

Therapeutic inertia and non-compliance in dyslipidaemia: a call to action

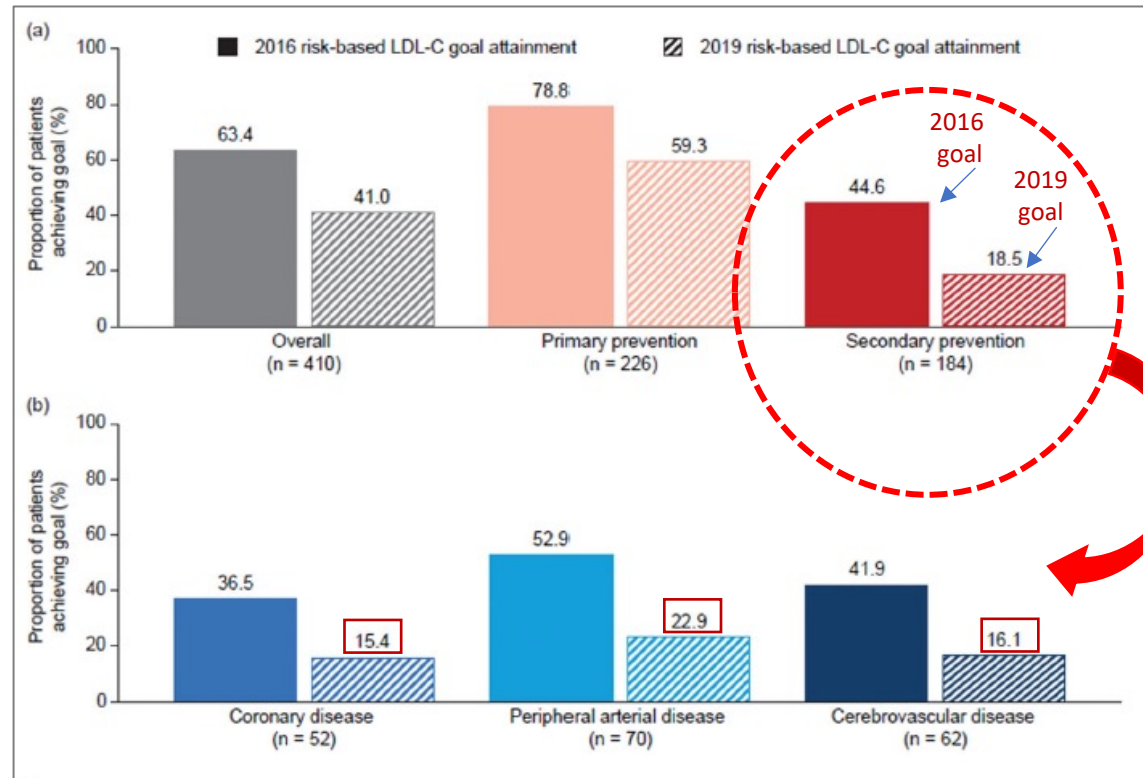
Philippe van de Borne
Service de Cardiologie
ULB-Hôpital Erasme

Therapeutic inertia and non-compliance in dyslipidaemia: a call to action

Philippe van de Borne
Service de Cardiologie
ULB-Hôpital Erasme



According to the 2019 ESC/EAS guidelines, **less than half (41%)** of Belgian patients **achieved their risk-based LDL-C goal** - DA VINCI study



Risk-based LDL-C goal attainment in primary and secondary prevention patients *

This study raises awareness of the burden of dyslipidaemia and stresses the importance of optimising LLT regimens used in Belgium to achieve recommended LDL-C goals.

The cross-sectional, observational, **DA VINCI study** enrolled patients prescribed lipid lowering therapy (LLT) between 21 June 2017 and 20 November 2018.

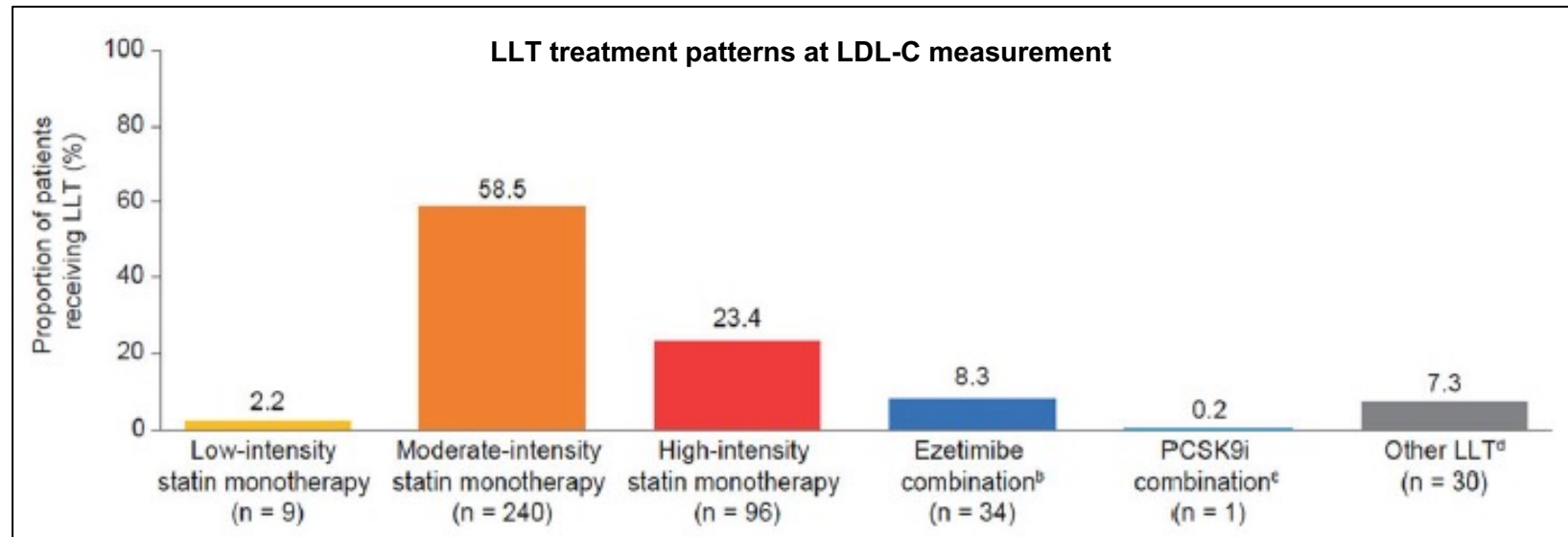
Data for patients from Belgium were extracted for this country-specific analysis. Primary endpoint was the proportion of patients who achieved 2016 ESC/EAS risk-based LDL-C goals; attainment of 2019 risk-based LDL-C goals was evaluated post hoc.

*Patients (n = 410) were receiving stabilised LLT at LDL-C measurement and had data available to assess risk-based goal attainment.

LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; **LLT**: lipid-lowering therapy



The most frequently prescribed regimen at LDL-C measurement was moderate-intensity statin monotherapy (58.5%) - DA VINCI study



- Out of 184 secondary prevention patients on stabilised LLT, the majority were receiving **moderate-** (50.5% [93/184]) or **high-intensity statin monotherapy** (36.4% [67/184]).
- **Only 8.3%** of patients were receiving **ezetimibe combination therapy** and only one patient (0.2%) received PCSK9i combination therapy

b Ezetimibe combination: patients who were treated with ezetimibe plus a statin of moderate, high or unknown intensity.

c PCSK9i combination: patients who were treated with PCSK9i plus a statin of low-, moderate-, high-, or unknown intensity; PCSK9i plus ezetimibe or PCSK9i plus a statin and ezetimibe.

d Other LLT: ezetimibe without statin or PCSK9i, PCSK9i without statin or ezetimibe, ezetimibe plus low-intensity statin, unknown intensity statin without ezetimibe or PCSK9i or other LLTs such as fibrates, fish oil etc.

LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; **LLT:** lipid-lowering therapy; **PCSK9i:** proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor.

Therapeutic combinations to help your patients to achieve their goals:

Treatment	LDL-C reduction (%)
Bempedoic acid	17–27%
- in statin-naïve patients	~25%
- on top of statins	~18%
Ezetimibe + bempedoic acid	38%
- in statin-naïve patients	~40%
- on top of statins	~35%
Low-intensity statin + bempedoic acid	~40–45%
Low-intensity statin + ezetimibe + bempedoic acid	~55–60%
Moderate-intensity statin + bempedoic acid	~50–55%
Moderate-intensity statin + ezetimibe + bempedoic acid	64%
High-intensity statins + bempedoic acid	~65%
High-intensity statins + ezetimibe + bempedoic acid	~70–75%
Ezetimibe + bempedoic acid + PCSK9 targeted therapy approach	80–85%
High-intensity statins + ezetimibe + bempedoic acid + PCSK9 targeted therapy approach	>85%

LDL-C potential reduction of bempedoic acid in monotherapy and in combination with different lipid lowering drugs based on the available data (the size of the LDL-C reduction for some recommended combinations is an assumption and still needs to be confirmed).

FDC, Fixed dose combination.



Baseline LDL-C concentrations and % reduction required to reach treatment targets (55 mg/dL)

Baseline LDL-C mg/dL (mmol/L)	Reduction required (%)	Therapeutic regimens
90–100 (2.3–2.6)	40%	FDC (bempedoic acid + ezetimibe)
<110 (2.8)	50%	High-intensity statin
110–160 (2.8–4.1)	65%	FDC (High-intensity statin + ezetimibe)
110–185 (2.8–4.8)	65–70%	High intensity statin + bempedoic acid
160–220 (4.1–5.7)	75%	High intensity statin + FDC (bempedoic acid + ezetimibe)
220–370 (5.7–9.6)	85%	High intensity statin + ezetimibe + PCSK9 targeted approach therapy
400 (10.3)	>85%	High intensity statin + FDC (bempedoic acid + ezetimibe) + PCSK9 targeted approach therapy

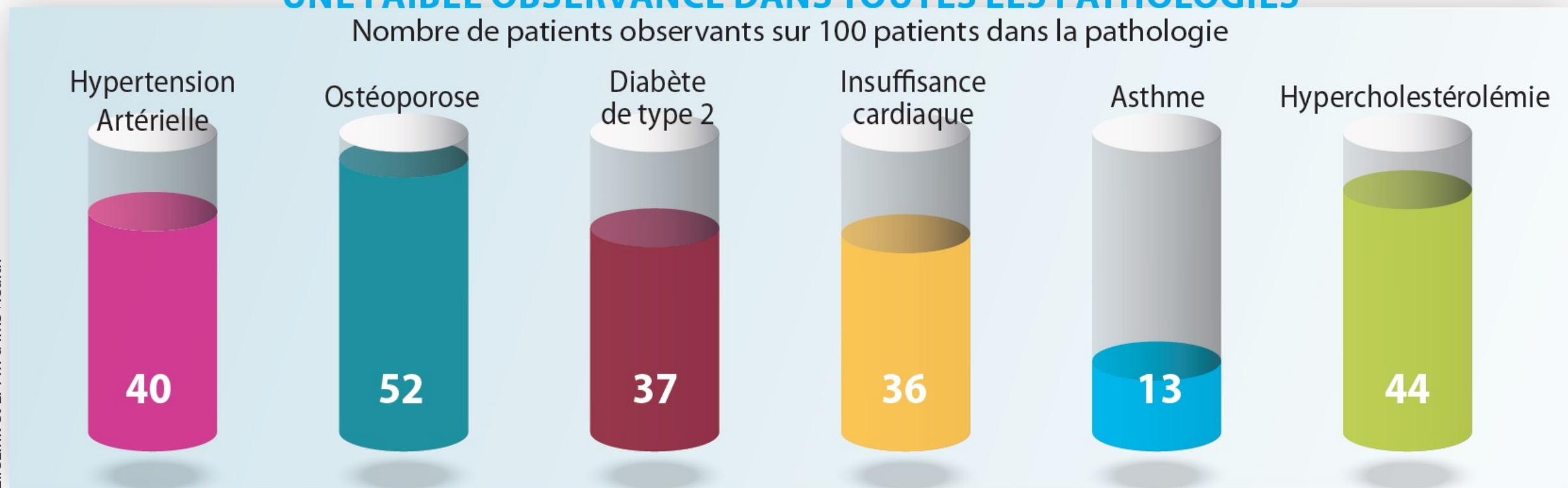
Therapeutic inertia and **non-compliance in dyslipidaemia: a call to action**

Philippe van de Borne
Service de Cardiologie
ULB-Hôpital Erasme

Medication Possession Ratio (MPR) = ratio moyen dispensation/prescription = correspond au nombre de jours durant l'année ou le patient a consommé les traitements prescrits.

UNE FAIBLE OBSERVANCE DANS TOUTES LES PATHOLOGIES

Nombre de patients observants sur 100 patients dans la pathologie



Sources : MPRsc ≥ 80% - calcul sur données des bases LifeLink et EPPM d'IMS Health

Effectiveness of adherence to lipid lowering therapy on LDL cholesterol in patients with very high cardiovascular risk:

A real-world evidence study in primary care (n=18423)

99.9% of patients had previous major CV events:

At 3 months: **61%** Proportion of Days Covered > 80%

At 6 months: **55%** Proportion of Days Covered > 80%

High adherence:

2,3 times higher probability to reach therapeutic LDL-C at 3 months

2,7 times higher probability to reach therapeutic LDL-C at 6 months

Poor adherence was slightly *more prevalent* if treated with *less effective statins*, and at both *low* and *maximal dosage regimens*.

Table 4. Statin, ezetimibe and PCSK9i adherence in the overall patient populations and in relevant high/very high risk subgroups.

