

Séances scientifiques de 2022 de l'American Heart Association

Injecté deux fois par année, le premier agent d'une nouvelle classe thérapeutique exerce un effet hypolipémiant soutenu pendant 4 ans

Chicago - L'étude de prolongation ORION-3 publiée récemment révèle que les baisses des taux de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (C-LDL) produites par un petit ARN interférent (pARNi), le premier agent d'une nouvelle classe thérapeutique, ont persisté pendant 4 ans avec la même innocuité et la même tolérabilité. Ces données sur le long terme pourraient influencer les soins prodigués aux patients qui doivent maîtriser leur taux de C-LDL pendant un certain temps ou à vie. En effet, les patients très vulnérables, comme ceux atteints d'hypercholestérolémie familiale ou ayant déjà subi un incident cardiovasculaire (CV) malgré la prise des doses de statine les plus fortes qu'ils puissent tolérer, pourraient voir leur taux de C-LDL diminuer durablement, sans égard à la plupart des variables menaçant une telle baisse.

En abaissant le C-LDL en deçà des valeurs ordinairement obtenues avec les statines, d'où une protection encore plus grande contre les incidents CV, les anticorps monoclonaux (AcM) anti-PCSK9 ont fait évoluer la notion de maîtrise lipidique optimale. L'inclisiran, un pARNi homologué récemment, produit les mêmes réductions, mais de façon beaucoup plus durable, ce qui favorise la fidélité au traitement et permet de contrer les autres facteurs menaçant l'efficacité à long terme, telles que la persistance d'habitudes de vie délétères. Les AcM anti-PCSK9 s'administrent toutes les 2 ou 4 semaines; l'inclisiran quant à lui est injecté tous les 6 mois.

Aucun de fléchissement de la maîtrise du C-LDL

Les baisses du C-LDL n'ont pas fluctué pendant l'étude ORION-3, suite de l'étude de phase II ORION-1 publiée il y a plus de 5 ans (Ray, K.K. *et al. N Engl J Med* 2017;376:1430-1440). « Au terme de 5 années d'exposition, on voit qu'il n'y a pas eu d'épuisement de l'effet thérapeutique », a rapporté le Dr Kausik K. Ray, directeur du Centre de prévention des maladies cardiovasculaires, de l'Imperial College, de Londres, au R.-U. Les données à long terme sur l'inclisiran montrant qu'il sera possible d'espacer les doses davantage, le Dr Ray a affirmé : « Nous entrevoyons désormais une maîtrise annualisée des taux de C-LDL ». En cela, il faisait

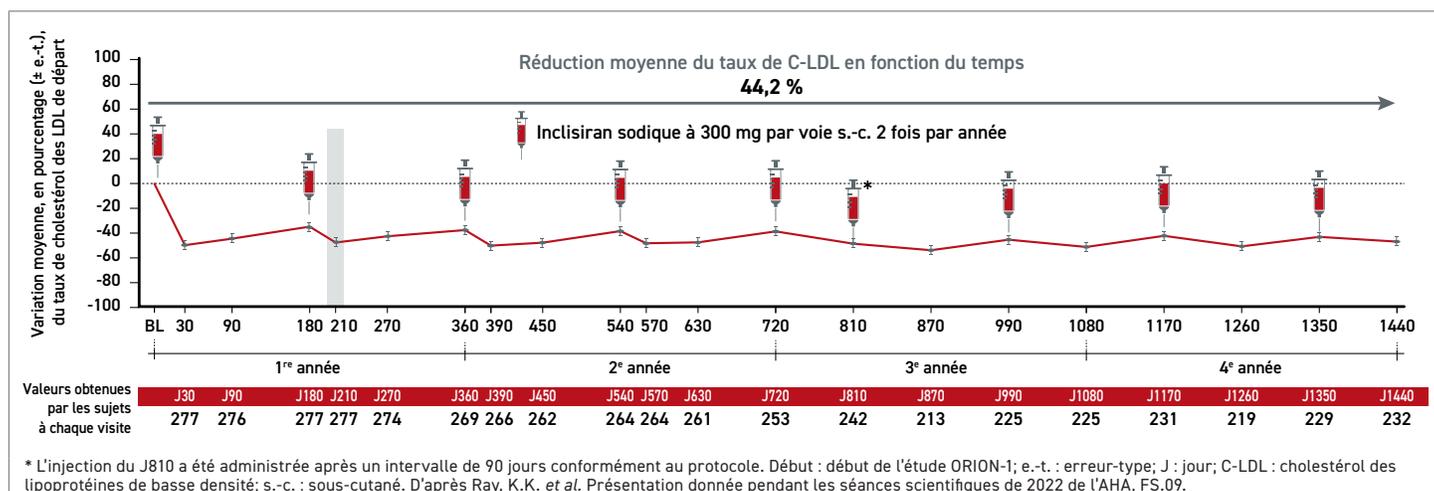
référence au maintien de la maîtrise des taux de C-LDL d'une année à l'autre et non pas d'une dose à l'autre.

