

Réduction des événements cardiovasculaires avec Alirocumab et Evolocumab dans des analyses exploratoires

ODYSSEY Long-term *Efficacy and Safety of Alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events*

OSLER 1 ET 2 *Open label Study of Long Term Evaluation Against LDL-C Trial*

Deux publications simultanées du New England Journal of Medicine [1,2] annoncent une réduction non seulement des lipides, mais aussi des événements cardiovasculaires avec les anticorps anti-PCSK9, Alirocumab et Evolocumab. D'où proviennent ces résultats alors que les études de prévention cardiovasculaire sont encore en cours ?

Dans le programme de phase III d'Alirocumab, un essai intitulé **ODYSSEY Long-term** a évalué en double aveugle Alirocumab 150 mg en injection sous-cutanée toutes les deux semaines versus placebo pendant 78 semaines chez 2341 patients à haut risque cardiovasculaire, incluant des hypercholestérolémies familiales hétérozygotes, et qui recevaient déjà un traitement maximum par statine. A partir des événements cardiovasculaires adjudiqués de cette étude, il a été réalisé une analyse post-hoc en prenant le même critère d'efficacité que celui de l'étude de prévention en cours ODYSSEY Outcomes.

Deux autres essais nommés **OSLER 1 et OSLER 2** sont les études d'extension du programme de phase II et d'une partie des études de phase III d'Evolocumab. Quel que soit le traitement reçu pendant les phases II et III initiales, 4465 patients ont été randomisés pour recevoir en ouvert soit un traitement standard seul, soit Evolocumab à la dose de 140 mg toutes les 2 semaines ou 420 mg toutes les 4 semaines associé au traitement standard. Les deux essais OSLER ont été analysés ensemble et présentés à l'ACC au moment de la publication des études. L'analyse rapportée est sur une médiane de suivi de 11.1 mois pour les études OSLER.

Par comparaison au placebo dans l'étude ODYSSEY Long-term ou au traitement standard dans OSLER, les anti-PCSK9 réduisent les taux de LDL-cholestérol en moyenne de 61 à 62%. De telles diminutions permettent d'atteindre des taux très bas de LDL-cholestérol et il a été analysé la sécurité d'emploi et le risque d'effets secondaires lorsque de tels taux sont atteints (données rapportées également à l'ACC avec Alirocumab en particulier). Les deux études ODYSSEY Long-term et OSLER ne montrent pas d'excès d'événements indésirables dans les groupes traités par inhibiteur de PCSK9, et en particulier pour les patients atteignant un taux de LDL-cholestérol en-dessous de 0.25 g/l. Mais la durée de suivi reste encore relativement courte (1 an à 18 mois) et une évaluation à plus long terme

est indispensable, en particulier pour les événements neurocognitifs.

En dehors de la confirmation de l'efficacité biologique et de la sécurité d'emploi à moyen terme, l'apport de ces deux études est de montrer dans des analyses post-hoc ou exploratoires une réduction d'environ 50% des événements cardiovasculaires à environ 1 an à 18 mois.

Dans l'étude **OSLER, le taux d'événements cardiovasculaires** (décès, IDM, angor instable nécessitant une hospitalisation, revascularisation coronaire, AVC, AIT, et insuffisance cardiaque nécessitant une hospitalisation) a été de 2.18% dans le groupe traitement standard et de 0.95% dans le groupe Evolocumab associé au traitement standard, **réduction significative (-53%)**.

Dans l'étude **ODYSSEY Long-term, le taux d'événements cardiovasculaires** (décès d'origine coronaire, IDM non mortels, AVC mortels ou non, angor instable nécessitant une hospitalisation), a été de 3.3% dans le groupe placebo et de 1.7% dans le groupe Alirocumab, **réduction à nouveau significative (-48%)**.

Ces résultats très encourageants ne doivent toutefois pas être considérés comme une réponse définitive vis-à-vis de l'efficacité clinique et de la tolérance à long terme des inhibiteurs de PCSK9. En effet, le nombre d'événements cardiovasculaires adjudiqués dans les études OSLER et ODYSSEY Long-term reste faible de même que la durée globale de suivi. Il faut attendre les résultats des essais de prévention cardiovasculaire FOURIER avec Evolocumab et ODYSSEY Outcomes avec Alirocumab pour obtenir la réponse définitive en termes de bénéfice clinique cardiovasculaire. Il faut également espérer que la durée de suivi de ces essais sera suffisante pour les données de tolérance à long terme, en particulier pour les patients atteignant des taux très bas de LDL-cholestérol.

Michel Farnier, Point Médical – Dijon

RÉFÉRENCES

1. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. of ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 2015; March 15: online
2. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. of Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 2015; March 15: online