

GLAGOV

GLobal Assessment of Plaque ReGression with a PCSK9 AntibOdy as Measured by IntraVascular Ultrasound

Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients

Contexte et hypothèse

La réduction du niveau de LDL-C est un des piliers de la prise en charge de la maladie coronarienne et de l'athérosclérose en général.

Depuis plusieurs années maintenant, les études ont démontré que cette réduction du LDL-C par les statines était corrélée à une diminution des événements ischémiques cardiovasculaires, et une réduction du volume des plaques d'athérome coronaire évaluée en intravascular ultrasound –IVUS-.

L'Evolocumab est un anticorps monoclonal qui inhibe l'enzyme du PCSK9 impliquée dans le métabolisme du cholestérol dans les hépatocytes, permettant une diminution du LDL-cholestérol circulant.

La question posée par l'étude GLAGOV est la suivante : l'inhibition du PCSK9 par l'Evolocumab, associée à un traitement optimal par une statine, permet-elle une régression de l'athérome coronaire mesuré en IVUS chez des patients coronariens ?

Critères d'inclusion

Les patients admis pour des symptômes angineux étaient inclus si leur coronarographie retrouvait une sténose évaluée visuellement entre 20 et 50 % sur une coronaire de calibre suffisant pour permettre l'IVUS. Ils devaient être traités par une statine depuis au moins 4 semaines avec un LDL-C supérieur à 80 mg/dl. Un niveau entre 60 et 80 mg/dl était accepté en association à un facteur de risque majeur (athérosclérose extra-coronaire, antécédent de cardiopathie ischémique, ou diabète de type 2) ou 3 facteurs mineurs (tabagisme actif, HTA, HDL bas, hérédité coronarienne, homme de plus de 50 ans ou femme de plus de 55 ans).

Plan d'étude et traitements étudiés

L'essai clinique GLAGOV est une étude multicentrique, randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo, et stratifiée en fonction de la zone géographique.

La randomisation a été effectuée en 1 pour 1 avec des blocs de 4 patients, via un serveur vocal interactif qui les a assignés dans le groupe Evolocumab 420 mg ou dans le

groupe placebo.

L'Evolocumab 420 mg et le placebo étaient administrés chaque mois en sous cutané pendant 76 semaines. Une visite médicale était prévue aux semaines 4, 12, 24, 36, 52, 64, et 76.

A la 78^{ème} semaine, une évaluation de la plaque coronaire par IVUS était répétée sur la coronaire cible.

L'adjudication des événements cardiovasculaires était effectuée par un comité indépendant, et les images d'IVUS étaient relues par un laboratoire central.

Critères de jugement

• Critère principal :

Le critère de jugement principal était le pourcentage de réduction du volume de la plaque coronarienne (PAV) entre l'inclusion et la 78^{ème} semaine de traitement par evolocumab.

• Critères secondaires :

Les critères secondaires comportaient la variation du volume de la plaque d'athérome (TAV), le taux d'évènement clinique pendant l'essai (mortalité toute cause, mortalité cardiovasculaire, AVC...) et les variations du taux de cholestérol.

Taille de l'échantillon et hypothèses statistiques

Un échantillon de 356 patients par groupe était requis pour obtenir une différence de 0,71 % entre les deux groupes sur le critère de jugement principal avec une puissance de 90 % et un risque alpha bilatéral à 0,05. En prenant en compte 25 % de patients perdus de vue, 950 patients étaient requis pour la randomisation.

Population

Entre Mai 2013 et janvier 2015, 968 patients de 197 centres différents ont été randomisés : 484 patients ont été traités par Evolocumab et 484 dans le groupe placebo. Aucune différence significative n'a été notée entre les deux groupes (*tableau 1*), on note un niveau de traitement par statine comparable, et un niveau de LDL-C similaire au début de l'étude (LDL-C groupe placebo = 92,6 mg/dl, LDL-C groupe Evolocumab=92,6 mg/dl).

846 patients, soit 87,2 % des patients ont été évalués en IVUS à l'inclusion et à la 48^{ème} semaine.

Les patients ont été traités en moyenne 17,6 mois.

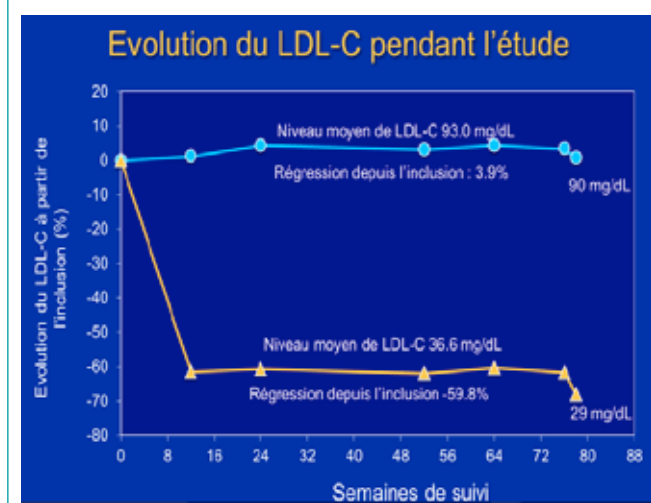
TABLEAU 1. Caractéristiques de la population

