
Pro i proti: LEQVIO pro všechny v sekundární prevenci

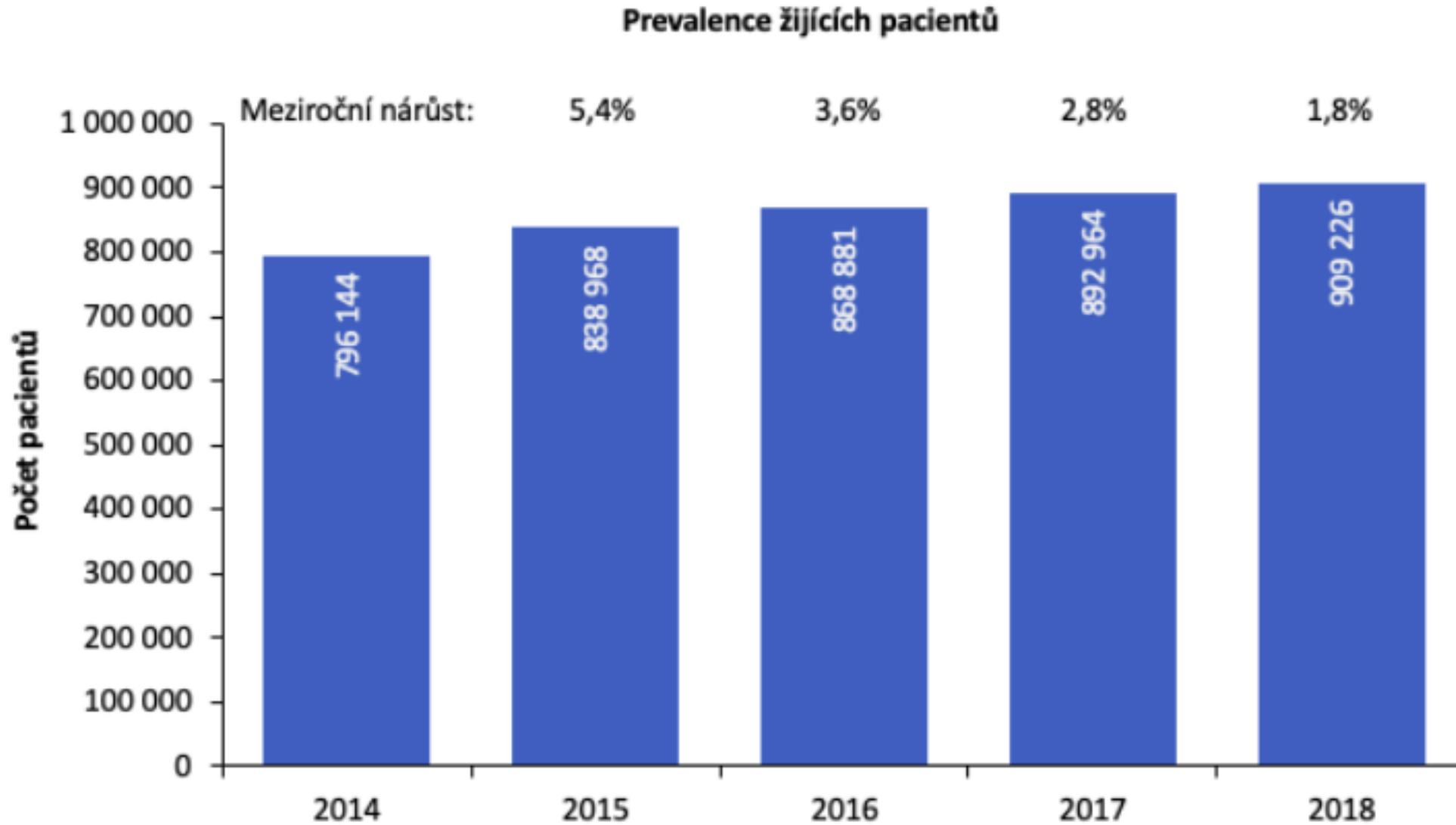
Michal Vrablík

Všeobecná fakultní nemocnice & 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy

Česká společnost pro aterosklerózu

Česká asociace preventivní kardiologie ČKS

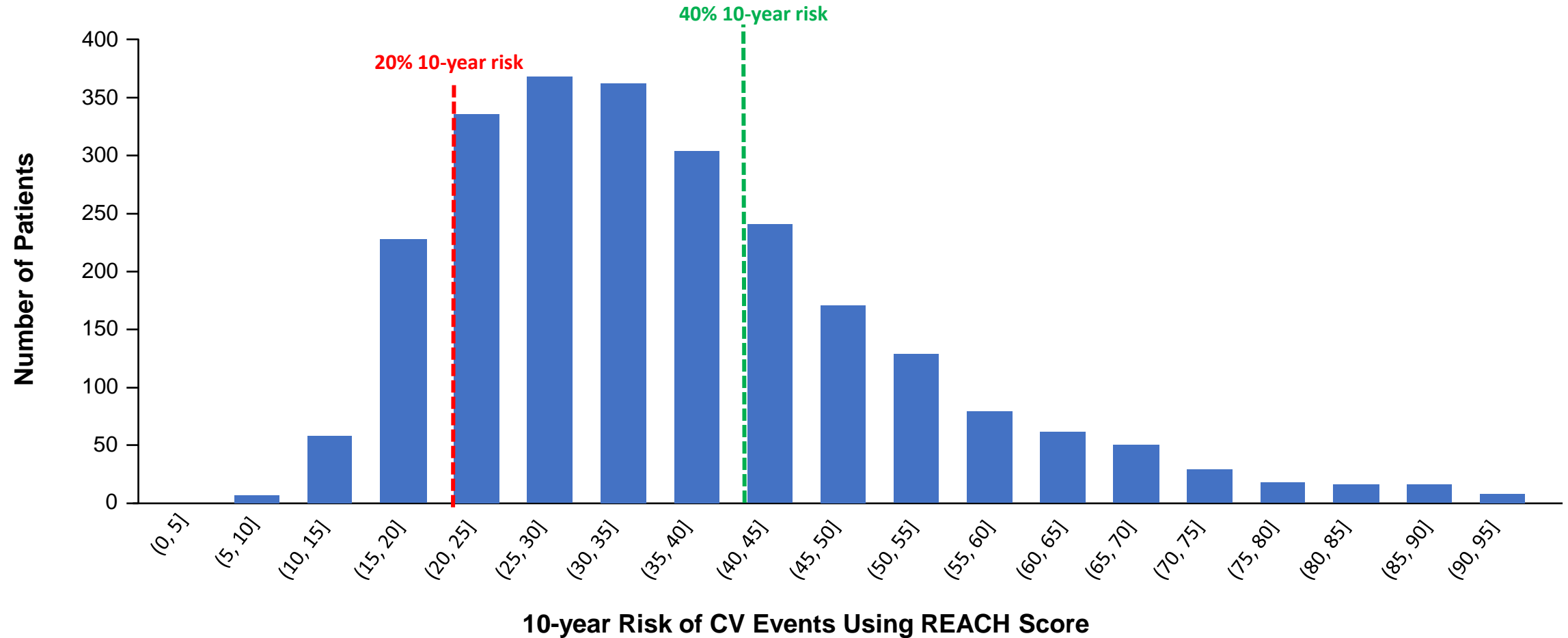
Kolik je u nás pacientů se známou ICHS ?



Ve studii DaVinci v podskupině s ASKVO mělo

- 82% 10leté riziko MACE 20%

- 31% 10leté riziko MACE 40%



ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease; CV = cardiovascular; LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; LLT = lipid-lowering therapy; REACH = Reduction of Atherothrombosis for Continued Health.

^aData shown are for all patients considered having established ASCVD at LDL-C measurement (n = 2659); of these, 2039 were on stabilized LLT at LDL-C measurement.

Ray, KK, et al. *Eur J Prev Cardiol.* 2020.

Snížení KV rizika: Léčbou rizikových faktorů nebo léčbou nemocného ?