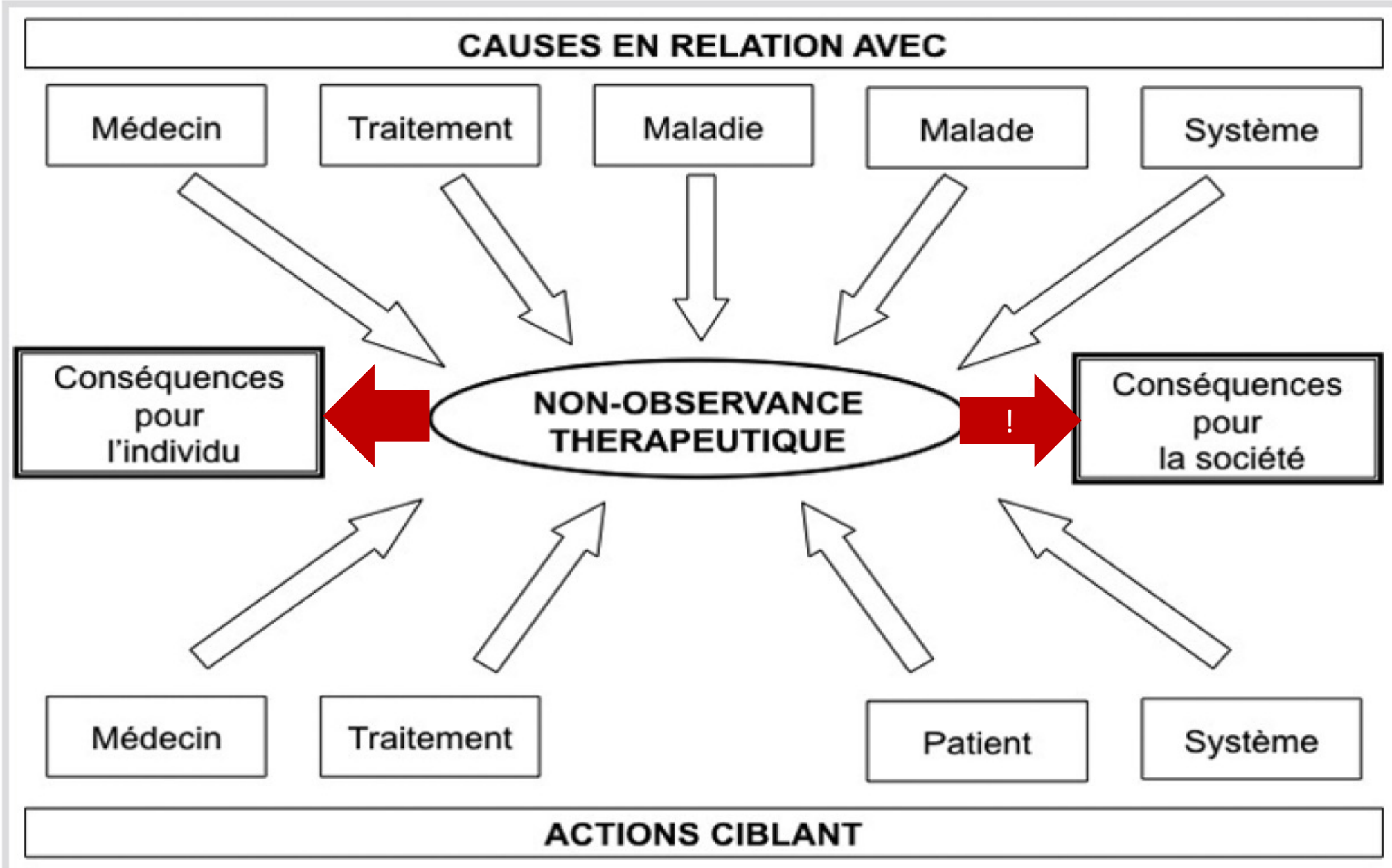
Study	Country	Statin adherence	Ezetimibe adherence	PCSK9i adherence
García-Gil et al. 2016 ¹⁴	Spain	MPR >70%: 51.81%	–	–
Casula et al. 2016 ¹⁷	Italy	MPR ≥80%: 45.6%	MPR ≥80%: 48%	–
Danese et al. 2017 ²³	UK	MPR ≥80% Prior vasc: 71.3%; prior DM: 67.9%; prior vasc + DM: 71.8%; other HR: 68.5%; 2nd CVE: 71.7%	MPR ≥80% Prior vasc: 69.4%; prior DM: 69.3%; prior vasc + DM: 65%; other HR: 64.6%; 2nd CVE: 70.3%	–
Guglielmi et al. 2017 ²⁴	Italy	Overall PDC ≥80%: 61% at 3 months; 55.1% at 6 months	PDC ≥80% at 3 months: 63.90% simvastatin/ezetimibe; 67.74% ezetimibe monotherapy	–
Saborowski et al. 2018 ⁴¹	Germany	–	–	87% self-reported (27/31 respondents)
Munkhaugen et al. 2020 ⁵⁸	Norway	50% highly adherent on high intensity statin treatment (7/7 days in previous week)	–	–
Piccinni et al. 2020 ⁶⁰	Italy	–	–	PDC ≥75% adherence 80.1% overall
Barrios et al. 2020 ⁶¹	Spain	–	–	Adequate: 92.3%

+/- 45-70%

+/- 48-70%

Abbreviations. CVE, Cardiovascular event; DM, Diabetes mellitus; HR, High risk; MPR, Medication possession rate; PDC, Proportion of days covered; Vascular disease.

Causes, conséquences et solutions relatives à la non-observance thérapeutique.

