

LEQVIO V SYSTÉMU ZDRAVOTNÍ PÉČE ROKU 2025

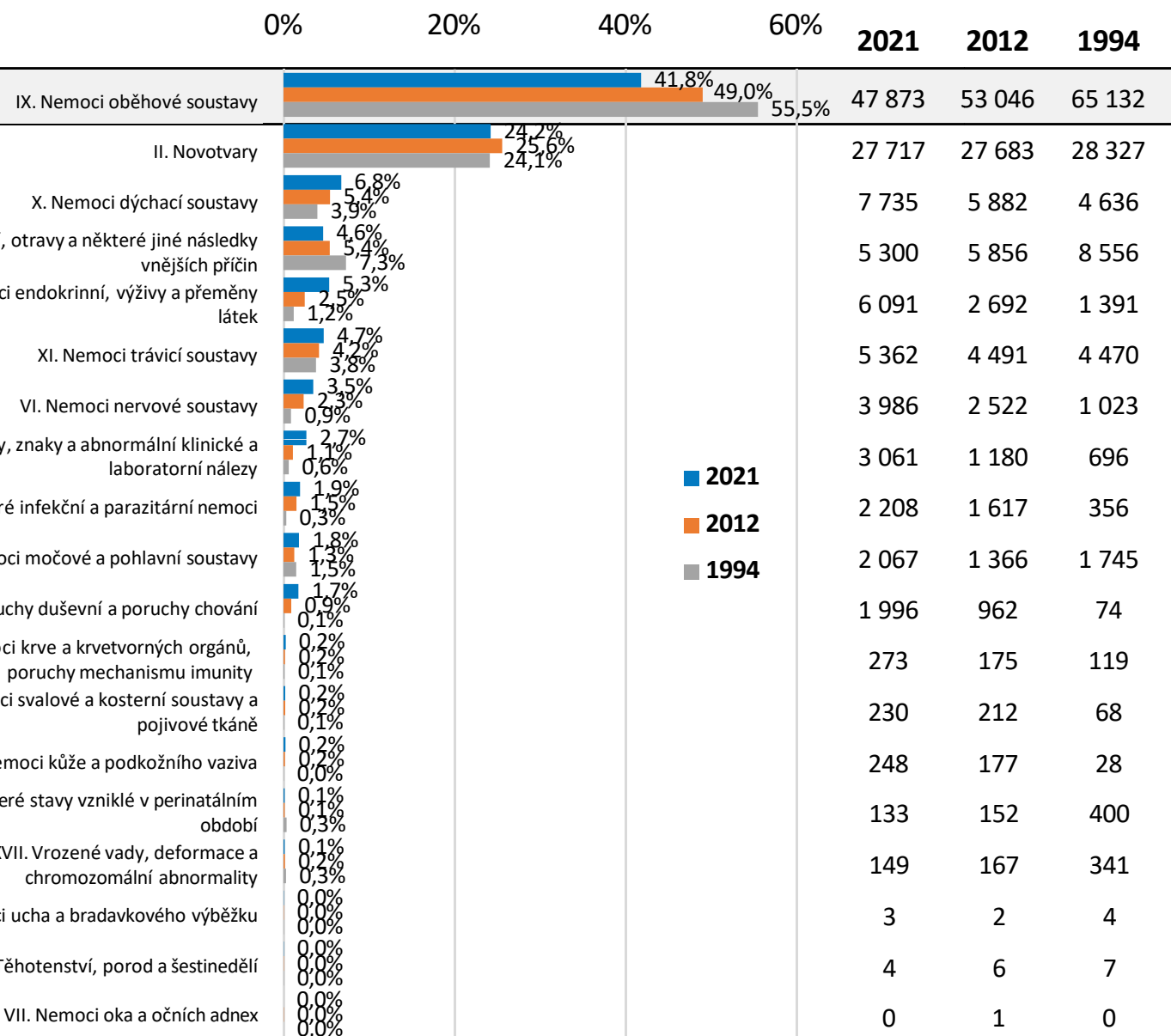
Přednáška podpořena společností Novartis

UDr. Jiří Veselý
diologická ambulance EDUMED

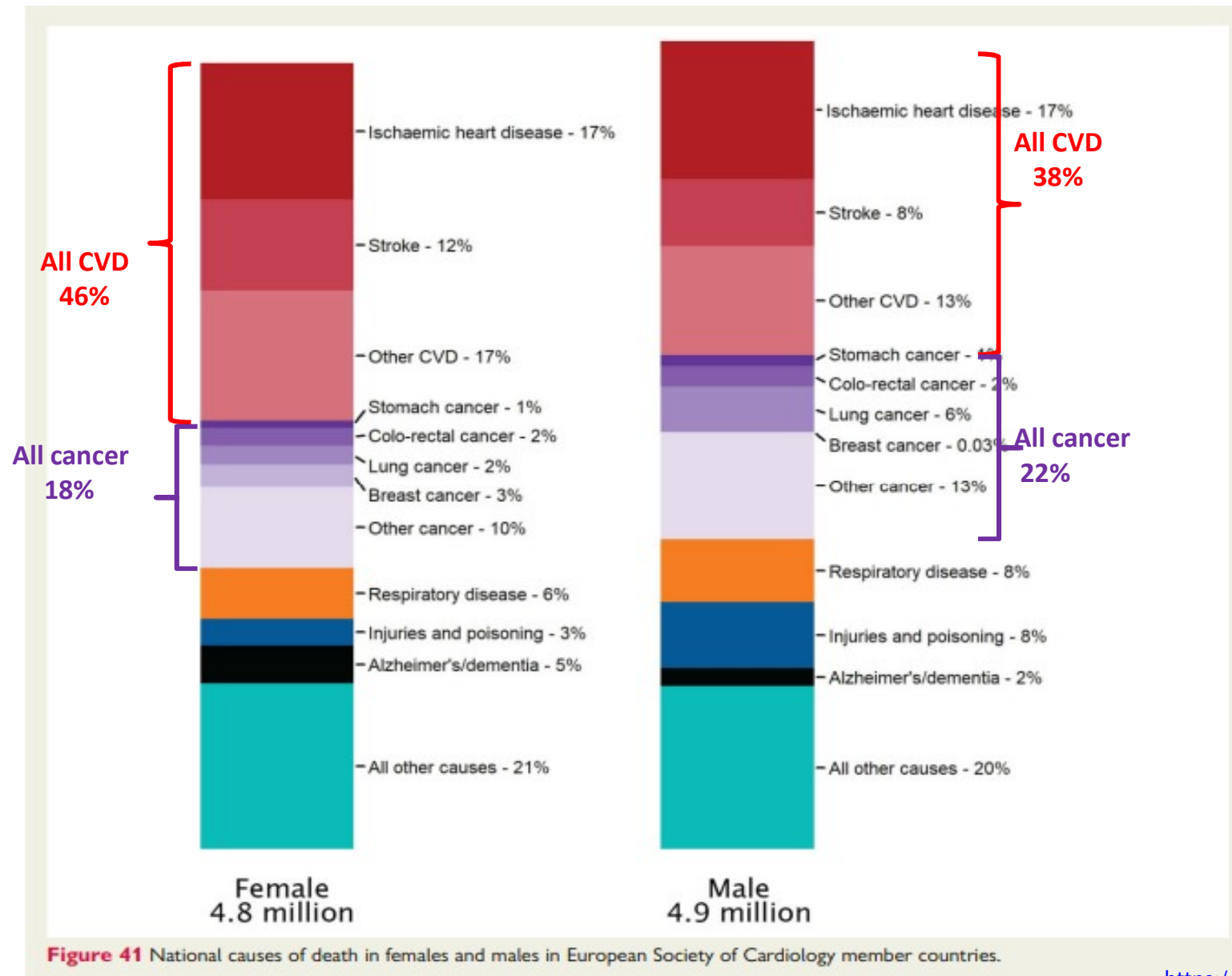
Činy úmrtnosti podle kapitol MKN-10 pro roky 1994, 2012 a 2021

Obj: LPZ

Procentuální zastoupení příčin úmrtí na celkovém počtu úmrtí jednotlivých let



Causes of death, ESC member countries

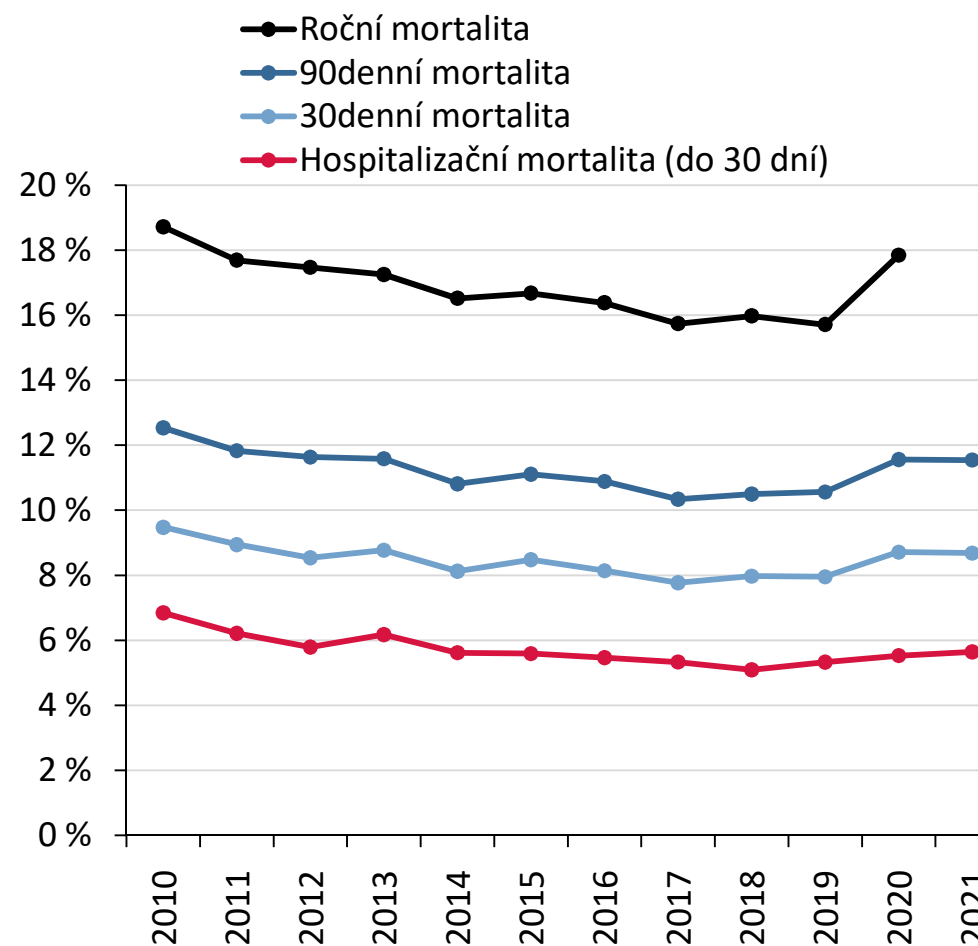


<https://doi.org/10.1093/eurheartj/eha>

Akutní infarkt myokardu: mortalita v letech 2010 – 2021

IS Zemřelí 2010–2021 + NRHZS 2010–2021; pacienti hospitalizovaní na lůžku akutní péče s výslednou diagnózou hospitalizačního pobytu I21–I22

Roční období	Počet hospitalizací	Hospitalizační mortalita (do 30 dní)	30denní mortalita	90denní mortalita	Roční mortalita
2010	19 630	1 343 (6,8 %)	1 861 (9,5 %)	2 461 (12,5 %)	3 675 (18,7 %)
2011	19 946	1 239 (6,2 %)	1 784 (8,9 %)	2 360 (11,8 %)	3 529 (17,7 %)
2012	21 663	1 253 (5,8 %)	1 850 (8,5 %)	2 521 (11,6 %)	3 785 (17,5 %)
2013	21 316	1 316 (6,2 %)	1 870 (8,8 %)	2 470 (11,6 %)	3 678 (17,3 %)
2014	22 250	1 249 (5,6 %)	1 808 (8,1 %)	2 407 (10,8 %)	3 676 (16,5 %)
2015	21 358	1 193 (5,6 %)	1 811 (8,5 %)	2 373 (11,1 %)	3 562 (16,7 %)
2016	21 294	1 163 (5,5 %)	1 733 (8,1 %)	2 319 (10,9 %)	3 489 (16,4 %)
2017	21 396	1 140 (5,3 %)	1 662 (7,8 %)	2 213 (10,3 %)	3 369 (15,7 %)
2018	20 759	1 056 (5,1 %)	1 655 (8,0 %)	2 180 (10,5 %)	3 318 (16,0 %)
2019	20 434	1 088 (5,3 %)	1 625 (8,0 %)	2 159 (10,6 %)	3 211 (15,7 %)
2020	18 624	1 029 (5,5 %)	1 623 (8,7 %)	2 153 (11,6 %)	3 324 (17,8 %)
2021	18 082	1 020 (5,6 %)	1 444* (8,7 %)	1 574* (11,5 %)	-

