

Études OSLER-1 et 2 : l'efficacité et l'innocuité de l'évolocumab, une nouvelle avenue thérapeutique pour la réduction des lipides et des événements cardiovasculaires?

Elliott Nogues^{1,2,3}, Pharm.D., M.Sc., Audrey Séguin^{1,2,3}, B.Pharm., M.Sc.

¹Candidat à la maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la rédaction de l'article, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

²Résident en pharmacie au moment de la rédaction de l'article, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal (Québec) Canada;

³Pharmacien, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Est-de-l'Île-de-Montréal, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 5 septembre 2016; Accepté après révision par les pairs le 15 avril 2017

Titre : *Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events.* N Engl J Med 2015;372:1500-9¹.

Auteurs : Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J et coll., pour les investigateurs du groupe OSLER.

Commanditaires : Cette étude a été financée par la compagnie Amgen qui a développé la méthodologie de l'étude et a participé à la collecte et à l'analyse des données.

Cadre de l'étude : La prévention primaire et secondaire d'événements cardiovasculaires passe entre autres par la prise en charge de l'hypercholestérolémie. Plusieurs études à répartition aléatoire contrôlées ont démontré que l'utilisation d'inhibiteurs de l-HMG-CoA réductase (statines) d'intensité modérée à élevée réduisait le taux de cholestérol des lipoprotéines de faible densité (C-LDL) d'au moins 30 % à 50 % et diminuait de façon substantielle le risque d'événements cardiovasculaires². D'ailleurs, les lignes directrices américaines rédigées en 2013 par l'American College of Cardiology et l'American Heart Association accordent peu d'importance aux traitements pharmacologiques autres qu'aux statines pour soigner la dyslipidémie, puisqu'ils n'ont pu démontrer un bénéfice acceptable sur la diminution du risque d'événements cardiovasculaires et ne recommandent pas de seuil cible de C-LDL à atteindre². La Société canadienne de cardiologie, quant à elle, recommande aussi l'utilisation de statines en première intention et réserve les autres agents comme traitement de seconde intention pour les patients ne pouvant prendre de statines ou étant réfractaires à ces dernières³. En revanche, ces lignes directrices canadiennes émises en 2016 proposent encore de viser un C-LDL inférieur à 2,0 mmol/L ou une réduction de plus de 50 % pour les patients traités par une statine.

L'étude IMPROVE-IT a démontré que l'ajout de l'ézétimibe au simvastatin réduisait de 2 % le risque absolu (et de 6,4 % le risque relatif) de subir un accident cardiovasculaire pour les patients présentant un syndrome coronarien aigu, y compris des infarctus du myocarde avec ou sans élévation du segment ST et l'angine instable⁴. Ainsi, outre les statines et l'ajout d'ézétimibe au besoin, les choix pour la prise en charge de l'hypercholestérolémie se font rares. Or on sait que 5 à 10 % des utilisateurs de statines finiront par devenir intolérants à ces dernières⁵.

L'évolocumab (Repatha^{MD}) est un anticorps monoclonal entièrement humanisé, qui fait partie d'une nouvelle catégorie d'hypolipédiant : les inhibiteurs de la proprotéine convertase subtilisine-kexine 9 (PCSK9). Cette enzyme est responsable de la dégradation des récepteurs aux C-LDL dans les hépatocytes en empêchant leur recyclage. Ainsi, l'inhibition de la dégradation de ces récepteurs permet leur recyclage, si bien qu'ils peuvent dégrader davantage de C-LDL dans les hépatocytes⁵. Cette classe comprend aussi l'alirocumab approuvé en Amérique du Nord pour les mêmes indications que l'évolocumab.

