

## Thérapie anti-inflammatoire au canakinumab pour la maladie coronarienne : étude CANTOS

Evelyn Meyan Chin<sup>1-3</sup>, B.Sc., Pharm.D., Étienne Gendron<sup>1,4,5</sup>, Pharm.D., Qian Li<sup>1,6,7</sup>, Pharm.D., Marie Lordkipanidzé<sup>8,9</sup>, B.Pharm., Ph.D.

<sup>1</sup>Candidat à la maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la rédaction, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

<sup>2</sup>Résidente en pharmacie au moment de la rédaction, Centre intégré de santé et de services sociaux du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal, Hôpital général juif, Montréal (Québec) Canada;

<sup>3</sup>Pharmacienne, Centre intégré de santé et de services sociaux du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal, Hôpital général juif, Montréal (Québec) Canada;

<sup>4</sup>Résident en pharmacie au moment de la rédaction, Centre intégré de santé et de services sociaux de Laval, Hôpital de la Cité-de-la-Santé, Laval (Québec) Canada;

<sup>5</sup>Pharmacien, Centre intégré de santé et de services sociaux de Laval, Hôpital de la Cité-de-la-Santé, Laval (Québec) Canada;

<sup>6</sup>Résidente en pharmacie au moment de la rédaction, Centre universitaire de santé McGill, Montréal (Québec) Canada;

<sup>7</sup>Pharmacienne, Centre universitaire de santé McGill, Montréal (Québec) Canada;

<sup>8</sup>Professeure adjointe, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

<sup>9</sup>Chercheure, Centre de recherche, Institut de Cardiologie de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 9 juin 2018; Accepté après révision par les pairs le 29 octobre 2018

**Titre de l'article :** *Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease.* N Engl J Med 2017;377:1119-31<sup>1</sup>.

**Auteurs :** Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFayden JG, Chang WH, Ballantyne C et coll. pour les investigateurs de l'étude CANTOS.

**Commanditaires :** Novartis a commandité cette étude et y a contribué. Il était responsable de l'élaboration du protocole et de la collecte de données. Novartis a également fourni le médicament expérimental et le placebo apparenté.

**Cadre de l'étude :** Les dernières décennies ont été marquantes pour l'amélioration de la prise en charge médicamenteuse et interventionnelle des maladies coronariennes. Ce progrès a permis de réduire significativement la morbidité et la mortalité associées à la maladie cardiovasculaire<sup>2-6</sup>. Néanmoins, les cardiopathies ischémiques demeurent la première cause de mortalité dans le monde<sup>7</sup>. Au Canada, selon des données de 2012-2013, le nombre de patients âgés de 20 ans et plus et vivant avec une cardiopathie ischémique s'élève à 2,4 millions<sup>8</sup>.

La maladie coronarienne est un continuum de lésions vasculaires impliquant les lipides sanguins, l'inflammation, la dysfonction endothéliale et la prolifération anormale des cellules de la paroi vasculaire, culminant en un événement thrombotique majeur qui peut mener à une occlusion partielle ou totale de l'artère coupable<sup>9,10</sup>. Bien que l'inflammation fasse partie tant du spectre précoce qu'avancé de la pathophysiologie de la maladie athérosclérotique coronarienne, les modalités thérapeutiques qui s'attaquent à l'inflammation vasculaire sans effet sur les lipides sont peu étudiées. Plusieurs études épidémiologiques ont démontré une association entre le niveau de protéine C réactive (CRP) et la prévalence des maladies athérosclérotiques<sup>9,10</sup>. De plus, dans l'étude CARE de Ridker et coll., les résultats démontrent une interaction entre le profil lipidique et inflammatoire des sujets athérosclérotiques<sup>11</sup>. Plusieurs thérapies anti-inflammatoires pour la maladie coronarienne font actuellement l'objet d'études<sup>12-15</sup>.

Le canakinumab est un anticorps monoclonal humain d'isotype IgG1/k ciblant l'interleukine-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ). Il prévient l'activation de la production de médiateurs inflammatoires, dont la synthèse de l'interleukine-6 (IL-6) impliquée dans la production de la CRP. Au Canada et en France, ce médicament est actuellement approuvé pour le traitement de certaines maladies rhumatismales rares, telles que la fièvre méditerranéenne familiale<sup>16,17</sup>. L'inhibition de l'IL-1 $\beta$  par le canakinumab réduit l'IL-6 et la CRP sans affecter le profil lipidique<sup>18</sup>. L'étude CANTOS de Ridker et coll. est la première étude d'envergure voulant confirmer cette hypothèse.