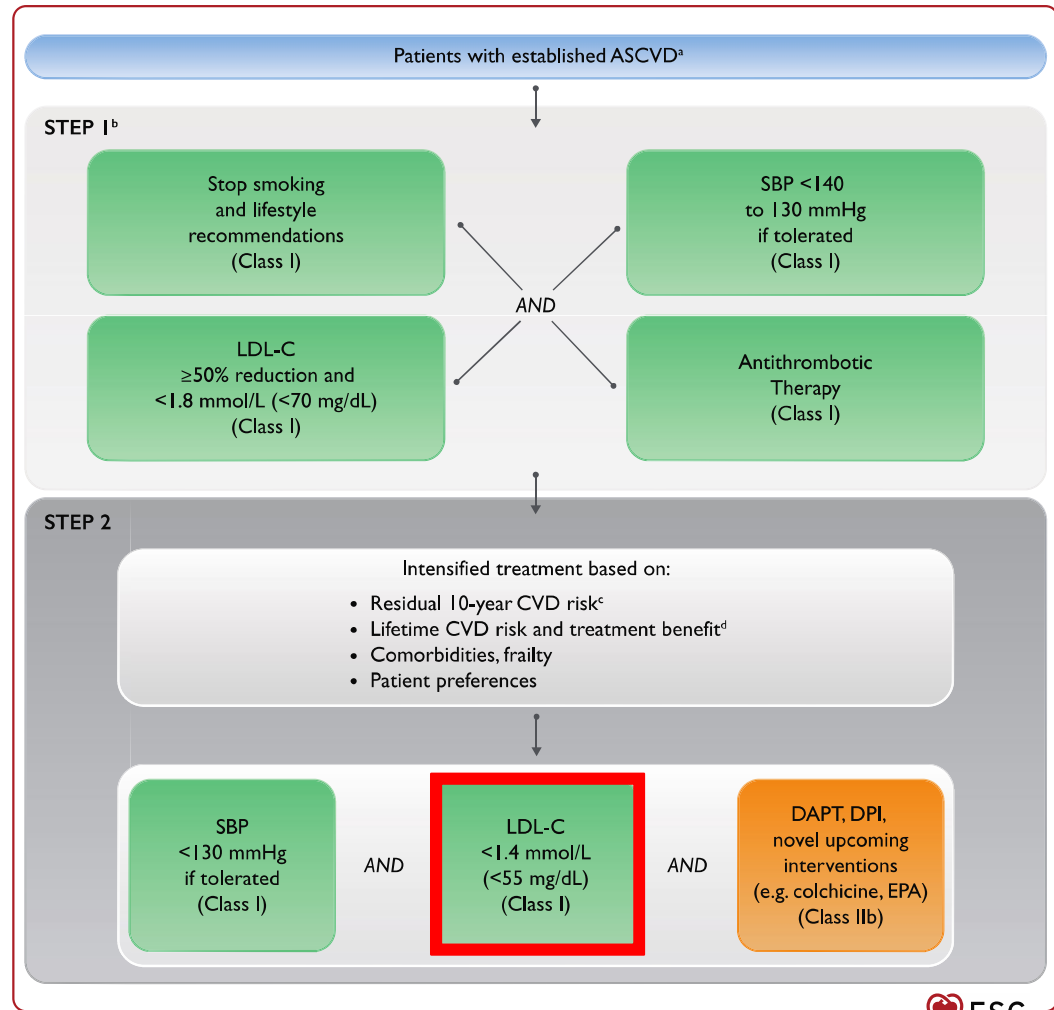
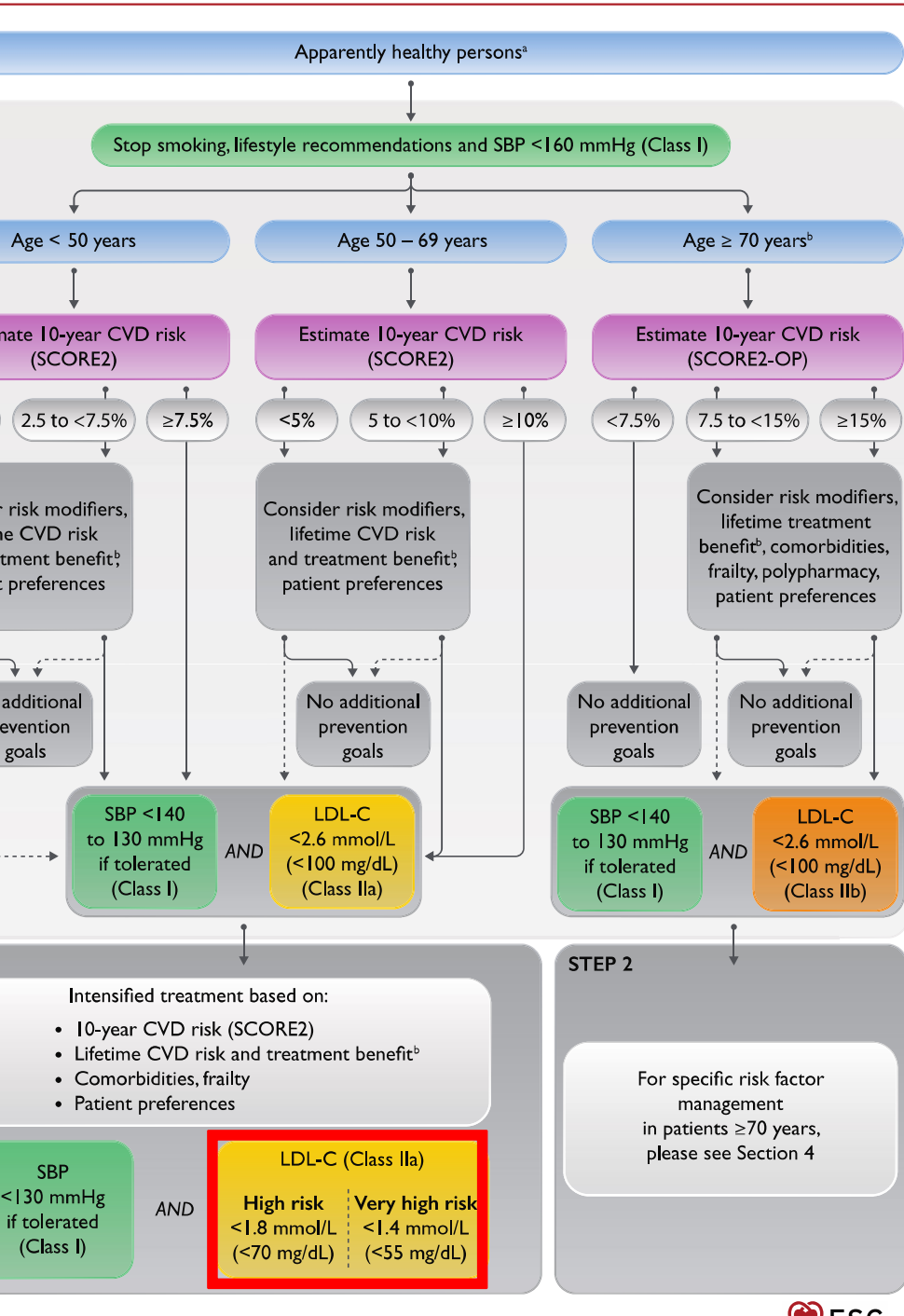


Mortalitní data jsou dostupná pouze do 31.12.2021, proto 30denní mortalita byla hodnocena pouze u hospitalizací zahájených do 1.12.2021, 90denní mortalita byla hodnocena pouze u hospitalizací zahájených do 1.10.2022 a roční mortalita nebyla pro rok 2021 vyhodnocena.

2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice

Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies

With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC)



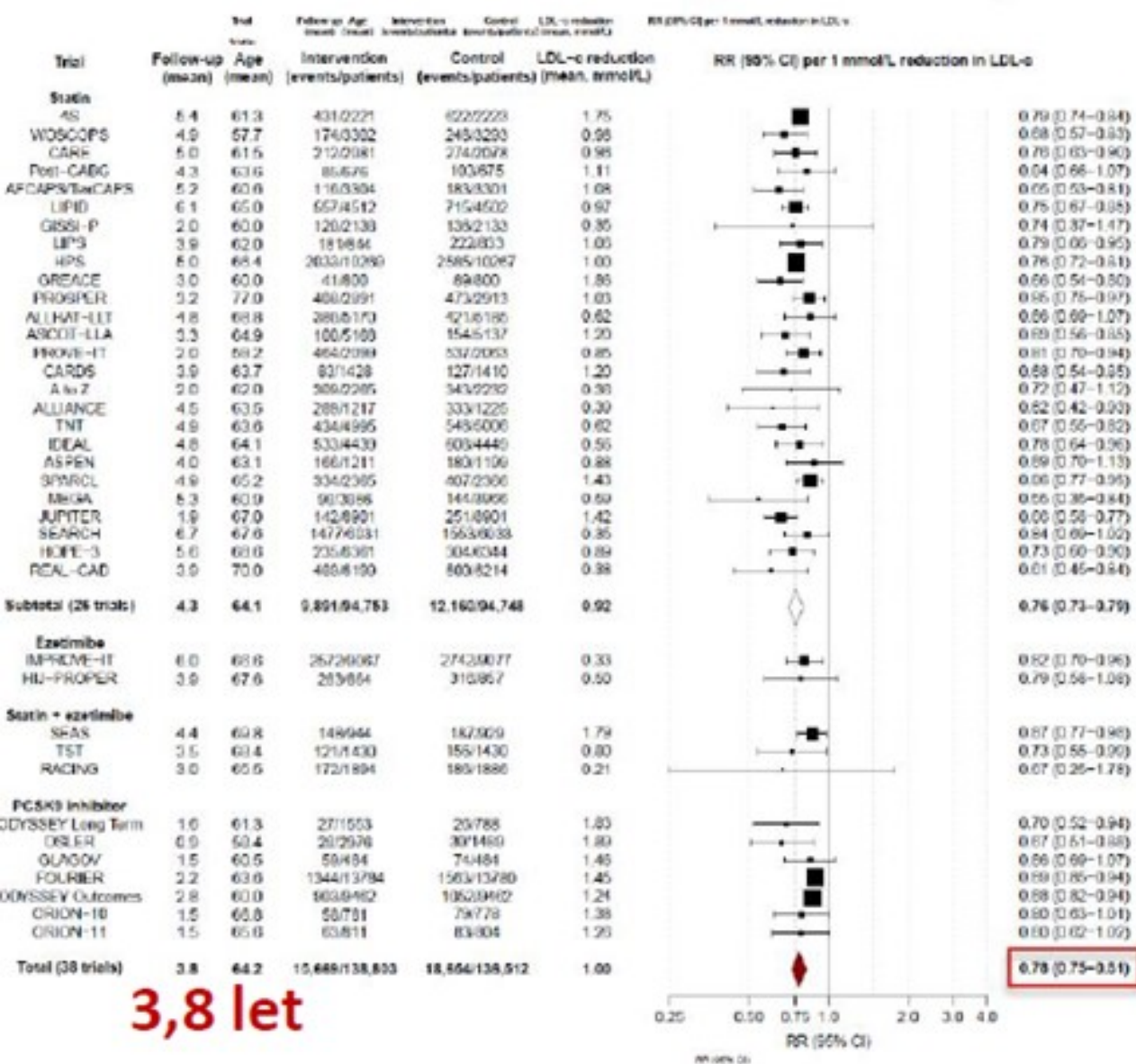
2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: *lipid modification to reduce cardiovascular risk*

Recommendations for treatment goals for low-density lipoprotein cholesterol (1)

Recommendations	Class	Level
In secondary prevention patients at very-high risk, an LDL-C reduction of at least 50% from baseline and an LDL-C goal of <1.4 mmol/L (<55 mg/dL) are recommended.	I	A
In primary prevention, for individuals at very-high risk but without FH, an LDL-C reduction of at least 50% from baseline ^d and an LDL-C goal of <1.4 mmol/L (<55 mg/dL) are recommended.	I	C
In primary prevention, for individuals with FH at very-high risk, an LDL-C reduction of at least 50% from baseline and an LDL-C goal of <1.4 mmol/L (<55 mg/dL) should be considered.	Ila	C

The term 'baseline' refers to the LDL-C level in a person not taking any LDL-C lowering medication. In people who are taking LDL-C-lowering medication(s), the projected baseline (untreated) LDL-C levels should be estimated, based on the average LDL-C-lowering efficacy of the given medication or combination of medications.

Results – Meta-analysis: RR per 1 mmol/L LDL-c reduction



38 RCTs of guideline-recommended therapy

- 26 statin
- 2 ezetimibe
- 3 statin/ezetimibe
- 7 PCSK9i

275,315 participants
34,323 CVD events

RR per 1 mmol/L LDL-c reduction =
0.78 (0.75-0.81)

-22%

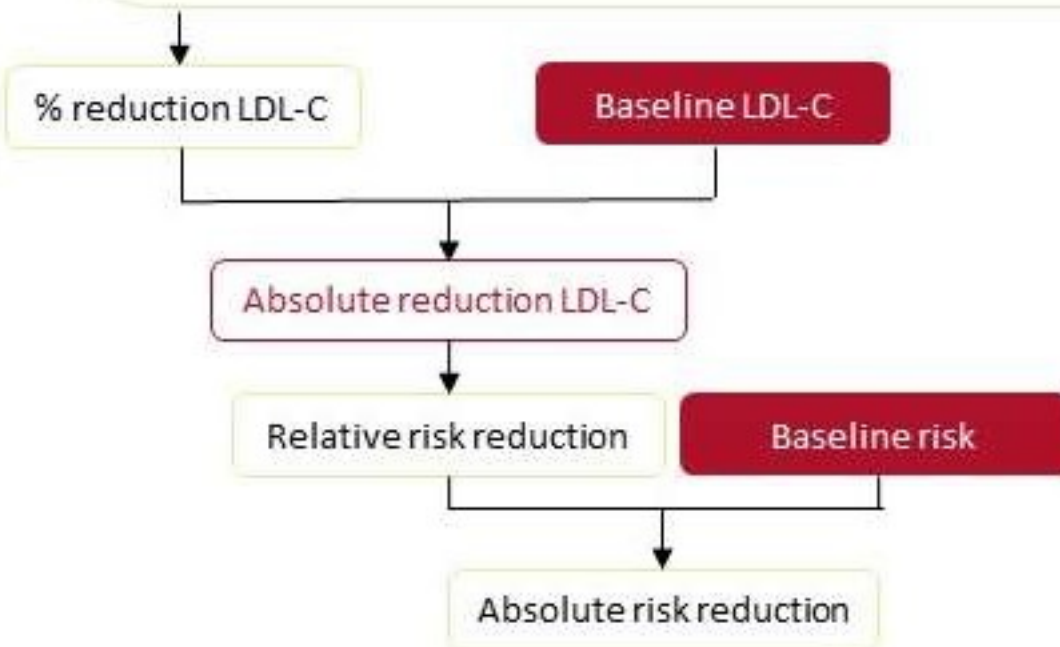
3,8 let

Intensity of lipid lowering treatment	
Treatment	Average LDL-C reduction
Moderate intensity statin	≈ 30%
High intensity statin	≈ 50%
High intensity statin plus ezetimibe	≈ 65%
PCSK9 inhibitor	≈ 60%
PCSK9 inhibitor plus high intensity statin	≈ 75%
PCSK9 inhibitor plus high intensity statin plus ezetimibe	≈ 85%

Redukce LDL na 35-50% původní hodnoty

Redukce LDL na 15-25% původní hodnoty

Expected clinical benefit of low-density lipoprotein cholesterol lowering therapies



LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol;
PCSK9 = proprotein convertase subtilisin/kexin type 9.



ESC


European Society
of Cardiology

European Journal of Preventive Cardiology

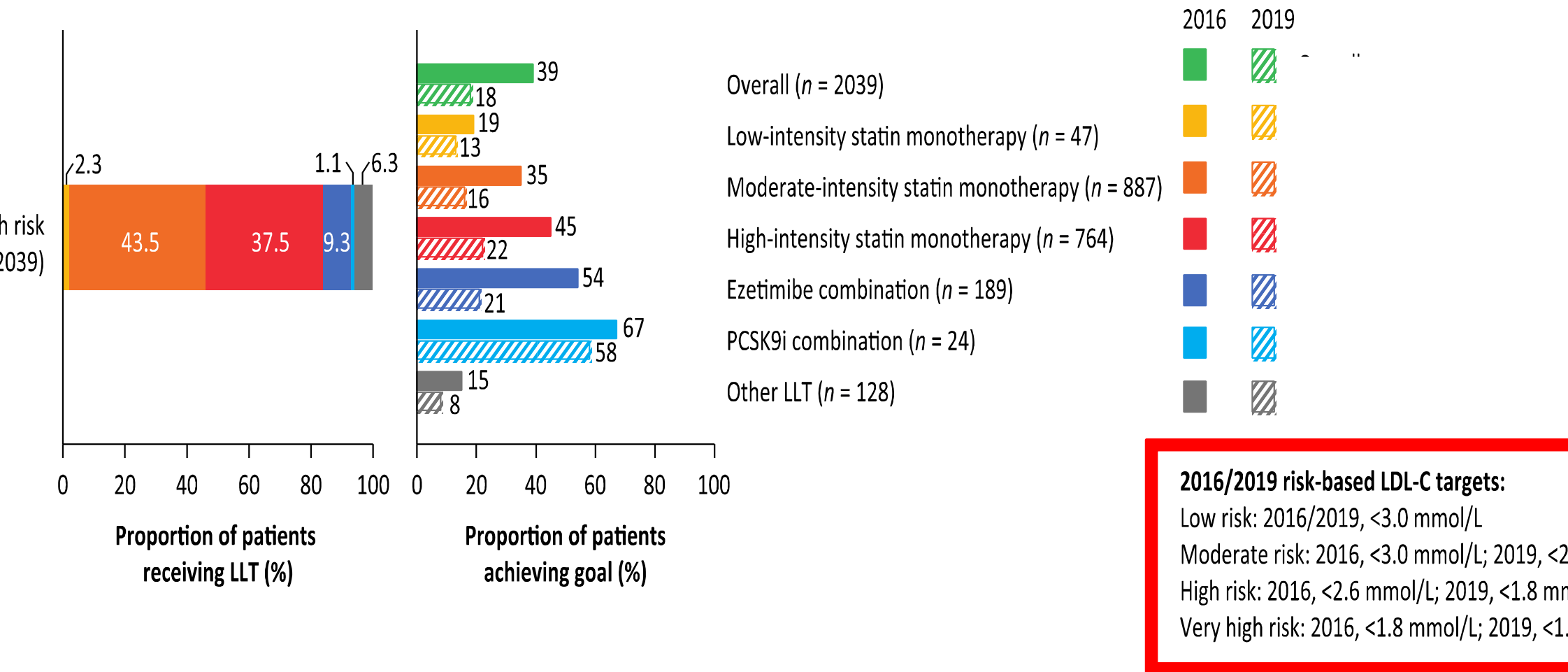
doi:10.1093/eurjpc/zwaa047

FULL RESEARCH PAPER

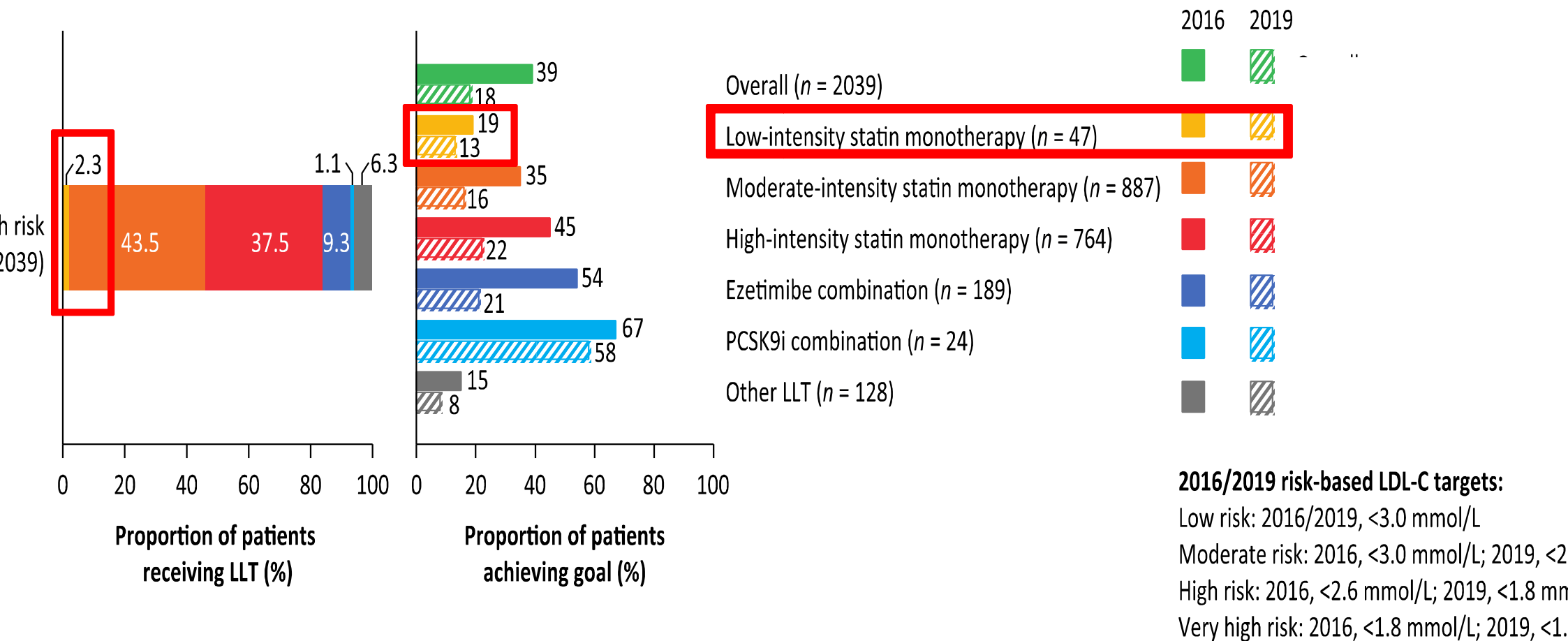
EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study

