

Update: les hypolipémiants

Prof David Nanchen

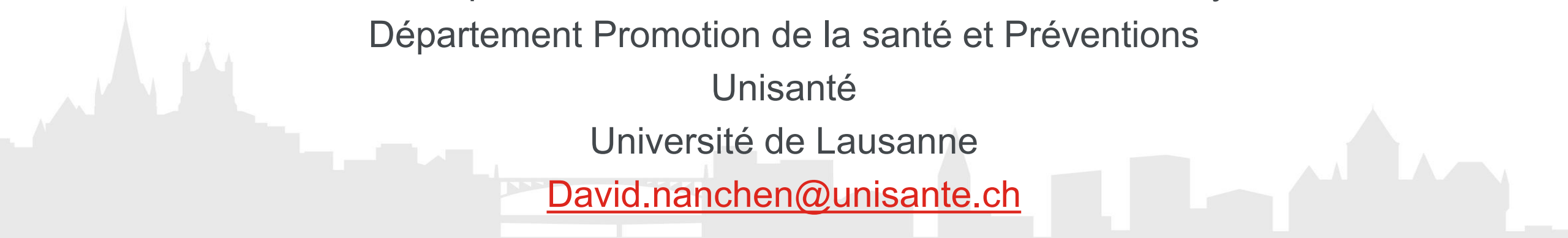
Consultation de prévention cardiovasculaire - cholestérol et style de vie

Département Promotion de la santé et Préventions

Unisanté

Université de Lausanne

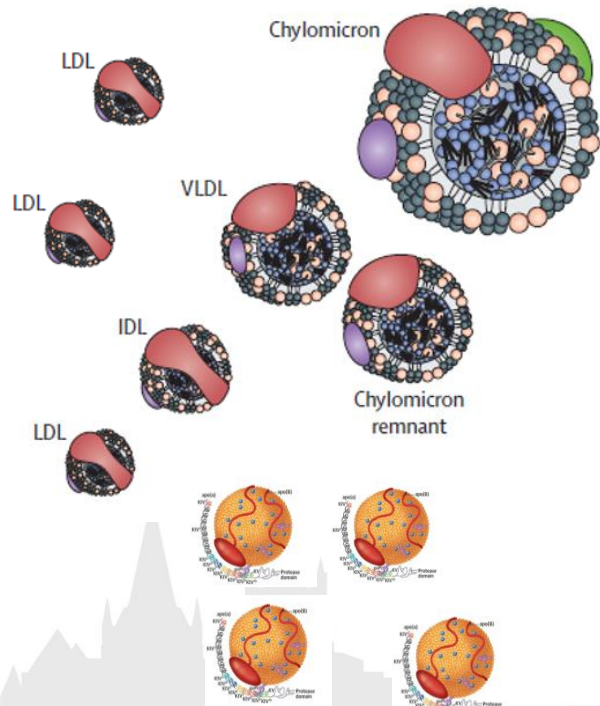
David.nanchen@unisante.ch

A light gray silhouette of a city skyline, featuring various building shapes and a bridge, spans the bottom of the slide.

**Low density lipoprotein
(LDL)-cholestérol**

Triglycérides

Lipoprotéine (a)



Athérosclérose

Statines 1994

Ezetimibe 2015

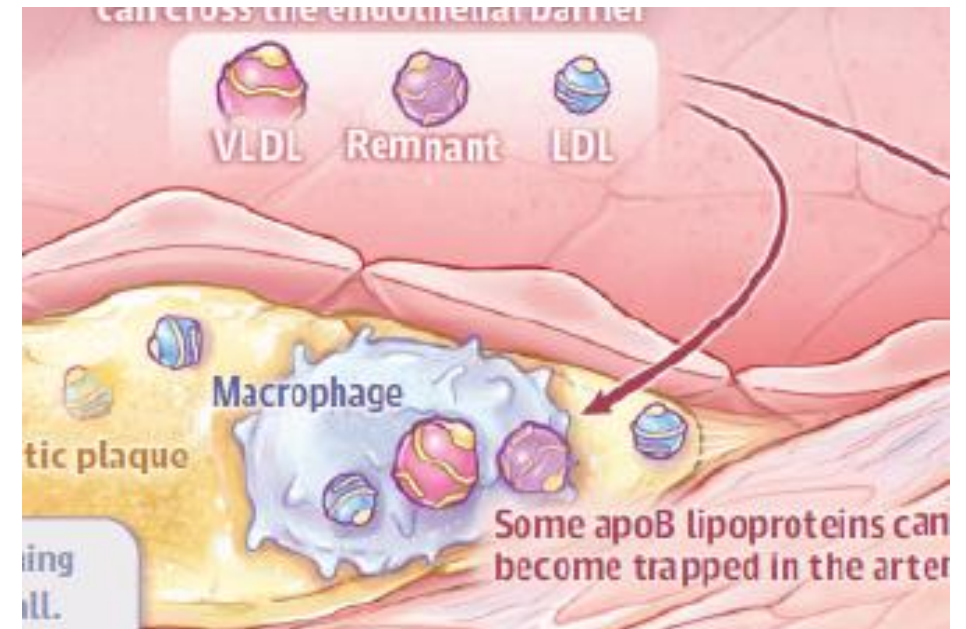
PCSK9i 2017 et 2018

Ac bempedoic 2023

Icosapent ethyl 2019

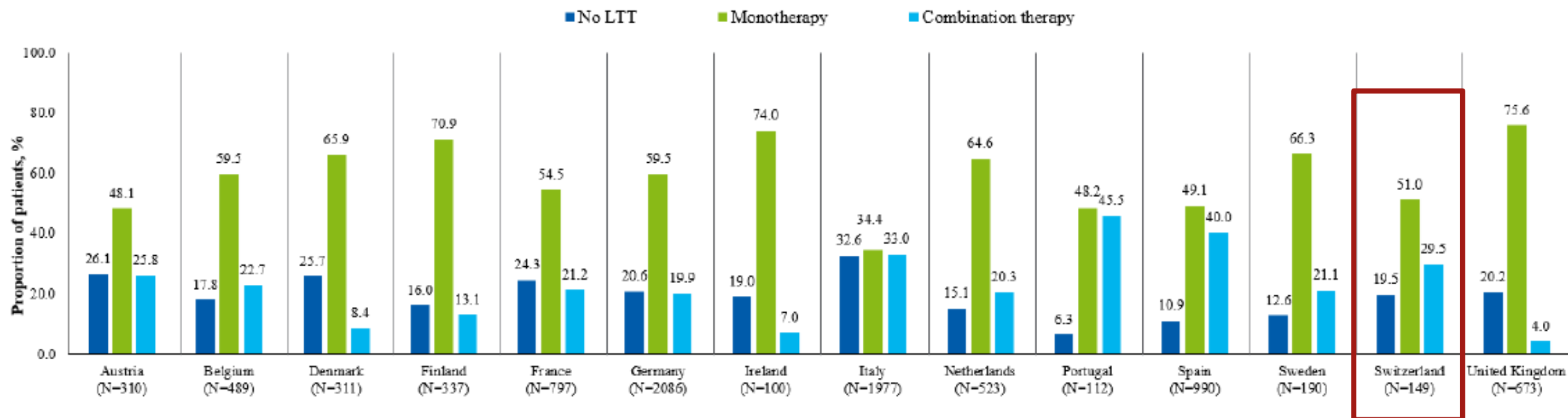
Pelacarsen 2025 ?

Olpasiran 2026 ?



En Suisse en 2020-21, 1/5 des patients à haut risque cardiovasculaire ne prennent pas de médicaments pour le cholestérol

N= 9044 (mean age:65 years; 72% male)



Six families of lipid-lowering drugs in 2023 in Switzerland

Year	Name	Lipid lowering	Route	Cost /year
1987	Statines Rosuvastatin Crestor® Atorvastatin Sortis®	40-50% LDL-c	Oral, 1 cp 1x/day	280.- CHF
2002	Ezetimibe Ezetrol®	20% LDL-c	Oral, 1 cp 1x/day	310.- CHF
2021	Acide Bempedoic Nilemdo® ou Nustendi® avec ezetimibe	20% LDL-c	Oral, 1 cp 1x/day	1000.- CHF
2023	Fatty acid EPA Icosapent ethyl Vazkepa®	20% Triglycérides	Oral 2 caps, 2x/day	unknown
2016	PCSK9i Monoclonal AB Evolocumab Praluent® Alirocumab Rephata®	50-60% LDL-c	S/c, 2 inj/month	5'200.- CHF
2021	PCSK9i small interfering RNA Inclisiran Leqvio®	40% LDL-c	S/c, 2 inj/year	5'000.- CHF