Presque tous les sujets affectés aléatoirement à l'inclisiran pendant l'étude ORION-1 et y ayant participé jusqu'à la fin ont été recrutés dans l'étude de prolongation ORION-3, où ils ont reçu tous les six mois des doses d'entretien de 300 mg d'inclisiran sodique par injection sous-cutanée.

Sur les 127 patients affectés aléatoirement au placebo pendant l'étude ORION-1, 92 ont été recrutés dans l'étude ORION-3, où ils n'ont pas reçu d'inclisiran tout de suite. Ils ont plutôt commencé à prendre de l'évolocumab, un AcM anti-PCSK9, à raison de 140 mg toutes les 2 semaines. Au bout de 1 an, 89 d'entre eux sont passés à l'inclisiran à 300 mg pour le reste de l'étude; 61 de ces sujets l'ont fait de façon séquentielle, c'est-à-dire qu'ils ont cessé de prendre de l'évolocumab avant de commencer à recevoir de l'inclisiran, tandis que les 28 autres l'ont fait simultanément, en recevant leur première dose d'inclisiran le jour où ils ont pris leur dernière dose d'évolocumab.

Grâce à cet agent extrêmement efficace administré deux fois par année seulement, « nous entrevoyons désormais une maîtrise annualisée des taux de cholestérol des LDL ».

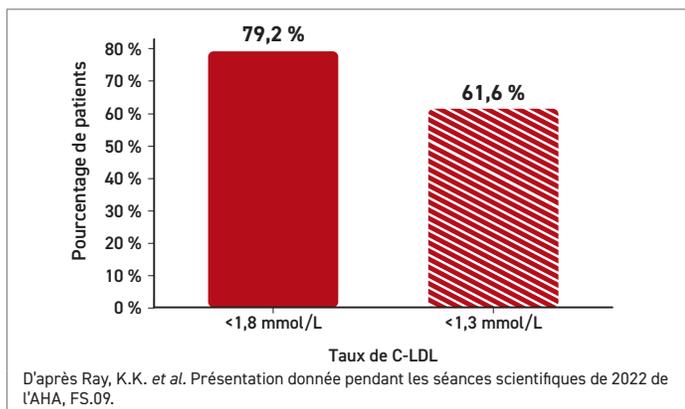
FIGURE 1 | Variation du taux de C-LDL maintenu du début de l'étude ORION-1 à la 4^e année de l'étude ORION-3



Réduction moyenne du taux de C-LDL en fonction du temps : 44,2 %

Pendant toute la période de suivi, la maîtrise des taux de C-LDL n'a pratiquement pas fluctué chez les sujets ayant reçu de l'inclisiran en continu pendant les études ORION-1 et ORION-3 (figure 1). Les courbes du C-LDL grimpaient légèrement avant chaque dose semestrielle, mais la réduction la plus faible observée était pour ainsi dire la même que celle obtenue après l'administration de la première dose d'inclisiran pendant l'étude ORION-1. Dans l'ensemble, la réduction moyenne du taux de C-LDL en fonction du temps pendant l'étude ORION-3 a été de 44,2 %. Près de 80 % des sujets ont obtenu un taux de C-LDL inférieur à 1,8 mmol/L (figure 2).