L'évolocumab est approuvé aux États-Unis et en Europe depuis 2015 et est nouvellement indiqué au Canada pour l'hyperlipidémie primaire conjuguée à un régime alimentaire et à une dose maximale tolérée d'une statine. Cette indication s'adresse aux patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe) ou d'une maladie cardiovasculaire (MCV) athéroscléreuse manifeste nécessitant une baisse supplémentaire des niveaux de C-LDL⁶. Ceci repose sur les récentes études portant sur l'évolocumab, où on a observé une diminution supplémentaire d'environ 60 % des niveaux de C-LDL. L'ajout de l'évolocumab pourrait ainsi permettre à certains patients réfractaires au traitement standard d'atteindre les cibles lipidiques recommandées par la Société canadienne de cardiologie. Les résultats favorables de ces études de courte durée ont encouragé l'élaboration d'études sur le long terme, telles que les études OSLER¹. Les études OSLER-1 et OSLER-2 avaient pour principal objectif l'évaluation à long terme de la sécurité, du profil d'effets secondaires et de la réduction des C-LDL. Elles comprenaient également une analyse exploratoire des objectifs cardiovasculaires préalablement spécifiés. Cet article présente les résultats combinés des études OSLER-1 et OSLER-2.

Pour toute correspondance : Elliott Nogues, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Est-de-l'Île-de-Montréal, site Hôpital Santa Cabrini, 5655, rue Saint-Zotique E, Montréal (Québec) HIT 1P7, CANADA; Téléphone : 514 252-6000 poste 7034; Courriel : enogues.hmr@sss.gouv.qc.ca

La seconde indication de l'utilisation de l'évolocumab s'adresse aux patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote. Cette indication repose sur les études TESLA Part B et TAUSSIG, deux études qui ne sont pas incluses dans le projet OSLER⁶. C'est pourquoi cette indication ne sera pas abordée dans le présent article.

Protocole de recherche : Il s'agit de la mise en commun des résultats des deux études OSLER : études ouvertes, multicentriques, à répartition aléatoire et contrôlées. L'étude OSLER-1 conduite dans 190 centres, comprenait des sujets ayant participé à l'une des cinq études de phase II portant sur l'évolocumab, tandis que l'étude OSLER-2 conduite dans 305 centres, comprenait des participants de l'une des sept études de phase III de ce même médicament. La durée des études était respectivement de 56 et 48 semaines pour les participants à l'étude OSLER-1 et OSLER-2. Les sujets étaient répartis aléatoirement selon un rapport 2:1 pour recevoir soit l'évolocumab en ajout à une thérapie standard hypolipidémiant ou une thérapie standard hypolipidémiant seule. Il faut noter que la thérapie standard consistait en la présence d'une statine et/ou de l'ézétimibe. Une stratification a été faite selon le groupe de répartition dans l'étude mère des participants de l'étude OSLER-1 et selon l'étude mère et la dose reçue d'évolocumab pour l'étude OSLER-2.

Patients : Pour être admissibles au programme OSLER, les participants devaient avoir achevé une des douze études mères, ils ne devaient pas avoir développé d'effets secondaires menant à l'abandon de l'étude mère et devaient avoir une condition médicale stable. De plus, aucun ajustement de la thérapie hypolipidémiant ne devait être prévu dans les 12 premières semaines de l'entrée dans l'étude afin d'éviter de révéler le groupe d'affectation du patient dans les études mères.

Interventions : Les sujets recevaient soit l'évolocumab ajouté à la thérapie standard, soit la thérapie standard seule pour l'hypercholestérolémie selon les recommandations locales des différents sites. Les patients de OSLER-1 recevaient une dose sous-cutanée de 420 mg une fois par mois, tandis que les patients de OSLER-2 recevaient une dose de 140 mg toutes les deux semaines ou une dose de 420 mg une fois par mois selon la volonté du patient. Les patients ont été suivis périodiquement aux semaines 12, 24, 36 et 48 pendant une période médiane de 11,1 mois.

Points évalués : L'objectif primaire de ces études était l'incidence des effets indésirables. De plus, l'évaluation portait sur l'incidence des effets indésirables sévères, des effets indésirables menant à l'interruption de l'évolocumab, des anomalies du taux de créatinine kinase (CK) et de la fonction hépatique, ainsi que sur le développement d'anticorps contre la molécule. L'objectif secondaire était le calcul du pourcentage de variation des niveaux de C-LDL des sujets entre leur niveau de base avant leur répartition aléatoire dans l'étude mère et leur niveau 12 semaines après leur entrée dans l'une des études OSLER. D'autres paramètres du bilan lipidique ont fait l'objet de mesures, dont le taux de cholestérol des lipoprotéines de haute densité (C-HDL), le cholestérol total (CT), les triglycérides (TG), les apolipoprotéines A1 et B et la lipoprotéine(a) [Lp(a)]. À cela s'ajoute un objectif exploratoire visant à déterminer l'incidence d'accidents cardiovasculaires au cours des études et de l'analyser sous forme de composite regroupant : la mortalité cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde (IM), l'angine instable menant à une hospitalisation, une procédure de revascularisation, l'accident vasculaire cérébral (AVC), l'ischémie cérébrale transitoire (ICT) et l'insuffisance cardiaque menant à une hospitalisation.

