

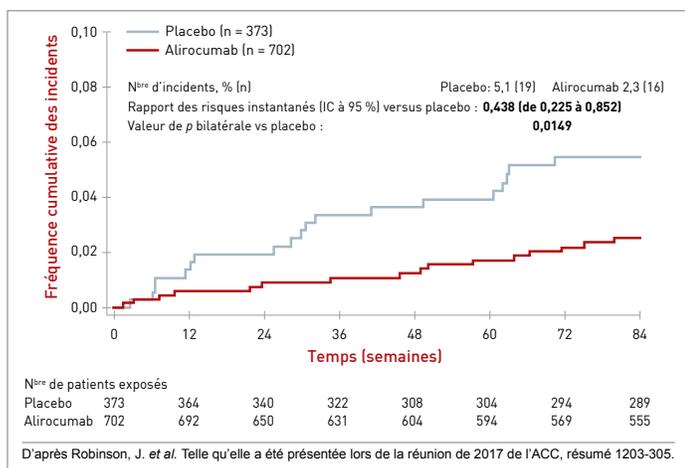
66^e séance scientifique annuelle et exposition de l'ACC - 2017

Résultats obtenus avec des inhibiteurs de la PCSK9 : une cardioprotection évidente

Washington, D.C. - Trois points ressortent des nouvelles données sur les résultats obtenus avec les inhibiteurs de la PCSK9, qui ont été présentées à la réunion annuelle de 2017 de l'ACC : 1) nous disposons maintenant de données probantes confirmant qu'il y a bel et bien une corrélation entre la réduction du risque d'incident cardiovasculaire et la diminution marquée des concentrations de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (C-LDL) systématiquement observée avec ces agents; 2) la baisse du C-LDL à des concentrations inférieures à celles qu'il est possible d'atteindre avec des statines en monothérapie (et à celles préconisées dans les lignes directrices actuelles) permet d'obtenir une cardioprotection encore plus prononcée chez les patients très vulnérables; 3) ces agents sont remarquablement sûrs, même lorsqu'ils sont administrés pendant des années et que le C-LDL atteint des concentrations très basses.

Ces conclusions sont tirées de deux grandes séries de données sur les résultats obtenus avec l'alirocumab et l'évolocumab, les deux inhibiteurs de la PCSK9 actuellement homologués. Selon les nouvelles données issues de l'étude ODYSSEY LONG TERM, l'alirocumab a été relié à une baisse de 56 % des incidents cardiovasculaires graves que sont les coronaropathies, l'infarctus du myocarde (IM) non mortel, l'accident ischémique cérébral ou l'angor instable motivant l'hospitalisation du patient, comparativement au placebo (Figure 1). Les 1075 patients de cette analyse présentaient une maladie cardiovasculaire d'origine athéroscléreuse en plus d'un autre facteur de risque.

FIGURE 1 | Réduction du risque cardiovasculaire au cours de l'étude ODYSSEY LONG TERM

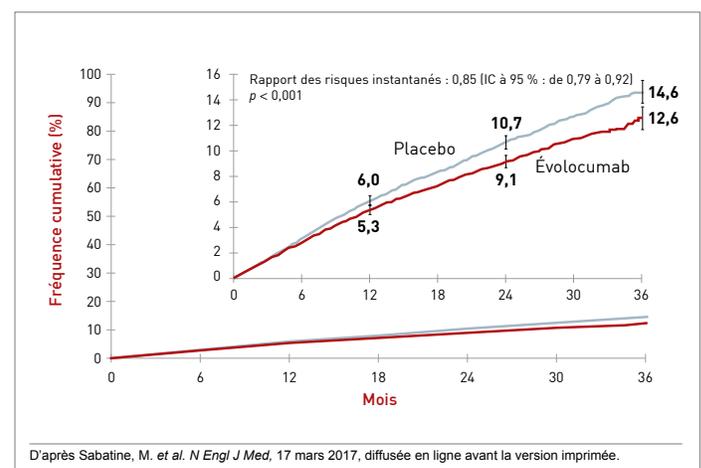


Les inhibiteurs de la PCSK9 permettent de raréfier les incidents

L'étude FOURIER, une étude de phase III, a fourni l'autre série de données. Elle a permis d'établir un parallèle

entre l'évolocumab et une réduction de 15 % (IC à 95 % : de 8 à 21 %) comparativement au placebo pour ce qui est du principal paramètre d'évaluation, soit les incidents cardiovasculaires graves que sont le décès d'origine cardiovasculaire, l'IM, l'AVC, l'hospitalisation pour cause d'angor instable et la revascularisation coronarienne (Figure 2). Au cours de cette étude, 27 564 patients atteints d'une maladie cardiovasculaire d'origine athéroscléreuse se sont prêtés au processus de répartition aléatoire et ont été suivis pendant 2,2 ans (médiane).

