

L'étude FOURIER montre que l'évolocumab (Repatha®), un inhibiteur de la PCSK9, a un effet favorable sur la morbidité cardio-vasculaire, mais une analyse critique est importante

[Déjà publié dans la section « Bon à savoir » sur notre site Web le 31/03/17]

Les résultats de l'étude FOURIER montrent, chez les patients qui présentent un risque cardio-vasculaire très élevé et qui étaient déjà traités de manière optimale (statine, et la plupart aussi un antiagrégant, bêta-bloquant ...), une diminution de 15 % de l'incidence d'événements cardio-vasculaires après l'ajout d'évolocumab, un inhibiteur de la PCSK9. Une analyse critique des résultats de l'étude FOURIER s'avère toutefois importante.

- La signification clinique du bénéfice cardio-vasculaire est à relativiser car elle est limitée en chiffres absolus; la mortalité cardio-vasculaire ou la mortalité globale n'ont pas été affectées, et il n'y avait pas de tendance à un tel effet.
- La durée d'étude d'un peu plus de 2 ans est trop courte pour pouvoir évaluer le bénéfice et l'innocuité d'un traitement devant être maintenu pendant de nombreuses années.

L'étude FOURIER^{1,2} est la première étude publiée à large échelle, avec des critères d'évaluation cardio-vasculaires, sur un inhibiteur de la PCSK9, à savoir l'évolocumab (Repatha®). Les inhibiteurs de la PCSK9 constituent une nouvelle classe d'hypolipémiants ; deux représentants de cette classe sont actuellement commercialisés en Belgique : l'alirocumab (Praluent®) et l'évolocumab (Repatha®) [voir Répertoire chapitre 1.12.7. et Folia octobre 2016].

Quelques données méthodologiques relatives à l'étude FOURIER

L'étude FOURIER est une étude randomisée contrôlée par placebo en double aveugle, menée chez 27.564 patients présentant un risque cardio-vasculaire très élevé : plus de 80 % des patients avaient déjà eu un infarctus du myocarde. Presque tous les patients ont été traités par une statine : ± 70% traitement intensif par statine; ± 30% traitement d'intensité modérée par statine. Le critère d'évaluation primaire était un critère d'évaluation combiné de « mortalité cardio-vasculaire, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, hospitalisation pour angor instable ou révascularisation coronaire ». Le critère d'évaluation secondaire principal était un critère combiné de « mortalité cardio-vasculaire, infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral ». La posologie de l'évolocumab était la suivante : soit 140 mg en s.c. toutes les deux semaines, soit 420 mg en s.c. tous les mois, selon la préférence du patient. La durée médiane de suivi était de 2,2 ans.

- L'âge moyen était de 62,5 ans (± 75% hommes; ± 85% de personnes de race blanche).
- Le traitement "intensif" par statine a été défini comme des doses journalières de ≥ 40 mg d'atorvastatine; ≥ 20 mg de

rosuvastatine ou 80 mg de simvastatine.

- Le traitement par statine « d'intensité modérée » a été défini comme des doses journalières de 10 à < 40 mg d'atorvastatine ; 5 à < 20 mg de rosuvastatine ; 20 à < 80 mg de simvastatine ; ≥ 40 mg de pravastatine ; ≥ 40 mg de lovastatine , 80 mg de fluvastatine ou ≥ 2 mg de pitavastatine.
- Environ 5 % des patients ont également été traités par l'ézétimibe.
- La plupart des patients ont également été traités par un antiagrégant (92,3%), un bêta-bloquant (75,6%) et/ou un IECA/sartan/antagoniste de l'adrolstérone (78,2%).