Kausik K. Ray^{1*}, Bart Molemans², W. Marieke Schoonen³, Periklis Giovas⁴, Sarah Bray⁵, Gaia Kiru⁶, Jennifer Murphy⁶, Maciej Banach^{7,8,9}, Stefano De Servi¹⁰, Dan Gaita¹¹, Ioanna Gouni-Berthold¹², G. Kees Hovingh¹³, Jacek J. Jozwiak¹⁴, J. Wouter Jukema¹⁵, Robert Gabor Kiss¹⁶, Serge Kownator¹⁷, Helle K. Iversen^{18,19}, Vincent Maher^{20,21}, Luis Masana²², Alexander Parkhomenko²³, André Peeters²⁴, Piers Clifford²⁵, Katarina Raslova²⁶, Peter Siostrzonek ²⁷, Stefano Romeo^{28,29,30}, Dimitrios Tousoulis³¹, Charalambos Vlachopoulos³¹, Michal Vrablik³², Alberico L. Catapano³³, Neil R. Poulter⁶; on behalf of the DA VINCI study[†]

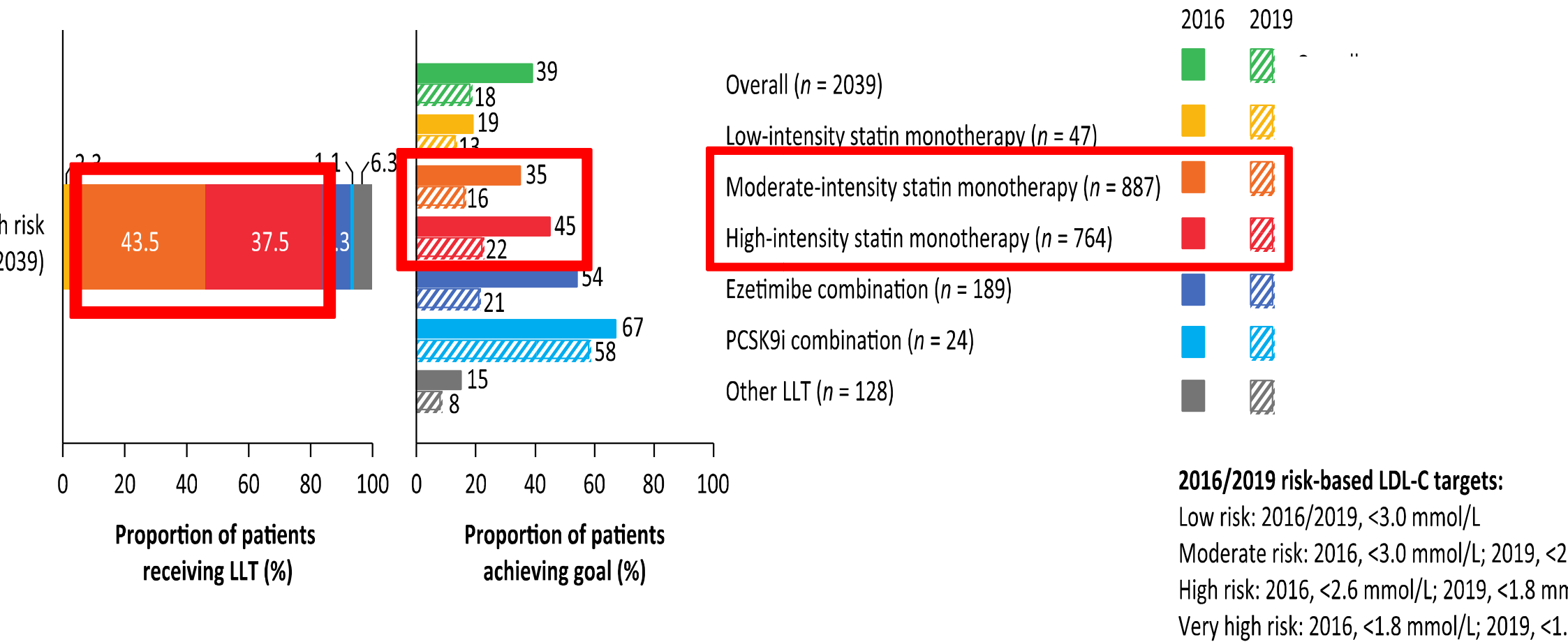
Léčba pacientů v sekundární prevenci a dosahování cílových hodnot ve studii DA VINCI



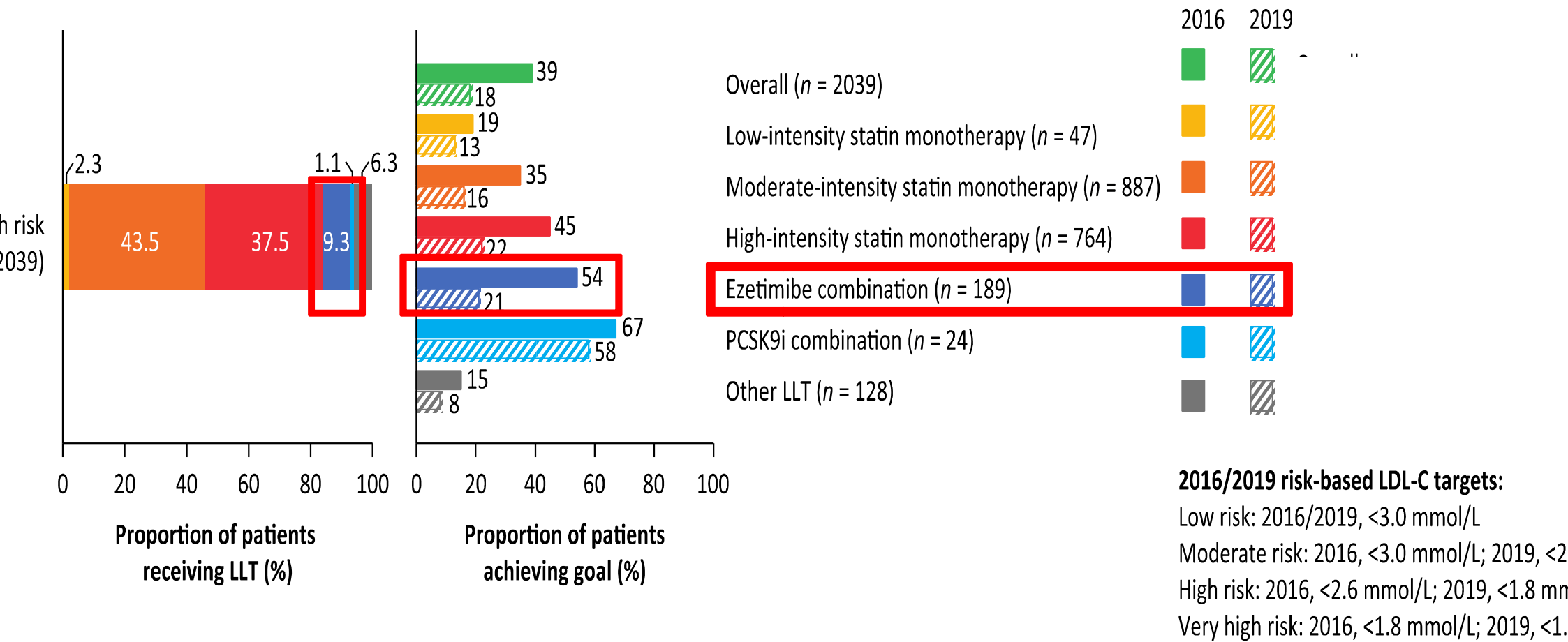
Léčba pacientů v sekundární prevenci a dosahování cílových hodnot ve studii DA VINCI



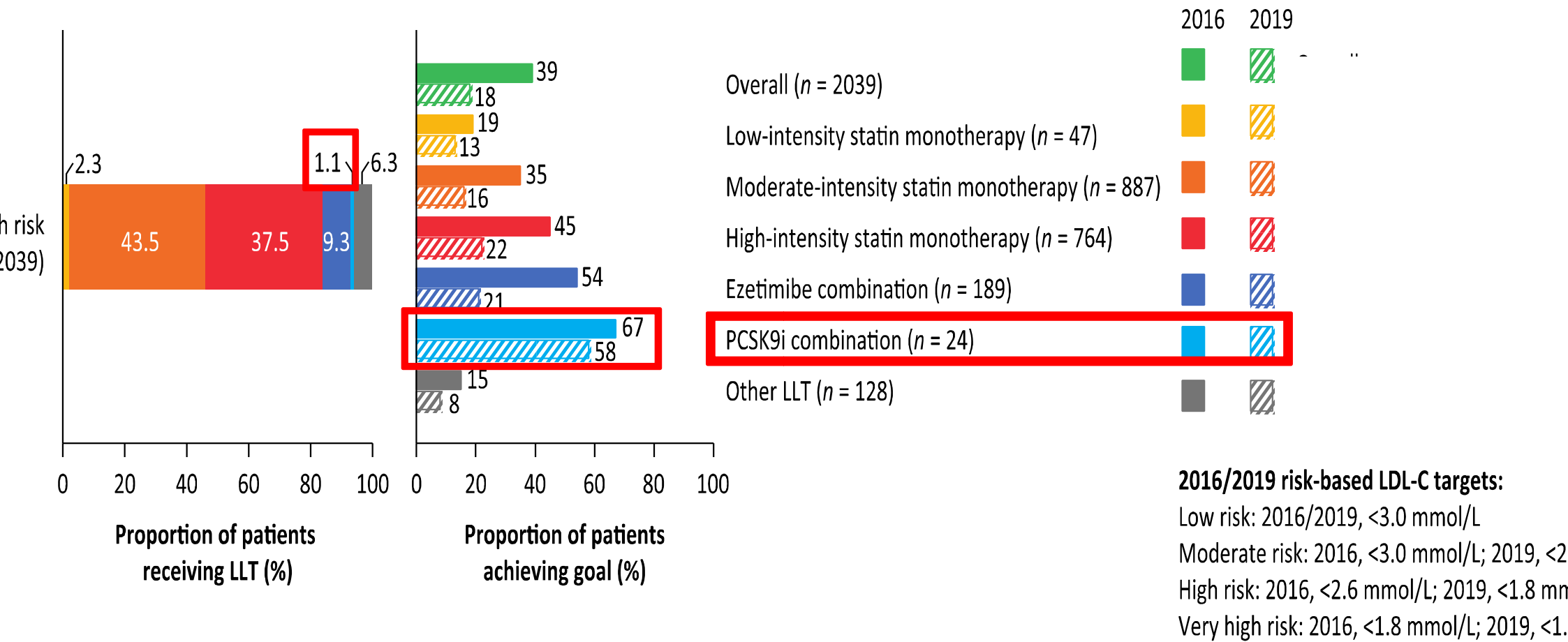
Léčba pacientů v sekundární prevenci a dosahování cílových hodnot ve studii DA VINCI



Léčba pacientů v sekundární prevenci a dosahování cílových hodnot ve studii DA VINCI



Léčba pacientů v sekundární prevenci a dosahování cílových hodnot ve studii DA VINCI



Lecky studie Da Vinci v kontextu obdobných sledování

Trial Name	Year of Publication	Country	Participants	Population	LDL-C Goal Achieved
Da Vinci [15]	2021	18 countries in Europe	5888 in total, 2888 in secondary prevention	CVD-secondary care	22.00%
Santorini [8].	2023	14 countries in Europe	9602	High-risk and very high-risk patients *	20.10%
Zuin et al. [16]	2023	Europe, meta-analysis of 7 studies	36,354	History of ACS	12.10%
Khatib et al. [18]	2023	12 hospitals in midwestern USA	5467	1 year after ACS	18.00%
Jain et al. [19]	2023	11 centers in India	575	1 year after ACS	20.90%

nám stojí v cestě ?

nedostatečná adhirence

hradové podmínky



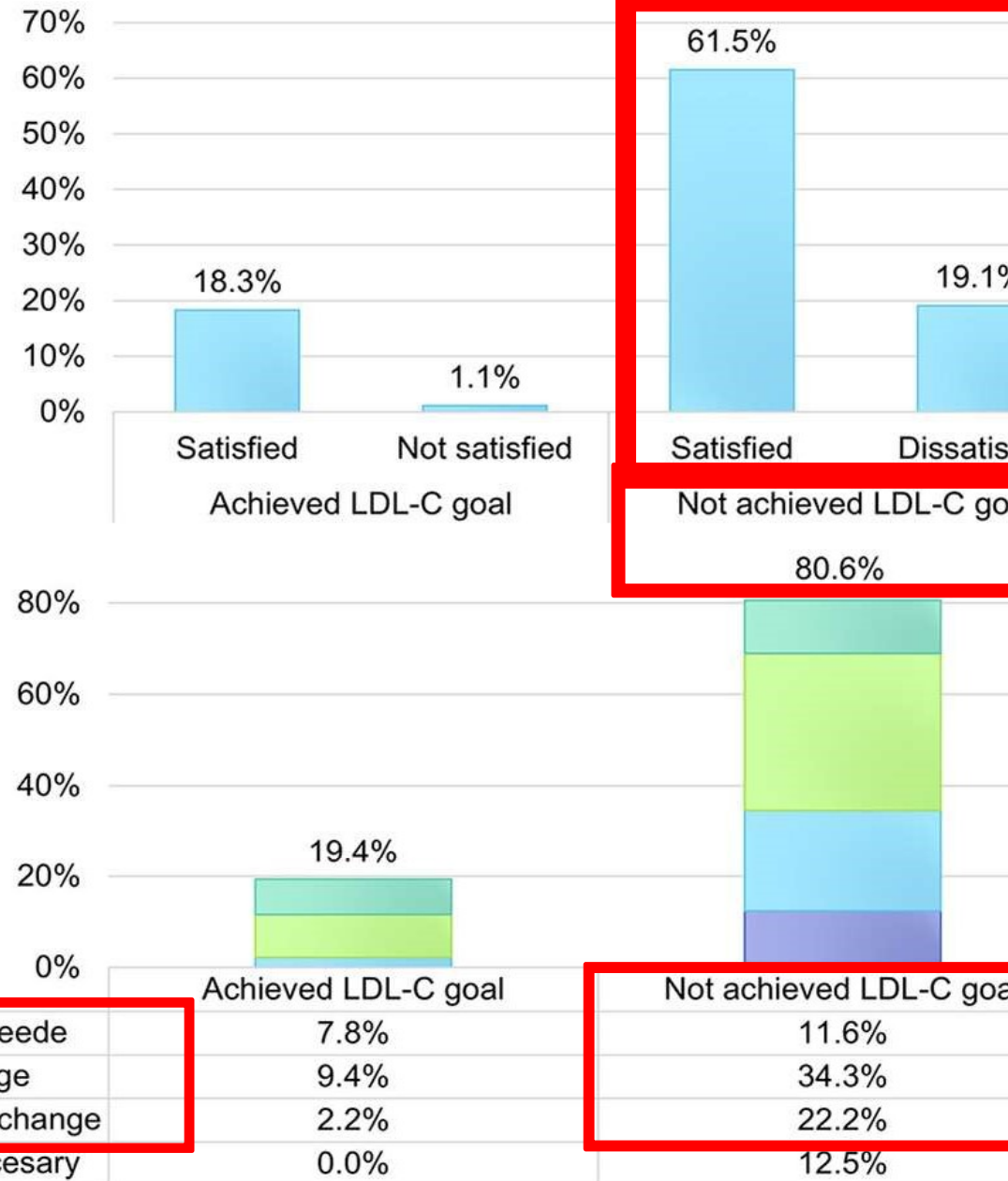
RESEARCH ARTICLE

Low LDL-C goal attainment in patients at very high cardiovascular risk due to lacking observance of the guidelines on dyslipidaemias