**Protocole de recherche :** Il s'agit d'une étude de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo, regroupant des sujets ayant subi un infarctus du myocarde (IM) récent. Les sujets admissibles ayant consenti à y participer étaient répartis aléatoirement selon le ratio suivant : 1,5 (placebo):1 (50 mg):1 (150 mg):1 (300 mg). Une stratification a été faite en fonction du temps écoulé entre l'épisode d'IM le plus récent et la répartition aléatoire et selon le moment d'inclusion de l'étude, soit avant ou après l'ajout d'un groupe expérimental supplémentaire de canakinumab 50 mg à la demande des agences réglementaires. Les auteurs ont effectué une analyse en intention de traiter pour évaluer l'objectif primaire et les objectifs secondaires. La taille d'échantillon nécessaire pour obtenir une puissance égale ou supérieure à 90 % était de 17 200

Pour toute correspondance : Étienne Gendron, Centre intégré de santé et de services sociaux de Laval, Hôpital de la Cité-de-la-Santé, 1755, boul. René-Laennec, Laval, Québec H7M 3L9, Canada; Téléphone : 450 668-1010, p. 23224; Télécopieur : 450 975-5354; Courriel : etienne.gendron.ci.sssslav@sss.gouv.qc.ca

patients sur une période de cinq ans pour l'objectif primaire. Il existe un seuil de signification ajusté pour chaque groupe expérimental qui permet la prise en compte de la multiplicité des tests. Pour les doses de 50 mg, 150 mg et 300 mg, les seuils sont respectivement de 0,02115, 0,02115 et 0,01058. L'étude n'était pas conçue pour détecter des différences sur le plan des objectifs de sécurité. En décembre 2013, à la demande du commanditaire, le nombre de sujets recrutés a été réduit à 10 000 et la période de suivi prolongée d'un an pour une question d'ordre économique. Le protocole avait été approuvé par l'ensemble des comités d'éthique de chaque institution.

**Patients :** Afin d'être admissibles, les sujets devaient être âgés d'au moins 18 ans, avoir un taux sérique de CRP égal ou supérieur à 2 mg/L et avoir un historique d'IM documenté, datant d'au moins 30 jours avant la répartition aléatoire. Les critères d'exclusion étaient les suivants : toute infection active, chronique ou récurrente, un antécédent de cancer autre que le carcinome cutané basocellulaire, un état d'immunosuppression, une infection à tuberculose active ou latente, la présence du virus de l'immunodéficience humaine et toute prise de médicament anti-inflammatoire systémique.

**Tableau I.** Caractéristiques des patients au début de l'étude<sup>a,b</sup>

Caractéristiques	Placebo (n = 3344)	Canakinumab			
		50 mg (n = 2170)	150 mg (n = 2284)	300 mg n = 2263)	Toutes doses confondues (n = 6717)
Âge, années ± ÉT	61,1 ± 10,0	61,1 ± 10,1	61,2 ± 10,0	61,1 ± 10,1	61,1 ± 10,1
Femmes, n (%)	865 (25,9)	541 (24,9)	575 (25,2)	606 (26,8)	1722 (25,6)
Fumeurs, n (%)	765 (22,9)	531 (24,5)	534 (23,4)	536 (23,7)	1601 (23,8)
IMC médian <sup>c</sup> , (ÉI)	29,7 (26,6-33,8)	29,9 (26,6-33,9)	29,8 (26,5-33,7)	29,8 (26,5-33,8)	29,9 (26,6-33,8)
Hypertension, n (%)	2644 (79,1)	1751 (80,7)	1814 (79,4)	1799 (79,5)	5364 (79,9)
Diabète, n (%)	1333 (39,9)	854 (39,4)	954 (41,8)	888 (39,2)	2696 (40,1)
Type d'IM, n (%)					
STEMI	1807 (54,0)	1231 (56,7)	1231 (53,9)	1213 (53,6)	3675 (54,7)
NSTEMI	1132 (33,9)	710 (32,7)	781 (34,2)	761 (33,6)	2252 (33,5)
Inconnu ou donnée manquante	405 (12,1)	229 (10,6)	272 (11,9)	289 (12,8)	790 (11,8)
Antécédent ICP, n (%)	2192 (65,6)	1454 (67,0)	1555 <sup>d</sup> (68,1)	1509 (66,7)	4518 (67,3)
Antécédent PAC, n (%)	469 (14,0)	302 (13,9)	324 (14,2)	316 (14,0)	942 (14,0)
Antécédent IC, n (%)	721 (21,6)	451 (20,8)	478 (20,9)	523 (23,1)	1452 (21,6)
Hypolipidémiant, n (%)	3132 (93,7)	2038 (94,0)	2114 (92,7)	2113 (93,5)	6265 (93,4)
Statine, n (%)	3045 (91,1)	1990 (91,7)	2065 (90,6)	2057 (91,1)	6112 (91,1)
IECA, n (%)	2665 (79,8)	1718 (79,3)	1817 (79,8)	1792 (79,6)	5327 (79,6)
Anti-ischémique <sup>e</sup> , n (%)	3080 (92,1)	1974 (91,0)	2079 (91,2)	2058 (91,1)	6111 (91,1)
ACO ou antithrombotique, n (%)	3188 (95,3)	2059 (94,9)	2157 (94,6)	2149 (95,1)	6365 (94,9)
CRP médian, mg/L (ÉI)	4,10 (2,75-6,85)	4,25 (2,80-7,15)	4,25 (2,85-7,05)	4,15 (2,85-7,15)	4,20 (2,80-7,10)
IL-6 médian, ng/L (ÉI)	2,61 (1,80-4,06)	2,53 (1,80-4,17)	2,56 (1,74-4,11)	2,59 (1,79-4,08)	2,56 (1,77-4,13)
Cholestérol total médian, mmol/L (ÉI)	4,16 (3,54-4,91)	4,11 (3,52-4,89)	4,11 (3,52-4,86)	4,16 (3,54-4,89)	4,14 (3,52-4,89)
LDL médian, mmol/L (ÉI)	2,14 (1,66-2,78)	2,10 (1,61-2,74)	2,13 (1,64-2,74)	2,16 (1,66-2,79)	2,12 (1,63-2,76)
HDL médian, mmol/L (ÉI)	1,15 (0,96-1,36)	1,13 (0,96-1,35)	1,13 <sup>d</sup> (0,94-1,34)	1,14 (0,95-1,37)	1,13 <sup>d</sup> (0,95-1,35)
TG médian, mmol/L, (ÉI)	1,57 (1,13-2,19)	1,58 (1,15-2,24)	1,57 (1,14-2,21)	1,56 (1,16-2,19)	1,57 (1,15-2,21)
DFGe médian, mL/min/1,73m <sup>2</sup> (ÉI)	79,0 (65,0-93,0)	79,0 (64,0-92,0)	79,0 (64,5-93,0)	78,0 (64,0-93,0)	78,5 (64,0-93,0)
Perte au suivi, n (%)	9 (0,3)	9 (0,4)	5 (0,2)	4 (0,2)	18 (0,3)