| Paramètres | Placebo (N=484) | Evolocumab (n=484) |
|-------------------------------|-----------------|--------------------|
| Age | 59.8 | 59.8 |
| Hommes | 350 (72.3%) | 349 (72.1%) |
| IMC kg/m ² | 29.5 | 29.4 |
| HTA | 405 (83.7) | 398 (82.2) |
| Antécédent d'angioplastie | 188 (38.8) | 189 (39.0) |
| Antécédent d'infarctus | 171 (35.3) | 169 (34.9) |
| Diabète | 104 (21.5%) | 98 (20.2%) |
| Tabagisme actif | 113 (23.3%) | 124 (25.6%) |
| Traitement par statine | 476 (98.3%) | 478 (98.8%) |
| Traitement intense | 59.9% | 57.9% |
| Traitement modérément intense | 38.2% | 40.5% |
| Traitement peu intense | 0.2% | 0.4% |
| Antiagrégant plaquettaire | 465 (96.1) | 454 (93.8) |
| Bêta-bloquant | 370 (76.4) | 362 (74.8) |
| IEC | 264 (54.5) | 260 (53.7) |
| ARA2 | 92 (19.0) | 87 (18.0) |
| Niveau de LDL-C à l'inclusion | 92.4 mg/dL | 92.6 mg/dL |

II Résultats

Après 76 semaines de traitement, le niveau moyen de LDL était de 93 mg/dL dans le groupe placebo, contre 36,6 mg/dl dans le groupe Evolocumab ($p < 0,01$), représentant une réduction moyenne de 0,2 mg/dl contre 56,3 mg/dl dans le groupe Evolocumab. ($p < 0,01$). (figure 1)

FIGURE 1. Évolution du LDL-C pendant l'étude



Les caractéristiques et l'évolution des plaques athéromateuses constatées en IVUS entre l'inclusion et la 78^{ème} semaine sont décrites dans le [tableau 2](#).

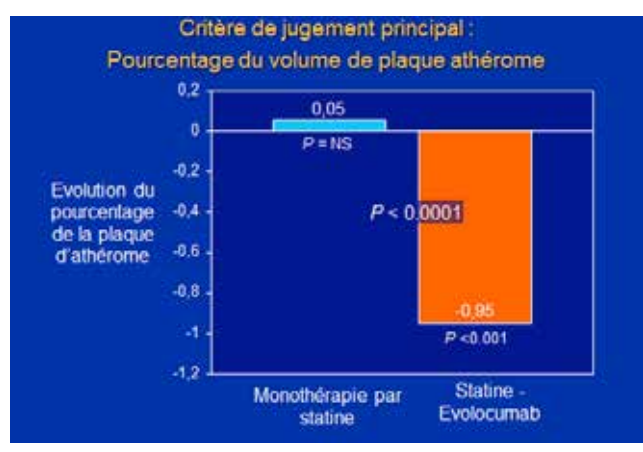
TABLEAU 2. Caractéristiques et évolution des plaques athéromateuses

| Paramètres | Placebo n=423 | Evolocumab n= 423 | Différences entre les groupes | valeur de p |
|--|-----------------------|-----------------------|-------------------------------|-------------|
| A l'inclusion | | | | |
| Pourcentage du volume d'athérome | | | | |
| Moyen (95 % CI) | 37.2 (36.4 à 38.0) | 36.4 (35.6 à 37.2) | -0.76(-1.9 à 0.4) | 0,18 |
| Median (95% CI) | 37.1 (36.0 à 38.0) | 36.4 (35.5 à 37.5) | | |
| Volume total d'athérome | | | | |
| Moyen (95% CI) | 191.4 (183.2 à 199.6) | 187.0 (179.1 à 194.8) | -4.3 (-15.6 à 7.0) | 0.63 |
| Median (95% CI) | 175.8 (164.0 à 187.4) | 174.6 (164.1 à 183.1) | | |
| A la 48^{ème} semaine | | | | |
| Pourcentage du volume d'athérome | | | | |
| IMoyen (95% CI) | 37.3 (36.5 à 38.1) | 35.6 (34.8 à 36.4) | -1.7 (-2.8 à -0.6) | 0.002 |
| Median (95% CI) | 36.8 (35.7 à 37.8) | 35.7 (34.8 à 36.5) | | |
| Volume total d'athérome, mm³ | | | | |
| Moyen (95% CI) | 190.6 (182.5 à 198.7) | 181.5 (174.1 à 188.9) | -8.9 (-19.9 à 2.0) | 0.23 |
| Median (95% CI) | 174.4 (164.3 à 186.6) | 169.6 (160.9 à 180.7) | | |

• Critère de jugement principal

Le pourcentage de diminution du volume de la plaque d'athérome coronaire mesurée en IVUS était de 0,95 % dans le groupe Evolocumab, contre une progression de 0,05 % dans le groupe placebo ($p < 0,01$). (figure 2)

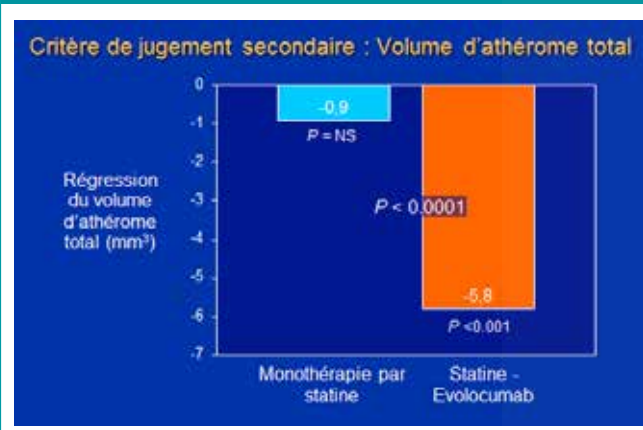
FIGURE 2. Pourcentage de diminution de volume de la plaque d'athérome



• Critères secondaires

La variation du volume de la plaque d'athérome était de 5,8 mm³ dans le groupe Evolocumab contre 0,9 mm³ dans le groupe placebo ($p < 0,01$). (figure 3) Bien que l'étude ne soit pas construite pour répondre à cette question, les événements cardiovasculaires étaient moins nombreux dans le groupe Evolocumab (12.2% vs 15.3%), notamment sur l'infarctus du myocarde non fatal (2.1% vs 2.9%), et le nombre de revascularisation coronaire (10.3% vs 13.6%).

FIGURE 3. Variation du volume de la plaque d'athérome



• Evénements indésirables et tolérance

L'administration d'Evolocumab a été bien tolérée, le taux d'événements indésirables et d'effets secondaires était bas et similaire dans les deux groupes, notamment les myalgies (7.0% vs 5.8%) et les événements neurocognitifs (1.4% vs 1.2%). A noter qu'un patient a développé des anticorps anti Evolocumab.

II Conclusion

L'étude GLAGOV montre que chez les patients atteints d'une coronaropathie avec un traitement optimal par une statine, l'ajout d'Evolocumab pendant 76 semaines a entraîné une régression significative de 0,95 % du volume des plaques d'athérome coronaires évaluées par l'IVUS. Cette régression n'a pas été observée dans le groupe traité par statines et placebo.

RÉACTION

Jean Ferrières, Toulouse

GLAGOV et LDLC : toujours plus bas et toujours mieux?

Au total, l'étude GLAGOV envoie des signaux positifs à la communauté scientifique internationale qui mériteront d'être confirmés par la publication prochaine des essais cliniques à long terme évaluant la morbidité cardiovasculaire. **Néanmoins, pour la première fois avec une thérapeutique qui n'est pas une statine, les auteurs montrent que l'athérosclérose peut être modulée malgré l'utilisation de doses appropriées de statines et avec un point de départ aux alentours de 0,92 g/l pour le LDL-C.**

Le LDL cholestérol est un facteur causal de l'athérosclérose et donc un élément incontournable à prendre en charge lorsque que l'on veut modifier le pronostic de nos patients.

Les statines ont illuminé les années 1990 (de 4S avec la simvastatine à JUPITER avec la rosuvastatine) et seront retenues dans l'histoire de la médecine comme des thérapeutiques ayant fait basculer l'athérosclérose d'un domaine incompris vers un monde maîtrisable.

En raison de la gravité de certaines élévations du LDL cholestérol et de quelques myalgies qui rendent l'observance difficile, l'arrivée de nouvelles thérapeutiques vis-à-vis du LDL cholestérol est un souhait de la communauté scientifique partagé par les patients. Avec l'essai clinique GLAGOV, une première étape décisive vient d'être franchie et nous attendons avec impatience la confirmation de cette efficacité à grande échelle.

A l'opposé de ceux qui n'aiment pas ou qui ne comprennent pas la recherche clinique, **l'innovation thérapeutique poursuit son chemin**, crée des concepts et parfois réussit à modifier l'histoire naturelle d'une maladie. Dans les années à venir, nous saurons si les anticorps monoclonaux anti-PCSK9 ont une place en cardiologie et de toute façon, la recherche clinique continuera avec enthousiasme et **avec comme unique objectif, la santé de nos patients.**

L'auteur déclare les liens d'intérêts suivants : Amgen, Sanofi, et MSD