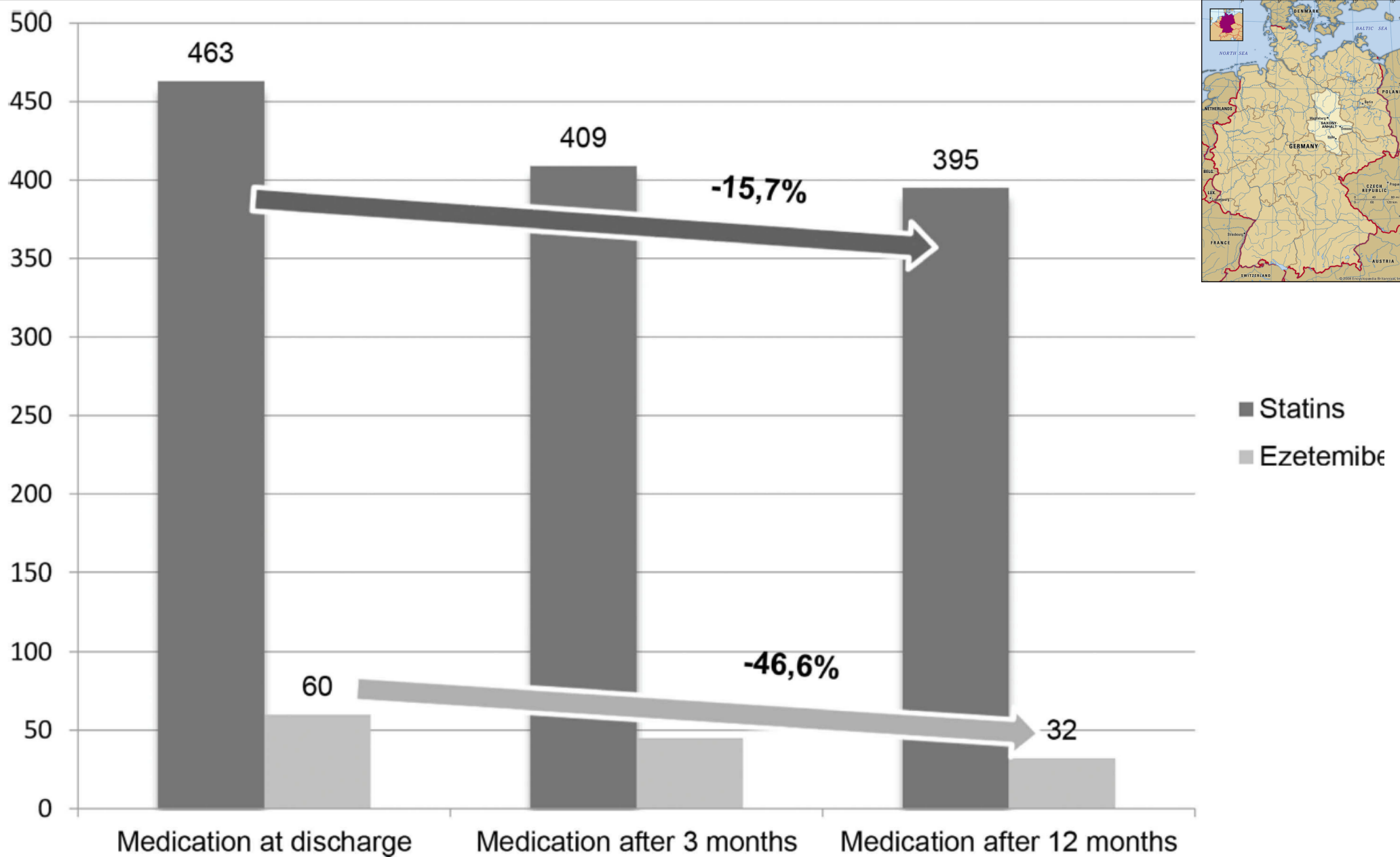


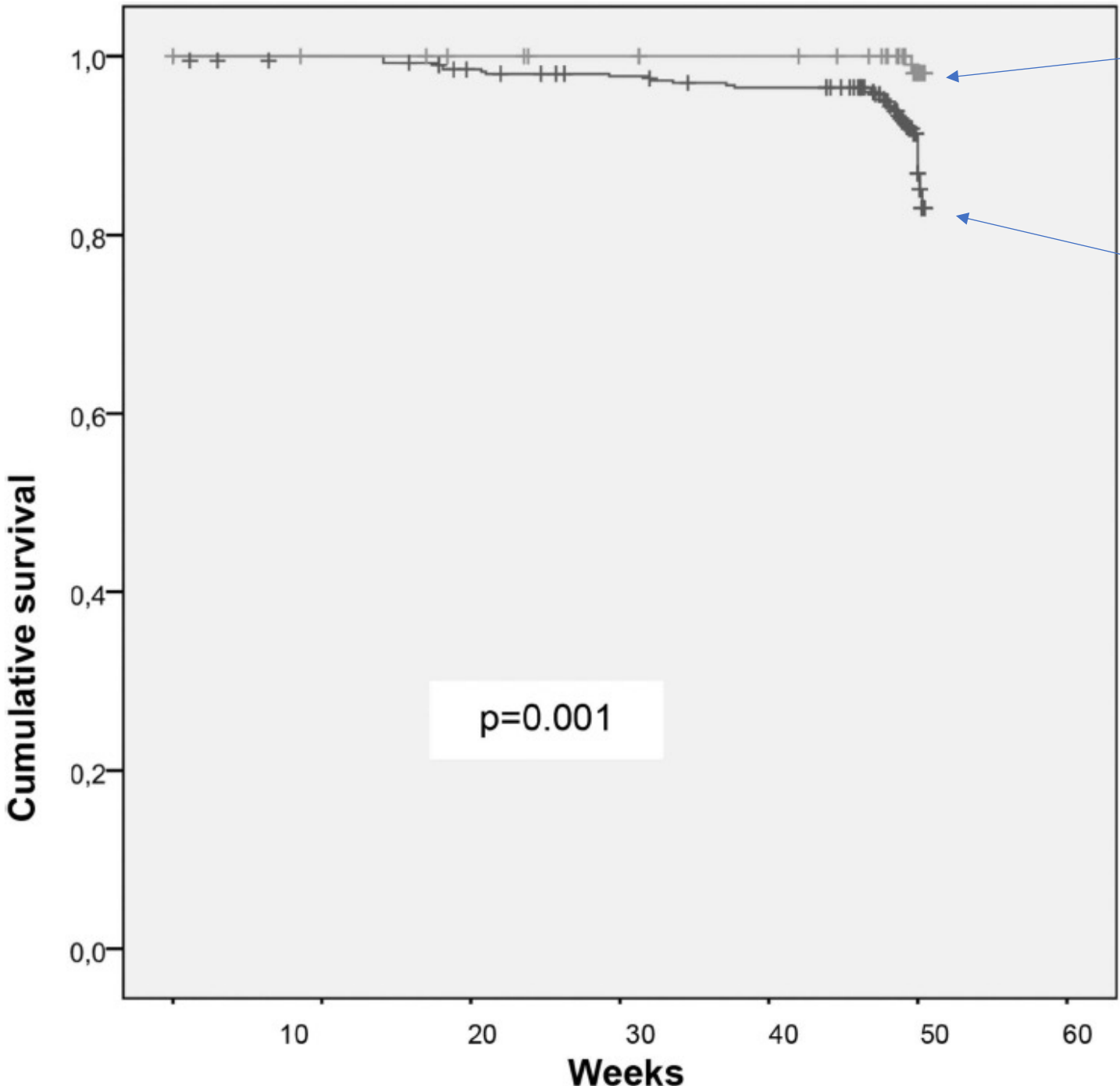
Systeme = système de soins.

Systeme = système de soins.

Prospective follow up of **542** hospitalized patients with **angiographically documented CHD**: medication at **discharge** and after **3** and **12** months.

Reduction in LLT in % from discharge to 12-month follow-up.





+ Statin therapy unchanged (adherent group)

+ Statin therapy stopped (non-adherent group)

Univariate Kaplan–Meier analysis + log rank test: mortality increased after statin therapy was stopped (p=0.001).

Multivariate Cox regression : **negative adherence to lipid-lowering therapy = HR of 1.78** for combined endpoint (stroke + myocardial infarction + cardiac death)

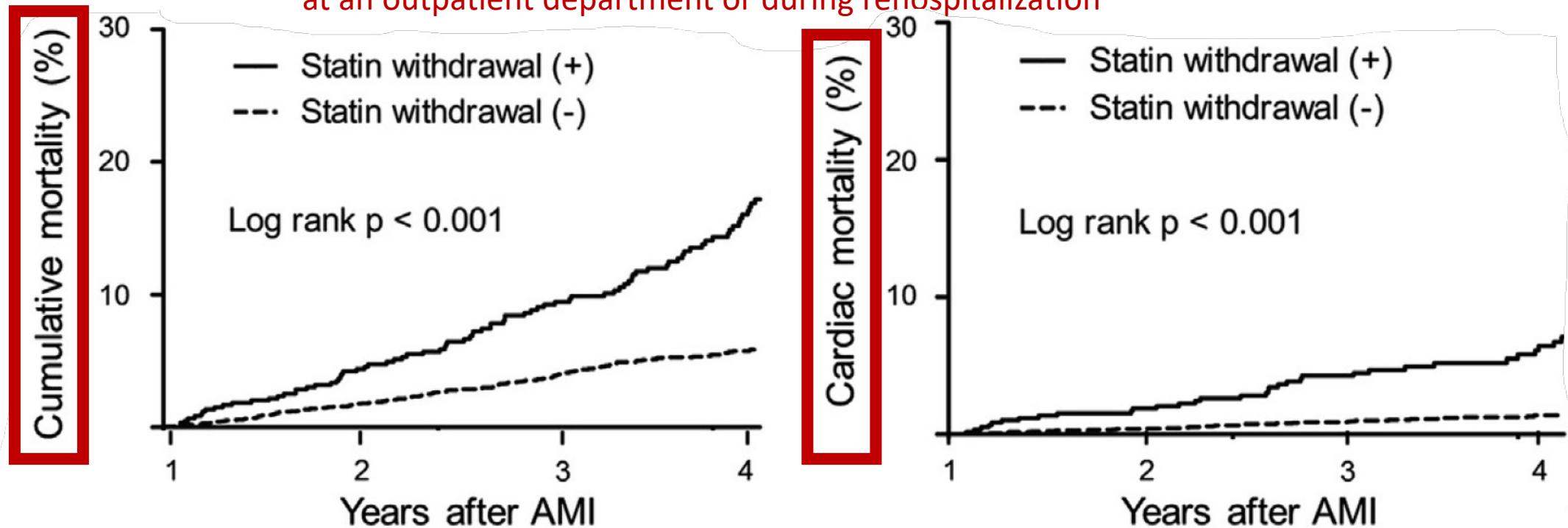
Table 5 Multivariate Cox Regression Analysis

	HR	Lower CI	Upper CI	p-Value
Negative adherence to lipid-lowering therapy	1.776	1.133	2.790	0.012
Coronary artery bypass surgery	1.430	0.872	2.344	0.156
Atrial fibrillation	1.062	0.552	1.460	0.664
Peripheral artery disease	1.208	0.738	2.221	0.380
Hyperlipidemia	0.690	0.435	1.094	0.115

Abbreviation: HR, hazard ratio. LLT: lipid-lowering therapy

Impact of Postdischarge Statin Withdrawal on Long-Term Outcomes in Patients With Acute Myocardial Infarction

3,807 patients in the Korean multicenter registry who survived for 1 year after AMI. All prescribed statin at discharge and divided into 2 groups on the basis of statin withdrawal history = **at least one incidence of statin discontinuation at an outpatient department or during rehospitalization**



No. at risk

Withdrawal (+)	603	538	429	279	603	546	445	299
Withdrawal (-)	3204	2948	2268	1559	3204	2989	2385	1642

Analysis by propensity score matching did not affect the results.

