

CATES

**CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

**SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS
SE 25/2017**

Alirocumabe para o tratamento da dislipidemia

**Belo Horizonte
Agosto - 2017**

Faculdade de Farmácia - UFMG
Dep. de Farmácia Social
www.cates.org.br

UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS



2017. CCATES.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica.

Informações:

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E
EXCELÊNCIA EM SAÚDE - CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte - MG

Tel.: (31) 3409-6394

Home Page: <http://www.ccates.org.br>

Elaboração:

Michael Ruberson Ribeiro da
Silva

Mestre em Medicamentos e
Assistência

Farmacêutica/UFMG

CCATES/UFMG

RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Alirocumabe (Praluent[®]).

Indicação na bula: Indicado em adultos com hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar) ou dislipidemia mista, como adjuvante à dieta: em pacientes incapazes de atingir os níveis alvos predefinidos da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) com o máximo de dose de estatina tolerada, em combinação à estatina ou à estatina associada a outras terapias hipolipemiantes ou, em pacientes intolerantes a estatina, seja como monoterapia ou em associação a outra terapia hipolipemiante.

Pergunta: Alirocumabe é eficaz e seguro para o tratamento da dislipidemia?

Evidências: Foram incluídas uma revisão sistemática e uma meta-análise que avaliaram o uso de alirocumabe em comparação com placebo e ezetimibe no tratamento de diferentes tipos de dislipidemia. Não foram encontrados estudos de comparação direta com as estatinas.

Uma revisão sistemática demonstrou que o uso de alirocumabe (75 mg a 150 mg por via subcutânea a cada 2 semanas) apresentou reduções significativamente maiores no colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C; -8% a -67%) em 12 a 24 semanas contra placebo ou ezetimibe em (a) pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica e (b) pacientes com risco cardiovascular (CV) elevado ou variado, que não alcançaram as metas de LDL-C em uso de terapia com estatina. A maior força de evidência foi para pacientes com alto risco CV. O alirocumabe também resultou em aumentos de colesterol de lipoproteínas de alta densidade (HDL-C) de 6 a 12%. Evidência de qualidade baixa a moderada para julgamento de eventos CV no período de 52 a 78 semanas não indicou nenhum benefício comparado a placebo ou ezetimibe. Evidência de qualidade baixa a moderada também não encontrou diferenças nos danos, exceto por mais reações no local da aplicação. Alirocumabe apresenta evidência de grande melhora nos níveis lipídicos. Estudos são necessários para confirmar os benefícios e segurança dos medicamentos à longo prazo.

Uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados de fase II e fase III avaliou a eficácia e a segurança dos inibidores da PCSK-9, alirocumabe e evolocumabe. Foram incluídos 25 estudos com um total de 12.200 pacientes. As taxas de eventos adversos comuns não mostraram diferença significativa entre anticorpos anti-PCSK9 e placebo (ou ezetimibe), exceto que o alirocumabe foi associado a taxas reduzidas de mortalidade (risco relativo (RR): 0,43, intervalo de confiança de 95% (IC): 0,19 a 0,96, $P = 0,04$) e uma taxa aumentada de reações no local da aplicação (RR: 1,48, IC 95%: 1,05 a 2,09, $P = 0,02$) comparado a placebo. Alirocumabe a cada duas semanas, na dose de 50 a 150 mg, reduziu o LDL-C em -52,6% contra placebo (IC 95%: -58,2 a -47,0%) e em -29,9% contra ezetimibe (IC 95%: -32,9 a -26,9%) e aumentou HDL-C em 8,0% contra placebo (IC 95%: 4,2 a 11,7%). Alirocumabe foi considerado seguro e bem tolerado e reduziu substancialmente o nível de LDL-C em mais de 50%, aumentou o nível de HDL-C e resultou em mudanças favoráveis em outros lipídios.