Les principaux résultats de l'étude FOURIER

- L'évolocumab a diminué l'incidence du **critère d'évaluation primaire** de manière statistiquement significative: 9,8% (évolocumab) versus 11,3% (placebo); contre 11,3% (placebo); risque relatif de 0,85 [95%-BI 0,78 à 0,92]; le nombre de sujets à traiter (NST, *Number Needed to Treat*, NNT) était de 63 sur 2,2 ans (suivi médian), c.-à-d. que 63 patients devaient être traités par l'évolocumab pendant 2,2 ans (suivi médian) pour éviter un événement supplémentaire. La diminution du critère d'évaluation primaire était due à un effet sur les événements non fatals (voir ci-dessous).
- L'évolocumab a diminué l'incidence du **critère d'évaluation secondaire** principal de manière statistiquement significative : 5,9% (évolocumab) contre 7,4% (placebo); risque relatif de 0,80 [IC à 95% 0,73 à 0,88]; NST de 70 sur 2,2 ans (suivi médian).
- L'analyse des autres critères d'évaluation secondaires montre un effet favorable de l'incidence d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et de revascularisation coronaire. Il n'y avait aucun effet sur l'incidence de la mortalité cardio-vasculaire, mortalité globale ou hospitalisation pour angor instable.
- L'évolocumab a diminué le LDL-cholestérol de 59 % en moyenne par rapport au placebo : de 92 mg/dl (valeur médiane) lors du lancement de l'étude à 30 mg/dl (valeur médiane) après 48 semaines.
 - Ce pourcentage de diminution est en accord avec ce qui a été constaté dans des études antérieures avec l'évolocumab (études Osler).
 - Chez 42% des patients sous évolocumab, des valeurs de LDL-cholestérol égales ou inférieures à 25 mg/dl ont été atteintes (contre 0,1 % dans le groupe placebo).
- En ce qui concerne les effets indésirables, seules des réactions au site d'injection survenaient plus fréquemment avec l'évolocumab, comparé au placebo : 2,1% contre 1,6%. Aucune différence en termes d'incidence de réactions allergiques, de troubles musculaires, de cataracte, de diabète ou d'événements neurocognitifs n'a été observée. 0,3% des patients ont développé des anticorps, mais il ne s'agissait pas d'anticorps neutralisants.

Commentaire du CBIP

Les résultats de l'étude FOURIER montrent une diminution de 15 % de l'incidence d'évènements cardio-vasculaires après l'ajout d'évolocumab, un inhibiteur de la PCSK9, chez des patients qui présentent un risque cardio-vasculaire très élevé et qui étaient déjà traités de manière optimale (statine, et la plupart aussi un antiagrégant, bêta-bloquant ...). Une analyse critique des résultats de l'étude FOURIER s'avère toutefois importante.

- Le bénéfice cardio-vasculaire de l'évolocumab est statistiquement significatif, mais il est limité en chiffres absolus. En outre, la diminution du critère d'évaluation primaire est due à une diminution de l'incidence d'évènements non fatals. La mortalité cardio-vasculaire ou la mortalité globale n'a pas été influencée par l'évolocumab, et il n'y avait aucune tendance à un tel effet. Cela relativise donc la signification clinique de ce bénéfice.
- Le suivi médian était de 2,2 ans, ce qui est court pour évaluer le bénéfice d'un traitement qui dure en réalité de nombreuses années. De plus, la question reste de savoir quelle sera l'innocuité à long terme de l'exposition à un anticorps monoclonal ou à des valeurs très faibles de LDL-cholestérol pendant de nombreuses années (on craint par exemple un effet négatif sur les fonctions neurocognitives). L'étude FOURIER montre un profil d'innocuité favorable, mais il est très important de rassembler davantage de données sur une période de traitement plus longue.
- Cette étude sur l'évolocumab ne permet pas de se prononcer quant à l'efficacité sur des critères d'évaluation cardiovasculaires ou l'innocuité d'autres inhibiteurs de la PCSK9. Le développement du bococizumab, un inhibiteur de la PCSK9 qui n'est pas enregistré, a été interrompu récemment en raison du développement d'anticorps neutralisants chez une grande partie des patients^{3,4}. Les données ne suggèrent pas un développement de tels anticorps neutralisants pour l'évolocumab⁴ ou l'alirocumab⁵.

