

Congrès scientifique de l'American Heart Association (AHA) de 2014

Un traitement prometteur pour les patients qui ne tolèrent pas les statines et dont la concentration de C-LDL est très élevée au départ

Chicago - L'essai ODYSSEY ALTERNATIVE a révélé qu'au bout de 24 semaines de traitement, un inhibiteur de la PCSK9 avait abaissé les concentrations de cholestérol des LDL (C-LDL) de façon significativement plus prononcée qu'un inhibiteur de l'absorption du cholestérol chez des patients ne tolérant pas les statines et dont les concentrations étaient au départ très élevées. L'inhibiteur de la PCSK9 a été bien toléré et a provoqué beaucoup moins d'effets indésirables de nature musculo-squelettique qu'une statine pendant le traitement.

Détermination des possibilités de traitement chez les patients ne tolérant pas les statines

Le pourcentage de patients qualifiés d'intolérants aux statines peut aller jusqu'à 25 %. Or le Dr Patrick M. Moriarty, du Centre médical de l'Université du Kansas, à Kansas City, chercheur principal et rapporteur de l'essai ODYSSEY ALTERNATIVE, est d'avis que plus de 50 % des patients dirigés vers sa clinique le sont pour cause d'intolérance aux statines. « Il s'agit d'une population de patients très complexe, diversifiée et qui se voit dans toutes les pratiques, a-t-il précisé. Malheureusement, aucun essai d'envergure, rigoureusement contrôlé et mené avec répartition aléatoire des sujets n'a porté sur l'utilisation de médicaments hypocholestérolémiants chez ce type de patients. L'alirocumab, un inhibiteur de la PCSK9 expérimental, pourrait être extrêmement utile à ces patients au bout du compte », a ajouté le Dr Moriarty.

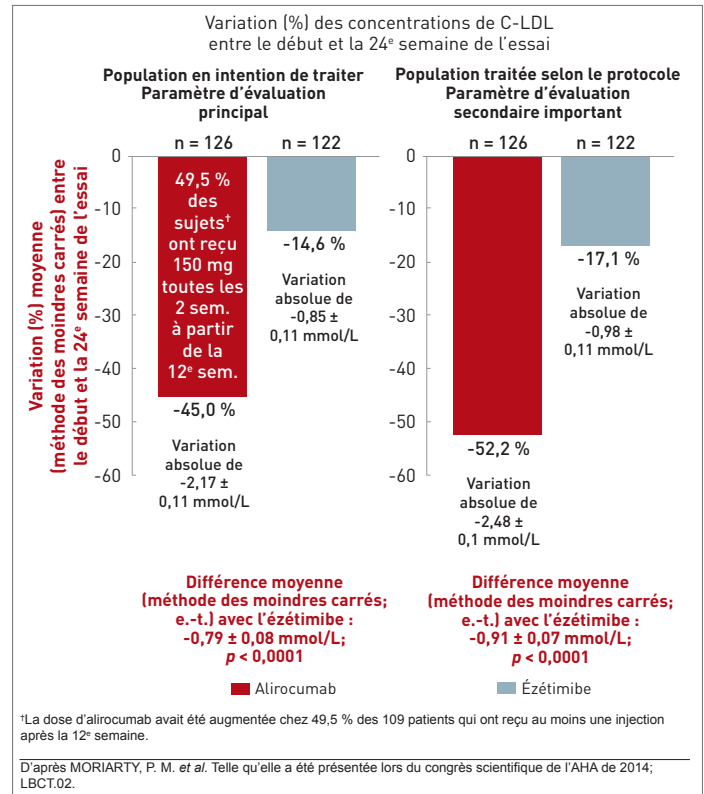
Essai ODYSSEY ALTERNATIVE

Les chercheurs de l'essai multicentrique international ODYSSEY ALTERNATIVE se sont penchés sur l'intolérance aux statines, un problème qui prive beaucoup de patients de ces médicaments et les empêche d'atteindre la valeur fixée pour leur concentration de C-LDL. Pour ce faire, ils ont comparé l'alirocumab à l'ézétimibe, qui est recommandé comme solution de rechange pour les patients qui ne supportent pas les statines en raison de symptômes musculaires (essai de deux statines, dont une à la dose la plus faible recommandée). L'intolérance aux statines a été confirmée au terme d'une phase de 4 semaines avec un placebo suivie d'un nouvel essai avec une statine.