Michal Vrablík¹, Ivana Šarkanová², Katarína Breciková², Petra Šedová^{3,4,5}, Martin Šatný¹, Aleš Tichopád^{6*}

1 3rd Department of Medicine, General University Hospital and 1st Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic, 2 CEEOR, Prague, Czech Republic, 3 Department of Internal Medicine and Cardiology, Faculty of Medicine, Masaryk University, University Hospital Brno, Brno, Czech Republic, 4 Department of Neurology, International Clinical Research Center, St. Anne's University Hospital, Brno, Czech Republic, 5 Department of Neurology, Mayo Clinic, Rochester, MN, United States of America, 6 Department of Biomedical Technology, Czech Technical University in Prague, Prague, Czech Republic

Very high risk of CVD



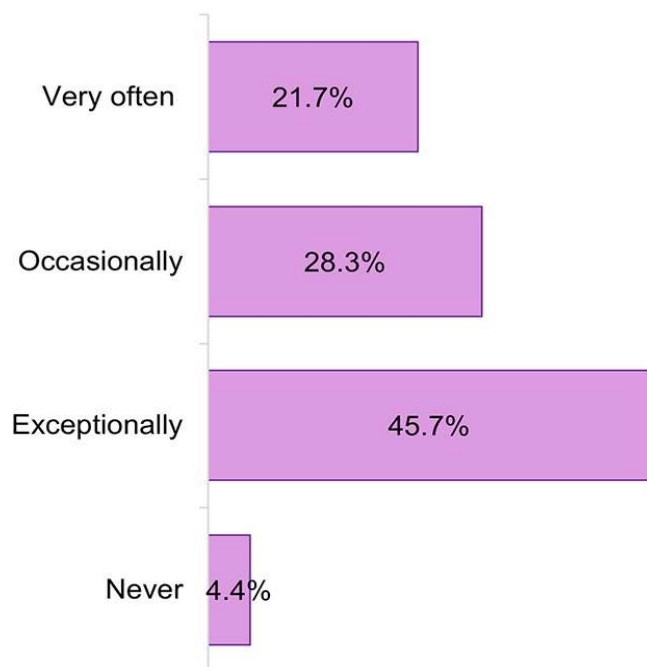
RESEARCH ARTICLE

Low LDL-C goal attainment in patients at very high cardiovascular risk due to lacking observance of the guidelines on dyslipidaemias

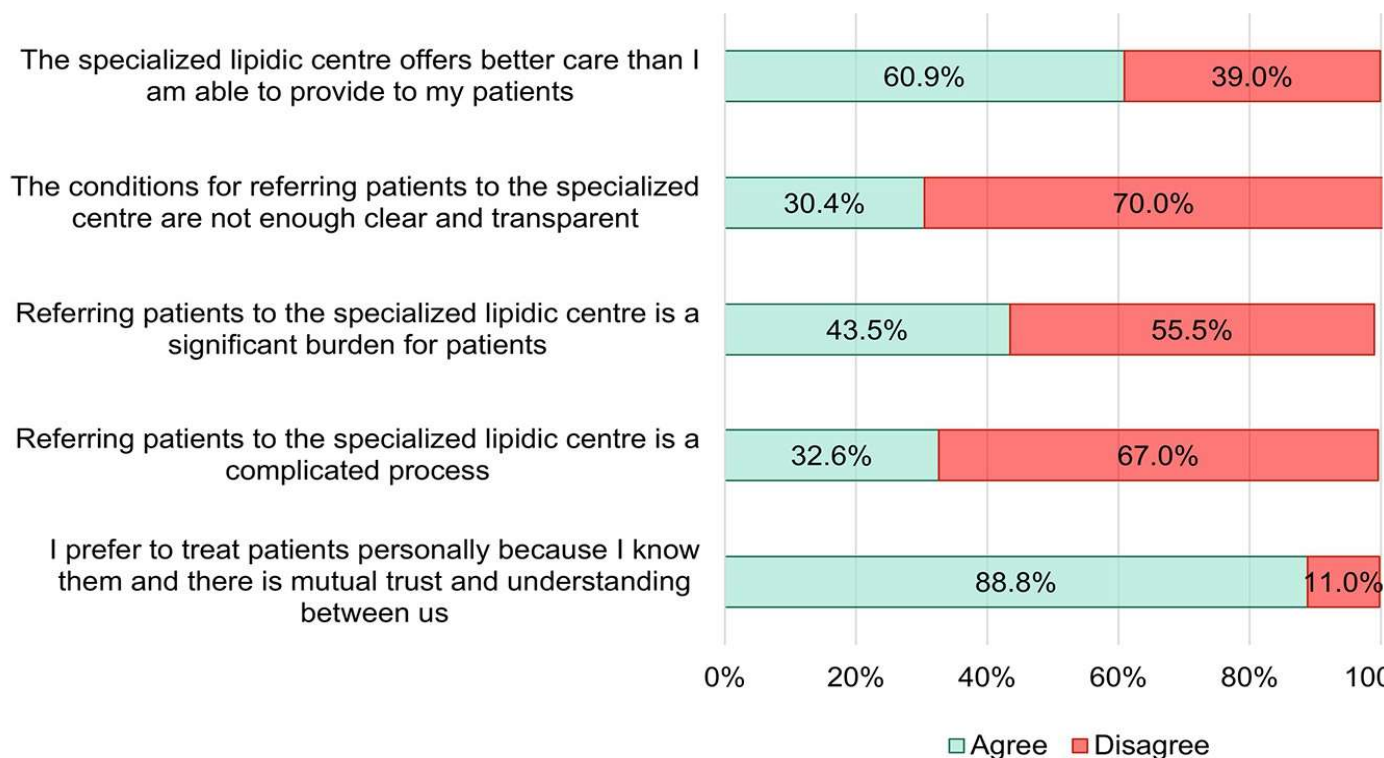
Michal Vrablík¹, Ivana Šarkanová², Katarína Brečiková², Petra Šedová^{3,4,5}, Martin Šatný¹, Aleš Tichopád^{6*}

¹ 3rd Department of Medicine, General University Hospital and 1st Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic, ² CEEOR, Prague, Czech Republic, ³ Department of Internal Medicine and Cardiology, Faculty of Medicine, Masaryk University, University Hospital Brno, Brno, Czech Republic, ⁴ Department of Neurology, International Clinical Research Center, St. Anne's University Hospital, Brno, Czech Republic, ⁵ Department of Neurology, Mayo Clinic, Rochester, MN, United States of America, ⁶ Department of Biomedical Technology, Czech Technical University in Prague, Prague, Czech Republic

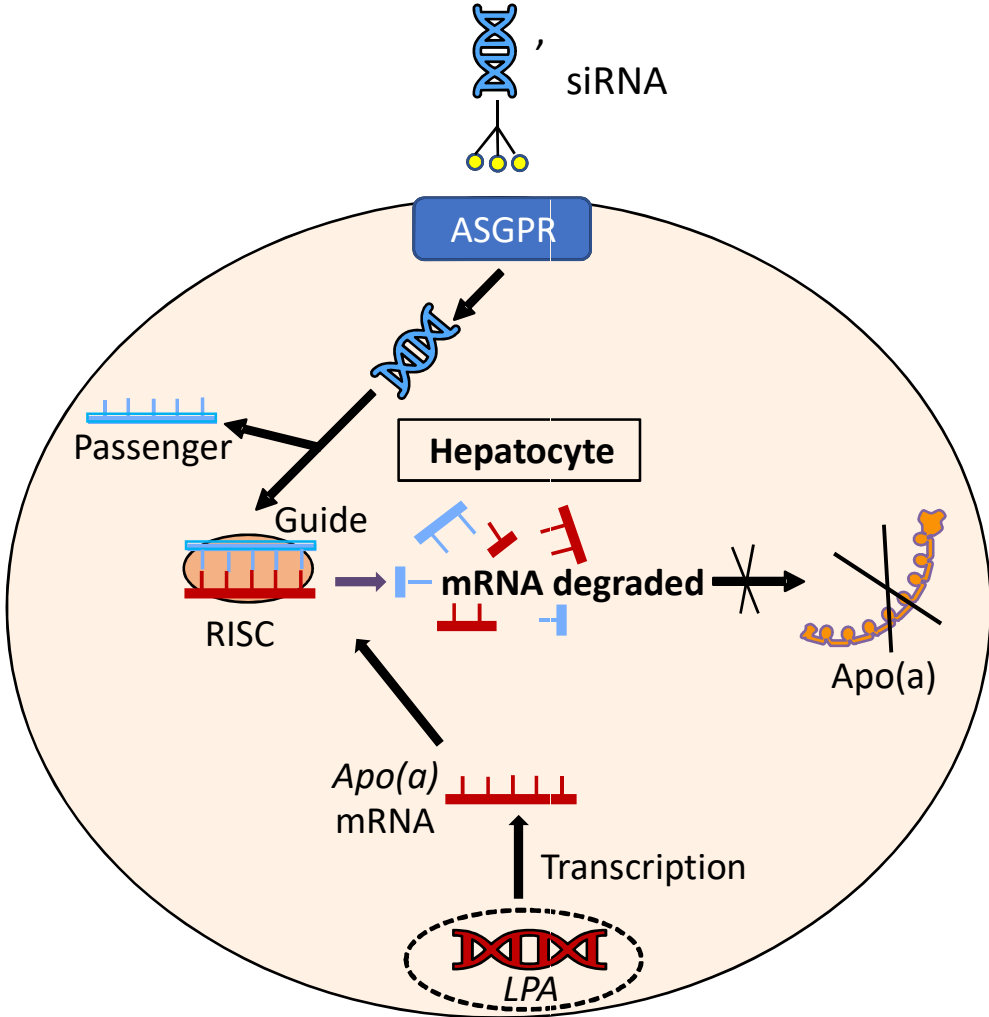
General, how often do you consider referring a patient to the lipidemic centre for PCSK9 inhibitors treatment?



To what extent could your attitude to refer a patient to the lipidemic centre for PCSK9 inhibitors treatment be characterized by these words?

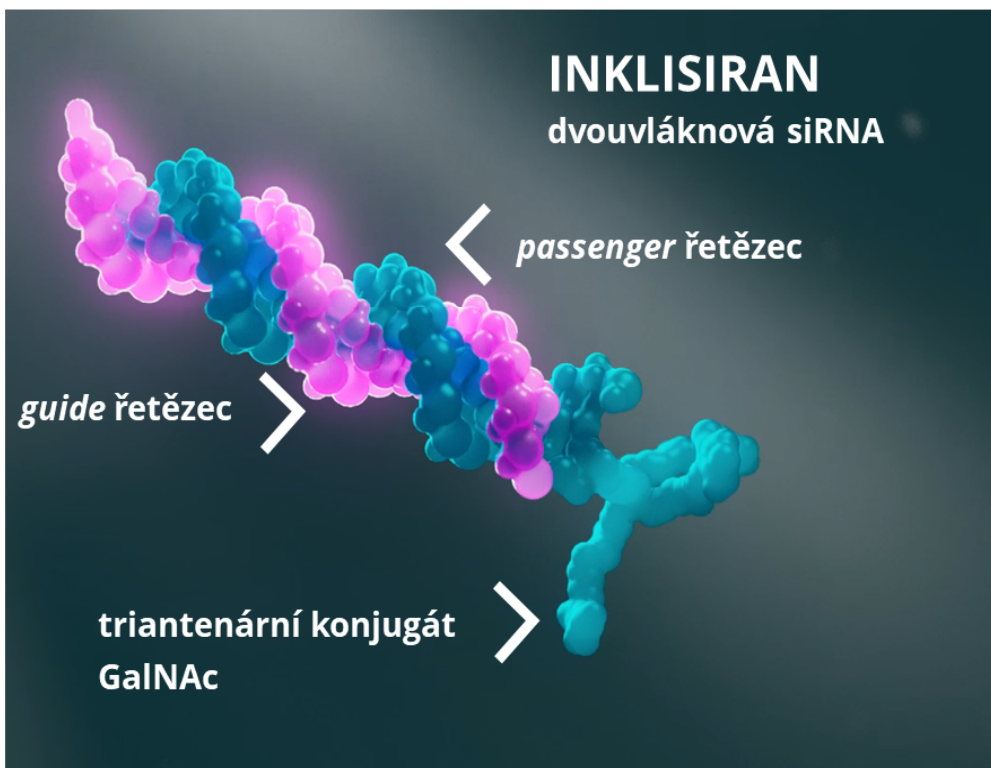


siRNA: Mechanismus působení



upraveno dle O'Donoghue ML et al., *Am Heart J* 2022;251

Inklisiran je první a jedinou léčbou využívající siRNA ke snížení hladiny LDL-C



Inklisiran brání tvorbě PCSK9, čím ↑ počet dostupných LDLR na povrchu jaterních buněk a tím **zvyšuje vychytávání cirkulujícího LDL-C v játrech**, což vede ke **snížení hladiny LDL-C v krvi** ^{1,2}



Konjugace s GalNAc umožňuje **specifické vychytávání játry, nedetekovatelných hladin v oběhu je dosaženo do 48 hodin** ¹⁻⁴

1. SPC Leqvio 284 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce, www.sukl.cz; 2. Fitzgerald K et al *N Engl J Med* 2017; 376:41–51; 3. Khvorova A. *N Engl J Med*. 2017;376:4–7; 4. Wang N et al. *Circ Res*. 2017;120:1063–65.

Inklisiran byl hodnocen u > 3 500 pacientů ve třech pivotních studiích fáze III

Placebem kontrolované, dvojitě zaslepené, randomizované studie zahrnující pacienty, u kterých se nedaří ani přes podávání maximální akceptovatelné dávky statinů udržet nízkou hladinu LDL-C^{1,2}

	Účastníci	Země	Dávkování	Léčebné období	Specifická kritéria pro zařazení do studie
ORION-9¹	HeFH (N = 482)	USA, Kanada, Evropa, Jihoafrická republika		18 měsíců	• LDL-C ≥ 2,6 mmol/l
ORION-10²	ASKVO* (N = 1 561)	USA	INKLISIRAN 284 mg nebo odpovídající placebo podávané subkutánně	18 měsíců	• LDL-C ≥ 1,8 mmol/l
ORION-11²	ASKVO nebo ekvivalent rizika ASKVO† (N = 1 617)	Evropa Jihoafrická republika		18 měsíců	• LDL-C ≥ 1,8 mmol/l při ASKVO nebo ≥ 2,6 mmol/l při ekvivalentním riziku

*ASKVO je definováno jako ischemická choroba srdeční, cerebrovaskulární onemocnění a onemocnění periferních tepen;

†Pacienti s klinickým ASKVO nebo T2DM, HeFH nebo 10letým rizikem kardiovaskulární příhody ≥ 20 % dle Framinghamského skóre rizika.

