

**Congrès de 2015 de la SEC**

**Un inhibiteur de la PCSK9 maîtrise durablement la concentration de C-LDL d'une population problématique de patients, tout en restant sûr**

**Londres** - Lors d'une démonstration rigoureuse de son efficacité hypolipémiante, l'inhibition de la PCSK9 a permis à une majorité de patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HF HTZ) de réaliser leur objectif thérapeutique. En revanche, peu de témoins ayant reçu un placebo y sont parvenus, même en suivant un traitement intensif à l'aide de statines. Les données colligées chez les patients atteints d'HF HTZ, qui ont été présentées pendant le congrès de 2015 de la SEC, sont également applicables aux autres patients très vulnérables qui ne réussissent pas à atteindre leur objectif thérapeutique avec leur traitement actuel.

**Contexte**

Quelques mois après que les organismes de réglementation états-unien et européens aient homologué l'alirocumab et l'évolocumab, des inhibiteurs de la PCSK9, un résumé de la plus vaste expérience expérimentale acquise à ce jour avec l'emploi d'agents hypolipémiants chez des patients atteints d'HF HTZ a fait état d'une efficacité jugée inaccessible avec les autres traitements. Les données font valoir de manière probante que l'inhibition de la PCSK9 permet de combler des besoins restés jusque-là insatisfaits dans la maîtrise de la lipidémie.

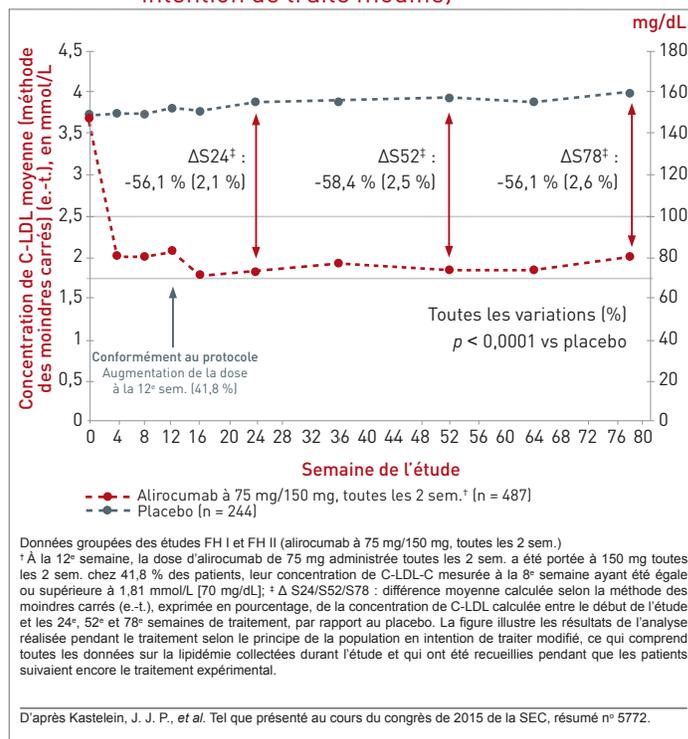
L'analyse des données groupées recueillies sur l'alirocumab a révélé que les concentrations de C-LDL atteintes et conservées « étaient jusqu'à maintenant inatteignables », a affirmé le Dr John J. P. Kastelein, Président du Département de médecine vasculaire, du Centre médical académique d'Amsterdam, aux Pays-Bas. Résumant les données collectées dans les cas d'HF HTZ, il a même parlé de « guérison » en s'appuyant sur les concentrations de C-LDL obtenues chez les patients traités, qui « sont plus basses que celles enregistrées dans la population générale, ce qui est sans précédent ».

