

Nieuwe lipidenverlagende middelen: een doorbraak in cholesterolbehandeling?

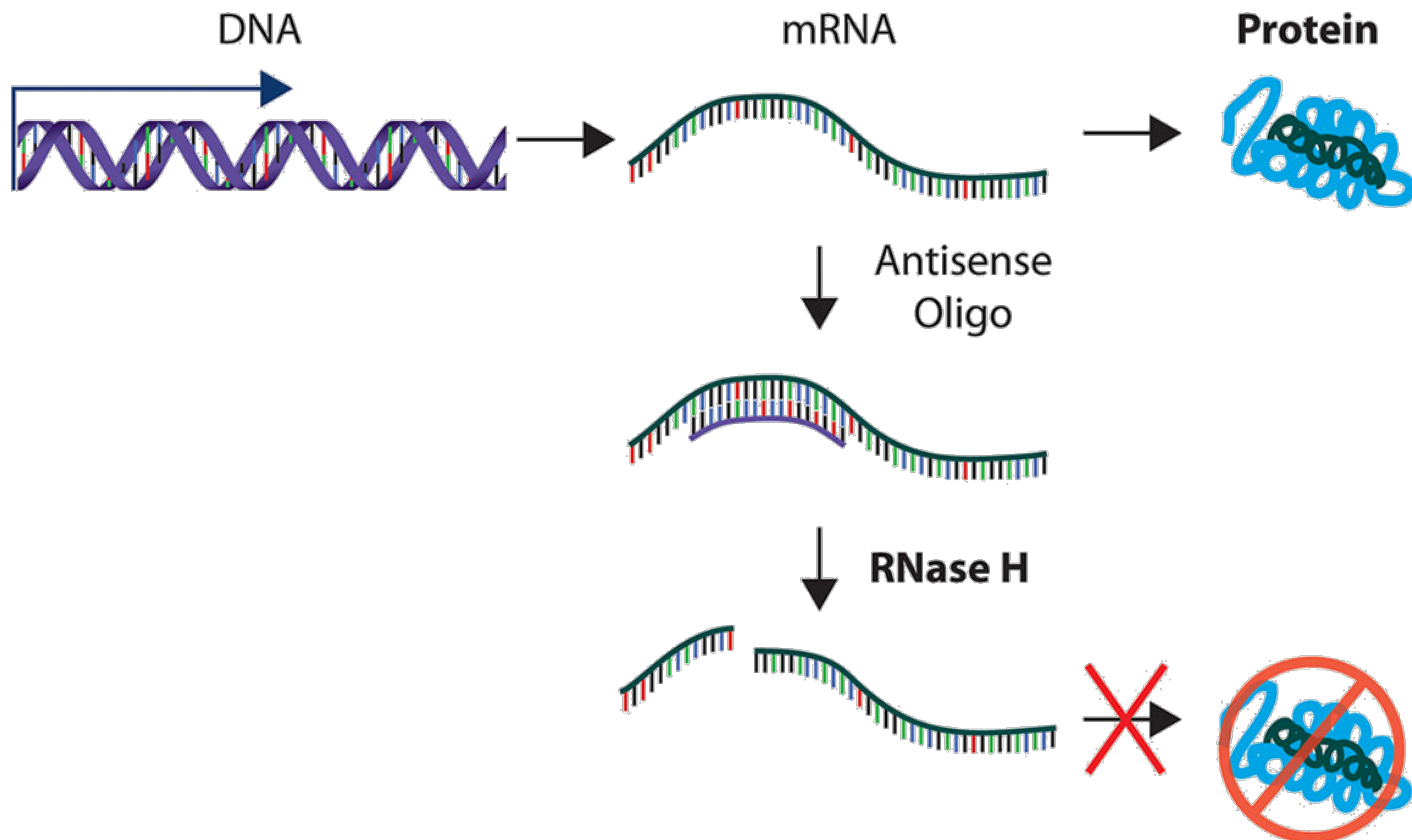
Jeanine Roeters van Lennep, internist vasculaire geneeskunde
Erasmus MC, Rotterdam

Waar ga ik het NIET over hebben

- Antisense oligo-nucleotiden:
 - antisense APOB Mipomersen- hoFH (FDA)
 - antisense ApoC3 (fase 3)
 - antisense ApoA (fase 2)

Waar ga ik het NIET over hebben

- Antisense oligo-nucleotiden



Waar ga ik het NIET over hebben

- Antisense APOC3

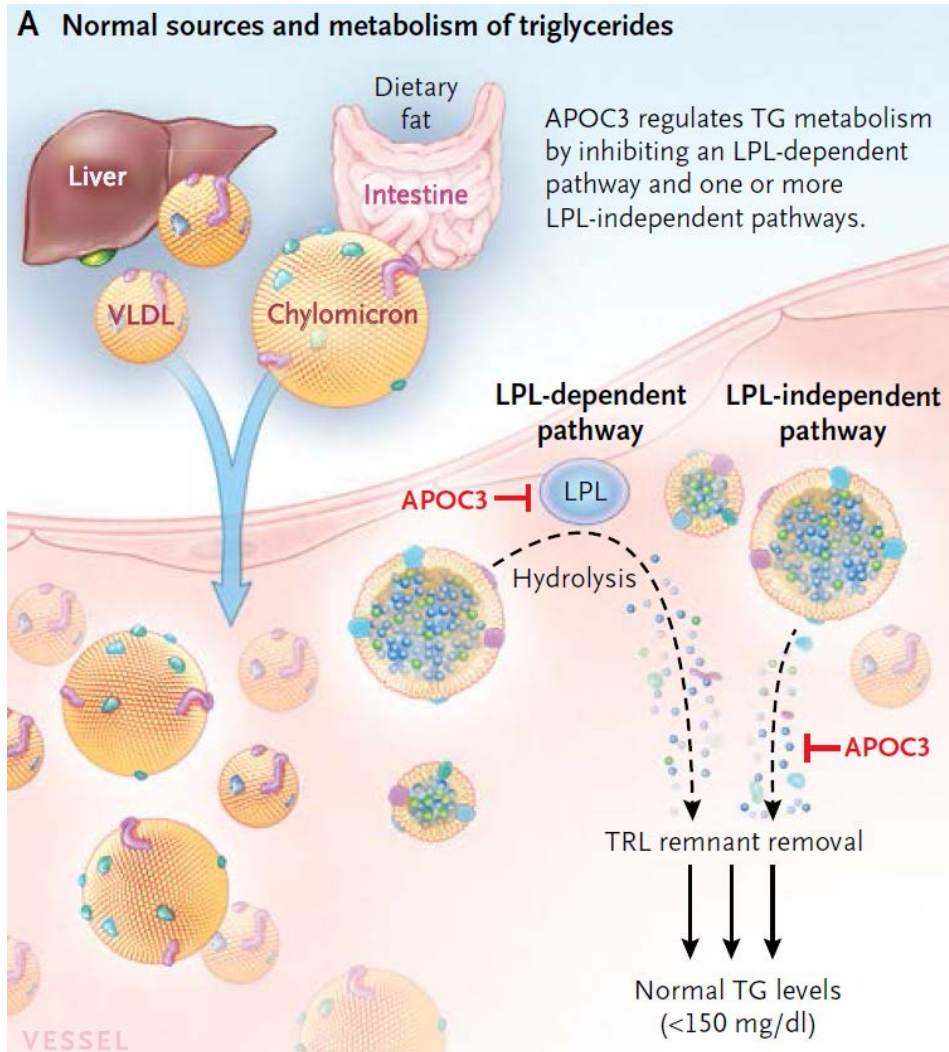
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

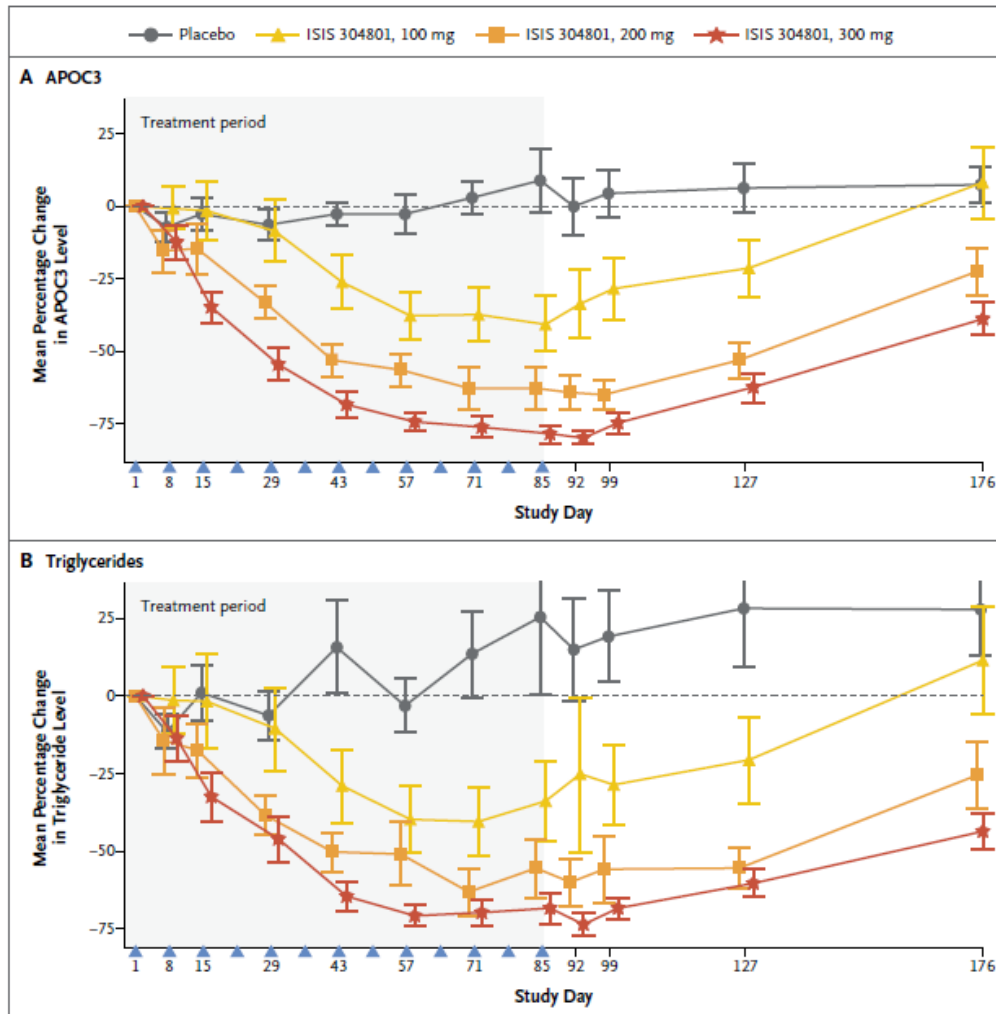
Antisense Inhibition of Apolipoprotein C-III in Patients with Hypertriglyceridemia

Daniel Gaudet, M.D., Ph.D., Veronica J. Alexander, Ph.D., Brenda F. Baker, Ph.D.,
Diane Brisson, Ph.D., Karine Tremblay, Ph.D., Walter Singleton, M.D.,
Richard S. Geary, Ph.D., Steven G. Hughes, M.B., B.S., Nicholas J. Viney, B.Sc.,
Mark J. Graham, M.S., Rosanne M. Crooke, Ph.D., Joseph L. Witztum, M.D.,
John D. Brunzell, M.D.,* and John J.P. Kastelein, M.D., Ph.D.

