

Highlights ESC

Patrick HENRY

Cardiologie – DMU Cardio – Diabéto – Toxico - Neuro

Hôpital Lariboisière - GHU Nord

Université de Paris

Conflits d'intérêts avec cette présentation

- Amgen
- Astra-Zeneca
- Bayer
- MSD
- Sanofi

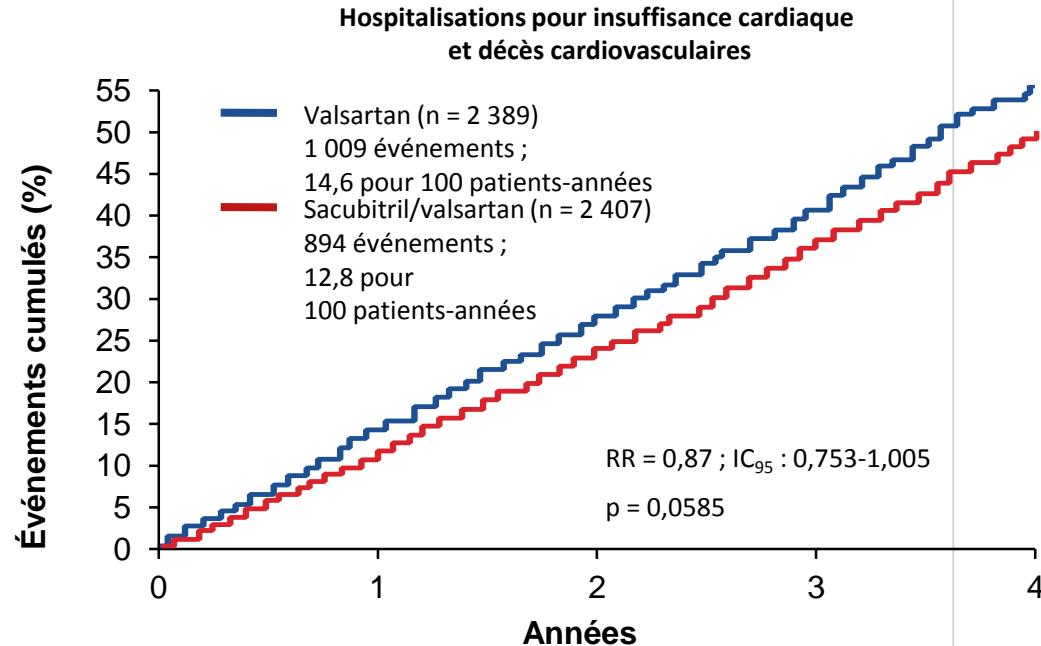


Inhibition des récepteurs de l'angiotensine et de néprilysine dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (1)

- L'étude PARAGON-HF a été conçue pour tester l'hypothèse d'un bénéfice de l'association sacubitril/valsartan dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée
 - 4 822 patients ont été inclus dans cet essai randomisé en double aveugle entre 2 bras : association sacubitril/valsartan ou valsartan seul (comparateur retenu car les plupart de ces patients sont déjà sous ARA2)
 - Les patients devaient présenter des signes et des symptômes d'insuffisance cardiaque, une fraction d'éjection ventriculaire gauche $\geq 45\%$, une augmentation des peptides natriurétiques et une cardiopathie structurelle
 - Suivi médian de 34 mois
 - Le critère d'évaluation principal était un critère composite incluant hospitalisations pour insuffisance cardiaque et décès d'origine cardiovasculaire

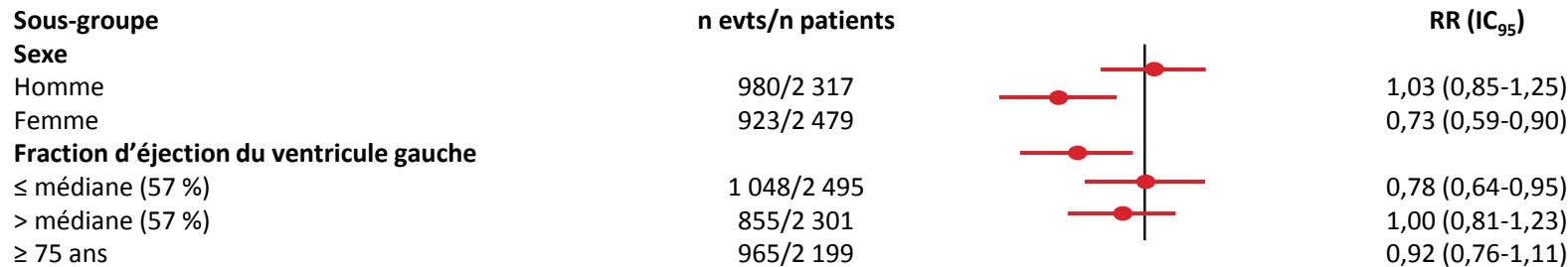
Inhibition des récepteurs de l'angiotensine et de néprilysine dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (2)

- Le risque relatif pour le critère primaire était de 0,87 (IC₉₅ : 0,75-1,01 ; p = 0,059).
 - Cette réduction, non significative sur le plan statistique, était due à une diminution des hospitalisations pour insuffisance cardiaque, sans effet sur la mortalité cardiovasculaire, ni sur la mortalité toutes causes confondues.

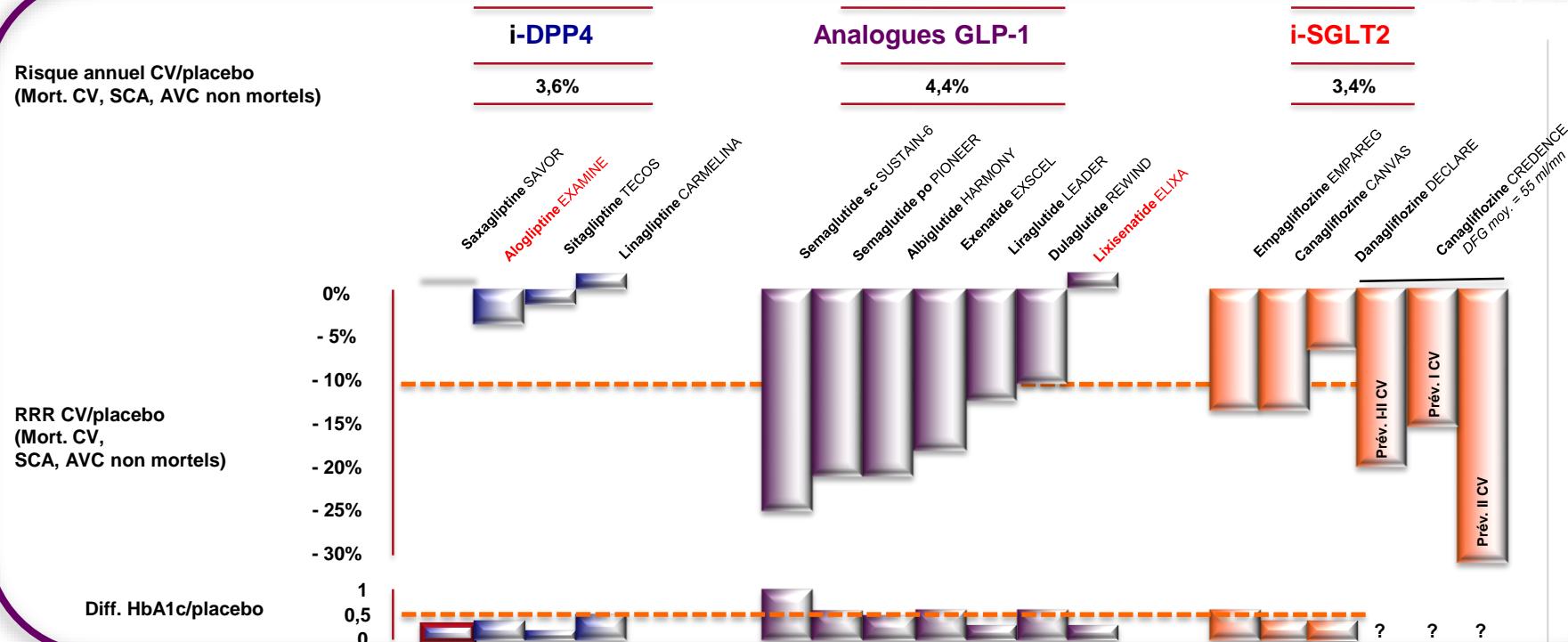


Inhibition des récepteurs de l'angiotensine et de néprilysine dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (3)

- Le bénéfice devenait significatif chez les patients dont la fraction d'éjection était inférieure à la médiane (57 % - RR = 0,78 ; IC₉₅ : 0,64-0,95) et chez les femmes (RR = 0,73 ; IC₉₅ : 0,59-0,90)



- PARAGON-HF n'atteint pas le critère primaire composite (mortalité cardiovasculaire et hospitalisation pour insuffisance cardiaque) d'évaluation dans l'insuffisance cardiaque préservée, mais certains patients (femmes et fractions d'éjection modérément altérée) en retirent un bénéfice



JAMA Cardiol 2016; 1: 126-35

CARMELINA JAMA 2019 : 321 : 69-79

SUSTAIN-6 N Engl J Med 2016 · 375 · 1834-44

EXSCEI N Engl J Med 2017 : 377 : 1228-39

LEADER N Engl J Med 2016; 375: 311-22

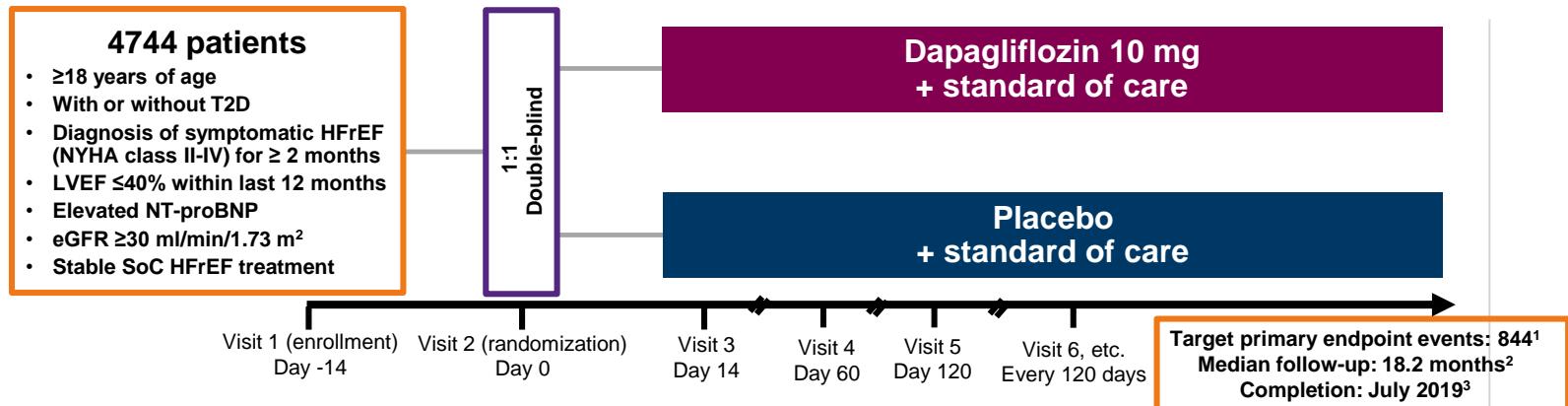
HARMONY Lancet 2018 ; 392 : 1519-29
ELIXA N Engl J Med 2015 ; 373 : 2247-57
PIONEER N Engl J Med 2019 ; 381 : 841-
REWIND Lancet 2019 ; 394 : 121-30

EMPAREG N Engl J Med 2015 ; 373 : 2117-28
CANVAS N Engl J Med 2017 ; 377 : 644-57
DECLARE N Engl J Med 2019 ; 380 : 1519-29
CREDENCE Circulation 2019 ; 140 : 739-50



DAPA-HF Assessing Dapagliflozin in Patients with Chronic HFrEF With or Without T2D¹⁻⁴

ESC
European Society
of Cardiology



Primary Endpoint

- Time to first occurrence of any of the components of the composite: CV death or hHF or an urgent HF visit



CV = cardiovascular; eGFR = estimated glomerular filtration rate; ESRD = end stage renal disease; HbA1c = glycated hemoglobin; HF = heart failure; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction;

hHF = hospitalization for heart failure; KCCQ = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LVEF = left ventricular ejection fraction; NT-proBNP = N-terminal pro B-type natriuretic peptide; NYHA = New York Heart Association; SoC = standard of care; T2D = type 2 diabetes.

1. McMurray J JV et al. Article and supplementary appendix. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:665-675; 2. McMurray J. Presentation at: European Society of Cardiology Congress. September 1, 2019; Paris, France; 3. Study NCT03036124. ClinicalTrials.gov website. Accessed August 19, 2019. 4. McMurray J JV et al. *Eur J Heart Fail.* 2019;doi: 10.1002/ejhf.1548. Accessed July 16, 2019.

Secondary Endpoints

- Time to first occurrence of either of the components of the composite: CV death or hHF
- Total number of (first and recurrent) hHF and CV death
- Change from baseline measured at 8 months in the total symptom score of the KCCQ
- Time to first occurrence of any of the components of the composite: ≥50% sustained decline in eGFR or reaching ESRD or renal death
- Time to death from any cause

Baseline Treatment

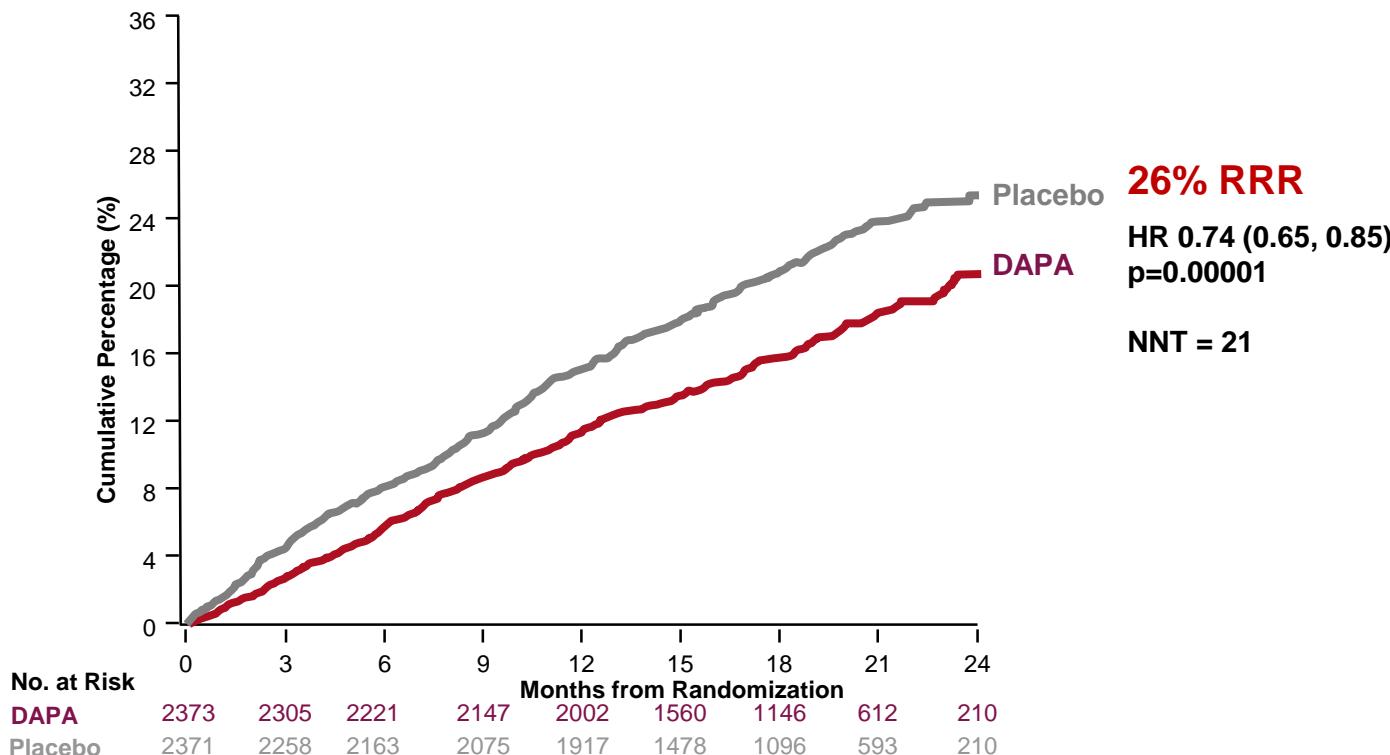
| Treatment (%) | Dapagliflozin (n=2373) | Placebo (n=2371) |
|------------------------|---------------------------|---------------------|
| Diuretic | 93 | 94 |
| ACE-inhibitor/ARB/ARNI | 94 | 93 |
| ACE inhibitor | 56 | 56 |
| ARB | 28 | 27 |
| Sacubitril/valsartan | 11 | 11 |
| Beta-blocker | 96 | 96 |
| MRA | 71 | 71 |
| ICD* | 26 | 26 |
| CRT** | 8 | 7 |

*ICD or CRT-D

**CRT-P or CRT-D

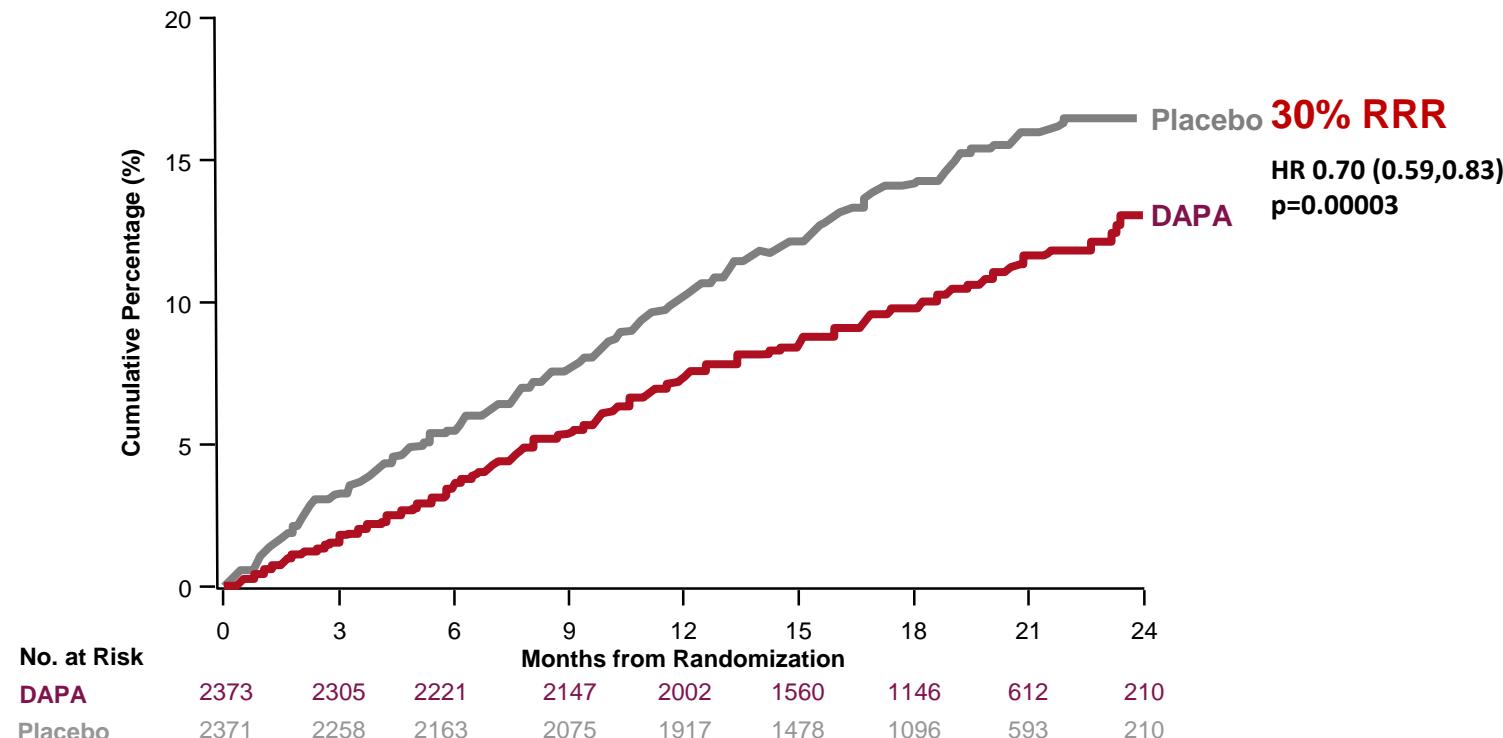
ACE = angiotensin-converting enzyme; ARB = angiotensin-receptor blocker; ARNI = angiotensin receptor neprilysin inhibitor;
MRA = mineralocorticoid receptor antagonist;
CRT = cardiac resynchronization therapy; ICD = implantable cardioverter-defibrillator.

Primary Endpoint: CV Death or hHF or an Urgent HF Visit¹



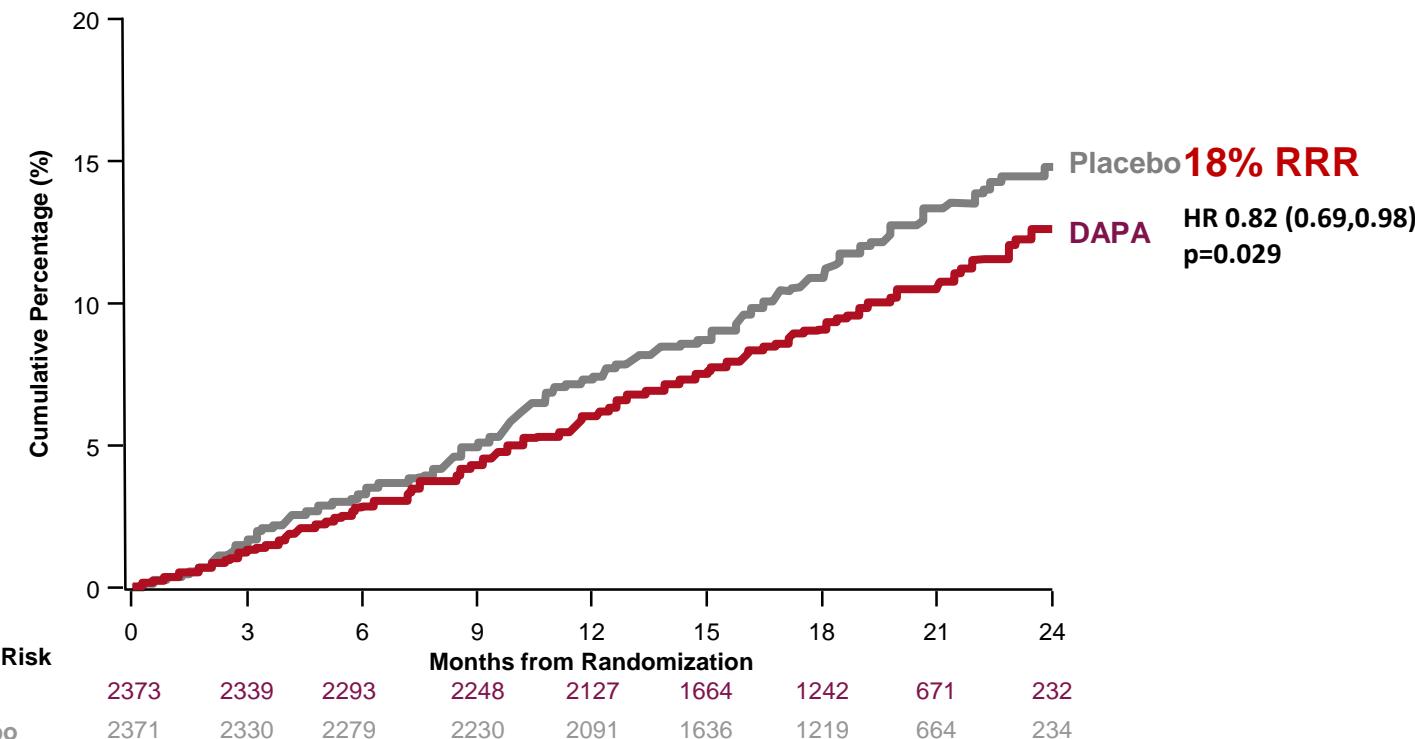
DAPA = dapagliflozin; HF = heart failure; hHF = hospitalization for heart failure; HR = hazard ratio; NNT = number needed to treat.

Component of Primary Endpoint: Worsening HF Event



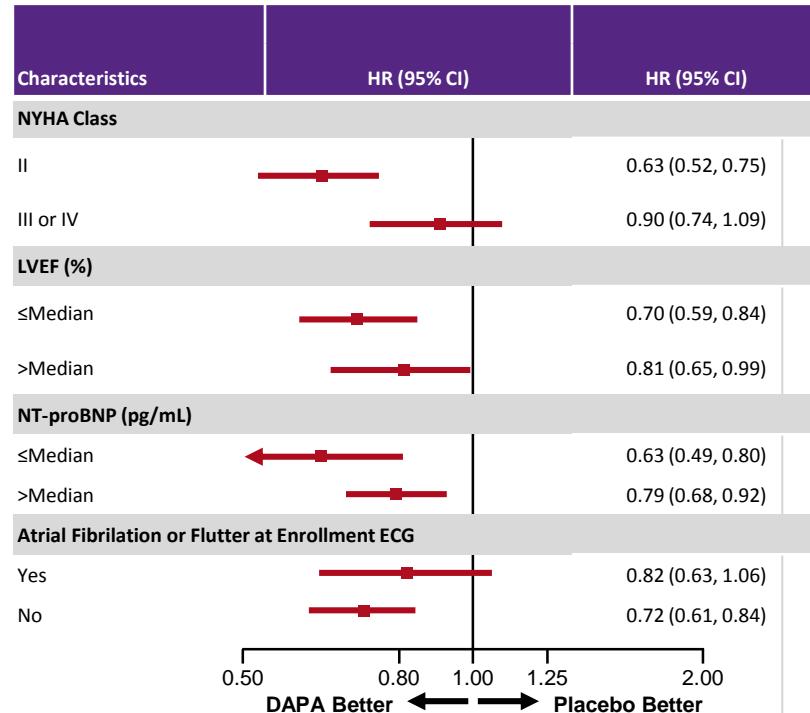
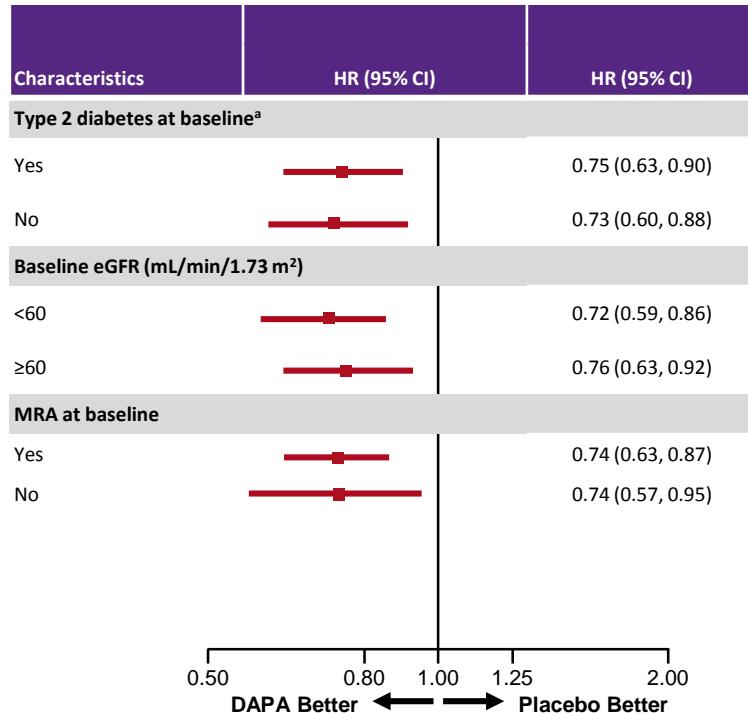
DAPA = Dapagliflozin; HF = Heart failure; HR = Hazard ratio.

Component of Primary Endpoint: Cardiovascular Death



DAPA = Dapagliflozin; HR = Hazard ratio.

Primary Endpoint: Prespecified Subgroups



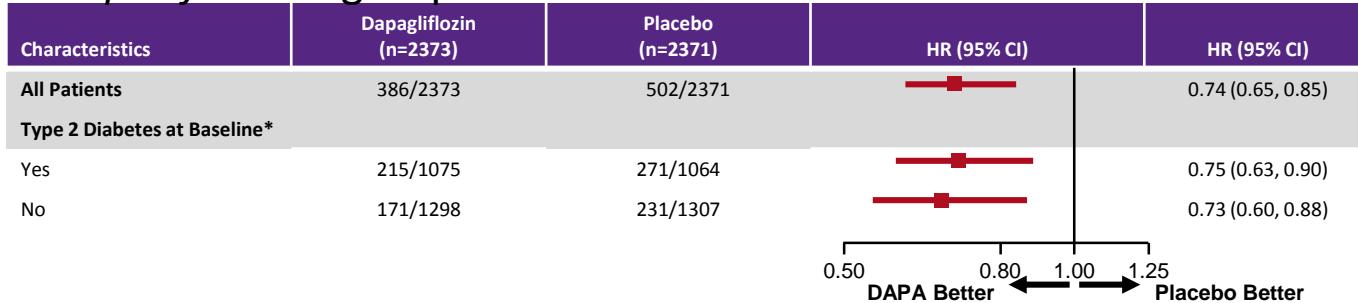
A selection of subgroups is presented above.

^aDefined as history of T2DM or HbA1c ≥6.5% at both enrollment and randomization visits.

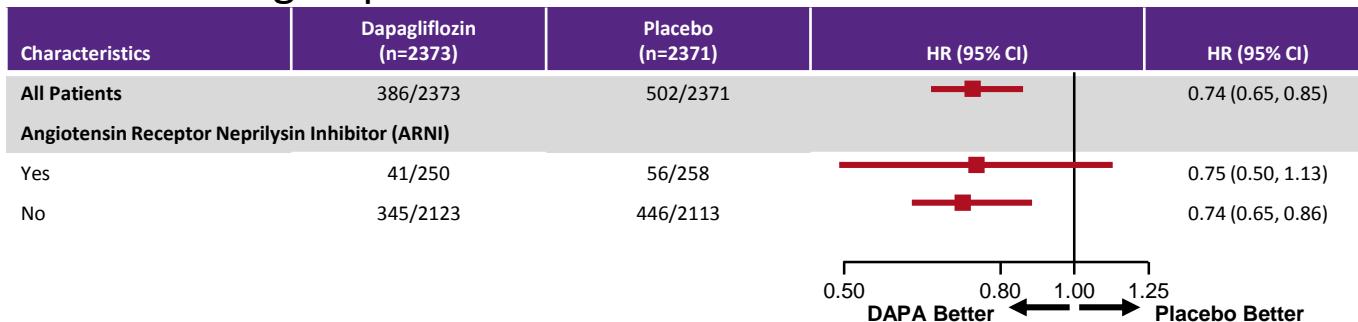
DAPA = dapagliflozin; ECG = electrocardiogram; eGFR = estimated glomerular filtration rate; HR = hazard ratio; MRA = mineralocorticoid receptor antagonist; NT pro BNP = N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; NYHA = New York Heart Association; LVEF = left ventricular ejection fraction.
McMurray J. Presentation at: European Society of Cardiology Congress. September 1, 2019; Paris, France.

Primary Endpoint: Subgroup Analyses

Prespecified Subgroup

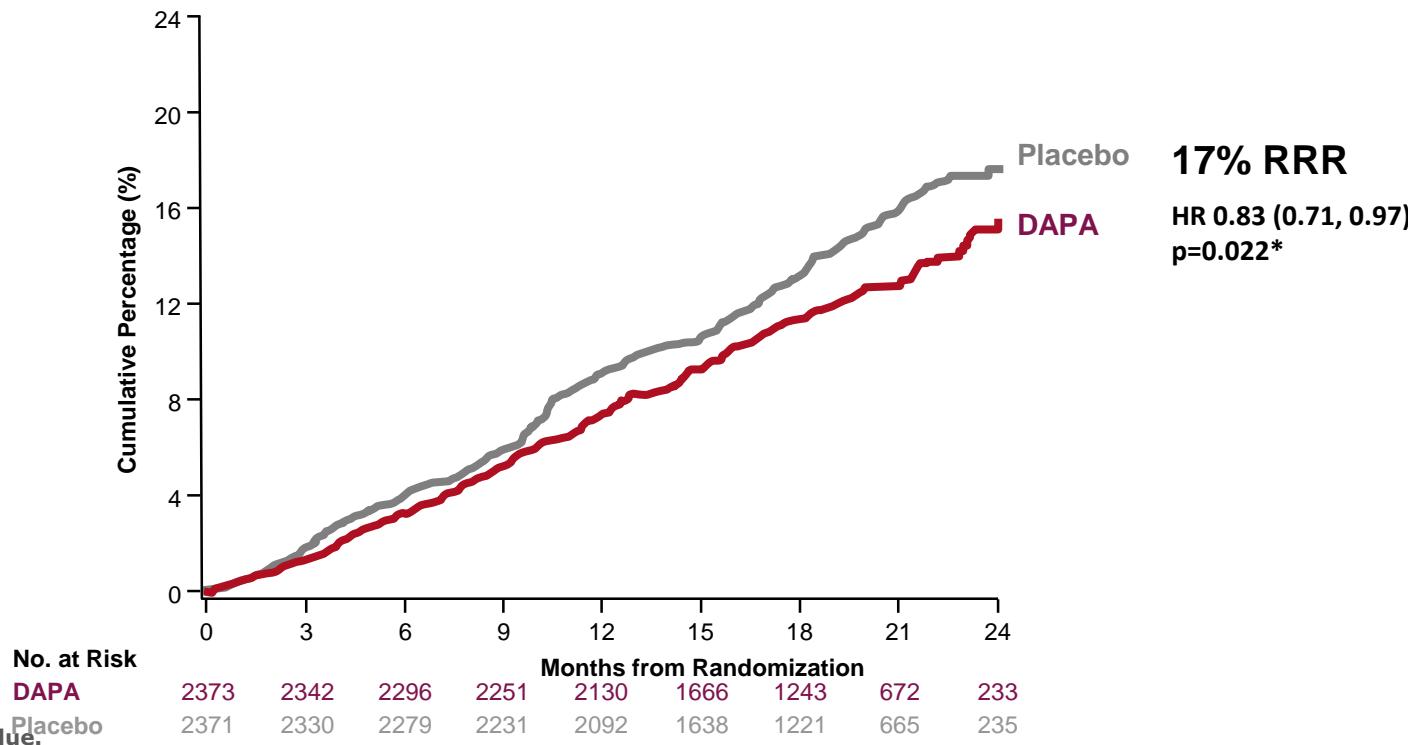


Post-hoc Subgroup



*Defined as history of type 2 diabetes or HbA1c $\geq 6.5\%$ at both enrollment and randomization visits.

Secondary Endpoint: All-cause Death



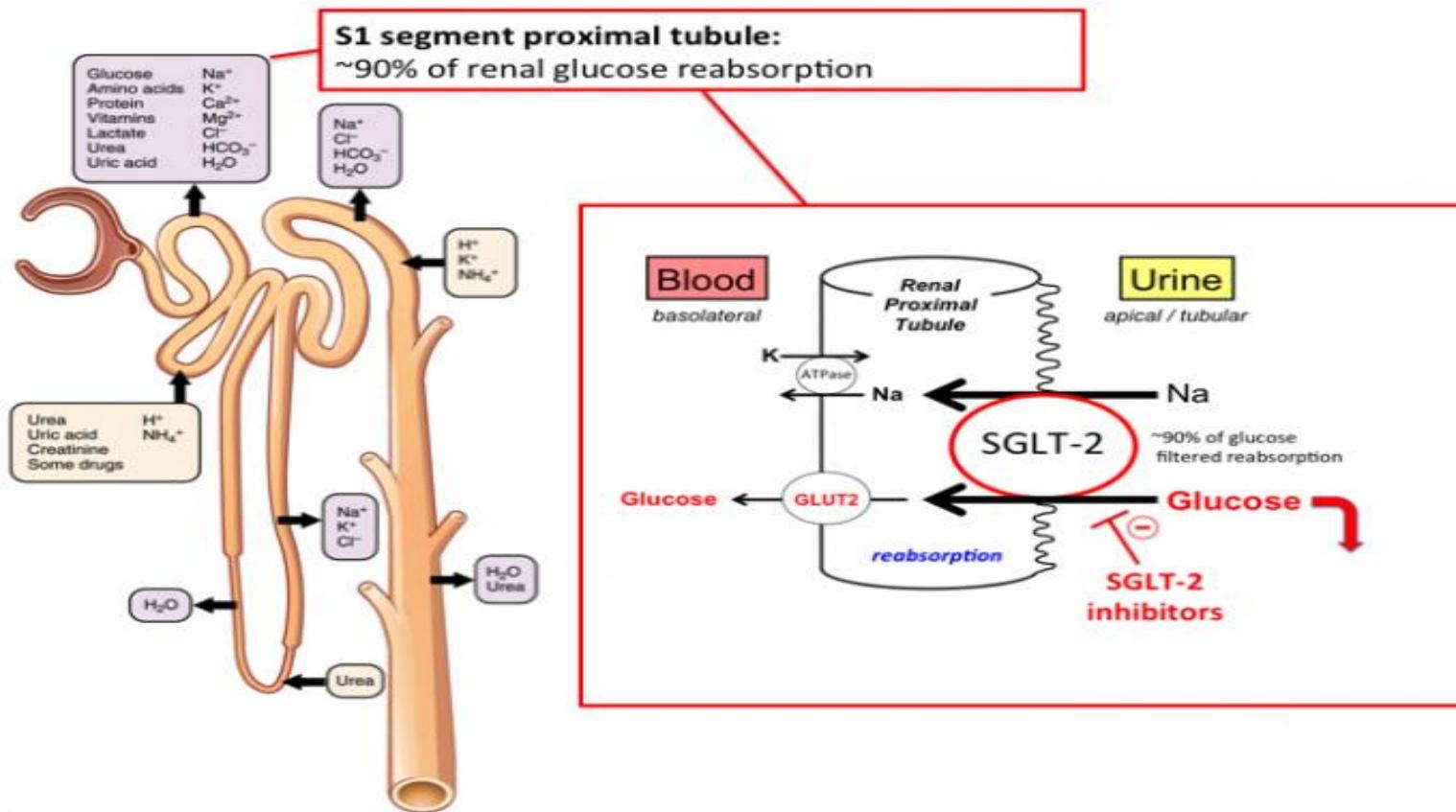
DAPA = Dapagliflozin; HR = Hazard ratio.

Safety/Adverse Events

| Patients exposed to at least one dose of study drug | Dapagliflozin (n=2368) | Placebo (n=2368) | p-value |
|---|------------------------|------------------|---------|
| Adverse events (AE) of interest (%) | | | |
| Volume depletion ⁺ | 7.5 | 6.8 | 0.40 |
| Renal AE [‡] | 6.5 | 7.2 | 0.36 |
| Fracture | 2.1 | 2.1 | 1.00 |
| Amputation | 0.5 | 0.5 | 1.00 |
| Major hypoglycaemia | 0.2 | 0.2 | - |
| Diabetic ketoacidosis | 0.1 | 0.0 | - |
| AE leading to treatment discontinuation (%) | 4.7 | 4.9 | 0.79 |
| Any serious adverse event (incl. death) (%) | 38 | 42 | <0.01 |

⁺Volume depletion serious AEs in 29 dapagliflozin patients (1.2%) and 40 placebo patients (1.7%), p=0.23

[‡]Renal serious AEs in 38 dapagliflozin patients (1.6%) and 65 placebo patients (2.7%), p=0.009



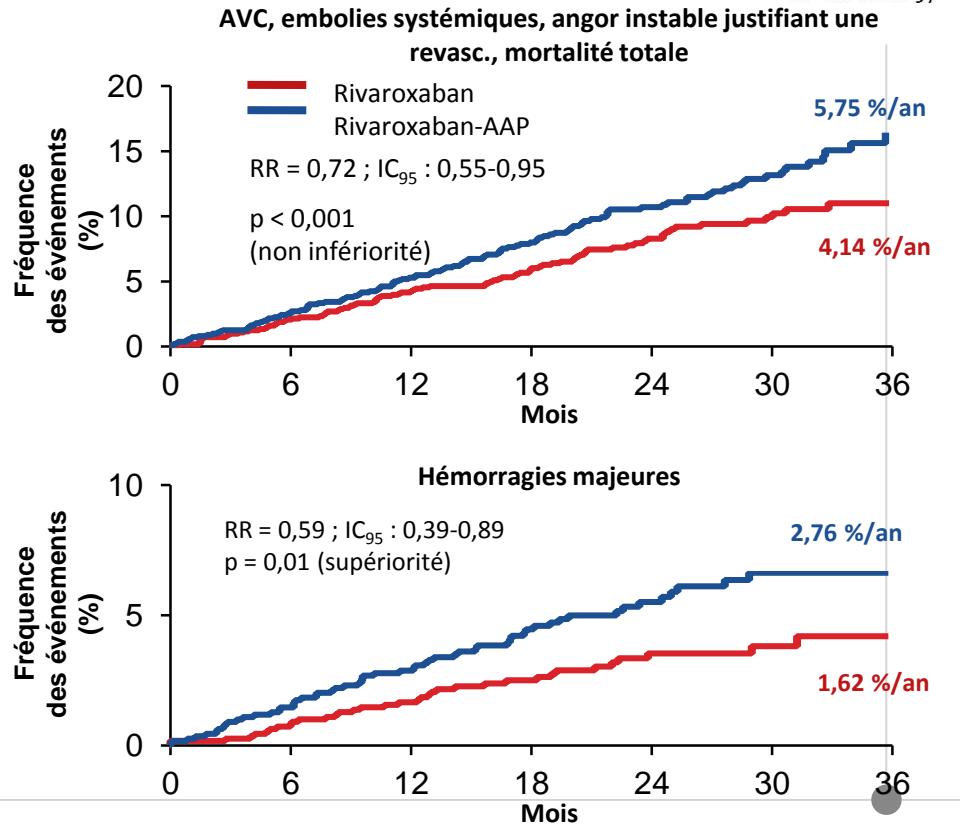
Étude AFIRE : rivaroxaban chez le coronarien stable en FA (1)

- **Introduction : malgré les recommandations, la monothérapie anticoagulante n'est pas la règle chez les coronariens stables depuis 12 mois, en FA**
- **Méthode**
 - Étude randomisée, ouverte, parallèle, japonaise, multicentrique
 - Non-infériorité pour le critère d'efficacité, de supériorité pour le critère de sécurité (hémorragies majeures)
 - Rivaroxaban 10-15 mg × 1/j (posologie efficace dans la population japonaise) vs rivaroxaban 10-15 mg × 1/j + aspirine 80-100 mg × 1/j ou clopidogrel 50-75 mg × 1/j ou prasugrel 2,5-3,75 mg × 1/j
 - n = 2 200
 - FA CHADS2 ≥ 1 + maladie coronaire stable, angiographiquement avérée (ATL ≥ 12 mois ou sans indication de revasc.)
 - Âge moy. = 74 ± 8 ans, ♂ = 79 %, DT2 = 41 %, DFG moy. = 62 mL/min
 - FA permanente = 31 %, CHADS2 médian = 2, ATL = 70 %, PAC = 11 %
 - Critère principal : AVC, embolies systémiques, angor instable justifiant une revasc., mortalité totale
 - Suivi médian : 24 mois

Étude AFIRE : rivaroxaban, suffisant pour le coronarien stable en FA (2)

Résultats

- Interruption prématuée de l'étude en raison d'un surcroît de mortalité totale dans le groupe bithérapie antithrombotique
- Les évts CV graves et la mortalité toutes causes des coronariens stables depuis 12 mois en FA peuvent être significativement diminués grâce à une monothérapie antithrombotique (AOD), le rivaroxaban
- Le bénéfice est équivalent à une bithérapie (rivaroxaban-aspirine) mais permet de s'affranchir d'un nombre significatif d'accidents hémorragiques



Étude THEMIS : ticagrelor + aspirine chez le diabétique coronarien stable (1)



• Introduction

- Aucune preuve formelle du bénéfice CV d'une BiAAP pour la prévention des événements CV chez le DT2 coronarien stable sans ATCD d'IDM ou d'AVC

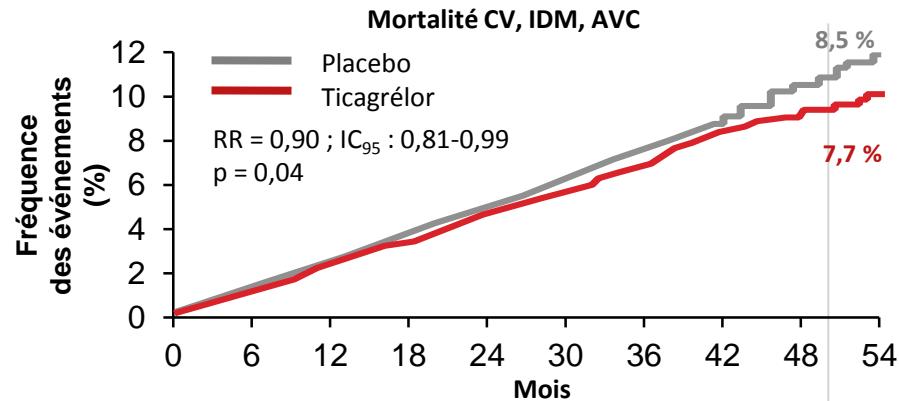
• Méthode

- Étude randomisée, double aveugle, internationale
 - Ticagrelor 90 mg × 2/j (*pour les premiers patients puis 60 mg × 2/j après les résultats de PEGASUS-TIMI 54*) + aspirine 75-150 mg × 1/j contre aspirine seule 75-150 mg × 1/j
- n = 19 220
 - DT2 ≥ 50 ans : sténose coronaire ≥ 50 % (mono à tritonc.), ATCD ATL ou PAC
 - Âge médian = 66 ans, ♂ = 69 %, IMC = 29 kg/m²
 - Durée médiane DT2 = 10 ans, HbA1c médiane = 7,1 %, DFG médian = 75 mL/min
 - Revasc. tous types = 79 %
- Critère principal : mortalité CV, IDM, AVC
 - Suivi médian = 39,9 mois

Étude THEMIS : ticagrelor + aspirine chez le diabétique coronarien stable (2)

Résultats

- BiAAP : prévention significative des événements CV majeurs au prix d'un surcroît significatif d'hémorragies majeures et mineures
 - Surcroît significatif d'HIC
 - Absence de surmortalité hémorr.
 - Absence de différence pour les événements irréversibles (mort. CV, IDM, AVC, hémorr. mortelles, HIC)
- Le bénéfice CV et les inconvénients hémorr. de la BiAAP ticagrélor-aspirine dans une population de DT2 coronariens stables, indemnes d'IDM ou d'AVC, justifierait son utilisation préférentielle chez des patients à haut risque CV et faible risque hémorr.



| | Ticagrélor (n = 9 562) | Placebo (n = 9 531) | RR | p |
|---------------------------------------|---------------------------|------------------------|------|---------|
| Hémorr. majeures et mineures (% / an) | 3 1,2 | 1,4 0,49 | 2,49 | < 0,001 |
| Mort. hémorr. (%) | 0,2 | 0,1 | 1,9 | 0,11 |
| HIC (%) | 0,7 | 0,5 | 1,71 | 0,005 |
| Évts irréversibles (%) | 10,1 | 10,8 | 0,93 | NC |

Étude THEMIS-PCI : ticagrelor + aspirine chez le diabétique coronarien stable aux ATCD d'ATL (1)

• Introduction

- Aucune preuve formelle du bénéfice CV d'une BiAAP au long cours pour la prévention des événements CV chez le DT2 coronarien stable sans ATCD d'IDM ou d'AVC, traité par ATL

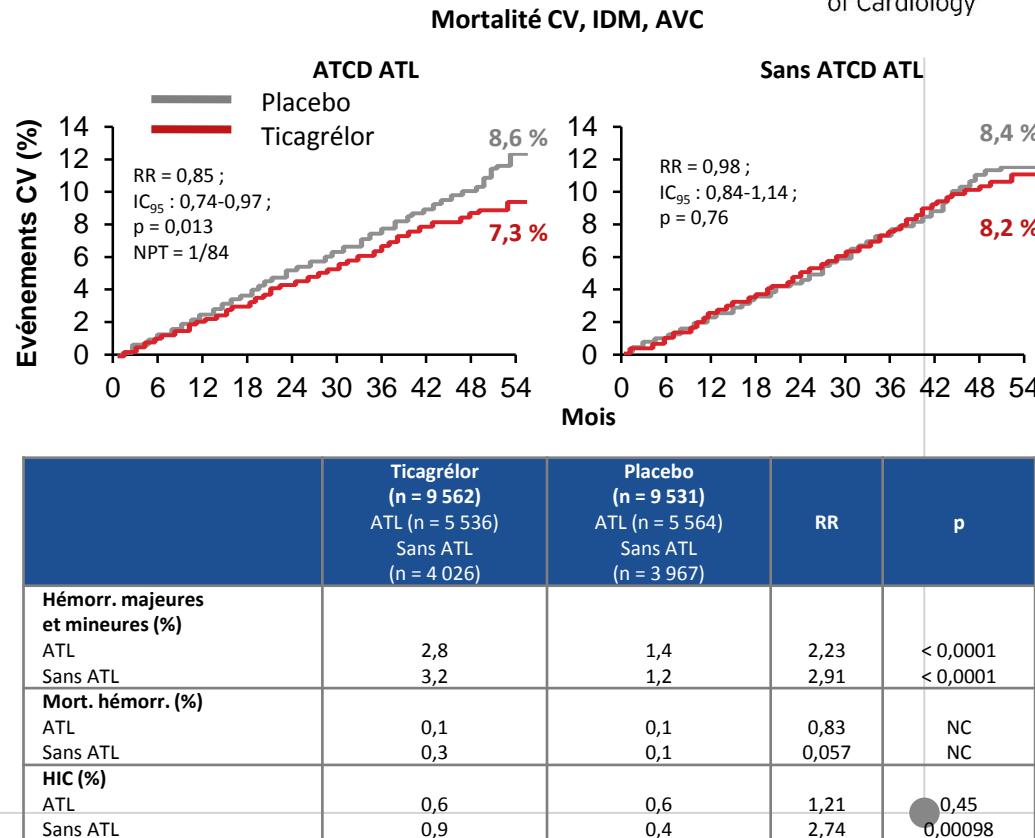
• Méthode

- Étude pré-spécifiée du sous-groupe des DT2 de l'étude THEMIS, traités par ATL
 - Ticagrélor 90 mg × 2/j (*pour les premiers patients puis 60 mg × 2/j après les résultats de PEGASUS-TIMI 54*) + aspirine 75-150 mg × 1/j contre aspirine seule 75-150 mg × 1/j
 - ATCD ATL : n = 11 154/19 220 (*soit 58 % de la population de l'étude THEMIS*)
 - Critère principal : mortalité CV, IDM, AVC
 - Suivi médian = 3,3 ans

Étude THEMIS-PCI : ticagrelor + aspirine chez le diabétique coronarien stable aux ATCD d'ATL (2)

Résultats

- En cas d'ATCD ATL, la BiAAP prolongée
 - Prévention significative des événements CV majeurs au prix d'un surcroît significatif d'hémorragies majeures et mineures
 - Risque similaire d'HIC
 - Absence de surmortalité hémorr.
 - Diminution significative des événements irréversibles (mort. CV, IDM, AVC, hémorr. mortelles, HIC)
 - 9,3 versus 11 % ; RR = 0,85 ;
 $p = 0,0052$
 - Sans ATCD, aucun bénéfice de la BiAAP prolongée et surcroît d'accidents hémorragiques majeurs et mineurs
- Une BiAAP prolongée peut se justifier chez le DT2 coronarien stable revascularisé antérieurement par ATL, a fortiori en cas de faible risque hémorragique



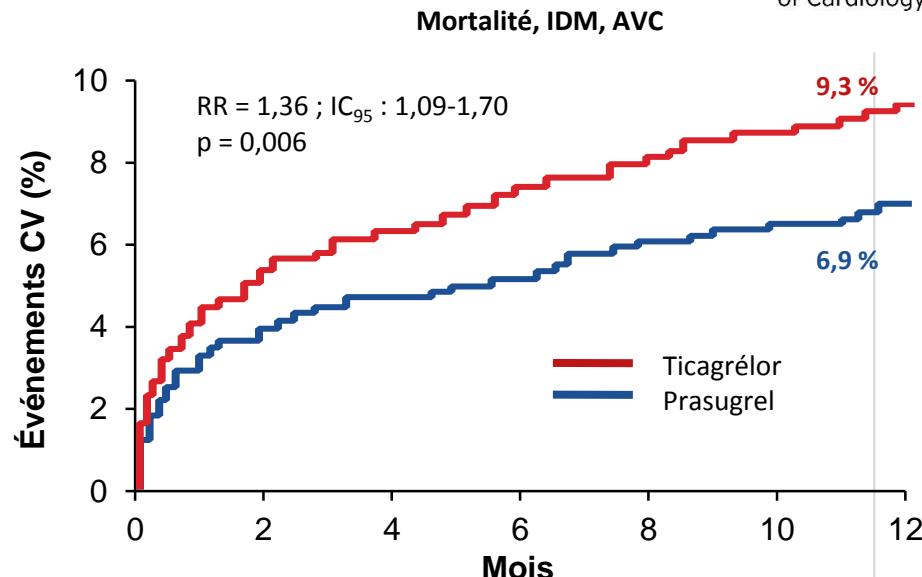
Étude ISAR-REACT 5 : ticagrelor vs prasugrel en cas de SCA ST + ou - (1)

- **Introduction :** évalués séparément contre le clopidogrel, les AAP, ticagrelor et prasugrel en complément de l'aspirine, améliorent le pronostic à 1 an des SCA ST + ou -. Aucune donnée de comparaison directe de ces AAP dans cette indication
- **Méthode**
 - Étude randomisée, **en ouvert**, multicentrique
 - Ticagrélor : DC = 180 mg, relais = 90 mg × 2/j + aspirine 100 mg × 1/j pendant 12 mois
 - Prasugrel : DC = 60 mg (pas de DC si SCA ST -), relais = 10 mg × 1/j + aspirine 100 mg × 1/j pendant 12 mois (*5 mg/j si âge ≥ 75 ans ou poids < 60 kg*)
 - n = 4 018
 - SCA : angor instable = 13 %, ST - = 46 %, ST + = 41 %
 - Âge = 64 ± 12 ans, ♂ = 76 %, DT2 = 22 %
 - Tt initial : ATL = 84 %, PAC = 2 %, médical seul = 14 %
 - Critère principal : mortalité, IDM, AVC
 - Suivi = 12 mois

Étude ISAR-REACT 5 : ticagrelor vs prasugrel en cas de SCA ST + ou - (2)

Résultats

- Amélioration significative du pronostic à 12 mois des SCA traités par une BiAAP prolongée prasugrel + aspirine
 - Sans surcroît d'hémorragies majeures
- En cas de SCA ST + ou -, l'efficacité antithrombotique de la BiAAP prasugrel + aspirine semble supérieure à l'association ticagrélor + aspirine sans exposer à un surcroît d'accidents hémorragiques
- En cas de SCA ST -, il semble même possible de s'affranchir de la dose de charge de prasugrel



| | Ticagrélor (n = 9 562) | Prasugrel (n = 9 531) | RR | p |
|----------------------|---------------------------|--------------------------|------|------|
| Hémorr. majeures (%) | 5,4 | 4,8 | 1,12 | 0,46 |
| Thrombose stent (%) | 1,1 | 0,6 | NC | NC |

Étude COMPLETE : SCA ST + et lésions pluritronculaires, que faire ? (1)

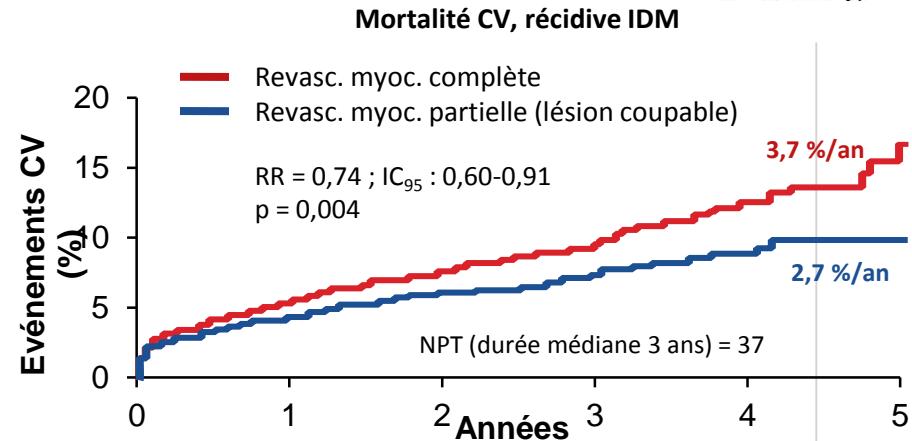
- **Introduction : aucune preuve formelle de la nécessité d'une revascularisation myoc. complète après le traitement par ATL de la lésion coupable lors d'un SCA ST + chez le pluritronculaire**
- **Méthode**
 - Étude randomisée, internationale
 - SCA ST +, lésions pluritronculaires, succès primaire de l'ATL de la lésion coupable
 - Pluritronc. : ≥ 1 sténose sur une coronaire non coupable $\geq 2,5$ mm de diamètre + sténose $\geq 70\%$ ou sténose 50-69 % + FFR $\leq 0,8$
 - ATL de la seule lésion coupable vs revasc. myoc. complète par ATL dans la semaine d'hospitalisation jusqu'à 45 jours au max. post-ATL de la lésion coupable
 - n = 4 041
 - Âge moy. = 62 ans, ♂ = 80 %, DT2 = 19 %, ATL lésion coupable < 6h = 68 %
 - Revasc. myoc. complète réussie dans 90 % des cas
 - BiAAP à la sortie : aspirine + ticagrélor ou prasugrel > 71%
 - Critère principal : mortalité CV, récidive IDM (ou ischémie myoc. justifiant une ATL)
 - Suivi médian = 3 ans

Étude COMPLETE : SCA ST + et lésions pluritronculaires, que faire ? (2)

Résultats

- Amélioration significative du pronostic après revasc. myoc. complète sans surcroît d'accidents thrombotiques artériels, d'hémorragies majeures et d'IRA (produit de contraste)
 - Bénéfice encore plus net en intégrant les événements d'isch. myoc. justifiant une ATL (-49% , $p < 0,001$; NPT = 13)
 - Bénéfice indépendant du délai entre l'ATL de la lésion coupable et le complément de revasc.

→ En cas de SCA ST + chez le pluritronculaire, le traitement par ATL de la lésion coupable doit être complété, sans urgence, par le traitement par ATL des autres lésions coronaires significatives mais muettes

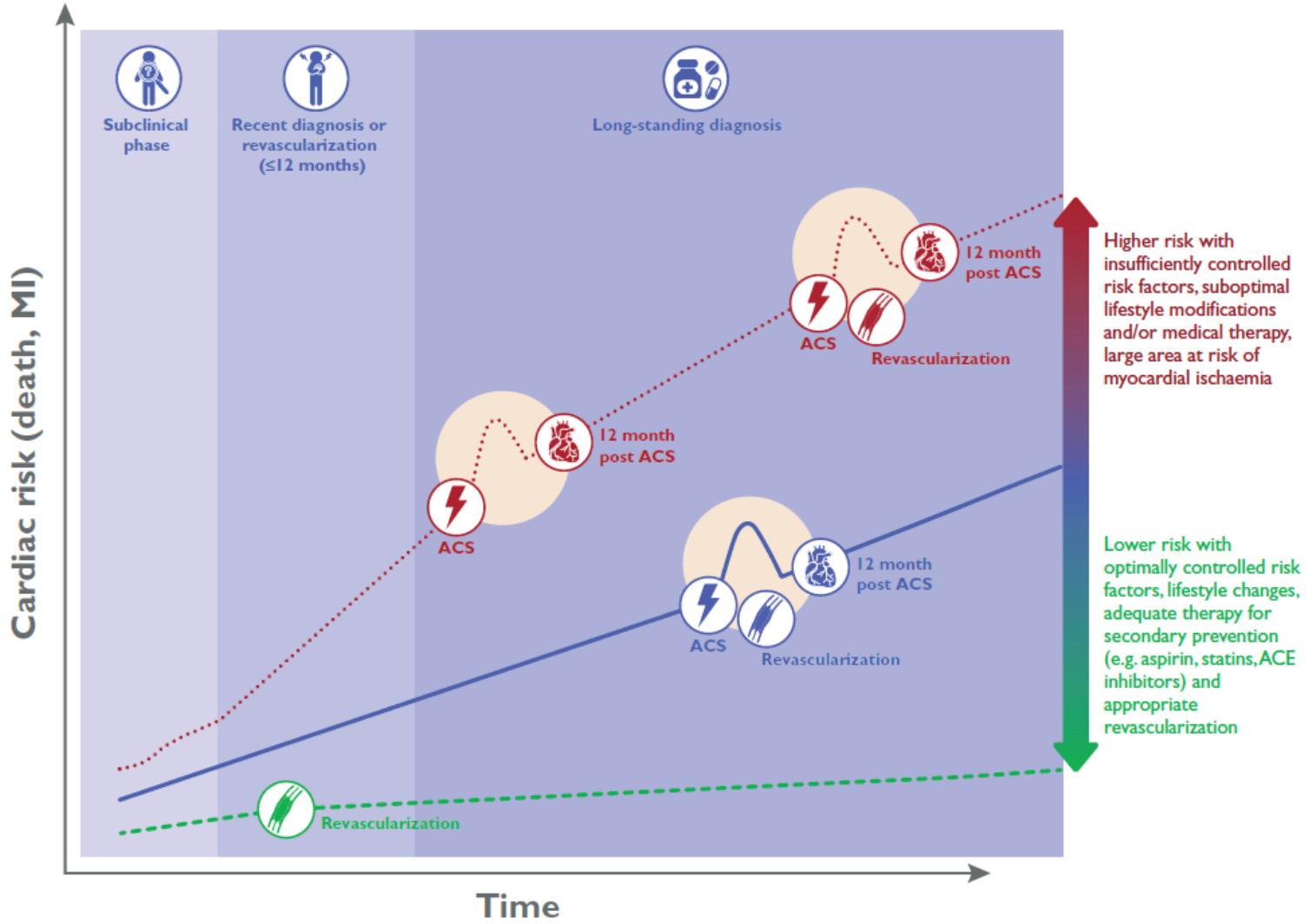


| | Revasc. complète (n = 2 016) | Revasc. lésion coupable seule (n = 6 276) | RR | p |
|-----------------------------------|------------------------------|---|------|------|
| AVC (%) | 1,9 | 1,4 | 1,31 | 0,27 |
| Thrombose stent (%) | 1,3 | 0,9 | 1,38 | 0,28 |
| Hémorr. majeures (%) | 2,9 | 2,2 | 1,33 | 0,15 |
| IRA post-produit de contraste (%) | 1,5 | 0,9 | 1,59 | 0,11 |



2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes

The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC)



New major recommendations in 2019

Basic testing, diagnostics, and risk assessment

Non-invasive functional imaging for myocardial ischaemia or coronary CTA is recommended as the initial test for diagnosing CAD in symptomatic patients in whom obstructive CAD cannot be excluded by clinical assessment alone.

I

It is recommended that selection of the initial non-invasive diagnostic test be based on the clinical likelihood of CAD and other patient characteristics that influence test performance, local expertise, and the availability of tests.

I

Functional imaging for myocardial ischaemia is recommended if coronary CTA has shown CAD of uncertain functional significance or is not diagnostic.

I

Invasive angiography is recommended as an alternative test to diagnose CAD in patients with a high clinical likelihood and severe symptoms refractory to medical therapy, or typical angina at a low level of exercise and clinical evaluation that indicates high event risk. Invasive functional assessment must be available and used to evaluate stenoses before revascularization, unless very high grade (>90% diameter stenosis).