Abréviations : ACO : anticoagulant oral; CRP : protéine C réactive; DFGe : débit de filtration glomérulaire; ÉI : étendue interquartile; ÉT : écart type; HDL : lipoprotéine de haute densité; IC : insuffisance cardiaque; ICP : intervention coronarienne percutanée; IECA : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; IL-6 : interleukine 6; IM : infarctus du myocarde; IMC : indice de masse corporelle; LDL : lipoprotéine de basse densité; NSTEMI : infarctus du myocarde sans élévation du segment ST; PAC : pontage aorto-coronarien; STEMI : infarctus du myocarde avec élévation du segment ST; TG : triglycéride

<sup>a</sup>Adapté avec l'autorisation du New England Journal of Medicine (2017)<sup>1</sup>

<sup>b</sup>Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes au départ, sauf si indication contraire

<sup>c</sup>L'indice de masse corporelle est le poids en kilogrammes divisé par le carré de la taille en mètres

<sup>d</sup>p < 0,05 pour la comparaison du canakinumab avec le placebo

<sup>e</sup>Les agents anti-ischémiques incluent les bêtabloquants, les nitrates et les inhibiteurs des canaux calciques

**Interventions :** Les sujets étaient répartis aléatoirement dans l'un des quatre groupes de l'étude. La composition des trois groupes expérimentaux était la suivante : canakinumab à 50 mg, 150 mg et 300 mg. Les sujets du groupe témoin recevaient le placebo. Toutes les doses de canakinumab ainsi que le placebo étaient administrés par injection sous-cutanée tous les trois mois. Le groupe à 300 mg a reçu les deux premières doses toutes les deux semaines, puis les autres tous les trois mois. L'ensemble des participants recevait les soins standards qui font suite à un IM.

**Points évalués :** L'objectif primaire d'efficacité était la survenue d'un objectif composite, soit un IM non fatal, un accident vasculaire cérébral (AVC) non fatal et un décès cardiovasculaire. Les deux objectifs secondaires d'efficacité étaient les suivants : objectif composite primaire en plus de la survenue d'hospitalisation pour une angine instable menant à une revascularisation d'urgence, ainsi que l'apparition de diabète de type II (DM2) chez les patients prédiabétiques au moment de la répartition aléatoire. Les résultats portant sur le DM2 ne sont pas rapportés dans l'article. On retrouve deux autres objectifs secondaires prédéterminés : le décès toutes causes confondues et l'objectif composite défini par un IM non fatal, un AVC non fatal et le décès toutes causes confondues. Une évaluation de la sécurité à long terme du canakinumab comparativement au placebo a été effectuée. Afin de confirmer le concept entourant la composante inflammatoire, les auteurs ont mesuré à diverses reprises et pendant 48 mois le niveau de CRP et le bilan lipidique de tous les groupes.

**Résultats :** Le recrutement s'est déroulé entre avril 2011 et mars 2014 dans 39 pays. Parmi les 17 482 sujets recrutés, 10 061 ont été inclus dans l'étude. On compte 7377 sujets exclus, notamment en raison d'une CRP inférieure à 2 mg/L (46 %) et de la présence de tuberculose (25 %). Après la répartition aléatoire, 3344 sujets ont été attribués au groupe placebo, 2170 au groupe de 50 mg, 2284 au groupe de 150 mg et 2263 au groupe de 300 mg. Les groupes étaient comparables, âgés en moyenne de 61 ans et majoritairement des hommes. Comme l'indique le tableau I, les comorbidités et la prise des médicaments concomitants