Conclusões: Alirocumabe apresenta eficácia e segurança para o tratamento da dislipidemia comparado a placebo e ezetimibe. O medicamento é registrado na ANVISA, EMA e FDA. Nas agências canadense e britânica de tecnologias em saúde, alirocumabe apresenta indicações de uso para subgrupos específicos e condicionado a redução de preço por não ser considerado custo-efetivo.

CONTEXTO

A dislipidemia é um fator de risco cardiovascular importante e bem estabelecido para o desenvolvimento da aterosclerose. A dislipidemia pode ser classificada em hiperlipidemias (níveis elevados de lipoproteínas) e hipolipidemias (níveis plasmáticos de lipoproteínas baixos). A classificação laboratorial da dislipidemia pode ser feita em hipercolesterolemia isolada, hipertrigliceridemia isolada, hiperlipidemia mista e HDL-C¹ baixo. Quanto a etiológica, pode ser de origem primária (genética) ou secundária (decorrente de estilo de vida inadequado, de certas condições mórbidas, ou de medicamentos) ⁽¹⁾.

1-População acometida:

Pacientes com dislipidemia.

2-Prevalência/Incidência:

O colesterol total (CT) em geral é mais elevado até a sexta década de vida e, depois, cai ligeiramente, com o avançar da idade. Apesar disto, a prevalência de hipercolesterolemia ainda é alta nos idosos, principalmente no sexo feminino. Aproximadamente 25% dos homens e 42% das mulheres apresentam CT superior a 240 mg/dL. Dados do estudo de Framingham confirmam a maior prevalência de hipercolesterolemia em idosos do sexo feminino e o declínio gradativo das taxas de colesterol com o envelhecimento ⁽¹⁾.

3-Curso da doença:

As dislipidemias podem ser classificadas em hiperlipidemias (níveis elevados de lipoproteínas) e hipolipidemias (níveis plasmáticos de lipoproteínas baixos). Várias são as classificações propostas, dentre as mais importantes está a descrita abaixo:

Tanto as hiperlipidemias quanto as hipolipidemias podem ter causas primárias ou secundárias:

¹ *High Density Lipoprotein Cholesterol*

- Causas primárias: são aquelas nas quais o distúrbio lipídico é de origem genética.
- Causas secundárias: a dislipidemia é decorrente de estilo de vida inadequado, de certas condições mórbidas, ou de medicamentos

As dislipidemias podem ser classificadas de acordo com a fração lipídica alterada em:

- Hipercolesterolemia isolada: aumento isolado do LDL-c ($\text{LDL-c} \geq 160 \text{ mg/dL}$).
- Hipertrigliceridemia isolada: aumento isolado dos triglicérides ($\text{TG} \geq 150 \text{ mg/dL}$ ou $\geq 175 \text{ mg/dL}$, se a amostra for obtida sem jejum).
- Hiperlipidemia mista: aumento do LDL-c ($\text{LDL-c} \geq 160 \text{ mg/dL}$) e dos TG ($\text{TG} \geq 150 \text{ mg/dL}$ ou $\geq 175 \text{ mg/dL}$, se a amostra for obtida sem jejum). Se $\text{TG} \geq 400 \text{ mg/dL}$, o cálculo do LDL-c pela fórmula de Friedewald é inadequado, devendo-se considerar a hiperlipidemia mista quando o não HDL-c $\geq 190 \text{ mg/dL}$.
- HDL-c baixo: redução do HDL-c (homens $< 40 \text{ mg/dL}$ e mulheres $< 50 \text{ mg/dL}$) isolada ou em associação ao aumento de LDL-c ou de TG.

A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica de origem multifatorial, que ocorre em resposta à agressão endotelial, acometendo principalmente a camada íntima de artérias de médio e grande calibre. Em geral, as lesões iniciais, denominadas estrias gordurosas, formam-se ainda na infância e caracterizam-se por acúmulo de colesterol em macrófagos. A formação da placa aterosclerótica inicia-se com a agressão ao endotélio vascular por diversos fatores de risco, como dislipidemia, hipertensão arterial ou tabagismo.