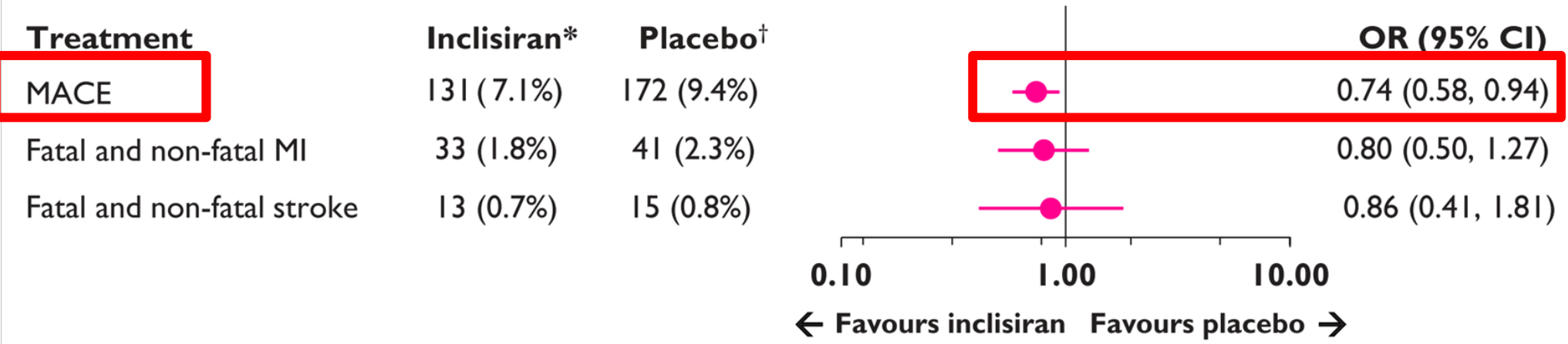
1. Raal FJ et al. *N Engl J Med.* 2020;382:1520–30; 2. Ray KK et al. *N Engl J Med.* 2020;382:1507–19.

SPC Leqvio 284 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce, www.sukl.cz

Celkové výsledky

Patient-level, pooled analysis. ORION-9, ORION-10 a ORION-11

A Summary effects of MACE, fatal and non-fatal MI and fatal and non-fatal stroke

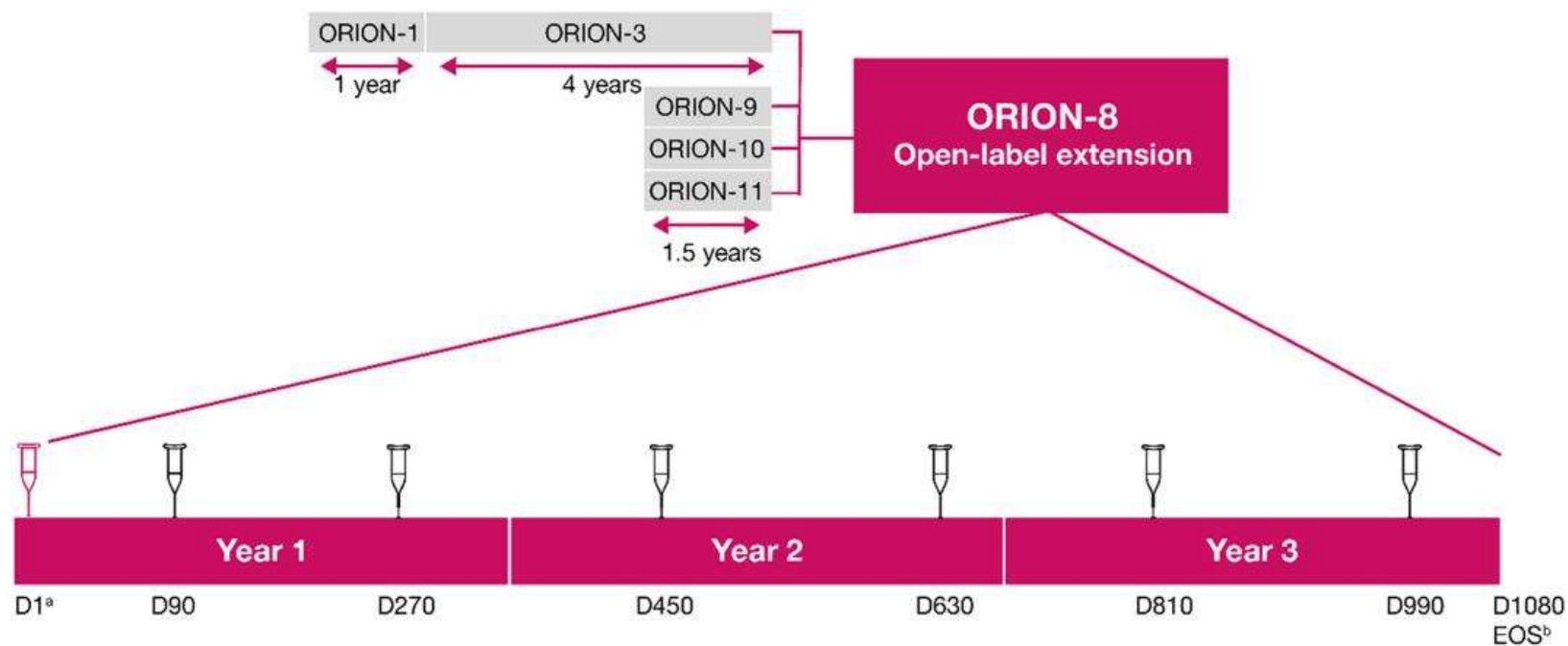


Insulin administration potently and durably lowers LDL-C over an extended-term follow-up: the ORION-8 trial

Wright ^{1*}, Frederick J. Raal², Wolfgang Koenig ^{3,4}, Ulf Landmesser^{5,6},
Ulrich A. Leiter ⁷, Sheikh Vikarunnessa⁸, Anastasia Lesogor⁹, Pierre Maheux⁹,
Andreas M. Luchner⁸, Xiao Zang⁸, Gregory G. Schwartz ¹⁰, and Kausik K. Ray¹¹

¹Division of Endocrinology, Department of Cardiology, Mayo Clinic, Rochester, MN 55905, USA; ²Department of Medicine, Faculty of Health Sciences, University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa; ³German Heart Centre, DZHK (German Centre for Cardiovascular Research), Partner Site Munich Heart Alliance, Technical University of Munich, Munich, Germany; ⁴Department of Cardiology, Angiology and Intensive Care Medicine, Deutsches Herzzentrum der Charité, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; ⁵Department of Cardiology, Angiology and Intensive Care Medicine, Deutsches Herzzentrum der Charité, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; ⁶Friedrich-Strömeyer Cardiovascular Prevention Center at Charité, DZHK, Partner Site Berlin, Berlin Institute of Health, Berlin, Germany; ⁷St. Michael's Hospital, University of Toronto, Toronto, ON, Canada; ⁸Novartis Pharmaceuticals Corp., East Hanover, NJ, USA; ⁹Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland; ¹⁰Department of Cardiology, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado, USA; and ¹¹Department of Primary Care and Public Health, Imperial Centre for Cardiovascular Disease, Imperial College, London, United Kingdom

© 2024; accepted 26 April 2024; online publish-ahead-of-print 16 May 2024

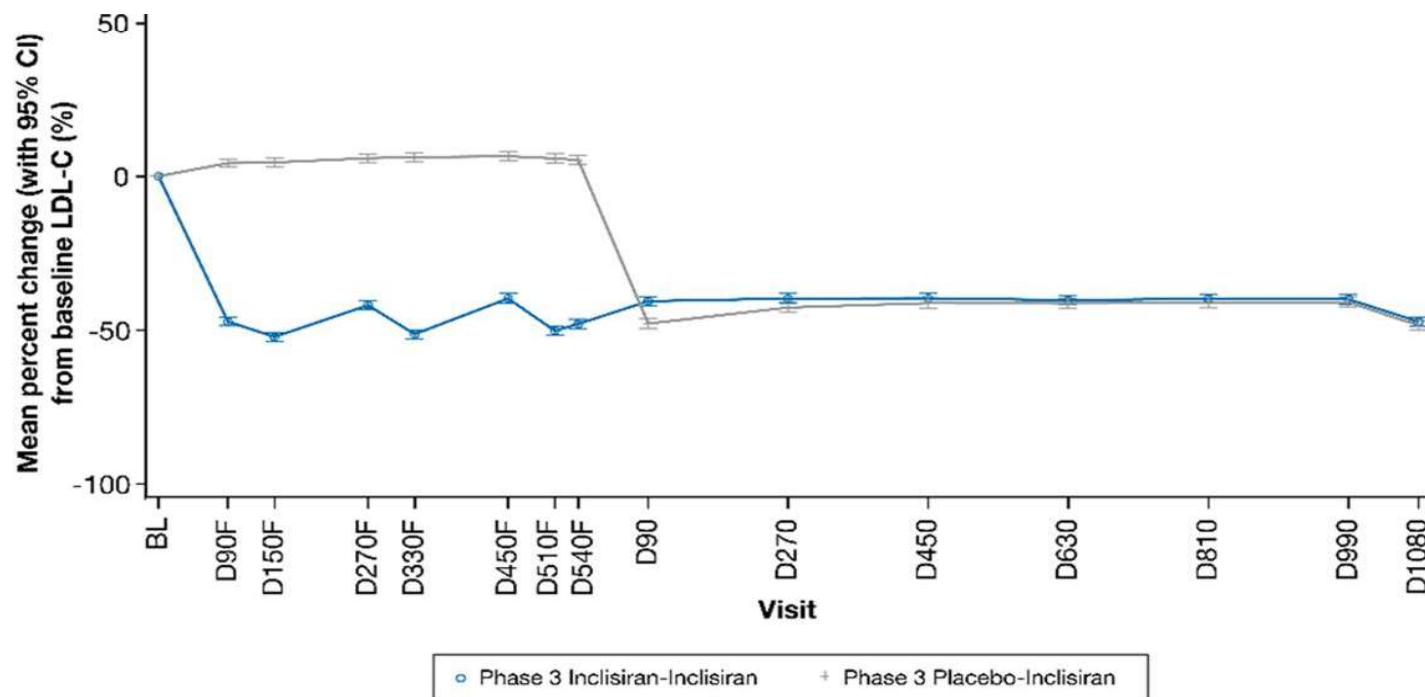


Inclisiran administration potently and durably lowers LDL-C over an extended-term follow-up: ORION-8 trial

David Wright ^{1*}, Frederick J. Raal², Wolfgang Koenig ^{3,4}, Ulf Landmesser^{5,6},
Ulrich A. Leiter ⁷, Sheikh Vikarunnessa⁸, Anastasia Lesogor⁹, Pierre Maheux⁹,
György Illochy⁸, Xiao Zang⁸, Gregory G. Schwartz ¹⁰, and Kausik K. Ray¹¹

¹Division of Preventive Cardiology, Department of Cardiology, Mayo Clinic, Rochester, MN 55905, USA; ²Department of Medicine, Faculty of Health Sciences, University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa; ³German Heart Centre, DZHK (German Centre for Cardiovascular Research), Partner Site Munich Heart Alliance, Technical University of Munich, Munich, Germany; ⁴Department of Cardiology, Angiology and Intensive Care Medicine, Deutsches Herzzentrum der Charité, Berlin, Germany; ⁵Department of Cardiology, Angiology and Intensive Care Medicine, Deutsches Herzzentrum der Charité, Berlin, Germany; ⁶Friedrich-Willmann-Cardiologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; ⁷Friedrich-Willmann-Cardiologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; ⁸Friedrich-Willmann-Cardiologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; ⁹St. Michael's Hospital, University of Toronto, Toronto, ON, Canada; ¹⁰Novartis Pharmaceuticals Corp., East Hanover, NJ, USA; ¹¹Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland; ¹²Department of Cardiology, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado, USA; and ¹³Department of Primary Care and Public Health, Imperial College for Cardiovascular Disease, Imperial College, London, United Kingdom

© 2024; accepted 26 April 2024; online publish-ahead-of-print 16 May 2024



STUDIE ORION 8

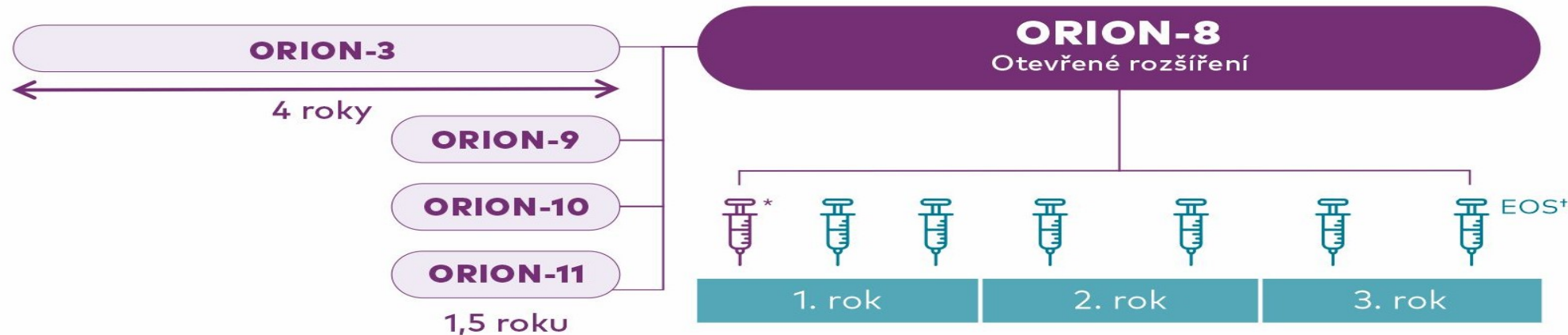
Cíl

Zhodnotit dlouhodobou účinnost, bezpečnost a snášenlivost inkliširanu u pacientů, kteří po ukončení studií **ORION-3, ORION-9, ORION-10** nebo **ORION-11** vstoupili do otevřeného prodloužení (**ORION-8**).

Kritéria pro zařazení

- Dokončení studie ORION-3 nebo studie ORION-9, ORION-10, ORION-11
- Pacienti s ASKVO, ekvivalentem rizika ASKVO**, HeFH
- Zvýšené hladiny LDL-C na počátku studie $\geq 1,8$ mmol/l, navzdory maximálně tolerované hypolipidemické terapii nebo při její **dokumentované** netoleranci

Design studie



* Pacienti ze studie ORION-3 nedostali v den 1 žádný lék. Pouze pacienti na placebo v registračních studiích (ORION-9, 10, 11) dostali v den 1 injekci inkliširanu; pacienti, kteří v těchto studiích dostávali inkliširan, dostali při této návštěvě zaslepené placebo.

[†] EOS (End of study = poslední den studie) je buď den 1080, nebo ≥ 90 dní po poslední dávce inkliširanu.