FIGURE 2 | Réceptivité individuelle au traitement par le pARNi à un moment ou à un autre de l'étude ORION-3



Au début de l'étude ORION-3, l'AcM anti-PCSK9 administré aux patients ayant reçu le placebo pendant l'étude ORION-1 a produit une baisse abrupte des taux de C-LDL qui s'est maintenue pendant un an. Après être passés à l'inclisiran au début de la 2^e année, les patients qui avaient cessé de prendre l'évolocumab avant de recevoir l'inclisiran ont vu leur taux remonter, mais dans l'ensemble, l'inclisiran a inhibé le C-LDL durablement, que le remplacement ait été fait de manière séquentielle ou simultanée. Encore là, la maîtrise relative du taux de C-LDL obtenue avec l'inclisiran est demeurée la même jusqu'à la fin de l'étude ORION-3. Dans ce groupe, la réduction moyenne du taux de C-LDL calculée en fonction du temps sur 4 années a été de 45,3 %.

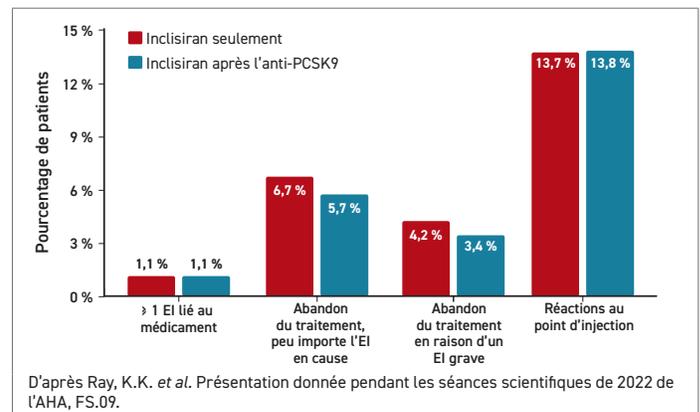
Un bilan d'innocuité semblable à celui d'un placebo et stable

Les réactions au point d'injection étaient l'effet indésirable le plus répandu pendant l'étude ORION-1. Les autres effets indésirables survenus souvent étaient aspécifiques et comprenaient la myalgie, la céphalée, la fatigue, la rhinopharyngite, la dorsalgie, l'hypertension, la diarrhée et les vertiges, mais la différence entre ceux causés par l'inclisiran et ceux imputables au placebo n'était significative pour aucun d'eux. Or ce bilan d'innocuité est resté le même pendant l'étude ORION-3. Les effets indésirables dont les patients se sont plaints le plus souvent étaient les réactions au point d'injection. Encore là, les effets indésirables rapportés chez plus de 10 % des sujets étaient aspécifiques et comprenaient les suivants : rhinopharyngite (19 %), hypertension (14,8 %), arthralgie (14,1 %), infection urinaire

(13,0 %), influenza (12,7 %) et diabète sucré (11,3 %). Un effet indésirable a motivé l'arrêt du traitement par l'inclisiran chez 4,2 % des patients.

« Rien n'est vraiment ressorti de l'évaluation des effets indésirables pendant le suivi de longue durée », a déclaré le Dr Ray, en ajoutant que le remplacement de l'AcM anti-PCSK9 par l'inclisiran au terme de la 1^{re} année n'a entraîné aucun problème d'innocuité qu'il ait été fait de façon séquentielle ou simultanée (figure 3).

FIGURE 3 | Bilan d'innocuité dans les groupes de traitement continu ou remplacé



Une diminution constante des taux de PCSK9 pendant 4 ans

La surveillance de l'effet de l'inclisiran sur les taux de PCSK9 pendant toute la période de suivi de l'étude ORION-3 a montré que la diminution de ces taux est systématiquement restée voisine de 62 à 77 %. La variation moyenne enregistrée entre le début et la 4^e année de l'étude était de 69,5 %. Lors de cette étude clinique et d'autres aussi, la réduction des taux de PCSK9 était en corrélation avec celle du C-LDL, d'où un mode d'action plus fort et la confirmation qu'il y a bel et bien inhibition de la cible, et que l'effet clinique persiste pendant un temps indéterminé lors d'une administration chronique.

« Ce que les données de l'étude ORION-3 nous ont appris, c'est que ce mode d'action fondé sur l'ARN peut être employé contre des cibles biologiques avec une efficacité et une innocuité très marquées », a affirmé le Dr Ray.

