

FOURIER : Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk

II Contexte et hypothèse

PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin Kexin type 9) est une protéine circulante qui, se liant au LDL-récepteur, favorise sa dégradation et induit de ce fait une augmentation des taux circulants de LDL-cholestérol (LDL-C). Des variants "perte de fonction" de PCSK9 sont associés à une diminution du LDL-C et du risque coronarien, suggérant que l'inhibition de PCSK9 pouvait être une stratégie pour réduire le risque d'évènements cardiovasculaires liés à l'athérosclérose.

L'évolocumab, anticorps monoclonal totalement humain dirigé contre PCSK9, réduit le LDL-C d'environ 60% dans les études de phase II et III. L'étude FOURIER a évalué l'effet de l'addition d'évolocumab à un traitement par statine chez des patients avec maladie cardiovasculaire avérée. De plus, une sous-étude de FOURIER nommée **EBBINGHAUSS** a examiné la sécurité d'emploi d'évolocumab sur le plan neurocognitif, en particulier pour les patients atteignant des taux très bas de LDL-C.

II Critères d'inclusion

- Patients avec maladie cardiovasculaire stabilisée (antécédents d'IDM, d'AVC, ou d'artériopathie périphérique symptomatique) et présence de facteurs de risque additionnels;
- Traités par statines d'intensité forte ou modérée (avec possibilité d'ajout d'ézétimibe);
- Et ayant sous traitement par statine un taux de LDL-C ≥ 0.70 g/l ou de non-HDL-C ≥ 1.00 g/l.

II Plan de l'étude

Étude randomisée en double aveugle comparant évolocumab en injection sous-cutanée 140 mg toutes les deux semaines ou 420 mg mensuelle et placebo sous-cutané selon les mêmes modalités d'injection.

II Critères de jugement

- CRITÈRE PRIMAIRE D'EFFICACITÉ : décès cardiovasculaire, IDM, AVC, hospitalisation pour angor instable ou revascularisation coronaire
- CRITÈRE SECONDAIRE PRINCIPAL : décès cardiovasculaire, IDM ou AVC

- CRITÈRES DE SÉCURITÉ :

évènements indésirables incluant les nouveaux cas de diabète, les évènements neurocognitifs et le développement d'anticorps anti-évolocumab

II Taille de l'échantillon et hypothèse statistique

La taille de l'échantillon était calculée sur le critère secondaire principal avec une hypothèse de 2% d'évènements par an dans le groupe placebo et un hazard ratio de 0.85.

1630 évènements du critère secondaire principal devaient être obtenus pour avoir une puissance de 90%.

II Population

27564 patients ont été randomisés et suivis pendant une durée médiane de 26 mois.

2907 patients ont eu un évènement du critère primaire d'efficacité et 1829 un évènement du critère secondaire principal.

CARACTERISTIQUES DES PATIENTS

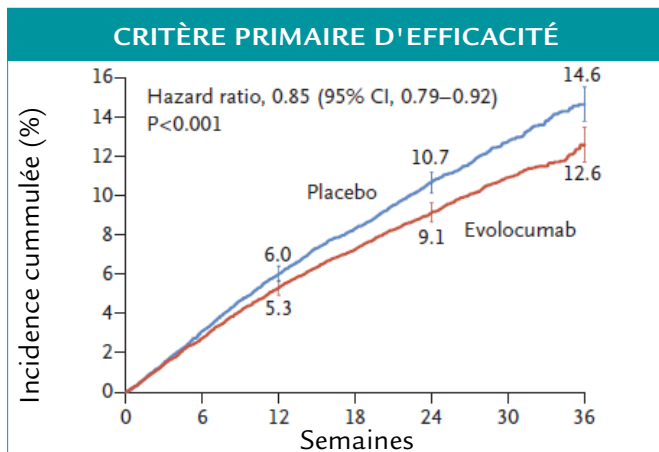
	Evolocumab (n=13 784)	Placebo (n=13 780)
Age moyen (années)	62.5 ± 9.1	62.5 ± 8.9
Femmes (%)	24.6	24.5
Types de maladie cardiovasculaire (%)		
- IDM	80.9	81.3
- AVC (non hémorragique)	19.5	19.2
- Artériopathie périphérique	13.5	12.9
Diabète (%)	36.7	36.5
Tabagisme (%)	28.0	28.5
Hypertension (%)	80.1	80.1
Statine (%)		
- Forte intensité	69.5	69.1
- Intensité modérée	30.2	30.7
Ezétimibe (%)	5.3	5.2
Bilan lipidique (g/l)		
- LDL-C	0.92	0.92
- HDL-C	0.44	0.44
- Triglycérides	1.34	1.33

II Résultats

Sous évolocumab, le taux de LDL-C était réduit en moyenne de 59% ($p < 0.00001$) avec un taux médian de LDL-C dans le groupe évolocumab de 0.30 g/l.

- CRITÈRE PRIMAIRE D'EFFICACITÉ :

Evolocumab vs Placebo : 9.8 % vs 11.3 %; hazard ratio 0.85 (0.79-0.92); $p < 0.001$



- CRITÈRE SECONDAIRE PRINCIPAL

Evolocumab vs Placebo : 5.9 % vs 7.4 %; hazard ratio 0.80 (0.73-0.88); $p < 0.001$

- AUTRES CRITÈRES

- ▶ **Mortalité cardiovasculaire**

Evolocumab vs Placebo : 1.8% vs 1.7%; hazard ratio 1.05 (0.88-1.25); $p = 0.62$

- ▶ **Mortalité totale**

Evolocumab vs Placebo : 3.2 % vs 3.1 %; hazard ratio 1.04 (0.91-1.19); $p = 0.54$

- ▶ **IDM** : Evolocumab vs Placebo : 3.4 % vs 4.6 %; hazard ratio 0.73 (0.65-0.82); $p < 0.001$

- ▶ **AVC** : Evolocumab vs Placebo : 1.5 % vs 1.9 %; hazard ratio 0.79 (0.66-0.95); $p = 0.01$

Aucune interaction significative n'apparaît dans les principaux sous-groupes tant pour le critère primaire que pour le critère secondaire principal d'efficacité.

La réduction des événements vasculaires majeurs est conforme à celle attendue à partir de la méta-analyse des essais statines en tenant compte des résultats à 2 ans. La tolérance sur un suivi médian de 2.2 années a été excellente sans excès de nouveaux cas de diabète, d'événements neurocognitifs et sans apparition d'anticorps neutralisants.

Par ailleurs, l'étude complémentaire **EBBINGHAUSS** qui a évalué de façon plus précise la fonction cognitive n'a montré aucun signal délétère, en particulier pour les patients atteignant un taux bas de LDL-C (inférieur à 0.25 g/l).

II Conclusion

Chez des patients avec maladie cardiovasculaire documentée et stabilisée, bien traités par statines, l'évolocumab réduit significativement les événements cardiovasculaires, avec en particulier une réduction de 20% du critère regroupant les décès cardiovasculaires, les IDM et les AVC. Les bénéfices sont en accord avec les réductions d'événements observées dans les essais statines par mmol de réduction de LDL-C. Sous traitement par évolocumab, le LDL-C a été réduit en moyenne de 59% avec un taux médian atteint de 0.30 g/l, sans apparition d'effet secondaire délétère après un suivi médian de 2.2 années.

Michel Farnier

Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; March 17: online

www.e-cordiam.fr
Le site de référence en maladies cardiovasculaires et métaboliques

RETROUVEZ TOUTES LES ACTUALITÉS :

- Articles thématiques,
- Cas cliniques,
- Cordiam TV et interviews de leaders