



# Les nouveaux agents hypocholestérolémiant

Dr Caroline Wallemacq, Diabétologue

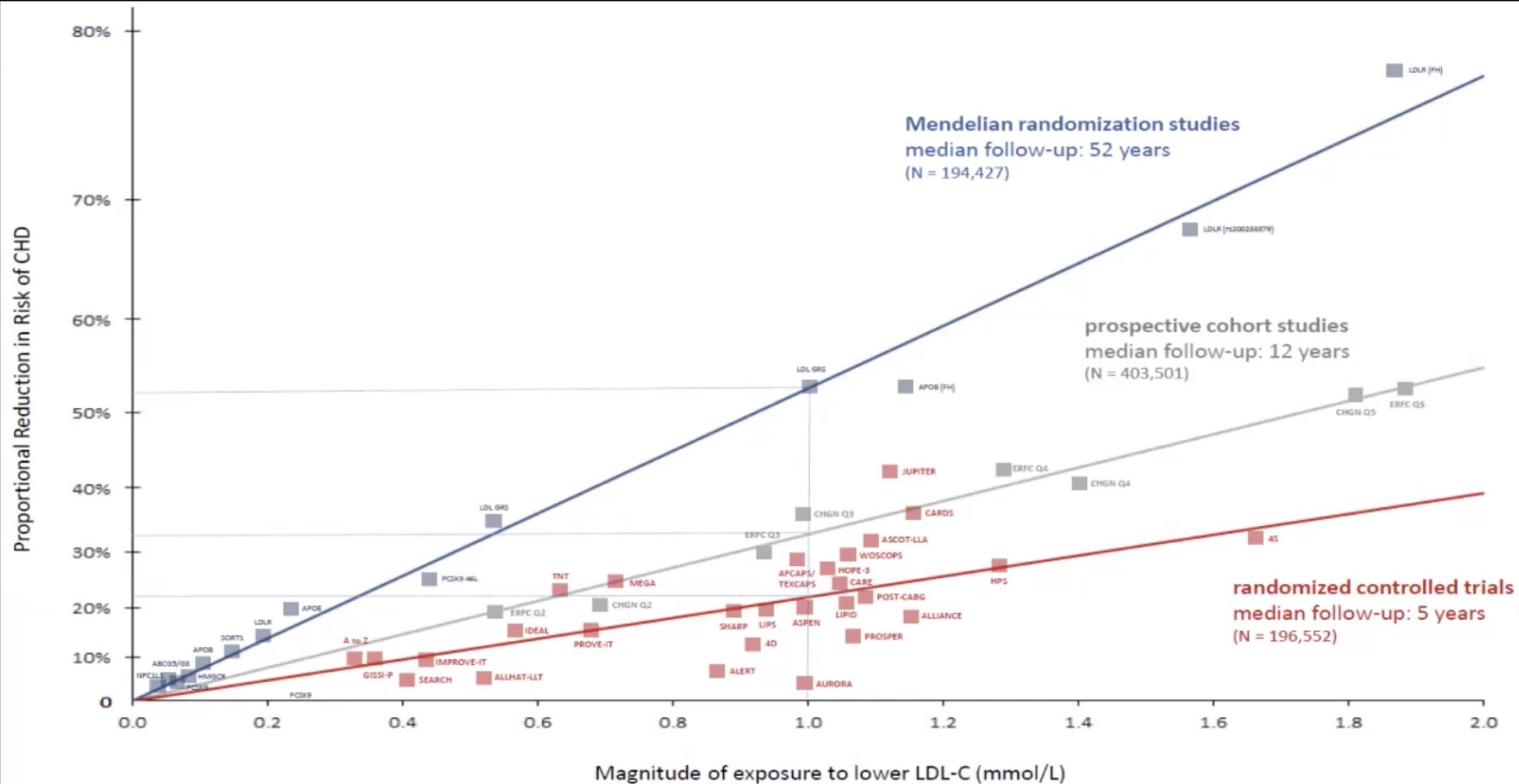
Service de Diabétologie, CHU Sart-Tilman, Professeur Paquot



# Conflits d'intérêt

Amgen, Daiichy Sankyo, Sanofi, Novartis, Amarin

# Benefits of Lower LDL-C Levels



ÉVALUATION DES RISQUES	TRÈS HAUT RISQUE	HAUT RISQUE	RISQUE MODÉRÉ	RISQUE FAIBLE
<b>Historique Cardio-vasculaire</b>	MCVAS (clinique/imagerie)	-	-	-
<b>Diabète</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Atteinte d'organe (microalbuminurie, rétinopathie ou neuropathie)</li> <li>≥ 3 facteurs de risque majeurs ou</li> <li>DT1 depuis &gt; 20 ans</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sans atteinte d'organe</li> <li>≥ 1 facteur de risque ou</li> <li>Depuis ≥ 10 ans (DT1 ou DT2)</li> </ul>	Patients jeunes <ul style="list-style-type: none"> <li>DT1 &lt; 35 ans d'âge</li> <li>DT2 &lt; 50 ans d'âge avec durée du diabète &lt; 10 ans sans autres facteurs de risque</li> </ul>	-
<b>Fonction rénale</b>	eGFR < 30 mL/min/1,73m <sup>2</sup>	eGFR 30 – 59 mL/min/1,73m <sup>2</sup>	-	-
<b>Facteur hérité</b>	HF & MCVAS ou un autre facteur de risque majeur	HF sans autres facteurs de risque majeur	-	-
<b>Facteurs de risque isolés</b>	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>PA &gt; 180/110 mmHg ou</li> <li>CT &gt; 310 mg/dL ou</li> <li>LDL-C &gt; 190 mg/dL</li> </ul>	-	-
<b>SCORE</b> <i>Risque CV fatale sur 10 ans</i>	≥ 10%	≥ 5% et < 10%	≥ 1% et < 5%	<1%



1<sup>re</sup> CIBLE

LDL-C	TRÈS HAUT RISQUE	HAUT RISQUE	RISQUE MODÉRÉ	RISQUE FAIBLE	
	< 40 mg/dL <sup>°</sup> Classe IIb	< 55 mg/dL ET ≥ 50% réduction* Classe I	< 70 mg/dL ET ≥ 50% réduction* Classe I	< 100 mg/dL Classe IIa	< 116 mg/dL Classe IIb

2<sup>de</sup> CIBLE

LDL-C	< 65 mg/dL	< 80 mg/dL	< 100 mg/dL	< 116 mg/dL
ou ApoB	< 65 mg/dL	< 80 mg/dL	< 100 mg/dL	< 116 mg/dL

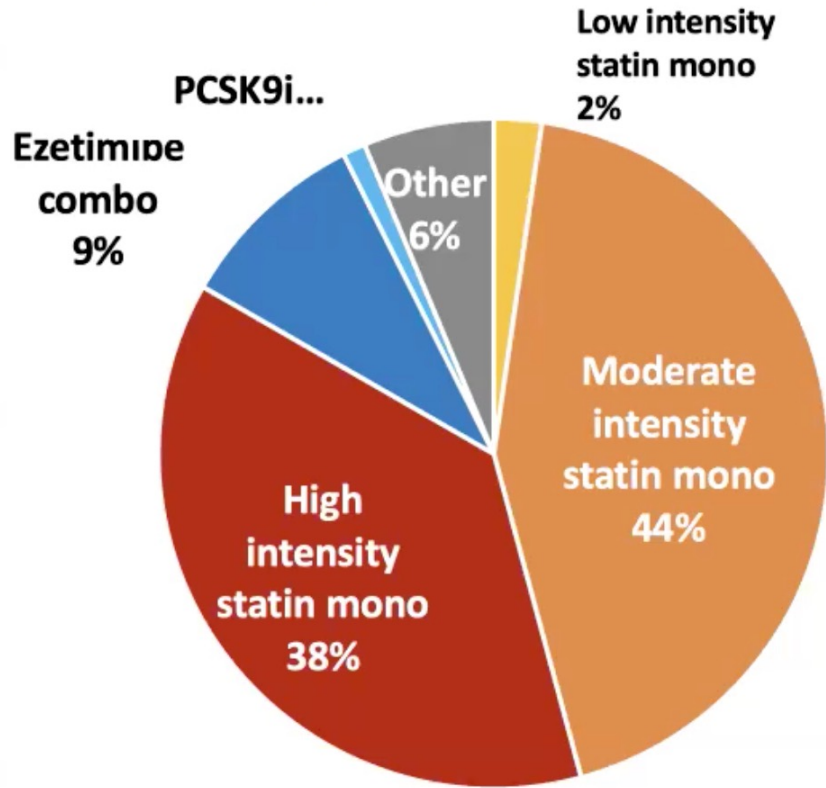


<b>Intervention</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Changement de mode de vie ET statine de haute intensité</li> <li>ÉZETIMIBE ↑</li> <li>Inhibiteur PCSK9</li> </ol> Les taux de lipides doivent être réévalués 4 à 6 semaines après le SCA.	<ol style="list-style-type: none"> <li>Changement de mode de vie</li> <li>Statine de haute intensité</li> <li>EZETIMIBE ↑</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Changement de mode de vie</li> <li>Statine</li> </ol>	Conseils de style de vie
---------------------	--	--	--	--------------------------

