

Séances scientifiques de 2016 de l'American Heart Association

Il est rarement nécessaire d'augmenter graduellement de la dose d'inhibiteur de la PCSK9 chez les patients réfractaires pour leur permettre d'atteindre leur objectif

Nouvelle-Orléans -Selon une analyse des données tirées d'une étude ouverte de prolongation menée dans des conditions réelles, dont les résultats ont été présentés lors des séances scientifiques de 2016 de l'AHA, la dose de départ d'un inhibiteur de la PCSK9 permet de maîtriser efficacement et durablement la concentration de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (C-LDL) chez près de 60 % des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale (HF), une population très vulnérable et vue comme une des plus problématiques. À la lumière des données sur l'innocuité des inhibiteurs de la PCSK9 et leurs effets sur les lipides autres que le C-LDL qui y ont aussi été présentées, cette étude sur l'HF confirme que ces agents régulent les concentrations de C-LDL chez les patients dont la prise en charge par des statines en monothérapie laisse à désirer.

Bien souvent, une dose faible d'un inhibiteur de la PCSK9 suffit

En amenant les patients atteints d'HF aux concentrations visées pour le C-LDL, les inhibiteurs de la PCSK9 ont fait preuve d'une efficacité sans précédent à ce chapitre. En effet, les statines, qu'elles soient utilisées seules ou en association avec d'autres agents hypolipémiants classiques, ne permettent qu'à une minorité de patients aux prises avec l'HF d'abaisser suffisamment leur concentration de C-LDL pour réduire le plus possible le risque de maladie cardiovasculaire. Une étude récente menée dans des conditions réelles avec de l'alirocumab, un inhibiteur de la PCSK9, est venue confirmer que ces agents comblent un besoin même lorsqu'ils sont administrés à la dose de départ.

« Ce qui ressort de cette étude de prolongation ouverte, c'est que la dose de départ s'est révélée efficace chez la plupart des patients, et ce à

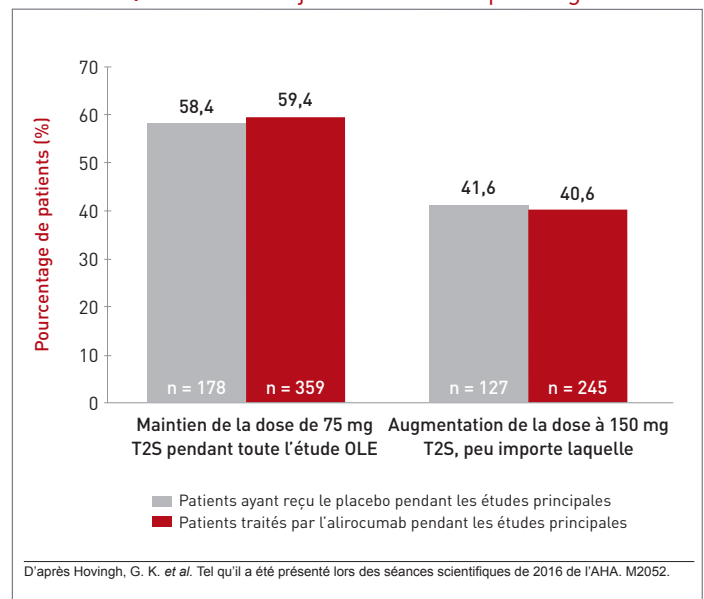
Ce qui ressort de cette étude de prolongation ouverte, c'est que la dose de départ s'est révélée efficace chez la plupart des patients, et ce à l'extérieur du cadre d'un essai régi par un protocole

l'extérieur du cadre d'un essai régi par un protocole » a affirmé le Dr John Guyton, du Centre médical de l'Université Duke, de Durham, en Caroline du Nord. « Cette étude a été menée chez des patients qui avaient besoin d'une baisse majeure de leur cholestérol, a-t-il ajouté. Pourtant, 59 % de ceux qui avaient entrepris leur traitement à la dose de 75 mg sont restés à cette dose et 64 % d'entre eux ont quand

même obtenu une concentration de C-LDL inférieure à 70 mg/dL [moins de 1,8 mmol/L] ».