Ce que les données de l'étude ORION-3 nous montrent aujourd'hui, c'est que ce mode d'action fondé sur l'ARN peut être employé contre des cibles biologiques avec une efficacité et une innocuité très marquées.

L'inclisiran, le pARNi, a fait la preuve de son efficacité pour réduire le taux de C-LDL au cours de l'étude ORION-1, mais ce sont les données recueillies pendant les études de phase III ORION-10 et ORION-11 qui ont confirmé son utilité, d'où son homologation. Dans le cadre de chacune de ces études, dont la publication conjointe a suivi de 3 ans celle de l'étude ORION-1 (Ray, K.K. et al. *N Engl J Med* 2020;382:1507-1519), environ 1500 patients ont été affectés aléatoirement à des injections sous-cutanées d'inclisiran ou d'un placebo. Deux paramètres d'évaluations y ont principalement été évalués, soit la variation du taux de C-LDL entre le début et le 510^e jour

de l'étude par comparaison avec un placebo et la variation en pourcentage du taux de C-LDL entre le 90^e et le 540^e jour de l'étude, corrigée en fonction du temps.

Le plan de ces études était le même, sauf que le recrutement des sujets de l'étude ORION-10 menée aux É.-U. était réservé aux patients atteints d'une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse installée, alors que les patients de l'étude ORION-11, qui s'est déroulée en Europe et en Afrique du Sud, y étaient admis s'ils souffraient d'une maladie cardiovasculaire installée ou d'une maladie athéroscléreuse équivalente comme le diabète sucré. Les sujets des deux études devaient avoir un taux de C-LDL supérieur aux valeurs cibles préconisées dans les lignes directrices malgré la prise des doses maximales de statine qu'ils pouvaient tolérer.

Étude de phase III : des réductions stables du taux de C-LDL au fil du temps

Lorsqu'elles ont été mesurées pour la première fois au 90^e jour, les réductions du taux de C-LDL étaient pratiquement identiques dans les deux études (figure 4) et les taux ainsi obtenus ont persisté sans grand changement jusqu'à la fin des études. Au 510^e jour, les réductions moyennes du taux de C-LDL enregistrées pendant les études ORION-10 et ORION-11 s'élevaient à 52,3 % et à 49,9 % par rapport au placebo, alors que les baisses du taux de PCSK9 se chiffraient à 69,8 % et à 63,6 %, respectivement (figure 5). Aucune différence importante n'est ressortie d'un groupe de sujets à l'autre formés en fonction du sexe, de l'âge, de l'indice de masse corporelle (IMC), de la fonction rénale ou de la présence ou non de maladies métaboliques, comme le diabète.

FIGURE 4 | Études ORION-10 et ORION-11 : baisses des taux de C-LDL maintenues pendant toute l'étude