Résultats : D'octobre 2011 à juin 2014, 4465 sujets ont été inscrits dans le programme OSLER (1324 patients dans OSLER-1 et 3141 patients dans OSLER-2), ce qui représentait 74,1 % des patients admissibles dans les études mères. Parmi les 4465 patients, 2976 ont été répartis aléatoirement pour recevoir l'évolocumab ainsi que la thérapie standard et 1489 pour recevoir la thérapie standard seule. La récolte des données démographiques des sujets a eu lieu à leur entrée dans les études mères. La majorité des participants provenaient de l'Amérique du Nord ou d'Europe, mais une étude a porté uniquement sur des Japonais. Certains patients étaient naïfs aux traitements hypolipidémiant alors que d'autres étaient sous traitement intensif de statine depuis un certain temps ou avaient déjà été exposés à l'évolocumab. D'autres encore avaient été exposés à l'ézétimibe. Tous présentaient une hyperlipidémie primaire, soit 9,8 % avec une HFHe et 90,2 % avec une MCV athéroscléreuse. Pour finir, les valeurs de C-LDL au recrutement variaient entre 2,0 et 4,9 mmol/L. Le tableau I illustre de façon non exhaustive les caractéristiques principales des participants.

Après les 12 premières semaines des études OSLER, les patients du groupe traité avec l'évolocumab avaient une valeur médiane de C-LDL de référence qui était passée de 120 mg/dL (3,1 mmol/L) à 48 mg/dL (1,2 mmol/L). Cette diminution représente une réduction significative de 61 % avec un intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] 0,59-0,63, $p < 0,001$.

Pour ce qui est des autres paramètres lipidiques, soulignons que les niveaux de C-HDL dans le groupe sous évolocumab ont augmenté de façon statistiquement significative comparativement au placebo (7,0 %, $p < 0,001$), et que le CT, les TG et la Lp(a) ont diminué respectivement de 36,1 %, 12,6 % et 25,5 %, ($p < 0,001$).

En ce qui a trait au profil d'innocuité du médicament, l'étude montre une incidence similaire d'effets indésirables entre le groupe sous évolocumab comparativement au groupe sous thérapie standard seule, soit respectivement 69,2 % et 64,8 %. Les deux groupes ont eu une incidence identique de 7,5 % d'effets indésirables graves. Bien que le taux d'évènements indésirables neurocognitifs était faible (inférieur à 1 %), de tels évènements ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe évolocumab, et des études sont actuellement en cours pour fournir des précisions plus définitives sur ce sujet. Les principaux effets secondaires consistaient notamment en des rhinopharyngites (9,4 % vs 9,4 %), de l'arthralgie (4,6 % vs 3,2 %), des migraines (3,6 % vs 2,1 %), des myalgies (3,0 % vs 2,9 %), et de la fatigue (2,8 % vs 1,0 %). Il n'y a pas eu de différence notable entre les deux groupes concernant les niveaux de CK et la fonction hépatique.

En ce qui concerne l'objectif composite d'évènements cardiovasculaires, les patients du groupe évolocumab avaient un risque de 0,95 % de développer un évènement cardiovasculaire à un an comparativement au groupe témoin, qui était exposé à un risque de 2,18 %. Cela représente un rapport de risques [RR] à 0,47; (IC 95 % :0,28-0,78, $p = 0,003$).