** Ekvivalent rizika = diabetes mellitus 2. typu, familiární hypercholesterolemie, Framingham risk score ≥ 20 %.

ZÁKLADNÍ CHARAKTERISTIKY



64,9 let
průměrný věk



1 058
žen



2 216
mužů



**Stav
ASKVO**



**Ekvivalent
rizika ASKVO
17,3%**



**Průměrný
LDL-C**

Celková populace
2,9 mmol/l

ASKVO
2,7 mmol/l

Ekvivalent rizika
ASKVO
3,8 mmol/l

**Vstupní
hypolipidemická
léčba**

≥1 lék na počátku
léčby
93,2%

Statin
88,6%

Ezetimib
16,6%

ZÁKLADNÍ CHARAKTERISTIKY



64,9 let
průměrný věk



1 058
žen



2 216
mužů



**Stav
ASKVO**



**Ekvivalent
rizika ASKVO
17,3%**



**Průměrný
LDL-C**

Celková populace
2,9 mmol/l

ASKVO
2,7 mmol/l

Ekvivalent rizika
ASKVO
3,8 mmol/l

**Vstupní
hypolipidemická
léčba**

≥1 lék na počátku
léčby
93,2%

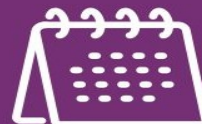
Statin
88,6%

Ezetimib
16,6%

ZÁKLADNÍ CHARAKTERISTIKY



Přes 200 pacientů bylo ve studiích ORION **více než 6 let**



Nejdelší celková doba léčby inklisiranem ve studiích ORION byla **6,8 let**

Expozice inklisiranu

Expozice inklisiranu pouze ve studii ORION-8
N = 3274

Kumulativní expozice inklisiranu včetně registračních studií
N = 3274

Expozice

8 530 pacientoroků

12 109 pacientoroků

Průměr

2,6 roků

3,7 roků

Maximum

3,4 roků

6,8 roků

> 6 let expozice

—

209 pacientů

VÝSLEDKY ÚČINNOSTI



**Téměř 80 %
pacientů** s ASKVO
dosáhlo hodnoty LDL-C
pod **1,8 mmol/l**



66 % pacientů
s ASKVO dosáhlo cílové
hodnoty dle ESC guidelines
2019 (1,4 mmol/l)¹

Dosažení cílových hodnot LDL-C dle populace

< 1,4 mmol/l

30,6 %

66,3 %

< 1,8 mmol/l

46,6 %

79,4 %

● Ekvivalent rizika ASKVO

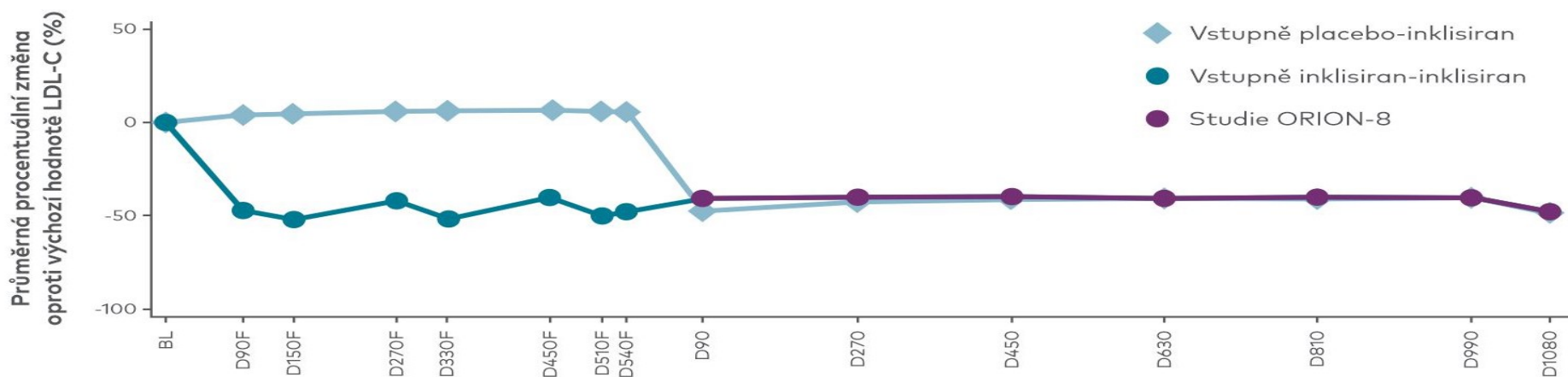
● ASKVO

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Hear J. 2020;41(1):111–88. Aby bylo dosaženo souladu s revidovanými cíli LDL-C v aktualizovaných pokynech, které byly publikovány po vypracování této studie, bylo dosahování aktualizovaných cílů s prahovými hodnotami LDL-C < 1,4 mmol/l pro ASKVO a < 1,8 mmol/l pro populace s ekvivalentním rizikem ASKVO zkoumáno a posteriori.

VÝSLEDKY ÚČINNOSTI

Ve studii ORION-8 inklisiran nadále vykazoval dlouhodobé a efektivní snížení LDL-C (-47,2% při EOS)*

Ve studii ORION-8 byla procentuální změna LDL-C ke dni 270 **srovnatelná** mezi skupinou pacientů léčených inklisiranem nebo placebem během předchozích registračních studií.



Inklisiran vykazoval konzistentní snížení LDL-C v průběhu registračních studií (-47,2 % v den 90; -47,9 % v den 540) i během prodloužení léčby ve studii ORION-8 (-47,2 % při EOS).

*Ve srovnání s ORION 9-11 (-47,2 % v den 90; -47,9 % v den 540).

Hodnota BL LDL-C je převzata z BL nadřazených studií. Pro odlišení od návštěv v ORION-8 byla k návštěvám v nadřazených studiích ORION-9, ORION-10 a ORION-11 přidána přípona „F“.

BL – výchozí hodnota; D – den; EOS – poslední den studie; LDL-C – cholesterol v lipoproteinech o nízké hustotě.

VÝSLEDKY ÚČINNOSTI

Snížení LDL-C na konci studie



U pacientů s manifestním KV onemocněním bylo pozorováno **dlouhodobé** a **efektivní** snížení **hladin LDL-C o více než 50 %**.

Průměrné snížení % LDL-C oproti výchozí hodnotě při EOS

-49,4 %

**Celková
studijní populace**



-51,0 %

ASKVO



-42,4 %

**Ekvivalent
rizika ASKVO**



Bezpečnostní profil inklisiranu byl konzistentní s dříve hlášeným profilem a během další průměrné expozice léčby v délce 2,6 roku nad rámec iniciálních studií (maximální expozice, včetně registračních studií, 6,8 roku) **nebyly zjištěny žádné nové bezpečnostní signály.**

Anti-drug antibodies (ADA)



Přítomnost přechodných nebo přetrvávajících **ADA spojených s inklisiranem** se vyskytovala **u 5,5 % pacientů.**

ADA spojené s inklisiranem neměly vliv na **účinnost** (snížení LDL-C) ani na **bezpečnostní profil** (výskyt TESAE nebo TEAE vedoucích k ukončení léčby) inklisiranu.

Bezpečnostní profil inklisiranu byl konzistentní s dříve hlášeným profilem a během další průměrné expozice léčby v délce 2,6 roku nad rámec iniciálních studií (maximální expozice, včetně registračních studií, 6,8 roku) **nebyly zjištěny žádné nové bezpečnostní signály.**

Anti-drug antibodies (ADA)

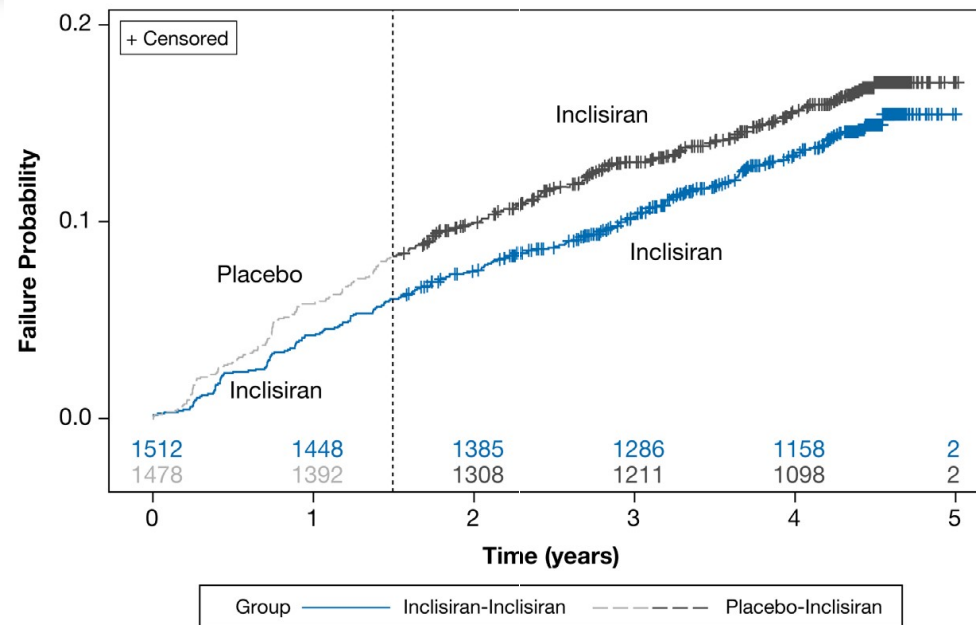


Přítomnost přechodných nebo přetrvávajících **ADA spojených s inklisiranem** se vyskytovala **u 5,5 % pacientů.**

ADA spojené s inklisiranem neměly vliv na **účinnost** (snížení LDL-C) ani na **bezpečnostní profil** (výskyt TESAE nebo TEAE vedoucích k ukončení léčby) inklisiranu.

Results: Exploratory analyses on patients from ORION-9, ORION-10, and ORION-11 who rolled over to ORION-8

Earlier initiation of inclisiran was associated with a lower incidence of MACE-related safety events

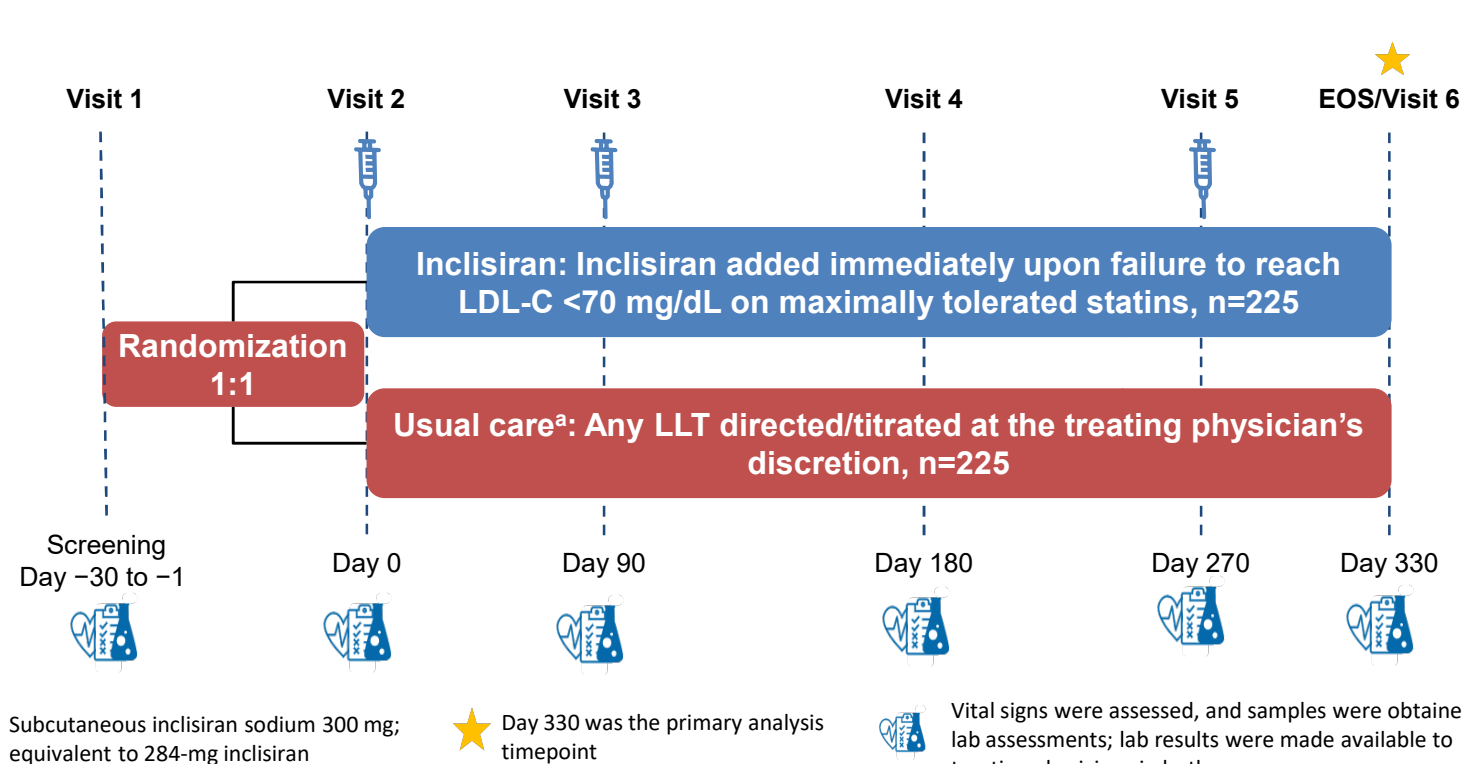


- MACE-related safety events were observed in 16.3% (241/1478) of patients initially randomized to placebo in the parental trials versus 14.4% (217/1512) of patients initially randomized to inclisiran (HR=0.85 [0.71, 1.03]; $p=0.091$)

The number of patients at risk is displayed at the bottom of the Kaplan-Meier plot. The dashed line denotes the transition from the parent trial to ORION-8.
HR, hazard ratio; MACE, major adverse cardiovascular event.

ICTORION - INITIATE

ICTORION-INITIATE (NCT04929249) is a prospective, randomized, open-label, Phase 3b trial, which evaluated an immediate inclisiran use implementation strategy* compared with usual care in patients with ASCVD in a representative US clinical setting



Population

- Adults ≥18 years with a history of ASCVD[†]
- LDL-C ≥70 mg/dL or non-HDL-C ≥100 mg/dL and fasting triglycerides <500 mg/dL
- Receiving maximally tolerated statin therapy or had documented statin intolerance[§]



Setting and procedures

- 45 sites selected from diverse settings
- Stratification by baseline health insurance status
- Managing physicians were encouraged to treat the usual care patients by following the 2018 AHA/ACC/Multisociety guidelines for treatment decisions, including encouraging any LLT and lifestyle changes

ACC, American College of Cardiology; AHA, American Heart Association; ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; EOS, end of study; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; LLT, lipid-lowering therapy; US, United States.

*Patients with ASCVD and elevated LDL-C (≥70 mg/dL) despite receiving maximally tolerated statin therapy. [†]Coronary heart disease, cerebrovascular disease, or peripheral artery disease. [‡]Maximally tolerated statin therapy was determined by the investigator; no immediate plans to modify LLTs were permitted. [§]Documented side effects on ≥2 different statins, including one at the lowest standard dose. ^a10 patients in the usual care arm received inclisiran.

Koren M et al. *J Am Coll Cardiol*. 2024 Apr 1:S0735-1097(24)06624-5.

VICTORION – INITIATE: End Points



Coprimary end points

- Percentage change in LDL-C levels from baseline to Day 330
- The discontinuation of statin therapy, defined as no statin use ≥ 30 days before the end-of-study visit



Key secondary end points

- Percentage and absolute change in LDL-C from baseline to each post-baseline visit
- The proportion of patients meeting prespecified LDL-C goals* at Day 330
- Safety analyses at each follow-up visit through to the EOS visit

LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; EOS, end of study.

*Prespecified LDL-C goals: $\geq 50\%$ reduction from baseline, < 100 mg/dL for patients with LDL-C ≥ 100 mg/dL at baseline, < 70 mg/dL, and < 55 mg/dL

Koren M et al. *J Am Coll Cardiol*. 2024 Apr 1:S0735–1097(24)06624–5.

