

## ACC 2017 : une édition centrée sur les traitements hypolipémiants

On aurait pu croire que tout était déjà dit sur le rôle des traitements hypolipémiants, et particulièrement de ceux ciblant le LDL-cholestérol. Et bien non, les nouveaux traitements inhibant le PCSK9 étaient à l'honneur cette année à l'ACC.

Les trois études principales sont présentées ici par Michel FARNIER. La première, **ORION-1**, a évalué une nouvelle manière d'inhiber le PCSK9. A la différence des anticorps monoclonaux, **l'inclisiran** est une molécule qui interfère avec l'ARN qui permet la production du PCSK9 : ainsi, au lieu de bloquer le PCSK9 déjà existant, c'est sa fabrication-même qui se trouve entravée. Le traitement est efficace sur le LDL-C (avec une réduction pouvant atteindre 50 %) avec une injection sous-cutanée semestrielle ; il va être évalué maintenant dans des études dimensionnées pour en évaluer l'impact clinique.

Le programme **SPIRE** était un programme d'études cliniques ambitieux, testant l'intérêt du **bococizumab**, un nouvel anticorps anti-PCSK9 ; il a été interrompu prématurément en raison de la diminution de la réponse au traitement liée à l'apparition progressive d'anticorps chez certains patients. Les deux études présentées lors de l'ACC ont été de très courte durée, (un an pour l'une et 7 mois pour l'autre). Néanmoins, même avec seulement un an de recul, dans une population dont le LDL-C est mal contrôlé ( $> 1$  g/l), le bococizumab a permis de réduire de façon significative les événements cardiovasculaires.

Enfin, le "clou" de l'édition 2017 de l'ACC était la présentation de **l'étude FOURIER**, étude de morbi-mortalité de grande envergure évaluant l'apport de **l'evolocumab** chez plus de 27 000 patients stables en prévention secondaire, dont le LDL à l'inclusion devait être supérieur à 0,70 g/L, et suivis pendant 2,2 ans en moyenne. Au terme du suivi, les événements cardiovasculaires sont réduits significativement (-15 %), mais il n'y a pas d'impact sur la mortalité, ce qui suscite évidemment des interrogations.

Bref, la saga du LDL-cholestérol se poursuit et la prochaine grande étape sera marquée par les résultats de **l'étude ODYSSEY-Outcomes**, qui teste un autre anticorps dirigé contre le PCSK9, **l'alirocumab**, dans une population de patients venant de faire un syndrome coronaire aigu.

Nicolas Danchin

## ORION-1 : Inhibition de la synthèse de PCSK9 par un ARN interférent

### II Contexte et hypothèse

Les anticorps monoclonaux dirigés contre PCSK9 permettent de diminuer significativement les taux de LDL-C chez des patients traités ou non par statine. Mais cette stratégie d'inhibition de PCSK9 circulant nécessite des injections toutes les 2 semaines ou mensuelles. Pour réduire le nombre d'injections et améliorer la compliance, une stratégie alternative pourrait être d'inhiber la synthèse de PCSK9 par une molécule interférant avec l'ARN, l'inclisiran. L'objectif de l'étude ORION-1 a été de déterminer les dosages optimaux d'inclisiran chez des patients hypercholestérolémiques à haut risque cardiovasculaire.

### II Critères d'inclusion

Patients recevant une statine à la dose maximale tolérée avec ou sans traitement hypolipémiant additionnel et ayant un taux de LDL-C  $> 0.70$  g/l pour les patients avec antécédents de maladie cardiovasculaire ou  $> 1.0$  g/l pour les patients en prévention primaire.

### II Plan de l'étude

Les patients ont été randomisés en double aveugle en 8 groupes, 4 recevant une seule injection sous-cutanée d'inclisiran avec une évaluation de l'efficacité à 180 jours après l'injection, les 4 autres recevant 2 injections à J1 et J90 avec évaluation également à 180 jours de l'efficacité et de la tolérance.

Les patients ayant une seule injection ont reçu l'un des traitements suivants : placebo, inclisiran 200 mg, 300 mg ou 500 mg, et ceux recevant deux injections : placebo, inclisiran 100 mg, 200 mg ou 300 mg à chaque injection.

### II Critères de jugement

Le critère primaire d'efficacité était le pourcentage de variation individuelle du taux de LDL-C à 6 mois (J180), les critères secondaires incluant les pourcentages de variation des taux circulants de PCSK9, les autres paramètres lipidiques et des marqueurs inflammatoires comme la CRP.