Tableau I. Caractéristiques démographiques et cliniques des sujets à leur entrée dans les études mères^a

Caractéristiques	Evolocumab (n = 2976)	Thérapie standard (n = 1489)
Âge moyen (années)	57,8 ± 11,0	58,2 ± 10,9
Sexe masculin – n (%)	1490 (50,1)	765 (51,4)
Caucasien – n (%)	2559 (86,0)	1267 (85,1)
Facteur de risque CV – n (%)	2379 (79,9)	1211 (81,3)
Hypertension	1545 (51,9)	777 (52,2)
Diabète	382 (12,8)	217 (14,6)
Syndrome métabolique	1035 (34,8)	475 (31,9)
Fumeur	465 (15,6)	222 (14,9)
Histoire familiale de maladie coronarienne précoce ^b	724 (24,3)	362 (24,3)
Antécédents familiaux d'hypercholestérolémie	289 (9,7)	151 (10,1)
Maladie coronarienne – n (%)	589 (19,8)	307 (20,6)
Thromboembolie veineuse ou maladie cérébrovasculaire – n (%)	26 (8,9)	141 (9,5)
Statines – n (%)	2073 (69,7)	1055 (70,9)
Intensité élevée	795 (26,7)	415 (37,9)
Intensité modérée	1034 (34,7)	522 (35,1)
Intensité faible	240 (8,1)	118 (7,9)
Ézétimibe – n (%)	376 (12,6)	229 (15,4)
Niveau médian de C-LDL (mmol/L)	3,10 (2,51-3,83)	3,13 (2,51-3,90)
Niveau médian de CT (mmol/L)	5,22 (4,53-6,05)	5,30 (4,50-6,08)
Niveau médian de C-HDL (mmol/L)	1,32 (1,09-1,60)	1,32 (1,09-1,60)
Niveau médian de triglycérides (mmol/L)	1,35 (1,00-1,86)	1,34 (1,00-1,89)

Abréviations : C-HDL : cholestérol lipoprotéines de haute densité; C-LDL : cholestérol lipoprotéines de faible densité; CT : cholestérol total; CV : cardiovasculaire

^a Traduit et adapté de l'article original; l'autorisation de publier ce tableau a été obtenue de The New England Journal of Medicine

^b Une histoire familiale de maladie coronarienne prématurée a été définie comme la présence de la maladie coronarienne chez un parent de premier degré de sexe masculin d'âge égal ou inférieur à 55 ans ou chez un parent de premier degré de sexe féminin d'âge égal ou inférieur à 65 ans.

Grille d'évaluation critique

LES RÉSULTATS SONT-ILS VALABLES ?

Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire aux groupes de traitement ? Oui. Selon un ratio 2:1 pour recevoir soit l'évolocumab en ajout à la thérapie standard, soit la thérapie standard seule. La répartition aléatoire était effectuée par un système web ou téléphonique central automatisé après stratification selon le groupe de répartition dans l'étude mère des participants de l'étude OSLE-1, et selon l'étude mère et la dose d'évolocumab dans l'étude OSLE-2.

Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude ? Oui. Les 4465 patients issus des études OSLE 1 et 2 ont été répartis aléatoirement, et les données ont été combinées en un seul ensemble d'analyse.

Le suivi des patients a-t-il été mené à terme ? Oui. Les participants à l'étude OSLE-1 ont tous été suivis jusqu'à la fin de leur étude respective, c.-à-d. jusqu'à la 56^e semaine et ceux qui participaient à l'étude OSLE-2, jusqu'à la 48^e semaine.

Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter) ? Oui. L'analyse des résultats a été effectuée à partir de la répartition aléatoire faite au début de l'étude et incluait les 4465 participants. Les sujets ayant reçu au moins une dose du traitement étaient inclus dans les analyses (analyse en intention de traiter). À noter que trois patients n'ont jamais eu de dose d'évolocumab et ont tout de même été inclus dans l'analyse.

Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concerné ? Non. Tous étaient au courant du groupe dans lequel les sujets ont été aléatoirement répartis, étant donné la nature ouverte du devis. Par contre, ils ont masqué les valeurs de laboratoire des patients jusqu'à la semaine 12 pour éviter le dévoilement de leur répartition dans l'étude mère faite préalablement. De plus, l'analyse du profil lipidique et la confirmation d'évènements cardiovasculaires ont été faites par un laboratoire central et un comité central indépendants, auxquels les groupes étaient attribués à l'aveugle.

Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude ? Non. Les participants venaient d'études dont les méthodologies différaient et ont été exposés à des thérapies différentes. Par contre, selon les auteurs, toutes les caractéristiques démographiques et cliniques semblaient similaires dans les deux groupes, que ce soit l'âge moyen, le sexe, les antécédents de MCV, les comorbidités, etc.

Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche ? Non. Les patients du groupe évolocumab bénéficiaient d'un suivi plus rigoureux. En effet, un certain nombre de visites en personne étaient planifiées dans les études OSLE pour l'ensemble des patients : au jour 1 et aux semaines 12, 24, 36 et 48. En revanche, au cours du suivi, les patients du groupe évolocumab bénéficiaient d'autres visites en personne tandis que les patients du groupe de la thérapie standard avaient des entrevues téléphoniques.

QUELS SONT LES RÉSULTATS ?

Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement ? Le profil d'innocuité de l'évolocumab semble rassurant. Les effets indésirables, de gravité modeste, ont tous présenté un taux d'incidence inférieur à 10 % et leur fréquence était similaire à ceux du groupe témoin. Par contre, il est important de préciser que tous les sujets inclus toléraient l'évolocumab lors de leur participation dans les études mères.

En ce qui a trait à l'objectif secondaire, on constate une diminution significative de 61 % du taux des C-LDL (IC 95 %:59-63, $p < 0,001$) lorsqu'on administre l'évolocumab pendant 12 semaines en association avec la thérapie standard pour le traitement de l'hypercholestérolémie. Cette baisse s'est maintenue au cours de la période médiane de 11,1 mois de suivi.

En ce qui concerne l'objectif portant sur les événements cardiovasculaires regroupés en un composite, les patients du groupe évolocumab couraient un risque significativement plus faible de développer un accident cardiovasculaire à un an comparativement au groupe témoin (0,95 % vs 2,18 %; RR:0,47; IC 95 %:0,28-0,78, $p = 0,003$). Ces résultats suggèrent donc un bénéfice cardiovasculaire qui doit toutefois être tempéré dans la mesure où il s'agit d'une analyse exploratoire préliminaire basée sur une soixantaine d'événements.

Quelle est la précision de l'effet évalué ? Des IC 95 % ont été utilisés pour évaluer l'effet sur les C-LDL, et le résultat a révélé une réduction de 61 % avec un intervalle de confiance étroit et une valeur de p statistiquement significative ($p < 0,001$). Les autres paramètres lipidiques ont aussi affiché des valeurs de p statistiquement significatives.

Pour ce qui est de l'analyse exploratoire du composite des événements cardiovasculaires, l'intervalle de confiance était étroit, ne dépassait pas la valeur nulle zéro et possédait une valeur de p statistiquement significative.

Pour ce qui est du profil d'innocuité, il était caractérisé par l'incidence, en pourcentage, du nombre d'événements indésirables survenus.

LES RÉSULTATS VONT-ILS M'ÊTRE UTILES DANS LE CADRE DE MES SOINS PHARMACEUTIQUES ?

Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients ? Oui et non. Ces résultats peuvent surtout être appliqués à des patients qui suivent déjà une thérapie hypolipidémiante à la dose maximale tolérable sans pouvoir atteindre les valeurs cibles de C-LDL. Par contre, l'extrapolation de ces données doit être appliquée avec précaution à des patients intolérants ou naïfs aux statines, puisqu'environ 70 % des participants en prenaient dans les études OSLER. De plus, les sujets présentant un profil de prévention secondaire étaient sous-représentés, ce qui réduit l'applicabilité des résultats à ce sous-groupe de population.

Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été pris en considération ? Oui et non. L'efficacité et l'innocuité de l'évolocumab ont bien été prises en considération. Par contre, la mesure de cette efficacité reposait sur une variable intermédiaire, soit le niveau de C-LDL. Bien que les études OSLER aient exploré l'effet de l'évolocumab sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaire, cet effet n'a pas encore été établi par des études cliniques, tel que le mentionne la monographie du produit⁶. Par ailleurs, l'efficacité de l'évolocumab en monothérapie n'a pas encore été étudiée.