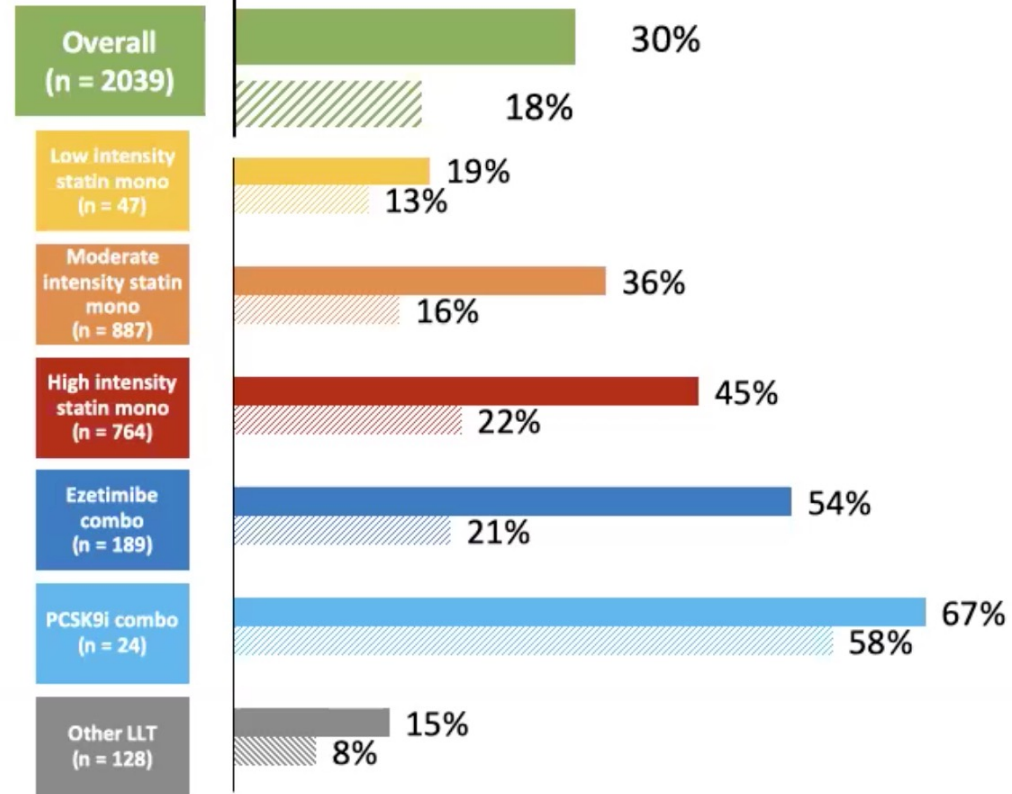
MCVAS: maladie cardiovasculaire athéroscléreuse/\* par rapport à la valeur non-traitée/ PA: pression artérielle/CT: cholestérol total/ DT1: diabète type 1/DT2: diabète type 2/ HF: hypercholestérolémie familiale; °: voir texte

# LDL-C goal attainment by LLT in patients with established ASCVD

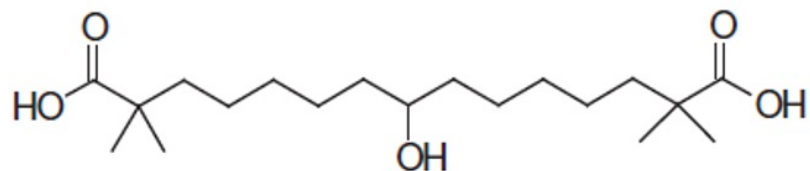
## LLT use among patients with established ASCVD



## 2016/2019 goal attainment in patients with established ASCVD



Pie chart shows % of patients receiving each LLT at LDL-C measurement. Bar chart shows % of patients achieving 2016 (solid bars) and 2019 (hashed bars) LDL-C goals. ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; combo, combination therapy; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; LLT, lipid lowering therapy; mono, monotherapy; PCSK9i, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor

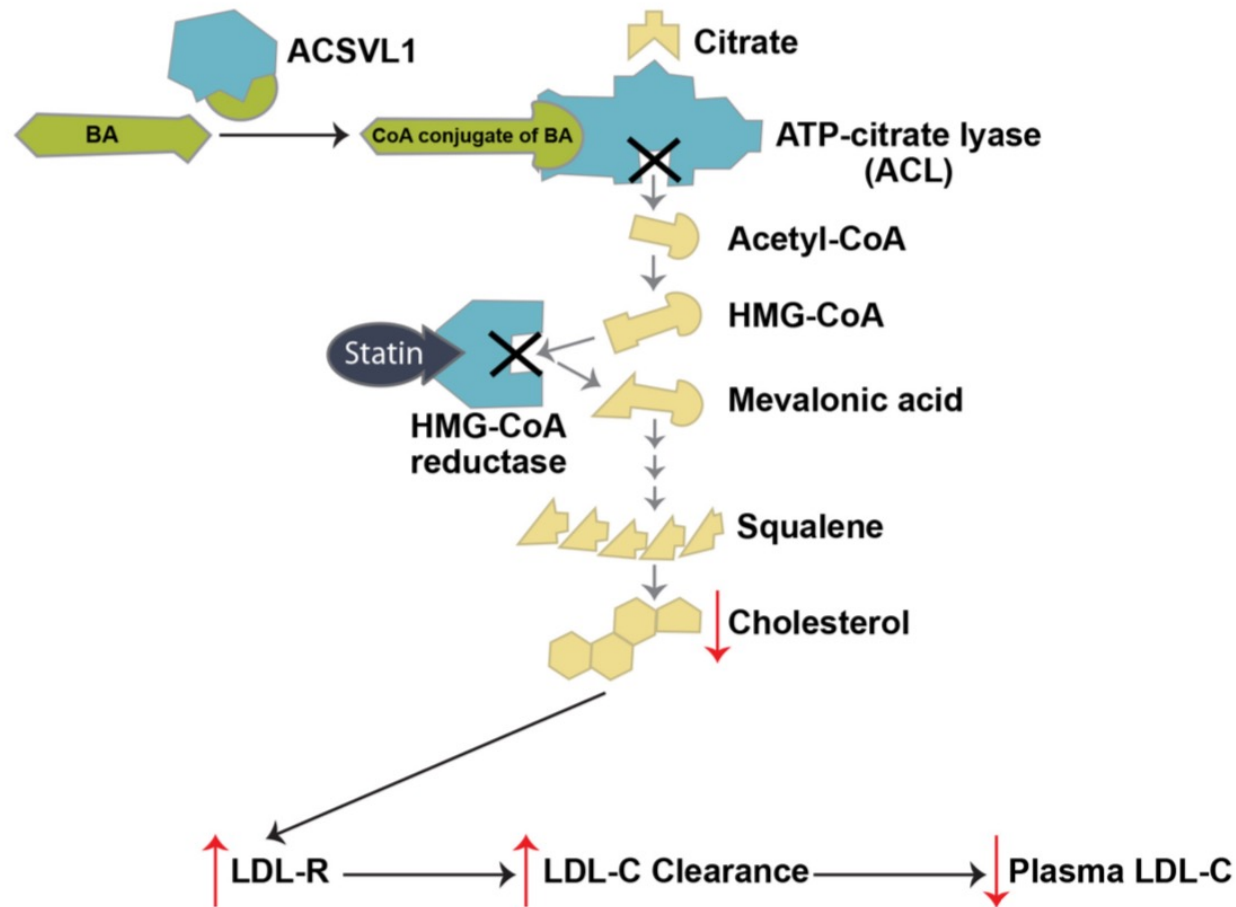


- 8-hydroxy-2,2,14,14-tetramethylpentadecanedioic acid
- ETC-1002
- developed by Esperion Therapeutics Inc.