Les statines

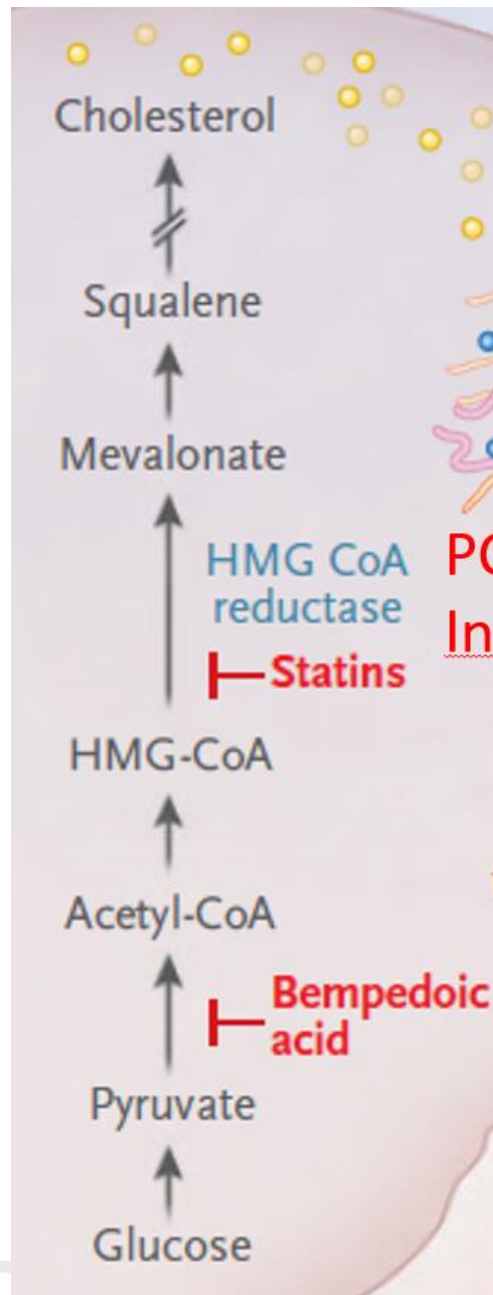
1^{er} choix

Efficacité cardiovasculaire
démontrée en prévention
primaire et secondaire

Sécurité au long cours

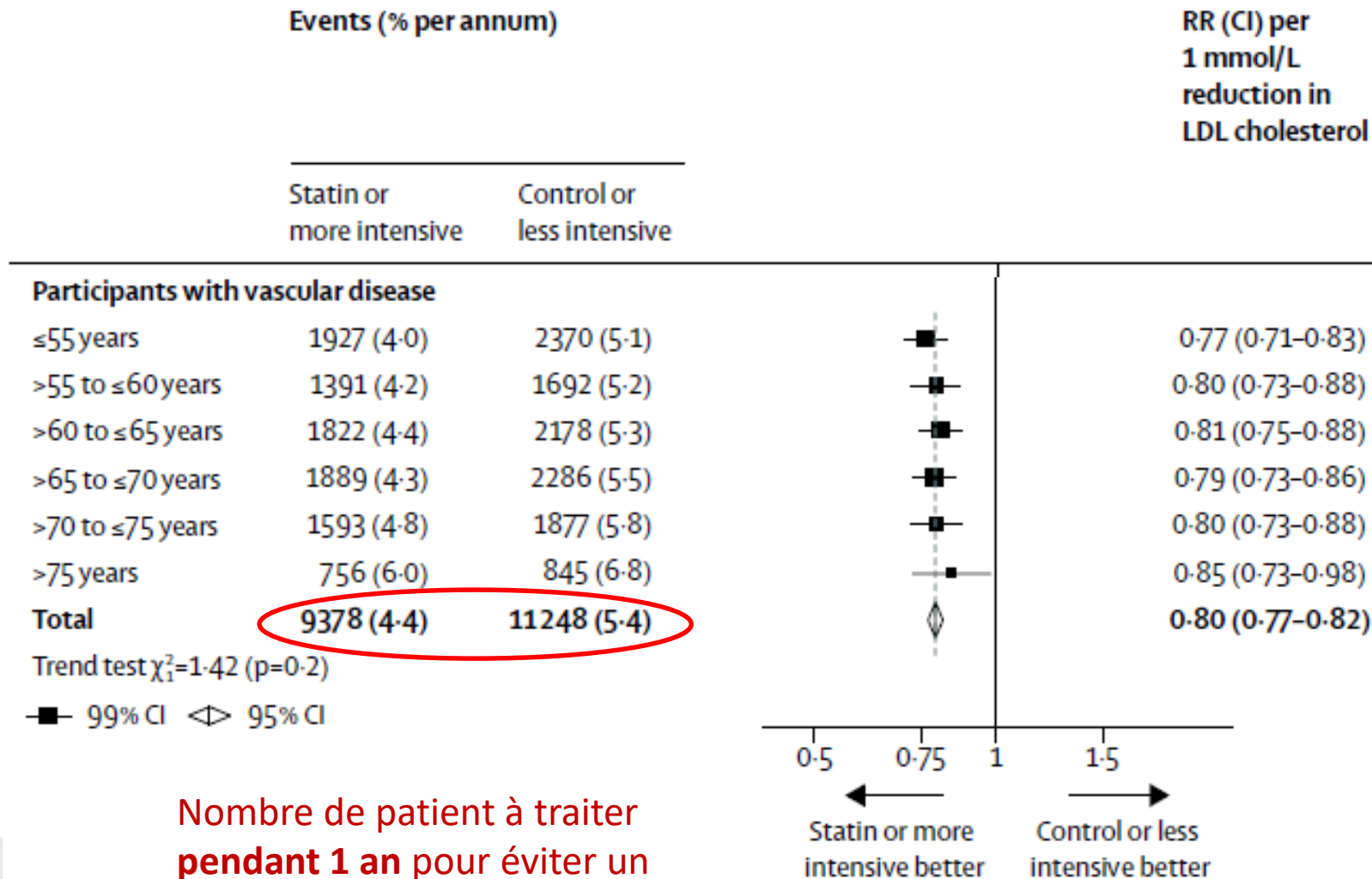
Per os 1x/j

Faible coût



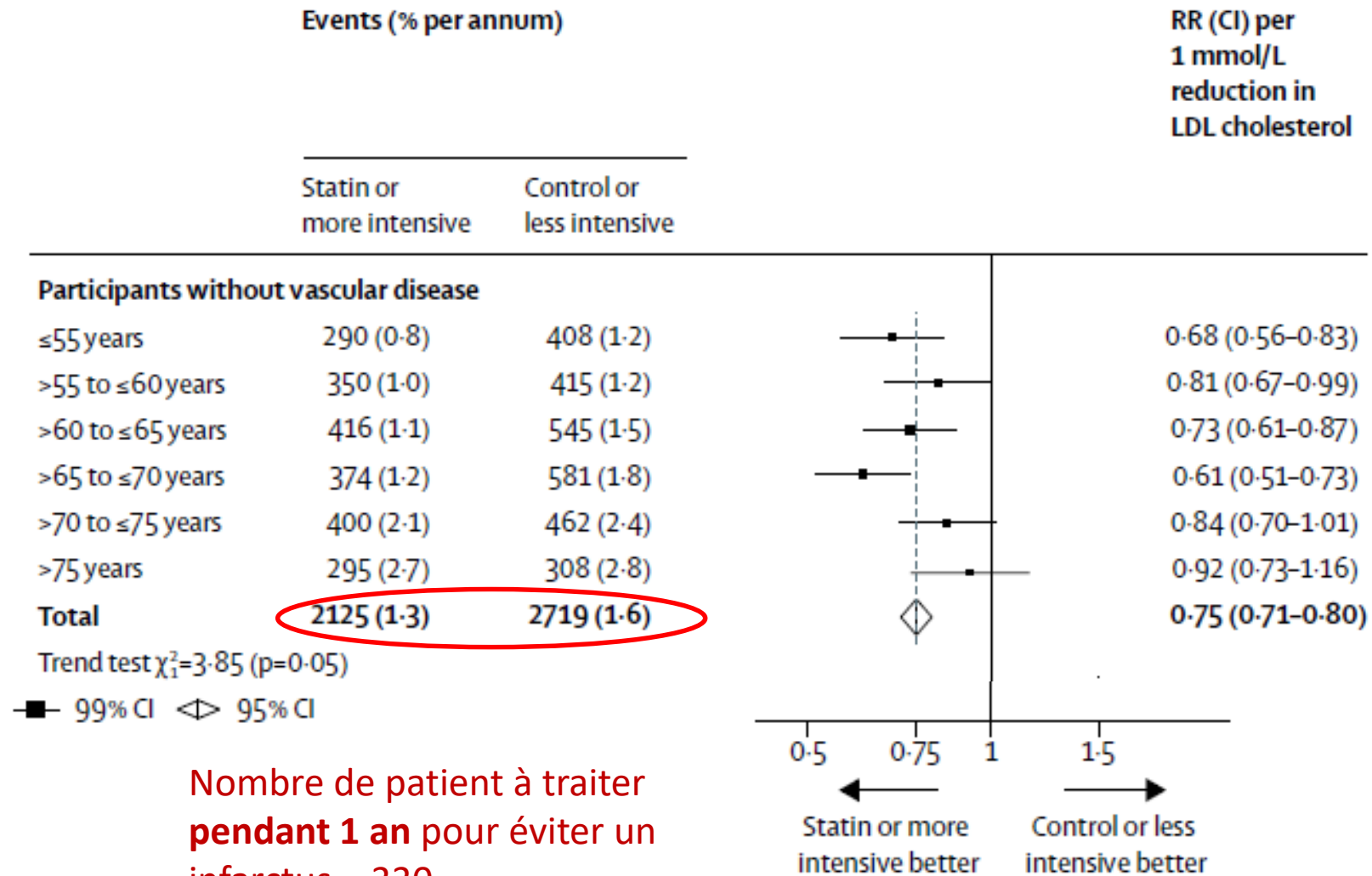
- 22 randomised trials
statins vs
placebo/control
 - LDL-c differences at
one year 1.08
mmol/L
- 4.9 years of follow-up
- 14 483 participants
older than 75 years
- Evidence de 1994 (4S)
2016 (Hope-3)

Statines: Réduction des évènements cardiovasculaires chez les patients avec maladie cardiovasculaire



Nombre de patient à traiter
pendant 1 an pour éviter un
infarctus = 100

Statines Réduction des événements cardiovasculaires chez les patients sans maladie cardiovasculaire



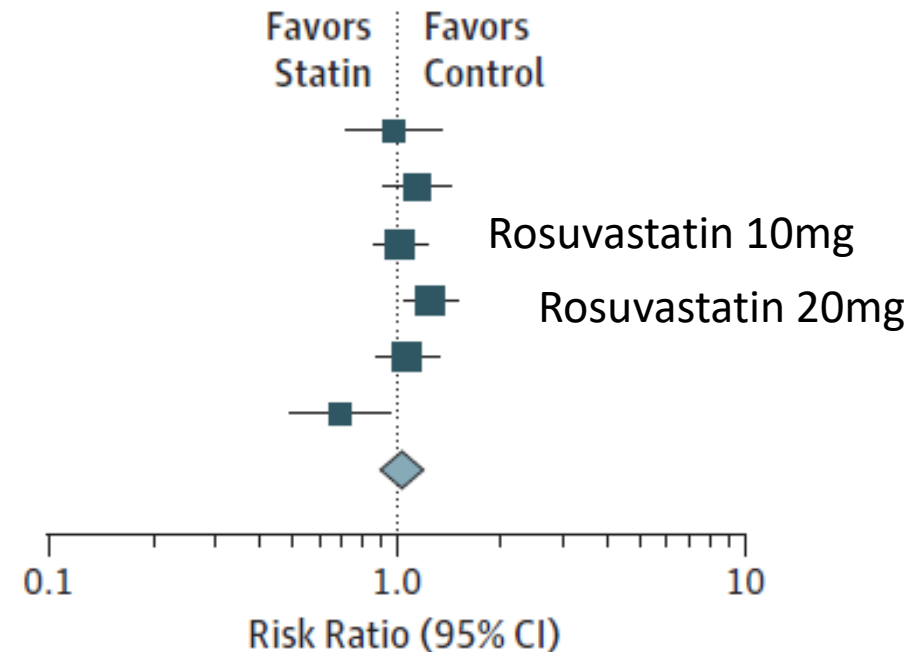
Nombre de patient à traiter
pendant 1 an pour éviter un
infarctus = 330

Incidence de diabète et statines en prévention primaire

6 essais cliniques, **durée moyenne de 3 ans**
60'000 patients

Study	Follow-up, y
AFCAPS/TexCAPS, ¹⁹ 1998	5
ASCOT-LLA, ²⁰ 2003	3
HOPE-3, ¹⁴ 2016	6
JUPITER, ²⁹ 2008	2
MEGA, ³¹ 2006	5
WOSCOPS, ³⁵ 1995	5
Total (95% CI)	

Heterogeneity: $\tau^2 = 0.02$; $\chi^2_5 = 10.46$, ($P = .06$)
Test for overall effect: $Z = 0.64$ ($P = .52$)

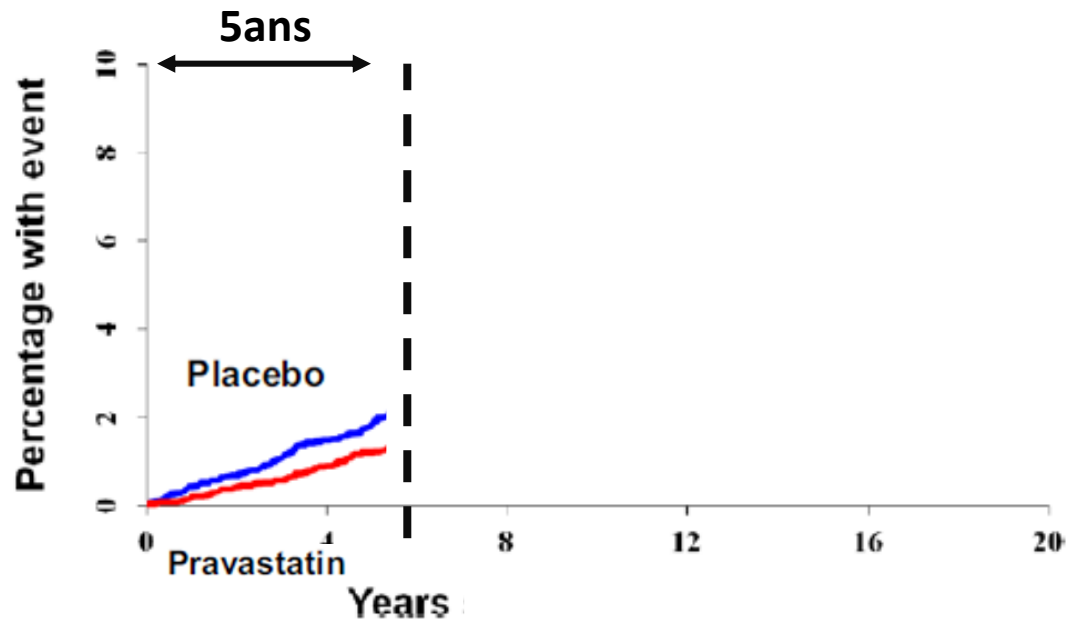


Sécurité à 20 ans des statines

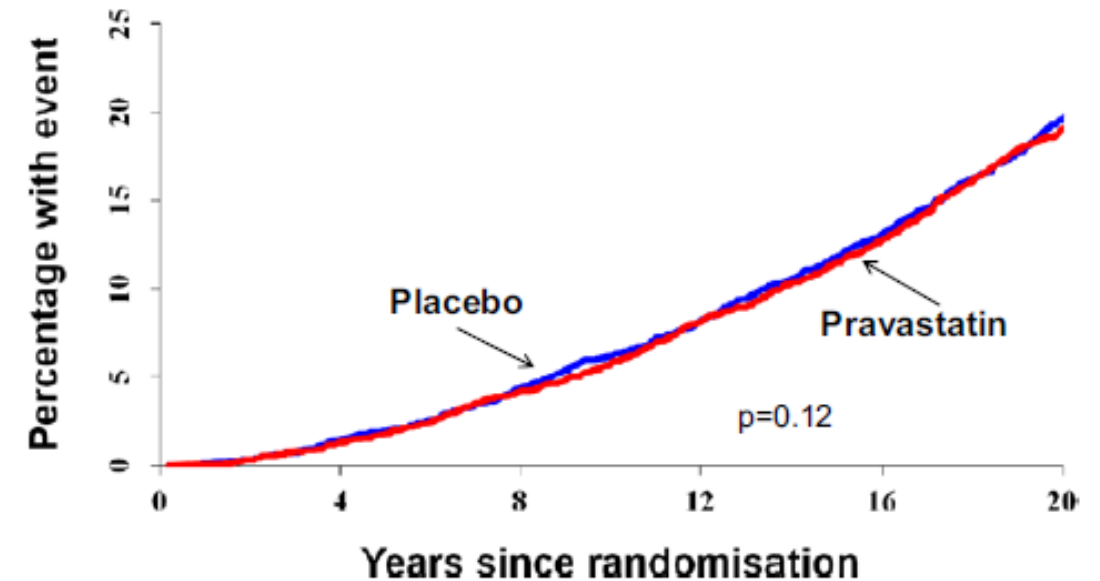
Etude WOSCOP (1995)

