



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ICOSAPENT ETHYL

INDICAȚIE: *pentru reducerea riscului de evenimente cardiovasculare la pacienți adulți cărora li se administrează statine care prezintă risc cardiovascular ridicat, cu valori crescute ale trigliceridelor (≥ 150 mg/dl [$\geq 1,7$ mmol/l]) și cu:*

- *boală cardiovasculară diagnosticată, sau*
- *diabet zaharat, și cel puțin un alt factor de risc cardiovascular*

Data depunerii dosarului

11.12.2023

Numărul dosarului

38788

PUNCTAJ: 65



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: ICOSAPENT ETHYL

1.2. DC: VAZKEPA 998 mg capsule moi

1.3 Cod ATC: C10AX06

1.4 Data eliberării APP: 26 martie 2021

1.5. Deținătorul de APP: Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited, Irlanda

1.6. Tip DCI: DCI nou

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

Forma farmaceutică	Capsule moi
Concentrație	998 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Cutie cu un flacon din PEID cu 120 capsule

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 2408/2023 actualizat, publicat în Monitorul Oficial nr. 174/04.03.2024

Mărimea ambalajului	Cutie cu un flacon din PEID cu 120 capsule
Concentrație	998 mg
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	1.148,84
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	9,57

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP :

Indicația terapeutică :

Vazkepa este indicat pentru reducerea riscului de evenimente cardiovasculare la pacienți adulți cărora li se administrează statine care prezintă risc cardiovascular ridicat, cu valori crescute ale trigliceridelor (≥ 150 mg/dl [$\geq 1,7$ mmol/l]) și cu:

- boală cardiovasculară diagnosticată, sau
- diabet zaharat, și cel puțin un alt factor de risc cardiovascular.



Doze și mod de administrare

Doze

Doza orală zilnică recomandată este de 4 capsule, administrată sub forma a două capsule de 998 mg, de două ori pe zi.

Dacă se omite o doză, pacienții trebuie să și-o administreze imediat ce își aduc aminte. Cu toate acestea, dacă se omite o doză zilnică, doza următoare nu trebuie dublată.

Mod de administrare

Administrare orală

Vazkepa trebuie administrat în timpul mesei sau imediat după masă. Pentru a avea siguranța că a fost administrată doza totală prevăzută, se recomandă pacienților să înghită capsulele întregi, fără să le rupă, să le zdrobească, să le dizolve sau să le mestece.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă.

Insuficiență renală

Nu se recomandă ajustarea dozei.

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă ajustarea dozei.

Copii și adolescenți

Nu există experiență semnificativă privind utilizarea de icosapent etil la copii și adolescenți cu vârsta <18 ani pentru reducerea riscului de evenimente cardiovasculare la pacienții cu risc cardiovascular ridicat, cu valori crescute ale trigliceridelor și cu alți factori de risc de boli cardiovasculare cărora li se administrează statine.

Precizare DETM

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, INTELLIVISION PHARMA S.R.L., a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI ICOSAPENT ETHYL și DC VAZKEPA 998 mg capsule moi, pentru indicația terapeutică:

„Vazkepa este indicat pentru reducerea riscului de evenimente cardiovasculare la pacienți adulți cărora li se administrează statine care prezintă risc cardiovascular ridicat, cu valori crescute ale trigliceridelor (≥ 150 mg/dl [$\geq 1,7$ mmol/l]) și cu:

- *boală cardiovasculară diagnosticată, sau*
- *diabet zaharat, și cel puțin un alt factor de risc cardiovascular”,*

conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 4, respectiv „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi”.



Boală cardiovasculară - caracteristicile bolii, epidemiologie, management și tratament

Caracteristicile bolii

Bolile cardiovasculare favorizate de hipercolesterolemie și dislipidemii pot provoca complicații cerebrovasculare sau cardiovasculare și pot conduce la decesul pacienților. Bolile cardiovasculare rămân una dintre principalele cauze de morbiditate și mortalitate, în ciuda îmbunătățirii managementului lor.

Bolile cardiovasculare cuprind o gamă largă de probleme medicale care afectează sistemul circulator (inima, venele și arterele). În ciuda progreselor medicale și a utilizării mai largi a terapiilor disponibile, precum statinele, bolile cardiovasculare rămân principala cauză de deces la nivel global.

Hipertrigliceridemiile reprezintă un factor major de risc pentru ateroscleroză, fiind implicată în apariția bolilor cardiovasculare (cardiopatii ischemice, accidente vasculare cerebrale, arteriopatii periferice etc.). Ele sunt adesea asociate cu factori comportamentali (fumat, sedentarism, obezitate, alimentație dezechilibrată, consum de alcool, stres etc.).

Epidemiologie

Bolile cardiovasculare cauzează mai mult de jumătate din totalul deceselor în Uniunea Europeană (conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății din 13 mai 2019). În UE, în fiecare an, bolile cardiovasculare provoacă peste 1,8 milioane de decese (aproximativ 800.000 de decese la bărbați și 1 milion de decese la femei), ceea ce reprezintă 37% din totalul deceselor (Raportul European al Rețelei de Inimi, 2017).

În 2015, au fost înregistrate 6,1 milioane de cazuri noi de boli cardiovasculare în UE, iar aproape 49 de milioane de oameni erau diagnosticați cu boli cardiovasculare. Jumătate dintre aceste cazuri noi de boli cardiovasculare s-au datorat bolii ischemice (1,63 milioane de cazuri noi la bărbați și 1,4 milioane de cazuri noi la femei), în timp ce aproximativ 10% dintre cazurile noi de boli cardiovasculare au fost cauzate de un accident vascular cerebral (286.000 la bărbați și 340.000 la femei).

Prevalența hipertrigliceridemiei severe (500 mg/dl până la 2.000 mg/dl) este rară, dar trigliceridele (TG) crescute la 150 mg/dl sunt frecvente. Hipertrigliceridemia reprezintă un factor de risc independent pentru bolile cardiovasculare. Nivelele ridicate de trigliceride sunt adesea asociate cu nivele scăzute de HDL- colesterol și nivele ridicate de LDL - colesterol. Aproximativ o treime din adulți prezintă nivele de TG > 1,7 mmol/l (150 mg/dl).

În Europa, prevalența globală a hipertrigliceridemiei (> 150 mg/dl) a fost raportată ca fiind de 29,6%, în timp ce prevalența hipertrigliceridemiei la persoanele cu boală coronariană variază între 21,1% și 44,6%. Hipertrigliceridemia severă este rară și este, de asemenea, asociată cu un risc crescut de pancreatită.

Riscul cardiovascular (RCV) trebuie luat în considerare în vederea implementării măsurilor preventive.

Management și tratament

Pentru o prezentare detaliată clinică a abordărilor diagnostice pentru pacienți cu hipertrigliceridemie cu risc crescut cardiovascular, se recomandă consultarea ghidurilor clinice actuale. Din 2003, ghidurile europene privind prevenirea bolilor cardiovasculare în practica clinică recomandă utilizarea sistemului SCORE pentru evaluarea riscului cardiovascular. Pacienții cu un risc mai mare de boală cardiovasculară includ pe cei cu hiperlipidemie (colesterol total [TC], trigliceride, LDL- colesterol) sau cu hiperlipidemie combinată [atât TC, cât și TG], pe cei cu diabet zaharat, pe cei cu hipertensiune arterială, pe fumători și/sau pe cei cu antecedente familiale de boală cardiovasculară. O abordare mai recentă de diferențiere a bolii cardiovasculare în contextul tratamentului dislipidemiilor a fost propusă în Ghidul ESC/EAS pentru managementul dislipidemiilor, diferențiind mai detaliat corelarea categoriile de risc cardiovascular cu afecțiunile din acest domeniu terapeutic.

Conform recomandărilor europene din 2019 privind dislipidemiile, reducerea LDL-colesterol reprezintă ținta principală în reducerea riscului cardiovascular și, prin urmare, se acordă o atenție deosebită în evaluarea măsurilor legate de stilul de viață. Managementul hipercolesterolemiei la acești pacienți se bazează în primul rând pe implementarea măsurilor igienico-dietetice (scăderea consumului de grăsimi, exerciții fizice), managementul altor factori de risc cardiovascular (fumat, HTA, diabet zaharat) și instituirea precoce a unui tratament cu o statină de potență mare, cu excepția contraindicațiilor. Dacă ținta LDL-colesterol nu este atinsă cu doza maximă tolerată de statină, se recomandă asocierea ezetimibului cu o statină. În cazul în care LDL-colesterolul țintă nu este atins cu o statină la doza maximă tolerată și/sau ezetimib, inhibitorii de PCSK9 pot fi propuși ca adjuvanți la tratamentul hipolipemiant (a doua sau a treia terapie).

În UE, statinele sunt în prezent opțiunea terapeutică principală pentru scăderea lipidelor datorită efectului lor pozitiv asupra scăderii morbidității și mortalității cardiovasculare. Pacienții cu dislipidemie, în special cei cu boala cardiovasculară, cu diabet zaharat sau persoanele cu risc ridicat asimptomatice, uneori nu ating obiectivele de tratament, chiar și cu doza maximă tolerată de statină.