Um evento coronário agudo é a primeira manifestação da doença aterosclerótica em pelo menos metade dos indivíduos que apresentam esta complicação. Desta forma, a identificação dos indivíduos assintomáticos que estão mais predispostos é crucial para a prevenção efetiva, com a correta definição das metas terapêuticas individuais. A estimativa do risco de doença aterosclerótica resulta da somatória do risco associado a cada um dos fatores de risco mais a

potenciação causada por sinergismos entre alguns destes fatores. De acordo com o Escore de Risco Global (ERG), os pacientes sem o tratamento podem ser classificados em baixo risco, risco intermediário, alto risco e risco muito alto para eventos cardiovasculares em 10 anos ⁽¹⁾.

DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

1-Nome da tecnologia: Praluent[®]

2-Princípio ativo: Alirocumabe

3-Registro na ANVISA:

Sim, para esta indicação. Registro: 113001160. Validade: 08/2021.

Indicado em adultos com hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar) ou dislipidemia mista, como adjuvante à dieta:

- Em pacientes incapazes de atingir os níveis alvos predefinidos da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) com o máximo de dose de estatina tolerada, em combinação à estatina ou à estatina associada a outras terapias hipolipemiantes;
- em pacientes intolerantes a estatina, seja como monoterapia ou em associação a outra terapia hipolipemiante.

O efeito de PRALUENT sobre a morbidade e mortalidade cardiovascular não foi determinado ⁽²⁾.

Sim, para outra indicação. Citar:

Não, o fabricante não recomenda este medicamento para esta finalidade, pois não há indicação expressa na Bula.

4-Registro em outras agências internacionais:

a) FDA

Sim Não

Indicado como complemento da dieta e da terapia máxima tolerada de estatina para o tratamento de adultos com hipercolesterolemia familiar heterozigótica ou doença cardiovascular aterosclerótica clínica, que requerem uma redução adicional do colesterol LDL (LDL-C) ⁽³⁾.

b) EMA

Sim Não

Indicado em adultos com hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar) ou dislipidemia mista, como adjuvante à dieta:

- em pacientes incapazes de atingir os níveis alvos predefinidos da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) com o máximo de dose de estatina tolerada, em combinação à estatina ou à estatina associada a outras terapias hipolipemiantes;
- em pacientes intolerantes a estatina, seja como monoterapia ou em associação a outra terapia hipolipemiante.

O efeito de PRALUENT sobre a morbidade e mortalidade cardiovascular não foi determinado ⁽⁴⁾.

OPÇÕES DE TRATAMENTO

1-Principais tecnologias disponíveis no mercado:

O tratamento da dislipidemia consiste em medidas medicamentosas e não medicamentosas. As não medicamentosas são ⁽¹⁾:

Para *Hipercolesterolemia*: terapia nutricional, substituição parcial de ácidos graxos saturados por mono e poli-insaturados, exclusão dos ácidos graxos trans da dieta.

Para *hipertrigliceridemia*: terapia nutricional, substituição parcial de ácidos graxos saturados por mono e poli-insaturados, controle do peso corporal, redução do consumo de açúcares e carboidratos, redução do consumo de bebidas alcoólicas.

Outras alternativas adjuvantes são o consumo de fitosteróis, ácidos graxos ômega 3, proteínas de soja e fibras solúveis, probióticos, cessação do tabagismo e prática de atividades físicas.

