

64^e séance scientifique annuelle et exposition de l'American College of Cardiology

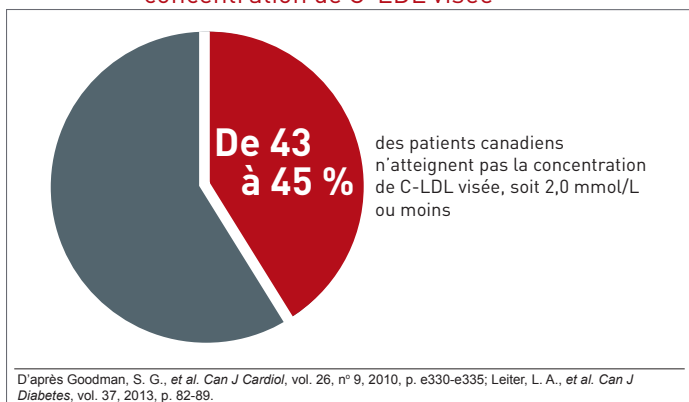
De nouvelles données sur les inhibiteurs de la PCSK9 témoignent d'une baisse du risque de problèmes cardiovasculaires parallèlement à la maîtrise des taux de C-LDL

San Diego - Selon les données sur les inhibiteurs de la PCSK9 présentées lors de la réunion annuelle de l'ACC, les chercheurs observent la même corrélation entre la baisse de la lipidémie produite par ces agents et une réduction du risque de problèmes cardiovasculaires que celle qui avait été objectivée avec les statines. Quoique préliminaires, ces observations sont chargées de promesses pour la forte proportion de patients très vulnérables qui ne parviennent pas à atteindre leurs objectifs thérapeutiques au moyen de statines uniquement ou qui ne tolèrent pas ces médicaments. Jusqu'à maintenant, les données d'innocuité recueillies dans le cadre d'essais cliniques de grande envergure n'ont pas permis de repérer le moindre effet indésirable grave.

Contexte

Au Canada et ailleurs dans le monde, près de la moitié des patients fortement exposés aux incidents cardiovasculaires n'atteignent pas le taux de cholestérol des LDL (C-LDL) visé, même en suivant un traitement intensif à l'aide de statines (Figure 1). De nouvelles données probantes témoignant de l'effet cardioprotecteur des inhibiteurs de la PCSK9, les regards se tournent de plus en plus vers les essais mis sur pied pour démontrer hors de tout doute les bienfaits cliniques de ces derniers. Il est urgent de trouver une solution de rechange aux statines. Plusieurs facteurs allant d'un effet hypolipémiant insuffisant à une intolérance aux statines expliquent que certains patients ne réussissent pas à atteindre leur objectif de traitement en prenant ces médicaments.

FIGURE 1 | Patients très vulnérables traités par des statines, mais n'atteignant pas la concentration de C-LDL visée



Inhibiteurs de la PCSK9 et résultats obtenus sur le plan cardiovasculaire

« Nous constatons que les chutes considérables des taux de C-LDL auxquelles nous assistons avec les inhibiteurs de la PCSK9 s'accompagnent d'une raréfaction très importante de ces incidents », a affirmé le Dr Marc S. Sabatine, du Brigham and Women's Hospital, de l'École de médecine de l'université Harvard, à Boston, au Massachusetts. Cette raréfaction est proportionnelle à la baisse des taux de

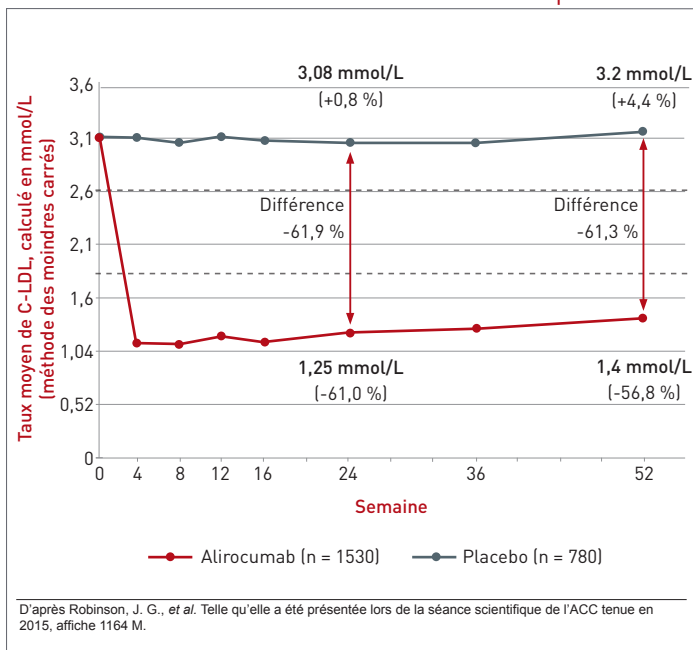
C-LDL observée précédemment avec les statines. « Ce qu'il faut retenir des données actuelles, c'est que les statines et d'autres médicaments ne faisant pas partie de cette classe font preuve d'une efficacité très comparable contre les incidents cardiovasculaires, et je crois que c'est une excellente nouvelle », a ajouté le Dr Sabatine.