Waar ga ik het NIET over hebben



Waar ga ik het NIET over hebben



Waar ga ik het NIET over hebben

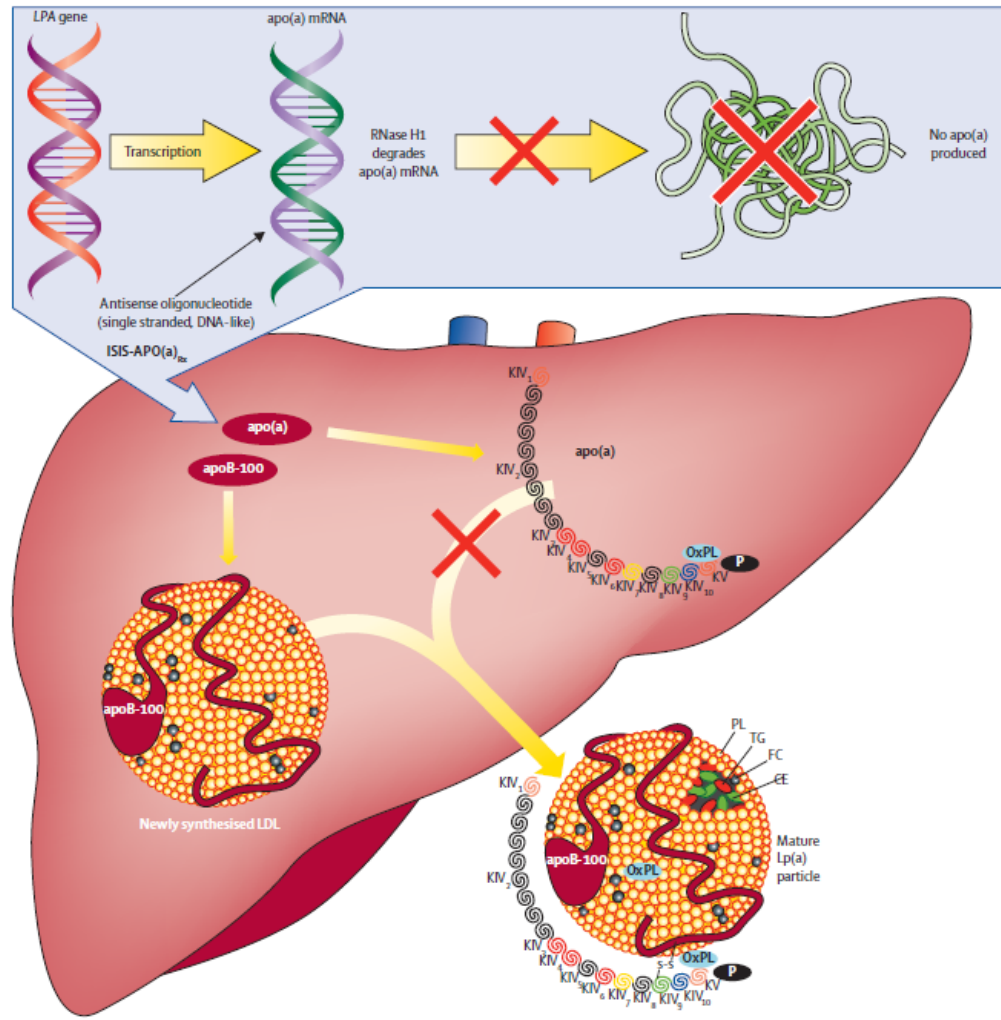
Articles



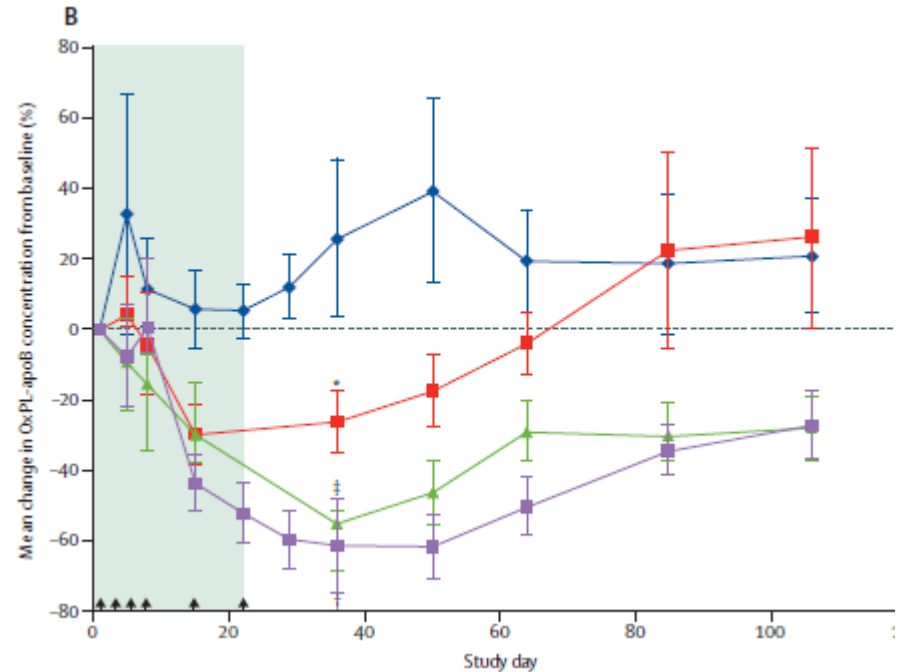
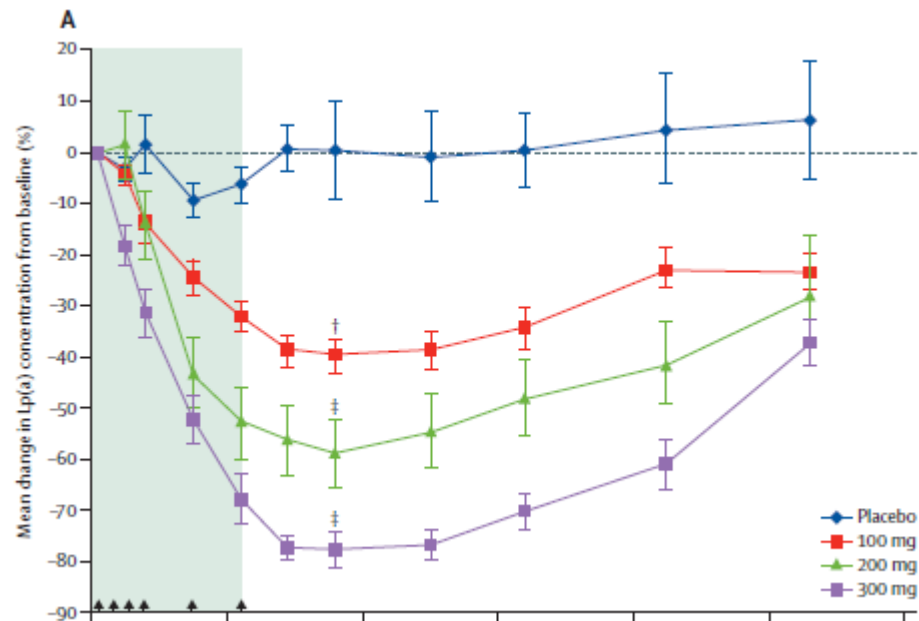
Antisense therapy targeting apolipoprotein(a): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1 study

Sotirios Tsimikas, Nicholas J Viney, Steven G Hughes, Walter Singleton, Mark J Graham, Brenda F Baker, Jennifer L Burkey, Qingqing Yang, Santica M Marcovina, Richard S Geary, Rosanne M Crooke, Joseph L Witztum

Waar ga ik het NIET over hebben



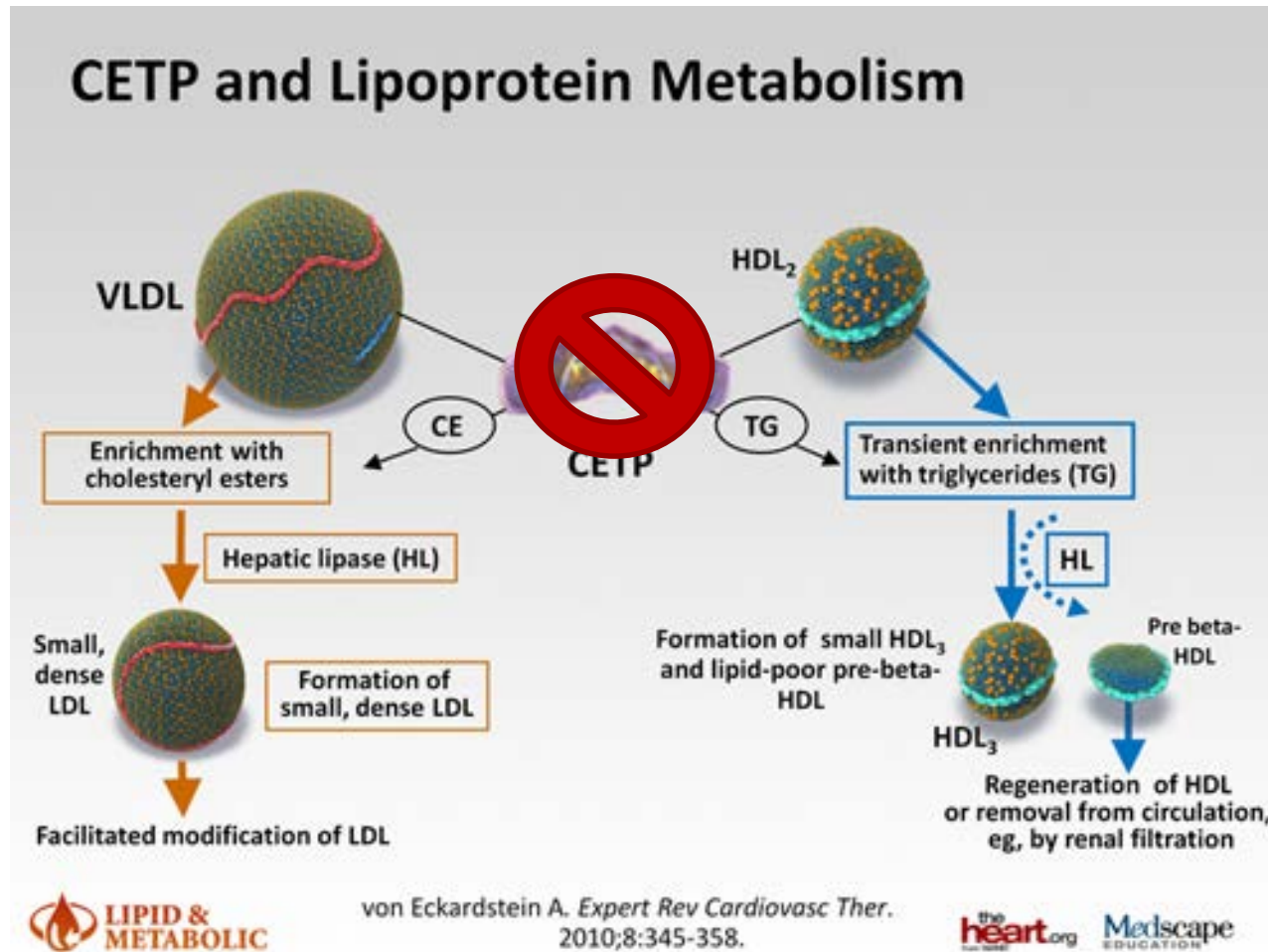
Waar ga ik het NIET over hebben



Waar ga ik het NIET over hebben

- CETP remmers

Waar ga ik het NIET over hebben



Waar ga ik het NIET over hebben

CETP remmers

- Torcetrapib -2007 gestopt
- Dalcetrapib -2012 gestopt
- Evacetrapib- 2015 gestopt
- Anacetrapib- REVEAL 2017
- TA-8995

Third Strike For CETP Inhibitors: Lilly Halts Big Evacetrapib Trial

October 12, 2015 by [Larry Husten](#) 2 Comments

Dalcetrapib: Another HDL-Raising CETP Inhibitor Bites The Dust




Larry Husten, CONTRIBUTOR

I'm a medical journalist covering cardiology news. [FULL BIO](#) ✓

Opinions expressed by Forbes Contributors are their own.