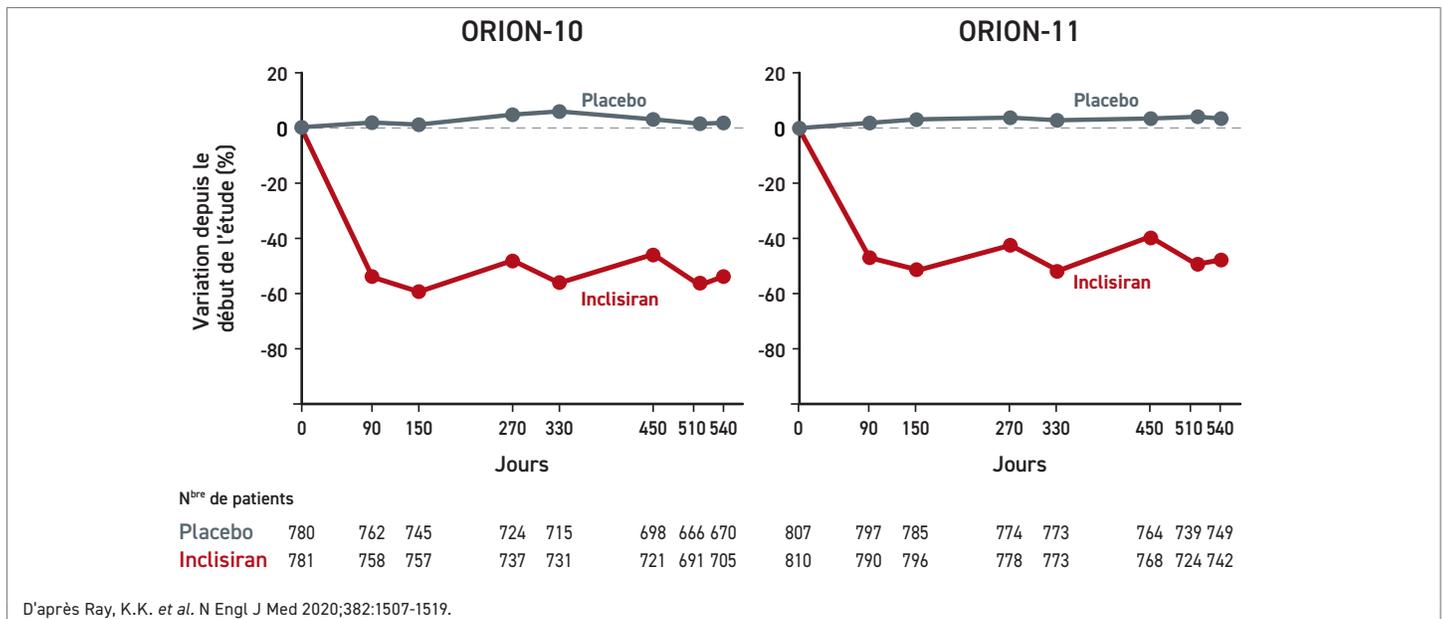
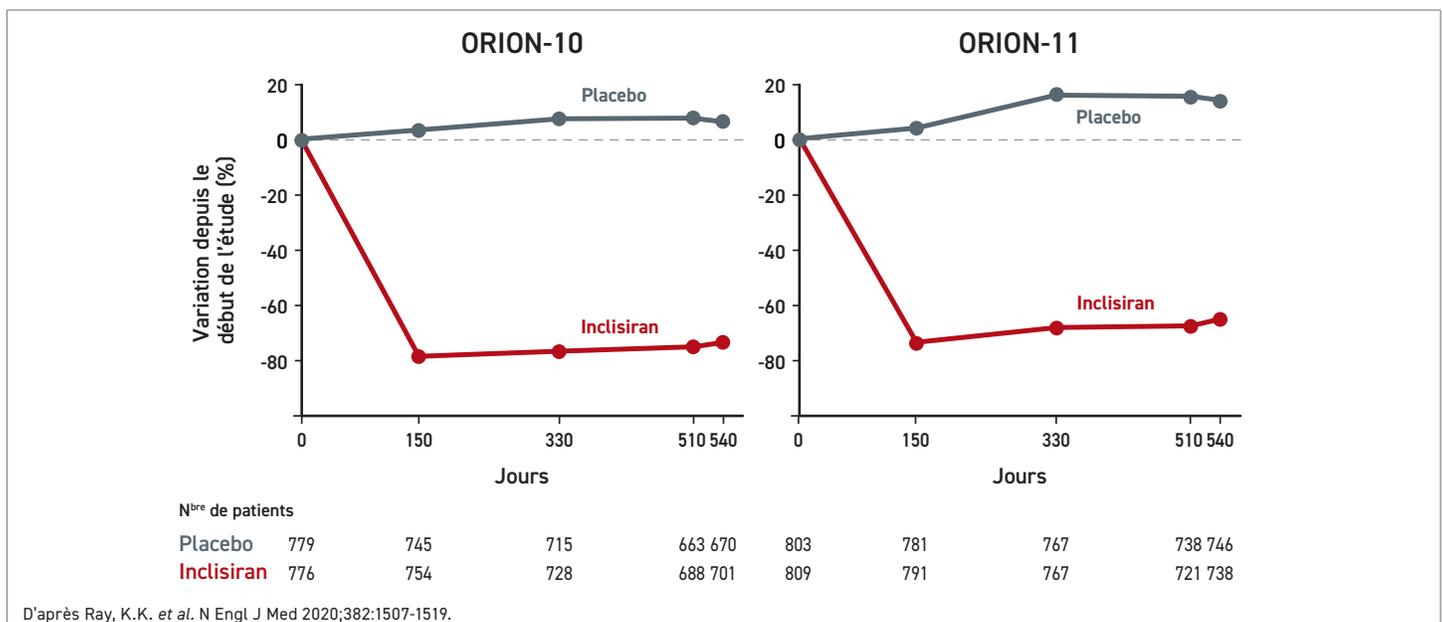