**Une réduction du C-LDL de 55 % par rapport aux statines**

Pour les besoins de cette analyse, les données colligées chez 1257 patients atteints d'HF HTZ ayant participé aux quatre essais contrôlés par placebo portant sur l'alirocumab ont été regroupées. Au début de ces études, la concentration moyenne de C-LDL allait de 3,65 mmol/L à près de 4,4 mmol/L. Comparativement à celle enregistrée avec le placebo, la réduction moyenne des concentrations de C-LDL obtenue avec l'alirocumab, qui faisait office de critère d'évaluation principal de ces quatre études, a grimpé à 55 % chez les sujets qui présentaient au départ les concentrations de C-LDL les plus déplorables. En outre, cette réduction s'est maintenue pendant toute la durée du traitement (Figure 1).

Pareilles réductions des concentrations de C-LDL ont déjà été rapportées dans d'autres populations. Cela dit, le plus impressionnant, c'est la proportion de patients qui

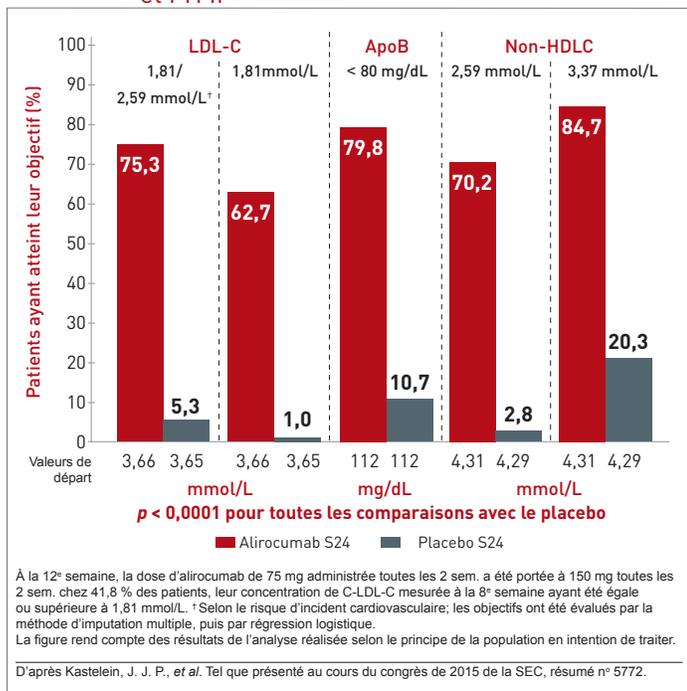
**FIGURE 1 | Concentration moyenne de C-LDL calculée (selon le principe de la population en intention de traité modifié)**



ont atteint leur objectif thérapeutique. En effet, la majorité des patients traités par l'alirocumab (62,7 %) avaient atteint leur objectif (Figure 2), alors que le pourcentage de témoins y étant parvenu était négligeable malgré la prise d'autres agents hypolipémiants aux doses les plus fortes qu'ils pouvaient supporter (1 %).

Selon le Dr Kastelein, une maîtrise de la lipidémie d'une telle ampleur chez les patients aux prises avec une HF HTZ était considérée comme « pratiquement impossible » avant l'avènement de l'inhibition de la PCSK9. Parlant de la clinique de son établissement où ce type de patients est traité de la même manière que dans le groupe témoin, il a ajouté : « J'ai vu très, très peu de ces patients atteindre les objectifs préconisés dans les lignes directrices actuelles ».

**FIGURE 2 | Atteinte des objectifs (population en intention de traiter) : données groupées des études FH I et FH II**



### Un bilan d'innocuité similaire à celui d'un placebo jusqu'à maintenant

L'incidence des effets indésirables considérés dans leur ensemble et celle des effets indésirables ayant motivé l'abandon du traitement étaient très semblables d'une étude à l'autre (Tableau 1). Faisant référence à ces données et à celles portant sur l'innocuité en général recueillies pendant l'étude ODYSSEY, une étude de Phase III de grande envergure sur l'alirocumab, le Dr Kastelein a affirmé : « Nous n'avons encore rien vu qui soit un tant soit peu inquiétant ».