Another HDL-raising CETP inhibitor has failed to demonstrate cardiovascular benefit in a large clinical trial. With the presentation of the dal-OUTCOMES trial at the American Heart Association in Los Angeles and simultaneous publication in the *New England Journal of Medicine*, dalcetrapib joins torcetrapib on the list of once-promising CETP inhibitors.

Waar ga ik het NIET over hebben



Articles

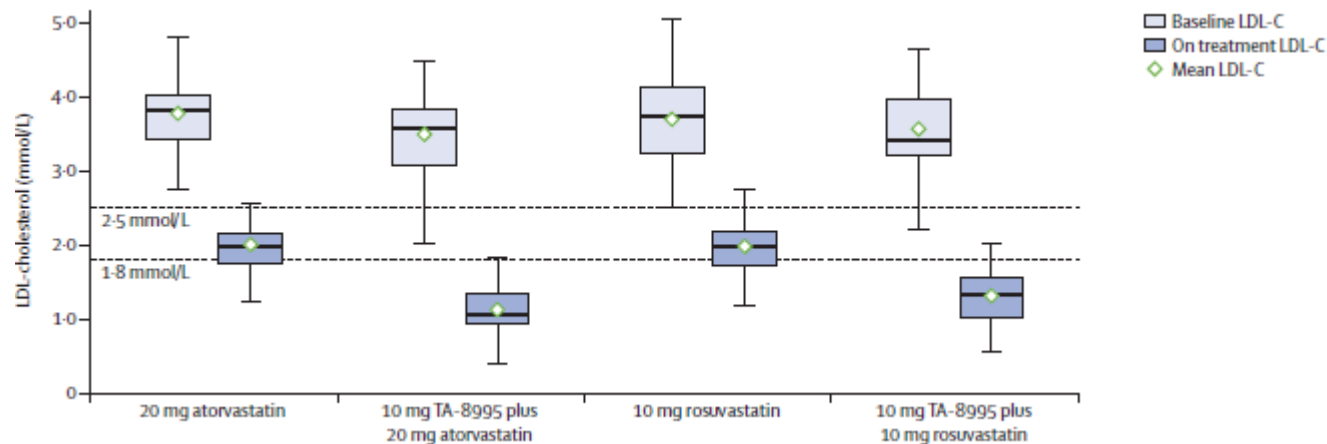
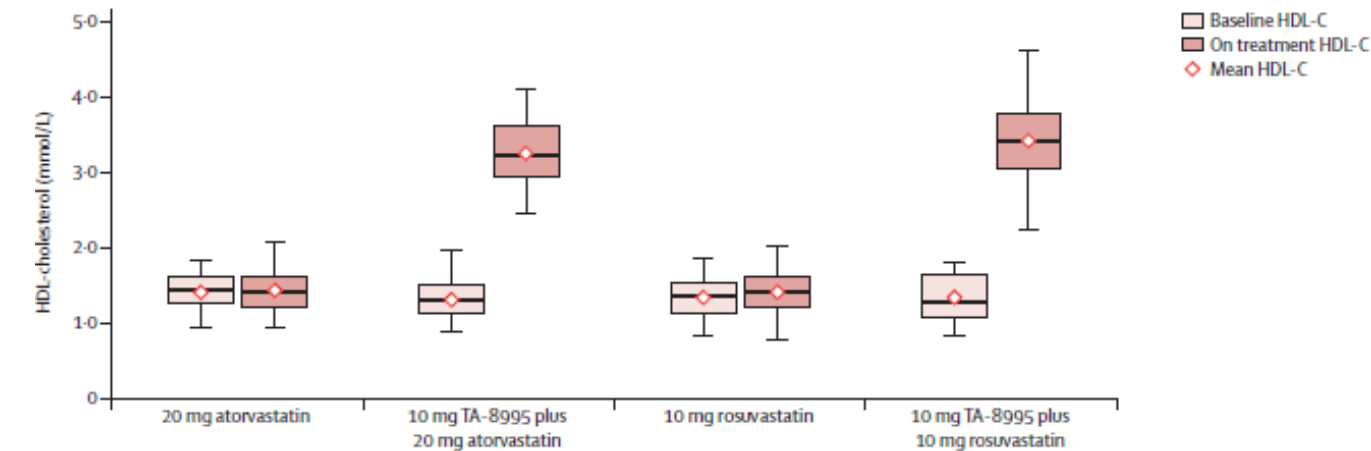


Cholesterol ester transfer protein inhibition by TA-8995 in patients with mild dyslipidaemia (TULIP): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial

G Kees Hovingh, John J P Kastelein, Sander J H van Deventer, Patrick Round, John Ford, Danish Saleheen, Daniel J Rader, H Bryan Brewer, Philip J Barter

Lancet 2015; 386: 452–60

Waar ga ik het NIET over hebben



Waar ga ik het NIET over hebben

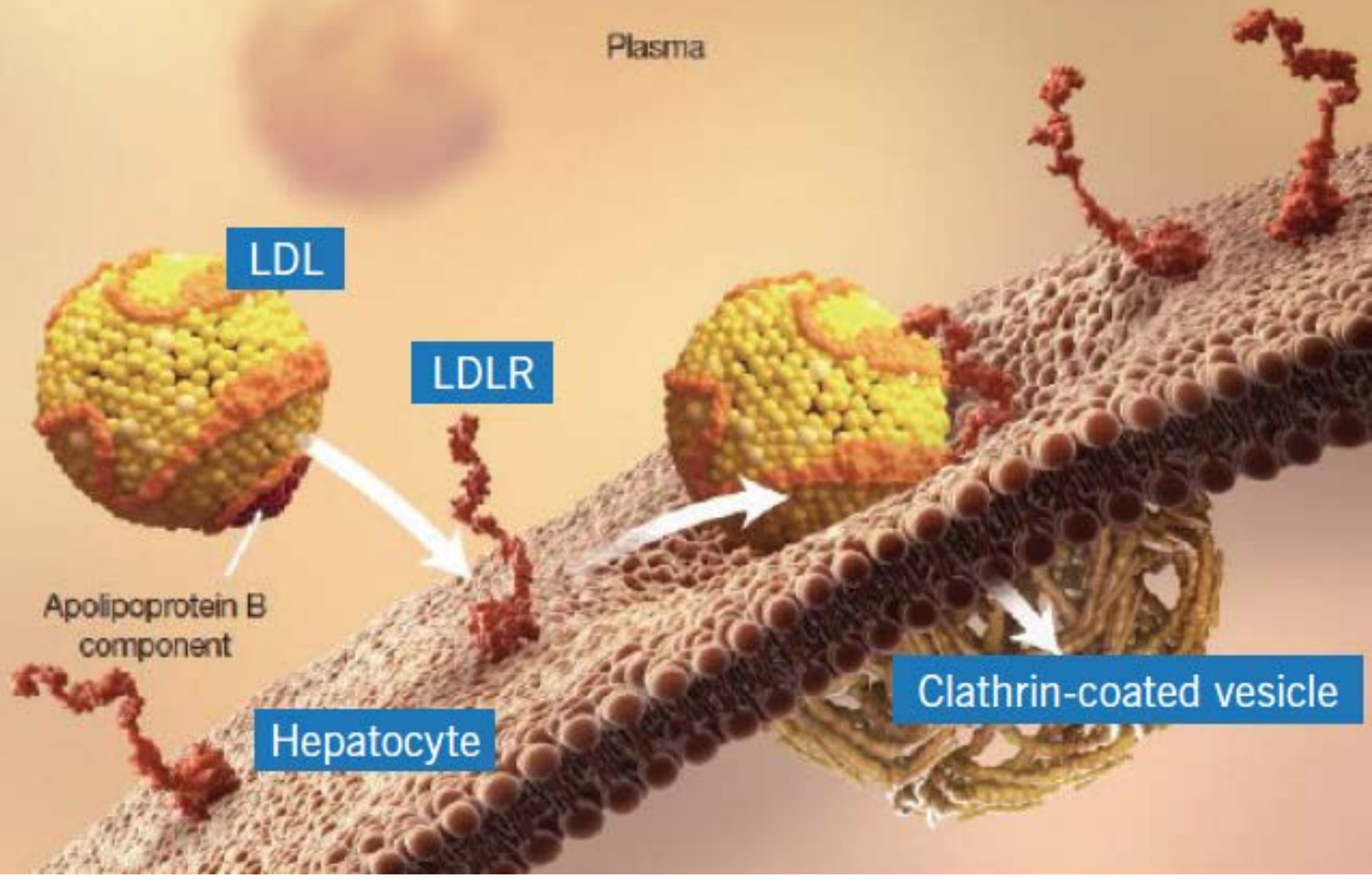
- MTP inhibitie – Lomitapide- geregistreerd voor HoFH FDA & EMA
- Apo-A1 mimetica
- Visolie/omega 3 vetzuren
- RNA remmer PCSK9
- PCSK9 vaccinatie
- ATP-citraat lyase (ETC-1002)
- ANGPTL3 antilichaam
- PPAR-delta agonist
- Gentherapie (AAV8-LDLR)

Waar ga ik het WEL over hebben

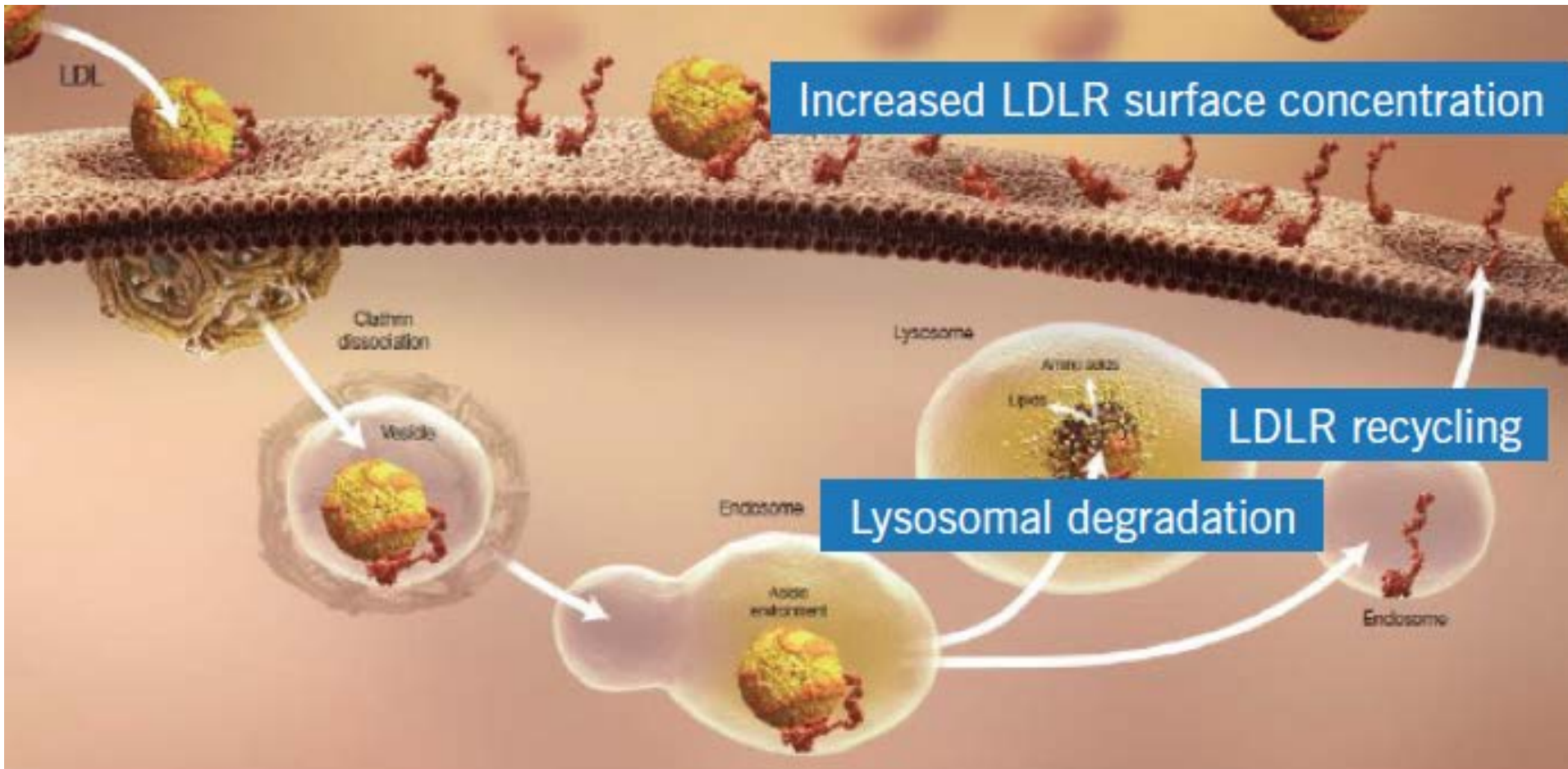
PCSK9 antilichamen Hands-on

- Achtergrond
- Vergoeding
- Voorbereiding patienten
- Eerste resultaten in de kliniek
- Onzekerheden
- Nationale registry

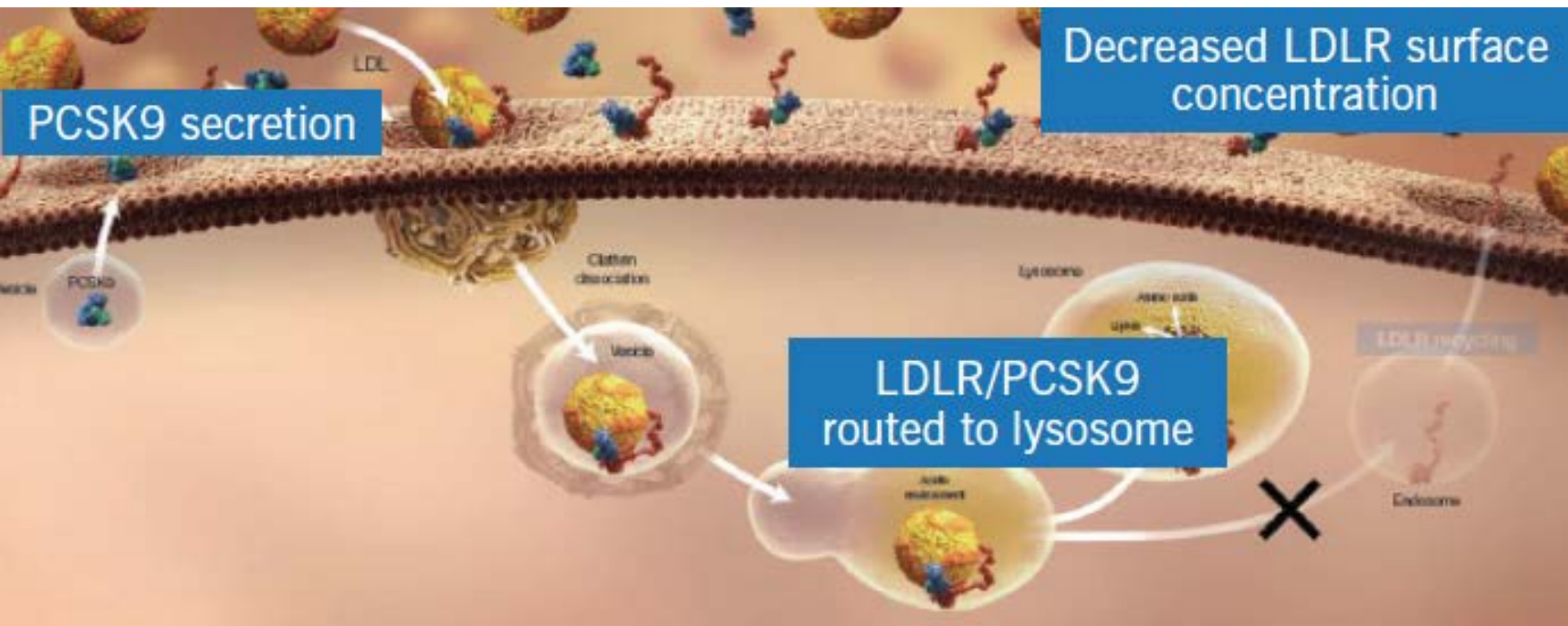
PCSK9 & cholesterol metabolisme



PCSK9 & cholesterol metabolism



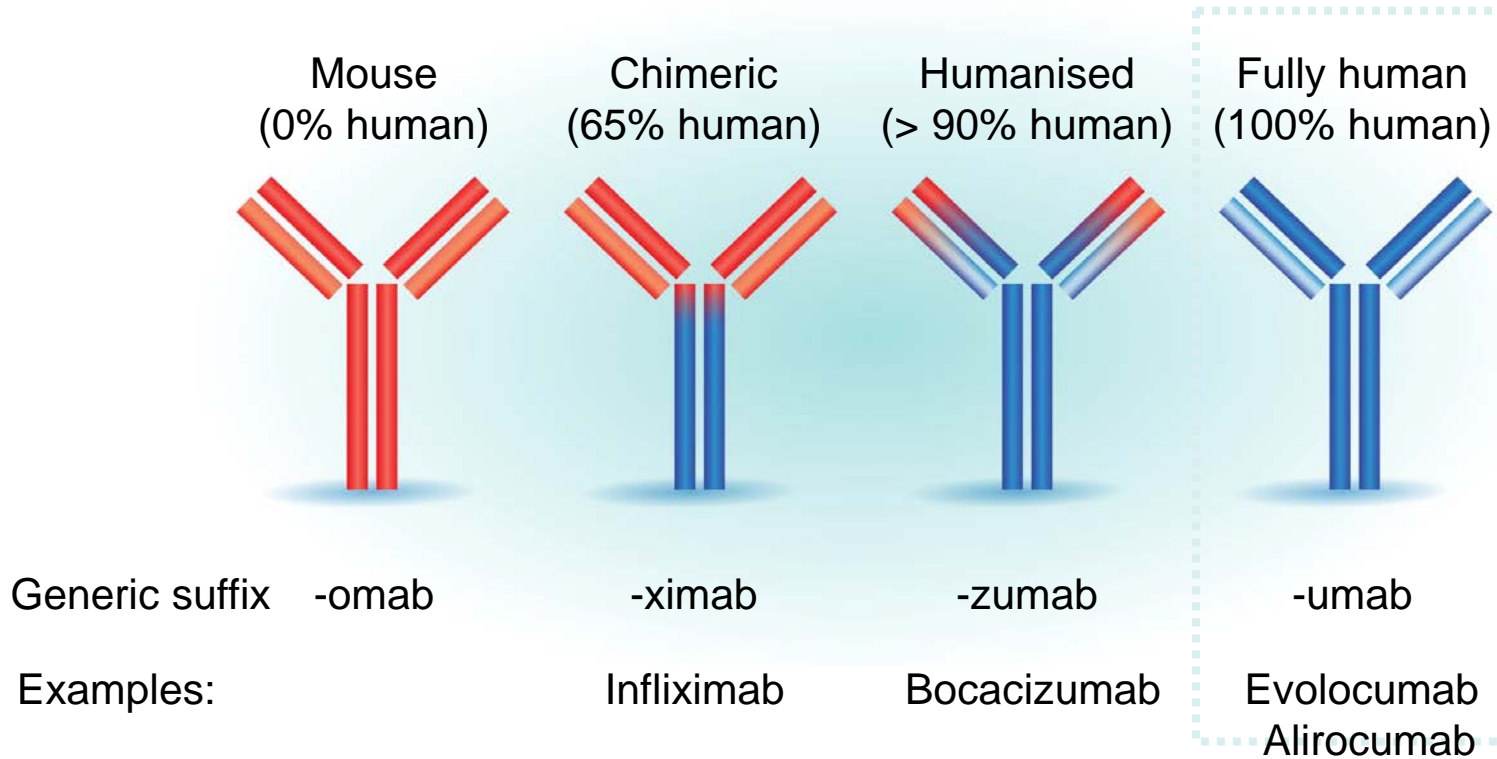
PCSK9 & cholesterolmetabolisme



PCSK9 & cholesterolmetabolisme



Muis vs Humane antilichamen



High **Potential for immunogenicity** Low

Weiner. J Immunother 2006;29:1–9.

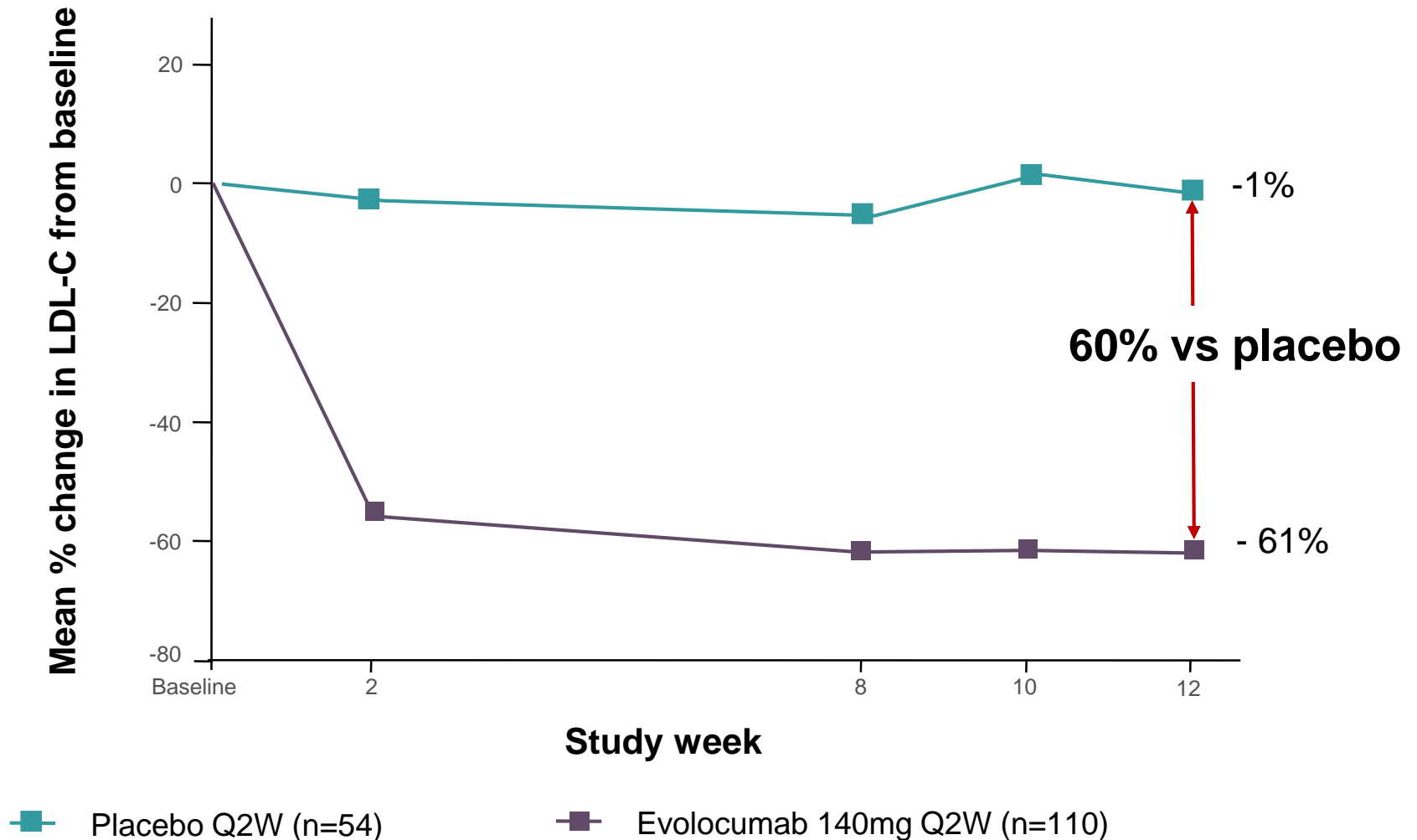
Yang et al. Crit Rev Oncol Hematol 2001;38:17–23.

WHO INN (International Nonproprietary Names) Working Document 05.179

Effectiviteit/Veiligheid

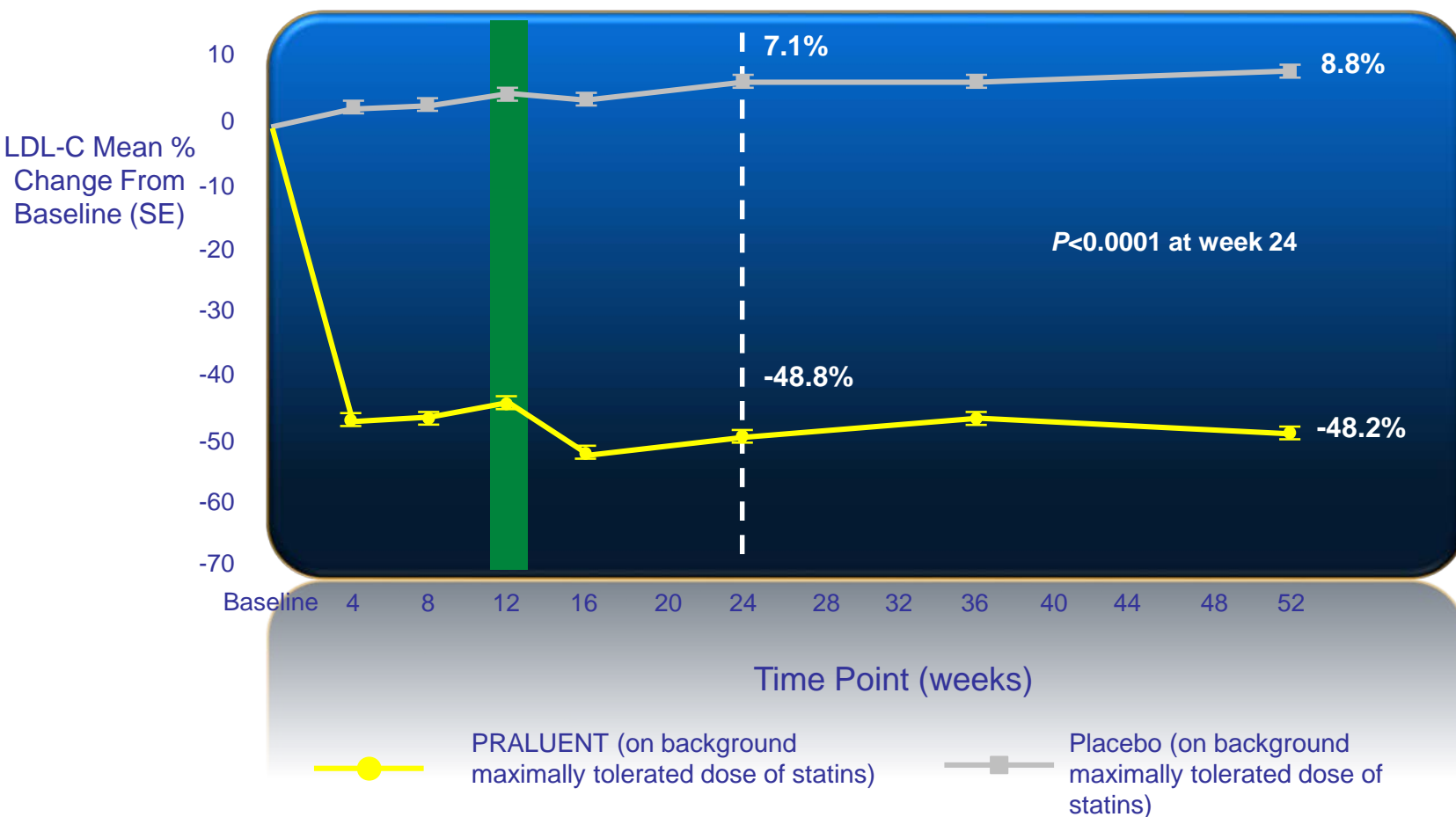
Patiënten	Studie	Middel	Eindpunt
HeFH	Rutherford/Tesla	Evolocumab	LDL-C
	Odyssey FH1/2	Alirocumab	LDL-C
	SPIRE-FH	Bocacizumab	LDL-C
HoFH	Tesla	Evolocumab	LDL-C
Statin Intolerant	GAUSS3	Evolocumab	LDL-C
	Odyssey Alternative	Alirocumab	LDL-C
CVD	Fourier	Evolocumab	CVD
	Odyssey outcome	Alirocumab	CVD
	SPIRE—2 Cvoutcome	Bocacizumab	CVD

HeFH- Evolocumab RUTHERFORD-2

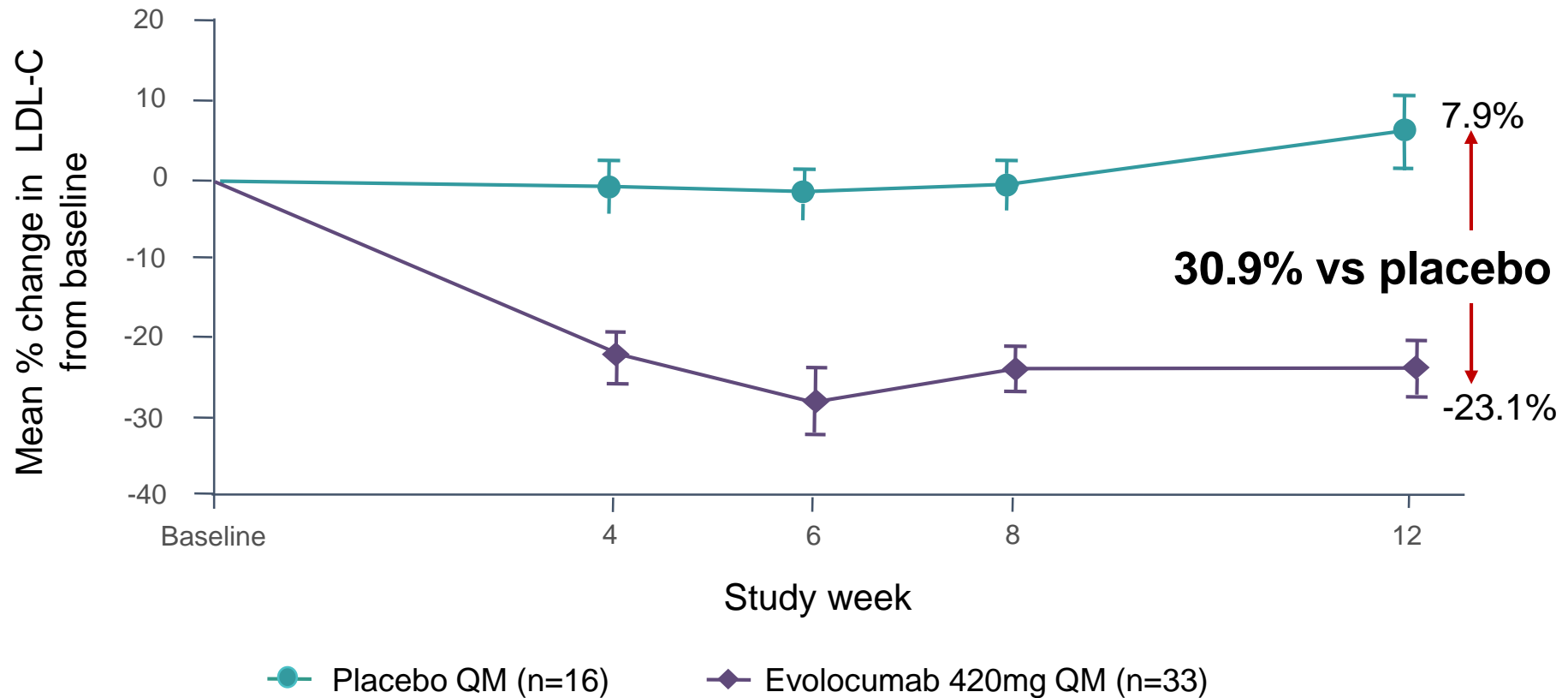


HeFH- Alirocumab ODYSSEY FH1 & FH2

Mean % Change From Baseline Up to 52 Weeks (ITT)

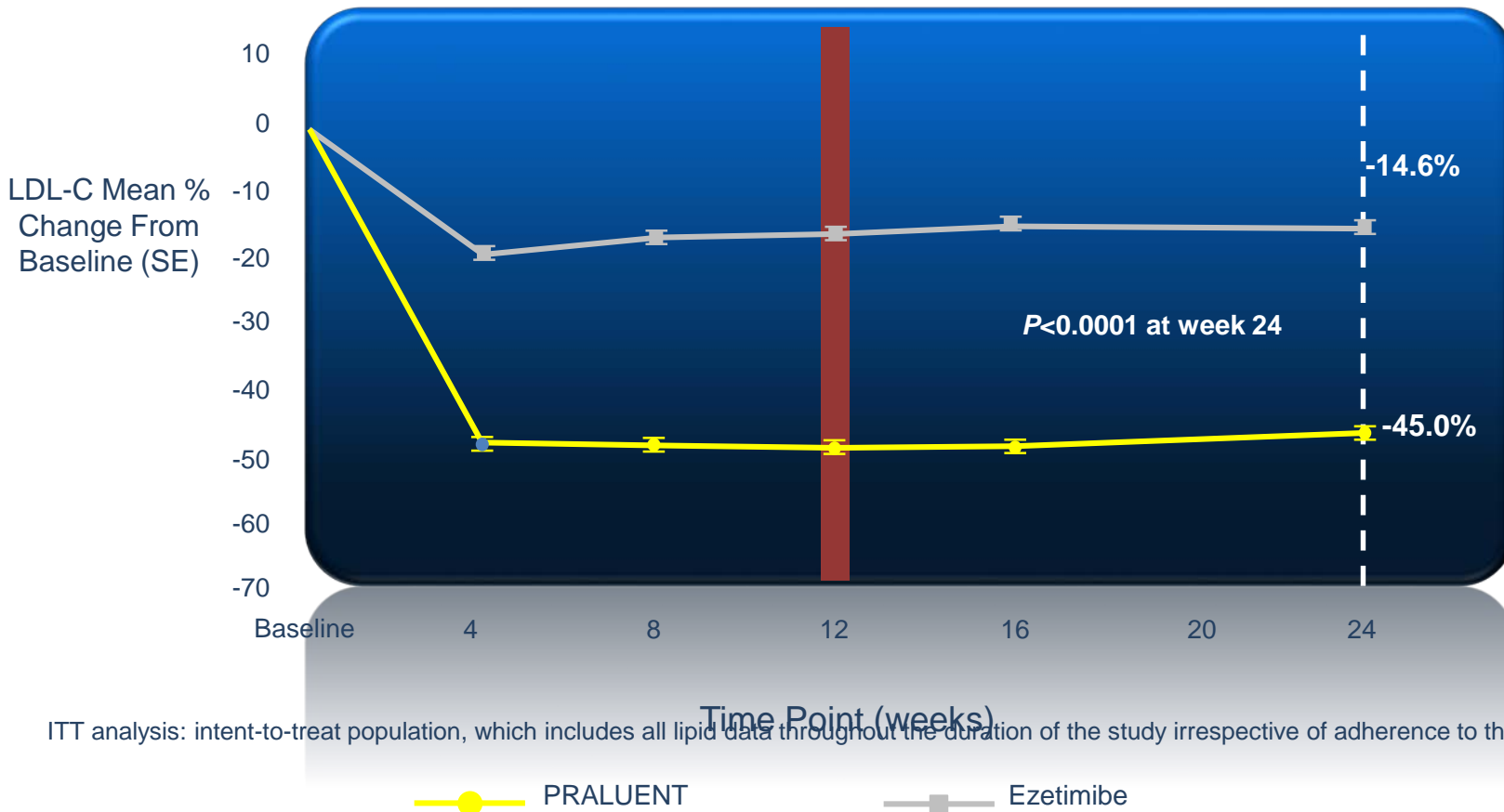


HeFH- Evoloumab TESLA



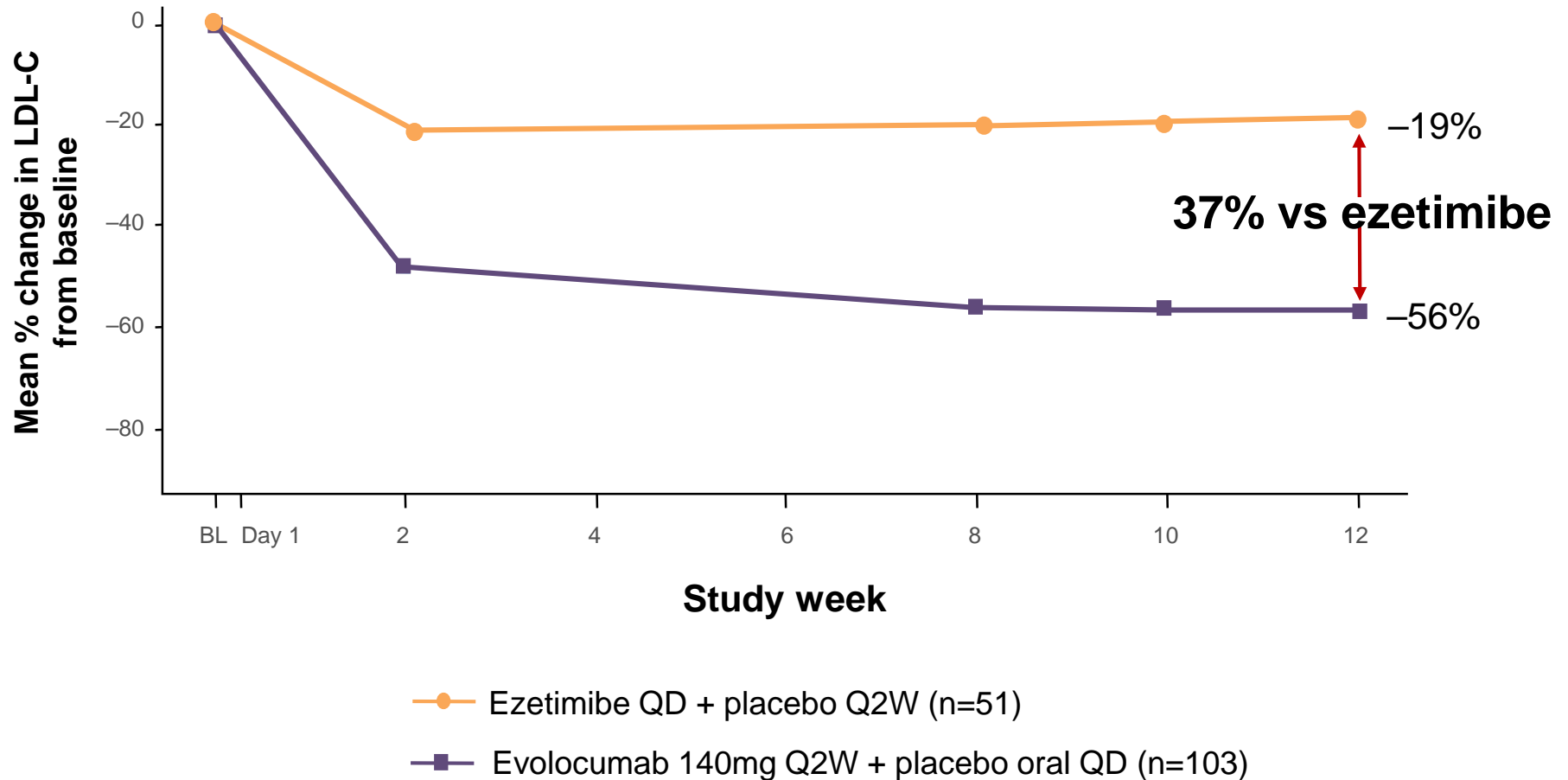
HeFH- Alirocumab ODYSSEY ALTERNATIVE

Mean % Change From Baseline Up to 24 Weeks (ITT)



ITT analysis: intent-to-treat population, which includes all lipid data throughout the duration of the study irrespective of adherence to the study treatment.

HeFH- Evolocumab GAUSS-2



Bijwerkingen EVOLOCUMAB

Adverse event (AE), %	Integrated parent studies		Integrated interim open-label extension studies Year 1	
	Control (N=2,080)	EvoMab (N=3,946)	SoC (N=1,489)	EvoMab + SoC (N=2,976)
Any AE	49.6	51.1	61.1	65.4
AEs occurring in >2% of patients in any treatment arm in parent or extension studies				
Nasopharyngitis	4.8	5.9	8.6	8.9
Upper respiratory tract infection	2.7	3.2	4.3	5.1
Headache	3.2	3.0	1.9	3.3
Back pain	2.7	3.0	3.2	3.8
Myalgia	2.6	2.5	2.6	2.8
Arthralgia	2.2	2.3	3.0	4.0
Influenza	2.0	2.1	2.8	3.4
Nausea	1.8	2.1	1.0	1.7
Diarrhoea	2.4	2.0	1.7	2.5
Cough	1.3	2.0	3.0	3.2
Pain in extremity	1.9	1.8	1.9	2.9
Fatigue	1.9	1.8	0.9	2.5
Muscle spasms	1.8	1.7	1.9	2.1
Bronchitis	1.4	1.6	3.3	3.1
Urinary tract infection	1.6	1.5	2.0	2.5
Hypertension	1.3	1.4	3.8	3.5
Sinusitis	1.1	1.4	2.8	2.3
Osteoarthritis	0.4	0.6	1.4	2.1
Injection-site reactions	3.0	3.3	N/A	4.1
Serious AEs	2.1	2.8	6.7	6.6
AEs leading to study drug discontinuation	2.3	1.9	N/A	2.3

Toth et al. Presented at the American College of Cardiology, San Diego, 2015.

EMA/CHMP Assessment report, Repatha. (EMA/CHMP/222019/2015).

Bijwerkingen ALIROCUMAB

	PRALUENT® (alirocumab) (N=1550)	Placebo (N=788)
Any AE	81.0%	82.5%
SAE	18.7%	19.5%
AE leading to study discontinuation	7.2%	5.8%
AE leading to death	0.5%	1.3%

Adverse Events Occurring in ≥5% of Patients in Any Group

Nasopharyngitis	13.5%	13.1%
Upper respiratory tract infection	7.4%	8.6%
Injection site reaction	5.9%	4.2%
Urinary tract infection	5.8%	6.9%
Diarrhea	5.8%	5.7%
Influenza	5.7%	5.7%
Back pain	5.5%	6.7%
Myalgia	5.4%	2.9%
Bronchitis	5.4%	5.2%
Arthralgia	5.3%	6.6%
Headache	5.0%	5.7%

In pre-specified final analyses of the LONG TERM study, treatment-emergent CV events confirmed by adjudication occurred in 72 of 1550 (4.6%) patients in the alirocumab group and in 40 of 788 (5.1%) patients in the placebo group; MACE confirmed by adjudication were reported in 27 of 1550 (1.7%) patients in the alirocumab group and 26 of 788 (3.3%) patients in the placebo group. Hazard ratios were calculated post-hoc; for all CV events, HR=0.91 (95% CI, 0.62 to 1.34); for MACE, HR=0.52 (95% CI, 0.31 to 0.90)

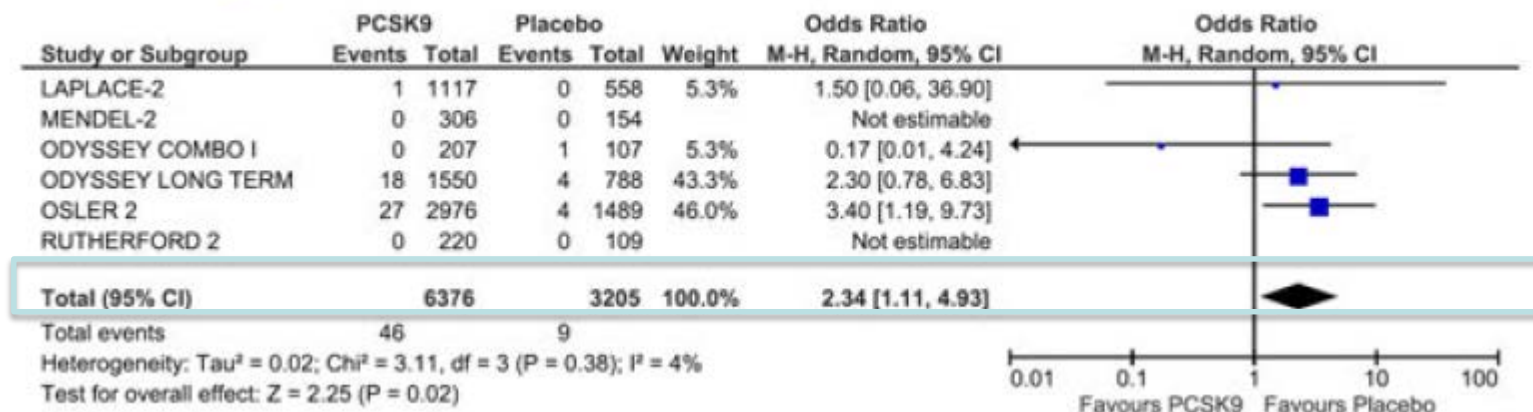
Adverse events were defined as those that developed, worsened, or became serious after the first injection and up to 10 weeks after the last injection.

Data presented for the safety population (ie, all randomly assigned patients who received ≥1 dose or part of a dose of a study drug).

Neurocognitieve effecten PCSK9 remmers

Network meta analysis: 17 RCTs with 13083 patients (evolocumab/alirocumab)

Neurocognitive Adverse Events



$46/6376 = 0,7\%$ vs $9/3205 = 0,2\%$

RC'T's: no signal of cognitive adverse effects

Adverse events (AEs), %	Integrated parent studies		Integrated interim extension studies: Year 1	
	Control (N=2,080)	Evolocumab (N=3,946)	SoC (N=1,489)	Evolocumab (N=2,976)
Any neurocognitive-related AE	0.3	0.1	0.2	0.8
Amnesia	0	0.1	0.1	0.2
Delirium	0	0	0	0
Disorientation	0.1	0	0	0
Memory impairment	0	0	0.1	0.2
Cognitive disorder	0	0	0	0
Dementia with Lewy bodies	0	0	0	0
Disturbance in attention	0	0	0	0
Dementia	0	0	0	0.1
Confusional state	0	0	0	0.1
Mental impairment	0	0	0	0.1
Dementia Alzheimer's type	0	0	0	0
Illusion	0	0	0	0
Transient global amnesia	0	0	0	0

Vergoedingscriteria PCSK9 antilichamen

Patiënten met hypercholesterolemie én voldoende hoog risico,
niet op streefwaarde* ondanks:

Maximaal verdraagbare statine én ezetimibe

Primaire
Preventie
(LDL-C < 100 mg/dL)

**Vergoedingscriteria Alirocumab
=
Hetzelfde (muv HoFH)**

=

&
recidief event

DM type II
&
CVE

**Repatha® (evolocumab) SureClick® auto-injector
140 mg – 1 x per 2 weken#**

* Overeenkomstig de richtlijnen die in Nederland door de desbetreffende beroepsgroepen zijn aanvaard.

**statine-geassocieerde spierpijn voor tenminste 3 verschillende statines vastgesteld volgens het stroomschema en criteria beschreven door EAS/ESC consensus (European Heart Journal 2015; 36: 1012-1022).

Bij homozygote familiale hypercholesterolemie wordt een aanvangsdosis van 420 mg eenmaal per maand aanbevolen; na 12 weken kan de dosisfrequentie indien nodig worden opgebouwd naar 420 mg per 2 weken.

CardioVasculaire Events: ○ (N)STE-ACS ○ CVA (ischemisch) / TIA
○ PCI ○ PAD
○ CABG ○ overig

Vergoedingscriteria PCSK9 antilichamen

Evolcumab (Repatha)

1 april 2016

140 mg SC/2 weken

420 mg SC/2 weken (hoFH)



Alirocumab (Praluent)

1 juni 2016

75 mg SC/2 weken

150 mg SC/2 weken



De ARTSENVERKLARING

ARTSENVERKLARING

Ingevuld formulier is bestemd voor apotheek

alirocumab

NB: Uitsluitend de laatste versie van de (artsen) verklaring wordt geaccepteerd door de zorgverzekeraar. Controleer dit op <http://www.znformulieren.nl>

VERSIE: 1.0
INGANGSDATUM: 11-07-2016
Publicatiedatum: 11-07-2016
NUMMER: 110

A VERZEKERDEGEGEVENS
vul de gevraagde gegevens
volledig in

naam:

geboortedatum:

verzekernummer:

adres:

ruimte voor patiëntenetiket/ponsplaatje

B IN TE VULLEN DOOR DE VOORSCHRIJVEND SPECIALIST

doorloop onderstaande criteria en kruis aan, teken dit formulier bij 'C',
toevoegingen/correcties maken dit formulier ongeldig.

Ondergetekende, cardioloog of vasculair internist, heeft alirocumabvoorgeschreven aan deze verzekerde:			kolom 1*	kolom 2*
1	met hypercholesterolemie die bij behandeling met maximaal verdraagbare statine en in combinatie met ezetimibe niet de behandel doelstelling bereikt in overeenstemming met de richtlijnen die in Nederland door de desbetreffende beroepsgroepen zijn aanvaard.	<input type="checkbox"/> JA, ga naar 2 <input type="checkbox"/> NEE		<input checked="" type="checkbox"/> XO
2	en met voldoende hoog risico:	<input type="checkbox"/> JA, ga naar 2a <input type="checkbox"/> NEE		<input checked="" type="checkbox"/> XO
2a	heterozygote familiäre hypercholesterolemie patiënt	<input type="checkbox"/> JA ga naar 3 <input type="checkbox"/> NEE, ga naar 2b		
2b	patiënt met een doorgemaakt cardiovasculair event én een recidief cardiovasculair event	<input type="checkbox"/> JA ga naar 3 <input type="checkbox"/> NEE, ga naar 2c		
2c	patiënt met diabetes mellitus type 2 én een doorgemaakt cardiovasculair event	<input type="checkbox"/> JA, ga naar 3 <input type="checkbox"/> NEE, ga naar 2d		
2d	patiënt met een doorgemaakt cardiovasculair event én echte statineintolerantie die is vastgesteld en gedocumenteerd	<input type="checkbox"/> JA, ga naar 3 <input type="checkbox"/> NEE		<input checked="" type="checkbox"/> XO
3	in combinatie met zowel statine als ezetimibe	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEE, ga naar 4	<input checked="" type="checkbox"/> IF	
4	in combinatie met enkel ezetimibe: er is sprake van gedocumenteerde statineintolerantie: statine-geassocieerde spierpijn voor tenminste drie verschillende statines vastgesteld volgens het stroomschema en de criteria beschreven door EAS/ESC consensus (European Heart Journal 2015; 36:1012-22)	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEE	<input checked="" type="checkbox"/> IF	<input checked="" type="checkbox"/> XO

C HANDTEKENING ARTS zorg voor juiste, leesbare en gedateerde handtekening

Deze artsenverklaring is naar waarheid ingevuld

naam:

praktijkadres:

telefoon:

datum:

handtekening arts:

D IN TE VULLEN DOOR APOTHEEKHOUDENDE

De apotheekhoudende verklaart dat het voorgeschreven geneesmiddel o.b.v. deze artsenverklaring en de bijbehorende apotheekinstructie is:

- ☐ a) afgeleverd, ten laste van de zorgverzekeraar
☐ b) afgeleverd, NIET ten laste van de zorgverzekeraar
☐ c) NIET afgeleverd

AGB-code apotheekhoudende:

datum:

handtekening apotheekhoudende::



- Indicaties eindigend in kolom 1 voldoen **wel** aan de vergoedingsvoorwaarden zoals vastgelegd in **nummer 110** van Bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering.
- Indicaties eindigend in kolom 2 voldoen hier **niet** aan. Een verklarende lijst voor de vergoedingscodes in kolom 1 en 2 kunt u vinden op www.znformulieren.nl. Voor eventuele aanvullende instructies bij: "NEE, andere indicatie", kijkt u op www.znformulieren.nl.

Zorgverzekeraars Nederland

© 2009 Zorgverzekeraars Nederland



De ARTSENVERKLARING PITFALLS

- Alleen cardiologen en internisten vasculaire geneeskunde kunnen voorschrijven
- Let op de versie
- Minutieus invullen- anders gegarandeerde afwijzing
- Statine-intolerantie is minstens 3 statines
- Ezetimibe intolerantie bestaat niet

INTE WILLEN DOOR DE VERZKERERS VERVOLGEN, DEZE ARTSENVERKLARING INGEVULLEN WORDT VERGEGEN. Indien de arts niet de juiste gegevens invult, kan de arts aansprakelijk worden gehouden. De arts is verantwoordelijk voor de juistheid van de ingevulde gegevens. Indien de arts niet de juiste gegevens invult, kan de arts aansprakelijk worden gehouden.

Deze artsverklaring is naar waarheid ingevuld

naam: _____
praktijkadres: _____
telefoon: _____
datum: _____
handtekening arts: _____

NB: Uitsluitend de laatste versie van de (artsen) verklaring wordt geaccepteerd door de zorgverzekeraar. Controleer dit op www.znformulieren.nl.

VERSIE: 1.0
INGANGSDATUM: 2-5-2016
Publicatiedatum: 2-5-2016
NUMMER: 106

	1	2	2a	2b	2c	2d	2e	3	4	kolom 1*	kolom 2*
met hypercholesterolemie die bij behandeling met maximaal verdraagbare statine en in combinatie met ezetimibe niet de behandeldoelstelling bereikt in overeenstemming met de richtlijnen van de Nederlandse Vereniging van Internisten (NVI) Nederland door de desbetreffende beroepsgroepen zijn overeengekomen	<input type="checkbox"/> JA, ga naar 2, <input type="checkbox"/> NEE										X0
en met voldoende hoog risico:	<input type="checkbox"/> JA, ga naar 2a, <input type="checkbox"/> NEE										X0
homozygote familiäre hypercholesterolemie die niet LDL-receptor negatief is	<input type="checkbox"/> JA, ga naar 3, <input type="checkbox"/> NEE, ga naar 2b										
patiënt met een doorgemaakt cardiovasculair event én een recidief cardiovasculair event	<input type="checkbox"/> JA, ga naar 3, <input type="checkbox"/> NEE, ga naar 2d										
patiënt met een doorgemaakt cardiovasculair event én echte statine-intolerantie die is vastgesteld en gedocumenteerd	<input type="checkbox"/> JA, ga naar 3, <input type="checkbox"/> NEE										X0
in combinatie met zowel statine als ezetimibe	<input type="checkbox"/> JA, <input type="checkbox"/> NEE, ga naar 4									I12	
in combinatie met enkel ezetimibe; er is sprake is van gedocumenteerde statine-intolerantie: statine-geassocieerde spierpijn voor tenminste drie verschillende statines vastgesteld volgens het stroomschema en de criteria beschreven door EAS/ESC consensus (European Heart Journal 2015; 36:1012-22)	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEE									I12	X0

naam: _____
geboortedatum: _____
ruimte voor patiëntenetiket/ponsplaatje


De apotheekhoudende verklaart dat het voorgeschreven geneesmiddel o.b.v. deze artsverklaring en de bijbehorende apotheekinstructie is:

☐ a) NIET afgeleverd

AGB-code apotheekhoudende: _____
datum: _____
handtekening apotheekhoudende: _____

*
1. Indicaties eindigend in kolom 1 voldoen wel aan de vergoedingsvoorwaarden zoals vastgelegd in nummer 106 van Bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering.
2. Indicaties eindigend in kolom 2 voldoen hier niet aan. Een verklarende lijst voor de vergoedingscodes in kolom 1 en 2 kunt u vinden op www.znformulieren.nl. Voor eventuele aanvullende instructies bij "NEE, andere indicatie", kijkt u op www.znformulieren.nl.

Zorgverzekeraars Nederland
© 2009 Zorgverzekeraars Nederland



Eerste reactie patient op PCSK9 antilichamen

- Patiënten geen bezwaar tegen spuiten

Angst voor:

- Lange halfwaarde tijd
- Beperkte ervaring (geen proefkonijn)
- Bijwerkingen (cognitief- internet)

Apotheek

- Patiënten weggestuurd terug naar het ziekenhuis
- Onbekendheid; nooit van gehoord, Google
- Eerst overleg met zorgverzekeraar
- Lange besteltijd

Zorgverzekeraar

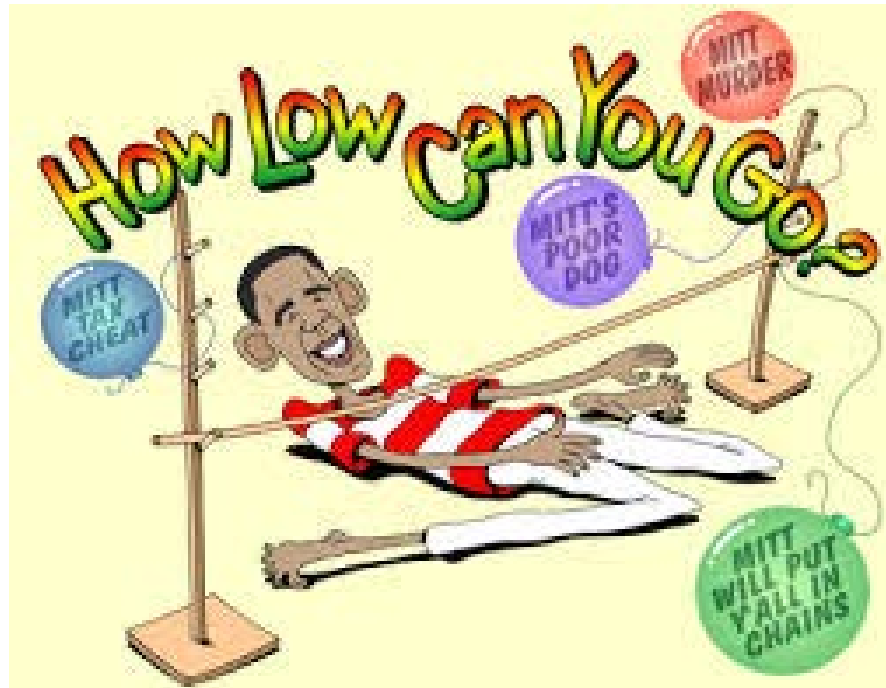
- Artsenverklaring in twijfel getrokken
- Problemen met patiënten zonder optimale dosis Ezetimibe
- Vragen over lipidenwaarden van patiënten

Aanpak Erasmus MC

- Wij geven zelf instructies aan de patiënt (verpleegkundig specialist)
- Zien dat patiënt goed kan prikken
- Bevorderen zelfmanagement d.m.v. bevorderen self-efficacy
- Onze verantwoordelijkheid
- Alle patiënten in database

Effectiviteit 2 te effectief?