FIGURE 2 | Baisse du risque cardiovasculaire pendant l'étude FOURIER



Les données sur l'alirocumab et l'évolocumab sont considérées comme complémentaires, mais pas forcément divergentes. La supériorité de certaines, voire de toutes les réductions du risque relatives observées pendant l'étude ODYSSEY LONG TERM pourrait s'expliquer par la concentration moyenne de C-LDL plus

élevée chez les patients au moment de leur recrutement à cette étude que celle des sujets de l'étude FOURIER (3,06 vs 2,39 mmol/L) ou par d'autres différences entre les deux effectifs de sujets. Les sujets recrutés dans l'étude ODYSSEY OUTCOMES sur l'alirocumab ont dès le départ une concentration de C-LDL plus faible (2,3 mmol/L, selon les données de référence présentées à la réunion de l'ACC de cette année) que ceux de l'étude FOURIER, mais les différences entre les deux études ne s'arrêtent pas là. Notons entre autres que le recrutement des patients ayant subi un incident cardiovasculaire se fera plus tôt et que leur suivi durera à peu près deux fois plus longtemps, ce qui devrait permettre de recueillir plus d'information sur l'intérêt relatif des inhibiteurs de la PCSK9 en matière de cardioprotection immédiate et prolongée.

« Dans le cadre de l'étude ODYSSEY OUTCOMES, les patients sont recrutés de 4 à 52 semaines après avoir été victimes d'un syndrome coronarien aigu, alors que les sujets de l'étude FOURIER ont eu tendance à être recrutés plus tard », a expliqué le Dr Shaun Goodman, de la Division de cardiologie de l'hôpital St. Michael, de Toronto, au Canada.

Dans le cadre de l'étude ODYSSEY OUTCOMES, les patients sont recrutés de 4 à 52 semaines après avoir été victimes d'un SCA et forment de ce fait un effectif de sujets présentant un risque immédiat plus important que celui de l'étude FOURIER.

Il a laissé entendre qu'au final, l'étude ODYSSEY OUTCOMES pourrait fournir une analyse plus détaillée de la cardioprotection prolongée contre un large éventail d'incidents cardiovasculaires et non pas seulement contre ceux liés à l'athérosclérose.

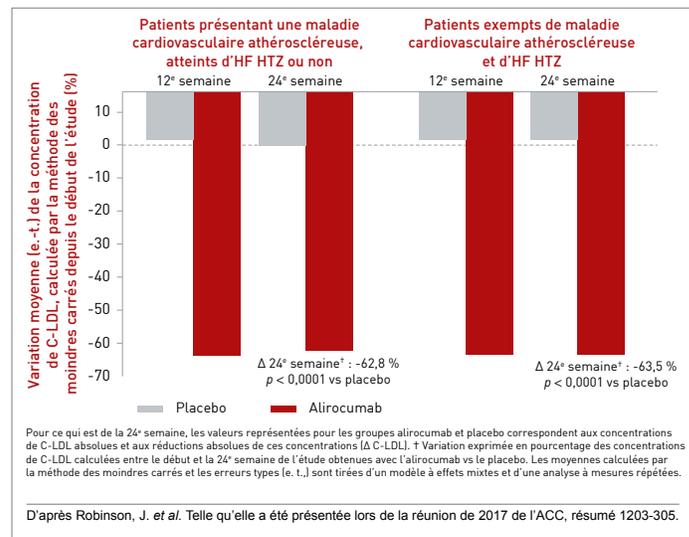
Des gains systématiques dans tous les sous-groupes de sujets