6500 hommes à risque **en prévention primaire** âgés de 45-65 ans

Évènements coronariens



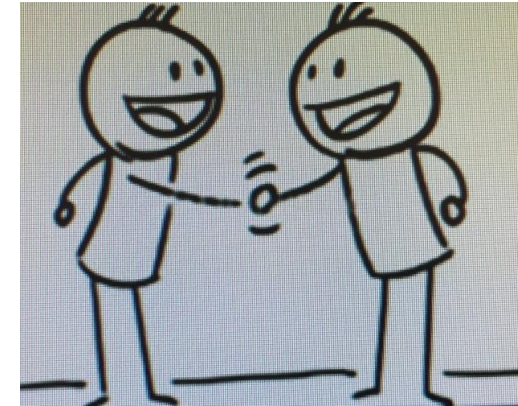
Maladies non cardiovasculaires -cancer



Management de l'intolérance aux statines

douleurs musculaires associées aux statines

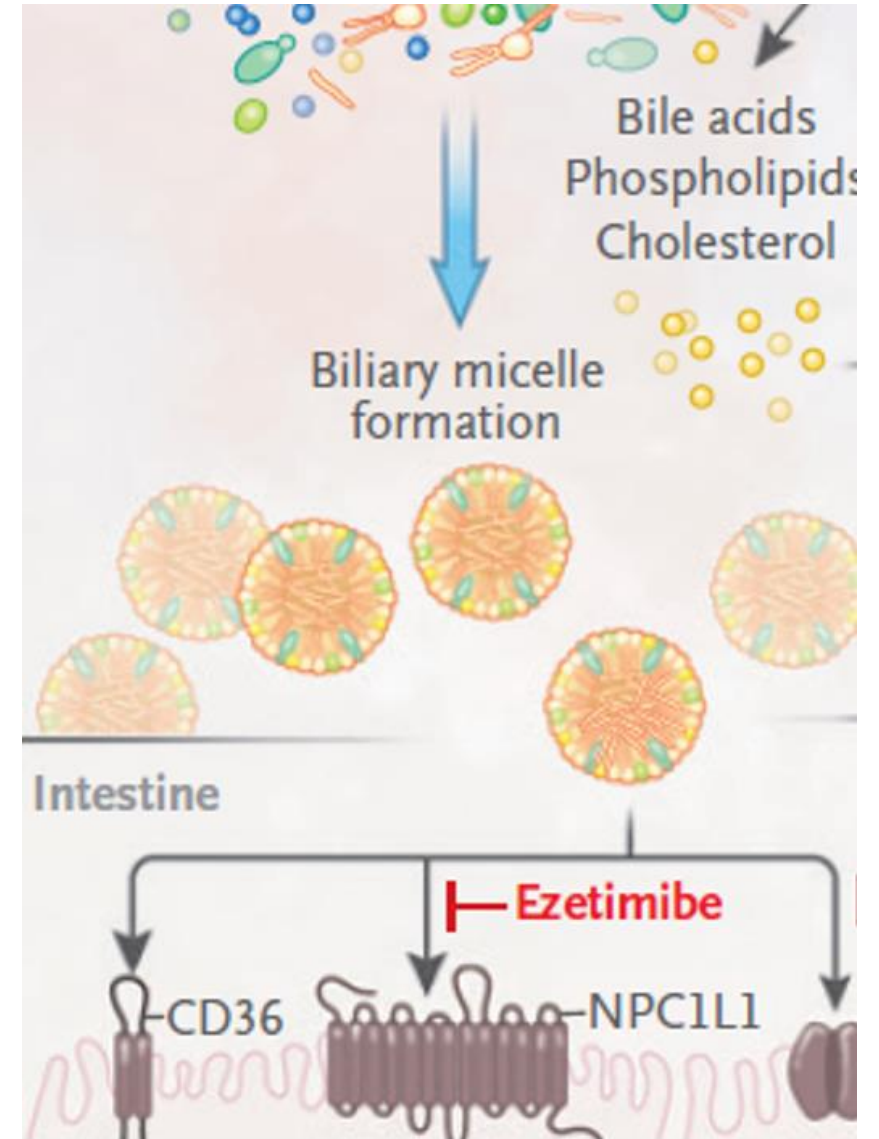
- Education, prévoir du temps
- **Expliquer** le bénéfice cardiovasculaire des statines
- **Rassurer** sur l'absence d'atteinte d'organe, phénomène transitoire
- Soutien, suivi "je veux vous revoir"



- **Ré-essayer une autre statine**
- Petite dose, prise alternée
- par expl Rosuva 5 mg, 2 fois/sem
- **Montrer la baisse du LDL-c**

Ezetimibe en deuxième ligne ou en combinaison pour intensifier la baisse du LDL-c

Efficacité cardiovasculaire démontrée en
prévention secondaire
Profil de sécurité semble excellent au long
cours
Per os 1x/j
Faible coût
Baisse du LDL-c plus faible



Clinical case 1: 58 years old healthy men

- Non smoker
- Elevated cholesterol found 10 years earlier
- Family history : peripheral artery disease at 55 years old in her mother
- Atorvastatin 20 mg/j
- Rosuvastatin 10mg/j
- Ezetimibe 10mg/j
- BMI 26 kg/m², BP 132/73 mmHg
- Labo 18.03.2021
 - LDL 3.3 mmol/l**
 - HDL 1.9 mmol/l
 - TG 1.3 mmol/l
 - Chol 5.2 mmol/l
 - Lp(a) 46 nmol/l

Variant pathogène sur le LDLR :
c.313+5G>A ; intron 3

Benefices to reduce LDL from 3.3 to 2.7 mmol (20%) ?

Clinical case 2: 67 years old women

- NSTEMI 2 years ago
- Aspirin
- Ezetimibe 10 mg
- A essayé Atorvastatin 40 mg et rosuvastatin 10 mg
- Systolic blood pressure 128 mmHg
- Stopped smoking since 2 years
- BMI 28 kg/m²
- History of polyarthralgia

Laboratory

Cholestérol, mmol/l	4.7
HDL, mmol/l	0.9
Triglycérides, mmol/l	3.2
LDL-c, mmol/l	2.3
HbA1c, %	5.7
Uric acid, umol/l (N<360)	440
Lp(a), nmol/l (N<75)	157

Benefices to reduce LDL from 2.3 to 1.3 mmol (50%) ?

Expected benefits with intensification of lipid-lowering treatment

Clinical case 1: 58 years old healthy men

LDL cholesterol 3.3 mmol/L



0.6 mmol/l
lower LDL-c

LDL-c reduction to 2.7 mmol/L

Estimated 5-years cardiovascular
risk = 10%



12% relative
risk reduction over 5 years

5-years cardiovascular risk
reduced to 8.8%

Clinical case 2: 67 years old women

LDL cholesterol 2.3 mmol/L



1.0 mmol/l
lower LDL-c

LDL-c reduction to 1.3 mmol/L

Estimated 5-years cardiovascular
risk = 15%



20% relative
risk reduction over 5 years

5-years cardiovascular risk
reduced to 12%

Limitation du remboursement en 2023

- inhibiteurs PCSK9 siRNA : Inclisiran Leqvio®
- inhibiteurs PCSK9 Ac monoclonaux : Alirocumab Praluent® ou Evolocumab Rephata®
- acide bempedoïque : Nilemdo® ou Nustendi® avec ezetimibe

- Dose maximale de statine = essai de 2 statines différentes
- Ou
- Intolérance complète à au moins deux statines

Patients avec maladie cardiovasculaire

- LDL-c > 1.8 mmol/l

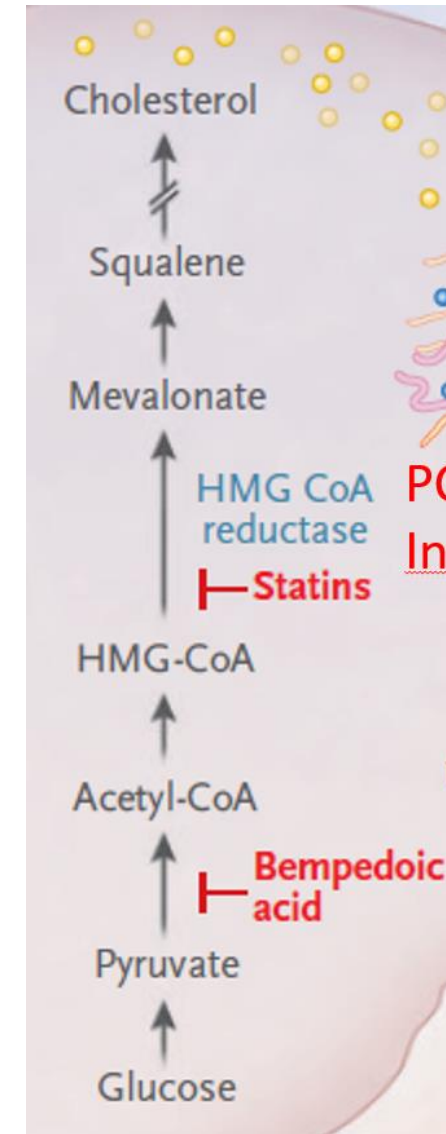
Patients avec hypercholestérolémie familiale en prévention primaire

- LDL-c > 2.6 mmol/l

Acide Bempedoic

En 3ème ligne ou en combinaison pour intensifier la baisse du LDL-c

- Pro-drug: pas associé aux douleurs musculaires
- Efficacité cardiovasculaire démontrée chez les **intolérants aux statines**
- Attention aux effets indésirables lié à l'acide urique
- Combinaison impossible avec PCSK9i pour raisons assécurologique
- Reste bien plus cher qu'une statine



Ac Bempedoic, 3 ans de suivi en moyenne

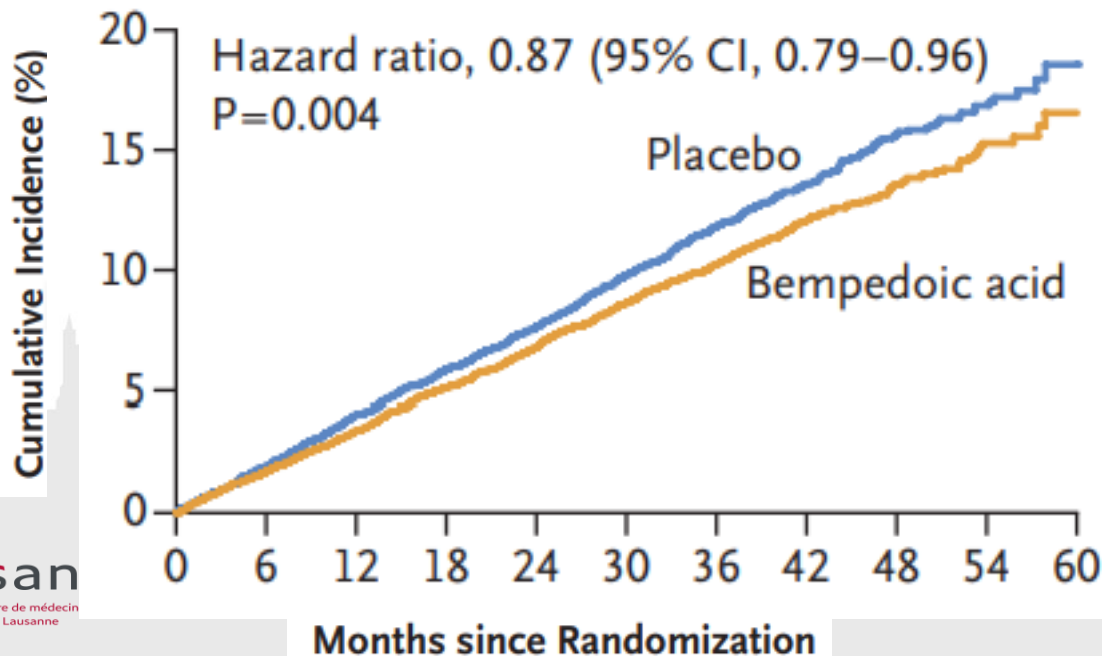
N=13970, 48% femmes !

