

## SPIRE-1 et -2: Studies of PCSK9 Inhibition and the Reduction of vascular Events

### II Contexte

Le programme de développement SPIRE avait pour but d'étudier l'efficacité du **bococizumab**, anticorps monoclonal humanisé dirigé contre PCSK9.

Six essais de phase III d'évaluation d'efficacité biologique avaient été programmés, ainsi que deux essais de prévention cardiovasculaire, les études SPIRE-1 et SPIRE-2.

Dans l'ensemble des essais d'efficacité biologique, est apparue une atténuation de l'efficacité du bococizumab après un an de traitement par comparaison aux résultats observés à 12 semaines (réduction moyenne du LDL-C de 55.2% à 12 semaines et de 42.5% à 52 semaines). Cette perte d'efficacité est liée à l'apparition d'auto-anticorps dirigés contre bococizumab, avec description d'une large variation interindividuelle de réponse à ce traitement.

De ce fait, le sponsor a décidé en novembre 2016 de stopper prématurément les études de prévention SPIRE-1 et -2.

### II Critères d'inclusion

Les études SPIRE-1 et -2 ont recruté des patients avec antécédents de maladie cardiovasculaire ou à haut risque, avec, sous traitement hypolipémiant des taux de LDL-C  $\geq 0.70$  g/l (ou non-HDL-C  $\geq 1.0$  g/l) dans SPIRE-1 et  $\geq 1.0$  g/l (ou non-HDL-C  $\geq 1.3$  g/l) dans SPIRE-2.

### II Plan de l'étude et traitement étudié

Les 2 études sont des études randomisées en double aveugle évaluant bococizumab 150 mg sous-cutané toutes les 2 semaines ou placebo chez des patients sous statine à la dose maximale tolérée.

### II Critères de jugement

- CRITÈRE PRIMAIRE D'EFFICACITÉ :

IDM non mortel, AVC non mortel, hospitalisation pour angor instable nécessitant une revascularisation urgente, ou décès cardiovasculaire.

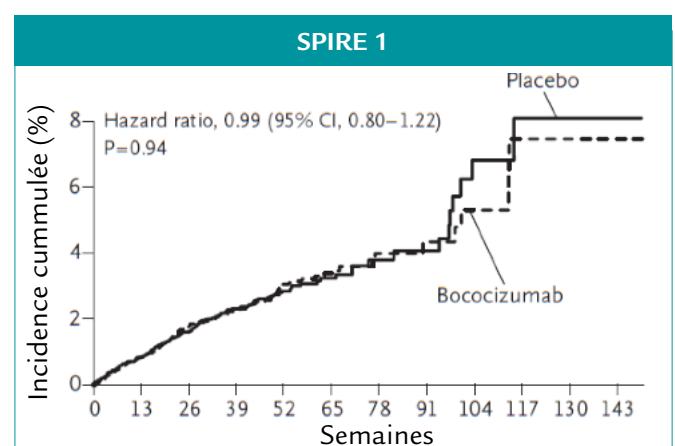
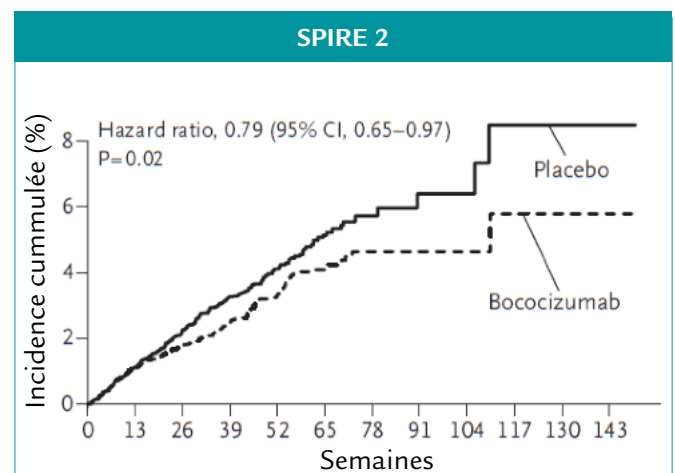
### II Population

16817 patients ont été inclus dans SPIRE-1 et 10621 patients dans SPIRE-2. Les caractéristiques des patients étaient proches dans ces 2 études en-dehors du taux basal de LDL-C à 0.94 g/l dans SPIRE-1 et à 1.34 g/l dans SPIRE-2. Plus de 80% des patients étaient en prévention secondaire. Dans chacune des études, près de la moitié des patients étaient diabétiques, avec plus d'hypercholestérolémies familiales dans SPIRE-2 (7.3%).