Cette étude, appelée ODYSSEY OLE [Hovingh, G. K. *et al.* AHA 2016, M2502], visait à évaluer diverses stratégies posologiques adoptées par des cliniciens sans qu'ils soient tenus de respecter un protocole d'essai. Les 909 participants atteints d'HF hétérozygote (HF HTZ) ont été recrutés dans des centres de recherche situés au Canada, en Europe et aux États-Unis. Ils avaient auparavant participé aux études ODYSSEY FH I, ODYSSEY FH II ou ODYSSEY LONG-TERM (OLT) qui constituaient la phase III des essais sur l'alirocumab menés chez des patients atteints d'HF. Les concentrations de C-LDL mesurées au départ étaient variables. Cela dit, la valeur médiane enregistrée chez les témoins des essais menés avec répartition aléatoire avant leur recrutement à

FIGURE 1 | Maintien et ajustement de la posologie



l'essai ODYSSEY OLE s'approchait de 4,0 mmol/L ou y était supérieure. Les participants ont amorcé leur traitement avec une dose de 75 mg d'alirocumab administrée toutes les 2 semaines, indépendamment des ajustements posologiques.

Les médecins traitants étaient autorisés à augmenter la dose d'alirocumab à 150 mg toutes les 2 semaines s'ils le jugeaient nécessaire sur le plan clinique. Or la proportion de sujets qui sont restés à la dose de départ pendant les 73 semaines (valeur médiane) de suivi était similaire, qu'ils aient reçu un placebo ou de l'alirocumab pendant l'essai mené avec répartition aléatoire auquel ils avaient participé avant d'être recrutés dans l'étude ODYSSEY OLE (Figure 1).

Les effets indésirables ont rarement motivé l'abandon du traitement. Parmi ces effets indésirables, les réactions au point d'injection (RPI), qui ont été signalées par 5,4 % des sujets, ont été de loin les plus fréquentes. Le Dr Guyton a toutefois fait remarquer que l'incidence des RPI était considérablement inférieure chez les patients qui avaient déjà été traités par l'alirocumab (Figure 2).

FIGURE 2 | Incidence des réactions au point d'injection

	Patients ayant reçu le placebo pendant l'étude principale	Patients traités par l'alirocumab pendant l'étude principale
Effets indésirables ayant motivé l'abandon définitif du traitement	2,0 %	2,2 %
Réaction localisée au point d'injection	9,5 %	3,9 %

D'après Hovingh, G. K. et al. Tel qu'il a été présenté lors des séances scientifiques de 2016 de l'AHA. M2052.

« L'incidence des effets indésirables au cours de l'étude de prolongation ouverte était très faible », a déclaré le Dr Guyton. Même si cette étude ne comportait aucun groupe placebo aux fins de comparaison, il n'en demeure pas moins que l'innocuité et la tolérabilité

L'incidence des effets indésirables au cours de l'étude de prolongation ouverte était très faible.

qui y ont été observées cadrent avec celles rapportées lors des études de phase III sur l'alirocumab menées chez des patients atteints d'HF ainsi que chez les sujets des études de phase III ayant porté sur l'alirocumab ou sur d'autres

inhibiteurs de la PCSK9 tels que l'évolocumab, un médicament qui a lui aussi été homologué.

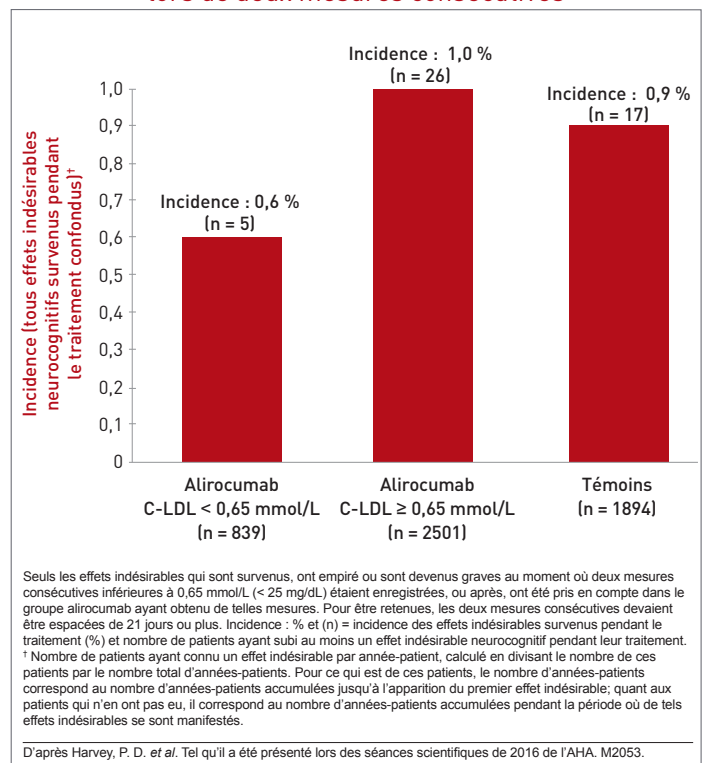
Les chercheurs de plusieurs études qui se sont longuement penchés sur les effets indésirables recensés pendant des essais d'envergure en sont venus aux mêmes conclusions. Au cours d'une étude portant

