

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA FÉVRIER  
2019

## **Effets favorables sur critères d'évaluation cardio-vasculaires avec l'inhibiteur de la PCSK9 alirocumab (Praluent®) dans l'étude ODYSSEY OUTCOMES: une analyse critique est importante**

Les résultats de l'étude ODYSSEY OUTCOMES sur l'inhibiteur de la PCSK9 hypolipidémiant alirocumab vont dans le même sens que ceux de l'étude FOURIER sur l'évolocumab: ils révèlent, chez des patients ayant préalablement présenté un syndrome coronarien aigu et recevant déjà un traitement intensif par statine, une diminution de 15% de l'incidence des accidents cardiovasculaires lorsque de l'alirocumab est associé au traitement par statine. Le bénéfice est toutefois faible en chiffres absolus et de pertinence clinique incertaine. Contrairement à l'étude FOURIER, cette étude observe un effet positif sur la mortalité globale, mais pas sur la mortalité cardiovasculaire. Il ressort d'analyses en sous-groupes postérieures que l'effet n'est significatif que chez les patients dont le taux de LDL-cholestérol est élevé ( $>100$  mg/dL). Des études complémentaires sont nécessaires pour déterminer à quels groupes de patients ce traitement coûteux profiterait le plus. Le rapport coût-efficacité d'un traitement par inhibiteurs de PCSK9 dépasse largement ce qui est généralement admis comme étant un "bon rapport coût-efficacité" (50.000\$ par QALY gagné).

La durée d'évaluation de l'étude, de 2,8 ans en moyenne, est trop courte pour pouvoir évaluer le bénéfice et l'innocuité à long terme d'un traitement destiné à être poursuivi pendant de nombreuses années.

Récemment, les résultats de l'étude ODYSSEY OUTCOMES<sup>1</sup>, la deuxième étude de grande échelle avec un inhibiteur de la PCSK9 hypolipidémiant ayant évalué des critères d'évaluation cardiovasculaires, ont été publiés. Cette étude a évalué l'effet de l'ajout d'alirocumab (Praluent®) à un traitement par statine par rapport à l'ajout d'un placebo chez des patients ayant présenté un syndrome coronarien aigu dans l'année précédente et ayant obtenu une réduction insuffisante des concentrations de LDL par un traitement intensif par statine. Les résultats sont du même ordre de grandeur que ceux de l'étude FOURIER<sup>2</sup> sur l'évolocumab (Repatha®) [voir les Folia de juillet 2017]: une diminution de 15% de l'incidence d'accidents cardiovasculaires sur une période d'en moyenne 2,8 ans, lorsque le traitement est complété par de l'alirocumab. Bien qu'on n'ait pas observé de réduction significative de la mortalité coronaire et cardiovasculaire, une réduction significative de la mortalité générale a été constatée.

Dans la publication et même dans l'abstract, les auteurs signalent des analyses non pré-spécifiées portant sur des sous-groupes, dont il ressort que l'effet positif de l'alirocumab était plus prononcé chez les patients dont la LDL-cholestérolémie dépassait 100 mg/dL à l'inclusion. Il est à noter que dans ces mêmes analyses de sous-groupes, ce que les auteurs ne mentionnent nulle part dans la publication, les différences entre l'alirocumab et le placebo n'étaient pas statistiquement significatives chez les patients dont la LDL-cholestérolémie était inférieure à 80 mg/dL ou se situait entre 80 et 100 mg/dL, que ce soit sur le critère d'évaluation primaire ou sur les critères d'évaluation secondaires. Des études complémentaires sont nécessaires pour déterminer à quels groupes de patients ce traitement par inhibiteurs de la PCSK9 profiterait le plus<sup>3</sup>. De frequentie van het optreden van ongewenste effecten was vergelijkbaar in beide groepen met uitzondering van lokale reacties ter hoogte van de injectieplaats, die frequenter optradën met alirocumab dan met placebo.

Les effets indésirables apparaissaient avec la même fréquence dans les deux groupes, à l'exception des réactions au site d'injection, qui étaient plus fréquentes avec l'alirocumab qu'avec le placebo.

### **Commentaire du CBIP**

Comme dans l'étude FOURIER, le bénéfice cardiovasculaire de l'alirocumab est statistiquement significatif, mais il est limité en chiffres absolus; l'effet sur la mortalité (cardiovasculaire) reste incertain. La durée d'évaluation de l'étude est trop courte pour pouvoir évaluer le bénéfice et l'innocuité à long terme d'un traitement destiné à être poursuivi pendant de nombreuses années.

Le coût élevé des inhibiteurs de la PCSK9 (5.000-5.700€ pour 1 année de traitement) reste un obstacle majeur.

Chez les patients à très haut risque cardiovasculaire et gardant une LDL-cholestérolémie trop élevée sous traitement intensif par statine, la directive actuelle américaine<sup>4</sup> privilégie en premier lieu l'ajout d'ézetimibe, et n'envisagent les inhibiteurs de

PCSK9 qu'en deuxième option. La directive européenne<sup>7</sup> considère également que cette stratégie privilégiant en premier lieu l'ézétimibe est une bonne option, mais affirme que chez les patients dont le taux de cholestérol LDL est élevé, et qui doivent donc obtenir une forte réduction du taux de cholestérol LDL (> 50%), les inhibiteurs de la PCSK9 peuvent être ajoutés à un traitement par statine sans utilisation préalable d'ézétimibe. Ces stratégies ne sont toutefois pas étayées par des données provenant d'études randomisées ou comparatives.

## Sources spécifiques

- 1 Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379: 2097-107. doi: 10.1059/NEJMoa1801174.
- 2 Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713-22. doi: 10.1056/NEJMoa165664.
- 3 Burnett JR, Hooper AJ. PCSK9 – A journey to cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2018; 379: 2161-2. doi: 10.1056/NEJMe1813758.
- 4 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. *J Am Coll Cardiol* (early online op 10 november 2018). doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.003.
- 5 Zur Kosten-Effektivität der Cholesterinsenkung mit PCSK9-Hemmern. *Arzneimittelbrief* 2018, 52, 08.
- 6 Annemans L, Packard CJ, Briggs A, Ray KK. 'Highest risk-highest benefit' strategy: a pragmatic, cost-effective approach to targeting use of PCSK9 inhibitor therapies. *Eur Heart J* 2018; 39: 2546-50. doi: 10.1093/eurheartj/ehx710.
- 7 2017 Update of European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolemia. *Eur Heart J* 2018; 39: 1131-43. doi: 10.1093/eurheartj/ehx549.

## Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

### Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et  
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

### Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.