- Wat te doen met very low LDLC?
 - 2/62 (3,2%) patienten $<0,5$ mmol/L
 - 9/62 (14,5%) patienten <1 mmol/L



Effectiviteit 2 te effectief?



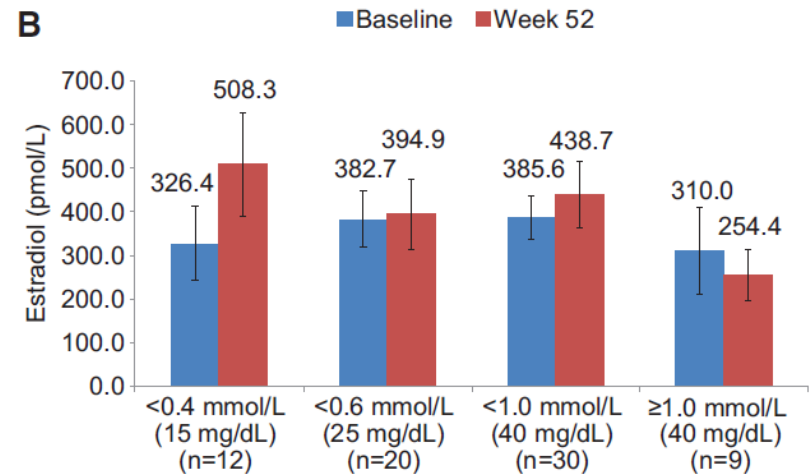
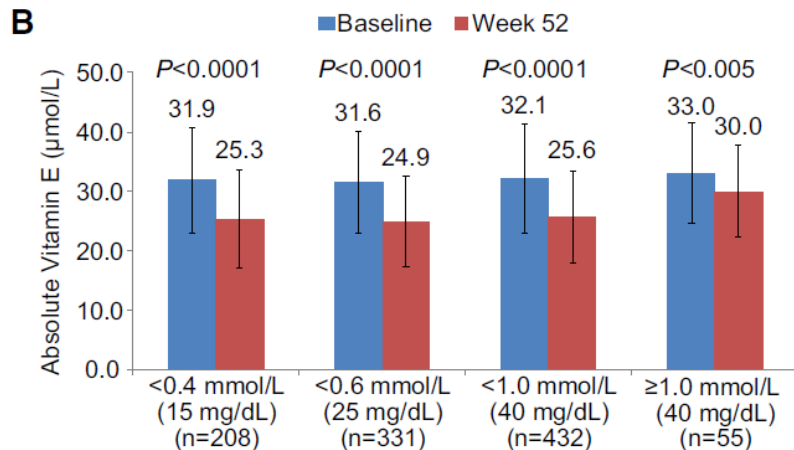
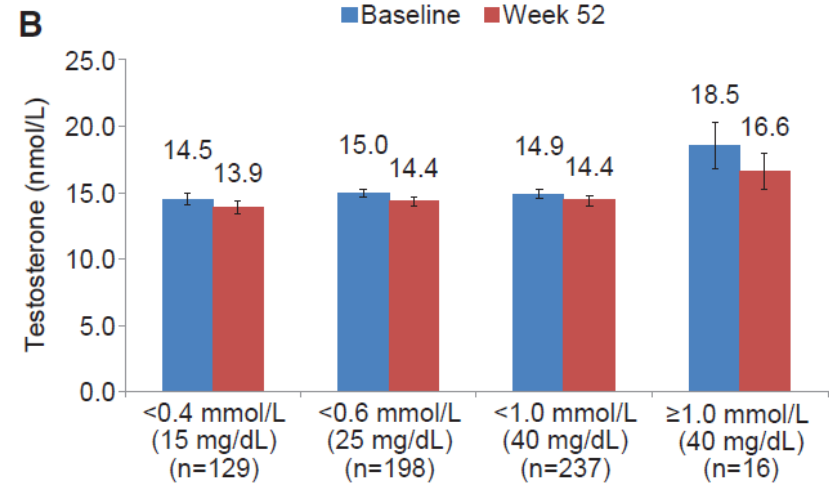
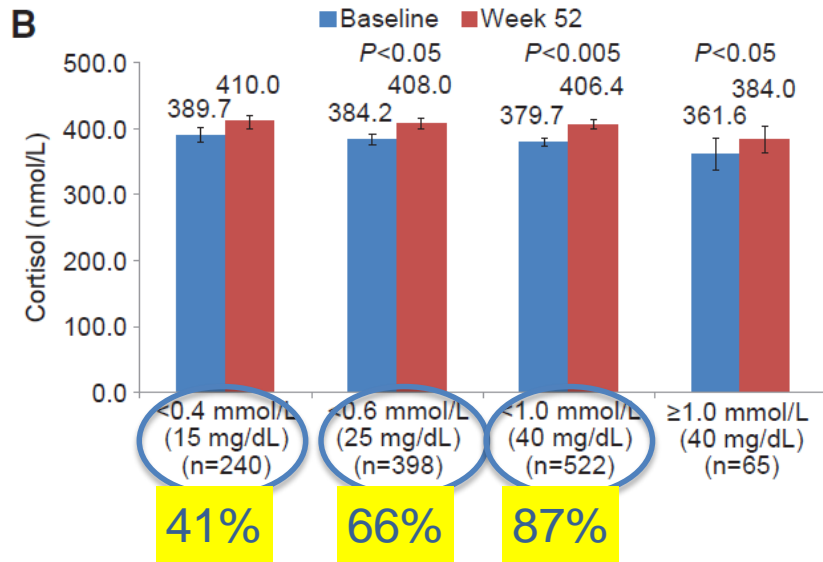
Effects of Evolocumab on Vitamin E and Steroid Hormone Levels

Results From the 52-Week, Phase 3, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled DESCARTES Study

Dirk J. Blom, C. Stephen Djedjos, Maria Laura Monsalvo, Ian Bridges, Scott M. Wasserman,
Rob Scott, Eli Roth

(Circ Res. 2015;117:731-741. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.307071.)

Effectiviteit 2 te effectief?



Te laag LDL?

Can Low-Density Lipoprotein Be Too Low? The Safety and Efficacy of Achieving Very Low Low-Density Lipoprotein With Intensive Statin Therapy

A PROVE IT-TIMI 22 Substudy

Stephen D. Wiviott, MD,*† Christopher P. Cannon, MD, FACC,*†
David A. Morrow, MD, MPH, FACC,*† Kausik K. Ray, MD,† Marc A. Pfeffer, MD, PhD, FACC,*
Eugene Braunwald, MD, MACC,*† for the PROVE IT-TIMI 22 Investigators

Boston, Massachusetts

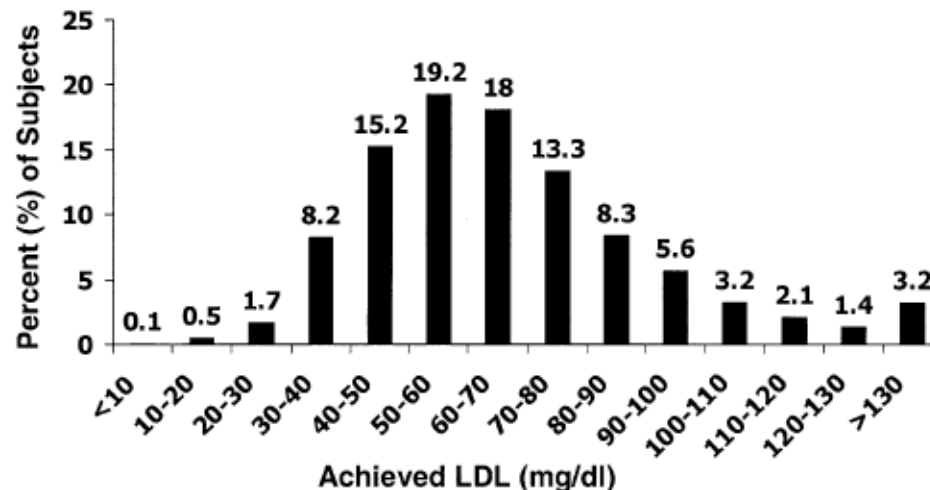


Figure 1. Distribution of four-month calculated low-density lipoprotein (LDL) (mg/dl) levels among subjects treated with intensive statin therapy (atorvastatin, 80 mg).

Te laag LDL-C ?

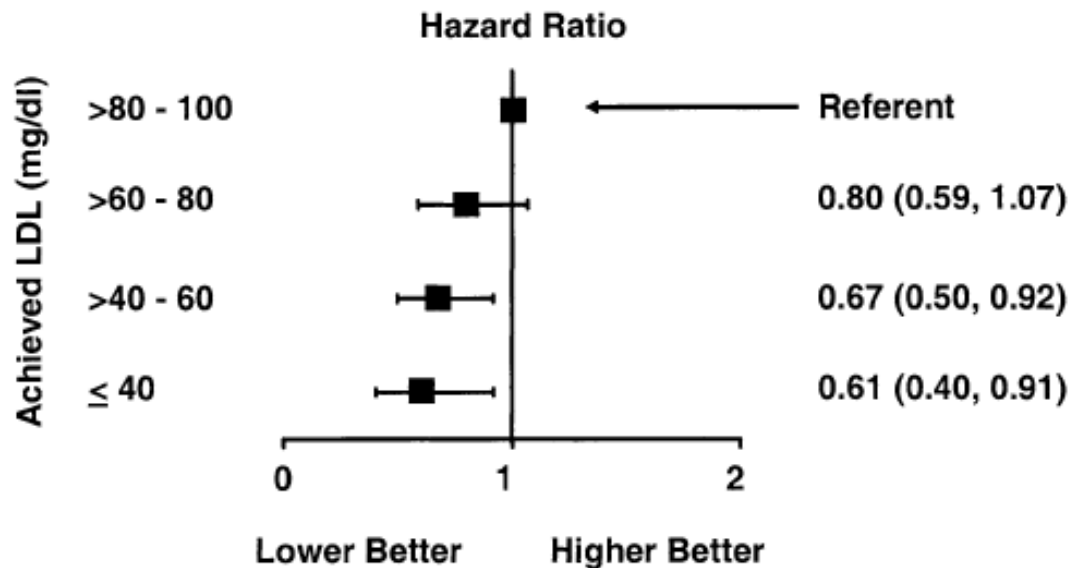


Figure 2. Hazard ratio of the primary end point compared with achieved calculated low-density lipoprotein (LDL) 80 to 100 mg/dl (adjusted for age, gender, baseline calculated low-density lipoprotein, diabetes mellitus, and prior myocardial infarction).

Te laag LDLC?

Wat te doen?

1. PCSK9 antilichaam 1 keer per 3 weken ipv per 2 weken?
2. PCSK9 antilichaam dosering verminderen (alirocumab 75 ipv 15 mg) ?
3. Statine verlagen?
4. Niks doen ?

Registry

- Hoe vaak en aan wie PCSK9 remmers?
- Lange termijn effecten in klinische setting (vergelijkbaar met RCT?)
- Lange termijn bijwerkingen in klinische setting (vergelijkbaar met RCT?)
- Ervaring in praktijk met
 - Ouderen
 - Verschillende etniciteit
 - M/V

Registry

- Vanuit Interne Erasmus MC
 - Database beschikbaar (spss/excell)

- Initiatief WCN



- WCN wil ism IVG registry opzetten
- Operationeel per 1/1/2017

Take home

- Veel nieuws in lipidenland
- Nieuwe ontwikkelingen om in de gaten te houden
- Op dit moment PCSK9 antilichamen “hottest news” in kliniek
- Nieuw middel, nieuwe kansen, nieuwe uitdagingen
- Nationale registry uitgelezen kans