O tratamento medicamento é constituído pelo uso dos seguintes medicamentos:

Medicamentos com ação predominante na colesterolemia

- *Estatinas*: sinvastatina, pravastatina, atorvastatina, rosuvastatina, lovastatina, pitavastatina, fluvastatina.
- Ezetimibe
- Resinas (sequestradores de ácidos biliares)

Medicamentos com ação predominante nos triglicérides

- *Fibratos*: bezafibrato, ciprofibrato, fenofibrato, etofibrato, genfibrozila.
- Ácido nicotínico
- Ácidos graxos ômega-3

Novos medicamentos

- *Inibidores da proteína de transferência de ésteres de colesterol:* torcetrapibe, anacetrapibe, dalcetrapibe e evacetrapibe.
- *Inibidores da proteína convertase subtilisina/kexin tipo 9 (PCSK-9):* alirocumabe e o evolocumabe.
- *Inibidor da proteína de transferência de triglicérides microssomal:* lopitamida.
- *Inibidores da síntese de apolipoproteína B (antissenso anti-ApoB):* mipomersen (não disponível no Brasil) ⁽¹⁾.

2-Genérico (preenchimento apenas para medicamentos):

Sim

Não

3-Preço do tratamento (preenchimento apenas para medicamentos):

A dose diária definida (DDD) para a alirocumabe pela Organização Mundial de Saúde (OMS) é de 5,4 mg ⁽⁵⁾. De acordo com a bula, a dose inicial recomendada de PRALUENT é de 75 mg uma vez a cada duas semanas administrado por via subcutânea, uma vez que com esta posologia a maioria dos pacientes atingiu uma redução adequada nos níveis de LDL-C. Se a resposta for inadequada, a dose pode ser aumentada para o máximo de 150 mg administrado por via subcutânea uma vez a cada duas semanas ⁽²⁾. O preço do tratamento foi estimado considerando os valores da Câmara de Regulação do Mercado de Preços (CMED) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), de 21 de julho de 2017, para os ICMS de 18% e com o imposto desonerado (ICMS de 0%).

Tabela 1. Preço mensal estimado do tratamento com alirocumabe.

ICMS	Apresentação	Preço unitário	Quantidade/mês	Preço mensal
0%	75 mg/mg seringa	R\$ 603,21	2	R\$ 1.206,42
18%	preenchida de 1,0 mL.	R\$ 755,89		R\$ 1.511,78
0%	150 mg/mg seringa	R\$ 630,78	2	R\$ 1.261,56
18%	preenchida de 1,0 mL.	R\$ 790,43		R\$ 1.580,86

4-Preço do tratamento (preenchimento apenas para materiais/procedimentos): Não se aplica

5-Principal objetivo do tratamento:

Marque as opções que julgar necessário

- Cura da doença
- Redução de surtos
- Estabilização do paciente
- Manutenção do tratamento de uma condição crônica
- Outros:

BUSCA DE EVIDÊNCIAS

Data da busca (1): 07/08/2017

Pergunta estruturada/base pesquisada (1):

Alirocumabe é eficaz e seguro para o tratamento da dislipidemia?

Base pesquisada: MEDLINE via PUBMED.

Data da busca (2): 07/08/2017

Pergunta estruturada/base pesquisada (2):

Alirocumabe é eficaz e seguro para o tratamento da dislipidemia?

Base pesquisada: Cochrane

RESULTADOS COMPILADOS

Foram incluídas uma revisão sistemática e uma meta-análise que avaliaram o uso de alirocumabe em comparação com placebo e ezetimibe no tratamento de diferentes tipos de dislipidemia. Não foram encontrados estudos de comparação direta com as estatinas.