expressément sur l'incidence des effets indésirables neurocognitifs répertoriés chez les 4616 participants à des essais opposant l'alirocumab à un placebo, l'incidence de tels effets indésirables s'est chiffrée à 0,9 % et à 0,7 %, respectivement (Harvey, P. D., et al. AHA 2016, M2053). Aucune tendance vers la signification statistique ne s'est dessinée.

Cette analyse a porté sur les données recueillies dans le cadre d'essais de phase II ou III chez 3340 patients que le processus de répartition aléatoire avait affectés à l'alirocumab et chez 1276 témoins ayant reçu le placebo; tous les sujets ont reçu ces produits pendant une période maximale de 104 semaines. Les chercheurs ont comparé l'incidence des effets indésirables neurocognitifs survenus dans le groupe alirocumab et le groupe témoin, ainsi que chez les patients ayant atteint une concentration de C-LDL inférieure à 0,65 mmol/L. Il convient de noter que 839 patients ont obtenu une concentration de C-LDL aussi basse.

Selon le Dr Philip D. Harvey, de l'École de médecine Miller de l'Université de Miami, en Floride et principal chercheur de cette étude, aucune tendance vers la signification statistique ne s'est esquissée entre l'incidence des effets indésirables neurocognitifs enregistrée dans les groupes évalués, bien qu'une incidence plus faible numériquement parlant ait été objectivée chez les patients dont la concentration de C-LDL avait chuté à une valeur très basse (Figure 3).

FIGURE 3 | Incidence des effets indésirables neurocognitifs survenus pendant le traitement chez les patients dont la concentration de C-LDL était inférieure à 0,65 mmol/L ou non lors de deux mesures consécutives

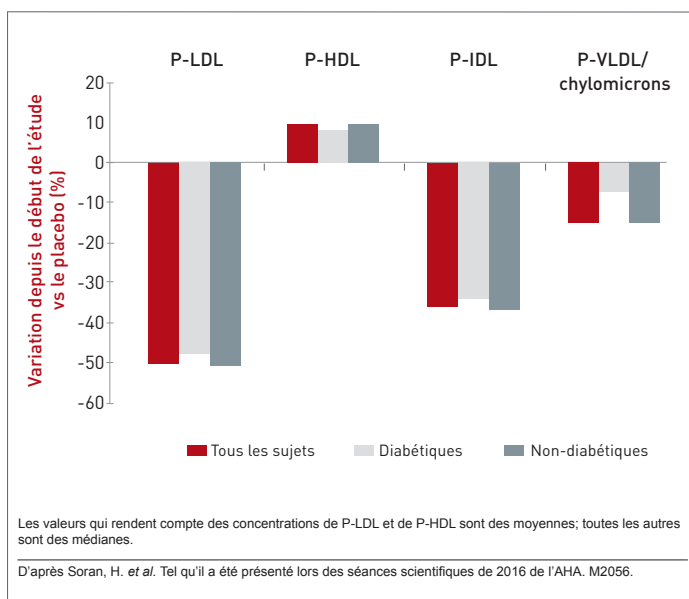


Les patients réagissent de façon similaire qu'ils soient diabétiques ou non

La présentation des nouvelles données sur l'évolocumab qui a eu lieu à la réunion de l'AHA de cette année n'a pas mis l'accent sur l'innocuité de cet inhibiteur de la PCSK9, mais plutôt sur la comparaison de son effet sur les concentrations de particules lipoprotéiques athérogènes chez les patients atteints de diabète et chez ceux qui en sont indemnes (Soran, H. *et al.* AHA 2016, M2506). De nouvelles données selon lesquelles les inhibiteurs de la PCSK9 exerceraient un effet favorable sur d'autres facteurs de risque liés au cholestérol ont incité les chercheurs à réaliser des études sur l'évolocumab et l'alirocumab. Au cours de celle ayant porté sur l'évolocumab, dont les résultats ont été présentés par le Dr Handrean Soran, de la Division de cardiologie, de l'Hôpital universitaire de l'Université de Central Manchester, au Royaume-Uni, les chercheurs n'ont noté aucune différence entre les patients, qu'ils aient été atteints de diabète ou non. Cela dit, ils ont fait un rapprochement entre cet agent et des améliorations significatives du bilan lipoprotéique dans ces deux populations de patients.