Omezit vyvolávající příčiny: fyzická aktivita a dieta

Doporučení	Třída doporučení	Úroveň důkazů	Preferovat stravu založenou více na rostlinných než živočišných potravinách
Pro dospělé jedince všech věkových kategorií je doporučeno usilovat o nejméně 150–300 min/týden PA o střední intenzitě nebo 75–150 min/týden PA o vysoké intenzitě nebo ekvivalent kombinace výše uvedeného ke snížení celkové mortality, mortality z KV příčin a KV morbidit.	I	A	Nasycené mastné kyseliny by měly představovat < 10 % celkového energetického příjmu, čehož lze dosáhnout jejich náhradou PUFA a MUFA a jednoduchých cukrů celozrnnými výrobky Trans-nenasycené mastné kyseliny by měly být ve stravě minimálně, žádné ze sekundárně zpracovaných potravin < 5 g soli za den
Je doporučeno, aby se dospělí, kteří nedosahují doporučených 150 min/týden PA o střední intenzitě, snažili být co nejvíce aktivní, jak jim jejich schopnosti a zdravotní stav dovolí.	I	B	30–45 g vlákniny denně, preferenčně z celozrnných potravin ≥ 200 g ovoce denně (≥ 2–3 porce) ≥ 200 g zeleniny denně (≥ 2–3 porce)
Ke snížení času tráveného sezením je doporučeno, aby se prováděly alespoň aktivity o nízké intenzitě během celého dne ke snížení celkové mortality, mortality z KV příčin a KV morbidit.	I	B	Červené maso by mělo být omezeno na ne více než 350–500 g/týden, zejména by měl být snížen na minimum příjem sekundárně zpracovaného masa. Příjem ryb je doporučen 1–2× týdně, zejména tučných ryb. 30 g nesolených ořechů denně
Je doporučeno věnovat se odporovému tréninku (navíc k aerobním aktivitám) minimálně 2 dny v týdnu ke snížení celkové mortality.	I	B	Konzumace alkoholu by měla být omezena na maximálně 100 g týdně. Neměly by se konzumovat nápoje slazené cukrem, jako limonády a ovocné džusy.

Léčba jednotlivých rizikových faktorů

Dyslipidemie

Arteriální hypertenze

Hyperglykemie

Protrombogenního stavu

Závislosti na tabáku

Nadváhy/obezity

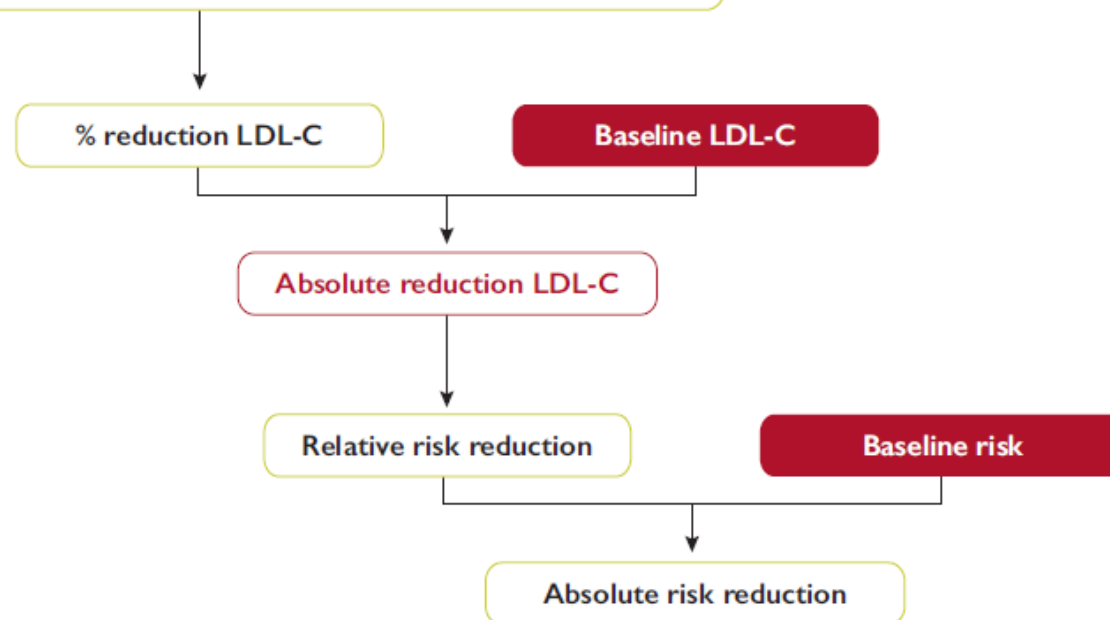
Cílové (optimální) hodnoty plazmatických lipidů a lipoproteinů podle ESC/EAS 2019

Riziko	Nízké	Středně zvýšené	Vysoké	Velmi vysoké	Extrémní*
LDL-C (mmol/l)	<3,0	< 2, 6 a snížení o nejméně 50 % hodnot před léčbou	< 1, 8 a snížení o nejméně 50 % hodnot před léčbou	< 1, 4 a snížení o nejméně 50 % hodnot před léčbou	< 1, 0
Non- HDL-C (mmol/l) ^x	<3,8	< 3, 4	< 2, 6	< 2, 2	< 1, 8
apoB (g/l)	-	< 1, 0	< 0, 8	< 0, 65	-