**Tableau II.** Principaux résultats d'efficacité<sup>a,b</sup>

Objectifs cliniques	Placebo (n = 3344)	Canakinumab				Valeur p
		50 mg (n = 2170)	150 mg (n = 2284)	300 mg (n = 2263)	Toutes les doses (n = 6717)	
<b>Objectif primaire</b>						
Taux d'incidence par 100 personnes-années, (n)	4,50 (535)	4,11 (313)	3,86 (320)	3,90 (322)	3,95 (955)	0,02
Rapport de risques (IC 95 %)	1,00	0,93 (0,80-1,07)	0,85 (0,74-0,98)	0,86 (0,75-0,99)	0,88 (0,79-0,97)	
p	NA	0,30	0,021	0,031	0,02	
<b>Objectif cardiovasculaire secondaire clé</b>						
Taux d'incidence par 100 personnes-années, (n)	5,13 (601)	4,56 (344)	4,29 (352)	4,25 (348)	4,36 (1044)	0,003
Rapport de risques (IC 95 %)	1	0,90 (0,78-1,03)	0,83 (0,73-0,95)	0,83 (0,72-0,94)	0,85 (0,77-0,94)	
p	NA	0,12	0,005	0,004	0,001	
<b>IM</b>						
Taux d'incidence par 100 personnes-années, (n)	2,43 (292)	2,20 (169)	1,90 (159)	2,09 (174)	2,06 (502)	0,03
Rapport de risques (IC 95 %)	1,00	0,94 (0,78-1,15)	0,76 (0,62-0,92)	0,84 (0,70-1,02)	0,84 (0,73-0,97)	
p	NA	0,56	0,005	0,07	0,02	
<b>Tout AVC</b>						
Taux d'incidence par 100 personnes-années, (n)	0,74 (92)	0,73 (58)	0,74 (63)	0,60 (51)	0,69 (172)	0,17
Rapport de risques (IC 95 %)	1,00	1,01 (0,72-1,41)	0,98 (0,71-1,35)	0,80 (0,57-1,13)	0,93 (0,72-1,20)	
p	NA	0,95	0,91	0,20	0,58	
<b>Mort cardiovasculaire confirmée</b>						
Taux d'incidence par 100 personnes-années, (n)	1,44 (182)	1,18 (94)	1,26 (110)	1,33 (115)	1,26 (319)	0,76
Rapport de risques (IC 95 %)	1	0,80 (0,62-1,03)	0,88 (0,70-1,12)	0,93 (0,74-1,18)	0,87 (0,73-1,05)	
p	NA	0,083	0,30	0,55	0,15	

Abréviations : AVC : accident vasculaire cérébral; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %; IM : infarctus du myocarde

<sup>a</sup>Adapté avec l'autorisation du New England Journal of Medicine (2017)<sup>1</sup>

<sup>b</sup>Les valeurs p pour la tendance à travers les doses, la combinaison de toutes les doses par rapport au placebo et les valeurs p pour tous les objectifs secondaires autres que l'objectif cardiovasculaire secondaire clé n'ont pas été ajustées pour les comparaisons multiples

étaient réparties de manière équivalente entre les quatre groupes. La médiane du suivi des patients à l'étude est de 3,7 ans.

Une réduction statistiquement significative de la CRP ( $p < 0,001$ ) a été rapportée après 48 mois dans l'ensemble des groupes expérimentaux comparativement au placebo. Une réduction dose-dépendante médiane de 26 %, 37 % et 41 % a été observée dans les groupes de 50 mg, 150 mg et 300 mg comparativement au placebo. De plus, le canakinumab n'a pas diminué le LDL sérique de manière significative comparativement au niveau de base. Les résultats clés sont présentés dans le tableau II.

L'incidence de l'objectif composite primaire était de 4,50 événements par groupe de 100 personnes en l'espace d'une année (soit, 4,50 par 100 personnes-années) dans le groupe placebo, comparativement à 4,11, 3,86 et 3,90 événements par 100 personnes-années pour le groupe placebo à 50 mg, 150 mg et 300 mg, respectivement. La dose de 50 mg n'a démontré aucun effet significatif comparativement au placebo dans l'évaluation de l'objectif primaire (rapport de risques [RR] : 0,93; intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] : 0,80-1,07,  $p = 0,30$ ). En revanche, le résultat obtenu pour la dose de 150 mg était statistiquement significatif en faveur du canakinumab, avec une diminution du RR de 15 % par rapport au placebo (RR : 0,85; IC 95 % : 0,74-0,98,  $p < 0,021$ ). Bien que le RR du groupe à 300 mg soit semblable à celui de 150 mg (RR : 0,86; IC 95 % : 0,75-0,99,  $p < 0,031$ ), il n'a pas atteint le seuil de signification prédéterminé. Quant au premier objectif secondaire, la dose de 150 mg a également démontré un effet statistiquement significatif en faveur du canakinumab, avec une diminution de 17 % du RR (RR : 0,83; IC 95 % : 0,73-0,95,  $p < 0,005$ ).

Les effets indésirables importants du canakinumab sont rapportés dans le tableau III. Toutes les doses étaient associées à une augmentation statistiquement significative des infections fatales comparativement au placebo. La neutropénie et la thrombocytopénie ont aussi été plus souvent rapportées dans les groupes expérimentaux. En revanche, le canakinumab est également associé à une diminution significative de la mortalité liée au cancer comparativement au placebo (incidence de 0,45 patients-années dans l'ensemble des groupes expérimentaux comparativement à une incidence de 0,64 patients-années dans le groupe placebo,  $p = 0,02$ ).