Les données issues de l'étude FOURIER ont été diffusées en ligne le jour même de leur présentation dans le cadre de la réunion de l'ACC (Sabatine, M. *et al.* *N Engl J Med*, 17 mars 2017, diffusées en ligne avant la version imprimée). En plus de la réduction de 15 % du rapport des risques instantanés (RRI) calculé pour le paramètre d'évaluation principal (RRI : 0,85; $p < 0,001$), les chercheurs ont constaté une baisse de 20 % du principal paramètre d'évaluation secondaire qui était composé du décès d'origine cardiovasculaire, de l'IM ou de l'AVC (RRI : 0,80; $p < 0,001$). Ces gains se sont reproduits dans tous les sous-groupes définis en fonction de l'âge et du sexe. Les patients dont la concentration de C-LDL se situait dans le quartile le plus bas au moment de leur recrutement, soit 1,9 mmol/L, ont bénéficié d'une cardioprotection relative similaire à celle observée chez les sujets dont la concentration était plus forte. Il convient de noter que cette concentration (1,9 mmol/L) est inférieure à celle qui a déjà été préconisée dans les lignes directrices comme valeur à atteindre. Comparativement à celle enregistrée chez les témoins, la baisse médiane de la concentration

de C-LDL obtenue à la 48^e semaine se chiffrait à 59 % dans le groupe traité par l'évolocumab.

Au cours de l'étude ODYSSEY LONG TERM, la baisse de la concentration de C-LDL obtenue à la 24^e semaine dans le groupe traité par l'alirocumab s'élevait à 62,8 % comparativement aux témoins. Elle s'établissait à 63,5 % chez les sujets atteints d'hypercholestérolémie familiale (8 % des sujets) (Figure 3). L'ampleur de ces réductions s'est généralement maintenue pendant les 78 semaines de suivi. Pendant cette même période, la fréquence des

FIGURE 3 | Étude ODYSSEY LONG TERM : baisse du C-LDL à la 24^e semaine



incidents cardiovasculaires graves s'élevait à 2,3 % que les sujets soient atteints d'hypercholestérolémie familiale (HF) ou non, comparativement à 5,5 % et à 5,1 % chez ces deux types de patients, mais appartenant à des groupes traités à l'aide de statines uniquement. Une fois les groupes combinés, on obtient un RRI de 0,438, ce qui correspond à une baisse du risque de 56 %.

Comme ce fut le cas lors d'études antérieures sur des agents hypolipémiants, il y avait corrélation entre les baisses des concentrations de C-LDL et les réductions du risque cardiovasculaire. Chaque baisse de 1 mmol/L des concentrations de C-LDL mesurée pendant l'étude ODYSSEY LONG TERM a été reliée à une réduction de 26,5 % du paramètre d'évaluation composite (incidents cardiovasculaires graves).

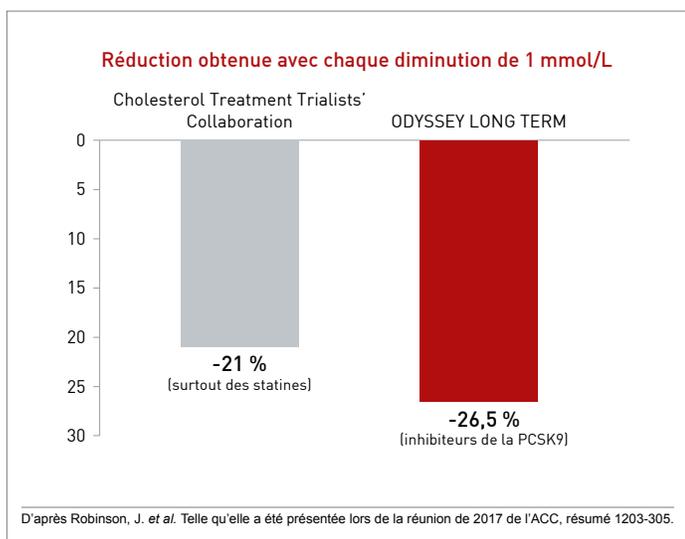
Corrélation entre la baisse de la lipidémie et la réduction du risque

« Par comparaison, la méta-analyse réalisée par les CTT (Cholesterol Treatment Trialists) a fait ressortir une

Selon la méta-analyse réalisée par les CTT, chaque baisse de 1,0 mmol/L des concentrations de C-LDL était assortie d'une réduction du risque cardiovasculaire de 21 %. Au cours de l'étude ODYSSEY LONG TERM, cette diminution se chiffrait à 26,5 %.