CLINICAL TORION – INITIATE: Demographics and Baseline Characteristics

Parameters	Inclisiran N=225	Usual care N=225	Total N=450
Lipids and lipoproteins, mg/dL, mean (SD)			
LDL-C	97.4 (33.2)	97.4 (32.4)	97.4 (32.8)
ApoB	94.0 (25.3)	90.9 (24.4)	92.4 (24.9)
VLDL-C	29.5 (14.3)	26.7 (13.3)	28.1 (13.9)
Non-HDL-C	127.4 (39.4)	124.0 (36.1)	125.7 (37.8)
Total cholesterol	171.8 (40.1)	171.7 (37.1)	171.7 (38.5)
HDL-C	44.8 (10.8)	47.7 (13.4)	46.2 (12.3)
Lp(a), mg/dL, median (IQR)	20.5 (8.0–58.7)	19.8 (8.0–68.7)	20.2 (8.0–64.7)
Triglycerides, mg/dL, median (IQR)	132.0 (95.0–187.0)	119 (87.0–170.0)	125 (89.0–174.0)
Lipid-lowering therapy			
Any lipid-lowering therapy – modified definition ^a	203 (90.2)	203 (90.2)	406 (90.2)
Any statin therapy	203 (90.2)	202 (89.8)	405 (90.0)
Statin monotherapy ^b	202 (89.8)	198 (88.0)	400 (88.9)
Statin and ezetimibe	1 (0.4)	4 (1.8)	5 (1.1)
No statins	22 (9.8)	23 (10.2)	45 (10.0)
No concomitant lipid-lowering therapy – modified definition ^c	22 (9.8)	22 (9.8)	44 (9.8)

- **Approximately one-quarter of patients (25.8%) reported a history of statin intolerance**

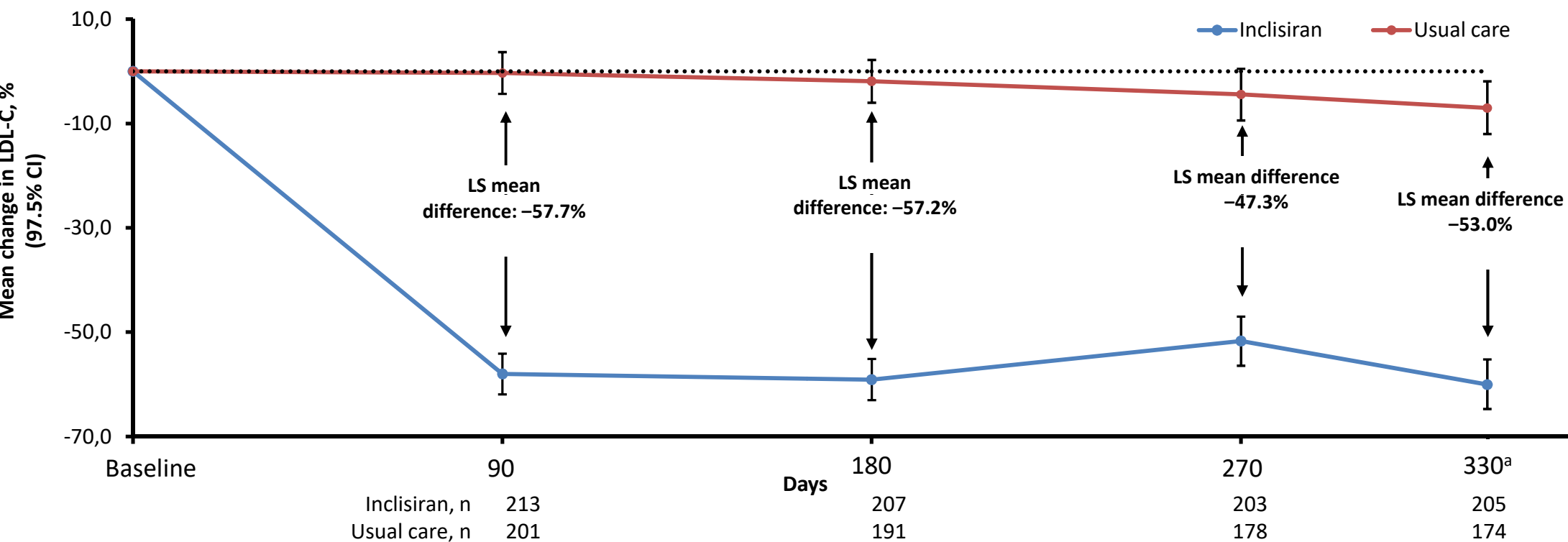
- Most (90.0%) took statins at baseline, primarily statin monotherapy (88.9%)
- Of the 45 patients not receiving statins, 44 used no lipid-lowering therapies

ApoB, apolipoprotein B; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; IQR, interquartile range; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; Lp(a), lipoprotein(a); mAb, monoclonal antibody; N, number of patients; PCSK9, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; SD, standard deviation; VLDL-C, very low-density lipoprotein cholesterol. ^aIncludes statins, ezetimibe, PCSK9 mAbs, or bempedoic acid. ^bExcludes concomitant use of ezetimibe, PCSK9 mAbs, or bempedoic acid. ^cIncludes combination with ezetimibe, PCSK9 mAbs, and bempedoic acid.

Koren M et al. *J Am Coll Cardiol*. 2024 Apr 1:S0735–1097(24)06624–5.

CTORION – INITIATE: Co-primary End Point: Percentage Change in LDL-C

At Day 330, the mean LDL-C percentage change from baseline was **-60.0%** (97.5% [CI: -64.7%, -55.2%]) with inclisiran and **-7.0%** (97.5% [CI: -12.0%, -1.9%]) with usual care



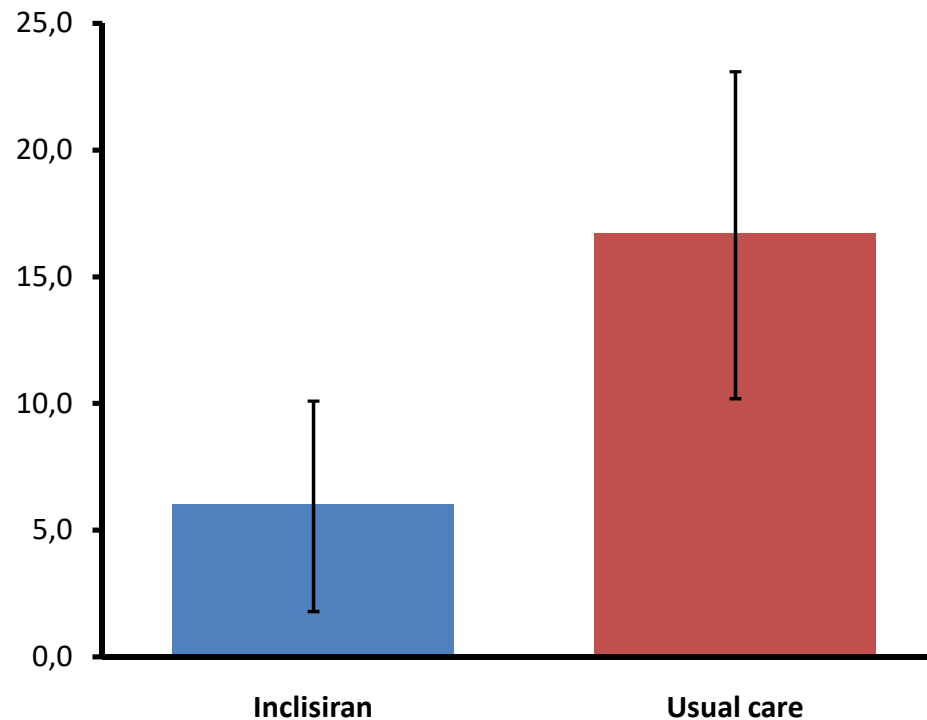
CI, confidence interval; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; LS, least squares; n, number of patients.

^aDay 330 is the primary analysis timepoint. The dotted line represents baseline LDL-C.

Koren M et al. *J Am Coll Cardiol*. 2024 Apr 1:S0735-1097(24)06624-5.

STORION – INITIATE : Co-primary End Point: Statin Discontinuation

- The non-inferiority margin (15%) was met when comparing inclisiran and usual care (–10.6% [97.5% CI: –18.3%, –3.0%])
- Reasons for discontinuation were unknown



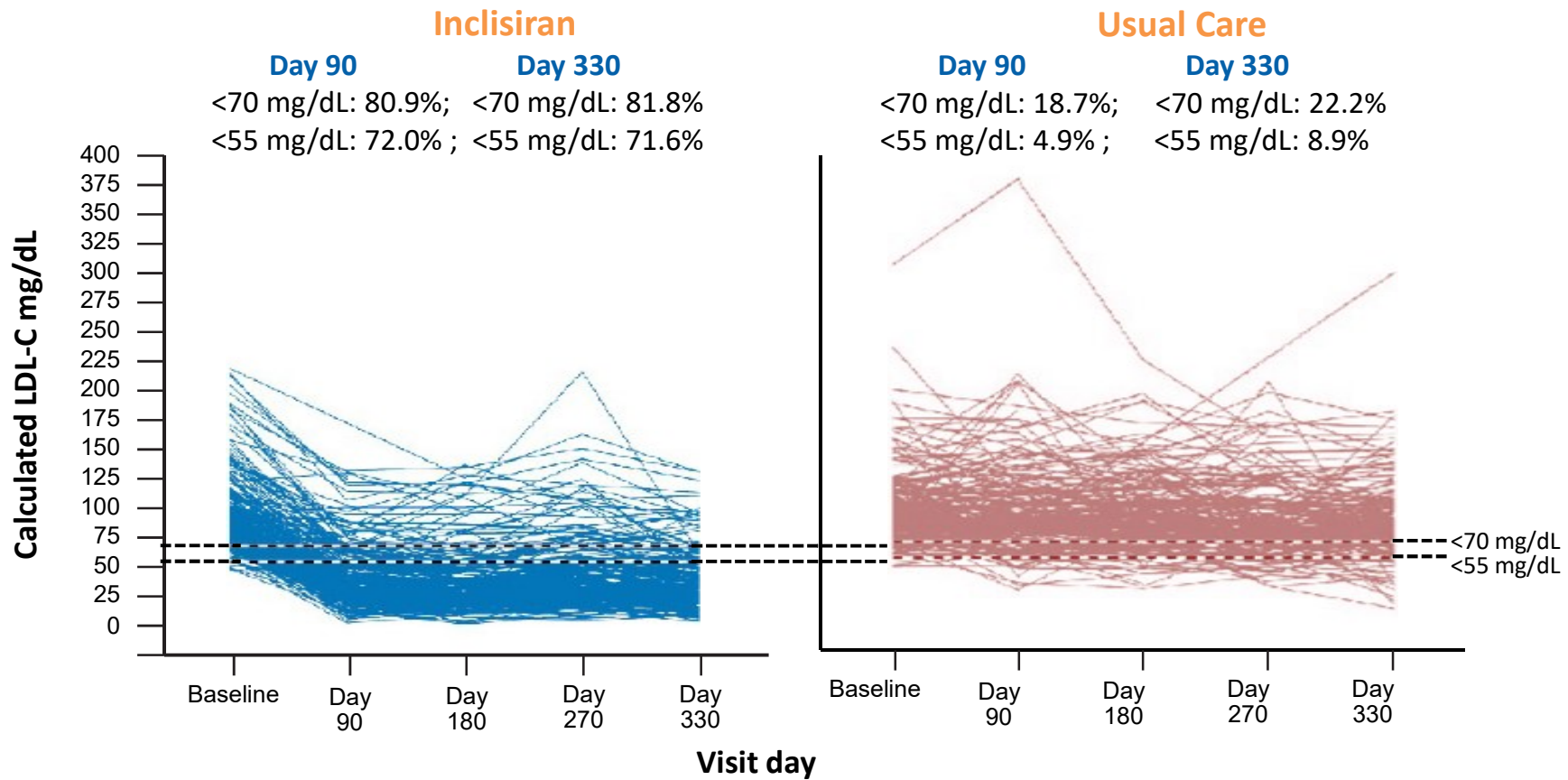
CI, confidence interval.

^aPatients without a history of statin intolerance.

Koren M et al. *J Am Coll Cardiol*. 2024 Apr 1:S0735–1097(24)06624–5.

ACTORION – INITIATE: Individual LDL-C Goal Attainment

At Day 330, a significantly greater proportion of patients in the inclisiran arm achieved LDL-C goals of <70 mg/dL and <55 mg/dL compared with the usual care arm



LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol.

Koren M et al. *J Am Coll Cardiol*. 2024 Apr 1:S0735-1097(24)06624-5.

VICTORION – INITIATE: Safety Summary

The safety profile of the “inclisiran implementation strategy” compared similarly with usual care, except for injection-site TEAEs

Parameters	Inclisiran N=225	Usual care N=225	Total N=450
Overall safety			
Patients with ≥1 TEAE	147 (62.8)	116 (53.7)	263 (58.4)
Patients with ≥1 treatment-related TEAE	34 (14.5)	1 (0.5)	35 (7.8)
Patients with ≥1 TEAE leading to study treatment withdrawal	6 (2.6)	0	6 (1.3)
Patients with ≥1 TESAE	27 (11.5)	29 (13.4)	56 (12.4)
Patients with ≥1 study-related TESAE	0	0	0
Patients with a fatal TEAE	2 (0.9)	1 (0.5)	3 (0.7)
TEAEs at the injection site			
Patients with ≥1 TEAEs at the injection site	24 (10.3)	0	24 (5.3)
Mild	23 (9.8)	0	23 (5.1)
Moderate	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Severe	0	0	0

The most commonly reported TEAEs were COVID-19 (inclisiran: 8.5%; usual care: 6.9%), increased blood creatine phosphokinase (inclisiran: 4.3%; usual care: 6.0%), and injection-site pain (inclisiran: 7.7%; usual care 0%)

COVID-19, coronavirus disease 2019; N, number of patients; TEAE, treatment-emergent adverse event; TESAE, treatment emergent serious adverse event.

Koren M et al. *J Am Coll Cardiol*. 2024 Apr 1:S0735–1097(24)06624–5.

Inklisiran – úhradové podmínky (od 1.12.2023)

Inklisiran je hrazen u pacientu adherujících k dietním opatřením i ke stávající hypolipidemické léčbě:

- 1) s heterozygotní familiární hypercholesterolémií
- 2) s nefamiliární hypercholesterolémií či smíšenou dyslipidemií ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku s (infarkt myokardu, ischemická choroba srdeční, ischemická choroba dolních končetin, cévní mozková příhoda, tranzitorní ischemická ataka, tepenná revaskularizace, aterosklerotické postižení karotid nebo jiných tepen se stenózou 50% a více),

u kterých platí, že jejich stávající hypolipidemická léčba **maximálně tolerovanou dávkou statinu v kombinaci s ezetimibem*** nebyla dostatečně účinná pro dosažení hodnot LDL-C

alespoň 3,1 mmol/l v případě heterozygotní familiární hypercholesterolémie bez **manifestního** kardiovaskulárního onemocnění,

nebo alespoň 2,5 mmol/l v případě heterozygotní familiární hypercholesterolémie s **manifestním** kardiovaskulárním onemocněním.

nebo alespoň 2,0 mmol/l u pacientu ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku s **manifestním** kardiovaskulárním onemocněním.

Tato kritéria LDL platí i pro úhradu u pacientu, u kterých je léčba statinem prokazatelně kontraindikována či netolerována

***nevyužití ezetimibu musí být medicínsky zdůvodněno ve zdravotnické dokumentaci**



LEQVIO

(inklisiran) 284 mg injekční roztok
v předplněné injekční stříkačce

Podmínky úhrady 2024

Léčivý přípravek LEQVIO[®] je hrazen u pacientů splňujících tato kritéria:^{1,2}

- ✓ Nasazená vysoce intenzivní hypolipidemická terapie
- ✓ Adherující k dietním opatřením i ke stávající hypolipidemické léčbě
- ✓ Platí i pro pacienty, u kterých je léčba statinem/ezetimibem kontraindikována či netolerována

LEQVIO®

(inklisiran) 284 mg injekční roztok
v předplněné injekční stříkačce

**účinný přípravek
LEQVIO® je hrazen
pacientů splňujících
to kritéria:^{1,2}**

Nasazená
vysoce intenzivní
hypolipidemická
terapie

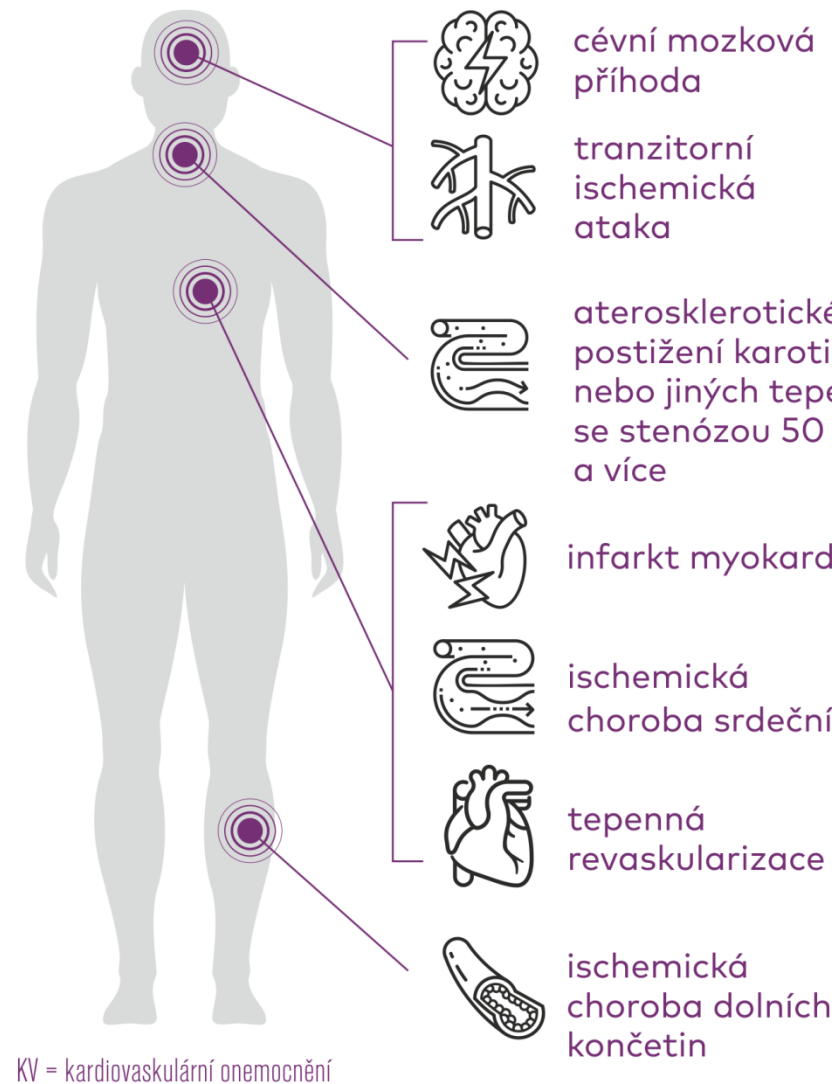
Adherující k dietním
opatřením i ke stávající
hypolipidemické léčbě