McDonagh et al (2016) realizaram uma revisão sistemática para avaliar a eficácia e a segurança dos inibidores da PCSK-9, alirocumabe e o evolocumabe. Foram incluídos 17 estudos adequados e de boa qualidade. No entanto, nenhum deles apresentou resultados de saúde primários (ex. mortalidade) ou comparou diretamente inibidores de PCSK9. O uso de alirocumabe (75 mg a 150 mg por via subcutânea a cada 2 semanas) apresentou reduções significativamente maiores no colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C; -8% a -67%) em 12 a 24 semanas comparado a placebo ou ezetimibe em (a) pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica e (b) pacientes com risco cardiovascular (CV) elevado ou variado, que não alcançaram as metas de LDL-C

em terapia com estatina. A maior qualidade de evidência foi para pacientes com alto risco CV. O alirocumabe também resultou em aumentos de colesterol de lipoproteínas de alta densidade (HDL-C) de 6 a 12%. Evidência de qualidade baixa a moderada para julgamento de eventos CV em 52 a 78 semanas não indicou nenhum benefício comparado a placebo e ezetimibe. Evidência de qualidade baixa a moderada também não encontrou diferenças na segurança, exceto por mais reações no local da aplicação. O uso de evolocumabe (120 mg por via subcutânea a cada 2 semanas e 420 mg a cada 4 semanas) apresentou reduções significativamente maiores no LDL-C (-32% a -71%) em 12 a 52 semanas comparado a placebo ou ezetimibe em pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica ou homozigótica, pacientes intolerantes a estatinas e pacientes com risco CV variado que não alcançaram as metas de LDL-C em terapia com estatina. A evidência de maior qualidade foi para hipercolesterolemia familiar heterozigótica e pacientes que não alcançaram metas-alvo de LDL-C. Evidência de qualidade moderada demonstrou aumento de HDL-C na faixa de 4,5 a 6,8%. A segurança não foi diferente entre os grupos, exceto, por possível aumento de eventos adversos gerais. A evidência sobre os resultados de julgamento para eventos CV avaliados foi insuficiente para tirar conclusões por causa da dispersão dos eventos, das limitações dos estudos e da incapacidade de avaliar a consistência dos achados. Alirocumabe e evolocumabe apresentam evidências de grande melhoria nos níveis lipídicos. A qualidade da evidência é maior para o alirocumabe do que para o evolocumabe em pacientes com alto risco de eventos CV que não estavam em metas-alvo de LDL-C, enquanto a evidência de evolocumabe é maior em pacientes com hipercolesterolemia familiar heterogênea e pacientes com risco CV variado que não estavam em metas-alvo de LDL-C. A evidência sobre julgamento de eventos CV é incapaz de mostrar benefício para o alirocumabe e é insuficiente para tirar conclusões para o evolocumabe. Estudos são necessários para confirmar os benefícios e segurança dos medicamentos à longo prazo ⁽⁶⁾.

Zhang et al. (2015) realizaram uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados de fase II e fase III para avaliar a eficácia e a segurança dos inibidores da PCSK-9, alirocumabe e evolocumabe. Foram incluídos 25 estudos

com um total de 12.200 pacientes. As taxas de eventos adversos comuns não mostraram diferença significativa entre anticorpos anti-PCSK9 e placebo (ou ezetimibe), exceto que o alirocumabe foi associado a taxas reduzidas de mortalidade (risco relativo (RR): 0,43, intervalo de confiança de 95% (IC): 0,19 a 0,96, $P = 0,04$) e uma taxa aumentada de reações no local da aplicação (RR: 1,48, IC 95%: 1,05 a 2,09, $P = 0,02$) comparado a placebo. Alirocumabe a cada duas semanas, na dose de 50 a 150 mg reduziu o LDL-C em -52,6% contra placebo (IC 95%: -58,2 a -47,0%), em -29,9% contra ezetimibe (IC 95%: -32,9 a -26,9%) e aumentou HDL-C em 8,0% contra placebo (IC 95%: 4,2 a 11,7%). Alirocumabe reduziu triglicérides, colesterol não-HDL, apolipoproteína B (ApoB) e lipoproteína (a) (Lp (a)), e aumentou a apolipoproteína A1 (ApoA1). Evolocumabe reduziu a taxa de função hepática anormal (RR: 0,43, IC 95%: 0,20 a 0,93, $P = 0,03$), comparado com o placebo. O tratamento mensal com 420 mg de evolocumabe reduziu significativamente o LDL-C em -54,6% contra placebo (IC 95%: -58,7 a -50,5%), e em -36,3% contra ezetimibe (IC 95%: -38,8 a -33,9%) e aumento do HDL-C em 7,6% contra placebo (IC 95%: 5,7 a 9,5%) e 6,4 % contra ezetimibe (IC 95%: 4,3 a 8,4%). Alterações significativas e favoráveis também foram detectadas em outros lipídios após o tratamento com evolocumabe. Evolocumabe e alirocumabe foram seguros e bem tolerados e reduziram substancialmente o nível de LDL-C em mais de 50%, aumentaram o nível de HDL-C e resultaram em mudanças favoráveis em outros lipídios ⁽⁷⁾.