La formation significative d'anticorps neutralisants contre le bococizumab pourrait s'expliquer par le fait que le bococizumab est un anticorps humanisé (mais pas complètement humain). L'alirocumab et l'évolocumab sont des anticorps entièrement humains.

- Les inhibiteurs de la PCSK9 n'ont pas été directement comparés avec les statines. Une comparaison indirecte des résultats de l'étude FOURIER avec les résultats de la méta-analyse sur les statines parue en 2010 [voir [Folia de février 2011](#)] montre ce qui suit.
 - Avec les statines à leur dose standard, une diminution d'environ 20 % de la morbidité et mortalité cardio-vasculaires a été constatée par rapport au placebo. Chez les patients présentant un risque cardio-vasculaire élevé, une diminution de 15 % de la morbidité cardio-vasculaire, sans effet sur la mortalité (cardiovasculaire),

a été observée avec une dose élevée d'une statine, comparé à une dose standard. Cette diminution de la morbidité cardio-vasculaire avec une dose élevée de statine est comparable à la diminution obtenue avec l'évolocumab dans l'étude FOURIER.

- La diminution intensive des valeurs de LDL-cholestérol avec une dose élevée d'une statine ou avec l'évolocumab chez une population à risque cardiovasculaire très élevé se traduit donc en un bénéfice supplémentaire sur la morbidité cardio-vasculaire mais il n'y a jusqu'à ce jour aucune preuve d'un bénéfice supplémentaire sur la mortalité (cardiovasculaire). Il s'agit ici d'une donnée importante, vu les incertitudes à long terme quant aux très faibles valeurs de cholestérol et le surcoût important d'un traitement par l'évolocumab.

A titre de comparaison : le coût journalier d'un traitement par evolocumab est de 13,8 euros ou 20,6 euros (en fonction du dosage), tandis que le coût journalier d'une statine générique est d'environ 25 centimes d'euro.

- Enfin, il faut signaler que les médicaments utilisés en prévention cardio-vasculaire doivent être considérés comme un seul élément dans une politique globale de prévention cardio-vasculaire, et qu'un changement de style de vie tel que l'arrêt du tabagisme, l'augmentation de l'exercice et une alimentation saine devrait être considéré comme prioritaire. Des données provenant des études EUROASPIRE par exemple montrent que même après un infarctus du myocarde, un grand nombre de patients n'atteignent toujours pas ces objectifs.
- L'évolocumab (Repatha®) et l'alirocumab (Praluent®) sont remboursés sous certaines conditions (seulement certains patients présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote). Dans l'étude FOURIER sur l'évolocumab, il s'agit d'une population de patients beaucoup plus étendue qui ne se limite pas aux patients qui présentent une hypercholestérolémie familiale hétérozygote.

Sources spécifiques

1 Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. NEJM (early online le 17 mars 2017) (doi: [10.1056/NEJMoa1615664](#))

2 Dullaart RPF. Editoriaal. PCSK9 Inhibition to Reduce Cardiovascular Events. NEJM (early online le 17 mars 2017) (doi: [10.1056/NEJMe1703138](#))

3 Ridker PM, Tardif J-C, Amarenco P, Duggan W, Glynn RJ et al. Lipid-Reduction Variability and Antidrug-Antibody Formation with Bococizumab. NEJM (early online le 17 mars 2017) (doi: [10.1056/NEJMoa1614062](#))

4 Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, Brunell R, Curto M et al. Cardiovascular Efficacy and Safety of Bococizumab in High-Risk Patients. NEJM (early online le 17 mars 2017) (doi: [10.1056/NEJMoa1701488](#))

5 Roth EM, Goldberg AC, Catapano AL, Torri A, Yancopoulos GD et al. Correspondence. Antidrug Antibodies in Patients Treated with Alirocumab. NEJM (early online le 17 mars 2017) (doi: [10.1056/NEJMc1616623](#))