Ces nouvelles données concernent l'alirocumab et l'évolocumab, les inhibiteurs de la PCSK9 qui en sont aux derniers stades des essais cliniques. Les études de longue durée menées avec ces deux médicaments ont mis en lumière une baisse de l'incidence des problèmes cardiovasculaires. L'alirocumab a été le premier à démontrer ses effets cardioprotecteurs au cours de l'essai ODYSSEY LONG TERM, un essai de Phase III. Comme il en a été question lors de la séance scientifique de l'American Heart Association (AHA) de 2014, 2341 patients très exposés aux maladies cardiovasculaires ont été répartis aléatoirement de manière à recevoir cet inhibiteur de la PCSK9 ou un placebo en plus du traitement qu'ils suivaient déjà. Au bout de 24 semaines, les chercheurs ont constaté que l'alirocumab avait permis d'obtenir une baisse du taux de C-LDL de 61,9 % comparativement au placebo (Figure 2).

Nous constatons que les chutes considérables des taux de C-LDL auxquelles nous assistons avec les inhibiteurs de la PCSK9 s'accompagnent d'une raréfaction très importante de ces incidents.

Tout comme ce fut le cas de l'alirocumab pendant l'essai ODYSSEY LONGUE DURÉE, c'est dans le cadre des études OSLER 1 et 2 qui ont été présentées lors de la séance scientifique de l'ACC de cette année que l'évolocumab a affiché ses effets cardioprotecteurs. À cette occasion, *The New England Journal of Medicine* a publié simultanément les deux séries de données en ligne (le 15 mars; ePub). Les études OSLER 1 et 2 étaient des études de prolongation menées en mode ouvert et avec répartition aléatoire de 4465 sujets ayant auparavant participé aux essais de Phases II et III, et durant lesquelles ils continuaient à recevoir cet inhibiteur de la PCSK9 et le traitement type ou le traitement type seulement. Après regroupement des données, il est apparu que l'évolocumab avait permis d'abaisser le taux de C-LDL de 61 % comparativement au traitement type utilisé seul.

**FIGURE 2 | ESSAI ODYSSEY LONG TERM :
taux de C-LDL calculé au fil du temps**



Au cours des 78 semaines qu'a duré l'essai de ODYSSEY LONG TERM, 3,3 % des témoins ayant reçu le placebo ont été victimes d'un problème cardiovasculaire (coronaropathie, infarctus du myocarde non mortel, accident vasculaire cérébral mortel ou non, ou angor instable ayant commandé l'hospitalisation du sujet) comparativement à 1,7 % des sujets traités par l'alirocumab, d'où un rapport des risques instantanés (RRI) de 0,52 ou une réduction du risque de 48 % ($p = 0,02$) avec cet agent par rapport au placebo. Au terme des 52 semaines de suivi des études OSLER, 2,18 % des sujets ayant uniquement reçu le traitement type avaient été aux prises avec un tel problème comparativement à 0,95 % de ceux qui avaient été traités au moyen de l'inhibiteur de la PCSK9, la liste des manifestations étant toutefois plus longue (par ex., des accidents ischémiques transitoires, une intervention de revascularisation et une insuffisance cardiaque commandant leur hospitalisation), et ce malgré une protection relative similaire (RRI : 0,47; $p = 0,003$) (Figure 3).

