în săptămâna 24. Datele sunt detaliate suplimentar în Tabelul 1. Valorile medii absolute ale LDL-C în săptămâna 24 au fost 2,847 mmol/l în grupul alirocumab și 4.177 mmol/l în grupul cu placebo în cohorta Q4W. Reducerile LDL-C au fost observate la prima evaluare de la momentul inițial în săptămâna 8 și s-au menținut pe parcursul celor 24 de săptămâni ale perioadei de tratament dublu-orb.

**Tabelul 1: Efectele tratamentului cu alirocumab și placebo la pacienții copii și adolescenți cu HFhe**

Modificarea procentuală medie față de momentul inițial în săptămâna 24 (în %)		
Schema de administrare a dozei Q4W		
	Placebo	Alirocumab
Număr de pacienți	N= 27	N= 52
LDL-C	-4,4	-38,2
Non-HDL-C	-3,7	-35,6
CT	-3,6	-34,6
ApoB	-3,6	-34,3

LDL= colesterol din lipoproteinele cu densitate mică; HDL-C = colesterol din lipoproteinele cu densitate mare;

CT = colesterol total;

ApoB = apolipoproteina B. Toate valorile p ajustate <0,0001.

**Perioada de tratament în regim deschis:**

În total 74 de pacienți din cohorta Q4W au participat la un studiu deschis cu un singur braț de tratament, cu durată de 80 de săptămâni. Doza inițială a fost doza de alirocumab selectată pentru perioada de tratament dublu-orb, în funcție de greutatea corporală și regimul de dozare. Doza poate fi titrată în sens crescător și descrescător de către investigatori având la bază evaluarea medicală a pacienților. Modificarea medie procentuală a LDL-C față de momentul inițial (randomizarea în perioada tratamentului în regim dublu-orb) a fost -23,4% (4,7) în săptămâna 104. Modificarea procentuală medie față de momentul inițial până în săptămâna 104 a altor criterii finale de evaluare lipidice a fost: -21,5% (26,2) non-HDL-C, -17,8% (21,7) ApoB, -17,4% (19,9) CT.



Datele privind siguranța la această populație au fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al medicamentului la adulții cu HFhe.

### **Evaluări internaționale prezentate în scop informativ**

#### **HAS - Haute Autorité de Santé**

Comisia de Transparență, prin avizul adoptat la data de 29 Mai 2024 acordă un **beneficiu terapeutic important** pentru medicamentul Praluent pentru utilizarea acestuia în pediatrie, la copii și adolescenți începând cu vârsta de 8 ani cu hipercolesterolemie familială heterozigotă insuficient controlată (LDL-C >130 mg/dL) cu tratament oral hipolipemiant la doza maximă tolerată, pe lângă o dietă adecvată și:

- în asociere cu un tratament optimizat hipolipemiant;
- sau ca monoterapie în caz de contraindicație sau intoleranță la statine și la ezetimib.

*Locul în strategie terapeutică:* PRALUENT trebuie utilizat ca tratament de linia a treia la copiii și adolescenții cu vârsta de 8 ani și peste cu hipercolesterolemie familială heterozigotă insuficient controlată (LDL-C > 130 mg/dL) cu doza maximă tolerată de tratament oral pentru scăderea lipidelor, pe lângă măsurile igienico-dietetice adecvate și în asociere cu un tratament oral optimizat hipolipemiant.

PRALUENT poate fi utilizat în monoterapie la copiii și adolescenții cu vârsta de 8 ani și peste cu hipercolesterolemie familială heterozigotă numai în cazuri de contraindicație sau intoleranță dovedită atât la statine, cât și la ezetimib.

PRALUENT nu își are locul în strategia terapeutică pentru alte situații clinice acoperite de indicația prevăzută în RCP-ul aprobat, pentru populația pediatrică.