Patients intolérants aux statines, 22% avec low-dose statine, 11% avec ezetimibe

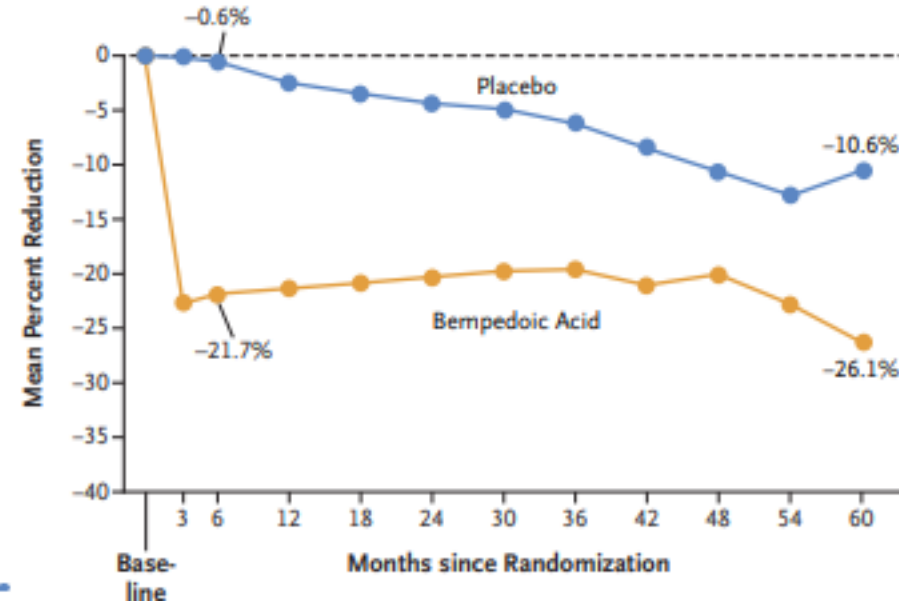
Principalement en prévention secondaire (70%)

3.6 mmol/l

Événements cardiovasculaires
(avec revascularization coronaire)



A LDL Cholesterol Level



3.2 mmol/l

2.6 mmol/l

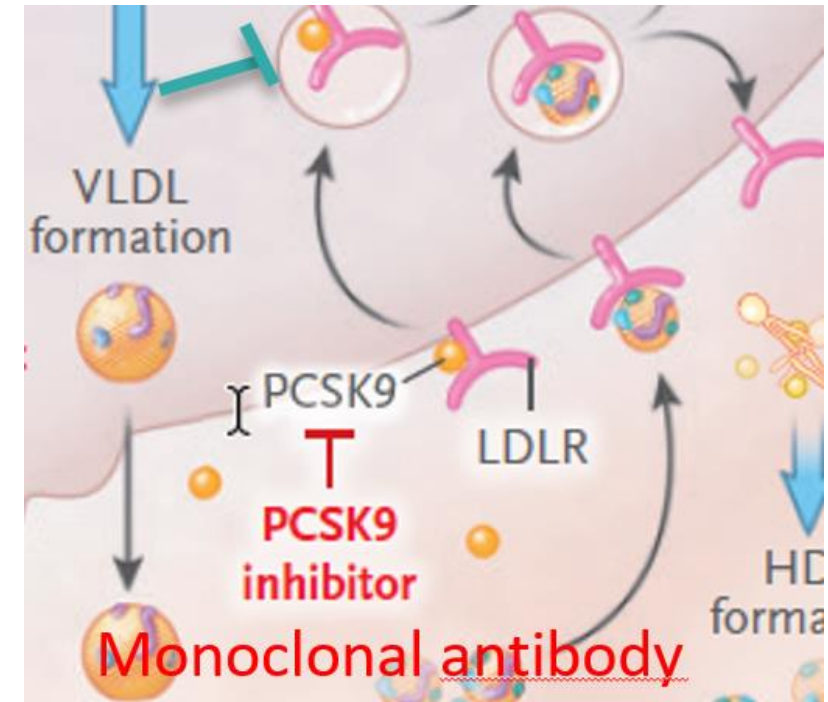
Ac Bempedoic, effets indésirables

Table 3. Investigator-Reported Adverse Events and Laboratory Safety-Related Findings in the Safety Population.*

Event	Bempedoic Acid (N = 7001)	Placebo (N = 6964)
Myalgia — no. (%)	393 (5.6)	471 (6.8)
Discontinuation of the trial regimen because of myalgia — no. (%)	124 (1.8)	129 (1.9)
New-onset diabetes in patients without diabetes at base- line — no./total no. (%)	621/3856 (16.1)	640/3740 (17.1)
New-onset diabetes in patients with prediabetes at base- line — no./total no. (%)†	569/2918 (19.5)	586/2877 (20.4)
Renal impairment — no. (%)	802 (11.5)	599 (8.6)
Hyperuricemia	763 (10.9)	393 (5.6)
Gout	215 (3.1)	143 (2.1)
Cholelithiasis	152 (2.2)	81 (1.2)

Inhibiteurs du PCSK9 Anticorps monoclonaux en troisième ligne ou en combinaison pour intensifier la baisse du LDL-c

- Efficacité cardiovasculaire démontrée en prévention secondaire
- Profil de sécurité et tolérance semble excellent à 7 ans
- Injection s/c chaque 2 semaine
- Frigo
- Prix limite la prescription



19

Alirocumab en plus de statines à haute intensité après un syndrome coronarien aigu

19'000 patients âge 58 ans

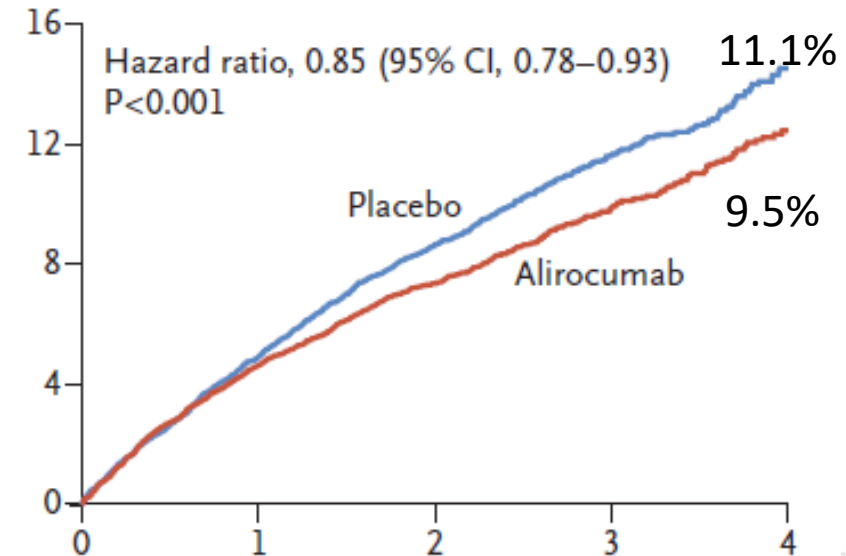
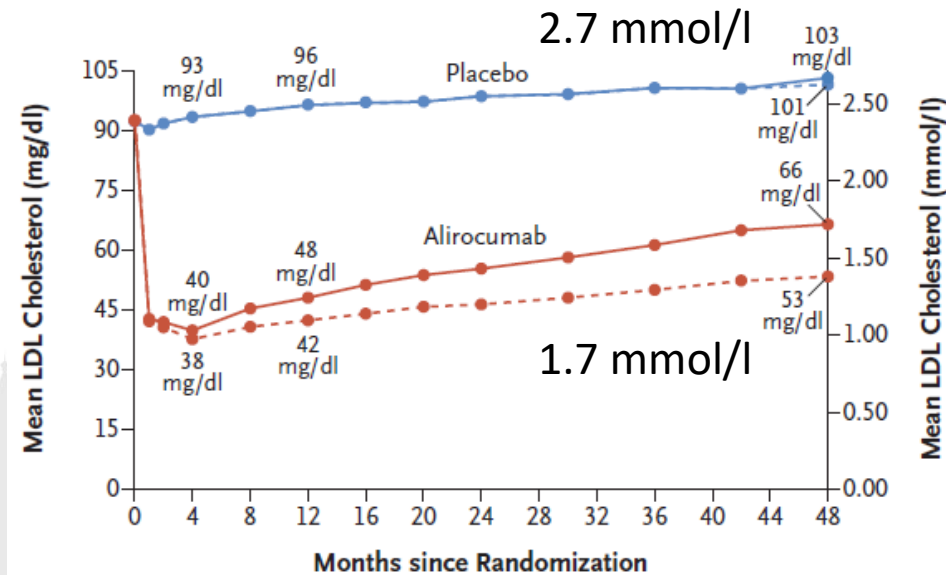
Statines haute dose: 89% maintenu durant le suivi

29% Diabetes

4% avec artériopathie périphérique

Suivi 2.8 ans (minimum 2 ans et 44% avec plus de 3 ans)

Evénements cardiovasculaires
(sans revascularisation coronaire)



Inclisiran: small interfering RNA

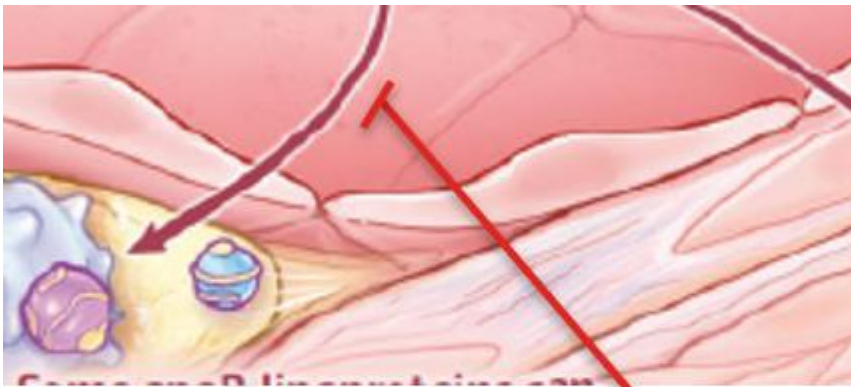
En 3-4^{ème} ligne ou en combinaison pour intensifier la baisse du LDL-c

- Pas encore d'évidence de bénéfice cardiovasculaire
- Baisse du LDL-c pourrait être variable
- Profil de sécurité semble excellent à 3-4 ans
- 2 injection par an !



Vazkepa = 998 mg EPA, icosapent éthyl

En 2-3^{ème} ligne, chez les patients sous statines avec hypertriglycémie



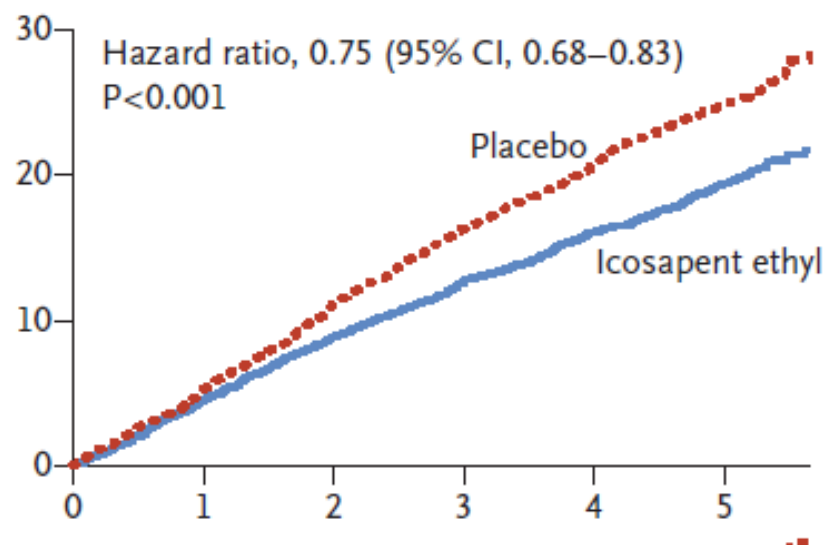
EPA

- Bénéfice cardiovasculaire démontré, mais controversé
- Attention effets indésirables
 - fibrillation auriculaire
 - saignements, si avec anti-agrégants ou anticoagulants
- **2 capsules, 2x/j**

Oméga-3 fortement dosé pour la prévention ?

Reduce-it

D. L. Bhatt, et al. N Engl J Med 2019

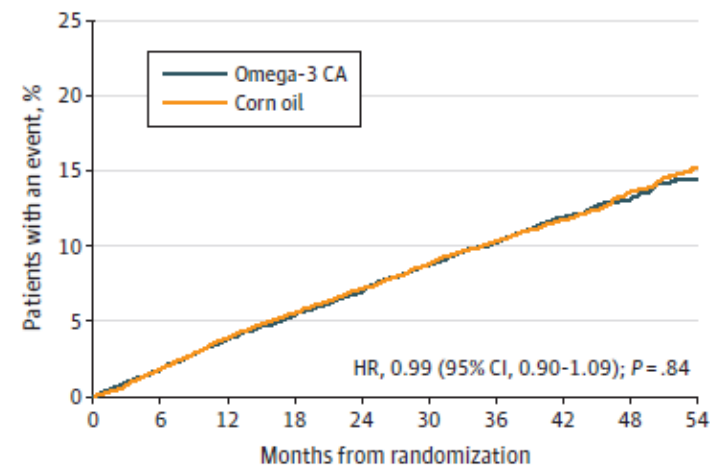


REDUCE-IT	Oméga-3 • Icosapent éthyl (2 g 2 x/j)
	Placebo • Huile minérale (2 g 2 x/j)

Strength

S. J. Nicholls, et al. Jama 2020

9



STRENGTH	Oméga-3 • Acide eicosapentaénoïque + acide docosahexaénoïque (4 g 1 x/j)
	Placebo • Huile de maïs (4 g 1 x/j)

Indications limitées SwissMedic en 2023

- Icosapent ethyl Vazkepa®

**Patients avec maladie
cardiovasculaire**

Prévention primaire

**Patients avec diabètes et facteur de
risque cardiovasculaire**

- Utiliser une statine
- et
- Triglycérides > 1.7 mmol/L

Conclusions

- Passer d'une stratégie de « statine haute intensité » à « haute intensité d' hypolipémiant »
 - faire mieux si:
 - LDL-c > 2.6 mmol/l en prévention secondaire
 - LDL-c > 5 mmol/l en prévention primaire
- Le bénéfice cardiovasculaire d'un hypolipémiant dépend
 - du **risque** cardiovasculaire du patient
 - de la **baisse** obtenue du LDL-cholestérol
 - de l'adhérence au traitement **au long cours**
 - Mais ne semble pas dépendre de la molécule utilisée

Merci pour votre attention



Unisanté

**Consultation de prévention cardiovasculaire
cholestérol et style de vie**

David.Nanchen@unisante.ch

Six families of lipid-lowering drugs in 2023 in Switzerland

Year	Name	LDL-c lowering	Evidence from RCT placebo-controlled for cardiovascular risk reduction	Route	Side effects	Cost /year
1987	Statines Rosuvastatin Crestor® Atorvastatin Sortis®	40-50%	Primary and secondary prevention (1994)	Oral 1 cp 1x/day	Myalgias (5%-10%)	280.- CHF
2002	Ezetimibe Ezetrol®	20%	Secondary prevention using statins (2015)	Oral 1 cp 1x/day	Myalgias (2%-3%)	310.- CHF
2016	PCSK9i Monoclonal AB Evolocumab Praluent® Alirocumab Rephata®	50-60%	Secondary prevention using statins (2017-2018)	S/c 2x/ month	Injection site erythema (5%-10%)	5'200.- CHF
2021	PCSK9i small interfering RNA Inclisiran Leqvio®	40%	RCT ongoing	S/c 2x/year	Injection site reaction (2%-4%)	5'000.- CHF
2021	Acide Bempedoic Nilemdo® ou Nustendi® avec ezetimibe	20%	Statin intolerance (2023)	Oral 1 cp 1x/j	Elévation de l'acide urique et goutte	1000.- CHF
2023	Fatty acid EPA Icosapent ethyl Vazkepa®	Triglycérides 20% baisse	Diabetes or Secondary prevention using statins and moderate triglycerides (2019)	Oral 2 caps 2x/j	Saignements Fibrillation auriculaire	Remboursement in negotiation

En Suisse : recommandations du GSLA basée sur les 2019 et 2021 ESC/EAS guidelines

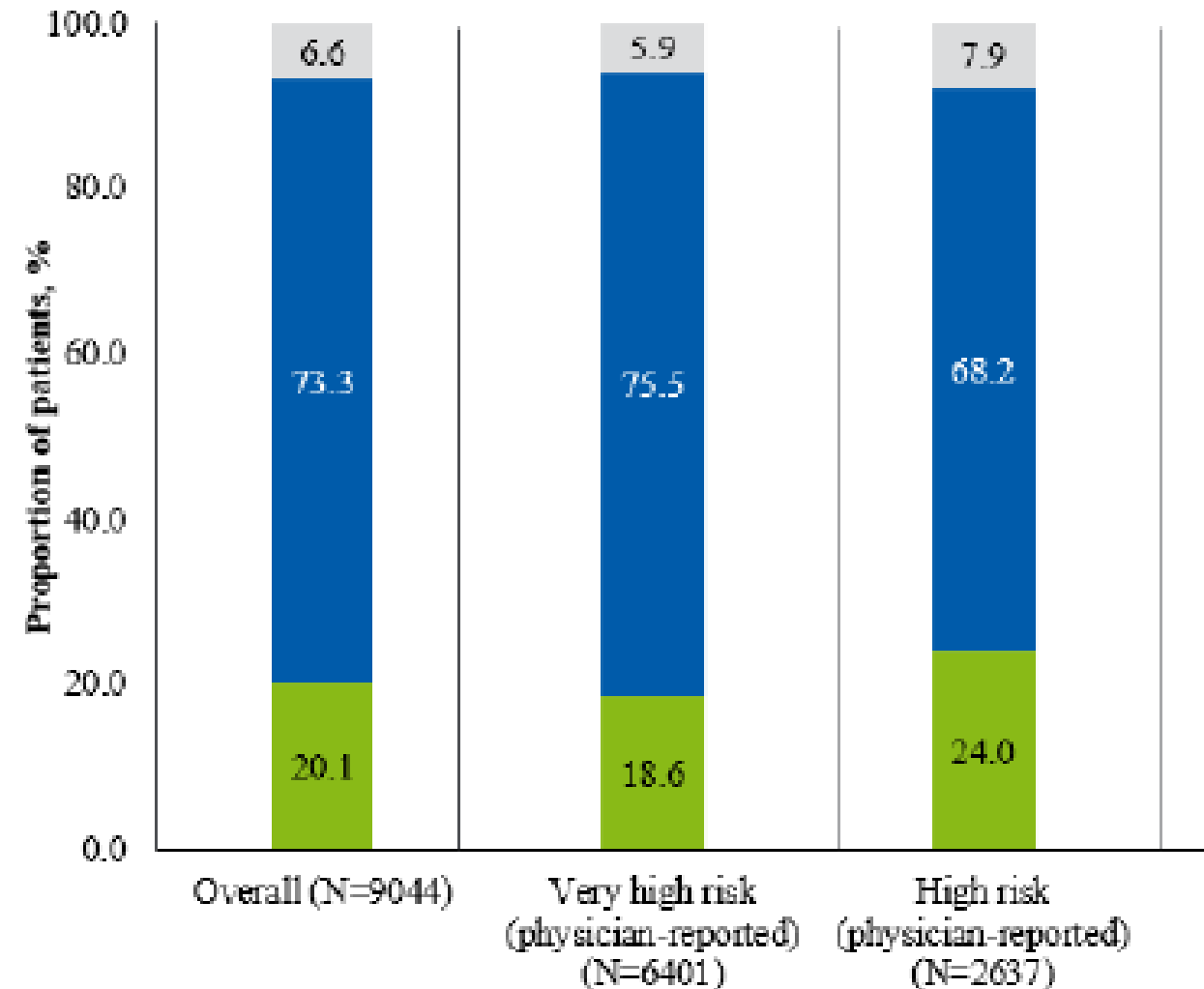
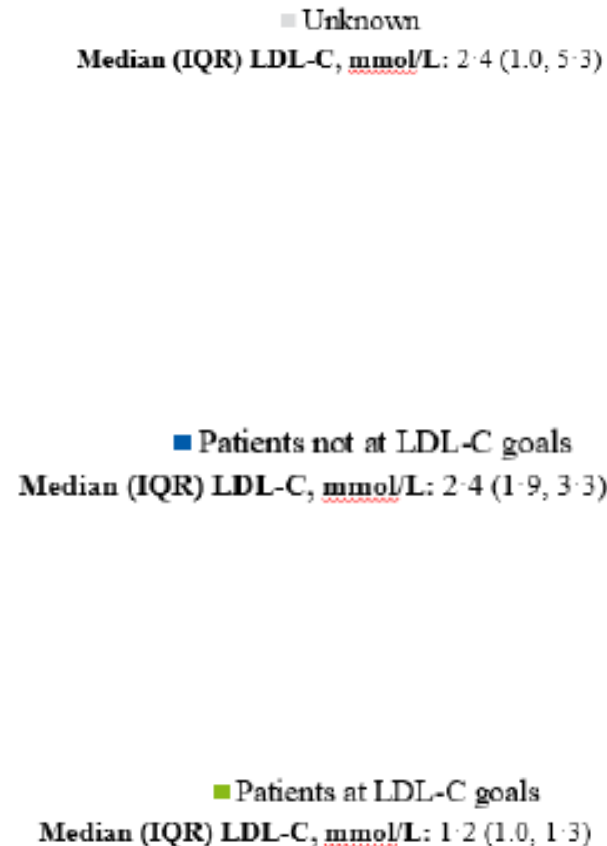


- Patients à risque élevé: LDL < 1.8 mmol/l
- Risque sur 10 ans $\geq 20\%$
- Hypercholestérolémie familiale
- Patients à risque très élevé: LDL < 1.4 mmol/l
- Maladie cardiovasculaire

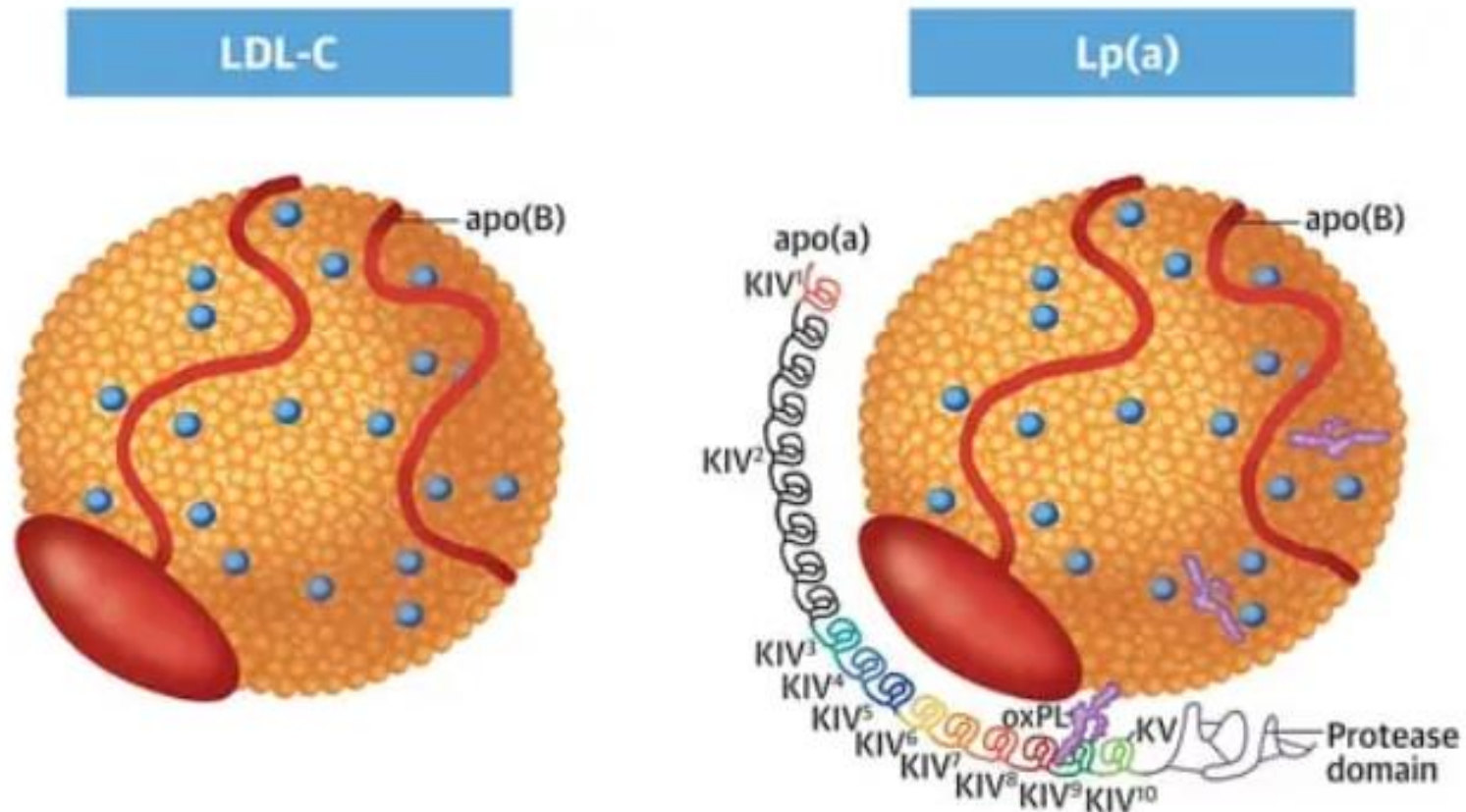
In 2020-2021, 80% of high- and very high-risk patients failed to achieve 2019 ESC/EAS guidelines' LDL-C goals

N= 9044
mean age 65 years
72% male

Observational study
patients at high
or very high CV risk
between 2020–2021
across primary and
secondary care
settings
in 14 European
countries



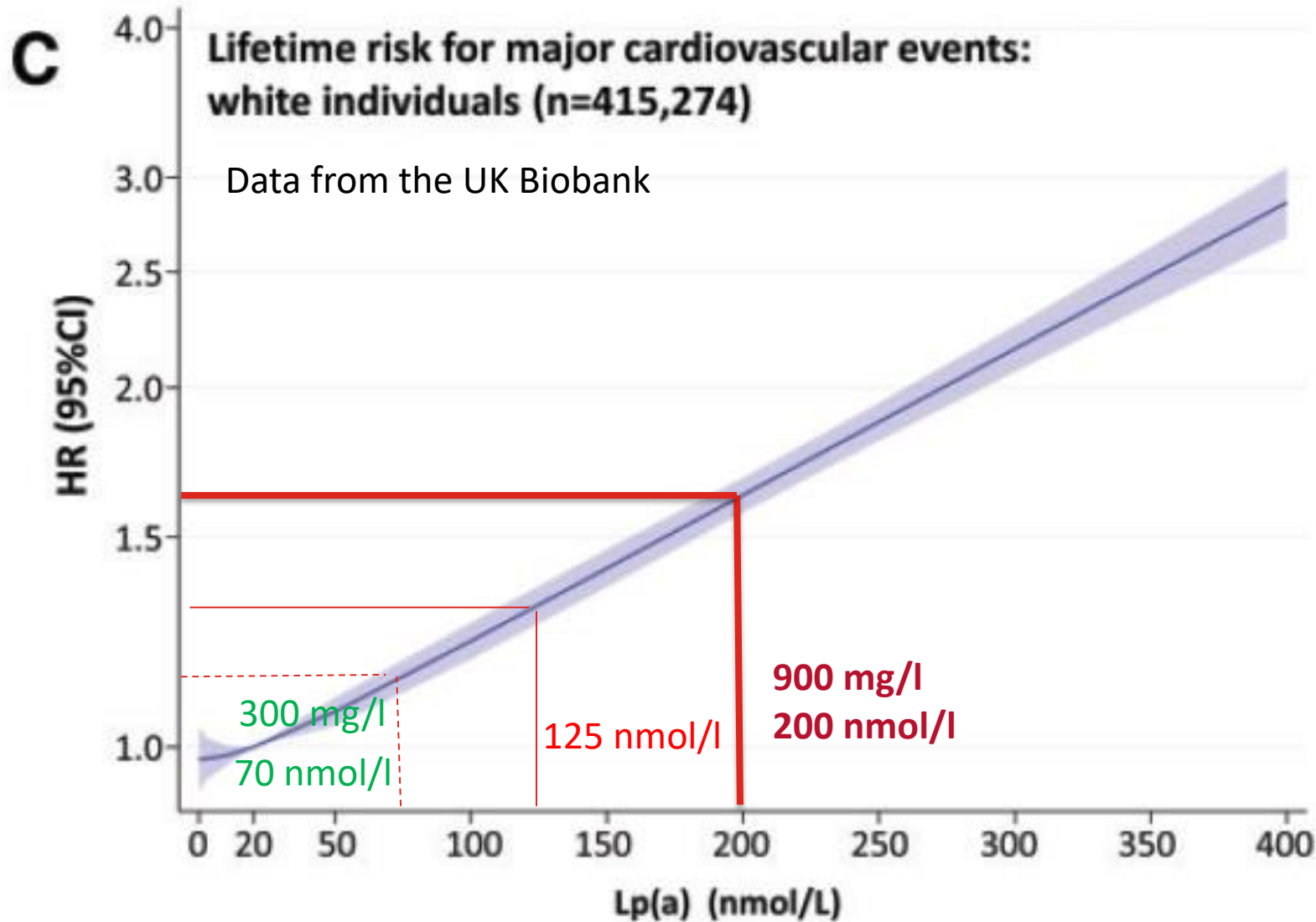
Lp(a) is similar to LDL-c but highly determined by genetics



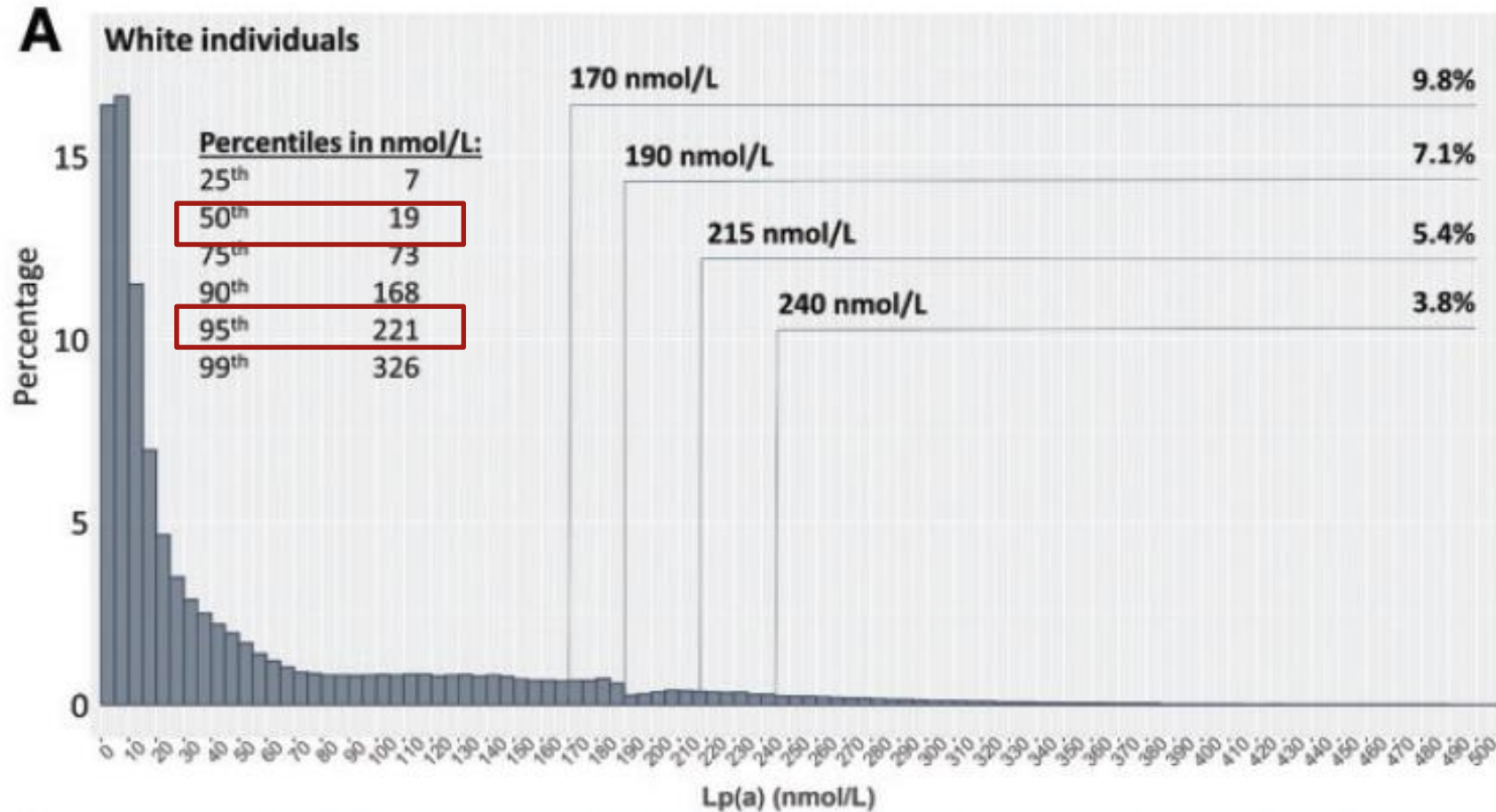
Similar to plasminogen

Tsimikas et al. JACC 2017

Risque cardiovasculaire « à vie » par rapport à la médiane (20 nmol/l)



Measured in nmol/l = particule number
alternatively mg/l = mass



L'hypercholestérolémie familiale

Prevalence 1/200 = 0.5%

LDL-c > 4.9 mmol/l

ET

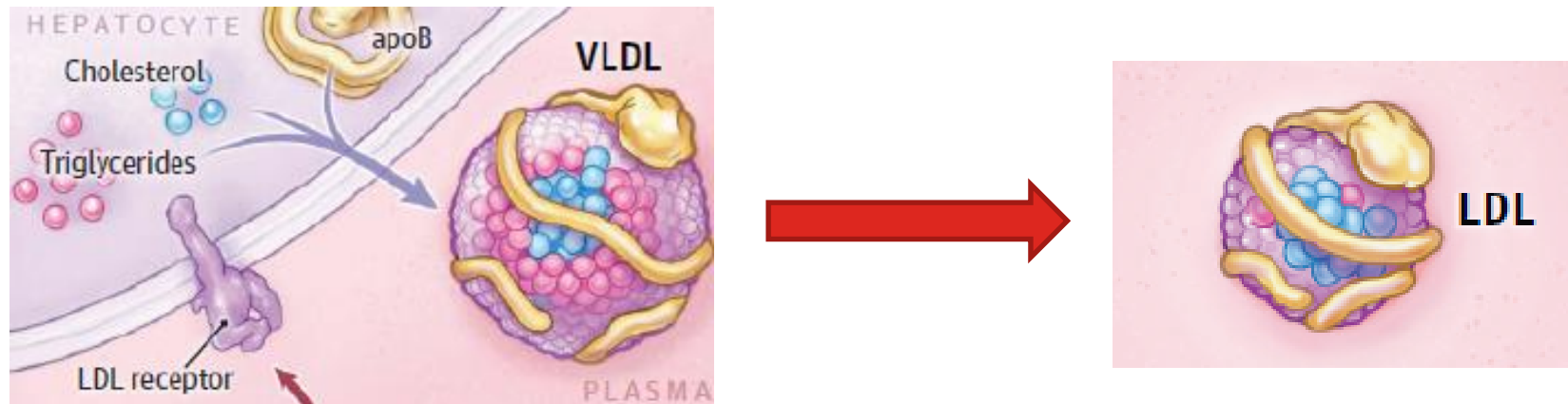
Histoire familiale ou personnelle
de maladie cardiovasculaire
précoce < 60 ans

ou

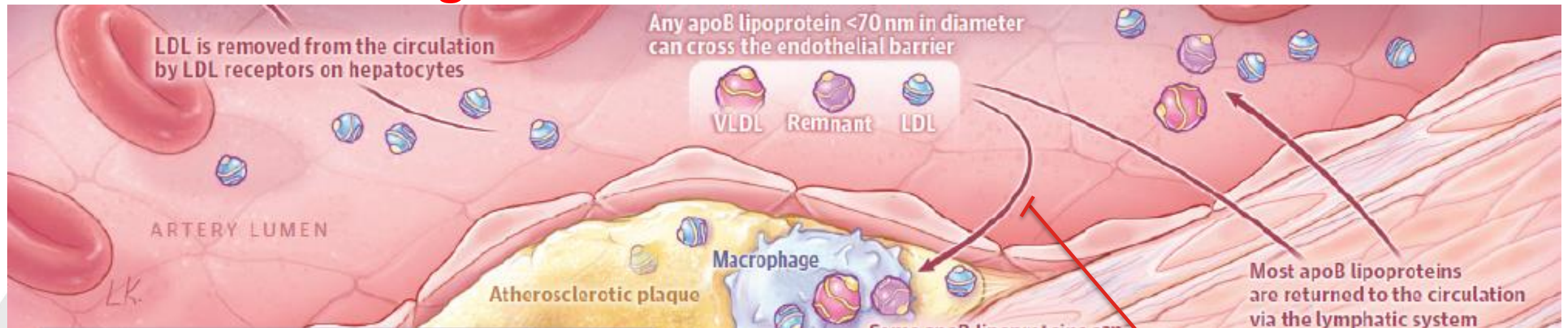
Histoire familiale
d'hypercholestérolémie sévère



Atherogenic lipoproteins VLDL, remnant and LDL : Apolipoprotein B (apoB)

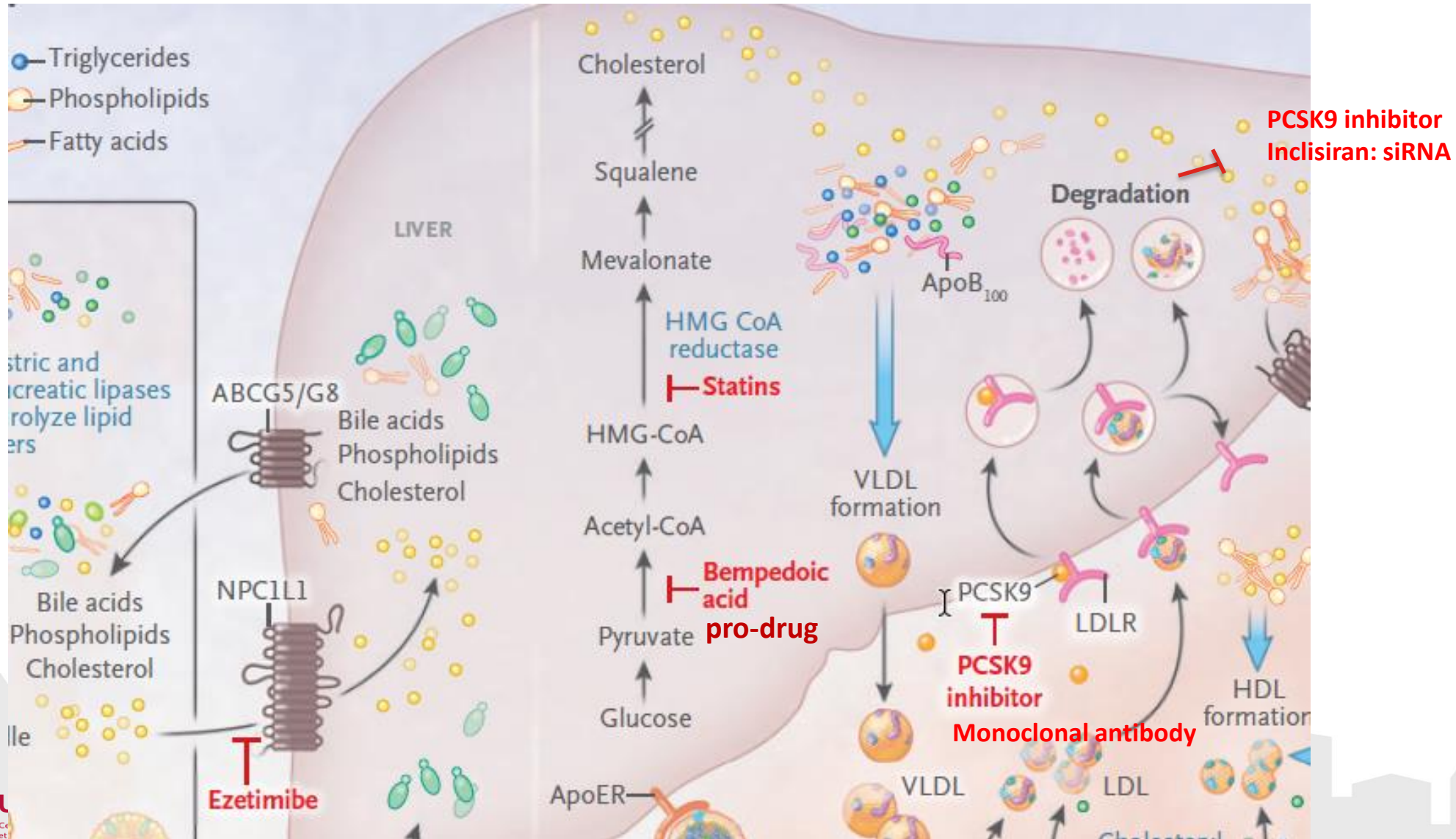


LDL-c drugs



Site d'action des hypolipémiants pour le LDL-c

Michos et al, *NEJM* 2019



Homme de 58 ans, NSTEMI

- NSTEMI 5 years ago
- Aspirin
- Rosuvastatin 10 mg
- A essayé Atorvastatin 40 mg
- Systolic blood pressure 128 mmHg
- Stopped smoking since 5 years
- BMI 28 kg/m²
- family history of cardiovascular event

Laboratory	
Cholestérol, mmol/l	4.7
HDL, mmol/l	0.9
Triglycérides, mmol/l	3.2
LDL-c, mmol/l	2.3
HbA1c, %	5.7
Acide urique (N<339 µmol/l)	452
Lp(a), nmol/l (N<75)	157

Expected benefits with lipid-lowering combinaison in secondary prevention

- average LDL cholesterol 2.3mmol/L



1 mmol/l
lower LDL-c

- further LDL-c reduction to 1.4mmol/L

- Estimated 10-years cardiovascular risk 20%



15% relative
risk reduction

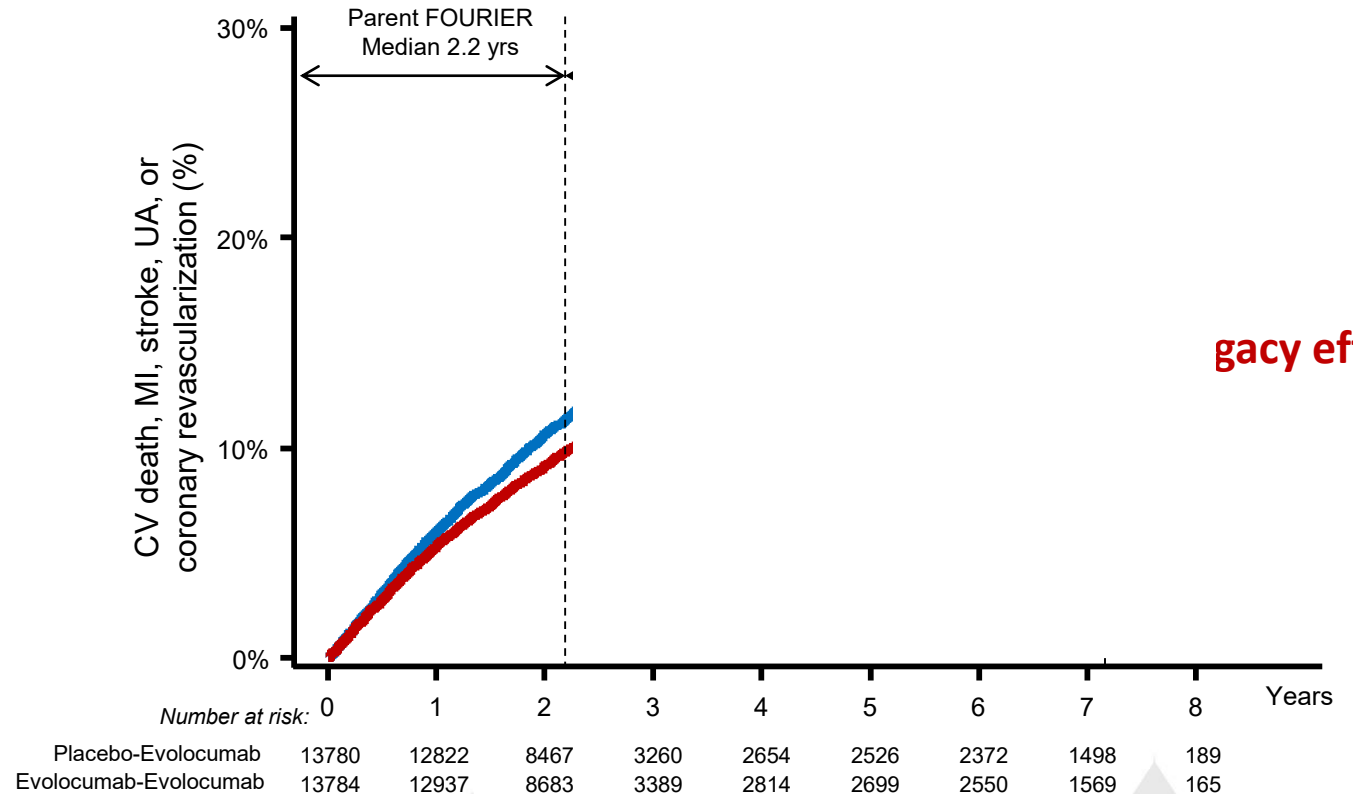
3% absolute reduction

- 10-years cardiovascular risk reduced to 17%
- NNT 33 for 10 years
- 3 events per 1000 /year

Evolocumab en plus de l'atorvastatine 20mg (ou équivalent) en prévention secondaire

27'000 patients, age 62 ans
Statines haute dose: 69%
36% Diabetes
15% avec artériopathie périphérique
sans autres maladies cardiovasculaires