## Bempedoic acid: mode of action

# Bempedoic Acid Mechanism of Action

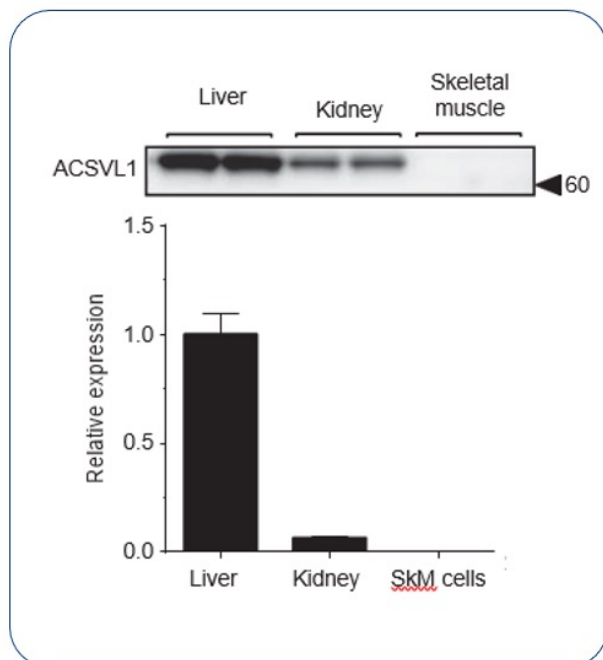
Converted to the CoA Conjugate of Bempedoic Acid, the Active Form, Only in Liver



- Bempedoic acid (BA) acts in the same cholesterol biosynthesis pathway as statins
- BA targets ATP-citrate lyase (ACL), an enzyme upstream of HMG-CoA reductase
- Upregulates LDL receptors and lowers LDL-C
- Specific isozyme (ACSVL1) that converts BA into an active drug is not present in skeletal muscle

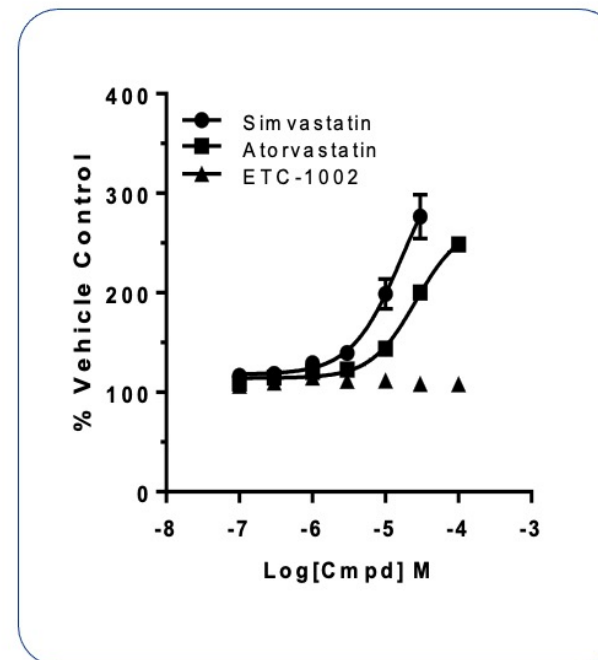
# ACSVL1 activity is absent in human skeletal muscle – may reduce risk of myotoxicity

## Relative ACSVL1 expression in microsomes from different tissues



ACSVL1 is expressed at minimal levels in kidney and is **undetectable** in skeletal muscle

## Myotoxicity<sup>a</sup>



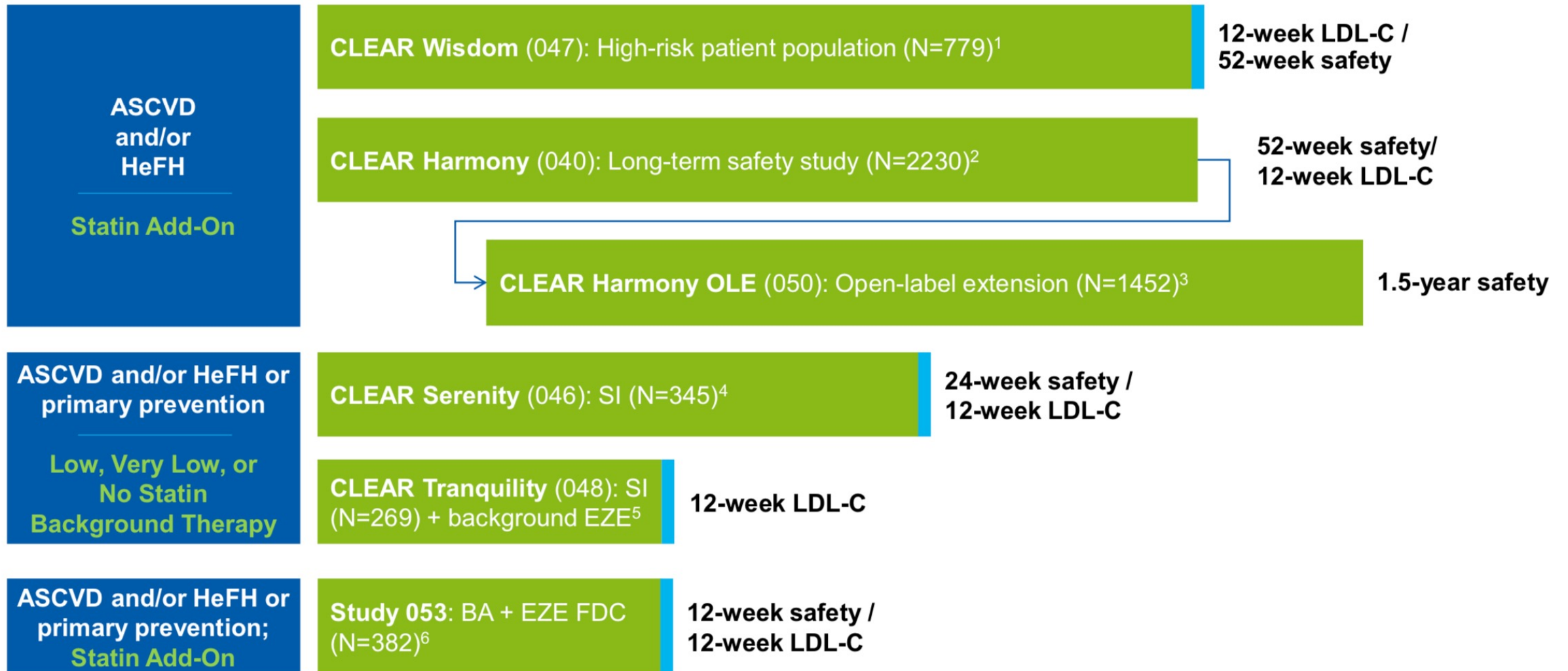
ETC-1002 did not induce tested markers of muscle apoptosis or cytotoxicity

<sup>a</sup>Measured by GF-AFC/bis-AAF-R110 cleavage  
ACSVL1 = very-long-chain acyl-CoA synthetase-1; SkM = skeletal muscle.

Adapted from Pinkosky et al. Nat Comm. 2016 Nov 28;7:13457



## Bempedoic acid phase III program for LDL-C lowering



ASCVD = atherosclerotic CV disease; BA = bempedoic acid; EZE = ezetimibe; FDC = fixed-dose combination; HeFH, heterozygous familial hypercholesterolemia; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; SI = statin intolerant.

<sup>1</sup>Goldberg AC et al. JAMA. 2019 Nov 12;322(18):1780-1788; <sup>2</sup>Ray KK et al. NEJM. 2019 Mar 14;380(11):1022-1032; <sup>3</sup><https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03067441> (last access: March 2020); <sup>4</sup>Laufs U et al. J Am Heart Assoc. 2019;8:e011662; <sup>5</sup>Ballantyne CM et al. Atherosclerosis. 2018;277:195-203; <sup>6</sup>Ballantyne et al. Eur J Prev Cardiol 2019 Jul 29;2047487319864671

Bempedoic acid received positive CHMP opinion from the EMA in January 2020. We cannot guarantee that it will be approved, nor that it will become available commercially in Europe.

## Bempedoic acid pooled analysis: baseline characteristics

	Patients with ASCVD or HeFH receiving statins <sup>a</sup>		Patients with statin intolerance <sup>b</sup>	
	Bempedoic acid n = 2010	Placebo n = 999	Bempedoic acid n = 415	Placebo n = 199
<b>Age, mean (SD), y</b>	65.4 (9.06)	66.2 (8.70)	64.6 (10.17)	64.6 (10.11)
<b>Men, n (%)</b>	1427 (71.0)	697 (69.8)	173 (41.7)	82 (41.4)
<b>Race, n (%)</b>				
White	1914 (95.2)	960 (96.1)	376 (90.6)	171 (85.9)
Black	66 (3.3)	27 (2.7)	27 (6.5)	20 (10.1)
Other	30 (1.5)	12 (1.2)	12 (2.9)	8 (4.0)
<b>History, n (%)</b>				
ASCVD	1952 (97.1)	974 (97.5)	/	/
Diabetes	580 (28.9)	293 (29.3)	98 (23.6)	43 (21.6)
Hypertension	1612 (80.2)	818 (81.9)	269 (64.8)	126 (63.3)
<b>eGFR category, mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, n (%)</b>				
≥90	427 (21.2)	223 (22.3)	103 (24.8)	33 (16.6)
≥60 to <90	1284 (63.9)	632 (63.3)	249 (60.0)	126 (63.3)
≥30 to <60	298 (14.8)	143 (14.3)	61 (14.7)	40 (20.1)
<30	1 (<0.1)	1 (0.1)	2 (0.5)	0

<sup>a</sup>Includes data from CLEAR Harmony and CLEAR Wisdom, in which bempedoic acid and placebo were administered on a background of maximally tolerated statin use (>97%)

<sup>b</sup>The 2 studies (CLEAR Tranquility [NCT03001076] and CLEAR Serenity [NCT02988115]) in which the statin dose was no more than a low-dose or very low-dose statin

ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease; eGFR = estimated glomerular filtration rate; HeFH = heterozygous familial hypercholesterolemia

Adapted from Banach et al. JAMA Cardiol 2020 Jul 1;5(10):1-12

# Bempedoic acid: background lipid lowering therapy in CLEAR program phase III

	CLEAR Wisdom <sup>1</sup>		CLEAR Harmony <sup>2</sup>		CLEAR Serenity <sup>3</sup>		CLEAR Tranquility <sup>4</sup>		FDC-053 <sup>5</sup>			
Drug	Bempedoic acid		Bempedoic acid		Bempedoic acid		Bempedoic acid + EZE		Bempedoic acid/EZE FDC			
Comparator	Placebo		Placebo		Placebo		Placebo + EZE		Bempedoic acid, EZE, placebo			
Population	High/very high risk Add-on statin		High/very high risk Add-on statin		Moderate/high risk Statin intolerant		Moderate/high risk Statin intolerant		Moderate/high risk Add-on statin			
Number of patients	779		2 230		345		269		382			
Duration	52 weeks		52 weeks		24 weeks		12 weeks		12 weeks			
	BA (n=522)	Placebo (n=257)	BA (n=1488)	Placebo (n=742)	BA (n=234)	Placebo (n=111)	BA (n=181)	Placebo (n=88)	FDC (n=86)	BA (n=88)	EZE (n=86)	Plb (n=41)
<b>Statins</b>	100%	100%	99.8%	100%	7.7%	9.9%	32.6%	28.4%	61.6%	59.4%	62.8%	65.8%
<i>Low-intensity</i>	53.3%	52.5%	6.7%	6.5%	7.7%	9.9%	32.6%	28.4%	25.6%	36.4%	30.2%	26.8%
<i>Moderate intensity</i>	31.8%	31.9%	43.4%	43.7%	/	/	/	/	/	/	/	/
<i>High intensity</i>	14.9%	15.6%	49.9%	49.9%	/	/	/	/	36.0%	33.0%	32.6%	39.0%
<b>Non-statin lipid-modifying therapies</b>					35.5%	29.7%						
Ezetimibe	/	/	7.8%	7.5%	/	/	100%	100%	/	/	/	/
Nicotinic acid	/	/	/	/	/	/	1.7%	4.6%	/	/	/	/
Bile acid sequestrants	/	/	/	/	/	/	0.6%	1.1%	/	/	/	/
Fibrate	/	/	3.6%	3.5%	/	/	3.9%	3.4%	/	/	/	/
None	/	/	0.1%	0.0%	56.8%	60.4%	/	/	/	/	/	/

ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease; BA = bempedoic acid; CV = cardiovascular; EZE = ezetimibe; FDC = fixed dose combination; Plb = placebo

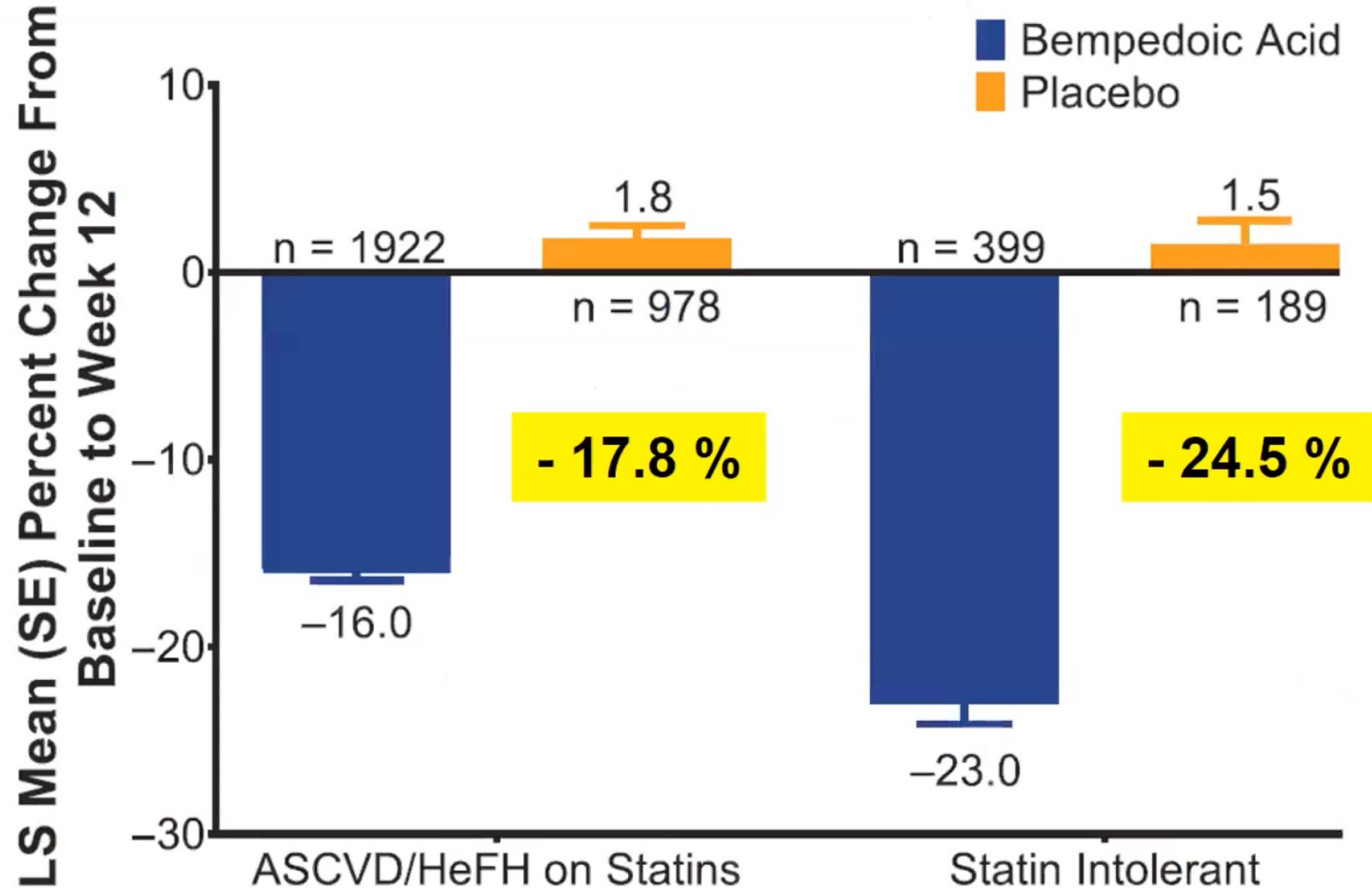
1. Goldberg et al. JAMA. 2019 Nov 12;322(18):1780-1788  
2. Ray et al. NEJM. 2019 Mar 14;380(11):1022-1032

3. Laufs et al. J Am Heart Assoc. 2019 Apr 2;8(7):e011662  
4. Ballantyne et al. Atherosclerosis. 2018 Oct;277:195-203

4. Ballantyne et al. Eur J Prev Cardiol. 2020 Apr;27(6):593-603

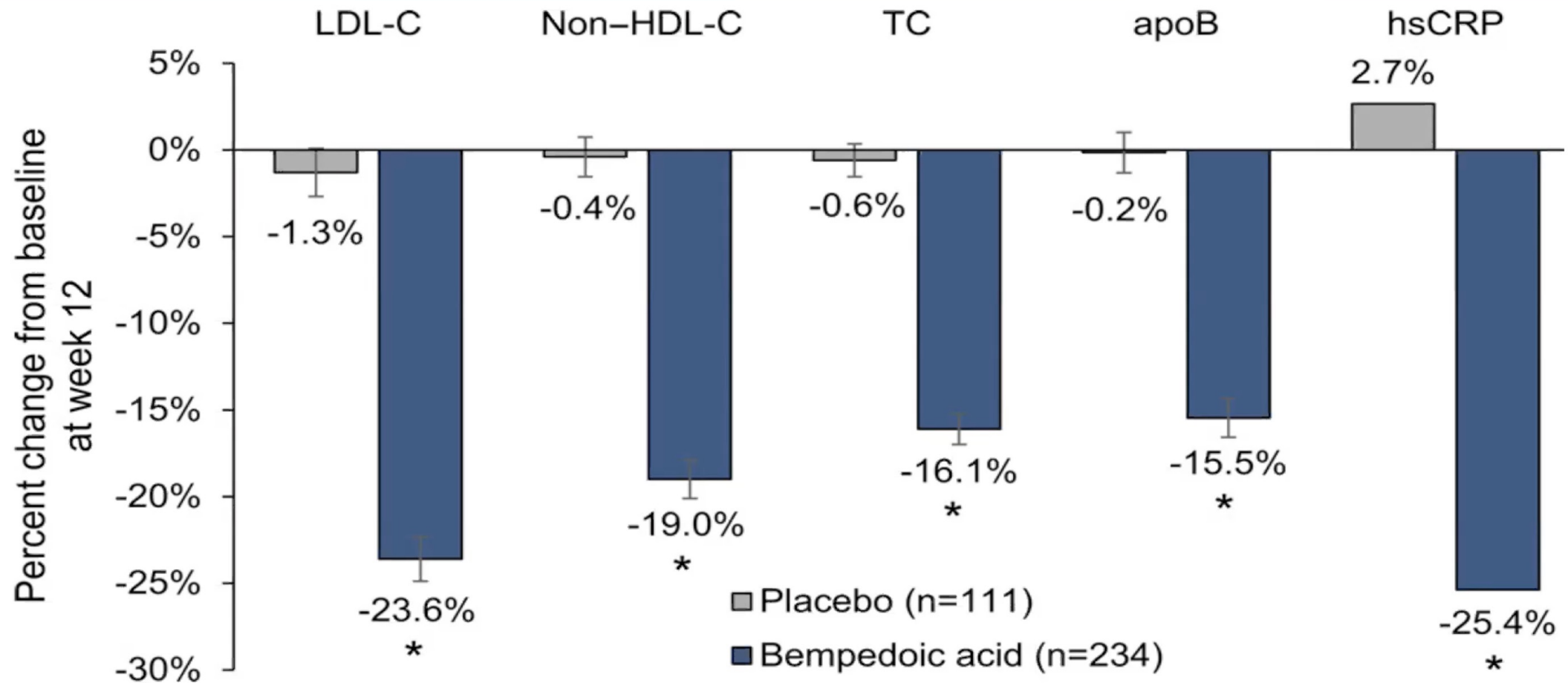
# EFFICACY OF BEMPEDOIC ACID POOLED ANALYSIS OF 4 PHASE 3 TRIALS

n= 3623, % change from baseline in LDL-C at week 12



CLEAR Harmony (NCT02666664)  
CLEAR Wisdom (NCT02991118)  
CLEAR Tranquility (NCT03001076)  
CLEAR Serenity (NCT02988115)  
**JAMA Cardiol 2020 in press**

# CLEAR Serenity - Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol in Patients with Statin Intolerance

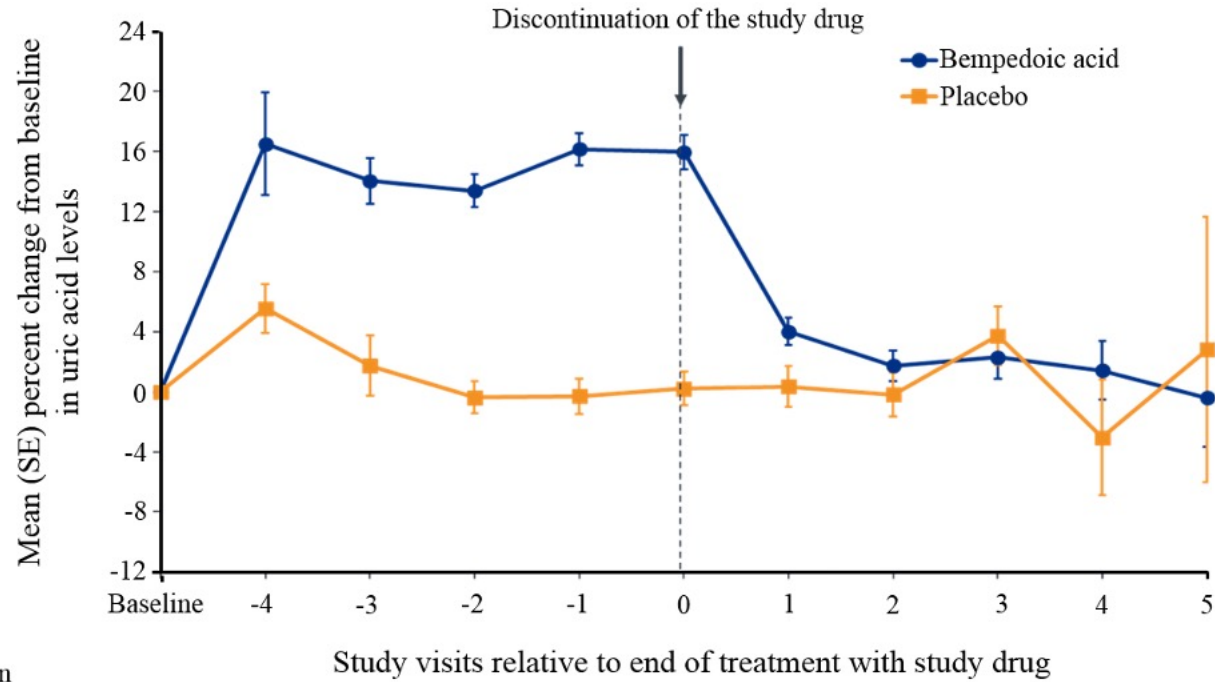


# Safety

TEAEs of special interest <sup>c</sup>	Patients, No. (%)		P value
	Bempedoic acid (n = 2424)	Placebo (n = 1197)	
Myalgia	118 (4.9)	63 (5.3)	.63
Muscle spasms	89 (3.7)	31 (2.6)	.09
Pain in extremity	75 (3.1)	21 (1.8)	.02
Muscular weakness	13 (0.5)	7 (0.6)	.82
New-onset or worsening diabetes	96 (4.0)	67 (5.6)	.03
Blood uric acid level increase	51 (2.1)	6 (0.5)	<.001
Hyperuricemia	40 (1.7)	7 (0.6)	.007
Gout	33 (1.4)	5 (0.4)	.008
Blood creatinine level increase	19 (0.8)	4 (0.3)	.12
Glomerular filtration rate decrease	16 (0.7)	1 (<0.1)	.02
Hepatic enzyme (ALT or AST) level increase	67 (2.8)	15 (1.3)	.004
>3 Times the upper reference limit	18 (0.7)	3 (0.3)	.10
>5 Times the upper reference limit	6 (0.2)	2 (0.2)	>.99
Neurocognitive disorder	16 (0.7)	9 (0.8)	.83
Hemoglobin decrease	69 (2.8)	22 (1.8)	.07
Anemia	60 (2.5)	19 (1.6)	.09
Hemoglobin level decrease	9 (0.4)	3 (0.3)	.76
Hematocrit decrease	2 (<0.1)	3 (0.3)	.34
Tendon rupture <sup>d</sup>	6 (0.2)	0	.19

CLEAR Harmony (NCT02666664)  
 CLEAR Wisdom (NCT02991118)  
 CLEAR Tranquility (NCT03001076)  
 CLEAR Serenity (NCT02988115)  
**JAMA Cardiol 2020 in press**

# Uric acid levels, pooled phase 3 trials



Patients, n	Study visits relative to end of treatment with study drug										
	Baseline	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5
Bempedoic acid	312	41	77	194	253	312	312	221	163	67	28
Placebo	123	17	38	96	110	123	123	69	51	12	5

- Increases in uric acid were reversible after treatment discontinuation.

## Incidence of gout, pooled phase 3 trials

Parameter	TEAE of gout		No TEAE of gout	
	BA	Placebo	BA	Placebo
Patients with medical history of gout, % (n/total)	11.0 (14/127)	2.9 (2/69)	89.0 (113/127)	97.1 (67/69)
Uric acid levels at baseline, %* (n)				
≤ ULN	5.7 (5/88)	0	94.3 (83/88)	100 (48/48)
> ULN	23.1 (9/39)	9.5 (2/21)	76.9 (30/39)	90.5 (19/21)
Patients without medical history of gout, % (n/total)	0.8 (19/2297)	0.3 (3/1128)	99.2 (2278/2297)	99.7 (1125/1128)
Uric acid levels at baseline, %* (n)				
≤ ULN	0.3 (5/1846)	0.2 (2/901)	99.7 (1841/1846)	99.8 (899/901)
> ULN	3.1 (14/451)	0.4 (1/227)	96.9 (437/451)	99.6 (226/227)



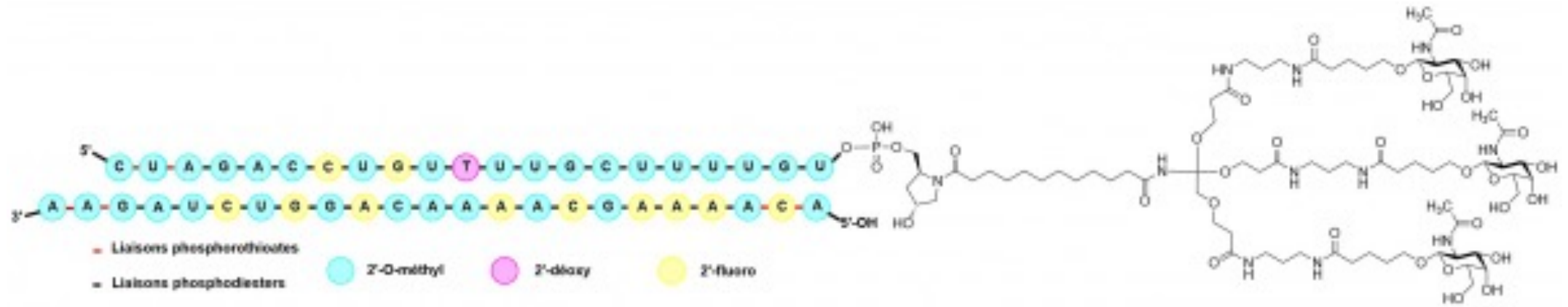


Le bénéficiaire présente une dyslipidémie mixte ou une hypercholestérolémie primaire et se trouve dans l'une des deux situations suivantes :

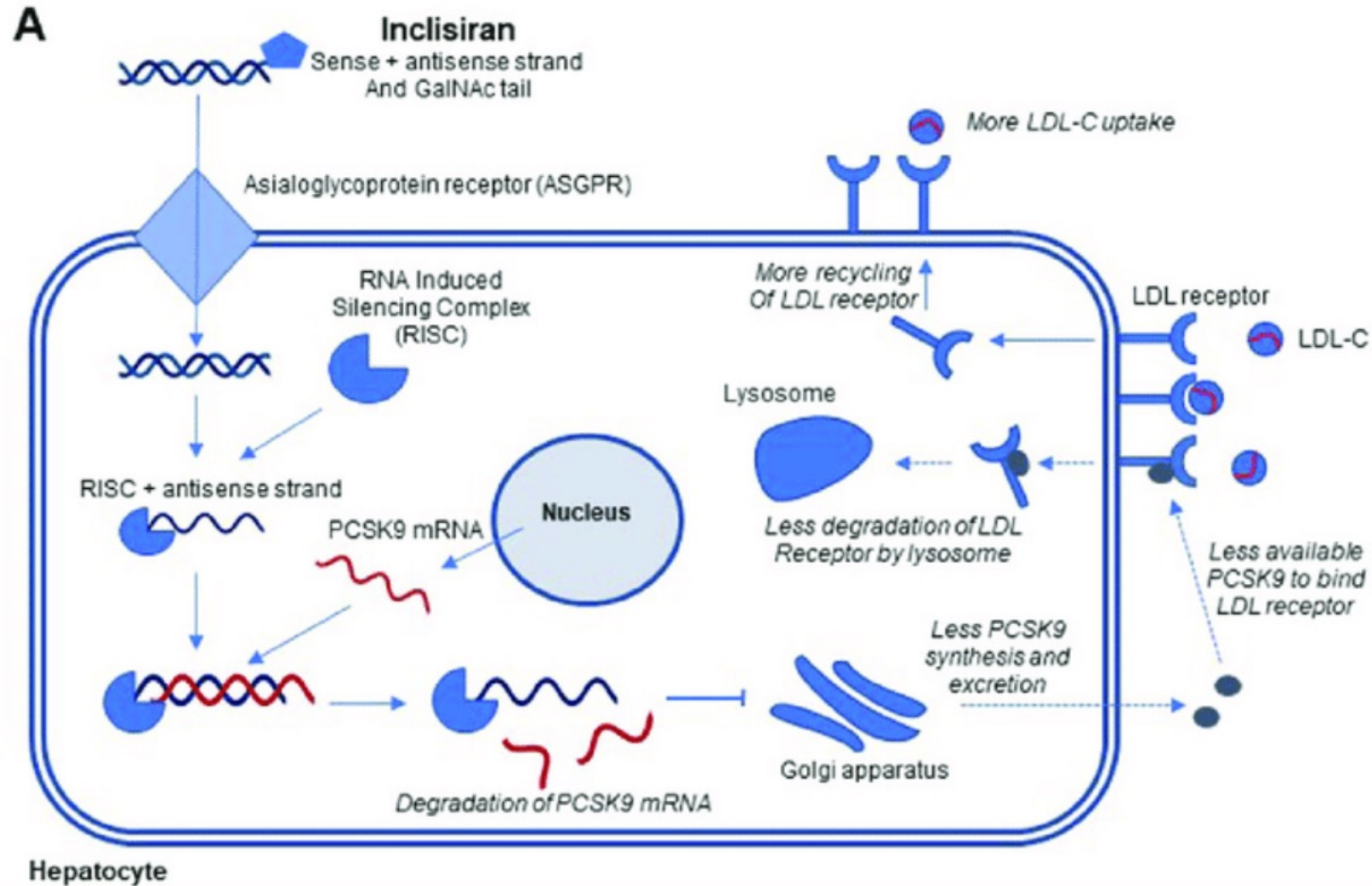
- 1. Les valeurs cibles de LDL-C suivantes ne sont pas atteintes malgré un traitement à la dose maximale tolérée de statine et d'ézetimibe
  - LDL-C > ou = 70 mg/dl dans une ou plusieurs des situations suivantes
    - TC > ou = 310 mg/dl
    - LDL-C > ou = 190 mg/dl
    - pression artérielle > ou = 180/110 mmHg
    - diabète depuis plus de 10 ans ou combiné à un autre facteur de risque tel que : > ou = 65 ans, hypertension artérielle, tabagisme ou obésité
    - insuffisance rénale chronique modérée (FG = 30-59 ml/min/1,73m<sup>2</sup>)
    - calcul du risque cardiovasculaire absolu chez le bénéficiaire donnant un résultat > ou = 5 % à 10 ans ; Ce risque est calculé selon les recommandations de l'ESC/EAS reconnues par les sociétés médico-scientifiques belges en 2019

- LDL-C  $\geq$  55 mg/dl dans une ou plusieurs des situations suivantes
  - un antécédent d'une atteinte coronaire sous forme d'un infarctus, d'un angor objectivé, d'un syndrome coronarien aigu, d'un pontage aorto-coronaire, d'une angioplastie coronaire ou d'une revascularisation carotidienne, dûment documenté par un examen technique dans le dossier médical.
  - un antécédent d'une atteinte cérébrale sous forme d'un accident vasculaire cérébral thrombotique ou d'un accident ischémique transitoire, dûment documenté par un examen technique dans le dossier médical.
  - un antécédent d'une atteinte périphérique sous forme d'une claudication intermittente ou d'une revascularisation périphérique, dûment documenté par un examen technique dans le dossier médical.
  - diabète avec atteinte d'au moins un organe-cible ou au moins 3 facteurs de risque suivants :
    - > ou = 65 ans, hypertension artérielle, tabagisme ou obésité, ou déclaration précoce d'un Diabète de type 1 (depuis au moins 20 ans)
  - insuffisance rénale chronique sévère (FG  $<$  30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>)
  - calcul du risque cardiovasculaire absolu chez le patient donnant un résultat  $\geq$  10 % à 10 ans. Ce risque est calculé selon les recommandations de l'ESC/EAS reconnues par les sociétés médico-scientifiques belges en 2019
- 2. Intolérance ou contre-indication aux statines

# Inclisiran : Mode of action



# Inclisiran : mode of action



# Dose and administration

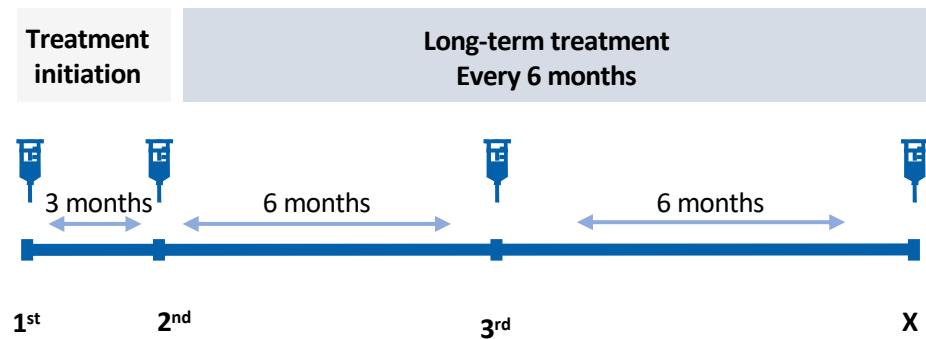
## Injection

### 1.5 mL solution per syringe

- 300 mg inclisiran sodium\*
- Water as the diluent
- Sodium hydroxide and phosphoric acid (pH 7)
- Stored at room temperature

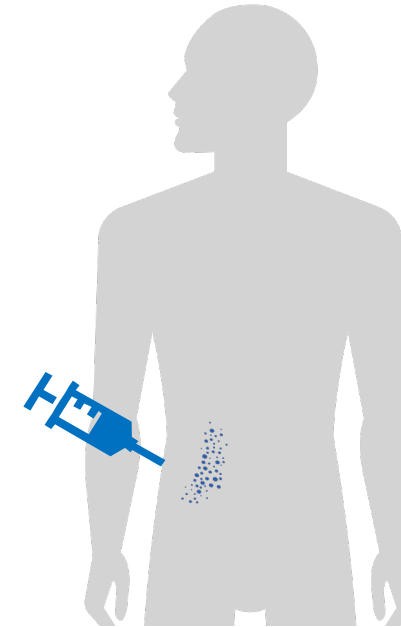
\*equates to 284 mg inclisiran

## Dose regimen



## Administration

Subcutaneous injection in the abdomen, upper arm or thigh by healthcare professionals



No pre- and post-injection monitoring necessary

# Entry criteria

Common Criteria	
Inclusion criteria	Exclusion criteria
Age ≥18 years	Prior or planned use of PCSK9 mAbs
ASCVD or <b>risk equivalent</b> patients <sup>1</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>LDL-C ≥70 mg/dL (ASCVD)</li> <li>LDL-C ≥100 mg/dL (risk equivalent)</li> </ul>	MACE within 3 months of randomization
Statin treatment Maximally tolerated doses Documented intolerance	NYHA class III-IV HF or LVEF <30%
Ezetimibe allowed	Uncontrolled severe hypertension
Informed consent required	Severe concomitant non CV disease
	Prior/planned other investigational drug
	Fasting TG >4.52 mmol/L (400 mg/dL)

Trial Specific Inclusion Criteria		
ORION-9	ORION-10	ORION-11
HeFH	ASCVD (CHD, CVD, PAD)	ASCVD (CHD, CVD, PAD)
Stable on a low-fat diet	-	ASCVD risk equivalents <ul style="list-style-type: none"> <li>Type 2 diabetes</li> <li>10-year risk ≥20%</li> <li>FH</li> </ul>
LDL-C ≥2.6 mmol/L ( <b>100</b> mg/dL)	LDL-C ≥1.8 mmol/L ( <b>70</b> mg/dL)	LDL-C ≥1.8 mmol/L ( <b>70</b> mg/dL) in ASCVD or ≥2.6 mmol/L ( <b>100</b> mg/dL) in risk equivalent

1. ASCVD-risk equivalents – comprising type 2 diabetes, familial hypercholesterolemia, or a 10-year risk of ≥20% by Framingham Risk Score or equivalent that had a target LDL-C of <100 mg/dL.

## Baseline characteristics (n=3660)

Patient characteristics	Inclisiran		Placebo		Lipid measures	Inclisiran		Placebo		
	N = 1833		N = 1827			N = 1833		N = 1827		
ITT population <sup>1</sup>										
Age median (range) - years	64	(20-90)	64	(21-89)	LDL cholesterol, mg/dl	111,9 ± 44,9	110,8 ± 43,6			
Male gender	1226	(67%)	1244	(68%)	Total cholesterol, mg/dl	190,1 ± 50,7	188,6 ± 49,3			
United States	814	(44%)	812	(44%)	Non-HDL cholesterol, mg/dl	141,5 ± 49,3	140,5 ± 48,1			
White race	1670	(91%)	1708	(94%)	HDL cholesterol, mg/dl	48,6 ± 15,0	48,0 ± 14,1			
<b>Cardiovascular risk factors</b>					Apolipoprotein B, mg/dl	99,3 ± 29,4	98,7 ± 28,4			
ASCVD	1552	(85%)	1555	(85%)	Lipoprotein(a), nmol/l	50,0 (18-185)	46,5 (19-185)			
ASCVD risk equivalent	281	(15%)	272	(15%)	Triglycerides, mg/dl	130 (93-179)	130 (96-183)			
Diabetes	687	(38%)	631	(35%)	PCSK9, µg/l	396,3 ± 146,1	389,3 ± 129,3			
Hypertension	1456	(79%)	1463	(80%)						
Congestive heart failure	213	(12%)	227	(12%)						
Smoker (current)	311	(17%)	271	(15%)						
Familial hypercholesterolemia	340	(19%)	352	(20%)						
<b>Concomitant lipid modifying therapy</b>										
Statins	1686	(92%)	1675	(92%)						
High intensity statins	1356	(74%)	1345	(74%)						
Ezetimibe <sup>2</sup>	231	(13%)	246	(14%)						