**Tableau III.** Événements indésirables importants<sup>a</sup>

Événement	Placebo (n = 3344)	Canakinumab				p	
		50 mg (n = 2170)	150 mg (n = 2284)	300 mg (n = 2263)	Toutes les doses (n = 6717)	Tendance à travers les doses contre placebo	Doses groupées contre placebo
Événement – taux d'incidence pour 100 personnes-années (Nombre de patients ayant développé une complication)							
Tout événement indésirable important	11,96 (1202)	11,41 (741)	11,71 (812)	12,33 (836)	11,82 (2389)	0,43	0,79
Tout événement indésirable infectieux	2,86 (342)	3,03 (230)	3,13 (258)	3,25 (265)	3,14 (753)	0,12	0,14
Cellulite	0,24 (30)	0,24 (19)	0,37 (32)	0,41 (35)	0,34 (86)	0,02	0,09
Pneumonie	0,90 (112)	0,94 (74)	0,94 (80)	0,99 (84)	0,95 (238)	0,56	0,62
Infection urinaire	0,22 (27)	0,18 (14)	0,24 (21)	0,20 (17)	0,21 (52)	0,84	0,87
Infection opportuniste	0,18 (23)	0,16 (13)	0,15 (13)	0,20 (17)	0,17 (43)	0,97	0,78
Colite pseudomembraneuse	0,03 (4)	0,13 (10)	0,05 (4)	0,12 (10)	0,10 (24)	0,13	0,03
Sepsis ou infection fatale	0,18 (23)	0,31 (25)	0,28 (24)	0,34 (29)	0,31 (78)	0,09	0,02
Tout cancer	1,88 (231)	1,85 (144)	1,69 (143)	1,72 (144)	1,75 (431)	0,31	0,38
Cancer fatal	0,64 (81)	0,55 (44)	0,50 (44)	0,31 (27)	0,45 (115)	< 0,001	0,02
Autres effets indésirables							
Réaction au site d'injection	0,23 (29)	0,27 (21)	0,28 (24)	0,30 (26)	0,28 (71)	0,49	0,36
Arthrite	3,32 (385)	2,15 (164)	2,17 (180)	2,47 (201)	2,26 (545)	0,002	< 0,001
Ostéoarthrite	1,67 (202)	1,21 (94)	1,12 (95)	1,30 (109)	1,21 (298)	0,04	< 0,001
Goutte	0,80 (99)	0,43 (34)	0,35 (30)	0,37 (32)	0,38 (96)	< 0,001	< 0,001
Atteinte hépatique d'origine médicamenteuse	0,18 (23)	0,15 (12)	0,13 (11)	0,05 (4)	0,11 (27)	0,004	0,05
Leucopénie	0,24 (30)	0,30 (24)	0,37 (32)	0,52 (44)	0,40 (100)	0,002	0,01
Neutropénie	0,06 (7)	0,05 (4)	0,07 (6)	0,18 (15)	0,10 (25)	0,01	0,17
Hémorragie	4,01 (462)	3,33 (249)	4,15 (327)	3,82 (301)	3,78 (877)	0,94	0,31
Thrombocytopénie	0,43 (53)	0,56 (44)	0,54 (46)	0,71 (60)	0,60 (150)	0,02	0,03

<sup>a</sup>Adapté avec l'autorisation du New England Journal of Medicine (2017)<sup>1</sup>