Platí i pro pacienty,
u kterých je léčba
statinem/ezetimibem
kontraindikována
či netolerována

SEKUNDÁRNÍ PREVENCE

LDL-C 2,0 mmol/l

Nefamiliární
hypercholesterolémie
či smíšená dyslipidémie
**ve velmi vysokém
kardiovaskulárním riziku
s manifestním
KV onemocněním:**



**účivý přípravek
EQVIO[®] je hrazen
pacientů splňujících
to kritéria:^{1,2}**

Nasazená
vysoce intenzivní
hypolipidemická
terapie

Adherující k dietním
opatřením i ke stávající
hypolipidemické léčbě

Platí i pro pacienty,
u kterých je léčba
statinem/ezetimibem
kontraindikována
či netolerována

SEKUNDÁRNÍ PREVENCE

LDL-C 2,5 mmol/l

✓ **Heterozygotní FH s KV onemocněním**

- DLCNS 6 a více bodů
nebo
- „pravděpodobná diagnóza“ familiární hypercholesterolémie dle kritérií MedPed

PRIMÁRNÍ PREVENCE

LDL-C 3,1 mmol/l

✓ **Heterozygotní FH bez KV onemocnění**

- DLCNS 6 a více bodů
nebo
- „pravděpodobná diagnóza“ familiární hypercholesterolémie dle kritérií MedPed



léčivý přípravek
LEQVIO[®] je hrazen
pacientů splňujících
to kritéria:^{1,2}

Nasazená
vysoce intenzivní
hypolipidemická
terapie

Adherující k dietním
opatřením i ke stávající
hypolipidemické léčbě

Platí i pro pacienty,
u kterých je léčba
statinem/ezetimibem
kontraindikována
či netolerována

Úhrada inklisiranu je ukončena při:

- prokazatelné **nespolupráci pacienta**,
- nedostatečném snížení LDL cholesterolu o **alespoň 40 %**
(neplatí při dosažení **cílové hodnoty LDL-C**).

K prokázání účinnosti musí dojít **nejpozději před podáním**
třetí dávky (pokud již nebyla prokázána
ve 3. či 6. měsíci léčby).

KÓD SÚKL: 0255591

Výkon 09215 (INJEKCE I. M., S. C., I. D.)

účivý přípravek EQVIO® je hrazen pacientů splňujících to kritéria:^{1,2}

Nasazená
vysoce intenzivní
hypolipidemická
terapie

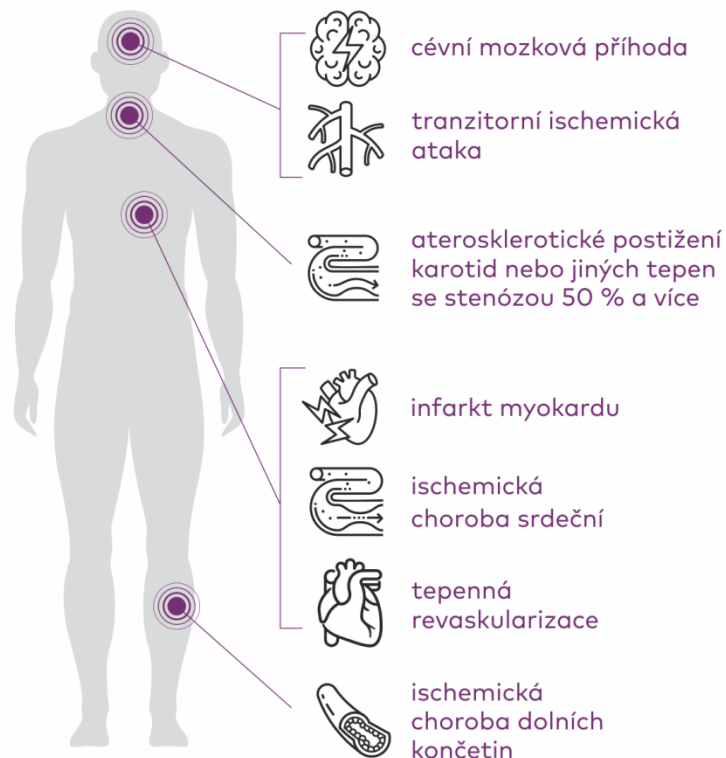
Adherující k dietním
opatřením i ke stávající
hypolipidemické léčbě

Platí i pro pacienty,
u kterých je léčba
statinem/ezetimibem
kontraindikována
či netolerována

SEKUNDÁRNÍ PREVENCE

LDL-C 2,0 mmol/l

Nefamiliární hypercholesterolemie či smíšená
dyslipidémie **ve velmi vysokém kardiovaskulárním
riziku s manifestním KV onemocněním:**



KV = kardiovaskulární onemocnění

LDL-C 2,5 mmol/l

✓ **Heterozygotní FH
s KV onemocněním**

- DLCNS 6 a více bodů
nebo
- „pravděpodobná diagnóza“
familiární hypercholesterolemie
dle kritérií MedPed

PRIMÁRNÍ PREVENCE

LDL-C 3,1 mmol/l

✓ **Heterozygotní
FH bez KVO**

- DLCNS 6 a více bodů
nebo
- „pravděpodobná diagnóza“
familiární hypercholesterolemie
dle kritérií MedPed

Nevyužití ezetimibu v rámci stávající hypolipidemické terapie **musí být
medicínsky zdůvodněno** ve zdravotnické dokumentaci pacientů.



Úhrada inklisiranu je ukončena při:

- prokazatelné **nespolupráci pacienta**,
- nedostatečném snížení LDL cholesterolu **o alespoň 40 %**
(neplatí při dosažení **cílové hodnoty LDL-C**).

K prokázání účinnosti musí dojít **nejpozději před
podáním třetí dávky (pokud již nebyla prokázána
ve 3. či 6. měsíci léčby).**

KÓD SÚKL: 0255591

Výkon 09215 (INJEKCE I. M., S. C., I. D.)

ÚHRADOVÉ PODMÍNKY¹

AE: KAR, INT, J9, DIA, NEU, END

Inklisiran je hrazen u pacientů adherujících k dietním opatřením i ke stávající hypolipidemické léčbě:

s heterozygotní
familiární
hypercholesterolémií

nebo

2 s nefamiliární hypercholesterolémií či smíšenou
dyslipidémií ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku
s manifestním kardiovaskulárním onemocněním

CNS 6 a více bodů nebo
"pravděpodobná diagnóza"
familiární hypercholesterolémie
(kritérií MedPed)

(infarkt myokardu, ischemická choroba srdeční, ischemická choroba
dolních končetin, cévní mozková příhoda, tranzitorní ischemická
atak, tepenná revaskularizace, aterosklerotické postižení karotid
nebo jiných tepen se stenózou 50 % a více),

U kterých platí, že jejich stávající hypolipidemická léčba maximálně tolerovanou dávkou statinu
v kombinaci s ezetimibem nebyla dostatečně účinná pro dosažení hodnot LDL cholesterolu

alespoň 3,1 mmol/l v případě heterozygotní familiární hypercholesterolémie bez manifestního
kardiovaskulárního onemocnění, nebo

alespoň 2,5 mmol/l v případě heterozygotní familiární hypercholesterolémie s manifestním
kardiovaskulárním onemocněním, nebo

alespoň 2,0 mmol/l u pacientů ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku s manifestním
kardiovaskulárním onemocněním.

U kterých platí i pro úhradu u pacientů, u kterých je léčba statinem prokazatelně kontraindikována či netolerována.

Úhrada ezetimibu v rámci stávající hypolipidemické terapie musí být medicínsky zdůvodněno ve zdravotnické dokumentaci pacientů.
Hlavním medicínským důvodem pro nepodání ezetimibu v kombinaci se statiny (kromě jeho kontraindikace nebo nesnášenlivosti)
může být u nových pacientů, vyžadujících vysoce intenzivní hypolipidemickou léčbu **např. počáteční hladina LDL-C více než 50 % nad cílovou
hodnotou pro léčbu dle jejich KV rizika**. Pro skupinu pacientů, kteří již jsou na maximálně tolerované statinové léčbě, ale bez kombinace
s ezetimibem, i když tento by pro ně mohl být indikován, může být relevantním medicínským důvodem pro nepodání ezetimibu fakt,
že **stávající dosažená hladina LDL cholesterolu je stále o více jak 20 % vyšší než cílová hladina** pro léčbu dle jejich kardiovaskulárního rizika.

1. SPC Leqvio 284 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.



Statinová intolerance je definována jako
intolerance **alespoň dvou po sobě jdoucích statinů**
kteřá vede k jejich vysazení.

Intolerance obou statinů musí pak být prokázána
**jako ústup klinické symptomatologie nebo
normalizace CK po jeho vysazení a opětovný
návrat myalgie nebo zvýšení CK po znovu
nasazení dalšího statinu.**

**Za statinovou intoleranci nelze považovat
zvýšení CK nepřesahující 4násobek horních
mezí bez klinické symptomatologie.**

Efekt terapie inklisiranem je pravidelně hodnocen
prvně zaznamenan v klinické dokumentaci při
druhé aplikaci (tedy přibližně 90 dní od zahájení
léčby) a dále pak ve 24. týdnu (+/- 4 týdny) tera

Úhrada inklisiranu je ukončena při prokazatelné
nespolupráci pacienta či neúčinnosti léčby
spočívající v nedostatečném snížení LDL
cholesterolu o alespoň 40 % při současném
nedosažení cílové hodnoty LDL cholesterolu
**nejpozději před podáním třetí dávky (pokud již
nebyla prokázána ve třetím či šestém měsíci léčby)**

Z prostředků veřejného zdravotního pojištění
je hrazena 1 subkutánní injekce inklisiranu 284 mg
jako počáteční dávka, další po 3 měsících a poté
každých 6 měsíců.

Stručný souhrn doporučení pro dlouhodobou péči nemocné po infarktu myokardu 2022

(2022 Summary of recommendations for long-term secondary prevention after myocardial infarction)

Pravoslav Ošťádal^a, Miloš Táborský^b, Aleš Linhart^c, Michal Vrablík^d, Richard Česka^d,
Natalia Cífková^{c,e}, Eva Králíková^{f,g}, Věra Adámková^h, Martin Prázný^d,
Lukáš Krjhan Jojko^{ch}

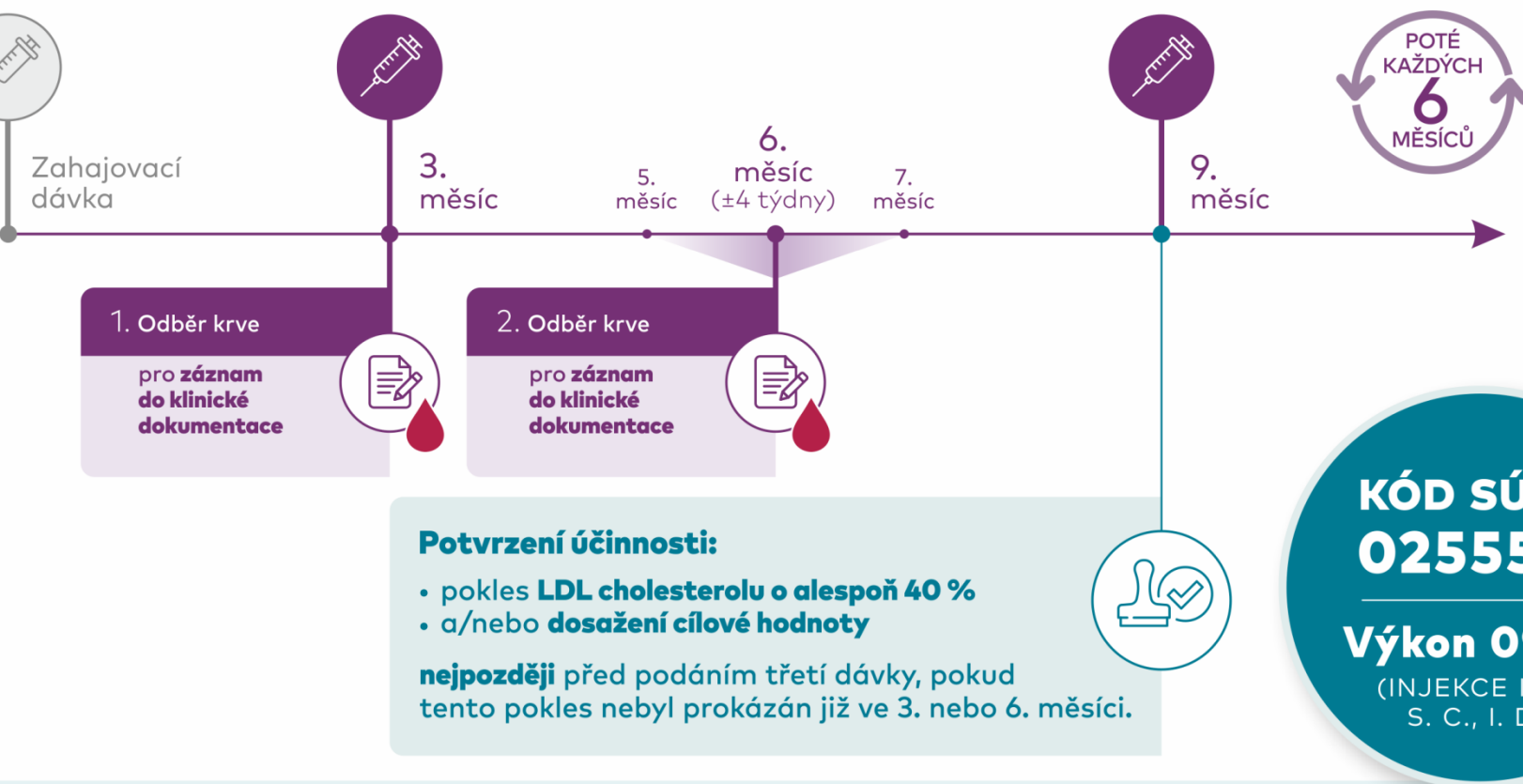
Hypolipidemika

Relevantním medicínským důvodem pro nepodání ezetimibu v kombinaci se statiny (kromě jeho kontraindikace nebo nesnášenlivosti) může být u nových pacientů, kteří vyžadují vysoce intenzivní hypolipidemickou léčbu, např. počáteční hodnota LDL-C **více než 50 % nad cílovou hodnotou** pro léčbu dle jejich kardiovaskulárního (KV) rizika. Pro skupinu pacientů, kteří již podstupují intenzivní statinovou léčbu, ale bez kombinace s ezetimibem, i když by pro ně mohl být indikován, může být opět relevantním medicínským důvodem pro nepodání ezetimibu fakt, že dosahující dosažená hodnota LDL-C je stále **o více než 20 % vyšší než cílová hodnota** pro léčbu dle jejich KV rizika. To prakticky znamená, že **pacient léčený vysoce intenzivní léčbou statinem s hodnotou LDL-C vyšší než 2,5 mmol/l** nepobíhá medicínským důvodem pro nevyužití ezetimibu vždy.

Podávkovací schéma Leqvia s odběry krve

ROZŠÍŘENÍ ÚHRADOVÝCH PODMÍNEK od 1. 12. 2023¹⁻³

 **LEQVIO**
(inklisiran) 284 mg injekční roztok
v předplněné injekční stříkačce



✓ Podávání přípravku je možné bez problémů začlenit do pravidelných kontrol pacienta u lékaře

✓ Poskytuje jistotu, že váš pacient má pokrytou dávku na dalších šest měsíců

**Inklisiran a ekonomika
ambulance**

Děkuji za pozornost