réduction de 21 % des incidents cardiovasculaires graves pour chaque baisse de 1,0 mmol/L des concentrations de C-LDL », a rapporté la D^{re} Jennifer G. Robinson, Professeure à la Division de cardiologie des hôpitaux et des cliniques de l'Université de l'Iowa, à Iowa City (Figure 4). Présentant les données issues de l'étude ODYSSEY LONG TERM lors de la réunion de l'ACC, la D^{re} Robinson a mentionné que la concentration moyenne de C-LDL des patients atteints d'une maladie cardiovasculaire d'origine athéroscléreuse traités par l'alirocumab se chiffrait à 1,16 mmol/L, qu'ils soient également atteints d'HF HTZ ou non, et à 1,11 mmol/L chez ceux qui étaient indemnes d'HF HTZ. Or la concentration de C-LDL mesurée à la fin de l'étude FOURIER chez les patients suivant le traitement actif était pratiquement la même. Ces valeurs moyennes sont inférieures à celles obtenues même avec des traitements intensifs par des statines, ce qui confirme que plus les réductions sont marquées, plus la cardioprotection conférée est grande.

FIGURE 4 | Réduction du risque obtenue avec chaque diminution de 1 mmol/L selon les résultats des CTT et de l'étude ODYSSEY LONG TERM



Comme l'a démontré l'étude de prolongation de l'étude ODYSSEY LONG TERM menée au su et qui a été présentée par le D^r Robert Dufour, de l'Institut de recherches cliniques de Montréal, au Québec, il n'est pas nécessaire d'administrer des doses élevées d'inhibiteurs de la PCSK9 pour atteindre des concentrations de C-LDL aussi basses.

L'ajustement de la posologie de l'alirocumab selon le jugement des cliniciens pratiquant en contexte réel est faisable et efficace.

Après une période de sevrage, 214 patients atteints d'HF HTZ ayant participé à l'étude ODYSSEY LONG TERM ont commencé à recevoir 75 mg d'alirocumab toutes les 2 semaines. Des ajustements posologiques pouvaient être apportés toutes les 8 semaines, la décision étant laissée à la discrétion des médecins. Selon l'analyse la plus récente, seulement 48 % des sujets sont passés à la dose de 150 mg toutes les 2 semaines.

Soulignant la réduction moyenne des concentrations de C-LDL de 52,6 % obtenue pendant cette étude, le D^r Dufour a conclu en déclarant que l'ajustement de la posologie selon le jugement des cliniciens « pratiquant en contexte réel » est faisable et efficace.

Les inhibiteurs de la PCSK9 sont bien tolérés

Au cours des études ODYSSEY LONG TERM et FOURIER, les seuls effets indésirables systématiquement signalés ont été les réactions au point d'injection. Selon les données de l'étude ODYSSEY LONG TERM présentées par la D^{re} Robinson, la fréquence des effets indésirables survenus pendant le traitement chez les patients traités par l'alirocumab était plus faible numériquement parlant que chez les témoins ayant reçu le placebo (22,5 % vs 23,3 %) (Tableau 1). D'après le D^r Marc Sabatine, Professeur de médecine cardiovasculaire, au Brigham and Women's Hospital, de Boston, au Massachusetts, aucune différence significative n'a été observée au chapitre de la « fréquence globale des effets indésirables graves ou non et de ceux qui auraient pu être vus comme ayant un lien avec le médicament expérimental », pendant l'étude FOURIER.

Aucune différence significative n'a été observée au chapitre de la fréquence globale des effets indésirables graves ou non et de ceux qui auraient pu être vus comme ayant un lien avec le médicament expérimental.

TABLEAU 1 | Étude ODYSSEY LONG TERM : effets indésirables survenus pendant le traitement des CTT et de l'étude ODYSSEY LONG TERM

n (%)	Analyse des sous-groupes de l'étude LONG TERM (n = 1075)	
	Placebo (n = 373)	Alirocumab (n = 702)
Effets indésirables survenus pendant le traitement	304 (81,5)	574 (81,8)
Effets indésirables graves survenus pendant le traitement	87 (23,3)	158 (22,5)
Effets indésirables mortels survenus pendant le traitement	5 (1,3)	2 (0,3)
Effets indésirables survenus pendant le traitement et ayant motivé son abandon	29 (7,8)	50 (7,1)
Effets indésirables survenus pendant le traitement chez au moins 5 % des sujets (selon les termes privilégiés)		
Rhinopharyngite	44 (11,8)	102 (14,5)
Infection des voies aériennes supérieures	30 (8,0)	49 (7,0)
Dorsalgie	26 (6,7)	35 (5,0)
Diarrhée	26 (7,0)	42 (6,0)
Infection urinaire	24 (6,4)	41 (5,8)
Douleur aux membres	21 (5,6)	26 (3,7)
Chutes	21 (5,6)	24 (3,4)
Myalgie	9 (2,4)	38 (5,4)
Bronchite	19 (5,1)	34 (4,8)