Est-ce que les avantages obtenus sont cliniquement significatifs ? Oui et non. Les études OSLER démontrent que l'ajout de l'évolocumab permet une réduction de C-LDL de 61 % à la 12^e semaine de traitement. Elles semblent indiquer un avantage clinique sur le plan cardiovasculaire lors d'une analyse exploratoire, toutefois il s'agit de résultats préliminaires basés sur un faible nombre d'événements. Les lignes directrices de 2016 de la Société canadienne de cardiologie soulignent que des études démontrent clairement qu'une réduction de 1 mmol/L de C-LDL mène à une baisse de 20 à 22 % du risque relatif d'événement cardiovasculaire en prévention primaire³. Or, ces résultats ne s'appliquent que pour les statines. Ainsi, une baisse de C-LDL dans les mêmes proportions, mais avec un autre hypolipidémiant ne peut se traduire directement par une réduction des événements cardiovasculaires.

Discussion

Plusieurs études ont démontré que la réduction de C-LDL par les statines est très efficace pour réduire les taux d'événements cardiovasculaires majeurs¹. D'ailleurs, une méta-analyse d'une vingtaine d'études cliniques portant sur les statines a conclu qu'en prévention primaire, une réduction de 1,0 mmol/L de C-LDL diminue de 20 % le risque cardiovasculaire et qu'en prévention secondaire, une baisse de 2,0 à 3,0 mmol/L de C-LDL mènerait à une réduction du risque cardiovasculaire de 40 à 50 %⁷. À la lumière de ces données, les statines demeurent la pierre angulaire du traitement de l'hypercholestérolémie.

Les études de phase I menées sur l'évolocumab ont démontré une baisse des niveaux de C-LDL de 31 à 64 % parmi des patients sains exposés à des doses variées d'évolocumab. Les études de phases I et III ont rapporté des résultats similaires, autant parmi les patients atteints d'HFHe que parmi ceux atteints de MCV athéroscléreuse⁸. Le programme OSLER a donc été mis sur pied afin de valider si l'innocuité de l'évolocumab et son effet supplémentaire sur le niveau de C-LDL, lorsqu'il est ajouté à la thérapie standard, étaient durables au fil du temps. Il est intéressant de noter que des données similaires ont été observées avec l'alirocumab. D'ailleurs, la Société canadienne de cardiologie ne favorise pas un inhibiteur du PCSK9 plutôt qu'un autre en deuxième intention de traitement pour des patients réfractaires aux statines³.

En ce qui concerne le traitement à l'évolocumab, deux posologies étaient disponibles pour les participants à l'étude

OSLER-2. Elles ont démontré des effets équivalents sur la réduction des niveaux de C-LDL¹. De plus, les doses utilisées se sont révélées plus efficaces dans les études de phase II et étaient donc adéquates dans le programme OSLER. L'administration de l'évolocumab par voie sous-cutanée à une fréquence mensuelle ou bimensuelle peut avoir un effet positif sur l'observance des patients.

Il aurait été intéressant d'avoir des données sur l'efficacité de l'évolocumab en monothérapie, cependant il n'aurait pas été éthique de priver certains patients d'un traitement à base de statines alors que l'efficacité de celles-ci sur la diminution des événements cardiovasculaires a été démontrée. Le choix du traitement pour le groupe témoin était donc justifié. Outre le dilemme éthique, Sible et coll. ont expliqué qu'il existe une théorie sur l'effet synergique de la combinaison des statines avec l'évolocumab. La logique veut que les sujets sous statines finissent par surexprimer le PCSK9. Ainsi, l'ajout de l'évolocumab serait avantageux pour obtenir une réduction supplémentaire des niveaux de C-LDL⁵.

Les recommandations américaines de 2013 soulignent l'absence de bénéfices associés à l'ajout d'un traitement hypolipidémiant à une statine. Elles ajoutent aussi qu'une valeur seuil de C-LDL ne peut être visée, faute de preuves de son association à une diminution des événements cardiovasculaires². L'étude IMPROVE-IT portant sur l'ézétimibe relance le débat, car l'ajout de cet agent à une statine a diminué significativement les niveaux de C-LDL en plus d'être associé à une diminution du risque de développer un événement cardiovasculaire⁴. Ces données ont donc recentré l'attention sur les bénéfices cardiovasculaires

potentiels d'une plus grande réduction de C-LDL avec des hypolipémiants associés aux statines, d'où la prise de position dans les lignes directrices canadiennes de 2016 de continuer à viser un seuil de C-LDL. Le choix du niveau de C-LDL comme cible thérapeutique primaire dans les études OSLER est donc pertinent, à la lumière des autres stratégies qui visaient la réduction des TG et la hausse du C-HDL et qui se sont révélées moins efficaces.