CALCUL DES COÛTS DE LA COMPLICATION LIEE A LA MAUVAISE OBSERVANCE (PAR PATHOLOGIE)

Population traitée ¹

X

Proportion de patients
non-observant ²

X

Différentiel de risque de présenter la
complication considérée dans l'année
entre patients observants et patients
non-observants ¹

X

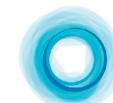
Coût individuel de la complication
considérée ³

=

Coût total

(1) : source : revue de la littérature
(2) : source : résultats chiffrés de la première partie de l'étude
(3) : source : bases IMS, Tarifs assurance maladie, IRDES

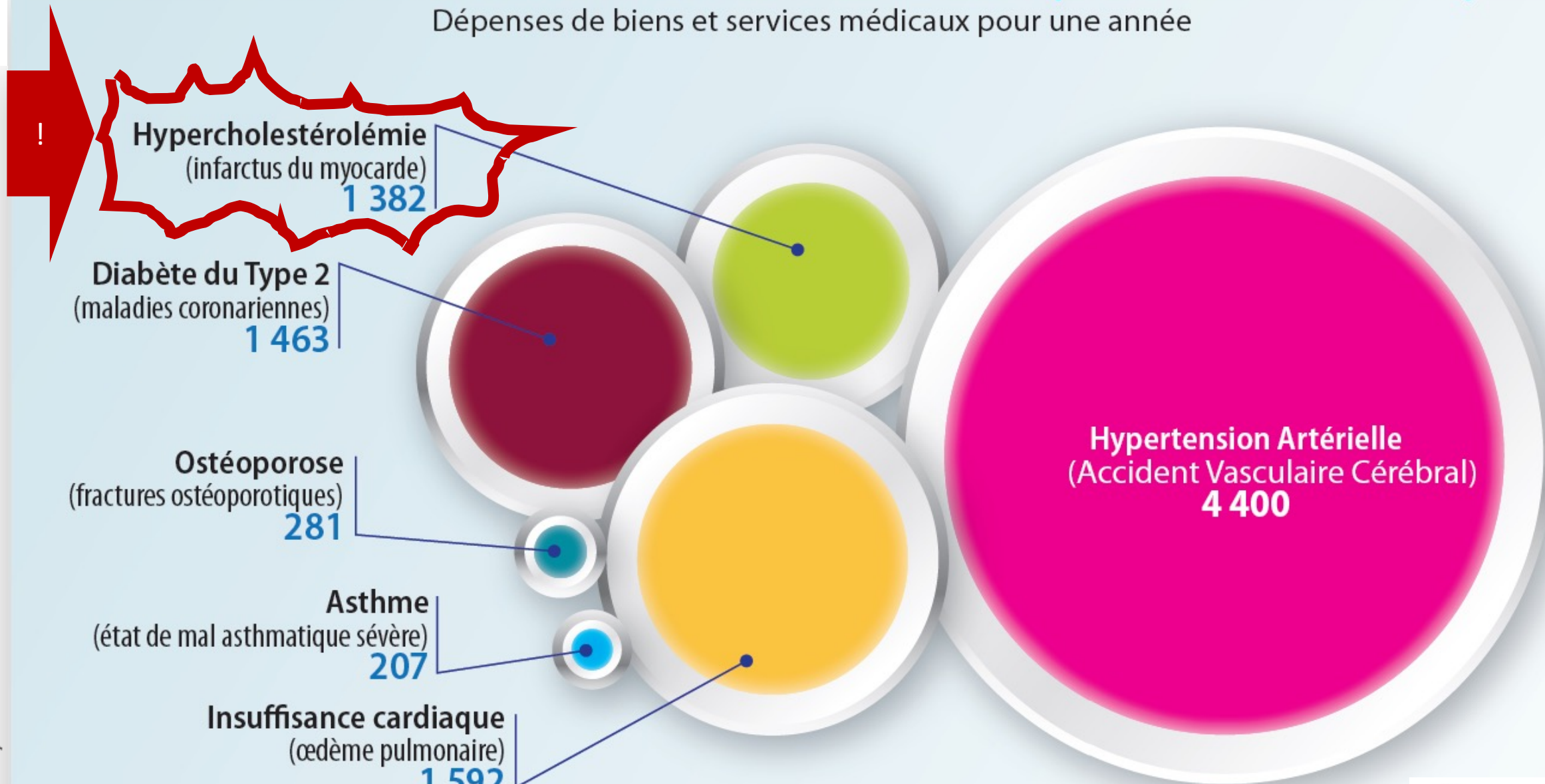
imshealth™



CRIP
Cercle de réflexion
de l'industrie pharmaceutique

LES COÛTS DES COMPLICATIONS PAR PATHOLOGIE (EN MILLIONS D'EUROS)

Dépenses de biens et services médicaux pour une année



Recours aux soins médicaux : EPPM (Étude permanente de la prescription médicale)
Recours aux stratégies médicales supplémentaires : EPPM et SPR (Suivi du porté au remboursement)
Recours aux soins d'urgence (hospitalisation) : PMSI - MCO (Programme de médicalisation des systèmes d'information)

Principaux facteurs susceptibles d'influencer l'observance thérapeutique

* Patient

- âge
- contraintes socio-professionnelles
- connaissances et croyances (y compris entourage)
- niveau d'anxiété et statut émotionnel (dépression)

* Maladie

- intensité des symptômes
- gravité, pronostic (?)
- durée (maladies chroniques)
- nature (maladies psychiatriques)

* Système de soins

- isolement relatif du médecin
- coordination entre les soignants
- dossiers médicaux électroniques («Dossier Médical Global»)
- financement en fonction des performances

* Traitement

- efficacité
- tolérance (manifestations indésirables)
- galénique (taille du comprimé, ...)
- nombre de prises journalières
- durée
- comédications
- coût

* Médecin

- relation de confiance
- motivation, force de conviction
- communication (intérêt pour l'observance)

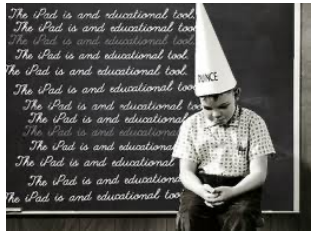


**POSEZ LA QUESTION !
PAS DE DIFFICULTÉ À
PRENDRE VOTRE
TRAITEMENT ?**





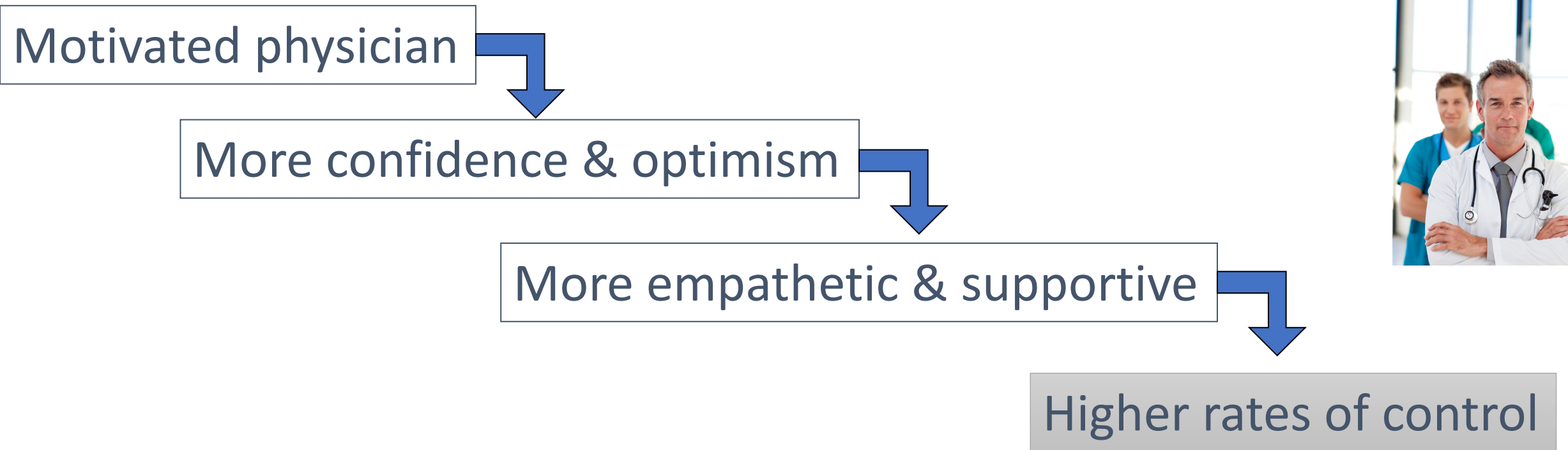
IS THERE A MAGIC TOOL TO IMPROVE COMPLIANCE ?