Možnosti k
dosažení cílů
máme

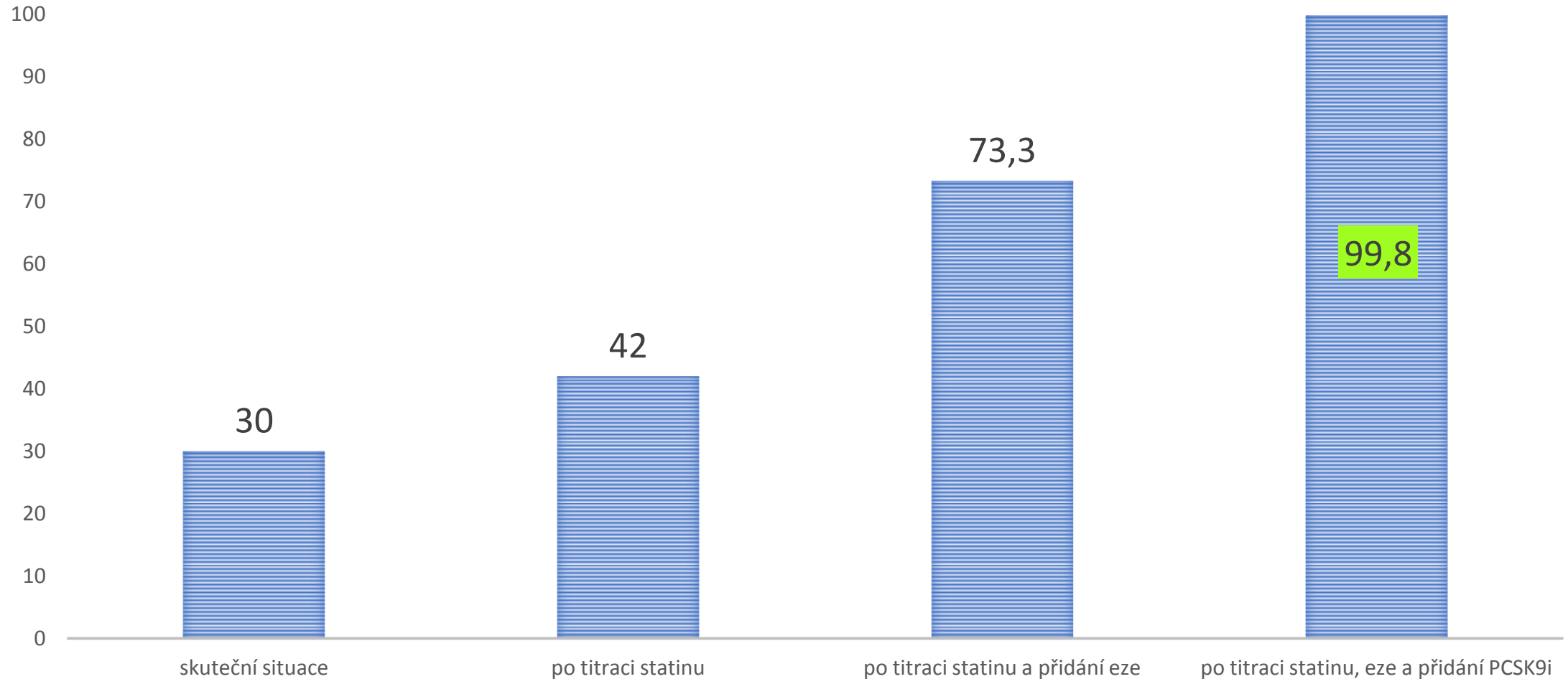
Intensity of lipid lowering treatment

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%

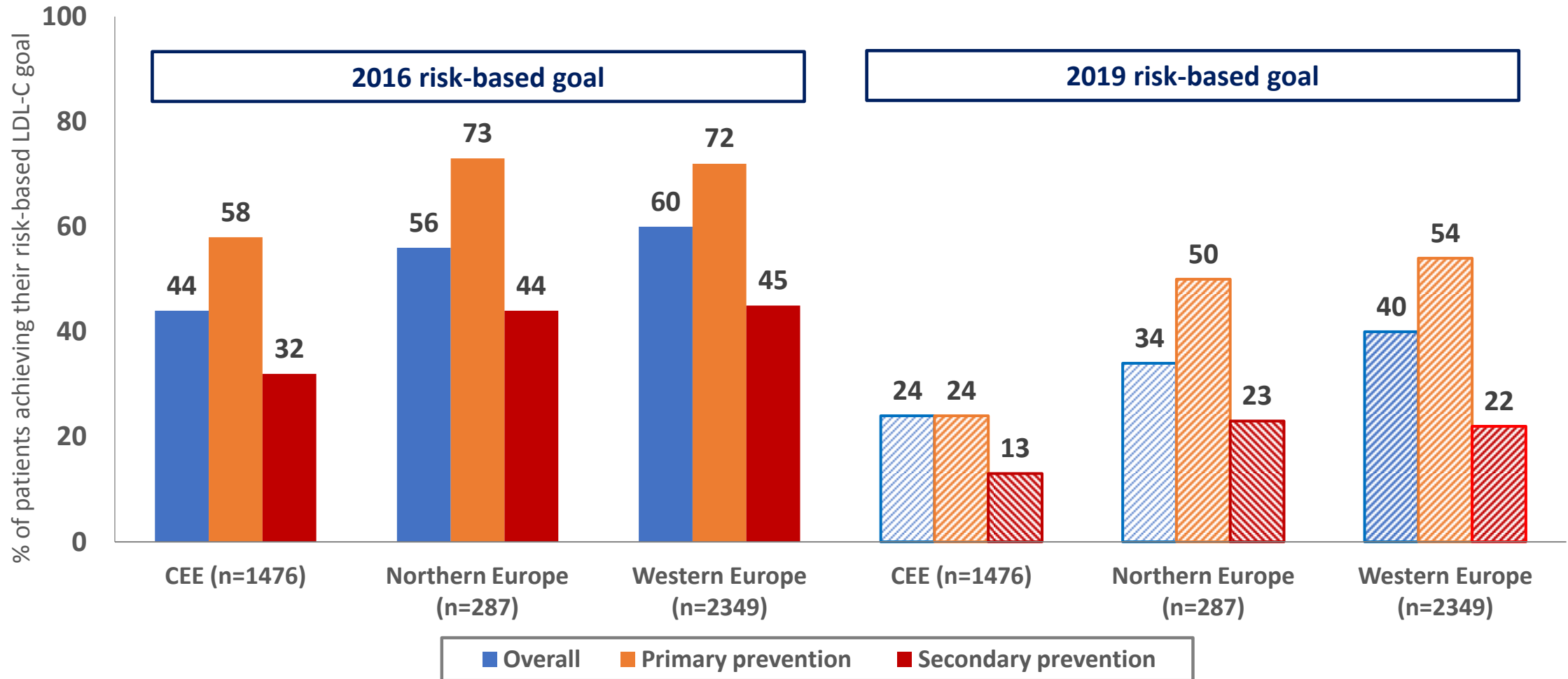


Dosažení cílových hodnot LDL-C v kategorii velmi vysokého rizika je možné

Modelování v české kohortě EUROASPIRE V



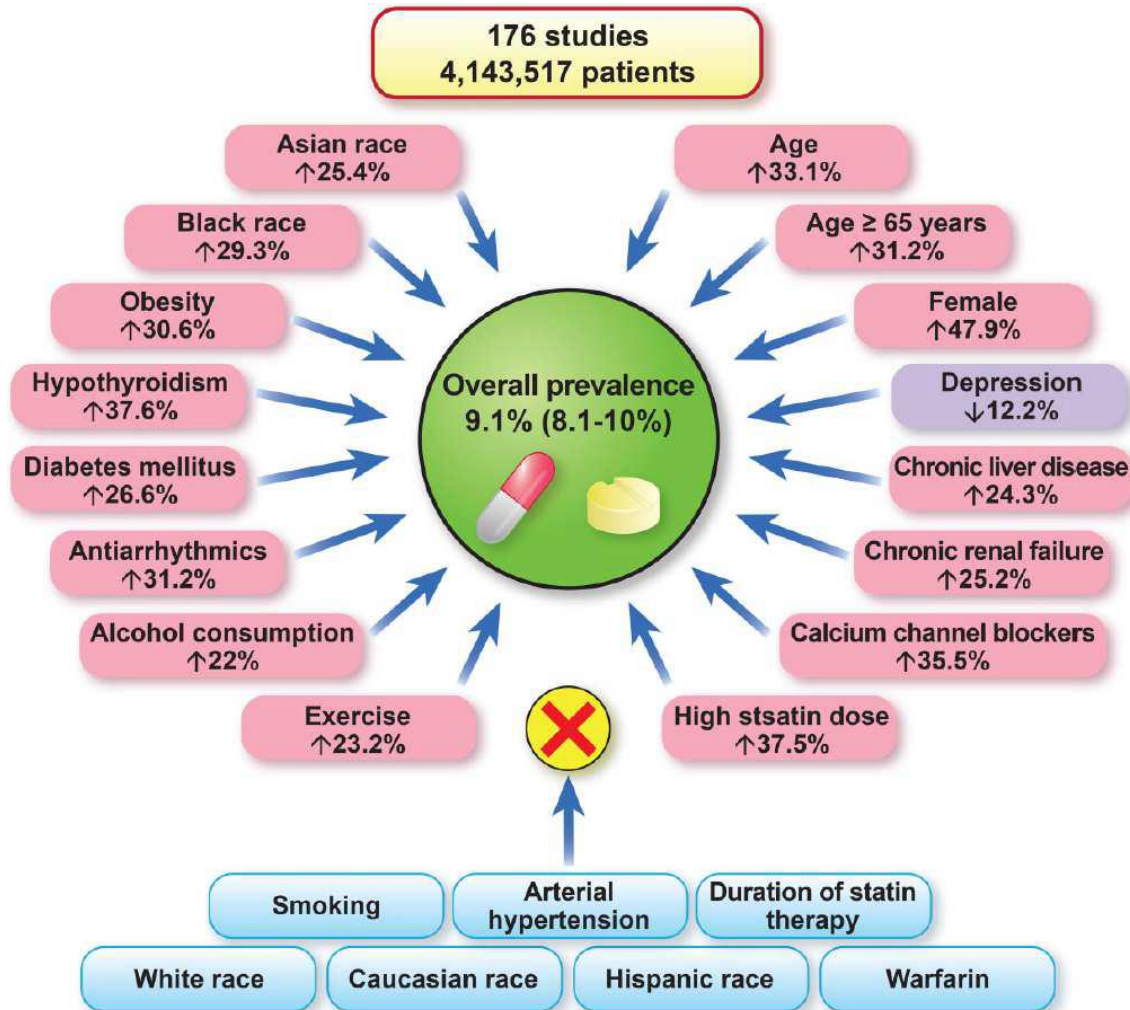
A teď jak je to doopravdy: DA VINCI studie aneb bez inhibice PCSK9 to nepůjde