D'après Robinson, J. et al. Telle qu'elle a été présentée lors de la réunion de 2017 de l'ACC, résumé 1203-305.

Fait important, rien n'a laissé soupçonner un quelconque effet indésirable de nature neurocognitive chez les patients obtenant des concentrations de C-LDL inférieures à 1 mmol/L pendant le programme d'études cliniques ODYSSEY sur l'alirocumab ni pendant les essais cliniques menés avec l'évolocumab. Selon le D^r Robert P. Giugliano, Professeur de médecine cardiovasculaire au Brigham and Women's Hospital, lors de l'étude EBBINGHAUS, une étude secondaire de l'étude FOURIER, les chercheurs n'ont constaté aucune différence significative entre les

témoins et les patients traités par l'évolocumab parmi les 1974 participants à l'étude FOURIER qu'ils ont soumis à des analyses neurocognitives intensives, et ce peu importe les mesures prises en compte. Il a ajouté que cela restait vrai même après évaluation d'un sous-groupe de sujets ayant abaissé leur concentration de C-LDL sous le seuil de 0,65 mmol/L. La période de suivi visant à détecter des altérations des fonctions cognitives a duré 19 mois environ pendant cette étude secondaire.

Selon une méta-analyse de 33 essais sur les inhibiteurs de la PCSK9 menés chez 16 721 patients qui a été présentée par le Dr Aris Karatasakis, du Centre médical de l'Université du sud-ouest du Texas, de Dallas, les

Les chercheurs ont non seulement constaté une relation neutre entre ces agents et les effets indésirables graves (RRA : 0,98), mais ils ont également établi un parallèle entre ces agents et une baisse de plus de 40 % des décès toutes causes confondues (RRA : 0,54) comparativement au placebo.

chercheurs ont non seulement constaté une relation neutre entre ces agents et les effets indésirables graves (RRA : 0,98), mais ils ont également établi un parallèle entre ces agents et une baisse de plus de 40 % des décès toutes causes confondues (RRA : 0,54; $p = 0,023$) comparativement au placebo. Le Dr Karatasakis a précisé que les données sur la mortalité, qui

sont souvent considérées comme la preuve ultime des bienfaits cliniques d'un traitement opposé à un processus pathologique menaçant le pronostic vital, viennent justifier de façon convaincante l'utilisation des agents de cette classe chez les patients très exposés aux incidents cardiovasculaires.

Conclusion

Si les inhibiteurs de la PCSK9 ont été homologués aux fins d'utilisation clinique il y a presque 2 ans, c'est parce qu'ils sont capables d'abaisser le C-LDL à des concentrations inatteignables avec des statines seulement. Nous disposons aujourd'hui de données prouvant que la corrélation entre la baisse des concentrations de C-LDL obtenue avec les inhibiteurs de la PCSK9 et la diminution subséquente du risque cardiovasculaire est à tout le moins aussi solide que celle établie avec les statines. Les inhibiteurs de la PCSK9 offrent désormais aux patients très exposés aux incidents cardiovasculaires, mais incapables d'abaisser leur concentration de C-LDL au moyen de statines seulement, la possibilité de réduire le risque à un niveau qui leur était inaccessible auparavant. Cela dit, il faudra probablement redéfinir les cibles thérapeutiques. Les données probantes issues des essais cliniques menés sur les inhibiteurs de la PCSK9 indiquent que les réductions progressives du risque cardiovasculaire continuent de s'amplifier lorsque les concentrations de C-LDL chutent à au moins 1,0 mmol/L. Les années de suivi accumulées jusqu'à maintenant prouvent que ces agents sont à la fois sûrs et bien tolérés. ●

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. © 2017. Tous droits réservés. The Medical Xchange^{MC}