**YES:
YOURSELF !**



Physician motivation plays a key part !



“...a positive, optimistic, motivated perception of therapy and its management...is associated with higher probability of control in patients”

Recherche

'Statine danger'

09-05-2023

<https://www.medisite.fr> > cholesterol-cholesterol-les-principaux-dangers-des-statines.5151644.4...

Cholestérol : les principaux dangers des statines - Medisite

Un des effets secondaires les plus fréquents lors de la prise de **statines** est une atteinte musculaire qui peut parfois être sévère. La toxicité des **statines** pour les muscles a été démontrée, et...

<https://sante.journaldesfemmes.fr> > fiches-medicaments > 2838869-statines-effets-secondaires

Statines : crampe, douleur, quels effets secondaires - Journal des Fe...

2 août 2022 · " Les principaux effets secondaires indésirables des **statines** sont des problèmes musculaires qui surviennent chez 5 à 9 % des patients ", répond le spécialiste. Il peut s'agir de crampes, de courbatures excessives, plus rarement de baisse de force musculaire.

<https://www.doctissimo.fr> > html > dossiers > cholesterol > 8281-cholesterol-rhabdomyolyse.htm

Effets secondaires des statines - Dangers des statines - Doctissimo


Plus récemment, un document de la Haute autorité de santé daté de février 2017 souligne que parmi les effets indésirables des **statines**, des atteintes musculaires (myalgies et rhabdomyolyses) ont été observées sous ézétimibe seul ou associé à une **statine** chez 5 à 10 % des patients.

<https://sante.journaldesfemmes.fr> > fiches-medicaments > 2850945-medicament-anti-choleste...

Médicament anti cholestérol : statines, quand, dangereux

28 sept. 2022 · L'association d'un fibrate et d'une **statine** (ou de deux fibrates) est potentiellement dangereuse, pouvant notamment provoquer une rhabdomyolyse (toxicité musculaire). De même, dans certains cas comme lors d'atteintes hépatiques ou de grossesse, l'association de l'ezetimibe avec une **statine** est aussi contre-indiquée.

Recherche 'acide bempedoïque danger' 09-05-2023

 [fmedic.org > utilisations-de-lacide-bempedoïque-effets-secondaires-et-avertissements](https://fmedic.org/utilisations-de-lacide-bempedoïque-effets-secondaires-et-avertissements)


[Utilisations de l'acide bempédoïque, effets secondaires et ...](https://fmedic.org/utilisations-de-lacide-bempedoïque-effets-secondaires-et-avertissements)

4 sept. 2022 · Les effets secondaires courants de l'acide **bempédoïque** peuvent inclure : douleur au dos, à l'épaule, aux jambes ou aux bras; spasmes musculaires; Douleur d'estomac; anémie; tests anormaux de la fonction hépatique; respiration sifflante, toux, congestion thoracique ; ou symptômes du rhume tels que ...

 [https://www.louvainmedical.be > fr > article > acide-bempedoïque-nouvelle-option-thérapeutique...](https://www.louvainmedical.be/fr/article/acide-bempedoïque-nouvelle-option-thérapeutique...)

[Acide bempédoïque: nouvelle option thérapeutique pour améliorer l...](https://www.louvainmedical.be/fr/article/acide-bempedoïque-nouvelle-option-thérapeutique...)

Contrairement aux statines, dont l'activité pharmacologique au niveau musculaire est à l'origine d'effets secondaires indésirables, l'acide **bempédoïque** ne présente donc que peu voire aucun risque d'affections musculaires et peut donc être co-administré avec des statines sans risquer d'engendrer ou d'accentuer des effets défavorables au niveau ...

 [https://fr.wikipedia.org > wiki > Acide_bempédoïque](https://fr.wikipedia.org/wiki/Acide_bempédoïque)

[Acide bempédoïque — Wikipédia](https://fr.wikipedia.org/wiki/Acide_bempédoïque)

Les plus fréquents effets secondaires de l'acide **bempédoïque** sont les infections urinaires et l'hyperuricémie 5 . Notes et références [modifier | modifier le code] ↑ Pinkosky SL, Newton RS, Day EA et al. Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis, Nat Commun, 2016;7:13457

 [https://www.pourquidocteur.fr > Articles > Question-d-actu > 28565-Cholesterol-nouveau-medic...](https://www.pourquidocteur.fr/Articles/Question-d-actu/28565-Cholesterol-nouveau-medic...)

[Cholestérol : un nouveau médicament pourrait remplacer les statines](https://www.pourquidocteur.fr/Articles/Question-d-actu/28565-Cholesterol-nouveau-medic...)

Mais elles peuvent avoir des effets indésirables de plusieurs types : des atteintes musculaires, hépatites, ou même générer un risque de diabète. Une étude vient d'être menée pour tester...

Table 2. Treatment-Emergent Adverse Events

Event	Patients, No. (%)		P value	
	Bempedoic acid (n = 2424)	Placebo (n = 1197)		
Overview of TEAEs				
Any	1771 (73.1)	868 (72.5)	.75	
Serious	341 (14.1)	159 (13.3)	.54	
Associated with study drug	583 (24.1)	243 (20.3)	.01	
Drug discontinued due to a TEAE	273 (11.3)	93 (7.8)	.001	
Fatigue	54 (2.2)	42 (3.5)	.03	
TEAEs of special interest ^c				
Myalgia	No muscle side effects	118 (4.9)	63 (5.3)	.63
Muscle spasms	No muscle side effects	89 (3.7)	31 (2.6)	.09
Pain in extremity		75 (3.1)	+1,3% 21 (1.8)	.02
Muscular weakness	No muscle side effects	13 (0.5)	7 (0.6)	.82
New-onset or worsening diabetes	No diabetes	96 (4.0)	67 (5.6)	.03