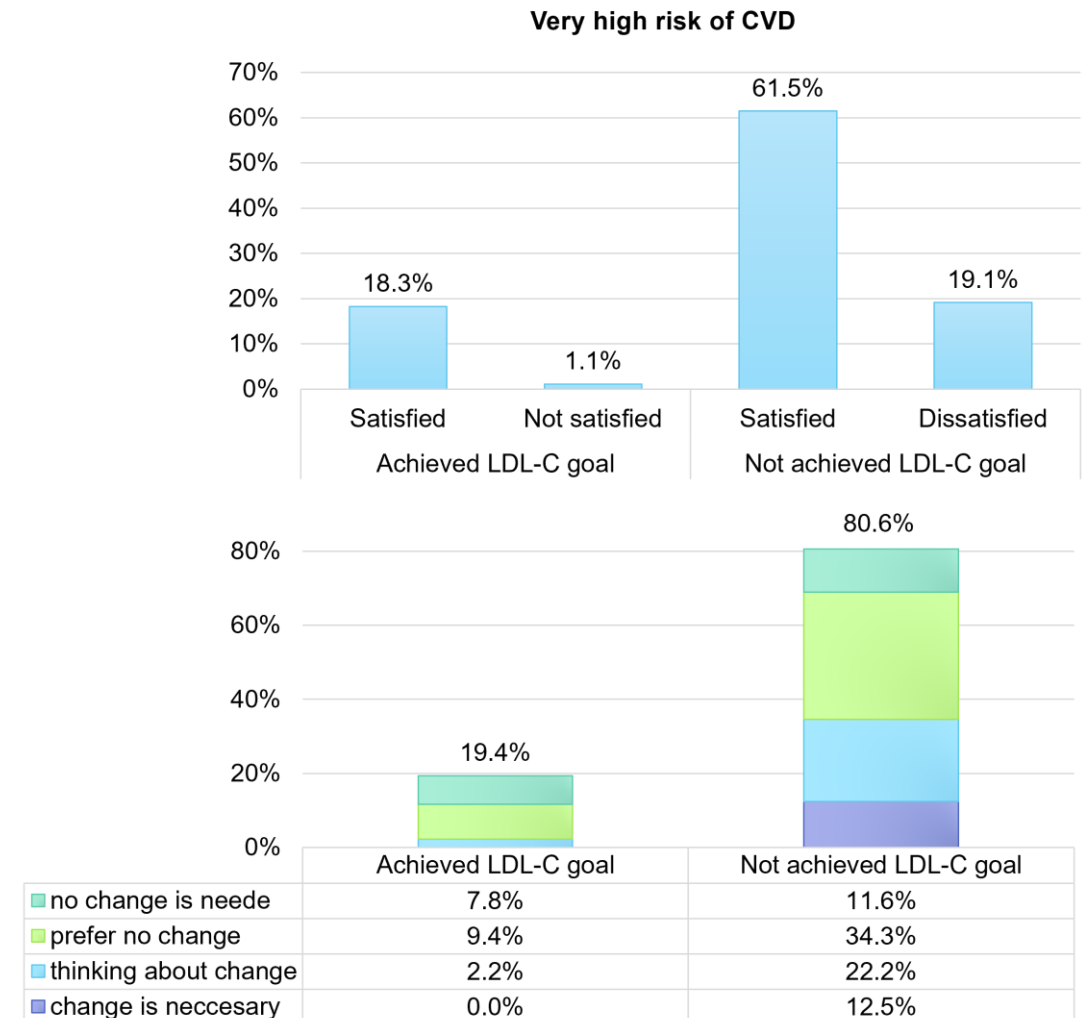
CEE, Central and Eastern Europe; n, number of patients receiving stabilised LLT at LDL-C measurement. Northern Europe, Denmark and Sweden. Western Europe, Austria, Belgium, France, Germany, Greece, Ireland, Italy, Netherlands, Spain, UK.

Co je toho příčinou ?

Intolerance hypolipidemické léčby



Terapeutická inercie



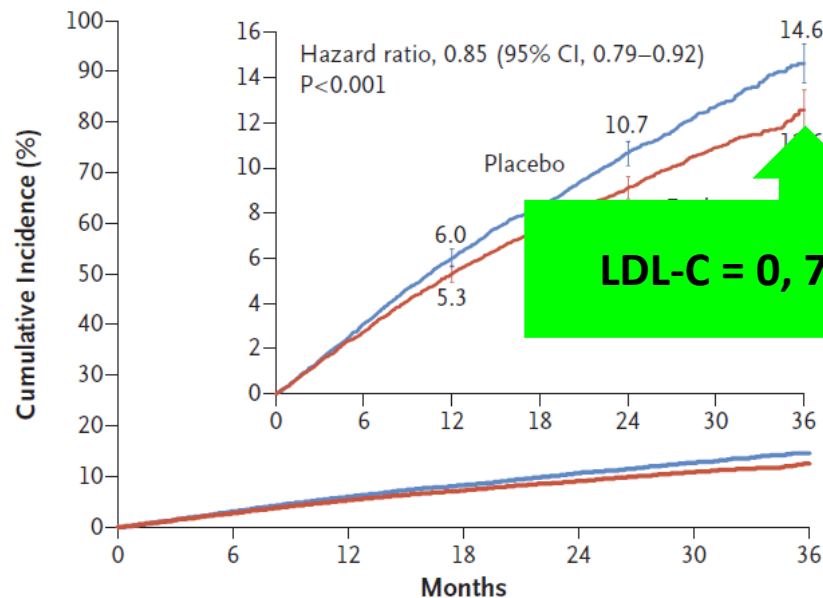
Kombinace hypolipidemik: poprvé dosahujeme cíle