« Cette analyse réalisée a posteriori et ayant reposé sur la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN) a permis de constater des améliorations des concentrations de particules lipoprotéiques athérogènes, notamment des réductions des concentrations de chylomicrons, de VLDL (lipoprotéines de très basse densité), de LDL et d'IDL (lipoprotéines de densité intermédiaire), ainsi qu'une hausse des concentrations de HDL (lipoprotéines de haute densité), tant chez les patients atteints de diabète que chez ceux qui ne l'étaient pas », a affirmé le Dr Soran (Figure 4).

FIGURE 4 | Variation (%) des concentrations de diverses particules lipoprotéiques entre le début et la 52^e semaine de l'étude; différences entre les traitements



Des réductions substantielles des concentrations de Lp(a) sont ressorties d'une étude ayant servi à évaluer l'effet de l'alirocumab sur ce paramètre chez les participants aux essais cliniques comparatifs. Une analyse plus poussée donne toutefois à penser que ces baisses ne semblent pas exercer un effet indépendant de celui du C-LDL lorsqu'elles sont examinées sous l'angle des incidents cardiovasculaires majeurs (Ray, K. K. *et al.* AHA 2016, M2054).

La réduction de la concentration de Lp(a) a un effet modeste sur le risque

« Si vous étudiez la réduction de la concentration de Lp(a) sans tenir compte des LDL, il semble effectivement y avoir un gain, mais dès que les LDL entrent dans l'équation, elle ne semble plus avoir d'importance », a expliqué le Dr Kausik K. Ray, de l'École de santé publique, du Collège Impérial de Londres, au Royaume-Uni.

Les données recueillies pour cette étude ont été colligées chez les participants de 10 essais de phase III ODYSSEY. Résultat : 104 incidents cardiovasculaires majeurs ont été recensés (décès imputable à une coronaropathie, infarctus du myocarde [IM], accident ischémique cérébral ou angor instable commandant l'hospitalisation du patient au cours de la période de suivi). Les chercheurs ont établi un parallèle entre l'utilisation de l'alirocumab et une baisse médiane de la concentration de Lp(a) de 25,6 % par rapport à la valeur de départ, et ce de façon indépendante de la réduction de la concentration de C-LDL.

Dès que les LDL entrent dans l'équation, la réduction des concentrations de Lp(a) ne semble plus avoir d'importance.

Une analyse non pondérée en fonction de la concentration de C-LDL mesurée pendant le traitement a révélé un lien entre la baisse de la concentration de Lp(a) et une réduction de 11 % du risque d'incident cardiovasculaire majeur (RRI : 0,89; IC à 95 % : de 0,77 à 1,03), mais selon le Dr Ray, les intervalles de confiance à 95 % excédaient ceux permettant de soutenir la signification statistique. Dans l'ensemble, après le traitement par l'alirocumab, le rapport des risques instantanés était numériquement plus faible chez les sujets qui avaient des concentrations de Lp(a) élevées au départ (plus de 1,3 mmol/L) que chez ceux dont les concentrations étaient faibles (RRI : 0,58 vs 0,91). Cela dit, aucune de ces réductions n'a franchi le seuil de la signification statistique (Figure 5).

« Cette étude comporte toutefois certaines lacunes notamment le fait que les concentrations médianes de Lp(a) n'aient pas été particulièrement élevées chez les patients pris en compte dans l'analyse et que le nombre d'incidents cardiovasculaires majeurs ait été faible », a affirmé le Dr Ray. Étant donné qu'il s'agissait d'une évaluation ponctuelle

exploratoire, le Dr Ray a tenu à ajouter que l'étude ODYSSEY OUTCOMES, qui est en cours de réalisation, porte expressément sur l'évaluation de l'effet de la baisse de la lipidémie obtenue avec l'alirocumab sur les incidents cardiovasculaires majeurs et que ces derniers seront examinés sous l'angle de la réduction des concentrations de Lp(a) et du C-LDL.