## Grille d'analyse

<b>LES RÉSULTATS SONT-ILS VALABLES ?</b>
<b>Les patients ont-ils été répartis de façon aléatoire aux groupes de traitement ?</b> OUI. Les patients ont été répartis aléatoirement selon le ratio suivant : 1,5 (placebo):1 (50 mg):1 (150 mg):1 (300 mg), après une modification faite par le commanditaire en réponse aux organismes réglementaires qui ont demandé d'introduire le groupe de 50 mg (originellement 1:1:1).
<b>Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude ?</b> OUI. Les investigateurs ont inclus l'ensemble des patients répartis aléatoirement afin de respecter l'analyse en intention de traiter. Cette analyse s'applique aux objectifs primaires, secondaires et exploratoires, sauf si indication contraire. Ceci correspond à 10 061 des 17 482 patients préalablement sélectionnés.
<b>Le suivi des patients a-t-il été mené à terme ?</b> OUI. Chaque patient a été suivi jusqu'au décès, au retrait du consentement ou à la dernière visite prévue dans l'étude qui avait lieu entre le 9 janvier et le 2 juin 2017. Les patients qui ont cessé le traitement pendant l'étude ont bénéficié d'un suivi selon les termes prédéfinis. Finalement, un nombre négligeable de patients a été perdu au suivi dans chaque groupe : 9 (placebo), 9 (50 mg), 5 (150 mg) et 4 (300 mg).
<b>Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter) ?</b> OUI. L'analyse primaire en intention de traiter inclut les 10 061 patients ayant été répartis aléatoirement de façon appropriée.
<b>Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concerné ?</b> OUI. Les patients, les investigateurs, le personnel de recherche responsable des suivis et de l'analyse des données n'étaient pas informés du traitement administré. La répartition aléatoire a été effectuée à partir d'un logiciel informatique centralisé. Les données de la répartition aléatoire sont demeurées confidentielles jusqu'au moment du dévoilement, sauf pour le statisticien responsable des analyses intermédiaires. L'apparence des médicaments et les régimes posologiques étaient identiques.
<b>Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude ?</b> OUI. Les caractéristiques de base étaient similaires dans l'ensemble des groupes.
<b>Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche ?</b> Le tableau 1 illustre la similarité entre les groupes de traitement de la maladie coronarienne sous-jacente. Certains médicaments, tels les immunosuppresseurs, étaient interdits en concomitance avec le canakinumab.
<b>QUELS SONT LES RÉSULTATS ?</b>
<b>Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement ?</b> La dose de 150 mg est la seule ayant démontré une diminution significative du risque de survenue d'IM non fatal, d'AVC non fatal et de mort cardiovasculaire (RR : 0,85; IC 95 % : 0,74-0,98, $p < 0,021$ ). Les autres doses ont également été associées à une diminution du risque de récurrence, mais n'ont pas atteint le seuil prédéterminé de significativité (RR : 0,93; IC 95 % : 0,80-1,07, $p = 0,30$ pour la dose de 50 mg et RR : 0,86; IC 95 % : 0,75-0,99, $p = 0,0314$ pour la dose de 300 mg). La dose de 150 mg a aussi démontré une diminution significative du risque de récurrence comparativement au placebo par rapport à l'objectif secondaire composé de l'objectif primaire et du risque de revascularisation secondaire à une angine instable nécessitant une hospitalisation (RR : 0,83; IC 95 % : 0,73-0,95, $p < 0,00529$ ). À la lumière de ces résultats, il n'est pas permis de statuer sur l'effet dose-dépendant du canakinumab sur le plan de l'efficacité. Dans les objectifs de sécurité, le canakinumab est associé à une augmentation cliniquement significative de l'incidence d'infection fatale ou sepsis ( $p = 0,02$ ), de leucopénie ( $p = 0,01$ ), de neutropénie ( $p = 0,17$ ) et de thrombocytopénie ( $p = 0,03$ ), quoique le nombre de cas rapportés soit faible entre les groupes. Le canakinumab est également associé à une diminution significative de la mortalité liée au cancer comparativement au placebo (incidence de 0,45 patients-années dans l'ensemble des groupes expérimentaux par rapport à une incidence de 0,64 patients-années dans le groupe placebo, $p = 0,02$ ).
<b>Quelle est la précision de l'effet évalué ?</b> L'efficacité du canakinumab a été testée avec un IC 95 %. Les seuils de significativité ont également été ajustés pour la multiplicité des analyses statistiques. En ce qui concerne les objectifs primaires et secondaires principaux, les intervalles étaient étroits, ce qui indique une précision appréciable de l'effet. Il est donc possible de conclure que l'avantage clinique est dû au médicament et non au hasard.
<b>LES RÉSULTATS VONT-ILS M'ÊTRE UTILES DANS LE CADRE DE MES SOINS PHARMACEUTIQUES ?</b>
<b>Les résultats peuvent-ils être appliqués à mes patients ?</b> OUI. Les patients avaient un âge médian de 61 ans, étaient majoritairement masculins, caucasiens, non-fumeurs, en surpoids et avaient subi un IM. Les critères d'exclusion permettent de définir les patients qui en bénéficieraient le plus, soit ceux ayant un antécédent d'événement cardiovasculaire avec un risque résiduel élevé de récurrence, une CRP élevée et un faible risque d'infection. Malgré l'ampleur limitée de l'effet, l'étude CANTOS est la première à valider l'hypothèse de la thérapie anti-inflammatoire pour la maladie coronarienne et ouvre la porte à une nouvelle cible thérapeutique.
<b>Les résultats ou « impacts » cliniques ont-ils tous été pris en considération ?</b> OUI. Les événements cardiovasculaires et la mortalité ont été évalués de façon indépendante ou dans un objectif composite. La sécurité des traitements a été évaluée, notamment les effets indésirables infectieux liés au canakinumab.
<b>Les avantages obtenus sont-ils cliniquement significatifs ?</b> OUI, mais faiblement. Tel que nous l'avons mentionné précédemment pour l'objectif primaire, le risque diminué de 15 % (0,64 % en absolu) dans le groupe à 150 mg, ce qui se traduit par un nombre nécessaire de patients à traiter de 156. Mais le poids de ce résultat est largement attribué à l'incidence d'IM non fatal. Il est à noter que le canakinumab est associé à une augmentation du risque d'infection fatale et de sepsis. Comme cette étude est la seule à porter sur le canakinumab pour cette indication, le ratio risque-avantage reste difficile à établir.