FIGURE 5 | Études ORION-10 et ORION-11 : baisses soutenues des taux de PCSK9



L'homologation de l'inclisiran a reposé sur l'efficacité et l'innocuité dont cet agent a fait preuve pendant les études de phase III. Cela dit, le Dr Ray a tenu à préciser que les données de l'étude ORION-3, qui ont été collectées sur une plus longue période, ont été pour beaucoup dans la démonstration de l'efficacité et de l'innocuité prolongées de ce médicament dont l'emploi la vie durant est envisageable.

La plus longue période de suivi à ce jour montre la constance du rapport entre les risques et les bienfaits du traitement

« C'est la première étude prospective de longue durée qui ait servi à évaluer l'exposition répétée de sujets à un pARNi

C'est la première étude prospective de longue durée qui ait servi à évaluer l'exposition répétée à un pARNi durant 5 années sous l'angle de la fonction hépatique.

durant 5 ans sous l'angle de la fonction hépatique », a déclaré le Dr Ray. Les données probantes témoignant des bienfaits et de l'innocuité de cet agent sont convaincantes.

« Après avoir prolongé de 4 ans le traitement d'entretien par l'inclisiran au-delà de l'année initialement prévue, nous avons constaté que la réaction biologique au mode d'action visant la maîtrise des taux de C-LDL reste la même », a ajouté de le Dr Ray. Concrètement, l'étude ORION-1 appuie l'hypothèse voulant que le remplacement d'un AcM anti-PCSK9 par le pARNi est sûr et efficace.

Ces données sont importantes pour les nombreux patients qui ne réussissent pas à atteindre les taux de C-LDL qui permettent de réduire encore plus le risque cardiovasculaire que ceux généralement obtenus avec les statines. Avant l'arrivée des traitements hypolipémiant plus actifs dirigés

contre la PCSK9, les cibles thérapeutiques préconisées dans les lignes directrices étaient relativement peu ambitieuses. Elles reposaient sur les études menées sur les statines, où même les agents de forte intensité administrés aux doses maximales tolérées par les sujets ne permettaient pas d'obtenir systématiquement des taux inférieurs à 1,4 mmol/L. On sait maintenant que les patients qui affichent des taux aussi faibles, mais souffrant d'une athérosclérose évolutive et de manifestations récurrentes peuvent réduire leur risque encore plus en atteignant des taux cibles beaucoup plus bas. C'est le rôle joué par les agents opposés à la protéine PCSK9. Les données abondantes issues de l'étude ORION-3 montrent que les baisses de cette ampleur peuvent être obtenues et conservées au moyen d'un pARNi thérapeutique.

Le Dr Ray a ajouté : « La principale conclusion tirée de l'étude ORION-3, c'est que l'administration d'inclisiran deux fois par année est un traitement hypolipémiant d'appoint qui est pratique, bien toléré et durablement efficace pour qui veut abaisser le taux de C-LDL en deçà de celui que les statines permettent d'obtenir ».

Conclusion

L'étude de prolongation ORION-3 est importante parce qu'elle a démontré que l'effet réducteur d'un pARNi thérapeutique sur les taux de C-LDL est soutenu et bien toléré pendant une période pouvant aller jusqu'à 4 ans. Elle a aussi révélé son utilité dans l'établissement d'une stratégie thérapeutique viable pour les nombreux patients qui présentent un risque résiduel élevé d'incidents cardiovasculaires en l'absence d'agents anti-PCSK9. Beaucoup de ces patients très vulnérables, qui doivent être traités pour le reste de leurs jours, verront la maîtrise maximale offerte par ce traitement facile à respecter comme une avancée clinique majeure. ●

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. © 2022. Tous droits réservés. The Medical Xchange^{MD}