Výsledky studií s MoAb x PCSK9

FOURIER

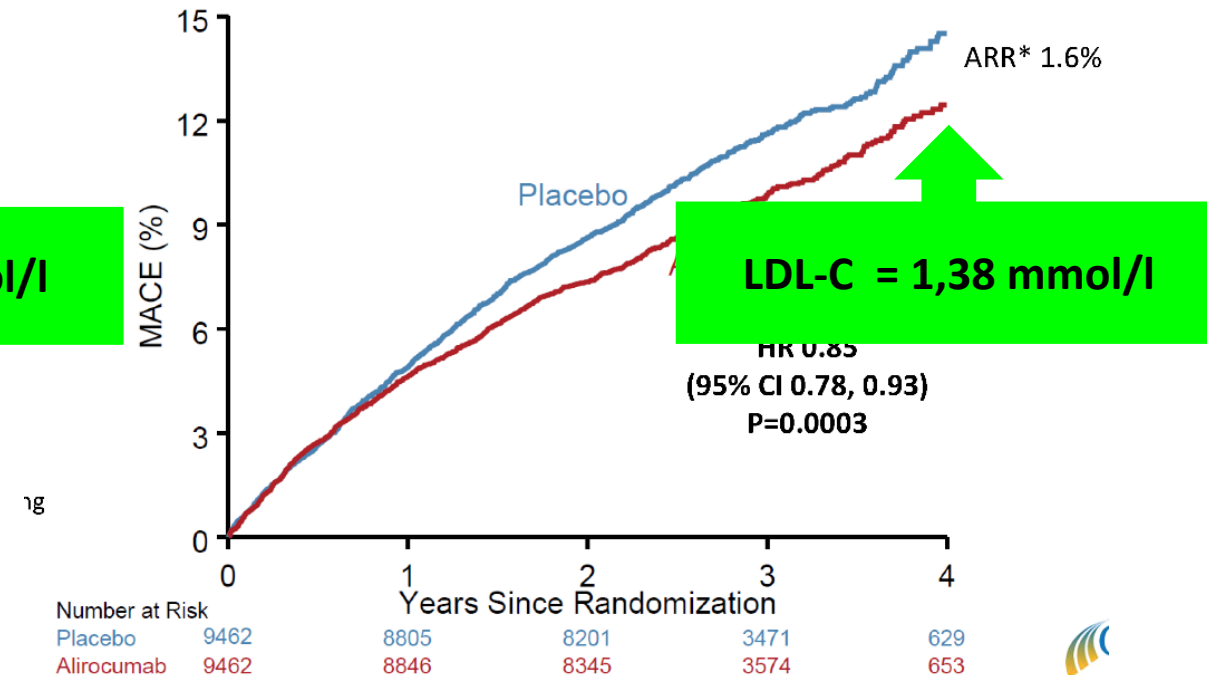
RRR 15%
ARR 1.5%

A Primary Efficacy End Point



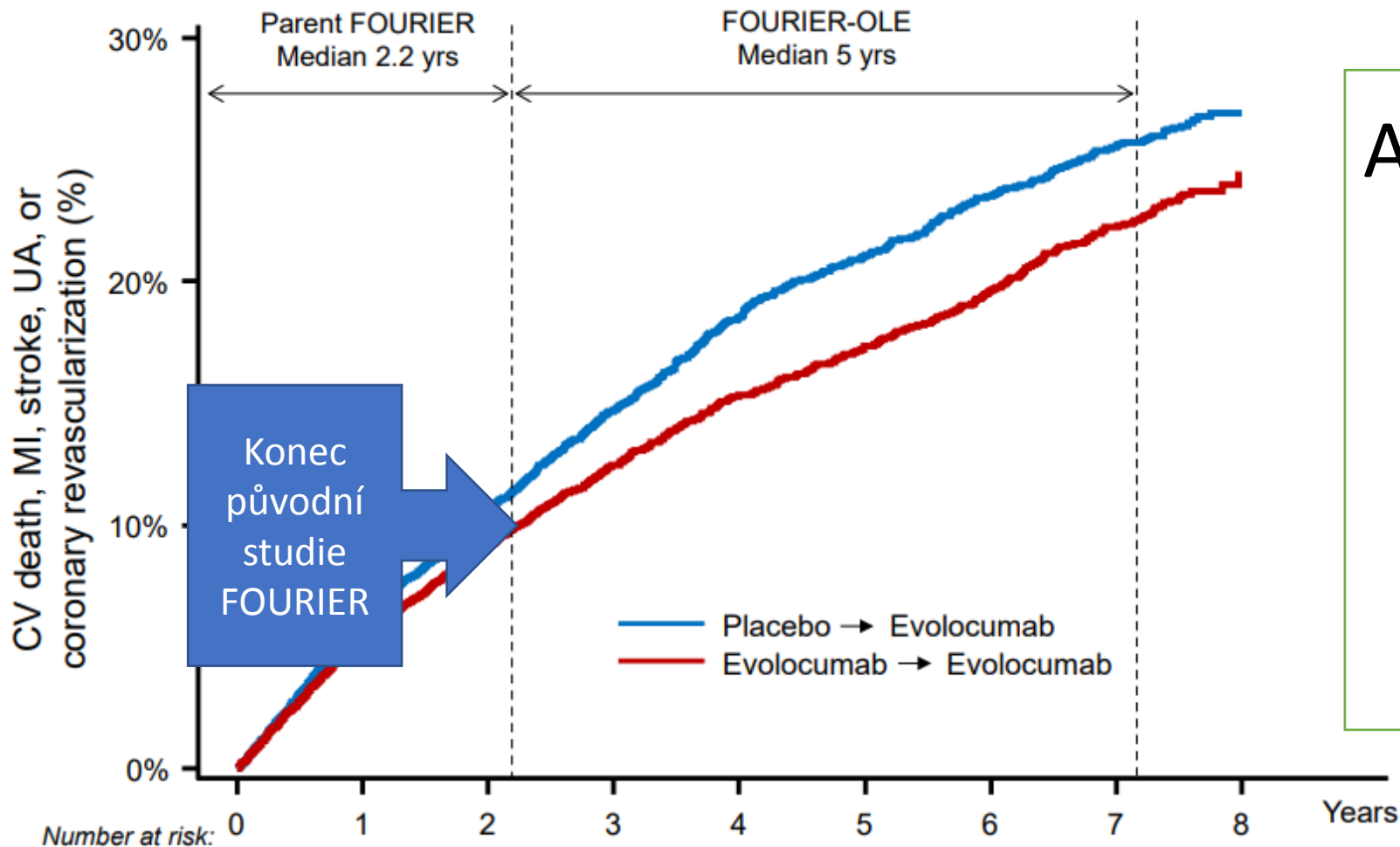
No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36
Placebo	13,780	13,278	12,825	11,871	7610	3690	686
Evolocumab	13,784	13,351	12,939	12,070	7771	3746	689

ODYSSEY (MACE)



Když snížíme cholesterol na dost dlouhou dobu... Pokles KV mortality: studie FOURIER OLE

**FOURIER
Primary
Endpoint**



ApoB/LDL-C

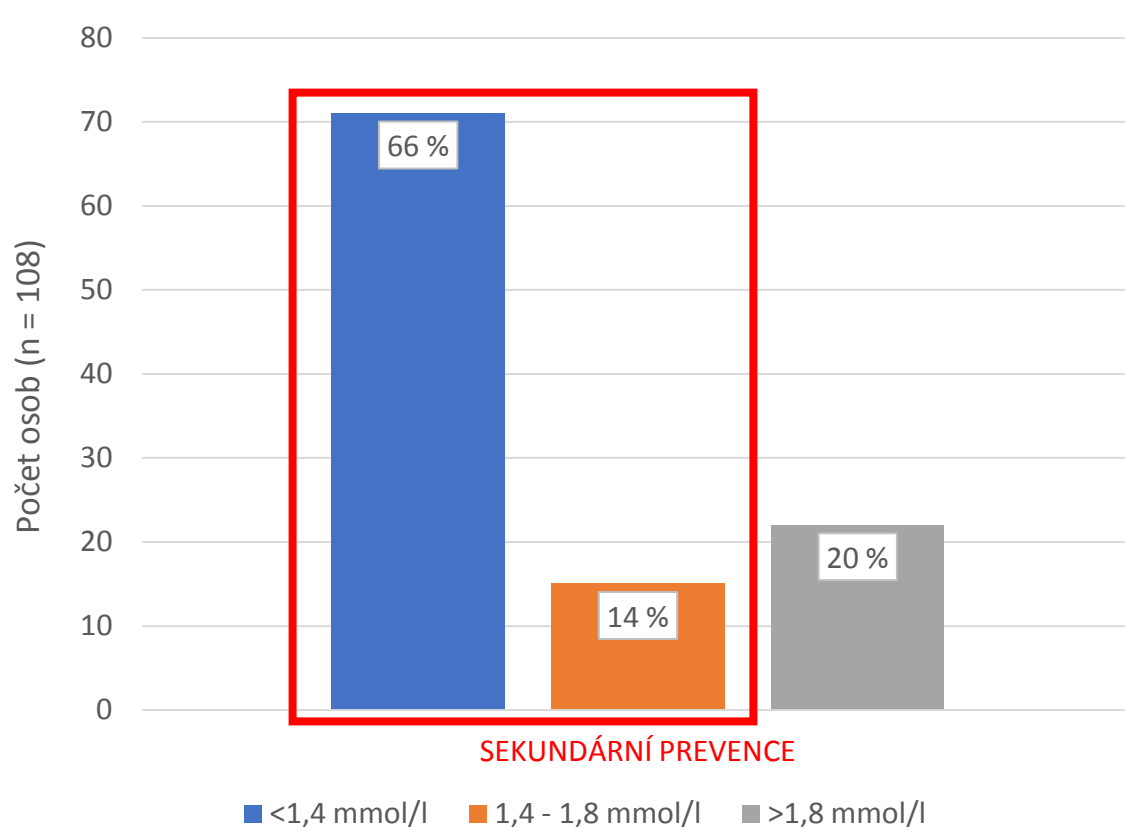
ČÍM DÉLE
NÍŽE,
TÍM LÉPE

	0	1	2	3	4	5	6	7	8
Placebo-Evolocumab	13780	12822	8467	3260	2654	2526	2372	1498	189
Evolocumab-Evolocumab	13784	12937	8683	3389	2814	2699	2550	1569	165



Umíme to také...

Dosahování cílových hodnot v kohortě
314 pacientů léčených PCSK9i v CPK VFN, Praha



Altschmiedová T, Todorovová V, Češka R. PCSK9 inhibitors in real-world practice. Analysis of data from 314 patients and 2 years of experience in a Center of the Preventive Cardiology.

- Příprava k publikaci



Familial Hypercholesterolemia: Real-World Data of 1236 Patients Attending a Czech Lipid Clinic. A Retrospective Analysis of Experience in More than 50years. Part II. Clinical Characteristics

Tereza Altschmiedova, Veronika Todorovova*, Michal Vrablik and Richard Ceska

Third Department of Medicine - Department of Endocrinology and Metabolism of the First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital, Prague, Czechia

Introduction: Patients with familial hypercholesterolemia (FH) are at increased risk of premature atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD).

Aim of study: To perform a retrospective analysis of data to assess the effects of individual lipoproteins and other risk factors (RFs) on the development of ASCVD and to compare these parameters in individuals with versus without ASCVD.

Patients and methods: Our study group included a total of 1,236 patients with FH (395 men and 841 women with a mean age of 44.8 ± 16.7 years) attending a single lipid clinic. The diagnosis of FH was established using the Dutch Lipid Clinic Network score (DLCN). Among the 1236 FH patients, 1,008 of them [854 suspected with LDL receptor-mediated FH and 154 with familial defective apolipoprotein B-100 (FDB)] were genetically analysed. Their RFs were assessed based on the patients' clinical characteristics.

Results: While patients with ASCVD had higher baseline LDL-C, TC, TG and Lp(a) compared with patients without this diagnosis, this ratio was just the opposite by the follow-up. The highest statistically significant differences were seen in the baseline levels of Lp(a) and, quite surprisingly, TG. Except for Lp(a), the levels of all lipid parameters declined significantly over time. While the incidence of diabetes and arterial hypertension was not higher in our group compared with the general population, these patients were at a more significant risk of ASCVD.

Conclusion: Familial hypercholesterolemia is a major RF for the development of ASCVD. While our analysis confirmed the important role of LDL-C, it also corroborated a strong correlation between ASCVD and other lipid parameters, and Lp(a) and TG in particular. Familial hypercholesterolemia is not the only RF and, to reduce cardiovascular risk of their patients, physicians have to search for other potential RFs. Patients diagnosed to have FH benefit from attending a specialized lipid clinic perse.