Malgré les résultats prometteurs des deux études OSLER, certaines limites doivent être soulignées. Tout d'abord, la nature ouverte de l'étude est critiquable, car même si cet aspect du devis n'altérerait pas la valeur objective qu'est le niveau de C-LDL, cela aurait pu mener à la surestimation de l'incidence des effets indésirables et des événements cardiovasculaires rapportés. Par ailleurs, il y avait un risque de biais d'information, car les patients du groupe sous évolocumab étaient suivis de façon plus assidue, puisqu'ils bénéficiaient d'entretiens supplémentaires en personne.

De plus, le recrutement excluait les patients qui avaient abandonné les études mères à la suite d'effets indésirables. Même si cette proportion de pertes au suivi semble faible dans les études mères (par exemple, 8 % des participants dans l'étude GAUSS-2, et 5,5 % dans l'étude DESCARTES), il n'en demeure pas moins que seulement les deux tiers des patients des études mères ont fait partie de l'étude OSLER subséquente⁹. On savait donc que les patients du programme OSLER étaient prédisposés à bien tolérer l'évolocumab, ce qui amène un biais de sélection potentiel et affecte la validité des résultats portant sur le profil d'innocuité de l'évolocumab.

La généralisation des résultats repose souvent sur les caractéristiques des patients recrutés. Les participants étaient relativement jeunes, puisque l'âge moyen était égal ou inférieur à 60 ans. De plus, certains paramètres auraient dû être mentionnés, comme la proportion de sujets ayant préalablement été exposés à l'évolocumab dans les études mères. L'hétérogénéité des participants quant aux traitements reçus dans les études mères est aussi un facteur potentiellement confondant. De plus, le risque cardiovasculaire de ces patients était également très variable. Notons, par exemple, que 31 % de l'échantillon des sujets des études OSLER provenait de l'étude LAPLACE-2, qui portait sur des sujets ayant des antécédents de MCV et recevant l'évolocumab ou un placebo comme traitement d'appoint à des statines d'intensité variable^{6,10}. Une analyse de sous-groupes nous aurait permis d'extrapoler plus facilement les résultats pour les appliquer à certains types de profils, les patients atteints d'HFHe par exemple. Finalement, peu de sujets présentaient un profil de prévention secondaire. En effet, seulement 19,8 % dans le groupe évolocumab et 20,6 % dans le groupe suivant une thérapie standard avaient un antécédent de MCV. La validité externe des résultats relative à la prévention secondaire est donc moins robuste.

Il aurait aussi été intéressant de connaître les raisons des pertes au suivi qui se chiffrent à 10,5 % dans le groupe évolocumab comparativement à 4,0 % dans le groupe témoin.

Par ailleurs, l'analyse exploratoire concernant les événements cardiovasculaires portait sur un composite. Les études OSLER ont rapporté une incidence moins élevée d'événements cardiovasculaires dans le groupe évolocumab que dans celui de la thérapie standard. Ce

résultat composite était statistiquement significatif ($p = 0,003$), mais aucune valeur de p n'a été mentionnée pour chaque événement pris individuellement. Or on sait que tous les épisodes n'ont pas le même poids clinique. Par exemple, le décès d'un patient n'a pas la même valeur clinique qu'une insuffisance cardiaque décompensée ayant mené à une hospitalisation. Il aurait donc été intéressant d'avoir les valeurs de p de chaque paramètre du composite. Il faudra donc attendre les résultats d'études à répartition aléatoire contrôlées comme l'étude FOURIER (NCT01764633) de phase III, présentement en cours, dont l'objectif clinique primaire est de mesurer l'effet d'une réduction de C-LDL sur le risque de développer un événement cardiovasculaire parmi des sujets recevant l'évolocumab, avant de conclure sur l'effet clinique de cette molécule.