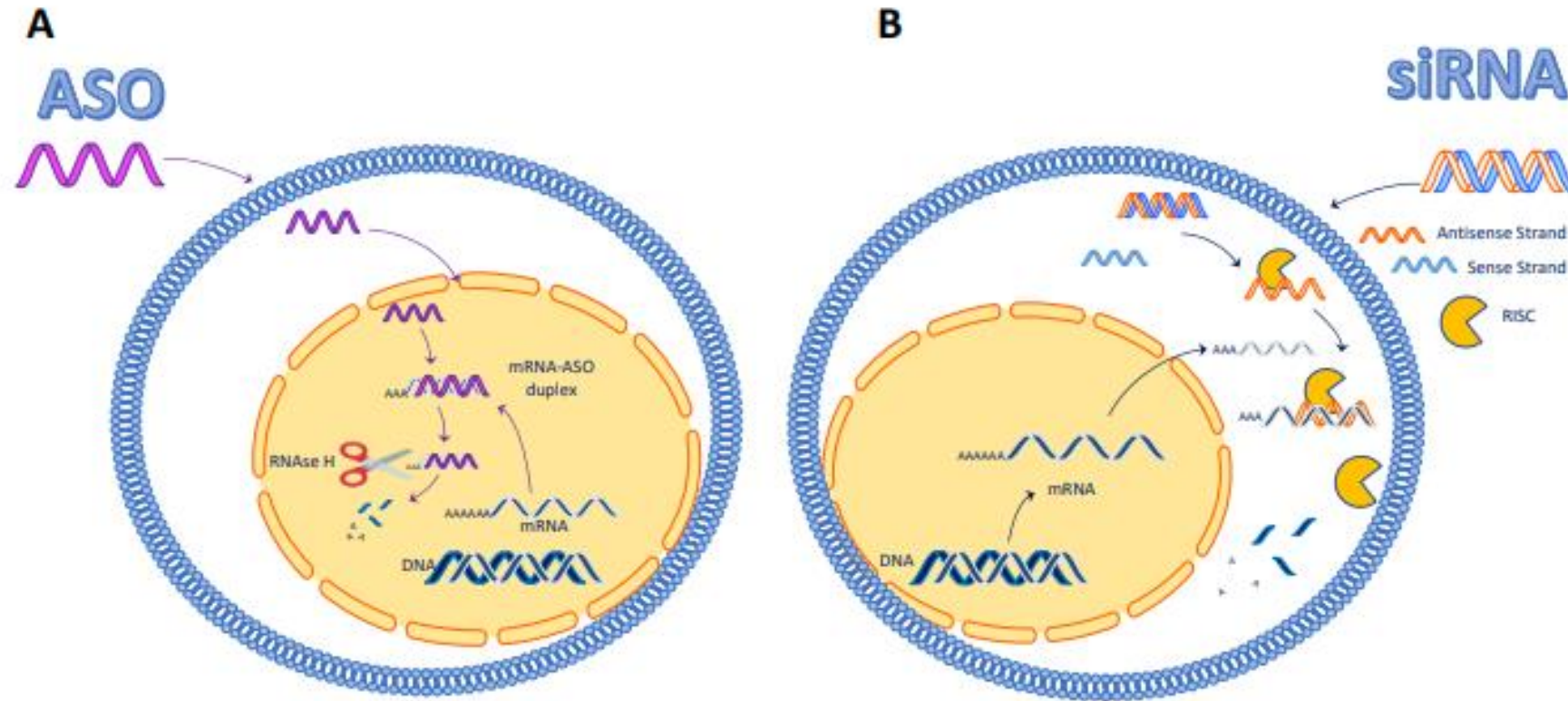
Suivi 7 ans



Nucleotid-based therapy

antisense oligonucleotides

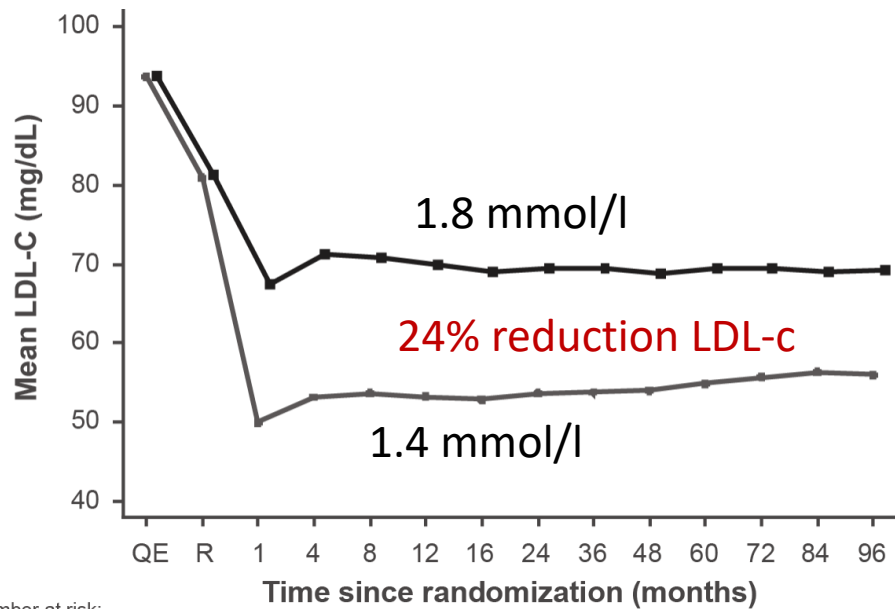
small interfering RNA



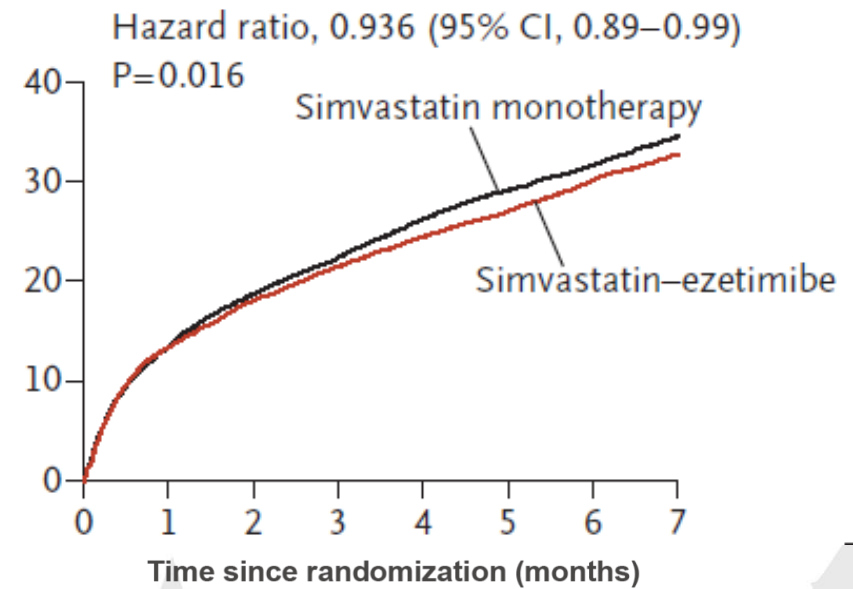
- Etude phase III sur les outcomes cardiovasculaires : Ocean outcomes
- Critères d'éligibilité
 - Prévention secondaire et Lp(a) > 200 nmol/l (or 900 mg/l)

Bénéfices cardiovasculaires de l'ézetimibe en plus de la simvastatine en prévention secondaire

**N= 18,144 patients avec syndrome coronarien aigu
suivi de 7 ans**

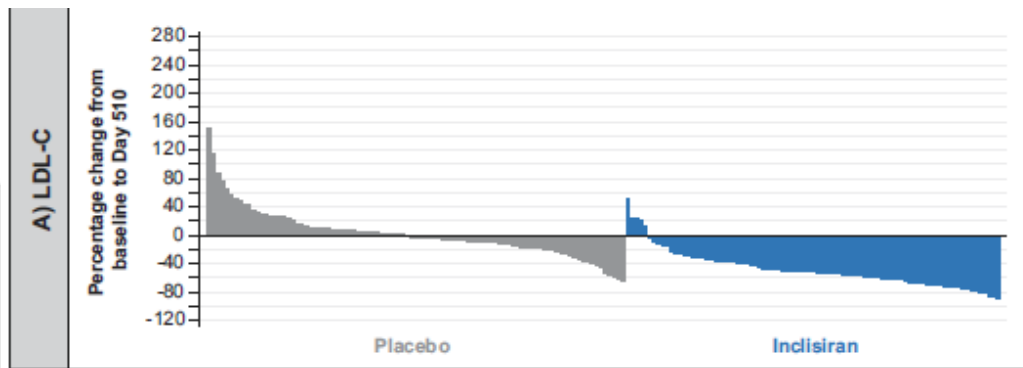
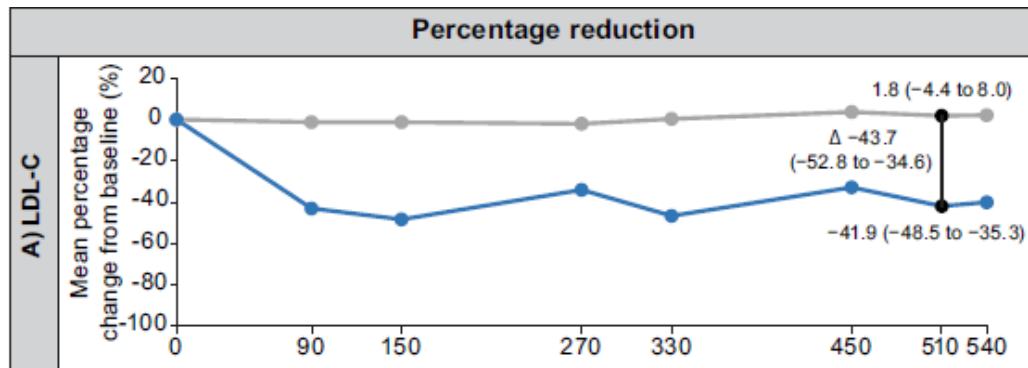


Death from cardiovascular disease, a major coronary event or nonfatal stroke

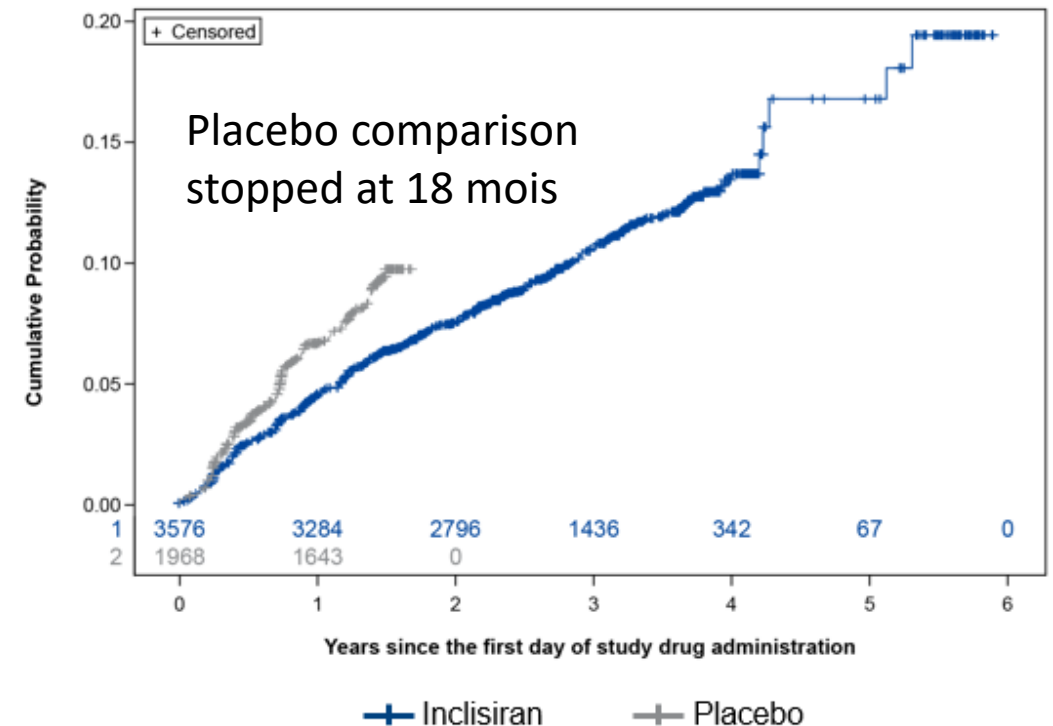


Inclisiran: small interfering RNA

- 3576 patients avec maladie cardiovasculaire ou hypercholestérolémie familiale
- Jusqu'à 4 ans de suivi
- Profil de sécurité semble excellent



Cumulative incidence of MACE-related safety events in all patients



Ray KK et al. *NEJM* 2020, Raal FJ et al. *NEJM* 2020
K.K. Ray et al. *European Heart Journal* 2022⁴¹
Wright R.S et al. Presented at ACC 2023