### II Résultats

- CRITÈRE PRIMAIRE D'EFFICACITÉ

L'étude SPIRE-2 a été interrompue après un suivi médian de 12 mois et malgré l'atténuation de la baisse du LDL-C, le critère principal a été significativement abaissé de 21%, alors qu'aucune évolution significative du critère principal n'a été observée dans SPIRE-1 interrompue après un suivi médian d'uniquement 7 mois.



Dans une analyse complémentaire stratifiée par amplitude de réduction du LDL-C, la diminution des évènements cardiovasculaires a été significative (-25%, p=0.006) dans le groupe bococizumab dont la réduction du LDL-C était supérieure à la médiane.

• EFFETS SECONDAIRES

Les réactions aux sites d'injection ont été significativement plus nombreuses sous bococizumab que sous placebo (10.4% vs 1.3%, p< 0.001), avec également augmentation significative à un an de la glycémie sous bococizumab.

## II Conclusion

En dépit de la production d'anticorps anti-bococizumab, de la variabilité individuelle en réponse au traitement et de l'arrêt prématuré des essais, bococizumab a réduit significativement l'incidence des évènements cardiovasculaires dans l'essai SPIRE-2 qui incluait des patients avec un LDL-C  $\geq$  1.0 g/l, mais pas dans l'essai à plus faible risque SPIRE-1 incluant des patients avec LDL-C  $\geq$  0.70 g/l. Les bénéfices cliniques ont été plus importants et statistiquement significatifs chez les patients traités plus longtemps et ayant eu une réduction plus importante des taux de LDL-C.

Michel Farnier

Ridker PM, Revkin J, Amarenco P et al. Cardiovascular efficacy and safety of bococizumab in high-risk patients. *N Engl J Med* 2017; March 17: online

## ABONNEMENT À LA REVUE CORDIAM ■ OUI, je m'abonne

Bulletin à découper et à renvoyer complété accompagné du règlement à : IMPACT MEDICOM 3-5, Bd Paul Émile Victor – 92200 Neuilly-sur-Seine  
Contactez-nous : [www.e-cordiam.fr](http://www.e-cordiam.fr) - Tél. : 01 47 22 52 20 - FAX : 01 46 41 05 21 - [cordiam-abo@impact-medicom.com](mailto:cordiam-abo@impact-medicom.com)

RAISON SOCIALE : \_\_\_\_\_

CIVILITE : \_\_\_\_\_

NOM : \_\_\_\_\_

PRENOM : \_\_\_\_\_

SPÉCIALITÉ : \_\_\_\_\_

PRATIQUE :  HOSPITALIÈRE  LIBÉRALE

EMAIL : \_\_\_\_\_

N°RPPS : \_\_\_\_\_

N°ADELI : \_\_\_\_\_

ÉTUDIANT : joindre une copie de la carte étudiant

ADRESSE : \_\_\_\_\_

CP : \_\_\_\_\_

VILLE : \_\_\_\_\_

TÉL. : \_\_\_\_\_

Je souhaite recevoir la newsletter numérique

### OFFRE EXCEPTIONNELLE

VOTRE TARIF POUR 1 AN D'ABONNEMENT EN VERSION PAPIER + NUMÉRIQUE

MÉDECIN : 49€

ÉTUDIANT : 30€

HORS France MÉTROPOLITAINE : 70€



VOTRE RÈGLEMENT PAR :

Chèque à l'ordre d'Impact Medicom

Carte bancaire Visa

Nom du titulaire de la carte : \_\_\_\_\_

N° : \_\_\_\_\_

Date d'expiration : \_\_\_\_\_

N° Cryptogramme : \_\_\_\_\_ (3 derniers chiffres au dos de votre carte bancaire)

OUI, je m'abonne avec un abonnement à \_\_\_\_\_ €

Votre abonnement prendra effet dans un délai de 3 semaines à réception de votre règlement. Une facture acquittée vous sera adressée. Conformément à la loi informatique et Libertés du 6 janvier 1978, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification des données que vous avez transmises, en adressant un courrier à Impact Medicom.