ALTERNATIVAS DISPONÍVEIS NO SUS

O tratamento da dislipidemia no âmbito do SUS é baseado no Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) da Dislipidemia: prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite. Os medicamentos disponíveis no PCDT são:

- Estatinas: sinvastatina, pravastatina, atorvastatina, fluvastatina, lovastatina.
- Fibratos: ciprofibrato, fenofibrato, bezafibrato, etofibrato, genfibrozila.
- Ácido Nicotínico ⁽⁸⁾.

RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS OU ORGANIZAÇÕES INTERNACIONAIS

CADTH ⁽⁹⁾

Hipercolesterolemia familiar heterozigótica

O Comitê canadense de especialistas em drogas recomendou que o alirocumabe seja reembolsado como complemento da dieta e da terapia de estatina máxima tolerada em pacientes adultos com hipercolesterolemia familiar heterozigótica, que exigem redução adicional de LDL-C, se os seguintes critérios clínicos e condições forem atendidos.

Critérios:

1. O paciente tem um diagnóstico confirmado de hipercolesterolemia familiar heterozigótica.
2. O paciente não consegue atingir o nível de LDL-C alvo especificado nos *guidelines* atuais.
3. O paciente atualmente está recebendo o cuidado padrão ótimo tolerado (estatinas máximas toleradas com ou sem ezetimibe)

Condição:

1. Redução de preço.

Apesar de alirocumabe ser melhor do que o placebo de acordo com três ensaios clínicos randomizados para pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica, o Comitê considerou que alirocumabe não é custo-efetivo no preço submetido.

Doença cardiovascular aterosclerótica

O Comitê canadense de especialistas em drogas recomendou que o alirocumabe seja reembolsado como complemento da dieta e terapia de estatina máxima tolerada em pacientes adultos com alto risco de eventos cardiovasculares, que exigem redução adicional de LDL-C, se os seguintes critérios clínicos e condições forem atendidos.

Critérios:

1. O paciente não consegue atingir o nível LDL-C alvo especificado nos *guidelines* atuais.
2. O paciente atualmente está recebendo o cuidado padrão ótimo tolerado (estatinas máximas toleradas com ou sem ezetimibe).

Condição:

1. Redução de preço.

Apesar de alirocumabe ser melhor do que o placebo de acordo com dois ensaios clínicos randomizados para pacientes com alto risco de evento cardiovascular, o Comitê considerou que alirocumabe não é custo-efetivo no preço submetido.

□ NICE ⁽¹⁰⁾

O alirocumabe é recomendado como opção para o tratamento de hipercolesterolemia primária ou dislipidemia mista, somente se:

- Concentrações de lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C) são persistentemente superiores aos limiares especificados, apesar da terapia de redução de lipídios máxima tolerada (dose máxima foi atingida ou a titulação adicional é limitada pela intolerância).
- O fabricante fornecer o alirocumabe com o desconto acordado no esquema de acesso ao paciente.