Enfin, la compagnie Amgen, fabricant de l'évolocumab, a participé au développement du devis en plus d'être responsable de la collecte et de l'analyse des données. Certains auteurs recevaient aussi un financement personnel de cette compagnie.

Conclusion

On sait que la réduction des C-LDL permet de réduire le taux d'accidents cardiovasculaires majeurs et que les statines demeurent la première ligne de traitement^{2,3}. En revanche, les traitements hypolipémiants autres que les statines occupent de moins en moins de place dans les lignes directrices en raison de leurs maigres avantages inscrits dans les objectifs cliniques par rapport aux effets indésirables qui leurs sont associés. Les résultats des études OSLER démontrent que les inhibiteurs du PCSK9 sont une nouvelle avenue thérapeutique prometteuse. Ajoutés aux statines, ils induisent une diminution importante des taux de C-LDL (61 %). Ils présentent aussi un profil d'innocuité avantageux, où la fréquence d'événements indésirables était similaire entre les groupes comparés (69,2 % *vs* 64,8 %) et où l'incidence d'effets indésirables sévères était de l'ordre de 7,5 %.

Malheureusement, aucune étude n'a mesuré jusqu'à maintenant les effets de ces nouvelles molécules uniquement sur le taux de C-LDL, qui est un objectif intermédiaire. La question est donc de savoir si cette baisse importante des C-LDL est associée à une réduction des événements cardiovasculaires, comme c'est le cas des statines. Le programme OSLER n'a pu qu'obtenir des résultats préliminaires, soit un risque d'événements cardiovasculaires à un an de 2,18 % dans le groupe de la thérapie standard comparativement à 0,98 % dans le groupe sous évolocumab. Il est important de préciser que ces résultats sont basés sur un nombre limité d'événements cardiovasculaires. L'INESSS ne recommande pas l'inscription de l'évolocumab sur la liste des médicaments pour le traitement de l'HFHe, car cela représenterait des coûts importants alors que l'effet sur la mortalité et la morbidité cardiovasculaire demeure inconnu. De plus, l'INESSS ne se prononce pas encore sur son indication pour le traitement de MCV athéroscléreuse¹¹. Ainsi, il est nécessaire d'attendre les résultats d'études portant sur des objectifs cliniques, telle l'étude FOURIER, avant de pouvoir prévoir la place que prendra l'évolocumab dans notre pratique clinique.

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

Conflit d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Remerciements

Cet article a été réalisé dans le cadre du cours Communication scientifique de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal. Les auteurs en remercient les responsables. Une autorisation écrite a été obtenue de ces personnes.

Références

1. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J et coll. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1500-9.
2. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH et coll. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines. *Circulation* 2014;129(25 Suppl. 2):S1-45.
3. Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ, Barry AR, Couture P, Dawes M et coll. 2016 Canadian cardiovascular society guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult, *Can J Cardiol* 2016;07:1-61.
4. Serban MC, Banach M, Mikhailidis DP. Clinical implications of the IMPROVE-IT trial in the light of current and future lipid-lowering treatment options. *Expert Opin Pharmacother* 2016;17:369-80.
5. Sible AM, Nawarskas JJ, Anderson JR. PCSK9 inhibitors: An innovative approach to treating hyperlipidemia. *Cardiol Rev* 2016;24:141-52.
6. Amgen Canada Inc. Monographie du evolocumab (Repatha MD). Mississauga, Ontario. Septembre 2015.
7. Cholesterol Treatment Trialists C, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C et coll. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
8. Keating GM. Evolocumab: a review in hyperlipidemia. *Am J Cardiovasc Drugs* 2016;16:67-78.
9. Auer J, Berent R, Primus C. PCSK9 inhibitors and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;373:773-74.
10. Robinson JG, Rogers WJ, Nedergaard BS, Fialkow J, Neutel JM, Ramstad D et coll. Rationale and design of LAPLACE-2: a phase 3, randomized, double-blind, placebo- and ezetimibe-controlled trial evaluating the efficacy and safety of evolocumab in subjects with hypercholesterolemia on background statin therapy. *Clin Cardiol* 2014;37:195-203.
11. Institut national d'excellence en santé et en service sociaux. REPATHAMC – Hypercholestérolémie familiale homozygote et hétérozygote. Juin 2016;1-16.