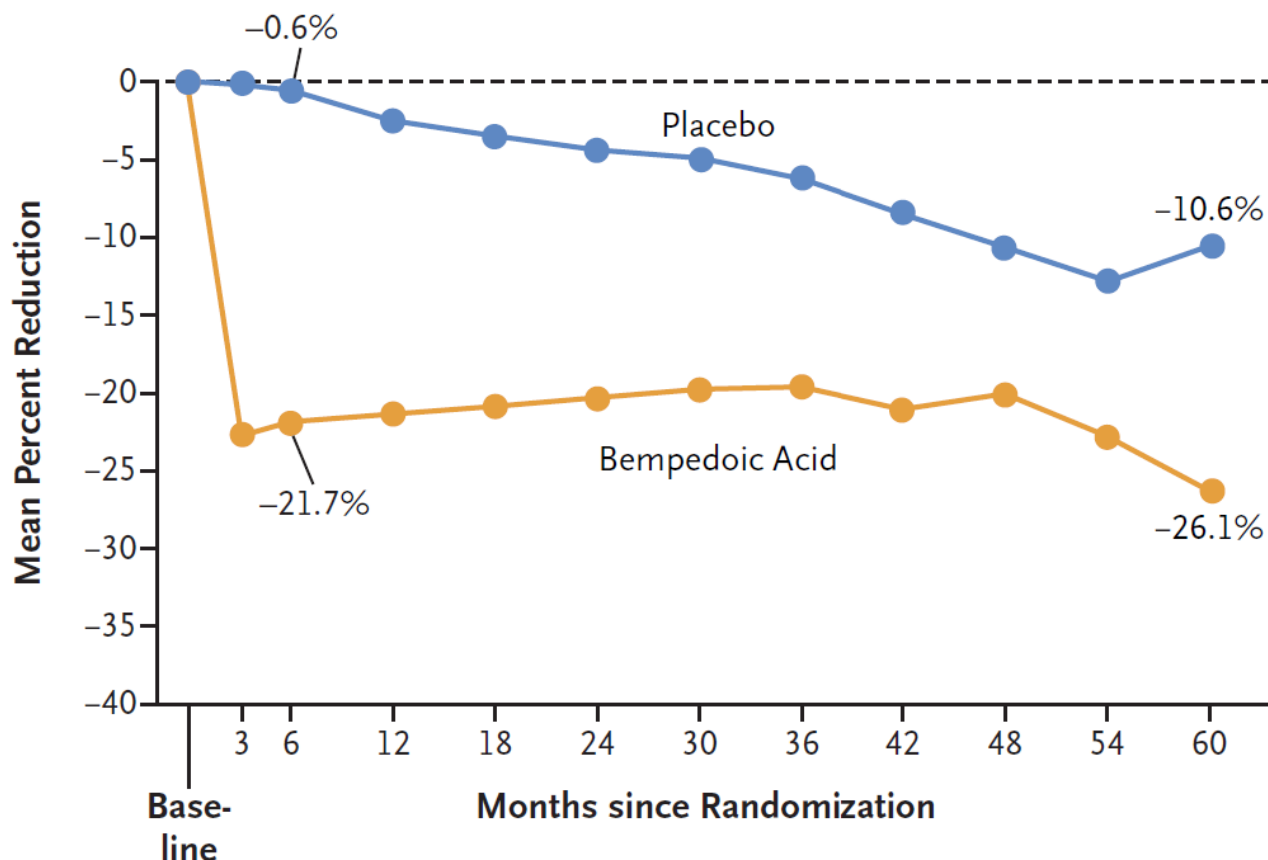
Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients

“statin-intolerant” patients at high risk for, cardiovascular disease
(70% secondary prevention, 45% diabetic, 11% ezetimibe, LDLc 139 mg/dl)