Managementul hipertrigliceridemiilor vizează prevenirea apariției evenimentelor cardiovasculare (prevenție primară) sau a recidivelor acestora (prevenție secundară) și, astfel, reducerea riscului de mortalitate. El variază în funcție de riscul cardiovascular, nivelul de LDL-colesterol și nivelul de trigliceride (TG).

La pacienții cu un RCV ridicat și foarte ridicat, managementul, așa cum este menționat în recomandările în vigoare, se bazează în mod sistematic pe măsuri igienico-dietetice asociate cu o terapie hipolipemiantă (statine, fibrat, omega-3) și controlul altor factori de risc cardiovascular.

Prin urmare, tratamentul combinat cu statine poate fi recomandat pentru a preveni bolile cardiovasculare la pacienții cu dislipidemie persistentă. Terapiile combinate cu statine aprobate în UE pentru prevenirea bolilor cardiovasculare includ inhibitorii de PCSK9 și inhibitorii selectivi ai absorbției de colesterol. Dovezile privind

beneficiile cardiovasculare ale fibraților (combinate cu statine sau ca monoterapie) și a acidului nicotinic sunt limitate. Rășinile schimbătoare de ioni nu sunt bine tolerate și tind să crească concentrațiile plasmatice de trigliceride și, prin urmare, nu sunt recomandate de ESC/EAS pentru folosirea de rutină în prevenirea bolilor cardiovasculare.

În concluzie, tratamentele actuale pentru prevenirea bolilor cardiovasculare sunt disponibile pentru pacienții tratați cu statine care prezintă niveluri constant crescute de LDL-colesterol. Cu toate acestea, nivelurile crescute de trigliceride sunt, de asemenea, asociate cu ateroscleroza, creșterea riscului de evenimente cardiovasculare și mortalitatea globală. În UE nu există tratamente autorizate pentru prevenirea bolilor cardiovasculare la pacienții tratați cu statine ce prezintă niveluri crescute de trigliceride.

Eficacitate și siguranță clinică – studiul REDUCE – IT

REDUCE-IT a fost un studiu clinic multinațional, dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, bazat pe evenimente, efectuat la 8.179 pacienți adulți (dintre care 4.089 în grupul cu icosapent etil și 4.090 în grupul cu placebo) tratați cu statine, înrolați cu concentrații ale colesterolului lipoproteic cu densitate mică (LDL-c) $> 1,03$ mmol/l (40 mg/dl) și $\leq 2,59$ mmol/l (100 mg/dl) și cu valori moderat crescute ale trigliceridelor (TG) ($\geq 1,53$ mmol/l și $< 5,64$ mmol/l [≥ 135 mg/dl și < 500 mg/dl]) măsurate la vizita de screening a pacientului, cu alte cuvinte la vizitele de determinare a eligibilității dinainte de înrolare) și fie cu diagnostic stabilit de patologie cardiovasculară (70,7%), fie cu diabet zaharat și alți factori de risc de afecțiuni cardiovasculare (29,3%). Pacienții cu patologie cardiovasculară diagnosticată au fost definiți prin vârsta de cel puțin 45 ani și un istoric documentat de boală coronariană, cerebrovasculară sau carotidiană, sau arteriopatie periferică. Pacienții din celălalt grup de risc au fost definiți prin vârsta de cel puțin 50 ani, cu diabet necesitând tratament medical și cu cel puțin un factor de risc suplimentar (adică hipertensiune arterială sau medicament antihipertensiv; vârsta de cel puțin 55 ani (bărbați) sau cel puțin 65 ani (femei); valori scăzute de colesterol lipoproteic cu densitate înaltă; fumat; valori crescute ale proteinei C reactive cu sensibilitate mare; insuficiență renală; microalbuminurie sau macroalbuminurie; retinopatie; sau indice scăzut la testul gleznă-braț). Pacienții au fost randomizați în raport de 1:1 să primească fie icosapent etil, fie placebo (4 capsule pe zi). Perioada de urmărire a avut o durată mediană de 4,9 ani. În total, 99,8% dintre pacienți au fost urmăriți sub aspectul statusului vital până la încheierea studiului sau până la deces.

La momentul inițial, caracteristicile au fost echilibrate între grupuri; vârsta mediană la intrarea în studiu a fost de 64 ani (în intervalul 44 ani-92 ani), 46% din subiecți având cel puțin 65 ani; 28,8% au fost femei. Populația în studiu a fost constituită din 90,2% albi, 5,5% asiatici, 4,2% subiecți identificați ca hispanici și 1,9% negri. Cu privire la diagnosticile anterioare de patologii cardiovasculare, 46,7% au avut în antecedente infarct miocardic, 9,2% au avut arteriopatie periferică simptomatică și 6,1% accident vascular cerebral necunoscut sau accident ischemic tranzitoriu (AIT). Factorii de risc suplimentari selectați la momentul inițial au inclus hipertensiunea arterială (86,6%), diabetul

zaharat (0,7% de tip 1; 57,8% de tip 2), rata de filtrare glomerulară estimată (eGFR) < 60 ml/min per 1,73 m² (22,2%), insuficiență cardiacă congestivă (17,7%) și statutul curent de fumător zilnic (15,2%). La intrarea în studiu, majoritatea pacienților urmau tratament cu statine de intensitate moderată (63%) sau înaltă (31%). La intrarea în studiu, majoritatea pacienților utilizau cel puțin încă un medicament cardiovascular, inclusiv antiagregante plachetare sau medicamente antitrombotice (85,5%), betablocante (70,7%), antihipertensive (95,2%), inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) (51,9%) sau blocanți ai receptorilor angiotensinei (BRA) (26,9%); Aproximativ 77,5% utilizau un inhibitor al ECA sau un BRA. În baza protocolului, au fost excluși pacienții tratați cu inhibitori ai PCSK9. Cu terapie hipolipemiantă stabilă de fond, valoarea mediană [O1, O3] a LDL-c la momentul inițial a fost 1,9 [1,6, 2,3] mmol/l (75,0 [62,0, 89,0] mg/dl); valoarea medie (DS) a fost 2,0 (0,5) mmol/l (76,2 [20,3] mg/dl). Cu terapie hipolipemiantă stabilă de fond, valoarea mediană [O1, O3] a TG *à jeun* a fost 2,4 [2,0, 3,1] mmol/l (216,0 [176,0, 272,5] mg/dl); valoarea medie (DS) a fost 2,6 (0,9) mmol/l (233,2 [80,1] mg/dl).

Icosapent etil a redus în mod semnificativ riscul referitor la criteriul de evaluare compus primar (timpul până la prima apariție a decesului din cauză cardiovasculară, a infarctului miocardic, accidentului vascular cerebral, revascularizării coronariene sau a necesității de spitalizare din cauza anginei pectorale instabile; $p < 0,0001$) și la criteriul de evaluare-cheie compus secundar (timpul până la prima apariție a decesului din cauză cardiovasculară, a infarctului miocardic sau a accidentului vascular cerebral; $p < 0,0001$). Rezultatele criteriilor de evaluare a eficacității primare și secundare sunt ilustrate în Tabelul 1. Estimările incidenței cumulative în timp ale criteriului de evaluare-cheie compus secundar, reprezentate cu metoda Kaplan-Meier, sunt ilustrate în Figura 1.

Tabelul 1: Efectul icosapent etil asupra timpului până la prima apariție a evenimentelor cardiovasculare la pacienți cu valori crescute ale trigliceridelor și patologii cardiovasculare sau cu diabet și alți factori de risc în studiul REDUCE-IT

	Icosapent etil	Placebo	Icosapent etil comparativ cu placebo
	N = 4.089 (%)	N= 4.090 (%)	Indice de risc (Î 95%)
Criteriu de evaluare compus principal			
Deces din cauză cardiovasculară, infarct miocardic, accident vascular cerebral, revascularizare coronariană, spitalizare din cauza anginei pectorale instabile (5 puncte MACE - evenimente adverse cardiovasculare majore)	705 (17,2)	901 (22,0)	0,75 (0,68; 0,83)
Criteriu de evaluare-cheie compus secundar			
Deces din cauză cardiovasculară, infarct miocardic, accident vascular cerebral (3 puncte MACE)	459 (11,2)	606 (14,8)	0,74 (0,65; 0,83)
Alte criterii de evaluare secundare			
Deces din cauză cardiovasculară^[1]	174 (4,3)	213 (5,2)	0,80 (0,66; 0,98)

Deces din orice cauză^[2]	274 (6,7)	310 (7,6)	0,87 (0,74; 1,02)
Infarct miocardic letal și non-letal	250 (6,1)	355 (8,7)	0,69 (0,58; 0,81)
Accident vascular cerebral letal și non-letal	98 (2,4)	134 (3,3)	0,72 (0,55; 0,93)
Revascularizare coronariană extrem de urgentă sau urgentă	216 (5,3)	321 (7,8)	0,65 (0,55; 0,78)
Revascularizare coronariană^[3]	376 (9,2)	544 (13,3)	0,66 (0,58; 0,76)
Spitalizare din cauza anginei pectorale instabile^[4]	108 (2,6)	157 (3,8)	0,68 (0,53; 0,87)

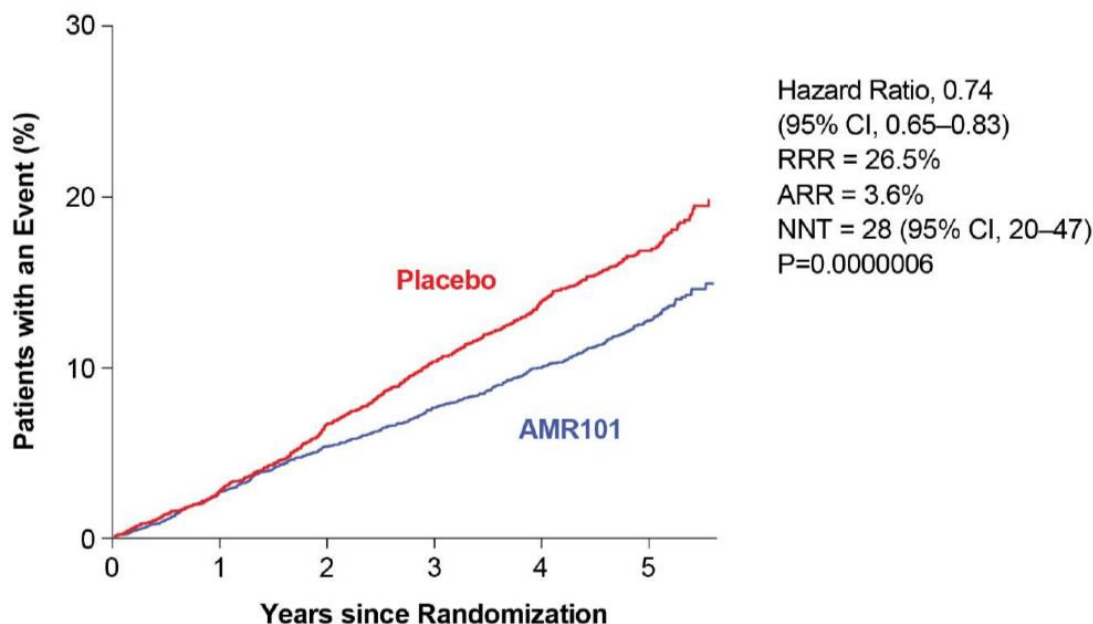
[1] Decesul din cauză cardiovasculară include decese din cauze cardiovasculare determinate și decese din cauze nedeterminate.

[2] Decesul din orice cauză, sau mortalitatea globală, nu constituie o componentă a criteriului de evaluare principal compus și nici a criteriului de evaluare-cheie compus secundar.

[3] Criteriul de evaluare compus secundar predefinit a inclus revascularizarea extrem de urgentă sau urgentă ($p < 0,0001$); revascularizările coronariene reprezintă o componentă a revascularizării totale și au fost predefinite ca criteriu de evaluare terțiar.

[4] Determinată a fi cauzată de ischemia miocardică prin teste invazive/neinvazive și necesitând spitalizare urgentă.

Figura 1: Incidența estimată a criteriului de evaluare-cheie compus secundar reprezentată cu metoda Kaplan Meier în REDUCE-IT



No. at Risk

Placebo	4090	3837	3500	3002	2542	1487
AMR101	4089	3861	3565	3115	2681	1562

Abbreviations: ARR = absolute risk reduction; CI = confidence interval; ITT = Intent-to-Treat; NNT = number needed to treat; No. = number; P = p-value; RRR = relative risk reduction.

Criteriul de evaluare-cheie compus secundar a constat din deces din cauză cardiovasculară, infarct miocardic sau accident vascular cerebral (3 puncte MACE).



Valorile mediane ale TG și ale LDL-c la momentul inițial au fost similare între grupul în care s-a administrat icosapent etil și cel în care s-a administrat placebo. Modificarea mediană a valorii TG de la momentul inițial la Anul 1 a fost de -0,4 mmol/l (-39 mg/dl, -18%) în grupul icosapent etil și 0,1 mmol/l (5 mg/dl, 2%) în grupul placebo. Modificarea mediană a valorii LDL-c de la momentul inițial la Anul 1 a fost de 0,1 mmol/l (2 mg/dl, 3%) în grupul icosapent etil și 0,2 mmol/l (7 mg/dl, 10%) în grupul placebo. Analizele prespecificate ale acțiunii icosapent etil asupra efectelor cardiovasculare din cadrul studiului REDUCE-IT au indicat o corelație redusă sau inexistentă între răspunsul valorilor TG sau LDL-c și efectul cardiovascular bazat pe valorile de TG sau LDL-c inițiale sau obținute în timpul studiului.

Profilul de siguranță

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate asociate cu icosapent etil au fost sângerare (11,8%), edem periferic (7,8%), fibrilație atrială (5,8%), constipație (5,4%), durere musculo-scheletică (4,3%), gută (4,3%) și erupții cutanate tranzitorii (3,0%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt prezentate în funcție de frecvență și de clasificarea pe aparate, sisteme și organe. Frecvențele de raportare ale reacțiilor adverse au fost estimate în cadrul unui studiu pe termen lung de evaluare a efectelor cardiovasculare, în care subiecții au fost observați pe o perioadă de urmărire mediană de 4,9 ani. Categoriile de frecvență sunt definite conform următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/1.000$), foarte rare ($\leq 1/10.000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În Tabelul 2 sunt prezentate reacțiile adverse.

Tabelul 2: Reacții adverse

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate	Mai puțin frecvente
	Tumefiere faringiană	Cu frecvență necunoscută
Tulburări metabolice și de nutriție	Gută	Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Disgeuzie ¹	Mai puțin frecvente
Tulburări cardiace	Fibrilație atrială sau flutter atrial ²	Frecvente
Tulburări vasculare	Sângerare ²	Foarte frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Constipație ²	Frecvente
	Eructație	Frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupții cutanate tranzitorii	Frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Dureri musculo-scheletice	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Edem periferic	Frecvente

1 Disgeuzia descrie termenul „textual”: Gust ciudat

2 Vezi pct. „Descrierea unor reacții adverse selecționate”

Descrierea unor reacții adverse selecționate

Sângerare

Sângerarea s-a manifestat la 11,8% dintre subiecții tratați cărora li s-a administrat icosapent etil în cadrul unui studiu clinic de evaluare a efectelor cardiovasculare controlat cu placebo comparativ cu 9,9% la subiecții cărora li s-a administrat placebo. Evenimentele de sângerare gravă au fost mai frecvent raportate la subiecții cărora li s-a administrat icosapent etil decât la cei cărora li s-a administrat placebo, atunci când a fost administrat în asociere cu medicație antitrombotică (3,4% comparativ cu 2,6%), însă s-au manifestat cu aceeași frecvență (0,2%) la subiecții cărora nu li s-a administrat concomitent medicamente anticoagulante/antiagregante plachetare.

Evenimentele de sângerare cel mai frecvent observate în asociere cu icosapent etil au fost hemoragie gastro-intestinală (3,1%), contuzie (2,5%), hematurie (1,9%) și epistaxis (1,5%).

Fibrilație atrială/flutter atrial

Fibrilația atrială sau flutterul atrial s-au manifestat la 5,8% din subiecții cărora li s-a administrat icosapent etil în cadrul unui studiu clinic de evaluare a efectelor cardiovasculare controlat cu placebo comparativ cu 4,5% la subiecții cărora li s-a administrat placebo. Fibrilația atrială sau flutterul atrial care au necesitat spitalizare pentru 24 ore sau mai mult s-au manifestat la 3% din subiecții cărora li s-a administrat icosapent etil, comparativ cu 2% din subiecții care au primit placebo. Fibrilația atrială și flutterul atrial au fost raportate mai frecvent la subiecții cu fibrilație atrială sau flutter atrial în antecedente cărora li s-a administrat icosapent etil decât la cei cărora li s-a administrat placebo (12,5% comparativ cu 6,3%).

Constipație

Constipația s-a manifestat la 5,4% din subiecții cărora li s-a administrat icosapent etil în cadrul unui studiu clinic de evaluare a efectelor cardiovasculare controlat cu placebo, comparativ cu 3,6% la subiecții cărora li s-a administrat placebo. Constipația gravă a fost mai puțin frecventă în asociere cu icosapent etil (0,1%) și placebo (0,2%). Este posibil ca frecvența relativă a constipației în acest studiu să fi fost modificată ca urmare a unui efect laxativ rezidual al placebo, care conținea o doză subterapeutică de ulei mineral ușor (4 ml).

Următoarele reacții adverse au fost identificate din experiența după punerea pe piață privind administrarea icosapent etil la nivel global. Întrucât aceste reacții provin din raportări spontane de la o populație de dimensiune nedeterminată, în general nu este posibilă estimarea fiabilă a frecvenței acestora sau stabilirea relațiilor de cauzalitate cu expunerea la medicament: concentrații crescute ale trigliceridelor în sânge, artralgie, diaree, disconfort abdominal și durere la nivelul extremităților.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS (Haute Autorité de Santé)

Autoritățile de evaluare a tehnologiilor medicale din Franța (HAS), la data de 15 decembrie 2021, au evaluat medicamentul cu DCI ICOSAPENT ETHYL și DC VAZKEPA 998 mg capsule moi, pentru indicația terapeutică: “VAZKEPA este indicat pentru reducerea riscului de evenimente cardiovasculare la pacienții adulți tratați cu statine, care prezintă un risc cardiovascular ridicat și un nivel crescut de trigliceride (≥ 150 mg/dl), și:

- o boală cardiovasculară stabilă, sau
- diabet, și cel puțin un alt factor de risc cardiovascular”.

Comisia de Transparență, prin avizul favorabil de rambursare aprobat la data de 15 decembrie 2021, a considerat că **beneficiul** terapeutic al tratamentului cu medicamentul cu DCI ICOSAPENT ETHYL și DC VAZKEPA 998 mg capsule moi, pentru reducerea riscului de evenimente cardiovasculare, este:

- **important** doar pentru pacienții adulți care primesc tratament cu doza maximă tolerată de statine, la un risc cardiovascular foarte ridicat datorită bolii cardiovasculare stabile (prevenție secundară) și cu un risc moderat de hipertrigliceridemie (≥ 150 mg/dl și < 500 mg/dl),
- **insuficient** pentru a justifica acoperirea prin solidaritate națională a altor categorii de populație a indicației terapeutice, precum pacienții cu hipertrigliceridemie severă (≥ 500 mg/dl) și cei cu diabet și cel puțin un alt factor de risc cardiovascular (prevenție primară).

Pentru pacienți adulți sub tratament cu statine la doza maximă tolerată, cu un risc cardiovascular foarte ridicat datorită unei boli cardiovasculare stabile (prevenție secundară) și prezentând o hipertrigliceridemie moderat crescută (≥ 150 mg/dl și < 500 mg/dl), luând în considerare următoarele aspecte:

- demonstrarea în studiul REDUCE-IT a superiorității VAZKEPA (icosapent etil) față de placebo, pentru pacienții sub tratament cu statine, în ceea ce privește reducerea numărului de evenimente cardiovasculare (criteriul combinat de morbiditate-mortalitate și criteriile secundare ierarhizate),
- beneficiul modest observat în ceea ce privește mortalitatea cardiovasculară (diferență absolută de 0,9%) și absența beneficiului demonstrat în ceea ce privește mortalitatea totală,
- existența incertitudinilor cu privire la diferențele de efect observate față de placebo, care ar putea fi pârinoitoare în favoarea VAZKEPA (icosapent etil) datorită alegerii placebo-ului (ulei mineral de parafină), nu poate fi complet exclusă până în prezent,

Comisia consideră că VAZKEPA (icosapent etil) nu aduce o îmbunătățire a serviciului medical furnizat (ASMR V) în schema terapeutică.

Locul în strategia terapeutică:

VAZKEPA (icosapent etil) este un tratament de linia a doua, utilizat în asociere cu măsurile igieno-dietetice adecvate, care trebuie rezervat exclusiv pacienților care au o boală cardiovasculară stabilă (prevenție secundară) și o hipertrigliceridemie moderat crescută (< 500 mg/dl), sub tratament cu statine la doza maximă tolerată.

VAZKEPA (icosapent etil) nu trebuie utilizat la pacienții care primesc un tratament hipolipemiant care include un inhibitor de PCSK9 în asociere cu o statină, o combinație ce nu a fost evaluată în studiile clinice. Datele clinice pentru asocierea cu ezetimib sunt limitate.

Comisia consideră că VAZKEPA (icosapent etil) nu are loc în strategia terapeutică pentru alte populații acoperite de autorizația de punere pe piață, precum:

- pacienții cu diabet și un alt factor de risc cardiovascular (prevenție primară), având în vedere riscul mult mai mic de evenimente cardiovasculare la acești pacienți în comparație cu cei care au o boală cardiovasculară (prevenție secundară), într-un context în care există incertitudini cu privire la nivelul efectelor observate în studiul REDUCE-IT, care ar putea fi pătinoitoare în favoarea VAZKEPA (icosapent etil) din cauza alegerii placebo-ului (ulei mineral de parafină), și a analizelor exploratorii care sugerează un beneficiu mai mic în prevenția primară decât în cea secundară,
- pacienții cu hipertrigliceridemie severă (≥ 500 mg/dl), din lipsa datelor clinice.

Comisia reamintește că utilizarea VAZKEPA (icosapent etil) poate expune la un risc crescut de fibrilație atrială sau flutter, cu episoade care necesită spitalizare, și la sângerări. În conformitate cu avertismentele menționate în Rezumatul Caracteristicilor Produsului, trebuie implementată o monitorizare pentru identificarea apariției acestor efecte adverse, în special la pacienții cu antecedente de fibrilație sau flutter atrial și cei care sunt sub tratament cu agenți antitrombotici.

Populația țintă pentru VAZKEPA (icosapent etil) poate fi estimată la aproximativ 188.000 de pacienți.

Comparatori clinic relevanți:

Comparatori clinic relevanți pentru VAZKEPA (icosapent etil) sunt medicamentele sau orice altă terapie utilizată în asociere cu statinele pentru prevenirea evenimentelor cardiovasculare pentru pacienții adulți cu un risc cardiovascular ridicat și hipertrigliceridemie, fie în prevenția primară, fie în cea secundară.

În prezent, nu există alte medicamente specific indicate pentru reducerea riscului de evenimente cardiovasculare pentru pacienții adulți sub tratament cu statine și care prezintă un risc cardiovascular ridicat și hipertrigliceridemie, fie în prevenția primară, fie în cea secundară. Este important de menționat că există și suplimente alimentare pe bază de acizi grași omega-3, care conțin EPA, fie singuri fie în combinație și la doze foarte variate. Aceste suplimente alimentare, care nu au statutul de medicament, nu sunt rambursate.

În concluzie, pentru indicația terapeutică din autorizația de punere pe piață, nu există niciun comparator clinic relevant pentru VAZKEPA (icosapent etil).

NICE (National Institute for Health and Care Excellence)

Conform raportului de evaluare, TA805, publicat la data de 13 iulie 2022, NICE a recomandat icosapent etil ca opțiune pentru reducerea riscului de evenimente cardiovasculare la adulți. Este recomandat dacă aceștia prezintă un risc ridicat de evenimente cardiovasculare și trigliceride crescute (1,7 mmol/l sau mai mult) sub tratament cu statine, dar numai dacă au:

- boală cardiovasculară stabilă (prevenție secundară), definită ca istoric al oricăreia dintre următoarele:
 - sindrom coronarian acut (cum ar fi infarctul miocardic sau angina instabilă care necesită spitalizare),
 - proceduri de revascularizare coronariană sau arterială,
 - boală coronariană,
 - accident vascular cerebral ischemic,
 - boală arterială periferică, și
- nivele de colesterol cu densitate mică (LDL-c) mai mari de 1,04 mmol/l și mai mici sau egale cu 2,60 mmol/l.

Icosapent etil este indicat pentru reducerea riscului de evenimente cardiovasculare la pacienții adulți tratați cu statine pentru care în prezent nu există opțiuni de tratament disponibile.

În prezent, nu există opțiuni de tratament disponibile pentru a reduce riscul evenimentelor cardiovasculare pentru pacienți sub tratament cu statine și care prezintă nivele controlate de LDL-c, dar nivele crescute de trigliceride. Icosapent etil este autorizat pentru persoanele sub tratament cu statine și care prezintă trigliceride crescute și un risc ridicat de evenimente cardiovasculare, precum:

- boală cardiovasculară stabilă (prevenție secundară), sau
- diabet și cel puțin un alt factor de risc cardiovascular (prevenție primară).

Studiile clinice evidențiază că icosapent etil reduce riscul evenimentelor cardiovasculare, în comparație cu placebo, la persoanele cu trigliceride crescute (1,7 mmol/l sau mai mult), sub tratament cu statine. Studiul a inclus doar persoane cu nivele de LDL-c mai mari de 1,04 mmol/l și mai mici sau egale cu 2,60 mmol/l.

Estimările cost-eficacitate pentru icosapent etil sunt incerte. Icosapent etil este puțin probabil să fie cost-eficacitate pentru prevenția primară, nefiind recomandat în acest caz. Însă estimările cele mai probabile ale cost-eficiacității pentru prevenția secundară sunt în cadrul a ceea ce NICE consideră în mod normal o utilizare acceptabilă a resurselor NHS. Deci, icosapent etil este recomandat pentru prevenția secundară la persoanele cu nivele de LDL-c mai mari de 1,04 mmol/l și mai mici sau egale cu 2,60 mmol/l.

Persoanele trebuie să fie sub tratament cu statine pentru a putea utiliza și icosapent etil. Persoanele care nu pot folosi statine nu sunt cuprinse în populația prezentată în autorizația de punere pe piață a icosapent etil, astfel încât NICE nu poate face nicio recomandare în cadrul acestei categorii.

Indicația terapeutică pentru icosapent etil specifică că trebuie utilizat în asociere cu statinele. Compania, pe baza studiului REDUCE-IT, a menționat că pacienții ar putea folosi ezetimib în asociere cu statine și că fibrați nu pot fi folosiți pentru a reduce riscul evenimentelor cardiovasculare la persoanele cu trigliceride moderat crescute. Experții clinici au explicat că fibrații sunt administrați de persoanele cu trigliceride foarte crescute pentru a preveni pancreatita, fiind astfel o altă indicație terapeutică. Aceștia au confirmat că nu există tratamente pentru a reduce riscul cardiovascular în cazul persoanelor cu trigliceride crescute care folosesc sau nu statine, cu sau fără ezetimib. Prin urmare, comitetul a fost de acord că statinele cu sau fără ezetimib sunt comparatorul adecvat.

SMC (Scottish Medical Consortium)

Autoritățile de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (SMC), la data de 7 iulie 2023, au evaluat medicamentul cu DCI ICOSAPENT ETHYL și DC VAZKEPA 998 mg capsule moi, pentru indicația terapeutică: “reducerea riscul de evenimente cardiovasculare la pacienții adulți tratați cu statine cu un risc cardiovascular ridicat și cu trigliceride crescute ($\geq 1,7$ mmol/l), și cu:

- boală cardiovasculară stabilă, sau
- diabet, și cel puțin un alt factor de risc cardiovascular”.

Avizul SMC 2602 din 7 iulie 2023 prezintă următoarea concluzie: icosapent ethyl (Vazkepa®) este acceptat pentru utilizare restricționată în cadrul NHS Scotland. Restricția SMC se referă la utilizarea acestuia în prevenție secundară la pacienții tratați cu o doză stabilă de statine, cu niveluri de colesterol cu densitate mică (LDL) $> 1,04$ mmol/l și $\leq 2,60$ mmol/l, trigliceride crescute ($\geq 1,7$ mmol/l) și cu boală cardiovasculară stabilă, definită ca istoric al oricăreia dintre următoarele:

- sindrom coronarian acut (ACS) (cum ar fi infarctul miocardic (MI) sau angina instabilă care necesită spitalizare),
- proceduri de revascularizare coronariană sau arterială,
- boală coronariană,
- accident vascular cerebral ischemic,
- boală arterială periferică.

În studiul de fază III, icosapent etil a redus semnificativ riscul de evenimente cardiovasculare adverse majore la pacienții tratați cu statine cu un risc ridicat de evenimente cardiovasculare și trigliceride crescute, în comparație cu un placebo (ulei mineral).

Avizul SMC ia în considerare beneficiile Schemelor de Acces pentru Pacienți (PAS) care îmbunătățesc cost-eficacitatea tratamentului cu icosapent etil. Această recomandare depinde de disponibilitatea continuă a acestor PAS în NHS Scoția sau de prețurile de listă care sunt echivalente sau mai mici.



La pacienții cu boală cardiovasculară stabilă, prevenția secundară cu tratament pe bază de statine este recomandată ca terapie de primă linie pentru reducerea riscului de boală coronariană și accident vascular cerebral.

Modificările stilului de viață, precum dieta, exercițiile fizice și renunțarea la fumat, sunt recomandate, iar tratamentul comorbidităților, precum diabetul zaharat, trebuie optimizat.

Asocierea cu ezetimib poate fi luată în considerare dacă LDL - colesterolul nu este controlat adecvat sub tratament cu statine administrate la doza maximă tolerată.

Inhibitorii de proprotein convertază subtilisin/kexin de tip 9 (PCSK9) pot fi, de asemenea, luați în considerare în combinație cu terapiile de reducere a lipidelor dacă obiectivele privind LDL - colesterolul nu sunt atinse. Aceștia au fost acceptați de către SMC doar pentru utilizare restricționată de către specialiști și într-o populație selectată cuprinzând doar pacienți cu un risc cardiovascular ridicat (SMC1147/16, SMC1148/16 și SMC2358).

Deși, în mod obișnuit, fibrații nu sunt recomandați pentru prevenție secundară, aceștia pot fi utilizați pentru pacienții cu hipertrigliceridemie severă care au boală cardiovasculară sau care prezintă un risc cardiovascular ridicat și au niveluri scăzute de HDL – colesterol. Ghidurile europene recomandă administrarea unui fibrat în asociere cu o statină pentru pacienții cu nivel crescut de LDL - colesterol și niveluri de trigliceride >2.3 mmol/l. Nu există un raport SMC pentru fibrați, deoarece medicamentele au fost autorizate și au fost disponibile pe piață înainte de înființarea SMC. De asemenea, fibrații pot fi utilizați în hipertrigliceridemie severă pentru a reduce riscul de pancreatită acută.

Experții clinici SMC au indicat că în practica clinică, unii pacienți cu trigliceride crescute care deși sunt sub tratament cu fibrați și prezintă, în continuare niveluri de LDL - colesterol >1.04 mmol/l și ≤ 2.60 mmol/l și trigliceride crescute (≥ 1.7 mmol/l), în prezent nu primesc tratament farmacologic suplimentar.

Cel mai relevant comparator pentru această evaluare este standardul de îngrijire cu statine, cu sau fără ezetimib. Fibrații pot reprezenta un comparator suplimentar pentru un număr mic de pacienți cu hipertrigliceridemie severă.

[IQWIG \(Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen\)](#)

Conform raportului A21-113, publicat la data de 29 noiembrie 2021, s-a evaluat existența unui beneficiu suplimentar al medicamentului cu DCI ICOSAPENT ETHYL pentru reducerea riscului de evenimente cardiovasculare la pacienții adulți tratați cu statine, cu un risc cardiovascular ridicat și cu niveluri crescute de trigliceride (≥ 150 mg/dl [≥ 1.7 mmol/l]), precum și cu boală cardiovasculară cunoscută sau diabet zaharat și cel puțin un alt factor de risc cardiovascular.

Inițial, G-BA a considerat fibrații ca fiind terapia de comparație adecvată (ACT) potențială. Dosarul companiei pune sub semnul întrebării relevanța fibraților ca opțiune de tratament în prezenta indicație, considerându-i o opțiune de tratament nepotrivită. Prin urmare, modificarea G-BA cu privire la ACT nu are consecințe substanțiale

pentru evaluarea existenței unui beneficiu suplimentar. Aceasta din urmă a fost efectuată în comparație cu ACT specificat de către G-BA.

Evaluarea s-a efectuat prin intermediul rezultatelor relevante pentru pacient, pe baza datelor prezentate de companie în dosar. Studiile clinice randomizate controlate (RCT) cu o durată minimă de 52 de săptămâni au fost utilizate pentru determinarea beneficiului suplimentar.

Cu toate acestea, studiul REDUCE-IT inclus de către companie nu este potrivit pentru evaluarea beneficiului suplimentar al icosapentului etil deoarece nu a implementat ACT-ul așa cum a fost specificat de către G-BA.

ACT-ul definit de către G-BA este terapia farmacologică maxim tolerată la recomandarea medicului, luând în considerare statinele și inhibitorii de absorbție ai colesterolului. G-BA a specificat că ambele brațe ale studiului ar trebui să permită ajustarea medicației primare/concomitente în funcție de nevoile individuale ale pacientului și că administrarea nemodificată a unei terapii inadecvate nu corespunde unei ACT.

Opțiunile pentru optimizarea tratamentului au fost limitate în timpul studiului REDUCE-IT. Studiul a inclus o populație de pacienți care au prezentat niveluri de LDL - colesterol între 40 și 100 mg/dl în timpul terapiei stabile cu statine (\pm ezetimib) la începutul studiului. Tipul și dozarea statinelor au fost menținute până la sfârșitul studiului, cu excepția cazului în care o schimbare era medical necesară din cauza apariției reacțiilor adverse sau a lipsei de eficacitate. În conformitate cu ghidurile, eficacitatea este evaluată, pe baza nivelurilor de LDL - colesterol ale pacienților. Cu toate acestea, investigatorii erau informați cu privire la nivelurile de LDL- colesterol doar după două măsurători consecutive ale nivelurilor de LDL- colesterol > 130 mg/dl. Tratamentul de urgență pentru acești pacienți a constat fie în creșterea dozei de statină existentă, fie în adăugarea ezetimibului în terapie.

Compania nu a furnizat date potrivite pentru evaluarea beneficiului suplimentar al icosapentului etil versus ACT în ceea ce privește reducerea riscului de evenimente cardiovasculare la pacienții adulți tratați cu statine, cu un risc cardiovascular ridicat și cu niveluri crescute de trigliceride (≥ 150 mg/dl [≥ 1.7 mmol/l]), precum și cu boală cardiovasculară cunoscută sau diabet zaharat și cel puțin un alt factor de risc cardiovascular. Prin urmare, **nu există niciun indiciu al beneficiului suplimentar al icosapentului - etil** în comparație cu ACT. Din cauza lipsei acestor date clinice, **beneficiul suplimentar al icosapentului - etil nu este dovedit.**

Evaluarea realizată de IQWIG diferă de cea realizată de către companie, care a dedus o indicație de beneficiu major suplimentar, având în vedere rezultatele studiului REDUCE-IT. În concluzie, G-BA decide asupra beneficiului suplimentar.

G-BA (der Gemeinsame Bundesausschuss)

Decizia G-BA emisă la data de 17 februarie 2022 pentru indicația terapeutică: „ Vazkepa este indicat pentru reducerea riscului de evenimente cardiovasculare la pacienții adulți tratați cu statine, cu un risc cardiovascular ridicat și cu trigliceride crescute (≥ 150 mg/dl [≥ 1.7 mmol/L]), precum și:

- boală cardiovasculară stabilă, sau

- diabet zaharat, și cel puțin un alt factor de risc cardiovascular”, conform autorizației de punere pe piață din 26 martie 2021, concluzionează că **nu dovedește un beneficiu suplimentar** față de terapia de comparație adecvată: terapie conform recomandărilor medicului prescriptor, având în vedere statinele și inhibitorii de absorbție a colesterolului.

Pentru evaluarea beneficiilor medicamentului cu DCI Icosapent ethyl, compania farmaceutică utilizează studiul REDUCE-IT, randomizat și dublu-orb, în care administrarea icosapentului etil este studiată în comparație cu placebo (în fiecare caz, în plus față de terapia constând în statină, se poate adăuga și ezetimib). De asemenea, studiul este luat în considerare pentru evaluarea beneficiilor atât datorită duratei și dimensiunii eșantionului, cu aproximativ 8.200 de pacienți înscrși, cât și datorită evaluării criteriilor cardiovasculare relevante pentru pacient.

Nu au existat diferențe în mortalitatea globală între grupurile de tratament. În ceea ce privește morbiditatea, există un avantaj statistic semnificativ în favoarea icosapentului etil comparativ cu grupul de control pentru criteriul MACE. Datele referitoare la calitatea vieții legate de sănătate nu au fost evaluate în studiul REDUCE-IT. În ceea ce privește efectele secundare, nu au existat diferențe semnificative statistic între grupurile de tratament. În detaliu, evenimentul advers specific, hemoragiile (SMQ, AE), prezintă un dezavantaj al icosapentului etil. În studiu, există incertitudini, în special în ceea ce privește lipsa opțiunilor de ajustare a terapiei pe parcursul studiului. În plus, apar și alte incertitudini datorită utilizării uleiului mineral de parafină ca placebo.

Luând în considerare aceste aspecte, G-BA declară că un **beneficiu suplimentar** al icosapentului etil în asociere cu statinele comparativ cu terapia de comparație adecvată, conform recomandărilor medicului prescriptor, având în vedere statinele și inhibitorii de absorbție a colesterolului, **nu este dovedit**.

Studiul clinic –derulat pe teritoriul României

Compania solicitantă a depus la dosarul de evaluare autorizația și raportul final, care dovedesc derularea pe teritoriul României a studiului clinic al medicamentului cu DCI ICOSAPENT ETHYL și cu DC VAZKEPA 998 mg capsule moi pe indicația terapeutică: *“Vazkepa este indicat pentru reducerea riscului de evenimente cardiovasculare la pacienți adulți cărora li se administrează statine care prezintă risc cardiovascular ridicat, cu valori crescute ale trigliceridelor (≥ 150 mg/dl [$\geq 1,7$ mmol/l]) și cu:*

- *boală cardiovasculară diagnosticată, sau*
- *diabet zaharat, și cel puțin un alt factor de risc cardiovascular”.*

Studiul clinic cu numărul de identificare EudraCT 2011-004726-10 (NCT01492361) este un studiu de fază 3 multicentric, cu numele: **“A Multi-Center, Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo- Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Effect of AMR101 on Cardiovascular Health and Mortality in Hypertriglyceridemic**

Patients with Cardiovascular Disease or at High Risk for Cardiovascular Disease: REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events with EPA – Intervention Trial)”.

Acest studiu, având autorizația de studiu clinic aprobată și înregistrată la ANMDMR cu numărul 37545E/27.02.2012, a fost derulat și în România pe un număr de 202 de pacienți în următoarele instituții medicale:

- Medical Center Medcalis SRL, Timișoara,
- University Emergency Hospital, Cardiology Ward I, București,
- Centrul Medical Internațional București Dacia, București,
- Emergency County Hospital, Sibiu,
- Mediclass Sananova SRL, București,
- Clinic County Emergency Hospital Cluj-Napoca, Cluj-Napoca,
- University Emergency Hospital Bucharest, București,
- Ilro Medical Clinic, București,
- CardioMed SRL, Craiova,
- Spitalul Județean De Urgență Brăila, Brăila,
- University of Medicine and Pharmacy Grigore T. Popa, Rehabilitation Hospital, Department of Cardiovascular Rehabilitation, Iași,
- Spitalul Clinic Județean De Urgență, Tîrgu Mureș,
- Spitalul Clinic Județean De Urgență, Sibiu,
- Centrul Med Plus SRL București, București,
- Centrul Medical Galenus, Tîrgu Mureș,
- CMI Cardiologie, Baia Mare,
- SC Clinica Angiomed, București,
- Spitalul De Urgență Argeș, Pitești,
- CMI Cardiologie, Constanța.

Studiul s-a desfășurat în 473 de centre din 11 țări. Obiectivul studiului este de a demonstra superioritatea icosapentului etil față de placebo în ceea ce privește prevenirea evenimentelor cardiovasculare la pacienții care suferă de hipertrigliceridemie moderată, cu nivelurile de LDL-colesterol controlate sub tratament cu statină, și care au boală cardiovasculară stabilă sau prezintă un risc cardiovascular ridicat.

În cazul pacienților care au atins nivelul optim de LDL- colesterol sub terapie cu statine, cu boală cardiovasculară stabilă (CVD) sau cu un risc crescut de CVD, și hipertrigliceridemie (trigliceride [TG] ≥ 200 mg/dl și < 500 mg/dl [≥ 2.26 mmol/l și < 5.64 mmol/l]), obiectivul principal al studiului este de a se evalua efectul a 4 g/zi AMR101 (icosapent etil) asupra timpului de la randomizare până la prima apariție a oricăreia dintre componentele compozitului a următoarelor evenimente cardiovasculare majore (CV):

- Deces cardiovascular;
- Infarct miocardic non-fatal (inclusiv infarctul miocardic silențios; electrocardiografele [ECG] vor fi efectuate anual pentru detectarea infarctelor miocardice silențioase);
- Accident vascular cerebral non-fatal;
- Revascularizare coronariană;

- Angina instabilă determinată de ischemia miocardică prin testare invazivă/non-invazivă și necesitând spitalizare de urgență.

Un comitet de monitorizare a datelor (DMC) a fost instituit pentru a asigura siguranța continuă a pacienților și pentru a superviza și revizui analizele intermediare. DMC a primit sarcina de a monitoriza ratele de evenimente în grupurile de tratament activ și placebo. Membrii DMC nu au participat în alt mod la studiu.

Datele finale ale studiului au fost publicate pe data de 24 septembrie 2018.

3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Reprezentantul deținătorul autorizației de punere pe piață, INTELLIVISION PHARMA S.R.L, a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI ICOSAPENT ETHYL și DC VAZKEPA 998 mg capsule moi, având indicația terapeutică: „Vazkepa este indicat pentru reducerea riscului de evenimente cardiovasculare la pacienți adulți cărora li se administrează statine care prezintă risc cardiovascular ridicat, cu valori crescute ale trigliceridelor (≥ 150 mg/dl [$\geq 1,7$ mmol/l]) și cu:

- boală cardiovasculară diagnosticată, sau
- diabet zaharat, și cel puțin un alt factor de risc cardiovascular”,

este **rambursat pentru indicația menționată în total în 8 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie**, respectiv: Austria, Danemarca, Finlanda, Marea Britanie, Olanda, Portugalia, Spania și Suedia.

Menționăm că, în timpul evaluării documentației, a fost depusă la dosar dovada compensării medicamentului cu DCI ICOSAPENT ETHYL și DC VAZKEPA 998 mg capsule moi în Grecia. Astfel că, medicamentul cu DCI ICOSAPENT ETHYL și DC VAZKEPA 998 mg capsule moi este **rambursat pentru indicația menționată în total în 9 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie**, respectiv: Austria, Danemarca, Grecia, Finlanda, Marea Britanie, Olanda, Portugalia, Spania și Suedia.

4. COSTURILE TERAPIEI

Conform ghidurilor europene ESC/EAC (European Society of Cardiology/ European Atherosclerosis Society) din 2019 privind managementul dislipidemie, recomandările pentru pacienții cu hipertrigliceridemie sunt următoarele:

- Statinele sunt recomandate ca tratament de primă linie la pacienții cu risc cardiovascular ridicat și hipertrigliceridemie (TG > 200 mg/dl), în ciuda măsurilor de stil de viață și a celor dietetice sănătoase (grad IB).
- La pacienții cu risc cardiovascular ridicat sau foarte ridicat care prezintă hipertrigliceridemie între 135 mg/dl și 499 mg/dl, în ciuda tratamentului cu statină și a măsurilor dietetice sănătoase, acizii grași

polinesaturați omega-3 (icosapent etil 2 x 2g/zi) *ar trebui să fie luați în considerare* în asociere cu statinele (grad IIaB).

- În cazul pacienților cu prevenție primară care au atins nivelul optim de LDL-colesterol, dar au niveluri de TG > 2,3 mmol/l (> 200 mg/dl), se poate lua în considerare administrarea de fenofibrat sau bezafibrat în asociere cu statinele (grad IIbB).
- La pacienții cu risc ridicat care au atins obiectivul de LDL- colesterol, dar au nivelurile de TG > 2,3 mmol/l (>200 mg/dl), se poate lua în considerare administrarea de fenofibrat sau bezafibrat în asociere cu statinele (grad IIbC).

Pentru pacienții cu hipertrigliceridemie severă, în ciuda măsurilor de stil de viață și a celor dietetice, se recomandă începerea tratamentului cu fibrat, în asociere cu acizi grași omega-3 (2 până la 4 g/zi) ca tratament adjuvant.

Conform ghidurilor europene ESC din 2021 privind prevenția bolilor cardiovasculare în practica clinică, recomandările pentru pacienții cu hipertrigliceridemie sunt următoarele:

- Statinele sunt recomandate ca tratament de primă linie la pacienții cu risc cardiovascular ridicat și hipertrigliceridemie (TG > 200 mg/dl), în ciuda măsurilor de stil de viață și a celor dietetice sănătoase (grad IB).
- La pacienții cu risc cardiovascular ridicat sau foarte ridicat care prezintă hipertrigliceridemie > 135 mg/dl în ciuda tratamentului cu statine și a măsurilor dietetice sănătoase, *se poate lua în considerare* administrarea de acizi grași polinesaturați omega-3 (icosapent etil 2x2g/zi) în asociere cu o statină (grad IIbB).
- La pacienții aflați sub terapie cu statine care au un nivel optim de LDL-colesterol și un nivel de TG > 200 mg/dl, fenofibratul sau bezafibratul pot fi luat în considerare în asociere cu statinele (grad IIbB).

Conform ghidurilor europene ESC din 2023 privind managementul bolilor cardiovasculare la pacienții cu diabet, recomandările pentru pacienții cu dislipidemie și diabet sunt următoarele:

- Statinele sunt recomandate ca tratament de primă linie pentru scăderea nivelului de LDL- colesterol la pacienții cu diabet și cu niveluri de LDL-colesterol mărite. Administrarea de statine se stabilește în funcție de profilul de risc cardiovascular al pacienților și de nivelurile optime recomandate ale LDL-colesterolului (sau non-HDL-colesterol) (grad IA).
- Un inhibitor de PCSK9 este recomandat pentru pacienții cu un risc cardiovascular foarte ridicat, care au niveluri crescute ale LDL- colesterolului peste nivelul optim, deși se află sub tratament cu o doză maximă tolerată de statină, în asociere cu ezetimib, sau în cazul pacienților cu intoleranță la statine (grad IA).

- Dacă nivelul țintă al LDL- colesterolului nu este atins sub tratament cu statinele, se recomandă terapia combinată cu ezetimib (grad IB).
- Dacă tratamentul bazat pe statine nu este tolerat la nicio doză, ar trebui luată în considerare asocierea dintre un inhibitor de PCSK9 și ezetimib (grad IIaB).
- Dacă tratamentul bazat pe statine nu este tolerat la nicio doză, ar trebui luat în considerare administrarea ezetimibului (grad IIaC).
- Se poate lua în considerare administrarea de icosapent etil în doză mare (2 g de două ori pe zi) în asociere cu o statină la pacienții cu hipertrigliceridemie (grad IIbB).

Conform OMS 861/2014, anexa 1, art.1, lit.c), comparatorul este definit astfel:

*“c) **comparator** - un medicament aferent unei DCI care se află în Lista 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, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, care are aceleași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat, după caz. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum-rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată”;*

Având în vedere recomandările ghidurilor ESC/EAC 2019 privind managementul dislipidemiei, a ghidurilor ESC 2021 privind prevenția bolilor cardiovasculare în practica clinică, și a ghidurilor ESC 2023 privind managementul bolilor cardiovasculare la pacienții cu diabet, prezentate anterior, referitoare la administrarea icosapentului etil, și definiția comparatorului, conform OMS 861/2014 actualizat, Anexa nr.1, Art.1, lit.c), **putem afirma că DETM nu a identificat un comparator relevant rambursat în Listă** pentru medicamentul cu DCI ICOSAPENT ETHYL și cu DC VAZKEPA 998 mg capsule moi, pentru indicația terapeutică: „Vazkepa este indicat pentru reducerea riscului de evenimente cardiovasculare la pacienți adulți cărora li se administrează statine care prezintă risc cardiovascular ridicat, cu valori crescute ale trigliceridelor (≥ 150 mg/dl [$\geq 1,7$ mmol/l]) și cu:

- boală cardiovasculară diagnosticată, sau
- diabet zaharat, și cel puțin un alt factor de risc cardiovascular”.

În concluzie, nu se va acorda punctaj pentru criteriul 4 de evaluare – costurile terapiei.

Conform RCP Vazkepa, doza orală zilnică recomandată este de 4 capsule, administrată sub forma a două capsule de 998 mg, de două ori pe zi.

Pentru calculul costurilor terapiei vom lua în considerare **perioada de 1 an calendaristic de administrare a tratamentului.**

Tabelul 3: Calculul costurilor terapiei

DCI	DC	Ambalaj	PAM/ambalaj (lei)	PAM/UT (lei)	Cost anual terapie (lei)
Icosapent ethyl	VAZKEPA 998 mg capsule moi	Cutie cu un flacon din PEID cu 120 capsule	1.148,84	9,57	13.972,20

PAM – preț cu amănuntul maximal cu TVA; PAM/UT - preț cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică

Statutul de compensare al medicamentului

Conform OMS 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, anexa 1, art. 1, lit. k [...]:

„k) **statut de compensare** - totalitatea informațiilor referitoare la încadrarea unui medicament în sublistele și secțiunile prevăzute în Listă, procentul de compensare, modul de prescriere; modificarea statutului de compensare a unei DCI compensate cuprinde: mutarea, adăugarea, excluderea sau eliminarea/adăugarea notării cu (*), (**), (**)¹ sau (**)²; stabilirea nivelului de compensare pentru medicamentele a căror indicații nu se circumscriu categoriilor de boli cronice sau PNS-urilor descrise în sublista C secțiunile C1 și C2 din Listă se realizează după cum urmează: se calculează costul tratamentului/an, se stabilește costul minim lunar, se stabilește nivelul contribuției personale lunare a pacientului pe “procent” de compensare aferente sublistelor A, B și D din costul minim lunar; se stabilește cuantumul maxim de îndatorare aplicând 20% la venitul minim brut în vigoare la data evaluării; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 20% este mai mare sau egală cu 50% din cuantumul maxim de îndatorare, se analizează nivelul următor de compensare; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 20% este mai mică decât 50% din cuantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus pe sublista D; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 50% este mai mare sau egală ca 50% din cuantumul maxim de îndatorare, se analizează nivelul următor de compensare; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 50% este mai mică decât 50% din cuantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus pe sublista B; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 90% este mai mare sau egală ca 50% din cuantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus la nivel de compensare 100% într-o secțiune a sublistei C; **dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 90% este mai mica decât 50% din cuantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus pe sublista A”.**

Menționăm că icosapent etil este un ester etilic stabil al acidului eicosapentaenoic (EPA), un acid gras omega-3, și că grupa farmacoterapeutică a acestuia este următoarea: Agenți de modificare a lipidelor, Alți agenți de modificare a lipidelor, cu codul ATC: C10AX06.

În prezent, medicația hipolipemisantă cuprinde: statine, fibrați, inhibitori ai absorbției colesterolului (ezetimib), acizi grași omega-3. Conform Hotărârii nr. 720 din 9 iulie 2008, cu modificările și completările ulterioare, statinele, fibrații și inhibitorii absorbției colesterolului se compensează în procent de 50%, aferent sublistei B iar acizi grași omega-3 în procent de 20%, aferent sublistei D.

De asemenea, DCI ACID OMEGA-3-ESTERI ETILICI se prescrie conform protocolului terapeutic specificat în OMS 564/499/2021, cu modificările și completările ulterioare. Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 71, cod (C004I): DCI ACID OMEGA-3-ESTERI ETILICI, menționează următoarele:

I. INDICAȚIE

- *Post-infarct miocardic cu fracție de ejeecție < 50% pentru scăderea riscului de moarte subită*
- *în dislipidemiile cu hipertrigliceridemie tipul IV în monoterapie, tipul IIb/III în combinații cu statine când controlul trigliceridelor este insuficient.*

II. Stadializarea afecțiunii

III. Criterii de includere (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

- nivel al trigliceridelor > 500 mg/dL

IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

- *Post-infarct Miocardic: 1 g/zi (o capsulă)*
- *În hipertrigliceridemii: 2 g/zi; în cazul în care răspunsul nu este adecvat se poate mări doza la 4g/zi.*

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Se recomandă ca agenții de normalizare ai nivelului lipidelor să fie utilizați numai atunci când s-au realizat încercări rezonabile de a obține rezultate satisfăcătoare prin metode non-farmacologice. Dacă se decide pentru utilizarea acestor agenți, pacientul trebuie informat că utilizarea acestor medicamente nu reduce importanța dietei.

Tratamentul cu acid omega-3-esteri etilici se întrerupe la pacienții care nu prezintă răspuns adecvat după 2 luni de tratament. În cazul în care pacientul prezintă răspuns adecvat la tratament, se efectuează evaluarea anuală a oportunității continuării tratamentului prin monitorizarea regimului igieno-dietetic și a profilului lipidic.

VI. Criterii de excludere din tratament:

- *hipertrigliceridemie exogenă (hiperchilomicronemie de tip 1)*
- *hipertrigliceridemia endogenă secundară (în special diabet necontrolat).*

VII. Prescriptori

Tratamentul este inițiat de medici în specialitatea cardiologie/medicină internă, diabet și boli de nutriție, nefrologie și este continuat de către medicii de familie pe baza scrisorii medicale, în doză și pe durata recomandată de medicul care inițiază tratamentul.

Conform RCP Vazkepa 998 mg capsule moi:

➤ **Doze și mod de administrare:**

Doza orală zilnică recomandată este de 4 capsule, administrată sub forma a două capsule de 998 mg, de două ori pe zi. Dacă se omite o doză, pacienții trebuie să și-o administreze imediat ce își aduc aminte. Cu toate acestea, dacă se omite o doză zilnică, doza următoare nu trebuie dublată. Vazkepa trebuie administrat în timpul mesei sau imediat după masă. Pentru a avea siguranța că a fost administrată doza totală prevăzută, se recomandă pacienților să înghită capsulele întregi, fără să le rupă, să le zdrobească, să le dizolve sau să le mestece.

CANAMED: VAZKEPA 998 mg capsule moi (AMARIN PHARMACEUTICALS IREL - IRLANDA) este condiționat în cutie cu un flacon din PEID cu 120 capsule, având un preț maximal cu TVA de **1.148,84** lei.

Cost anual tratament cu doza maximă: **13.972,20** lei.

Cost lunar tratament cu doza maximă: **1.164.35** lei.



DC	Cost tratament lunar	Coplată pentru un nivel de compensare 90% (sublista A)	Coplată pentru un nivel de compensare 50% (sublista B)	Coplată pentru un nivel de compensare 20% (sublista D)	Salariul minim brut Ian. 2024	Grad de îndatorare maxim 20% din salariul minim brut)	50% din grad maxim de îndatorare
VAZKEPA 998 mg capsule moi	1.164,35 lei	116,435 lei	582,175 lei	931,48 lei	3300 lei	660 lei	330 lei

Menționăm că reprezentantul deținătorul autorizației de punere pe piață, INTELLIVISION PHARMA S.R.L., a solicitat în cererea depusă pentru evaluare tehnologiilor medicale pentru medicamentul cu DCI ICOSAPENT ETHYL și DC VAZKEPA 998 mg capsule moi, includerea acestuia în *Sublista C, Secțiunea C1, G22 "Boli endocrine și metabolice"*.

Având în vedere statutul de compensare în baza prevederilor art.1. lit.k) din Anexa nr.1 la Ordinul MS nr.861/2014 cu modificările și completările ulterioare, și a calculelor aferente stabilirii statutului de compensare, DCI ICOSAPENT ETHYL îndeplinește condiția de includere în **Sublista A**.

Recomandăm ca rambursarea medicamentului cu DCI ICOSAPENT ETHYL în sublista corespunzătoare să rămână la latitudinea autorităților de specialitate din cadrul CNAS.

5. PUNCTAJ

Tabelul nr. 4 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi

Criterii de evaluare	Punctaj
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România	
3.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, compensate în 8-13 state membre ale UE și Marea Britanie	20
3.5. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație sau combinații în doză fixă a DCI-urilor deja compensate, pentru care solicitantul prezintă unul dintre următoarele documente:	
(i) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă;	45
(ii) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă;	
(iii) dovada notificării la ANMDMR a derulării unui studiu nonintervențional pentru colectarea de date reale pentru indicația depusă.	
4. Costurile terapiei	0
TOTAL	65

Notă : Cele 45 de puncte acordate la pct. 3.5 substituie punctajul acordat pentru rapoartele autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Franța (HAS), Marea Britanie (NICE/SMC) și Germania (IQWiG/G-BA) descrise la punctele 1 și 2 ale tabelului nr. 4.

6. CONCLUZII

- Bolile cardiovasculare rămân una dintre principalele cauze de morbiditate și mortalitate, în ciuda îmbunătățirii managementului lor. În UE, în fiecare an, bolile cardiovasculare provoacă peste 1,8 milioane de decese (aproximativ 800.000 de decese la bărbați și 1 milion de decese la femei), ceea ce reprezintă 37% din totalul deceselor (Raportul European al Rețelei de Inimi, 2017).
- Conform recomandărilor europene, reducerea LDL-colesterol reprezintă ținta principală în reducerea riscului cardiovascular și, prin urmare, se acordă o atenție deosebită în evaluarea măsurilor legate de stilul de viață. Managementul hipercolesterolemiei la acești pacienți se bazează în primul rând pe implementarea măsurilor igienico-dietetice (scăderea consumului de grăsimi, exerciții fizice), managementul altor factori de risc cardiovascular (fumat, HTA, diabet zaharat) și instituirea precoce a unui tratament cu o statină de potență mare, cu excepția contraindicațiilor.
- Pacienții cu dislipidemie, în special cei cu boala cardiovasculară, cu diabet zaharat sau persoanele cu risc ridicat asimptomatice, uneori nu ating obiectivele de tratament, chiar și cu doza maximă tolerată de statină.
- În prezent, în UE, nu există opțiuni de tratament disponibile pentru a reduce riscul evenimentelor cardiovasculare pentru pacienți sub tratament cu statine și care prezintă nivele controlate de LDL-colesterol, dar nivele crescute de trigliceride.
- Vazkepa (icosapent etil) este autorizat pentru persoanele sub tratament cu statine și care prezintă trigliceride crescute și un risc ridicat de evenimente cardiovasculare, precum:
 - boală cardiovasculară stabilă (prevenție secundară), sau
 - diabet și cel puțin un alt factor de risc cardiovascular (prevenție primară).
- REDUCE-IT a fost un studiu clinic multinațional, dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, bazat pe evenimente, efectuat la 8.179 pacienți adulți (dintre care 4.089 în grupul cu icosapent etil și 4.090 în grupul cu placebo). Studiul este luat în considerare pentru evaluarea beneficiilor atât datorită duratei și dimensiunii eșantionului, cât și datorită evaluării criteriilor cardiovasculare relevante pentru pacient.
- În studiu, nu au existat diferențe în mortalitatea globală între grupurile de tratament iar în ceea ce privește morbiditatea, există un avantaj statistic semnificativ în favoarea icosapentului etil comparativ cu grupul de control pentru criteriul MACE. În ceea ce privește efectele secundare, nu au existat diferențe semnificative statistic între grupurile de tratament. În studiu, există incertitudini, în special în ceea ce privește lipsa opțiunilor de ajustare a terapiei pe parcursul studiului și a utilizării uleiului mineral de parafină ca placebo.

În concluzie, conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI ICOSAPENT ETHYL și DC VAZKEPA 998 mg capsule moi, pentru indicația terapeutică :

„Vazkepa este indicat pentru reducerea riscului de evenimente cardiovasculare la pacienți adulți cărora li se administrează statine care prezintă risc cardiovascular ridicat, cu valori crescute ale trigliceridelor (≥ 150 mg/dl [$\geq 1,7$ mmol/l]) și cu:

- boală cardiovasculară diagnosticată, sau
- diabet zaharat, și cel puțin un alt factor de risc cardiovascular”,

întrunește punctajul de **includere condiționată** 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 A.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI ICOSAPENT ETHYL și DC VAZKEPA 998 mg capsule moi** pentru indicația terapeutică:

„Vazkepa este indicat pentru reducerea riscului de evenimente cardiovasculare la pacienți adulți cărora li se administrează statine care prezintă risc cardiovascular ridicat, cu valori crescute ale trigliceridelor (≥ 150 mg/dl [$\geq 1,7$ mmol/l]) și cu:

- boală cardiovasculară diagnosticată, sau
- diabet zaharat, și cel puțin un alt factor de risc cardiovascular”.

Referințe bibliografice:

1. RCP VAZKEPA ([Vazkepa, INN-icosapent ethyl \(europa.eu\)](#))
2. EPAR VAZKEPA ([Vazkepa, INN-icosapent ethyl \(europa.eu\)](#))
3. Avis HAS ([has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19428_VAZKEPA_PIC_INS_AvisDef_CT19428.pdf](#))
4. NICE GUIDANCE ([Icosapent ethyl with statin therapy for reducing the risk of cardiovascular events in people with raised triglycerides \(nice.org.uk\)](#))
5. SMC ADVICE ([icosapent-ethyl-vazkepa-resubmission-final-july-2023-for-website.pdf \(scottishmedicines.org.uk\)](#))
6. Decizie G-BA (<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/730/#english>)
7. Decizie IQWiG (https://www.iqwig.de/download/a21-113_icosapent-ethyl_extract-of-dossier-assessment_v1-0.pdf); (https://www.iqwig.de/download/a21-113_icosapent-ethyl_extract-of-dossier-assessment_v1-0.pdf)
8. Ghiduri ESC (<https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/CVD-and-Diabetes-Guidelines>)
9. Ghiduri EAC (<https://eas-society.org/page/2021-european-guidelines-on-cvd-prevention-in-clinical-practice/>)
10. [Treatment With Icosapent Ethyl to Reduce Ischemic Events in Patients With Prior Percutaneous Coronary Intervention: Insights From REDUCE-IT PCI \(ahajournals.org\)](#)
11. [Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia \(nejm.org\)](#)

Raport finalizat in data de: 22.04.2024

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu