

IS ER NOG NOOD AAN NIEUWE LIPIDEN VERLAGENDE THERAPIE?

Nieuwe behandelingen om het LDL cholesterol te verlagen

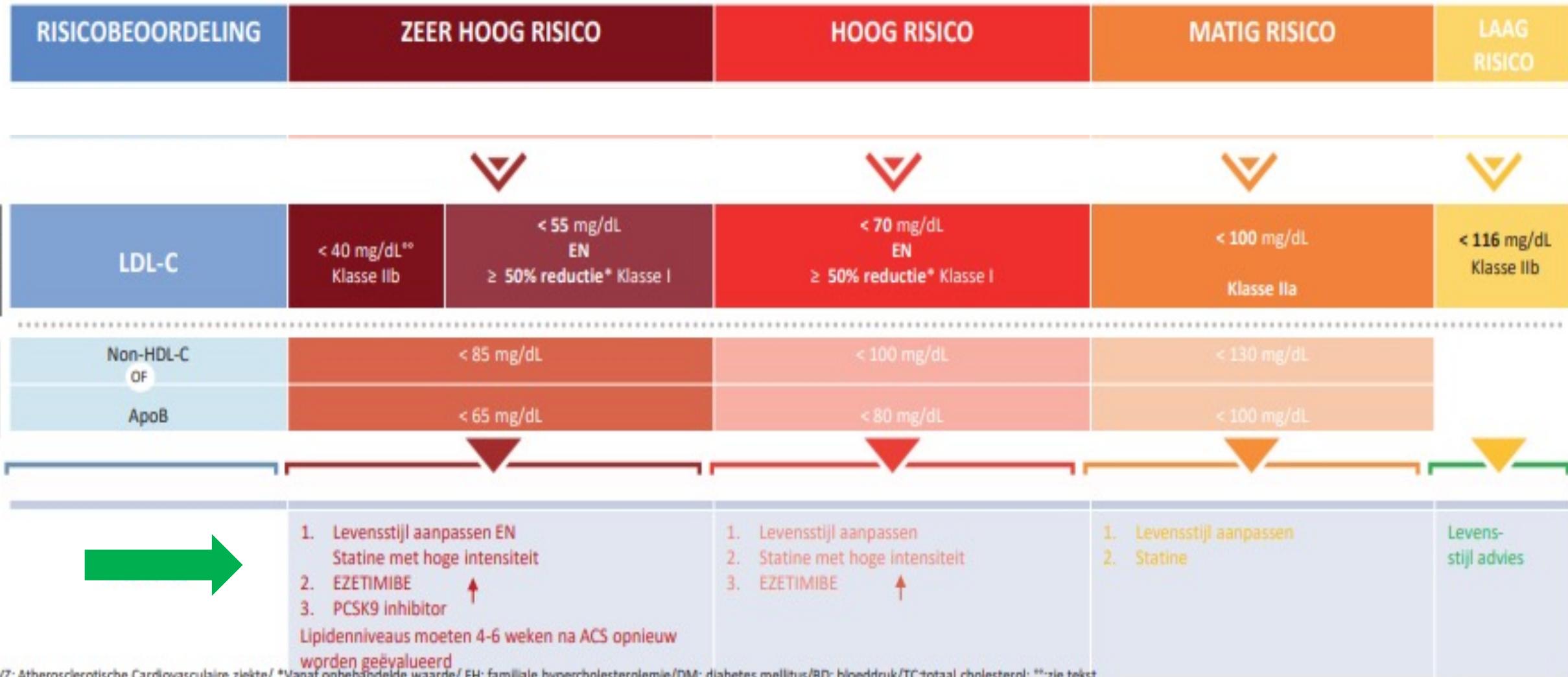
Dr. Ann Verhaegen
Belgian Atherosclerosis Society
Multidisciplinaire lipiden kliniek UZA
ZNA Palfijn

RISICOSTRATIFICATIE

(EAS/ESC CONSENSUS 2019)

RISICOBEOORDELING	ZEER HOOG RISICO	HOOG RISICO	MATIG RISICO	LAAG RISICO
Cardio-vasculaire voorgeschiedenis	ASCVZ (klinisch/beeldvorming)	-	-	-
Diabetes	<ul style="list-style-type: none"> Doelorgaanschade (microalbuminurie, retinopathie or neuropathie) ≥ 3 belangrijke risicofactoren of T1DM van > 20 jaar 	<ul style="list-style-type: none"> Geen doelorgaanschade met ≥ 1 belangrijke risicofactor of met duur van ≥ 10 jaar (T1DM of T2DM) 	Jonge patiënten <ul style="list-style-type: none"> T1DM < 35 jaar oud T2DM < 50 jaar oud met DM duur < 10 jaar zonder andere risicofactoren 	-
Nierfunctie	eGFR < 30 mL/min/1,73m ²	eGFR 30 – 59 mL/min/1,73m ²	-	-
Erfelijke factor	FH & ASCVZ of andere belangrijke risicofactor	FH zonder andere belangrijke risicofactoren	-	-
Geïsoleerde risicofactoren	-	<ul style="list-style-type: none"> BD $> 180/110$ mmHg of TC > 310 mg/dL of LDL-C > 190 mg/dL 	-	-
SCORE 10-jaars risico op fatale ASCVZ	$\geq 10\%$	$\geq 5\%$ en $< 10\%$	$\geq 1\%$ en $< 5\%$	$< 1\%$

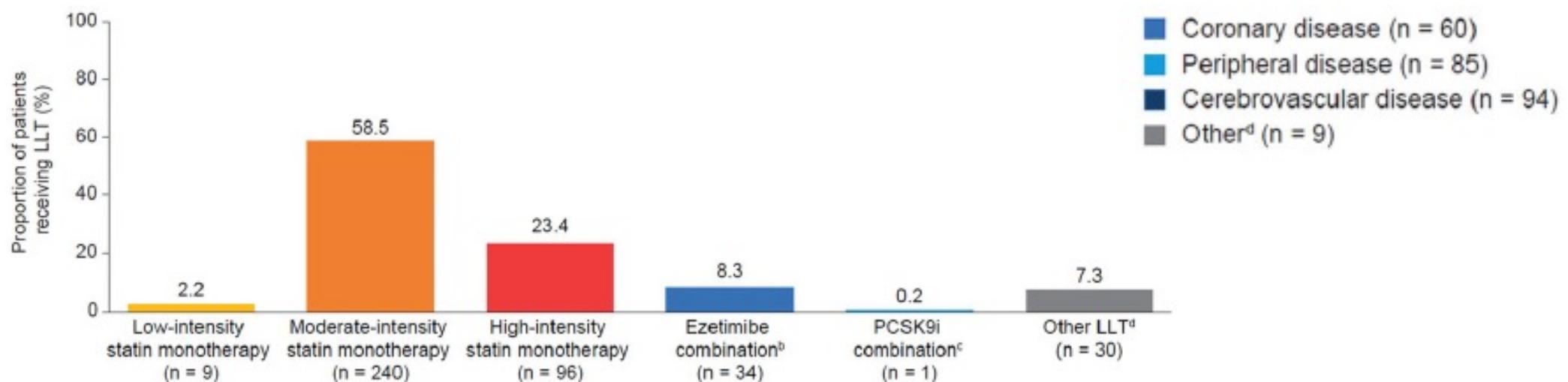
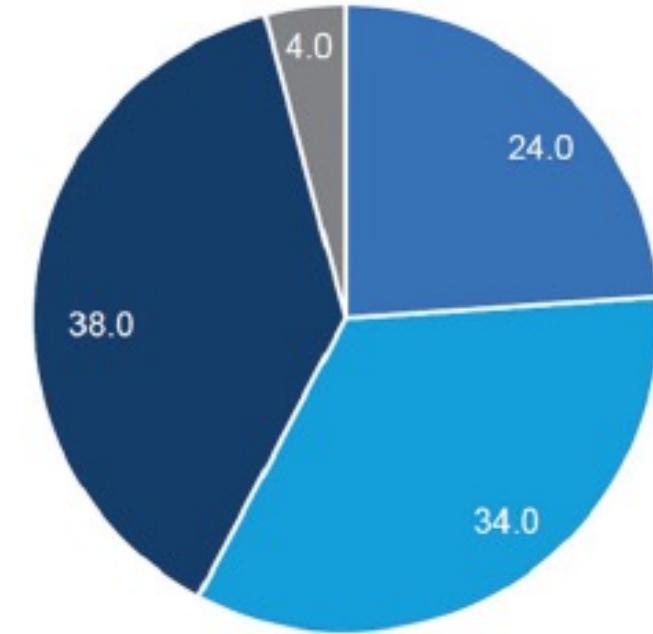
BEHANDEL NAAR STREEFDOEL (EAS/ESC CONSENSUS 2019)



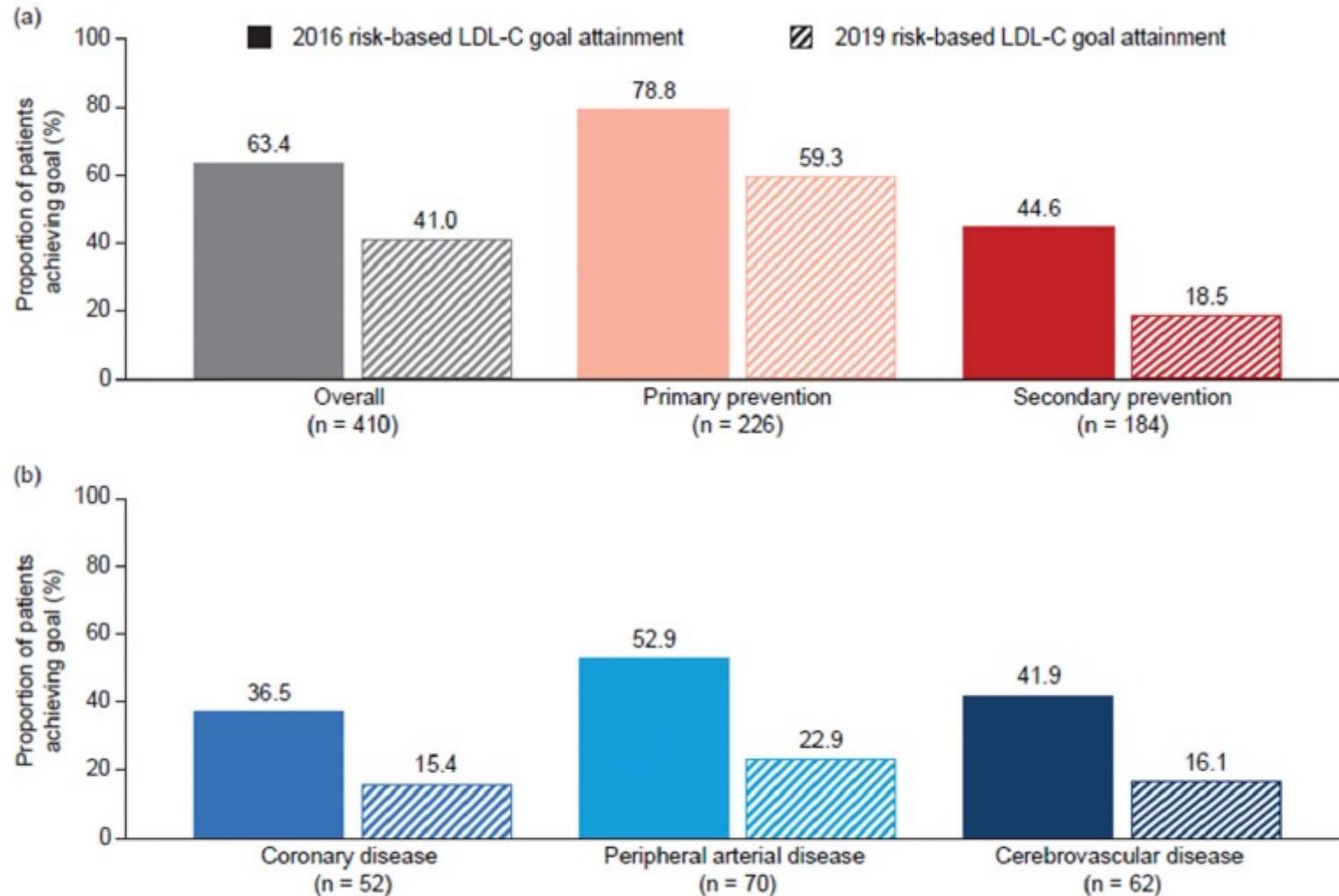
ASCVZ: Atherosclerotische Cardiovasculaire ziekte/ *Vanaf onbehandelde waarde/ FH: familiale hypercholesterolemie/DM: diabetes mellitus/BD: bloeddruk/TC:totaal cholesterol; **:zie tekst

Lipid-lowering therapy and risk-based LDL-C goal attainment in Belgium: DA VINCI observational study

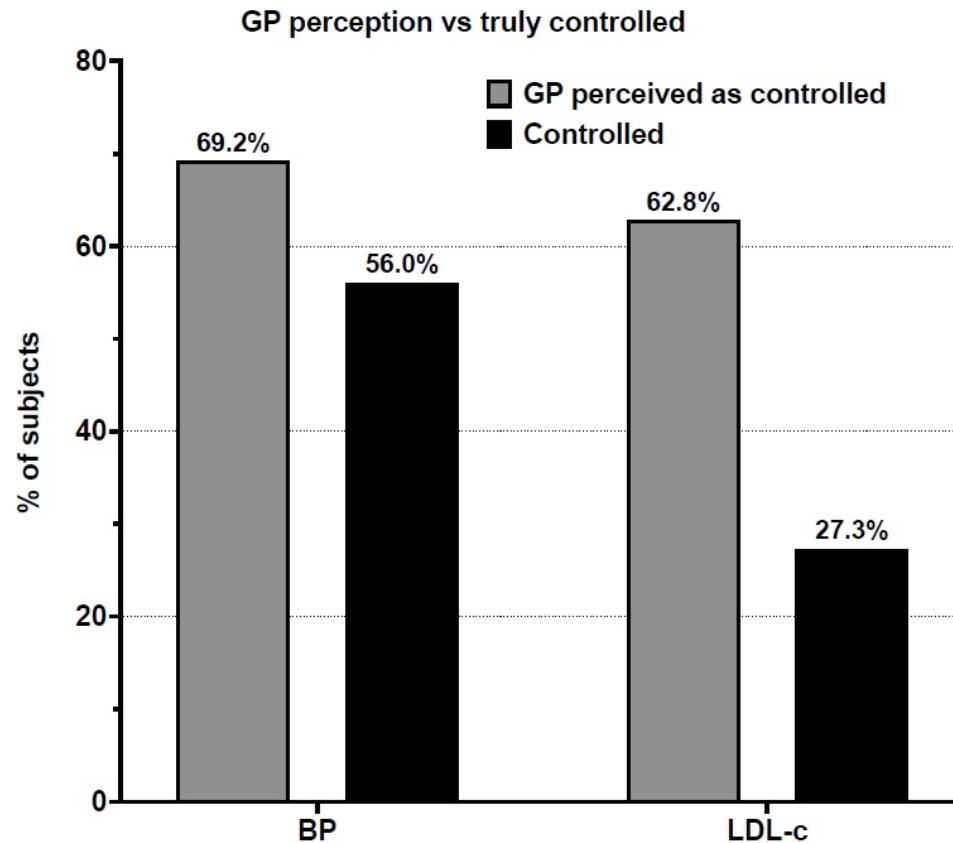
Philippe van de Borne^a, André Peeters^b, Luc Janssens^c, Attilio Leone^d, Robin Lemmens^e, Ann Verhaegen^f, Marc De Meulemeester^g, Yohan Balthazar^h, Stéphane Heijmansⁱ, Yvan Calozet^j, Nicolas Paquot^k, Stéphane Carlier^l, Dimitri Hemelsoet^m, Sarah Brayⁿ and Kausik K. Ray^o



DA VINCI: % BEHAALD BEHANDELDOEL IN FUNCTIE VAN CV RISICO



ATHERO
AN OBSERVATIONAL CROSS-SECTIONAL EVALUATION OF
ATHEROSCLEROTIC RISK CONTROL IN THE BELGIAN GENERAL
POPULATION TREATED WITH AT LEAST ONE ANTIHYPERTENSIVE AND
ONE LIPID-LOWERING DRUG



Nieuwere molecules die LDL cholesterol verlagen

Bempedoïnezuur

Werkingsmechanisme

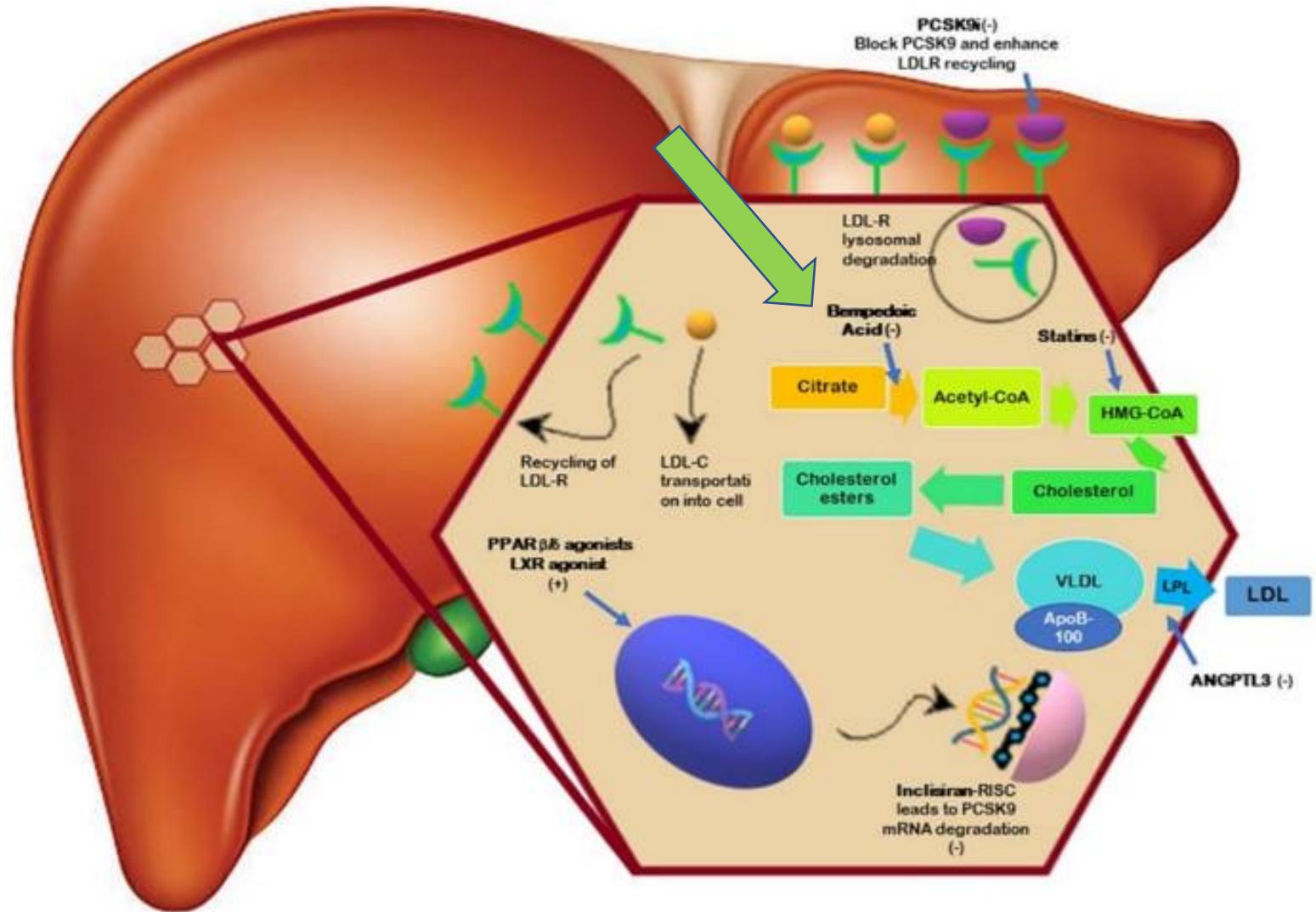
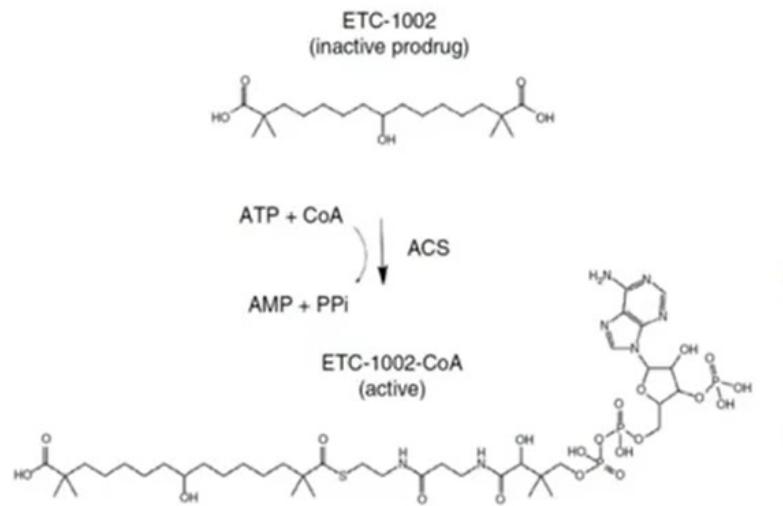
Resultaten klinische trial programma

Nevenwerkingen

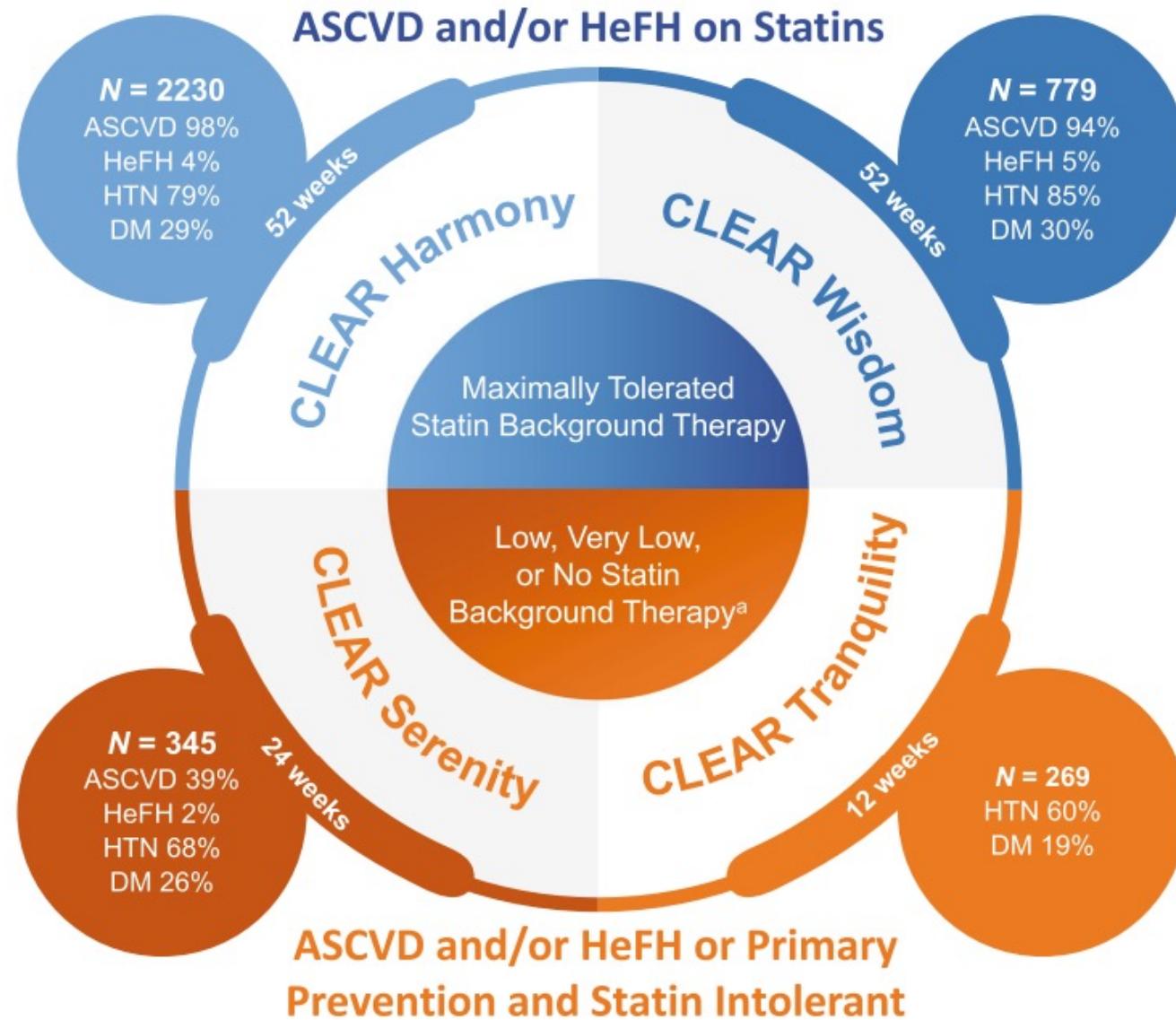
Terugbetaling

BEMPEDOINEZUUR: ACTIEMECHANISME

Prodrug

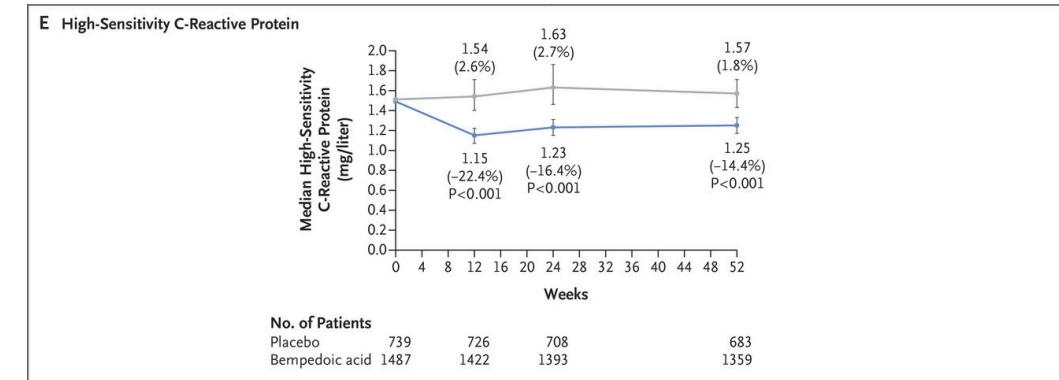
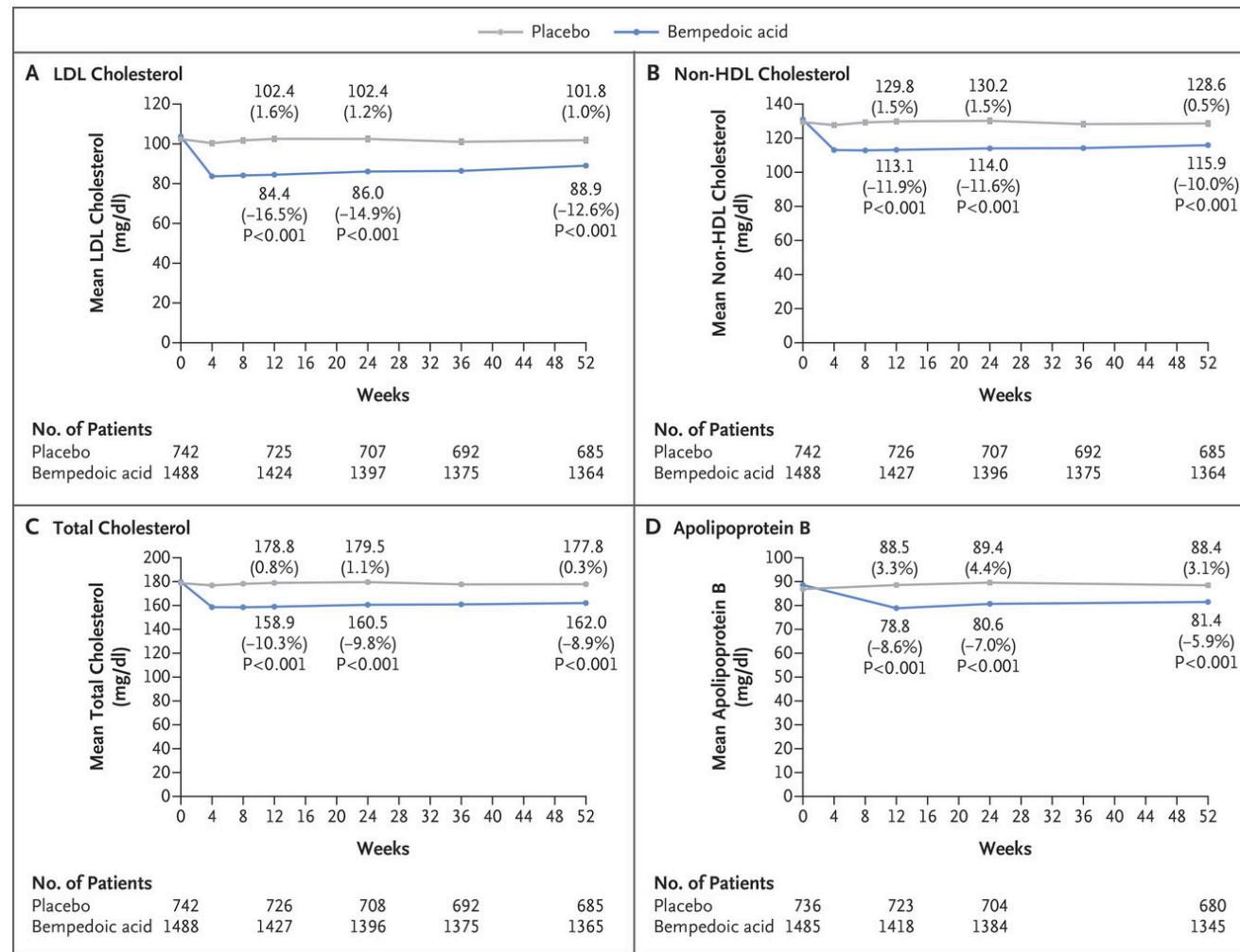


BEMPEDOINEZUUR: CLEAR PROGRAMMA OVERZICHT

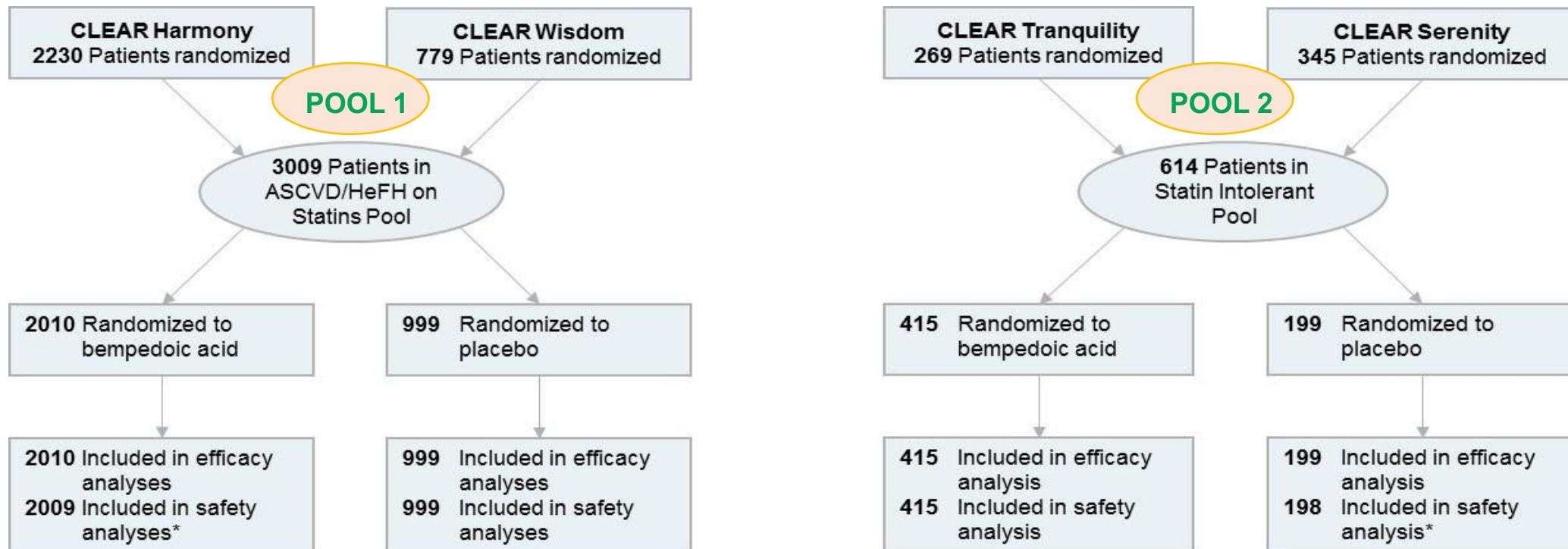


CLEAR HARMONY

EFFECT OP LIPIDENPARAMETERS EN CRP NA 52-WEEKEN



BEMPEDOINEUUR: GEPOOLDE DATA VAN FASE 3 RANDOMIZED CONTROL TRIALS

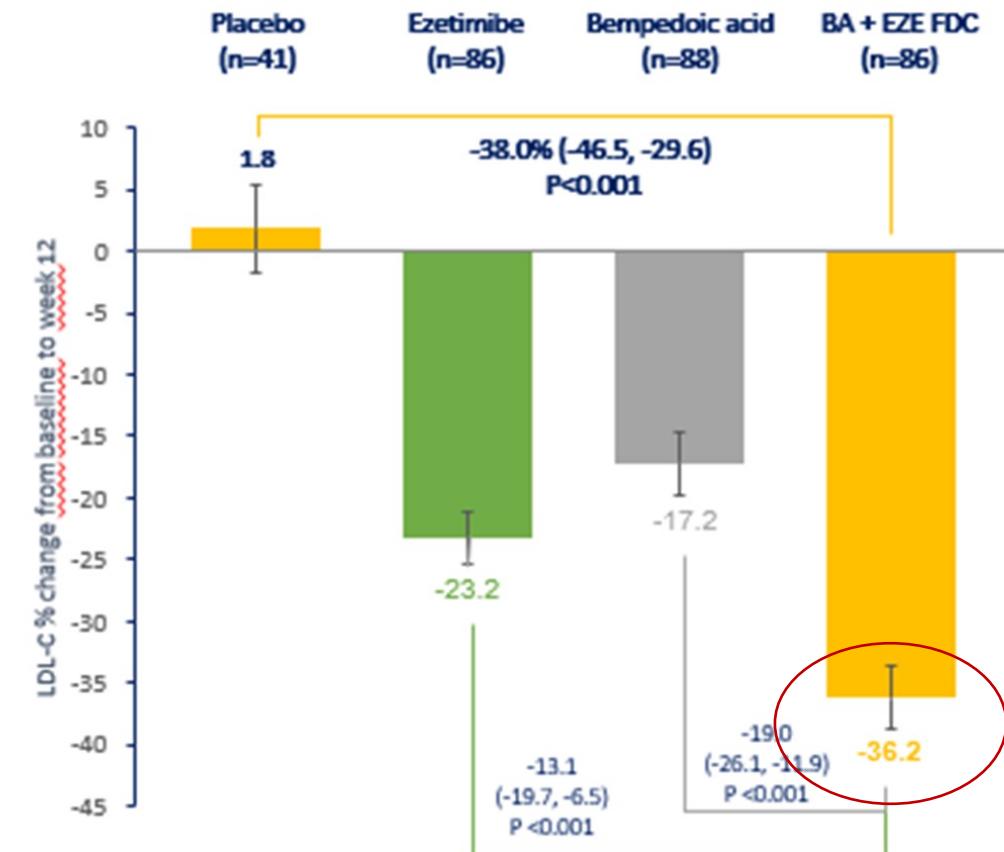
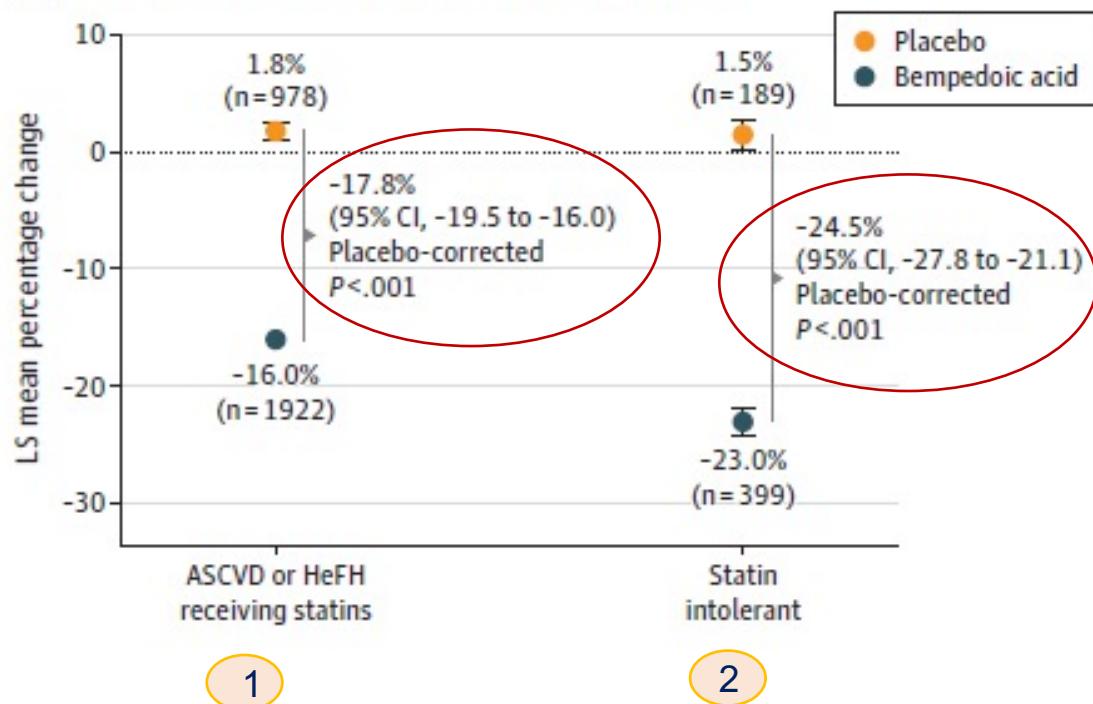


Two patients (1 patient in the bempedoic acid treatment group and 1 patient in the placebo treatment group) did not receive any dose of study drug and were excluded from the safety analysis population
ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease; HeFH = heterozygous familial hypercholesterolemia; LLT = lipid lowering therapy; RCT = randomized clinical trial

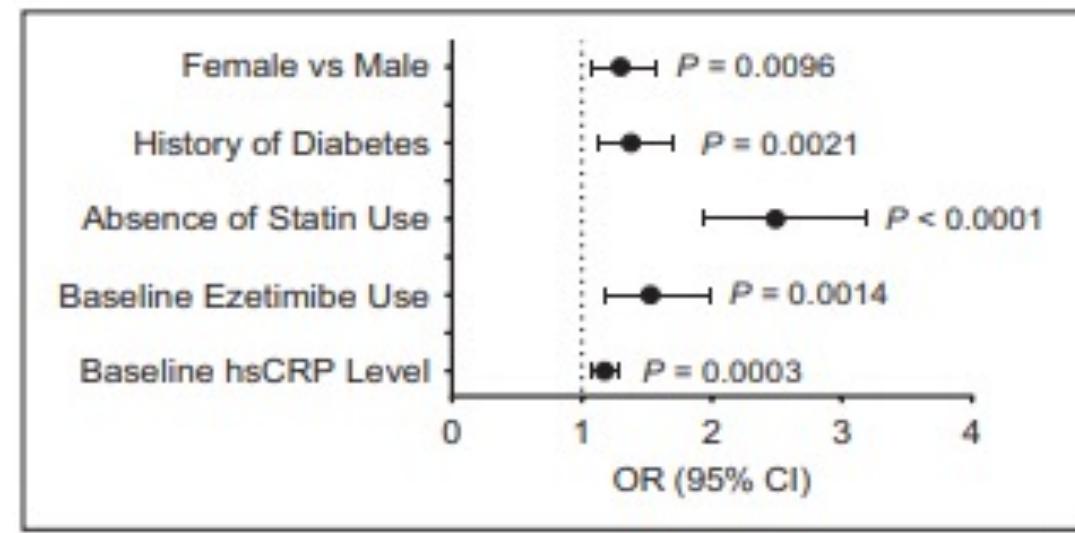
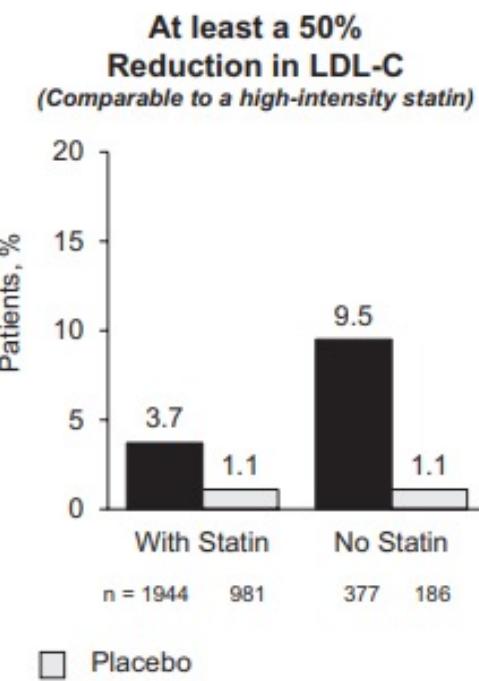
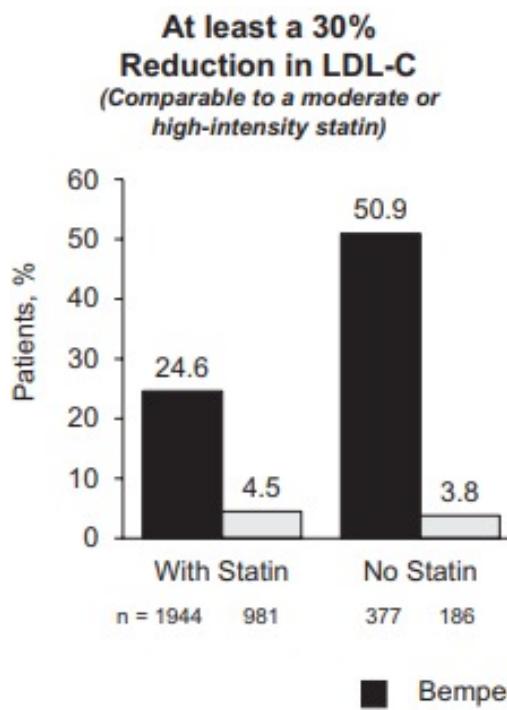
Adapted from Banach et al. JAMA Cardiol 2020 Jul 1;5(10):1-12 – supplementary material

BEMPEDOINEZUUR GEPOOLDE DATA: EFFECT OP LDL-CHOLESTEROL

A LS mean percentage change from baseline to week 12



BEHALEN STREEFDOEL 30 OF 50 % DALING LDL-CHOL MET BEMPEDOINEZUUR



Multivariable analysis of baseline variables on achieving at least a 30% reduction in low-density lipoprotein cholesterol among patients treated with bempedoic acid.

Bempedoïnezuur

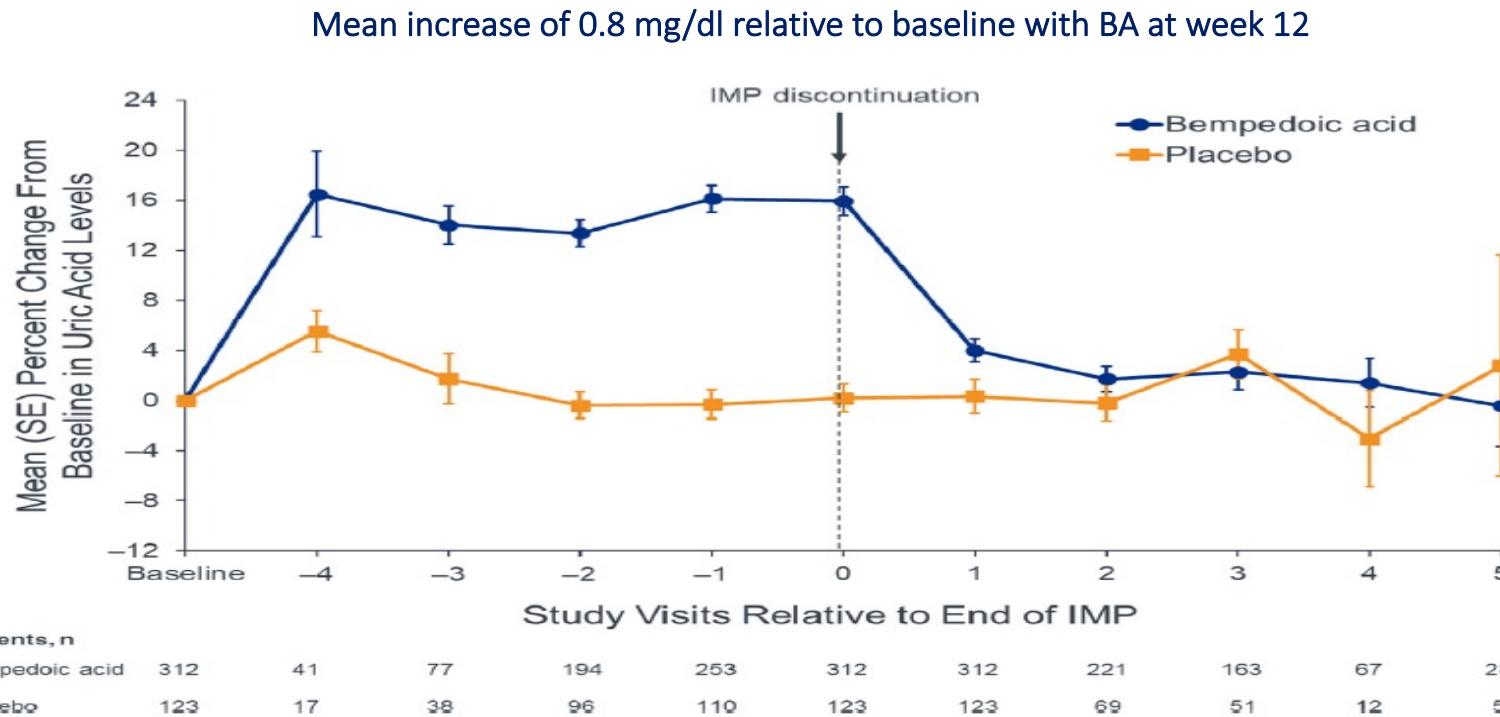
Veiligheidsgegevens

Gebruik bij specifieke populaties

BEMPEDOINEZUUR: NEVENWERKINGEN

TEAE	Bempedoïnezuur N=2424 (%)	Placebo N=1197(%)	P value
Spier gerelateerde nevenwerkingen			
Myalgie	118(4,9)	63(5,3)	0,63
Spierkrampen	89(3,7)	31(2,5)	0,09
Leverfunctiestoornissen			
Stijging ALT of AST	67(2,8)	15(1,3)	0,004
> 3 x ULN	18(0,7)	3(0,3)	0,1
Hematologische nevenwerkingen			
Daling Hb	69(2,8)	22(1,8)	0,07

BEMPEDOINEZUUR: HYPERURICEMIE EN JICHT



Toename van urinezuur en risico op jicht

11 % BA vs 3 % placebo bij pt met Ac van jicht

0,8 % BA vs 0,3 % placebo bij pt zonder Ac van jicht

BEMPEDOÏNEZUUR - VEILIGHEIDSPROFIEL

- Geen dosisaanpassing nierfunctie
- Leverfunctiestoornissen zzz
- Geen data tijdens zwangerschap
- Geen toename van risico voor diabetes of hyperglycemie
- Geen substraat CYP, wel voor organic anion transporter (OAT) 2 en 3 en organic anion transporting proteins (OATP) 1B1 and 1B3

Co-administratie van bempedoïnezuur : max 40 mg simvastatin and 40 mg pravastatin; geen dosis aanpassing voor atorvastatine and rosuvastatine

Gebruik van Nilemdo en Nustendi in de praktijk

PRAKTISCHE ASPECTEN

Nilemdo® - 180 mg bempedoinezuur (witte tablet)

Nustendi ®- vaste combinatie 180 mg BA + 10 mg ezetimibe (blauwe tablet)

1 x per dag in te nemen; geen invloed van maaltijd

Terugbetaling Af : he FH bij LDL-c ≥ 70 mg/dl of LDL-c ≥ 55 mg/dl met Ac OF bijkomende risicofactor

Bf : EAS criteria : hoog als LDL-c ≥ 70 mg/dl en zeer hoog risico als LDL-C ≥ 55 mg/dl

Kostprijs Nilemdo

- 98 co 245,45 € (voor pt 15 €)

Nieuwere molecules die LDL cholesterol verlagen PCSK9 inhibitoren

Antilichamen

alirocumab (Praluent®)

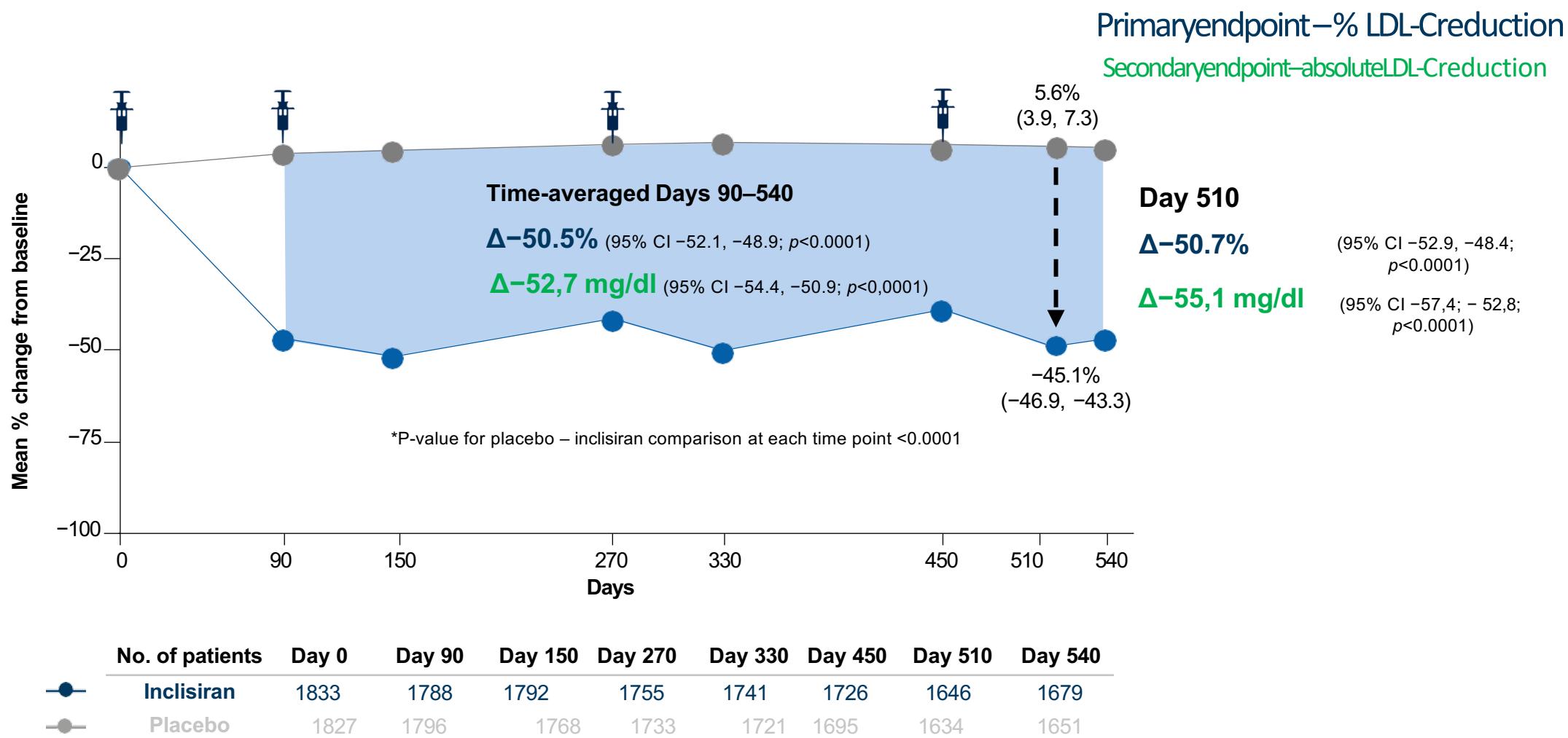
evolocumab (Repatha®)