#### **IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen**

Concluzia raportului de evaluare nr. A23-136/12.03.2024 a fost că beneficiul adițional al terapiei cu alirocumab față de terapia de comparație adecvată, pentru copii și adolescenți cu vârsta de 8 ani și peste cu hipercolesterolemie familială heterozigotă unde opțiunile alimentare și medicamentoase pentru scăderea lipidelor nu au fost epuizate, nu este dovedit. Terapia de comparație adecvată este reprezentată de terapie medicamentoasă cu doza maximă tolerată de statine, inhibitori ai absorbției colesterolului, rășini schimbătoare de ioni. De asemenea beneficiul adițional al terapiei cu alirocumab față de terapia de comparație adecvată, pentru copii și adolescenți cu vârsta de 8 ani și peste cu hipercolesterolemie familială heterozigotă unde opțiunile alimentare și medicamentoase pentru scăderea lipidelor au fost epuizate, nu este dovedit. Terapia de comparație adecvată este reprezentată de evolocumab (de la vârsta de 10 ani) sau afereza ca ultimă soluție pentru cazurile refractare la tratamen), în asociere cu terapie hipolipemiantă dacă este necesar.

#### **G-BA - der Gemeinsame Bundesausschuss**

Decizia G-BA adoptată la data de 06 Iunie 2024 referitoare la terapia cu alirocumab pentru copii și adolescenți cu vârsta de 8 ani și peste cu hipercolesterolemie familială heterozigotă prevede că un beneficiu suplimentar nu este dovedit față de terapia de comparație adecvată precizată anterior.

#### **NICE - National Institute for Health and Care Excellence/ SMC - Scottish Medicines Consortium**

Pe site-urile Nice și SMC nu sunt publicate rapoarte de evaluare privind indicația medicamentului Praluent pentru copii și adolescenți cu vârsta de 8 ani și peste cu hipercolesterolemie familială heterozigotă.

### **2.2 Dovada compensării în statele membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie**

Compania Sanofi România SRL ca reprezentant al deținătorului autorizației de punere pe piață a declarat pe proprie răspundere că medicamentul Praluent este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9 (pentru segmentul populațional reprezentat de pacienții copii și adolescenți cu vârsta mai mare de 8 ani și peste cu hipercolesterolemie familială heterozigotă) în **5 state membre** ale Uniunii Europene după cum urmează: Cehia, Germania, Olanda, Spania, Suedia.

### **3. CONCLUZIE**

Conform OMS nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI ALIROCUMABUM** și **DC Praluent 75 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut; Praluent 150 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut; Praluent 300 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut**, pentru indicația „*Praluent este indicat la 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 hipolipemiante 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 hipolipemiante la pacienți cu intoleranță la statine sau la care este contraindicată administrarea de statine”, **întrunește criteriile de adăugare în Lista** care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, **SUBLISTA C: DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, SECȚIUNEA C1: DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, G22: Boli endocrine și metabolice.**



#### 4. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI ALIROCUMABUM și DC Praluent 75 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut; Praluent 150 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut; Praluent 300 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut, cu includerea în “Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 76 cod (C10AX14): DCI ALIROCUMABUM” din OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat a **grupului populațional reprezentat de pacienții copii și adolescenți cu vârsta mai mare de 8 ani și peste cu hipercolesterolemie familială heterozigotă**, în cadrul indicației rambursate: *“Alirocumab este indicat la adulți cu hipercolesterolemie primară (familială heterozigotă și non-familială) sau cu dislipidemie mixtă, ca adjuvant la dietă:*

*- în asociere cu o statină sau cu o statină împreună cu alte terapii hipolipidemiante 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 hipolipidemiante la pacienți cu intoleranță la statine sau la care este contraindicată administrarea de statine.”*

#### Referințe bibliografice:

1. Epar *Praluent*, INN-*alirocumab*
2. RCP *Praluent*, INN-*alirocumab*
3. Has *PRALUENT 75 mg, 150 mg, 300 mg*,
4. IQWiG *A23-136 - Alirocumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0*
5. G-BA *Beschluss*

Raport finalizat în data de: 23.01.2025

Director General DGIF  
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu