The Medical Xchange

NE PAS DISTRIBUER

RAPPORT DE CONFÉRENCE

Nouvelle-Orléans, Louisiane | du 19 au 22 mai 2016

Séances scientifiques de 2016 de la National Lipid Association (NLA)

L'efficacité et l'innocuité des inhibiteurs de la PCSK9 se mesurent maintenant en années, et ce sans fluctuation de l'ampleur des bienfaits cliniques

Nouvelle-Orléans - De nouvelles données probantes présentées lors des séances scientifiques de 2016 de la NLA confirment que les inhibiteurs de la PCSK9 permettent d'obtenir une maîtrise sans précédent des concentrations de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (C-LDL) tant et aussi longtemps que le patient suit son traitement. Dans le cadre d'un essai de phase III, la baisse des concentrations de C-LDL obtenue avec un inhibiteur de la PCSK9 au terme de 2 années de suivi se comparait à celle qui avait été rapportée après 24 semaines. Au cours de cet essai multicentrique mené avec répartition aléatoire d'un grand nombre de patients très exposés aux incidents cardiovasculaires, la nature des effets indésirables et leur incidence, qui demeurait faible à 2 ans, étaient comparables à celles rapportées à tous les intervalles de mesure antérieurs.

Données de l'essai ODYSSEY COMBO II

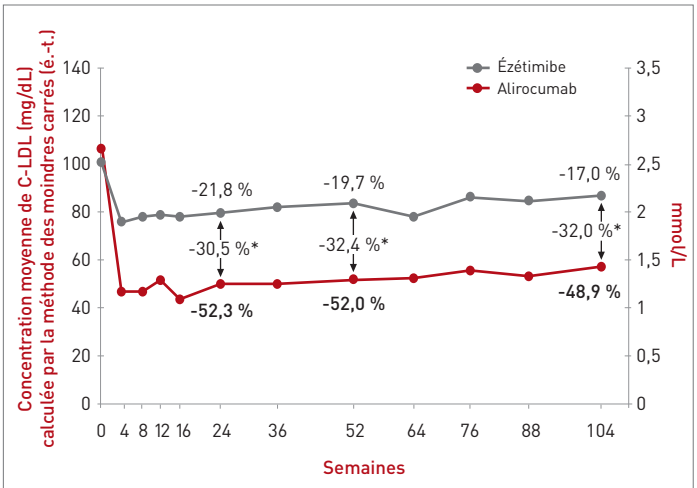
« Pendant les 2 années de suivi, les baisses des concentrations de C-LDL se sont maintenues chez ces patients très vulnérables ayant reçu un traitement adapté en fonction de l'ampleur de la baisse obtenue. Le C-LDL est bien maîtrisé tant et aussi longtemps que les patients poursuivent leur traitement », a déclaré le Dr Mahfouz El Shahawy, du Centre de médecine cardiovasculaire de Sarasota, en Floride. Son affirmation s'appuie sur les données de l'essai ODYSSEY COMBO II, qu'il a présentées lors de la réunion de la NLA de cette année. D'autres études de phase III ayant porté sur l'alirocumab, un inhibiteur de la PCSK9, telles que l'étude ODYSSEY LONG TERM, avaient donné des résultats similaires.

Étaient admissibles à l'essai ODYSSEY COMBO II les patients atteints d'hypercholestérolémie non maîtrisée malgré la prise de statines à la dose maximale tolérée et d'une coronaropathie confirmée ou présentant un risque équivalent à celui d'une coronaropathie (p. ex., une néphropathie chronique modérée, un diabète assorti d'au moins 2 autres facteurs de risque, une artériopathie périphérique ou des antécédents d'accident ischémique cérébral).

Les patients admissibles ont été répartis aléatoirement selon un rapport 2:1 de façon à recevoir toutes les 2 semaines soit de l'alirocumab par voie sous-cutanée (s.-c.) et un placebo à prise orale, soit de l'ézétimibe à prise orale et un placebo par injection. Tous les patients pouvaient continuer à prendre leur statine à la dose maximale qu'ils étaient capables de supporter ou les autres agents hypolipémiants qu'ils utilisaient au moment de leur admission à l'essai. La dose initiale d'alirocumab s'élevait à 75 mg, mais il était permis de la porter à 150 mg à la 12e semaine. Seulement 18,4 % des patients sont passé à la dose supérieure.

Aucune variation au fil du temps de l'efficacité hypolipémiante ou de l'innocuité de l'alirocumab susceptible d'avoir une portée clinique n'est ressortie de l'analyse finale des 104 semaines de l'essai ODYSSEY COMBO II présentée par le Dr El Shahawy. Pour ce qui est des réductions des concentrations de C-LDL pendant le traitement, l'avantage qu'avait montré l'alirocumab sur l'ézétimibe chez ces patients très vulnérables était resté essentiellement le même à la 104e semaine (-32 %) qu'à la 24e semaine (30,5 %) ou qu'à 1 an (32,4 %) (Figure 1).

FIGURE 1 | Analyse des concentrations moyennes de C-LDL pendant le traitement



Les valeurs situées au-dessus ou en dessous des points de données correspondent à la baisse (exprimée en pourcentage) enregistrée depuis le début de l'essai. Les valeurs indiquées entre les flèches représentent les différences entre les deux traitements, exprimées en pourcentage (* p < 0,0001 pour toutes les comparaisons). Les concentrations de Lp(a) et de triglycérides ont été calculées par la méthode d'imputation multiple et par une méthode de régression robuste.
D'après EL SHAHAWY, M. *et al.* Telle qu'elle a été présentée lors des séances de la NLA de 2016, résumé 184.

Comparativement à l'ézétimibe, l'alirocumab, un inhibiteur de la PCSK9, a également permis d'obtenir une réduction relative de 25 % environ des concentrations d'Apo B, de Lp(a) et de cholestérol non HDL (cholestérol des lipoprotéines de haute densité), ainsi qu'une augmentation des concentrations de C-HDL de 9 % environ à tous les intervalles de mesure.

Signaux d'alarme du côté de l'innocuité

L'innocuité de l'alirocumab, qui était bien toléré à 24 semaines et à 1 an, n'a soulevé aucune préoccupation pendant cette période de suivi prolongée, ce dont a

témoigné l'analyse d'un large éventail d'effets indésirables d'intérêt, notamment, les problèmes ophtalmiques, les troubles hépatiques, les troubles neurocognitifs et les réactions allergiques. En outre, aucune différence notable n'a été mise au jour lors d'une analyse réalisée a posteriori pour comparer l'incidence des effets indésirables survenus pendant le traitement entre le début de l'essai et la 56e semaine d'une part et celle enregistrée entre la 56e et la 112e semaine, d'autre part.

« Jusqu'à la 56e semaine, les réactions au point d'injection étaient légèrement plus répandues chez les patients traités par l'alirocumab que chez ceux qui avaient été affectés au traitement par l'ézétimibe [2,5 % vs 0,8 %], mais cette situation s'est renversée entre la 56e et la 112e semaine [0,2 % vs 0,5 %] », a affirmé le Dr El Shahawy.

Rapprocher les patients de l'objectif thérapeutique

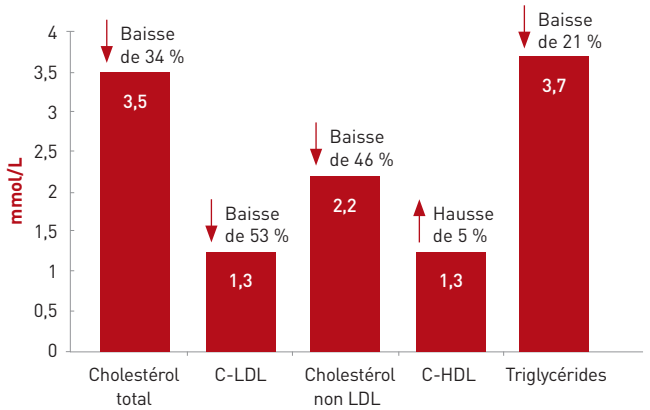
Le résultat le plus important de cet essai est sans doute l'efficacité plus grande dont a fait preuve l'alirocumab pour amener des patients très vulnérables à leur objectif thérapeutique comparativement à l'ézétimibe. Sur fond de traitement optimal par une statine, 72,6 % des patients traités par l'alirocumab contre 40,1 % de ceux ayant reçu l'ézétimibe affichaient une concentration de C-LDL inférieure à 1,8 mmol/L à la 104e semaine.

Lors des séances de 2016 de la NLA, aucune donnée équivalente n'a été présentée à propos de l'évolocumab, un autre inhibiteur de la PCSK9 ayant permis d'obtenir des taux élevés de réduction des concentrations de C-LDL comparativement à des statines utilisées en monothérapie. Les participants ont toutefois pu prendre connaissance de données sur l'activité de l'alirocumab et de l'évolocumab employés en contexte réel, en dehors des essais cliniques. En effet, dans une clinique de lipidologie dirigée par un pharmacien, 49 patients atteints de diabète impossible à maîtriser au moyen de statines seulement ont entrepris un traitement par l'alirocumab à 75 mg ou par l'évolocumab à 140 mg, administré toutes les 2 semaines dans le cadre d'une expérience observationnelle prospective.

Tout comme ce fut le cas lors des essais ODYSSEY COMBO II et des autres essais réalisés avec des inhibiteurs de la PCSK9, ces traitements ont été « associés à des réductions significatives, intensives et prévisibles des concentrations de cholestérol athérogène », a déclaré le Dr Matthew D. Stryker, du Collège de pharmacie et des sciences de la santé d'Albany, à Albany, dans l'état de New York.

Plus précisément, l'alirocumab et l'évolocumab ont produit des baisses des concentrations de C-LDL de 55 % par rapport au début de l'expérience, aucune différence significative n'ayant été notée entre ces deux agents. Résultat : une proportion substantielle de patients a pu atteindre les valeurs cibles préconisées dans les lignes directrices. Par ailleurs, le Dr Stryker a tenu à faire valoir les réductions observées pour les autres paramètres lipidiques qui ont une importance toute particulière pour les patients diabétiques (Figure 2).

FIGURE 2 | Premières données analytiques recueillies pendant le suivi



D'après STRYKER, M. D. *et al.* Telle qu'elle a été présentée lors des séances de la NLA de 2016, résumé 187.

« Il convient de noter que l'utilisation de cette classe de médicaments a permis d'obtenir des baisses significatives du C-LDL et du cholestérol non HDL [53 % et 46 %, respectivement; $p < 0{,}001$ dans les deux cas comparativement aux valeurs préthérapeutiques], chacun d'eux étant considéré comme athérogène et constituant les cibles principales des traitements dirigés contre les lipides chez les patients très vulnérables », a souligné le Dr Stryker.

Même si 13 patients ont imputé au moins un effet indésirable à leur médicament, 5 seulement ont mis un terme à leur traitement. Les effets indésirables rapportés étaient très différents. Un patient s'est plaint de courbatures et un autre, de douleurs abdominales, des effets indésirables qui n'ont pas été rapportés souvent lors des essais cliniques de grande envergure ayant porté sur des inhibiteurs de la PCSK9.

Conclusion

La baisse des concentrations de C-LDL sans précédent obtenue avec les inhibiteurs de la PCSK9 est bien établie, mais les données comme celles qui ont été recueillies pendant l'essai ODYSSEY COMBO II viennent confirmer de manière éclatante que ces agents font preuve d'une efficacité durable assortie d'une innocuité et d'une tolérabilité pour ainsi dire constantes au fil du temps. ●

NE PAS DISTRIBUER

L'information et les opinions formulées aux présentes sont celles des participants et ne reflètent pas forcément celles de Communications Xfacto inc. ou du commanditaire. La diffusion de ce rapport de conférence a été rendue possible grâce au soutien de l'industrie en vertu d'une convention écrite garantissant l'indépendance rédactionnelle. Ce document a été créé à des fins didactiques et son contenu ne doit pas être vu comme faisant la promotion de quelque produit, mode d'utilisation ou schéma posologique que ce soit. Avant de prescrire un médicament, les médecins sont tenus de consulter la monographie du produit en question. Toute distribution, reproduction ou modification de ce programme est strictement interdite sans la permission écrite de Communications Xfacto inc. © 2016. Tous droits réservés. The Medical Xchange MC