Smi RNA

inclisiran (Leqvio®)

POOLED ANALYSE VAN ORION 9,10,11

EFFECT OP LDL-CHOLESTEROL



PCSK-9 DALING IN BEHANDELING VAN HYPERCHOLESTEROLEMIE

PCSK9-inhibitoren (AL)

alirocumab (Praluent®) en evolocumab (Repatha®)

Injectie SC om de 14 dagen

Daling LDL-cholesterol -50 tot -70 %

CVOT - risicoreductie op AMI, stroke, perifeer vasculaire events en CV gerelateerd overlijden

- Odyssey (alirocumab) HR 0,85 (0,78-0,93)
- Fourier (evolocumab) HR 0,85 (0,79-0,92)

Aangetoonde veiligheid bij zeer lage LDL-cholesterolwaarden
- Ebbinghaus trial

Enkel terugbetaald bij FH patienten

Smi-RNA tegen PCSK 9

Inclisiran (Leqvio®)

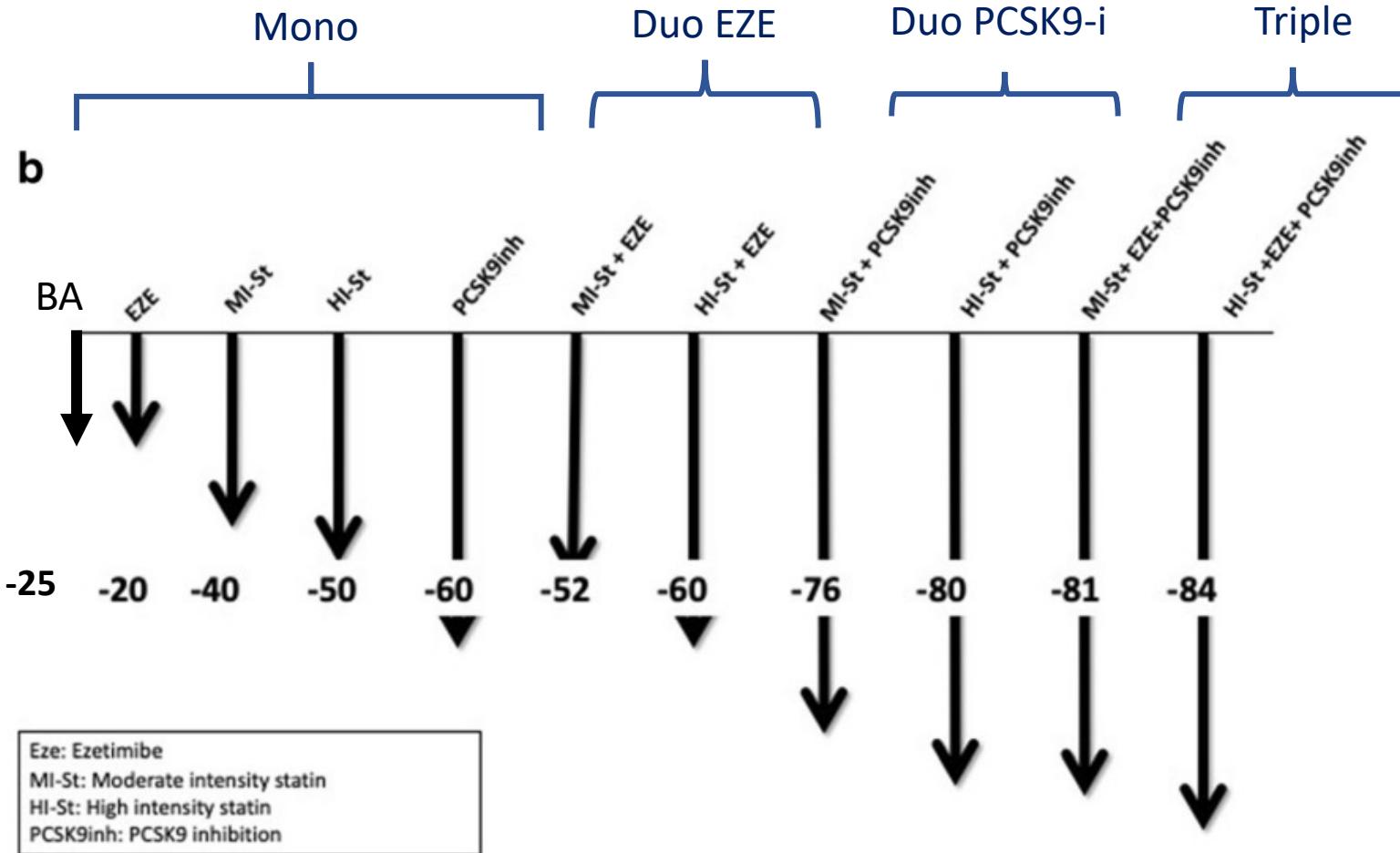
Daling LDL-cholesterol +/- 50 %

Injectie SC start, 3 maand en vervolgens om de 6 maand

Terugbetaald bij FH en secundaire preventive

LDL-cholesterol > 100 mg/dl ondanks max andere behandeling

VERWACHTE DALING IN LDL-CHOL MET HUIDIGE LIPIDENVERLAGENDE BEHANDELINGEN



AFSLUITENDE BEDENKINGEN EN BESLUIT

- Statines +/- ezetimibe blijven hoekstenen in behandeling van patiënten met een (matig), hoog en zeer hoog CV risico
- Bempedoïnezuur is terugbetaald bij personen met onvoldoende controle van de lipiden ondanks statine of statine intolerantie EN hoog/zeer hoog risico
 - een significante bijkomende daling van ≈17 % bovenop statine en ≈28 % bij afwezigheid van statinegebruik
 - Gunstig nevenwerkingsprofiel op myopathie en metabole parameters, verhoogd risico op jicht en stijging urinezuur
- PCSK-9 inhibitoren
 - Zeer hoog risicotatienten
 - Niet ter vervanging van statine , wel te gebruiken on top van statines!!