Keywords: familial hypercholesterolemia, LDL-cholesterol, Lp(a), ASCVD, RWD

OPEN ACCESS

Edited by:

Alpo Juhani Vuorio,
University of Helsinki, Finland

Reviewed by:

Martin Bogsrud,
Oslo University Hospital, Norway
Shun Ishibashi,
Jichi Medical University, Japan

*Correspondence:

Veronika Todorovova
veronika.todorovova@vfn.cz

Specialty section:

This article was submitted to
Genetics of Common and Rare
Diseases,
a section of the journal
Frontiers in Genetics

Received: 05 January 2022

Accepted: 02 February 2022

Published: 14 March 2022

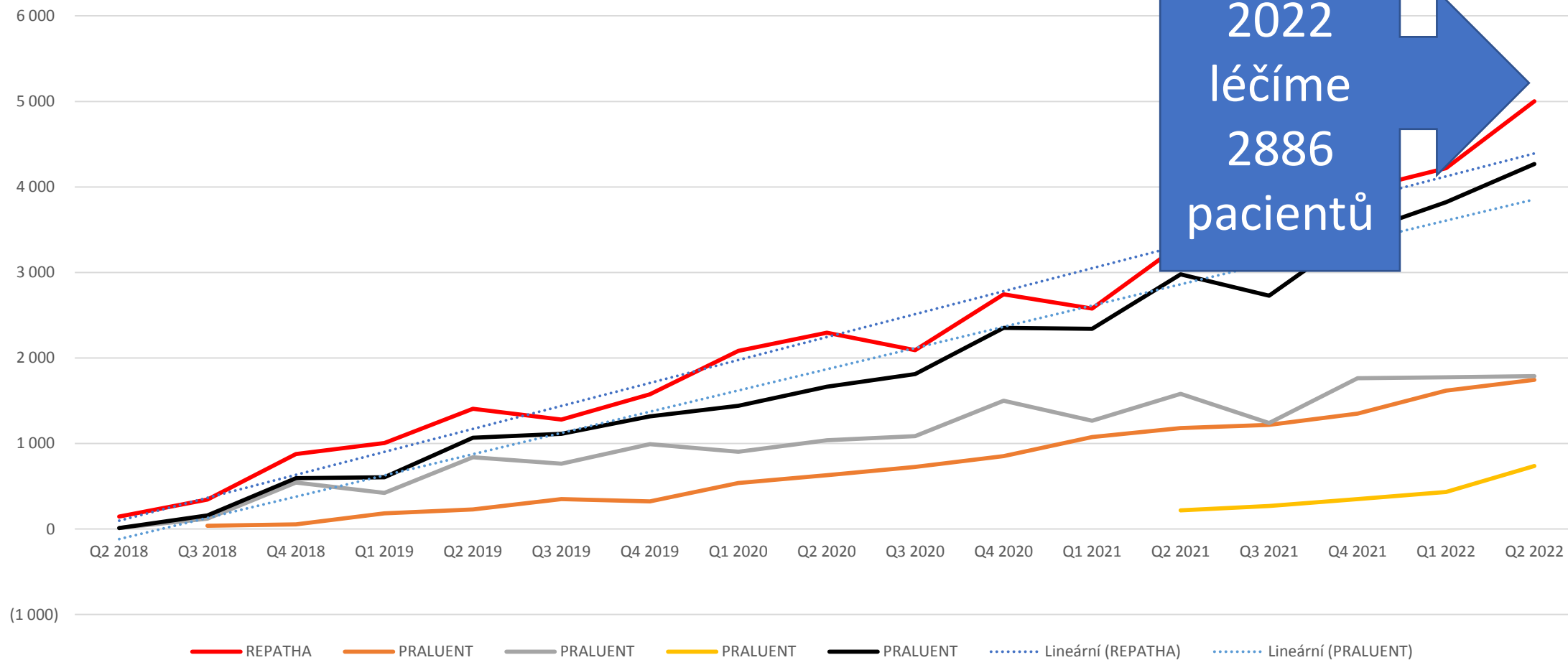
Citation:

Altschmiedova T, Todorovova V,
Vrablik M and Ceska R (2022) Familial
Hypercholesterolemia: Real-World
Data of 1236 Patients Attending a
Czech Lipid Clinic. A Retrospective
Analysis of Experience in More than
50 years. Part II.
Clinical Characteristics.
Front. Genet. 13:849267.
doi: 10.3389/fgene.2022.849267

Počet osob (n = 92)

Kolik pacientů dostává PCSK9 i v ČR ?

PCSK9 prodaná balení po kvartálech



V roce 2022 léčíme 2886 pacientů

Léčba inklisiranem

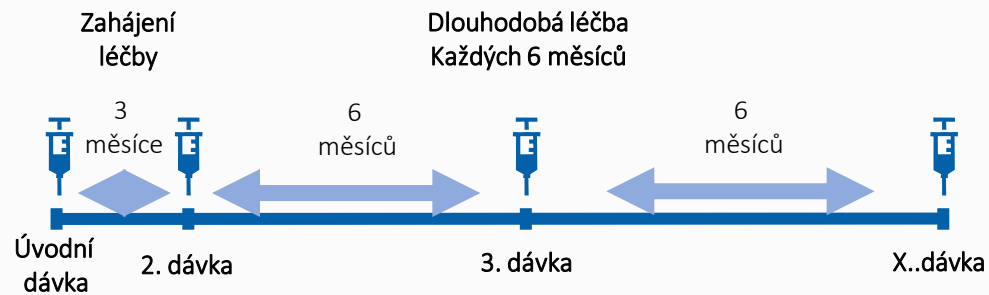
Dávkování & způsob podání

Injekce

1,5 ml roztoku ve stříkačce

- 300 mg sodné soli inklisiranu*
- Voda na injekci, jako rozpouštědlo
- Hydroxid sodný a kyselina fosforečná (pH 7)
- Uchovává se při pokojové teplotě