I

 Invasive coronary angiography with the availability of invasive functional evaluation should be considered for confirmation of the diagnosis of CAD in patients with an uncertain diagnosis on non-invasive testing.

IIa

Coronary CTA should be considered as an alternative to invasive angiography if another non-invasive test is equivocal or non-diagnostic.

IIa

Coronary CTA is not recommended when extensive coronary calcification, irregular heart rate, significant obesity, inability to cooperate with breath-hold commands, or any other conditions make good image quality unlikely.

III

Antithrombotic therapy in patients with CCS and AF

When oral anticoagulation is initiated in a patient with AF who is eligible for a NOAC, a NOAC is recommended in preference to a VKA.

I

Long-term OAC therapy (a NOAC or VKA with time in therapeutic range >70%) is recommended in patients with AF and a CHA₂DS₂-VASc score ≥2 in males and ≥3 in females.

I

Long-term OAC therapy (a NOAC or VKA with time in therapeutic range >70%) should be considered in patients with AF and a CHA₂DS₂-VASc score of 1 in males and 2 in females.

IIa

Antithrombotic therapy in post-PCI patients with AF or another indication for OAC

In patients who are eligible for a NOAC, it is recommended that a NOAC (apixaban 5 mg b.i.d., dabigatran 150 mg b.i.d., edoxaban 60 mg o.d., or rivaroxaban 20 mg o.d.) is used in preference to a VKA in combination with antiplatelet therapy.

I

Antithrombotic therapy in patients with CCS and sinus rhythm

Addition of a second antithrombotic drug to aspirin for long-term secondary prevention should be considered in patients with a **high risk** of ischaemic events and without high bleeding risk (see options in section 3.3.2).

IIa

Addition of a second antithrombotic drug to aspirin for long-term secondary prevention may be considered in patients with at least a **moderately increased risk** of ischaemic events and without high bleeding risk (see options in section 3.3.2).

IIb

Antithrombotic therapy in patients with CCS and AF

When oral anticoagulation is initiated in a patient with AF who is eligible for a NOAC, a NOAC is recommended in preference to a VKA.

I

Long-term OAC therapy (a NOAC or VKA with time in therapeutic range >70%) is recommended in patients with AF and a CHA₂DS₂-VASc score ≥ 2 in males and ≥ 3 in females.

I

Long-term OAC therapy (a NOAC or VKA with time in therapeutic range >70%) should be considered in patients with AF and a CHA₂DS₂-VASc score of 1 in males and 2 in females.

IIa

Antithrombotic therapy in post-PCI patients with AF or another indication for OAC

In patients who are eligible for a NOAC, it is recommended that a NOAC (apixaban 5 mg b.i.d., dabigatran 150 mg b.i.d., edoxaban 60 mg o.d., or rivaroxaban 20 mg o.d.) is used in preference to a VKA in combination with antiplatelet therapy.

I

Concomitant use of a proton pump inhibitor is recommended in patients receiving aspirin monotherapy, DAPT, or OAC monotherapy who are at high risk of gastrointestinal bleeding.

I



2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: *lipid modification to reduce cardiovascular risk*

The Task Force for the management of dyslipidaemias of the
European Society of Cardiology (ESC) and European
Atherosclerosis Society (EAS)

New recommendations

Cardiovascular imaging for assessment of ASCVD risk

Assessment of arterial (carotid and/or femoral) plaque burden on arterial ultrasonography should be considered as a risk modifier in individuals at low or moderate risk.

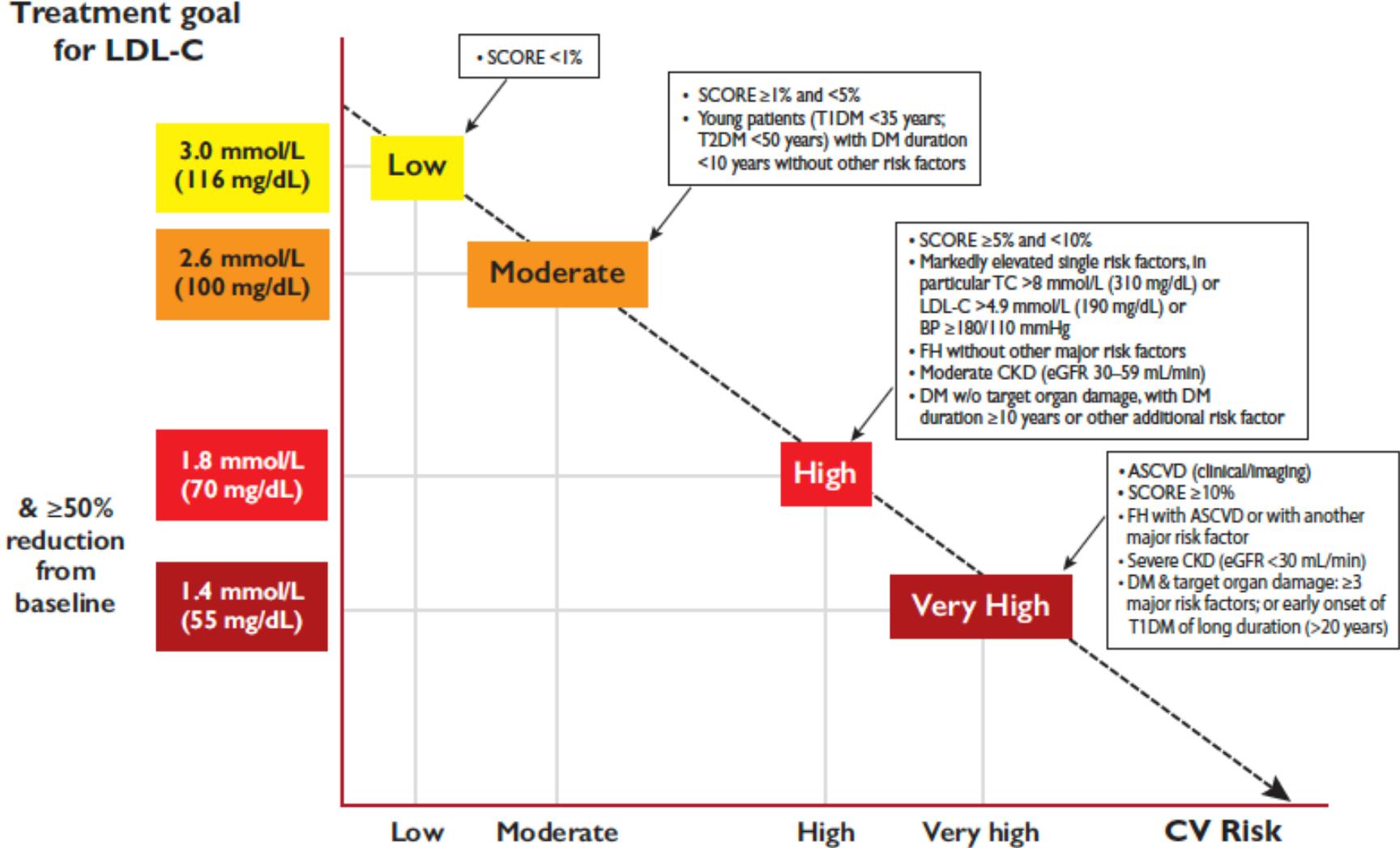
Cardiovascular imaging for assessment of ASCVD risk

CAC score assessment with CT should be considered as a risk modifier in the CV risk assessment of asymptomatic individuals at low or moderate risk.

Lipid analyses for CVD risk estimation

Lp(a) measurement should be considered at least once in each adult person's lifetime to identify those with very high inherited Lp(a) levels >180 mg/dL (>430 nmol/L) who may have a lifetime risk of ASCVD equivalent to the risk associated with heterozygous familial hypercholesterolaemia.

Treatment goal for LDL-C



Recommendations for pharmacological low-density lipoprotein cholesterol lowering

| Recommendations | Class ^a | Level ^b |
|---|--------------------|--------------------|
| It is recommended that a high-intensity statin is prescribed up to the highest tolerated dose to reach the goals set for the specific level of risk. ^{32,34,38} | I | A |
| If the goals ^c are not achieved with the maximum tolerated dose of a statin, combination with ezetimibe is recommended. ³³ | I | B |
| For primary prevention patients at very-high risk, but without FH, if the LDL-C goal is not achieved on a maximum tolerated dose of a statin and ezetimibe, a combination with a PCSK9 inhibitor may be considered. | IIb | C |
| For secondary prevention, patients at very-high risk not achieving their goal ^c on a maximum tolerated dose of a statin and ezetimibe, a combination with a PCSK9 inhibitor is recommended. ^{119,120} | I | A |
| For very-high-risk FH patients (that is, with ASCVD or with another major risk factor) who do not achieve their goal ^c on a maximum tolerated dose of a statin and ezetimibe, a combination with a PCSK9 inhibitor is recommended. | I | C |
| If a statin-based regimen is not tolerated at any dosage (even after rechallenge), ezetimibe should be considered. ^{197,265,353} | IIa | C |
| If a statin-based regimen is not tolerated at any dosage (even after rechallenge), a PCSK9 inhibitor added to ezetimibe may also be considered. ^{197,265,353} | IIb | C |
| If the goal ^c is not achieved, statin combination with a bile acid sequestrant may be considered. | IIb | C |

Merci