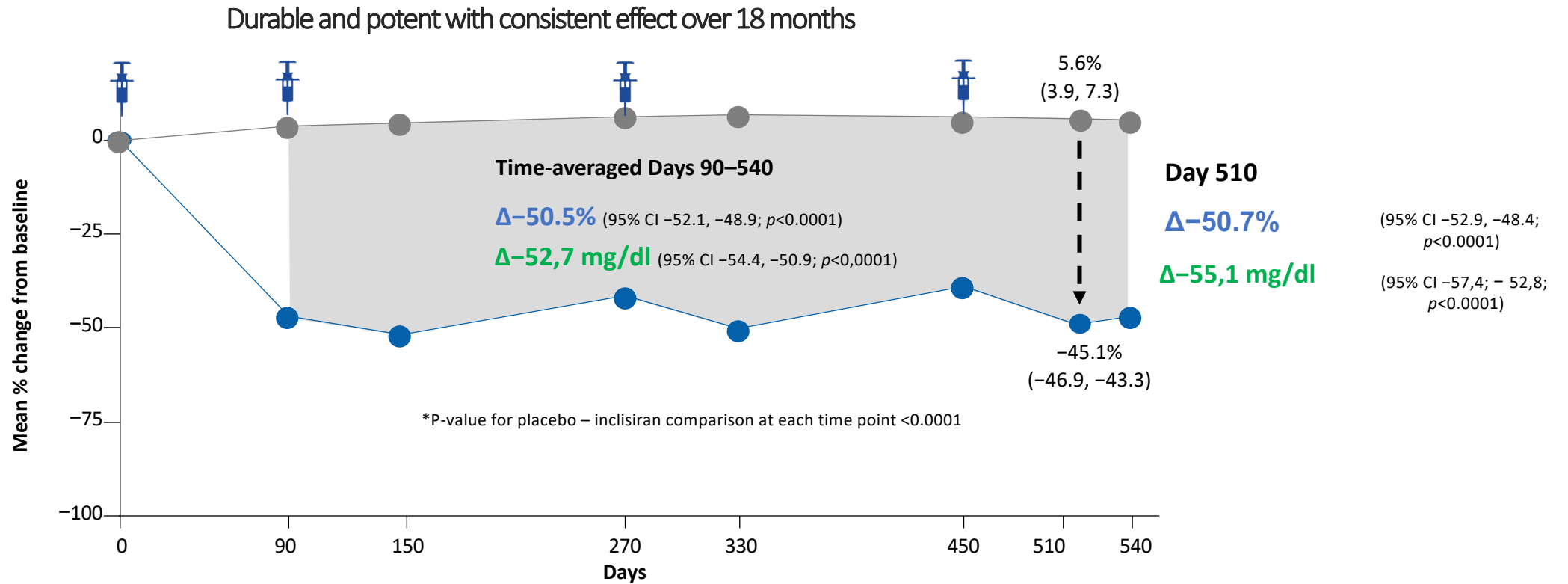
1. All patients who were randomized, analyzed according to randomization

2. Does not include statin-ezetimibe combination tablets



Primary endpoint – % LDL-C reduction

Secondary endpoint – absolute LDL-C reduction



	No. of patients	Day 0	Day 90	Day 150	Day 270	Day 330	Day 450	Day 510	Day 540
●—	Inclisiran	1833	1788	1792	1755	1741	1726	1646	1679
●—	Placebo	1827	1796	1768	1733	1721	1695	1634	1651

Percent Change from baseline to day 510		Placebo		Inclisiran	p-value
ITT population <sup>1</sup>	Imputed values <sup>2</sup>	N = 1827		N = 1833	
PCSK9	Mean %	+ 14.8	<b>-83%</b>	- 68.2	<0.0001
Total cholesterol	Mean %	+ 2.9	<b>-32%</b>	- 29.5	<0.0001
Non HDL-C	Mean %	+ 3.6	<b>-46%</b>	- 42.8	<0.0001
ApoB	Mean %	+ 1.7	<b>-42%</b>	- 40.2	<0.0001
Lp (a) (day 540)	Median %	+ 0.7	<b>-20%</b>	- 19.5	<0.0001 <sup>3</sup>

1. All patients who were randomized
2. Imputed using a mixed model for repeated measures
3. Non-parametric test; not imputed

## Inclisiran was generally well tolerated

Safety Population TEAE (>2% In any subgroup)	Inclisiran (n = 1,833)	Placebo (n = 1,822)	Risk Ratio (95% CI)
Diabetes mellitus <sup>†</sup>	212 (11.6)	207 (11.4)	1.02 (0.85–1.22)
Nasopharyngitis	140 (7.6)	134 (7.4)	1.04 (0.83–1.30)
Upper respiratory tract infection	105 (5.7)	103 (5.7)	1.01 (0.78–1.32)
Hypertension	104 (5.7)	104 (5.7)	0.99 (0.76–1.29)
Arthralgia	91 (5.0)	72 (4.0)	1.26 (0.93–1.70)
Back pain	83 (4.5)	77 (4.2)	1.07 (0.79–1.45)
Urinary tract infection	81 (4.4)	66 (3.6)	1.22 (0.89–1.68)
Diarrhea	71 (3.9)	63 (3.5)	1.12 (0.80–1.56)
Bronchitis	78 (4.3)	50 (2.7)	1.55 (1.09–2.20)
Cough	61 (3.3)	54 (3.0)	1.12 (0.78–1.61)
Headache	59 (3.2)	56 (3.1)	1.05 (0.73–1.50)
Angina pectoris	58 (3.2)	57 (3.1)	1.01 (0.71–1.45)
Dizziness	59 (3.2)	55 (3.0)	1.07 (0.74–1.53)
Osteoarthritis	49 (2.7)	62 (3.4)	0.79 (0.54–1.14)
Pain in extremity	60 (3.3)	47 (2.6)	1.27 (0.87–1.85)
Dyspnea	59 (3.2)	47 (2.6)	1.25 (0.86–1.82)

Values are n (%) unless otherwise indicated

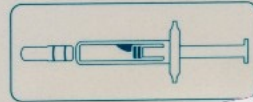
<sup>†</sup>In the independent studies, reported bronchitis was significantly higher with inclisiran vs. placebo in ORION-10 and numerically higher in ORION-9 (statistical analysis not available) and ORION-11 (not significant)<sup>2,3</sup>;

<sup>‡</sup>Diabetes represents worsening of glycemic control


 **LEQVIO<sup>®</sup> 284 mg**

solution for injection in pre-filled syringe  
**inclisiran**

**Subcutaneous use**



1 pre-filled syringe

 **NOVARTIS**



## **II □ Première demande remboursement de la spécialité pharmaceutique à base d'inclisiran**

Je soussigné, médecin spécialiste en médecine interne ou en cardiologie ou médecin-spécialiste d'une autre spécialité, porteur du titre professionnel au niveau 3 particulier 'en endocrino-diabétologie', responsable du traitement, déclare que le bénéficiaire ci-dessus remplit toutes les conditions du § 11370000 du chapitre IV de la liste ajoutée à l'A.R. du 01.02.2018 pour obtenir le remboursement d'un traitement avec la spécialité pharmaceutique à base d'inclisiran :

- Le bénéficiaire présente une maladie cardiovasculaire athérosclérotique documentée par des antécédents de maladie coronarienne, maladie cérébrovasculaire ou une maladie artérielle périphérique dans le dossier médical.
- Pour autant que la spécialité soit ajoutée au traitement actuel décrit par la situation suivante et documentée dans le dossier médical: LDL-C  $\geq$ 100 mg/dL malgré un traitement pendant au moins 6 semaines avec une statine à dose maximale tolérée (sauf en cas d'intolérance ou de contre-indication) en association avec l'ézétimibe (sauf en cas d'intolérance ou de contre-indication).

J'ai eu une discussion en profondeur avec le bénéficiaire en ce qui concerne l'importance de l'observance au traitement par statine à dose maximale tolérée (sauf en cas d'intolérance ou de contre-indication) en association avec ézétimibe (sauf en cas d'intolérance ou de contre-indication).

Une hypercholestérolémie secondaire (hypothyroïdie, maladie hépatique, autre) a été exclue.

Je sais que le nombre de conditionnements remboursables est limité sur base de la posologie maximale mentionnée dans le résumé des Caractéristiques du Produit.

Je m'engage à vérifier l'impact du traitement par la réalisation annuelle d'un profil lipidique notifié dans le dossier médical tenu pour ce bénéficiaire.

Je m'engage à tenir à la disposition du médecin-conseil les éléments de preuve établissant que le bénéficiaire concerné se trouve dans la situation attestée.

Sur base de ces éléments, j'atteste que ce bénéficiaire nécessite de recevoir le remboursement de la spécialité pharmaceutique à base d'inclisiran de 3 seringues préremplies pour une première période de 52 semaines.



Merci  
pour votre attention