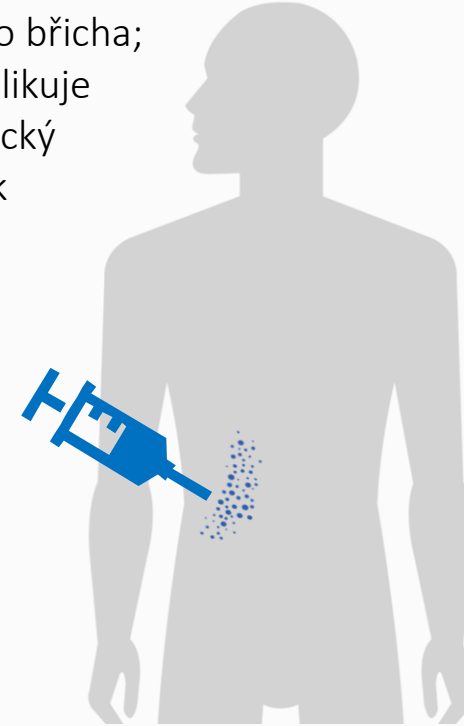
Dávkovací režim



*odpovídá 284 mg inklisiranu

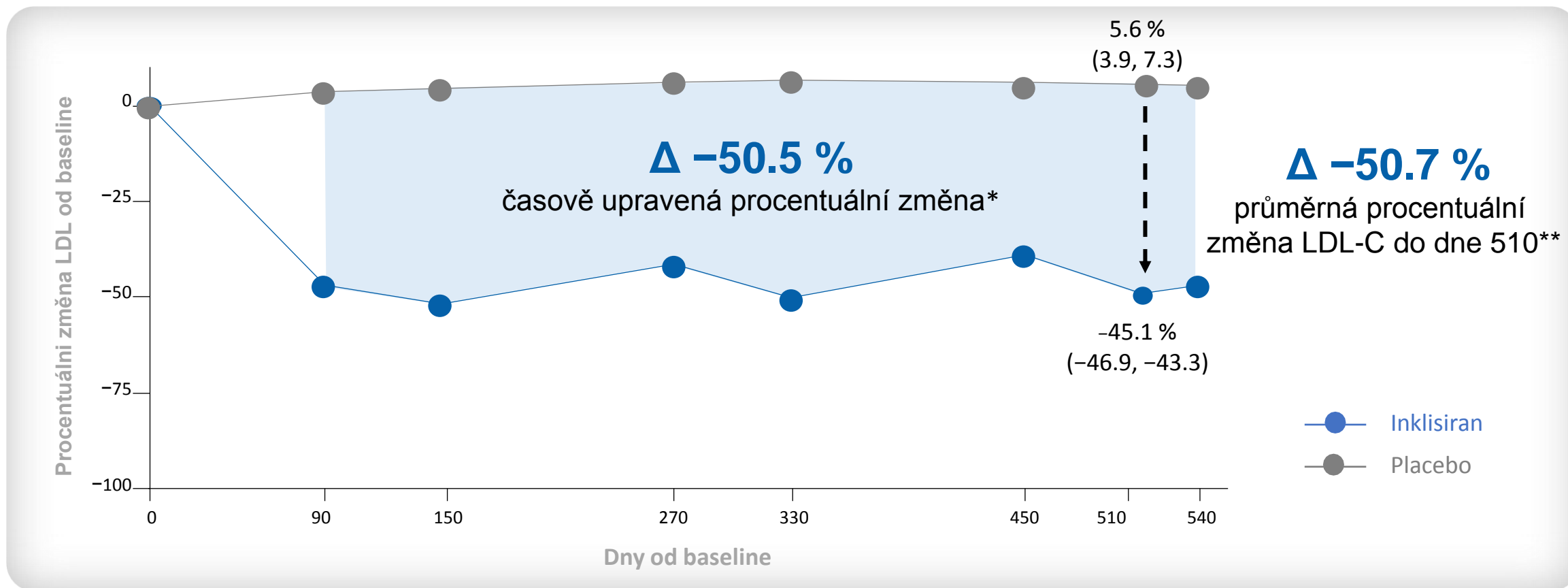
podání

Subkutánní
injekce do břicha;
injekci aplikuje
zdravotnický
pracovník



Studie ORION 9, 10 a 11

Výsledky poolavné analýzy



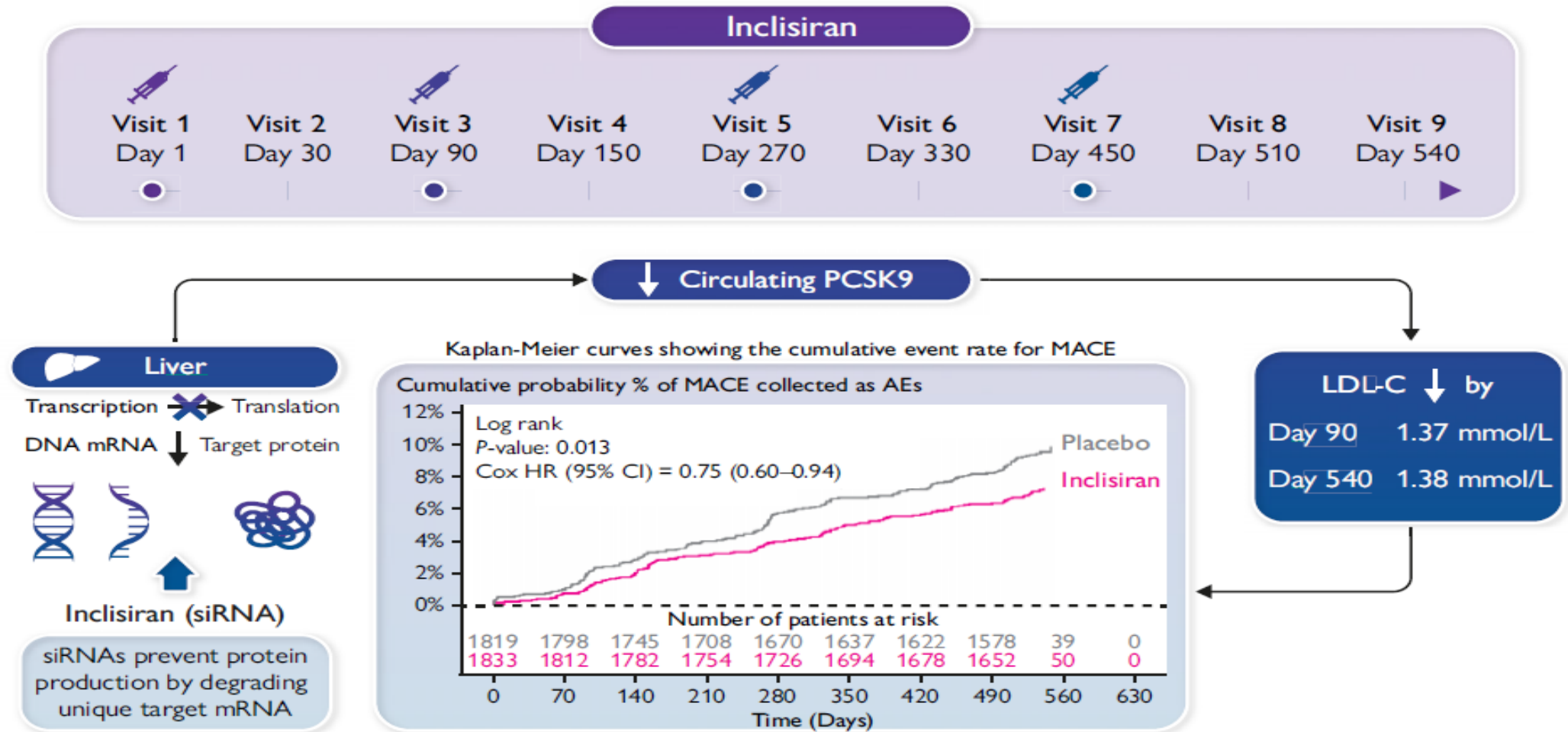
* časově upravená procentuální změna LDL-C od výchozí hodnoty po dni 90 a do dne 540 v porovnání s placebem (95% CI -52.1, -48.9; $p < 0.0001$)

**průměrná procentuální změna LDL-C od výchozí hodnoty do dne 510 v porovnání s placebem (95% CI -52.9, -48.4; $p < 0.0001$)

Inklisiran a jeho bezpečnost

Velké kardiovaskulární příhody ORION 9-11

Data od 3660 pacientů, 1883 inklisiran



Rozhodnutí SUKL 13. března 2023



STÁTNÍ ÚSTAV
PRO KONTROLU LÉČIV

Šrobárova 48
100 41 Praha 10

Telefon: +420 272 183 111
Fax: +420 271 732 377

E-mail: posta@sukl.cz
Web: www.sukl.cz

Sp. zn.: SUKLS231417/2021
Č. jedn. sukl65934/2023

Vyžije: Mgr. Magdalena Verešová

Datum: 10. 3. 2023

Vyvěšeno dne: 10. 3. 2023

ROZHODNUTÍ

Státní ústav pro kontrolu léčiv se sídlem Šrobárova 48, 100 41 Praha 10 (dále jen „Ústav“), jako správní orgán příslušný na základě ustanovení § 15 odst. 9 zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění do 31. 12. 2021 (dále jen „zákon o veřejném zdravotním pojištění“), rozhodl ve správním řízení provedeném v souladu s ustanoveními § 39f, § 39g a § 39h zákona o veřejném zdravotním pojištění a s ustanoveními § 68, § 140 a § 144 zákona č. 500/2004 Sb., správní řád, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „správní řád“), jehož účastníci jsou:

Novartis Europharm Limited

IČ: 617523

Vista Building, Elm Park, Merrion Road, D04A9N6 Dublin

Irsko

Zastoupenou:

Novartis s.r.o.,

IČ: 64575977

Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4 – Nusle

(dále jen „žadatel“ nebo „Novartis“)

Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky

IČ: 41197518

Orlická 2020/4, 130 00 Praha 3

(dále jen „VZP“)

Česká průmyslová zdravotní pojišťovna

IČ: 47672234

Jeremenkova 161/11, 703 00 Ostrava - Vítkovice

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s.

IČ: 63830515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha - Žižkov

A,E/INT, KAR

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

1) s heterozygotní familiární hypercholesterolémií nebo

2) s nefamiliární hypercholesterolémií či smíšenou dyslipidemií ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku s manifestním aterosklerotickým onemocněním,

u kterých platí, že jejich stávající vysoce intenzivní hypolipidemická léčba nebyla dostatečně účinná pro dosažení hodnot LDL cholesterolu alespoň 3,1 mmol/l v případě heterozygotní familiární hypercholesterolémie bez rozvinutého kardiovaskulárního onemocnění, nebo alespoň 2,5 mmol/l v případě heterozygotní familiární hypercholesterolémie s rozvinutým kardiovaskulárním onemocněním, nebo alespoň 2,0 mmol/l u pacientů ve velmi vysokém riziku v sekundární prevenci.

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

Vysoce intenzivní hypolipidemická terapie je definována jako terapie maximální tolerovanou dávkou atorvastatinu nebo rosuvastatinu, v případě prokázané intolerance obou pak maximální tolerovanou dávkou jakéhokoliv statinu, v kombinaci s dalším hypolipidemikem jako je ezetimib, v případě statinové intolerance hypolipidemikem v monoterapii, pokud je indikováno. Nevyužití ezetimibu v rámci stávající hypolipidemické terapie musí být medicínsky zdůvodněno ve zdravotnické dokumentaci pacientů.

Statinová intolerance je definována jako intolerance alespoň dvou po sobě jdoucích statinů, která 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 statinu. Za statinovou intoleranci nelze považovat zvýšení CK nepřesahující 4násobek horních mezí bez klinické symptomatologie.

Efekt terapie inklisiranem je pravidelně hodnocen, prvně zaznamenán v klinické dokumentaci při druhé aplikaci (tedy přibližně 90 dní od zahájení léčby).

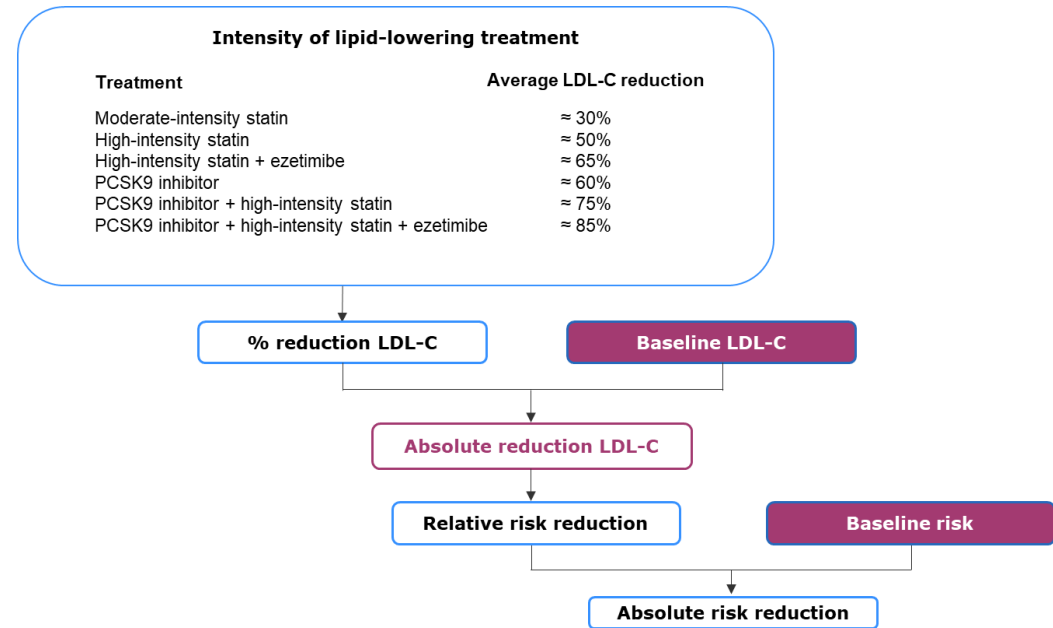
Úhrada inklisiranu je ukončena při prokazatelné nespolupráci pacienta, či neúčinnosti léčby spočívající v nedostatečném snížení LDL cholesterolu o alespoň 40 % ve 24. týdnu terapie při současném nedosažení cílové hodnoty LDL-C. Z prostředků veřejného zdravotního pojištění je hrazena 1 subkutánní injekce inklisiranu 284 mg jako počáteční dávka, další po 3 měsících a poté každých 6 měsíců.

V oblasti sekundární prevence

- Principem je zavedení inovativních terapií s jasnými daty do běžné klinické praxe
 - Bonifikace za kvalitu péče
1. Soustředit se zejména na nejrizikovější skupiny pacientů dle daného onemocnění
 2. **Dosáhnout cílového LDL, resp. dalších ukazatelů lipid. spektra u velmi vysoce rizikových**
 3. Moderní léčba diabetu – SGLT2i + GLP 1
 4. Inovativní léčba srdečního selhání – ARNi v první linii, SGLT2i u nediabetiků,
 5. Dosažení cílových hodnot TK
 6. Moderní antitrombotická terapie (prodloužená/modifikovaná) u rizik. Pacientů
 7. Ještě více akcentovat režimová opatření, nekouření, absenci alkoholu, pohyb ...
 8. **Monitorace kvality péče – dosahování cílových hodnot**
 9. **Bonifikace za dosažení dobré kompenzace a „vrácení“ pacienta ze specializované do primární péče**

Léčebný cíl: dostat LDL-C nízko a udržet ho tam ...

- siRNA x PCSK9
 - Účinné snížení LDL-C
 - Dlouhodobé snížení LDL-C
 - Bezpečné snížení LDL-C



Mach F, et al. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-88

Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk [published correction appears in *Eur Heart J.* 2020 Nov 21;41(44):4255]. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455

Zkrácená informace o přípravku

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz Souhrn údajů o přípravku, bod 4.8.

LEQVIO 284 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Složení: Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje inclisiranum natricum odpovídající inclisiranum 284 mg v 1,5 ml roztoku. **Indikace:** Přípravek Leqvio je indikován u dospělých s primární hypercholesterolemií (heterozygotní familiární a nefamiliární) nebo smíšenou dyslipidemií jako doplněk k dietním opatřením: v kombinaci se statinem nebo statinem v kombinaci s jinými přípravky snižujícími hladinu lipidů u pacientů neschopných dosáhnout cílů pro LDL-C při maximální tolerované dávce statinu, nebo samostatně nebo v kombinaci s jinými přípravky snižujícími hladinu lipidů u pacientů trpících nesnášenlivostí statinu nebo u nichž je statin kontraindikován. **Dávkování:** Doporučená dávka je 284 mg inkliširanu podávaná jako jednorázová subkutánní injekce: počáteční dávka, další po 3 měsících a poté každých 6 měsíců. Pokud je plánovaná dávka opožděna o méně než 3 měsíce, má být inkliširan podán a dávkování má pokračovat podle pacientova původního schématu. Pokud je plánovaná dávka opožděna o více než 3 měsíce, má být zahájen nový dávkovací režim – má být podána počáteční dávka inkliširanu, další po 3 měsících a poté každých 6 měsíců. Inkliširan lze podávat okamžitě po poslední dávce monoklonální protilátky inhibující PCSK9. Pro udržení snížení LDL-C se doporučuje, aby byl inkliširan podán do 2 týdnů po poslední dávce monoklonální protilátky inhibující PCSK9. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění/varování:** Účinek hemodialýzy na farmakokinetiku inkliširanu nebyl studován. Vzhledem k tomu, že inkliširan je vylučován ledvinami, nemá se hemodialýza provádět po dobu nejméně 72 hodin od podání inkliširanu. **Interakce:** Inkliširan není substrátem pro běžné transportéry léčiv, a přestože nebyly provedeny studie in vitro, nepředpokládá se, že bude substrátem pro cytochrom P450. Inkliširan není inhibitorem nebo induktorem enzymů cytochromu P450 nebo běžných transportérů léčiv. Proto se neočekává, že by inkliširan měl klinicky významné interakce s jinými léčivými přípravky. Na základě omezených dostupných údajů nejsou očekávány klinicky významné interakce s atorvastatinem, rosuvastatinem nebo jinými statiny. **Těhotenství a kojení:** Údaje o podávání inkliširanu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Podávání inkliširanu v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Není známo, zda se inkliširan vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. **Nežádoucí účinky:** Časté: Reakce v místě vpichu. **Podmínky uchovávání:** Chraňte před mrazem. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** Předplněná injekční stříkačka 1,5 ml roztoku v předplněné injekční stříkačce (sklo třídy I) s pístovou zátkou (brombutyl, fluorotekem potažená pryž) s jehlou a pevným krytem jehly. Velikost balení jedna předplněná injekční stříkačka. *Předplněná injekční stříkačka s ochranným pouzdrům jehly 1,5 ml roztoku v předplněné injekční stříkačce (sklo třídy I) s pístovou zátkou (brombutyl, fluorotekem potažená pryž) s jehlou, pevným krytem jehly a s ochranným pouzdrům jehly. Velikost balení jedna předplněná injekční stříkačka s ochranným pouzdrům jehly*. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. č.:** *EU/1/20/1494/001-002* **Datum registrace:** 9. 12. 2020. **Datum poslední revize textu SPC:** 24. 03. 2022. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irsko.

Výdej přípravku je uzávn na lékařský předpis, přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění od 01. 04. 2023.

LEQVIO a logo LEQVIO jsou registrované ochranné známky společnosti Novartis AG.
Licencováno od Alnylam Pharmaceuticals, Inc.

Novartis s. r. o., Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4
tel.: +420 225 775 111, www.novartis.cz, info.cz@novartis.com

CZ2305127431/05/2023