Au total, 314 patients atteints d'une coronaropathie ou présentant d'autres facteurs de risque de maladie cardiovasculaire et incapables de tolérer les statines ont été répartis au hasard de manière à recevoir soit de l'alirocumab à 75 mg par voie sous-cutanée, qu'ils s'administraient eux-mêmes toutes les 2 semaines au moyen d'un injecteur prérempli de 1 mL, soit de l'ézétimibe à 10 mg/jour, soit de l'atorvastatine à 20 mg/jour pendant 24 semaines. À la 12^e semaine, la dose d'alirocumab a été portée à 150 mg si le risque cardiovasculaire et la concentration de C-LDL mesurée à la 8^e semaine le justifiaient.

Le Dr Moriarty a précisé que les concentrations de C-LDL de ces patients étaient extrêmement élevées (de 4,91 à 5,02 mmol/L/jour) au départ. Une forte proportion d'entre eux présentaient une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, un diabète de type 2 ou des antécédents de coronaropathie. Or l'analyse selon l'intention de traiter réalisée à la 24^e semaine a permis de constater que la baisse des concentrations de C-LDL, le paramètre d'évaluation principal de cette étude, était significativement plus marquée chez les patients traités par l'alirocumab que chez ceux ayant pris de l'ézétimibe (45,0 % vs 14,6 %; $p < 0,0001$; figure 1).

FIGURE 1 | Baisse significative des concentrations de C-LDL entre le début et la 24^e semaine de l'essai



L'analyse des données recueillies chez les patients traités, un important paramètre d'évaluation secondaire, a fait ressortir des réductions respectives encore plus prononcées [52,2 % vs 17,1 % $p < 0,0001$]. « La différence observée entre l'effet

exercé par l'alirocumab et par l'ézétimibe s'est maintenue tout au long des 24 semaines. », a ajouté le Dr Moriarty.

Les sujets qui ont réussi à atteindre la valeur visée pour leur concentration de C-LDL ont été significativement plus nombreux dans le groupe traité par l'alirocumab que dans celui ayant reçu de l'ézétimibe [42 % vs 4 %, $p < 0,0001$]. « D'après l'analyse des sujets traités selon le protocole, ce pourcentage a excédé les 50 % avec l'alirocumab, alors que 6 % seulement des sujets traités par l'ézétimibe ont atteint leur objectif », a affirmé le Dr Moriarty.

En outre, l'alirocumab a été mieux toléré que l'atorvastatine (RRI : 1,63, $p = 0,042$), puisque l'incidence des effets indésirables musculo-squelettiques qu'il a provoqués a été significativement plus faible ($p < 0,05$).

Près de 80 % des patients soumis au processus de répartition aléatoire ont participé à une étude de prolongation de 3 ans menée en mode ouvert, durant laquelle ils ont tous reçu

75 mg d'alirocumab toutes les 2 semaines (la dose pouvant être portée à 150 mg à la 12^e semaine). « À 52 semaines, 97 % des patients qui étaient totalement intolérants aux statines ont été capables de supporter l'alirocumab », a déclaré le Dr Moriarty.

Une des participantes à la discussion sur cet essai, la D^{re} Karol Watson, de l'École de médecine David Geffen de l'UCLA, à Los Angeles, en Californie, a souligné l'« énorme difficulté » que pose le traitement de cette population. « Je trouve que la classe des anticorps monoclonaux dirigés contre la PCSK9 est fascinante. Je crois qu'elle pourra nous être vraiment utile dès que nous connaîtrons les résultats des études sur l'efficacité et l'innocuité à long terme » a-t-elle affirmé.

Le Dr Moriarty a tenu à ajouter que l'essai ODYSSEY ALTERNATIVE est l'une des 14 études de Phase III qui sont actuellement menées sur l'alirocumab. Une autre porte sur l'issue du traitement chez plus de 20 000 sujets. ●

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. Le rapport de réunion eXtract est diffusé sur le Web uniquement. 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. © 2014. Tous droits réservés. The Medical Xchange^{MC}