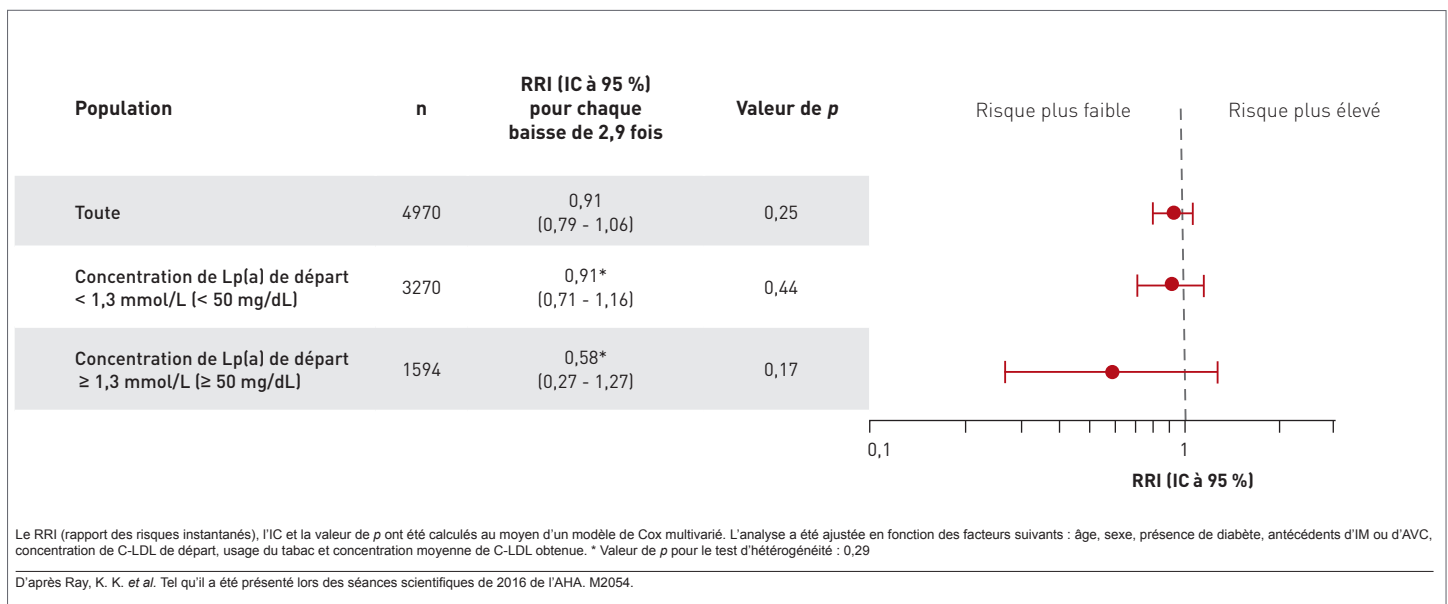
L'étude ODYSSEY OUTCOMES devrait se terminer en 2017.

Résumé

L'expérience acquise avec les inhibiteurs de la PCSK9 dans un cadre autre que celui des essais cliniques a permis de confirmer que la dose de départ de ces agents permet d'abaisser durablement la lipidémie de la plupart des patients atteints d'HF, une population

reconnue comme problématique. Ces données probantes viennent s'ajouter à celles ayant démontré que les inhibiteurs de la PCSK9 permettent aux patients d'atteindre les valeurs préconisées dans les lignes directrices en matière de maîtrise de la lipidémie, ce qu'ils ne pouvaient faire auparavant en prenant des statines en monothérapie. Grâce aux données de plus en plus abondantes, les inquiétudes à propos de l'innocuité de l'inhibition de la PCSK9 en général et des risques entourant l'obtention de concentrations de C-LDL très basses (< 0,65 mmol/L) s'estompent peu à peu. Bien qu'un parallèle ait été établi entre les inhibiteurs de la PCSK9 et des effets positifs sur les autres fractions lipidiques, les données recueillies à ce jour portent à croire que les plus grands bienfaits des agents de cette classe résultent de la réduction majeure de la concentration de C-LDL qu'ils produisent. ●

FIGURE 5 | Risque d'incident cardiovasculaire majeur lié à la baisse de la concentration de Lp(a) obtenue, stratifié en fonction de la concentration de Lp(a) mesurée au début de l'étude



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}