## Discussion

Les résultats de cette étude permettent de démontrer un lien potentiellement causal entre l'inflammation et l'athérosclérose. Il s'agit de la première étude d'envergure démontrant une réduction de la récurrence de la maladie cardiovasculaire, indépendamment d'une réduction du bilan lipidique. Ces résultats enrichissent donc notre arsenal thérapeutique contre la maladie athérosclérotique et ouvrent la voie à de futures pistes de recherche permettant de cibler d'autres composantes de la cascade inflammatoire. Deux études comparant respectivement le méthotrexate à faible dose et la colchicine au placebo pour la prévention secondaire d'événement cardiovasculaire sont déjà en cours<sup>19,23</sup>. Le canakinumab permet pour la première fois

de cibler les patients associés à un risque cardiovasculaire résiduel malgré une thérapie optimale. À ce jour, les lignes directrices nord-américaines et européennes ne mentionnent pas les résultats de cette étude.

L'étude a plusieurs forces méthodologiques. Les critères d'exclusion étaient appropriés, puisqu'ils ciblaient les patients pouvant bénéficier le plus d'une thérapie anti-inflammatoire, c'est-à-dire ceux avec un fardeau inflammatoire élevé ainsi qu'un faible risque infectieux. D'ailleurs, une CRP inférieure à 2 mg/L et un risque de tuberculose substantiel ont représenté plus de 70 % des raisons d'exclusion durant la phase de recrutement. Les groupes étaient comparables quant aux facteurs de risque cardiovasculaires les plus fréquents (hypertension, diabète, dyslipidémie et statut tabagique), ce qui limite le biais de confusion. De plus, l'étude a été

menée à l'aveugle tant pour les patients et les investigateurs que pour le personnel responsable de la collecte et du traitement des données. L'objectif clinique composite était également semblable aux autres études pivots en médecine cardiovasculaire. Le regroupement de plusieurs objectifs était justifié afin d'augmenter la possibilité de détecter une différence statistiquement significative. De plus, l'adhésion était objectivée en raison de l'administration du médicament par une infirmière. Les résultats prometteurs obtenus dans le sous-groupe de patients cancéreux représentent une avenue de recherche attrayante en oncologie. Ils concordent avec des données expérimentales illustrant le lien entre l'IL-1 $\beta$  et le développement de certains cancers<sup>20</sup>.

Malgré l'innovation thérapeutique qu'elle apporte, l'étude CANTOS comporte plusieurs faiblesses qui limitent son applicabilité clinique. Bien qu'il soit statistiquement significatif, l'effet clinique reste modeste, c'est-à-dire une diminution du risque absolu de 0,64 %, qui se traduit par un nombre nécessaire de patients à traiter de 156. Mais le poids de ce résultat est largement attribué à l'incidence d'IM non fatal. De plus, l'augmentation d'infection fatale ou de sepsis et de leucopénie soulève des inquiétudes par rapport à l'innocuité du canakinumab, surtout si on prend en compte le fait que les patients exposés à un risque d'infection étaient exclus de l'étude. Par ailleurs, bien que la proportion des interruptions du traitement entre les groupes ait été similaire, les causes de ces interruptions (18,1 % dans le groupe placebo comparativement à 18,7 % dans les groupes expérimentaux) ne sont pas précisées, ce qui introduit la possibilité de données manquantes (incidence d'infections différente entre les groupes) pouvant créer un biais dans l'interprétation des résultats. Les interruptions de traitement étaient présumées comme étant non informatives et une analyse de sensibilité était prévue à cet égard, mais les résultats ne sont pas rapportés par les auteurs. Il est cependant rassurant de noter que la fréquence des retraits est similaire aux études évaluant les inhibiteurs de la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9), qui se situent entre 12 et 28 %<sup>4,5</sup>. Finalement, une analyse de sous-groupe selon le niveau de risque cardiovasculaire à l'aide d'un outil de prédiction, tel le score GRACE, aurait été profitable pour l'estimation de la mortalité à six mois des patients hospitalisés souffrant d'un syndrome coronarien aigu<sup>21</sup>. Par ailleurs, la méthode d'appariement des coefficients de propension aurait également pu être employée pour l'ajustement statistique du niveau de risque cardiovasculaire, ce qui aurait permis de prendre en compte le risque cardiovasculaire individuel de chaque participant.

Il faut aussi noter que la participation de Novartis à la rédaction du protocole et à la collecte de données peut avoir influencé le rapport des résultats. Les résultats de plusieurs objectifs secondaires n'avaient pas été rapportés, dont l'incidence de DM2 dans le sous-groupe de patients prédiabétiques. De plus, parmi les résultats rapportés, certains n'ont pas été ajustés en fonction de la multiplicité des tests, sans mention de justification.

L'enjeu pharmacoéconomique lié au canakinumab est un obstacle de taille pour l'applicabilité clinique de cette molécule. En effet, comme son prix annuel est de 200 000 dollars américains, il n'a été approuvé au Canada en juin 2017 que pour le traitement de cinq syndromes auto-inflammatoires de fièvre périodique<sup>16,22</sup>. Il est impossible d'évaluer à ce stade l'impact économique du médicament, car le prix actuel reflète son utilisation pour traiter des maladies orphelines qui affectent des patients d'exception. De plus, il est difficile de justifier l'adoption d'une molécule dont l'effet est modeste, mais dont le prix est élevé lorsqu'il existe des thérapies anti-inflammatoires prometteuses et peu coûteuses en cours d'évaluation, tels le méthotrexate et la colchicine<sup>19,23</sup>. Pour le moment, aucun inhibiteur de la PCSK9 n'a été approuvé par la Régie de l'assurance maladie du Québec comme traitement de l'hypercholestérolémie dans la maladie cardiovasculaire athérosclérotique. Le prix annuel de l'évolocumab est d'environ 6 000 dollars canadiens, ce qui est bien en deçà du prix actuel du canakinumab<sup>24</sup>.

Étant donné son effet clinique modeste, les inquiétudes par rapport à son innocuité et son coût important, le canakinumab devra être restreint aux patients qui en bénéficieraient le plus, soit ceux ayant un antécédent d'événement cardiovasculaire accompagné d'un risque résiduel élevé de récurrence, d'une CRP élevée et d'un faible risque d'infection.

## Conclusion

Les patients ayant un antécédent d'IM et une CRP supérieure à 2 mg/L pourraient bénéficier du canakinumab à 150 mg administré par voie sous-cutanée tous les trois mois afin de réduire le risque de récurrence d'événements cardiovasculaires. Toutefois, les bienfaits cliniquement modestes et un profil de sécurité préoccupant limitent l'utilisation de cette molécule. L'étude CANTOS apporte tout de même de nouvelles connaissances sur le rôle de l'inflammation dans la pathogenèse de la maladie coronarienne athérosclérotique.

## Financement

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

## Conflits 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 remercient les responsables et collaborateurs. Une autorisation écrite a été obtenue de ces personnes.

## Références

1. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C et coll. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017;377:1119-31.
2. Capewell S, Morrison CE, McMurray J. Contribution of modern cardiovascular treatment and risk factor changes to the decline in coronary heart disease mortality in Scotland between 1975 and 1994. *Heart* 1999;81:380-6.
3. Capewell S, Beaglehole R, Seddon M, McMurray J. Explanation for the decline in coronary heart disease mortality rates in Auckland, New Zealand, between 1982 and 1993. *Circulation* 2000;102:1511-6.
4. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M et coll. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1489-99.
5. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA et coll. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-22.
6. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly DD Jr, DePalma SM et coll. 2017 Focused update of the 2016 ACC expert consensus decision pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American college of cardiology task force on expert consensus decision pathways. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1785-822.
7. Organisation mondiale de la Santé. Les 10 principales causes de mortalité (24 mai 2018). [en ligne] <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/fr/> (site visité le 24 mai 2018).
8. Gouvernement du Canada. Les maladies du cœur au Canada : faits saillants du système canadien de surveillance des maladies chroniques (1<sup>er</sup> août 2017). [en ligne] <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/maladies-et-affections/maladies-coeur-canada-fiche-technique.html> (site visité le 1<sup>er</sup> février 2018).
9. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-9.
10. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836-43.
11. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moya LA, Goldman S et coll. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1998;98:839-44.
12. Ridker PM, Lüscher TF. Anti-inflammatory therapies for cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2014;35:1782-91.
13. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, Kiely P, Quinn M, Choy E et coll. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology* 2010;49:295-307.
14. Micha R, Imamura F, Wyler von Ballmoos, M. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2011;108:1362-70.
15. Verma S, Eikelboom JW, Nidorf SM, Al-Omran M, Gupta N, Teoh H et coll. Colchicine in cardiac disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord* 2015;15:96.
16. Novartis pharmaceutiques Canada Inc. Monographie de produit : Ilaris (5 janvier 2017). [en ligne] [https://www.novartis.ca/sites/www.novartis.ca/files/ilaris\\_scrip\\_e.pdf](https://www.novartis.ca/sites/www.novartis.ca/files/ilaris_scrip_e.pdf) (site visité le 1<sup>er</sup> février 2018).
17. Haute autorité de santé. Commission de la transparence. [en ligne] [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT16220\\_ILARIS\\_PIC\\_EI\\_Avis3\\_CT16220.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT16220_ILARIS_PIC_EI_Avis3_CT16220.pdf) (site visité le 1<sup>er</sup> février 2018).
18. Ridker PM, Howard CP, Walter V, Everett B, Libby P, Hensen J et coll. Effects of interleukin-1 $\beta$  inhibition with canakinumab on hemoglobin A1c, lipids, C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen: a phase IIb randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 2012;126:2793-48.
19. Clinicaltrials.gov. Cardiovascular inflammation reduction trial (9 mai 2012). [en ligne] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01594333> (site visité le 1<sup>er</sup> février 2018).
20. Dinarello CA. Why not treat human cancer with interleukin-1 blockade? *Cancer Metastasis Rev* 2010;29:317-29.
21. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F et coll. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006;333:1091-4.
22. Harrington RA. Targeting inflammation in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2017;377:1197-8.
23. Clinicaltrials.gov. Colchicine cardiovascular outcomes trial (16 septembre 2015). [en ligne] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02551094> (site visité le 1<sup>er</sup> février 2018).
24. Régie de l'assurance maladie du Québec. Liste des médicaments (3 avril 2018). [en ligne] [http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/liste\\_med/liste\\_med\\_2018\\_04\\_03\\_fr.pdf](http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/liste_med/liste_med_2018_04_03_fr.pdf) (site visité le 1<sup>er</sup> février 2018).