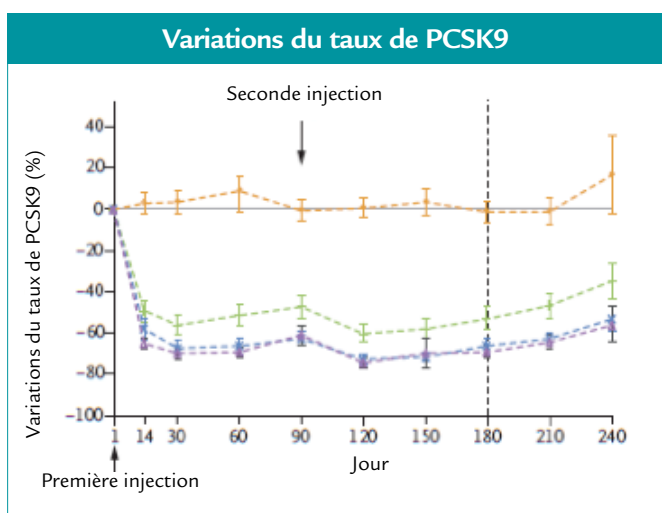
## II Population

Parmi les 501 patients randomisés, environ 70% étaient en prévention secondaire, 73% recevaient un traitement par statine et 31% de l'ézétimibe. Le taux moyen de LDL-C à l'inclusion sous traitement hypolipémiant oral variait de 1.25 à 1.33 g/l selon les groupes.

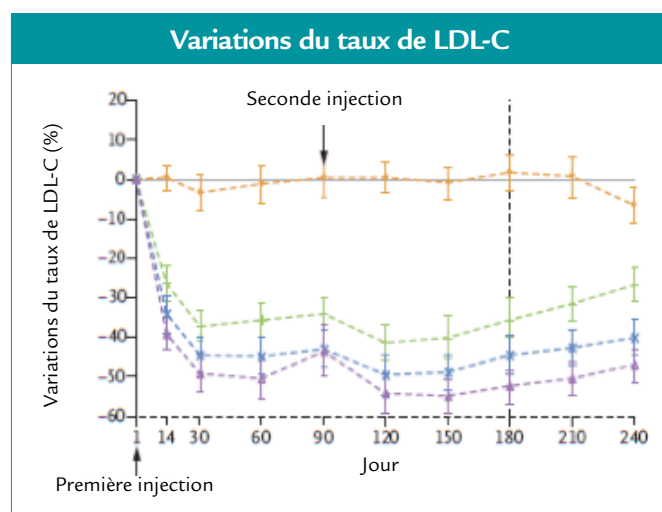
## II Résultats

### • CRITÈRE PRIMAIRE D'EFFICACITÉ

A 6 mois, les réductions moyennes des taux de LDL-C allaient de 27.9 à 41.9% après une seule dose d'inclisiran et de 35.5 à 52.6% avec la stratégie de 2 doses espacées de 3 mois ( $p < 0.001$  pour toutes les comparaisons vs placebo).



— 2 doses de placebo — 2 doses d'inclisiran 100 mg — 2 doses d'inclisiran 200 mg — 2 doses d'inclisiran 300 mg



Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, et al. Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2017; March 17: online

C'est le groupe recevant deux doses d'inclisiran 300 mg qui a eu la plus grande réduction des taux de LDL-C avec une réduction moyenne à 6 mois de 52.6%. De plus, le suivi à 240 jours après la 1<sup>ère</sup> injection montre que les taux de LDL-C et de PCSK9 restent significativement abaissés par rapport à l'état basal avec une réduction persistante de LDL-C proche de 50% à la plus forte posologie.

### • EFFETS SECONDAIRES

Les réactions aux sites d'injections ont été de 3.8% sous inclisiran une seule injection et de 6.5% sous inclisiran avec la stratégie de 2 injections. Il n'y a pas eu d'élévation des enzymes hépatiques ou des marqueurs inflammatoires, ni douleurs musculaires, ni thrombocytopénie.

## II Conclusion

Inclisiran à la dose optimale de 300 mg administrée 2 fois à 3 mois d'intervalle permet d'obtenir à 6 mois une réduction moyenne du LDL-C de plus de 50% avec peu de variabilité d'effet d'un patient à l'autre. Cette stratégie de 2 injections initiales, puis d'une injection uniquement tous les 6 mois est celle retenue pour les essais de phase III dans le but d'obtenir de façon prolongée un taux de LDL-C abaissé aux alentours de 0.60 g/l.

Parallèlement, l'étude ORION-4 aura pour but d'étudier l'effet d'inclisiran sur les événements cardiovasculaires chez des patients à haut risque et ayant sous traitement oral un taux moyen de LDL-C aux alentours de 1.30 g/l.

Michel Farnier



Le docteur Michel Farnier déclare avoir reçu des honoraires en tant qu'investigateur, expert scientifique et/ou conférencier de la part des firmes suivantes : Abbott/Mylan, Akcea/Ionis, Amgen, AstraZeneca, Eli Lilly, Genzyme, Kowa, Merck and Co, Pfizer, Roche, Sanofi/Regeneron et Servier.