Em resumo, o alirocumabe em combinação com outras terapias de redução de lipídeos:

- Não é recomendado para o tratamento de hipercolesterolemia não familiar ou dislipidemia mista em adultos sem história de doença cardiovascular.
- É recomendado para o tratamento de hipercolesterolemia primária não familiar ou dislipidemia mista em adultos com alto risco de doença cardiovascular e níveis persistentes de LDL-C de pelo menos 4,0 mmol/l, apesar do uso de terapia de redução de lipídeos máxima tolerada.
- É recomendado para o tratamento de hipercolesterolemia primária não familiar ou dislipidemia mista em adultos com risco muito alto de doença cardiovascular e níveis persistentes de LDL-C de pelo menos 3,5 mmol/l, apesar do uso de terapia de redução de lipídeos máxima tolerada.
- É recomendado para o tratamento de hipercolesterolemia familiar heterozigótica em adultos sem história de doença cardiovascular e níveis persistentes de LDL-C de pelo menos 5,0 mmol/l apesar do uso de terapia de redução de lipídeos máxima tolerada.
- É recomendado para o tratamento de hipercolesterolemia familiar heterozigótica em adultos com história de doença cardiovascular e níveis persistentes de LDL-C de pelo menos 3,5 mmol/l, apesar do uso de terapia de redução de lipídeos máxima tolerada ⁽¹²⁾.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Alirocumabe apresenta eficácia e segurança para o tratamento da dislipidemia comparado a placebo e ezetimibe. O medicamento é registrado na ANVISA, EMA e FDA. Nas agências canadense e britânica de tecnologias em saúde, alirocumabe apresenta indicações de uso para subgrupos específicos e condicionado a redução de preço por não ser considerado custo-efetivo. Estudos comparativos contra estatinas não foram encontrados.

REFERÊNCIAS

1. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune Neto A et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose - 2017. Arq Bras Cardiol 2017; 109(2Supl.1):1-76. 10.5935/abc.20170121.
2. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta de produtos. Medicamentos e hemoderivados. Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda. Praluent (alirocumabe). Bula do Profissional. Disponível em: < http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=16925522017&pIdAnexo=8795712>. Acesso em: 06 ago 2017.
3. Food and Drug Administration. FDA drugs approved drug products. Praluent® (alirocumab). Approval. Label approved on 24/07/2015. Disponível em: < https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125559Orig1s000bledt.pdf>. Acesso em: 06 ago 2017.
4. European Medicines Agency. Find Medicine. Human medicine. Praluent (alirocumab): EPAR - Product Information. Last update 18/11/17. Disponível em: < http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003882/WC500194521.pdf>. Acesso em: 06 ago 2017.
5. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2017. Alirocumab. Disponível em: <https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=C10AX14>. Acesso em: 07 ago 2017.
6. McDonagh M, Peterson K, Holzhammer B, Fazio S. A Systematic Review of PCSK9 Inhibitors Alirocumab and Evolocumab. J Manag Care Spec Pharm. 2016 Jun;22(6):641-653q. doi: 10.18553/jmcp.2016.22.6.641.

7. Zhang XL, Zhu QQ, Zhu L, Chen JZ, Chen QH, Li GN, Xie J, Kang LN, Xu B. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials. BMC Med. 2015 Jun 23;13:123. doi: 10.1186/s12916-015-0358-8.

8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS no200, de 25 de fevereiro de 2013. Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) da Dislipidemia: prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite. Disponível em: <<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-dislipidemia-livro-2013.pdf>>. Acesso em: 07 ago 2017.

9. CADTH Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation. Alirocumab for Primary Hyperlipidemia. December 7, 2015. Disponível em: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0469_complete_Praluent_Jul-20-16.pdf>. Acesso em: 07 ago 2017.

- 10.** NICE National Institute for Health and Care Excellence. Alirocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia. Published: 22 June 2016. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ta393/resources/alirocumab-for-treating-primary-hypercholesterolaemia-and-mixed-dyslipidaemia-pdf-82602908493253>> Acesso em: 07 ago 2017.