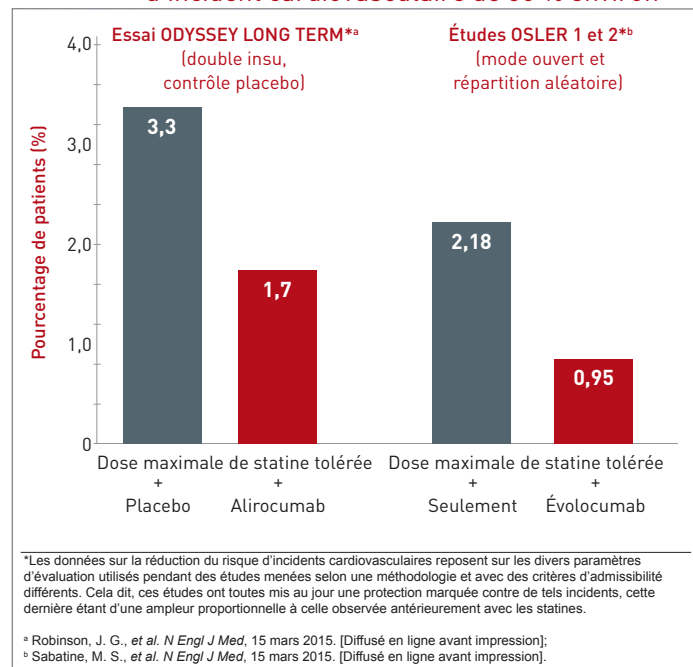
Commodité, adhésion des patients au traitement et innocuité

Les inhibiteurs de la PCSK9 se caractérisent par la polyvalence et la souplesse d'emploi. Pour ce qui est de l'alirocumab, les études ODYSSEY CHOICE I (menées chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale) et ODYSSEY CHOICE II (réalisées chez des patients incapables de tolérer les statines) ont révélé que des doses allant de 75 à 150 mg étaient efficaces et bien tolérées qu'elles soient espacées de 2 ou de 4 semaines.

« Les études CHOICE I et II ont toutes les deux servi à comparer l'efficacité et l'innocuité d'un schéma posologique bimensuel à un schéma posologique mensuel. Aux yeux des patients et aux miens au terme de mes 5 années d'expérience avec des inhibiteurs de la PCSK9, je peux affirmer que la possibilité de

choisir l'intervalle posologique est incontestablement un grand avantage pour les patients », a déclaré le Dr Daniel Gaudet, de l'Université de Montréal, au Québec et coauteur des études ODYSSEY CHOICE I et II. Environ 1000 patients y ont été recrutés, et elles ont démontré, tout comme les autres études menées jusqu'à maintenant, que l'alirocumab est bien toléré.

FIGURE 3 | L'effet hypolipémiant des inhibiteurs de la PCSK9 se traduit par une baisse du risque d'incident cardiovasculaire de 50 % environ



Compte tenu de l'envergure des programmes d'essais réalisés jusqu'à maintenant, la solidité des données témoignant de l'innocuité de l'alirocumab ne fait pas de doute. L'analyse des données regroupées de neuf études de Phases II et III contrôlées par placebo réalisées chez 3752 patients a en effet confirmé que la fréquence et la nature des effets indésirables rapportés étaient « généralement comparables à celles observées avec le placebo », a affirmé le Dr Peter H. Jones, du Baylor College of Medicine, de Houston, au Texas. Selon la Dr^e Jennifer G. Robinson, de l'Université de l'Iowa, à Iowa City, en Iowa, aucun sujet d'inquiétude concernant l'innocuité de l'alirocumab n'est ressorti de l'analyse d'une deuxième série de données regroupées comprenant entre autres celles colligées lors de l'essai ODYSSEY LONG TERM, et ce même chez les sujets dont le C-LDL avait atteint une concentration très faible.

Elle a ajouté : « Une des plus grandes évaluations jamais effectuées chez des patients dont la concentration de C-LDL avait été abaissée à moins de 25 mg/dL [0,65 mmol/L] par des moyens pharmacologiques n'a mis au jour aucun signal d'alarme particulier du côté de l'innocuité. Ces données sont encourageantes puisqu'elles laissent entrevoir la possibilité de réduire davantage les risques en diminuant encore plus les concentrations de C-LDL. » ●

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. © 2015. Tous droits réservés. The Medical Xchange^{MC}