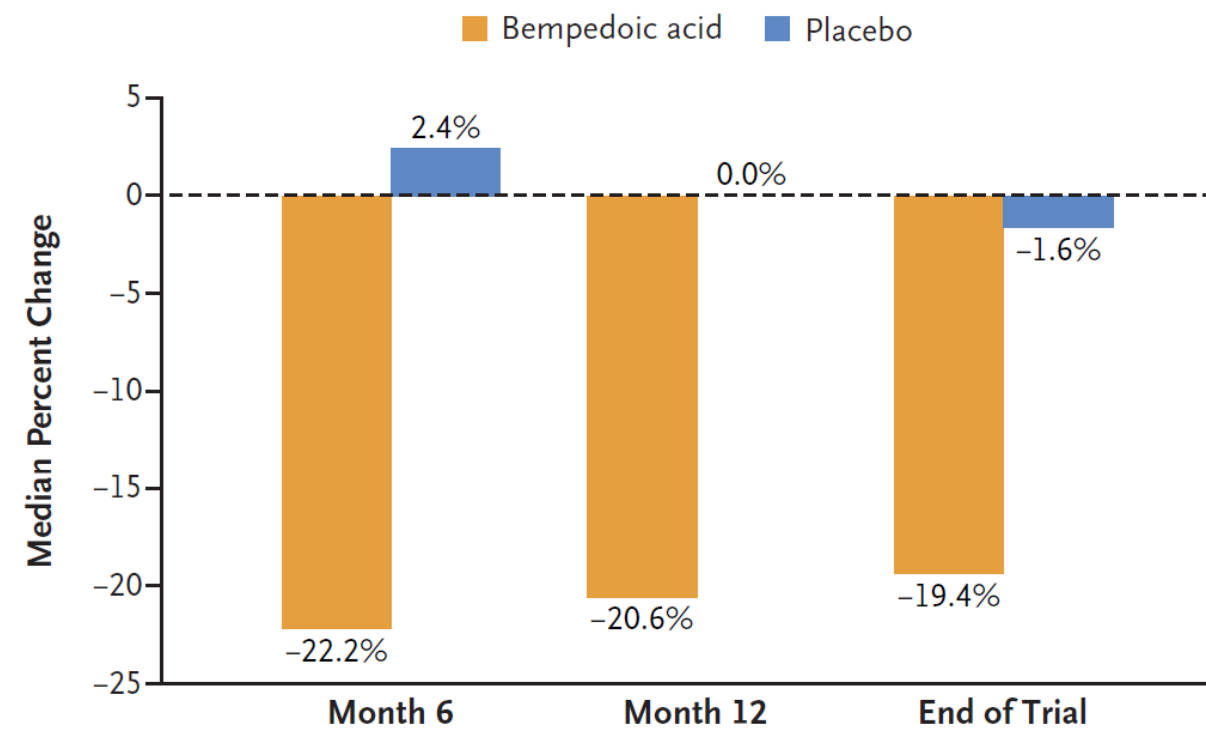
6992 Assigned to Bempedoic Acid

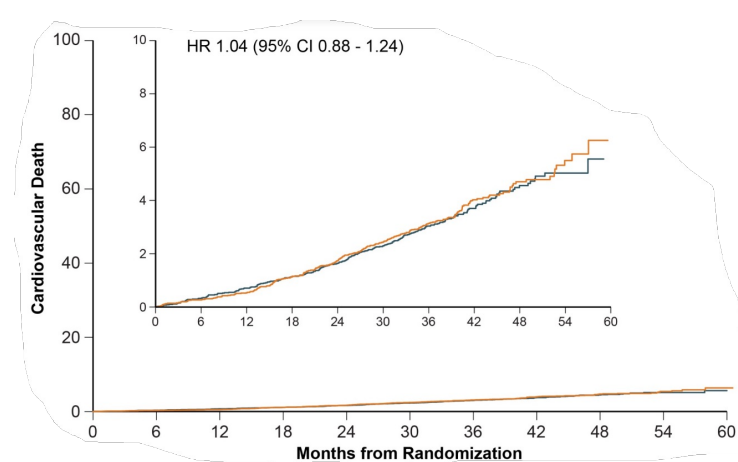
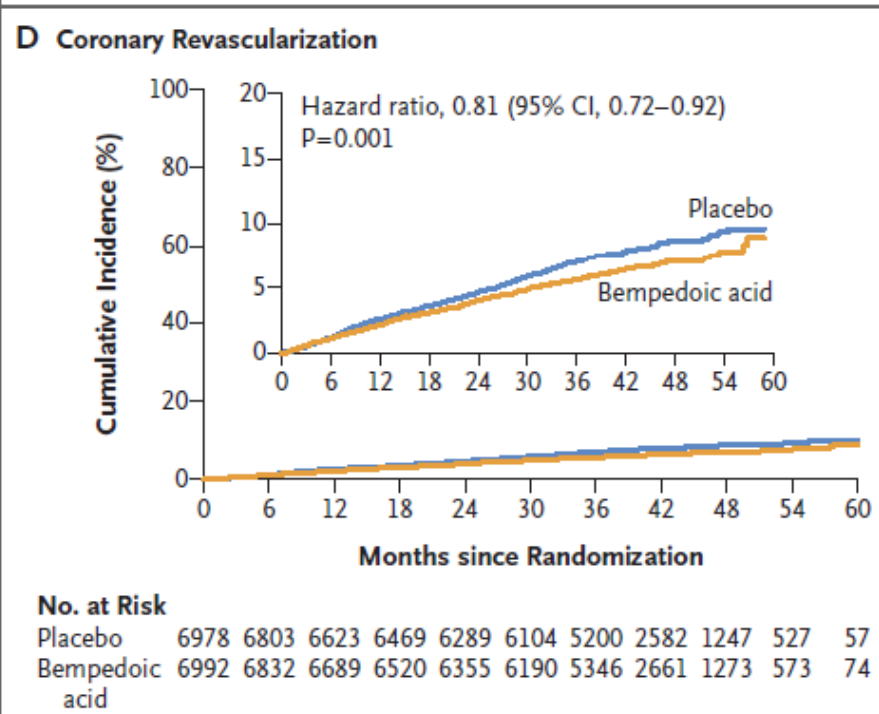
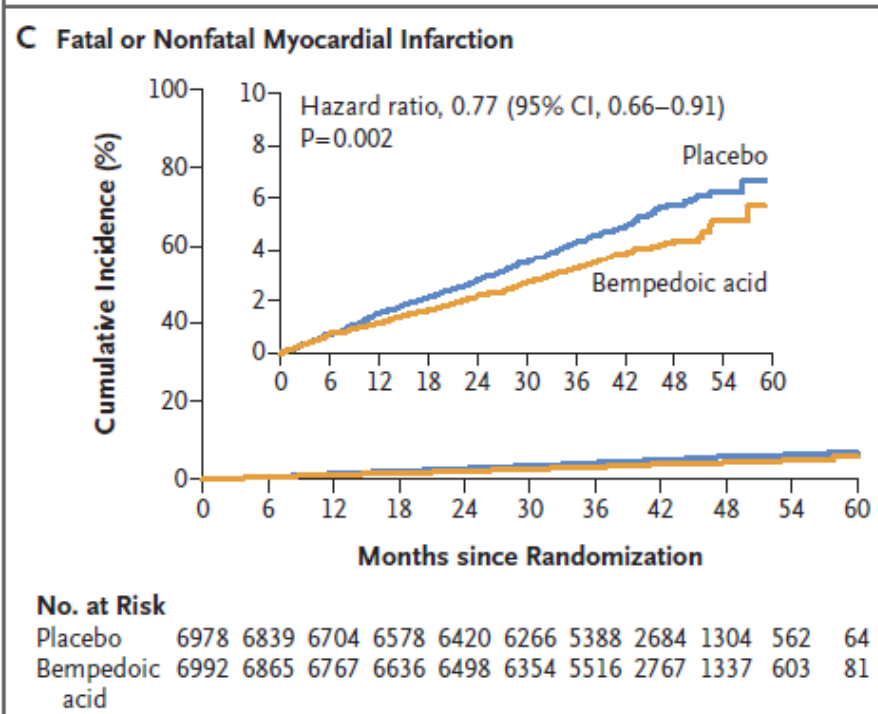
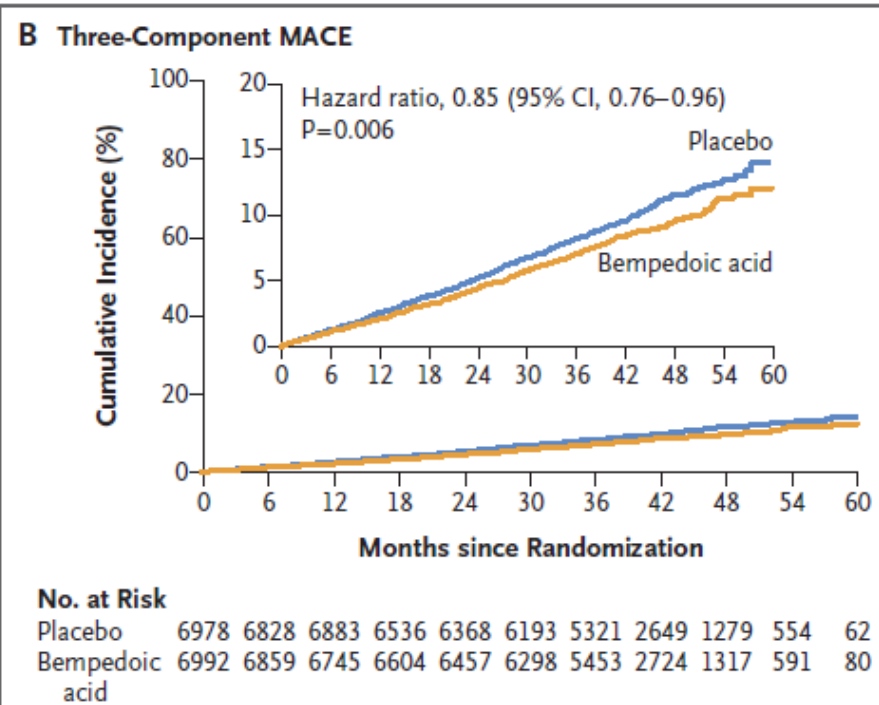
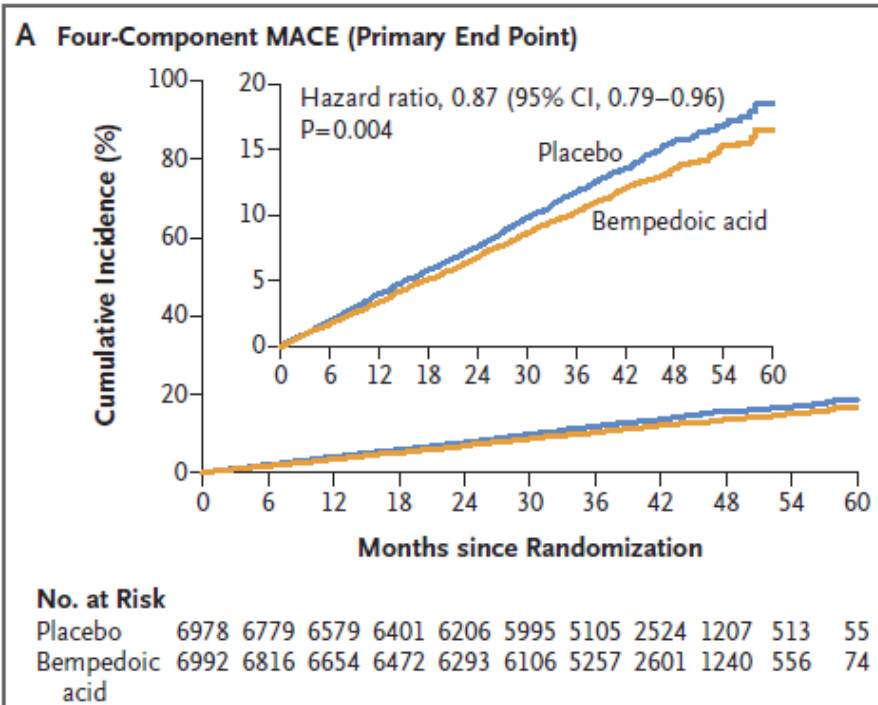
6978 Assigned to Placebo

A LDL Cholesterol Level



B High-Sensitivity CRP Level





Bempedoic acid vs.
Placebo

Hyperuricemia:
(10.9% vs. 5.6%)

Gout:
(3.1% vs. 2.1%)

Cholelithiasis:
(2.2% vs. 1.2%)

**WHAT CAN
YOU DO
?**

**BE CONVINCED AND YOU WILL
CONVINCE**

EDUCATE YOUR PATIENT

USE FIXED-DOSE COMBINATION



Therapeutic inertia and non-compliance in dyslipidaemia: a call to action

Philippe van de Borne
Service de Cardiologie
ULB-Hôpital Erasme

MERCI POUR VOTRE ATTENTION !!!