**TABLEAU 1 | Données sur l'innocuité regroupées, puis intégrées dans la présente analyse**

Données groupées de l'ensemble des patients HTZ (données groupées des études FH I et FH II, LONG TERM [patients HTZ seulement] et HIGH FH)		
	Alirocumab (n = 837)	Placebo (n = 418)
<b>Effets indésirables survenus pendant le traitement, n (%)</b>	674 (80,5)	347 (83,0)
Effets indésirables graves survenus pendant le traitement	114 (13,6)	55 (13,2)
Effets indésirables fatals survenus pendant le traitement	7 (0,8)	2 (0,5)
Effets indésirables survenus pendant le traitement et ayant motivé l'abandon du traitement	33 (3,9)	15 (3,6)

Ce tableau rend compte de l'analyse d'innocuité réalisée à partir des données de la population étudiée à cette fin. D'après Kastelein, J. J. P., et al. Tel que présenté au cours du congrès de 2015 de la SEC, résumé n° 5772.

Aux États-Unis, l'alirocumab a été homologué aux fins d'utilisation dans une indication bien précise : l'HF HTZ. Aucun autre agent opposé à cette maladie n'a autant été évalué que lors des études présentées pendant le congrès de 2015 de la SEC. Les données qui en sont issues sont tout aussi convaincantes dans le cas d'autres patients très vulnérables et incapables de maîtriser convenablement leur concentration de C-LDL au moyen d'autres traitements. L'alirocumab et l'évolocumab ont tous les deux été homologués en Europe pour le traitement de cette population élargie.

Une analyse portant cette fois sur l'évolocumab et présentée au cours du même congrès a servi à examiner les données colligées chez 3146 participants à quatre études de Phase III (congrès de 2015 de la SEC, résumé n° 1756). Il ne s'agissait pas d'une analyse axée sur l'HF HTZ, mais il n'en demeure pas moins que les statines et les autres agents hypolipémiants utilisés par les sujets recrutés dans ces études ne permettaient pas non plus de maîtriser leur concentration de C-LDL de façon satisfaisante. La maîtrise de la concentration de C-LDL y a été évaluée après stratification des sujets en fonction d'une longue liste de traits démographiques, de facteurs de risque et d'autres caractéristiques, telles que la tolérance au glucose, l'âge (plus de 65 ans et moins de 65 ans) et la probabilité à 10 ans d'un incident cardiovasculaire.

« Les concentrations de C-LDL ont systématiquement été plus faibles dans le groupe traité par l'évolocumab que dans le groupe placebo, peu importe l'âge, le sexe, la race, la dose de statine employée comme traitement de fond ou le risque d'incident cardiovasculaire » a confirmé le Dr Erik S. G. Stroes, auteur principal, mais aussi médecin attaché au Département de médecine vasculaire, du Centre médical académique d'Amsterdam. Ses données viennent étayer la théorie voulant que l'inhibition de la PCSK9 exerce un effet constant chez les patients pour lesquels toutes les options de traitement ont été épuisées.

### Conclusion

L'alirocumab, un inhibiteur de la PCSK9, permet à plus de 60 % des patients aux prises avec l'HF HTZ d'atteindre les valeurs cibles préconisées pour le C-LDL dans les lignes directrices. Ces faits ne s'appliquent pas uniquement aux patients de cette population, mais aussi aux patients très vulnérables qui ne parviennent pas à atteindre leurs objectifs thérapeutiques avec les autres agents. Des études sur l'issue du traitement sont en cours, mais les données probantes provisoires accumulées sur l'inhibition de la PCSK9 portent à croire que la réduction du risque cardiovasculaire sera à la hauteur de la maîtrise des concentrations de C-LDL. Le Dr Kastelein est d'avis que l'avènement de ces médicaments constitue « une révolution » dans les soins prodigués aux patients extrêmement vulnérables. ●

## 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<sup>MC</sup>