

Nouvelle ère dans le traitement de la dyslipidémie

Jean C. Grégoire, MD, FRCPC, FCCS, FACC, FACP
Professeur agrégé de clinique, université de Montréal,
Cardiologue interventionnel, institut de cardiologie de Montréal.



Déclaration de conflits d'intérêts

- Subventions/soutien à la recherche: Amarin, DalCor, Pfizer;
- Service de conférenciers/honoraires: Amgen, Boehringer Ingelheim, HLS Therapeutics, Novartis, NovoNordisk, Sanofi, Servier;
- Honoraires de consultation: Amgen, Boehringer Ingelheim, HLS Therapeutics, Novartis, NovoNordisk, Pharmascience, Sanofi, Servier;
- Co-président des lignes directrices Canadienne en dyslipidémie 2012 et 2016.
Membre du comité primaire des lignes directrices en dyslipidémie 2021;
- Membre du comité primaire des recommandations d'hypertension Canada.

Objectifs d'apprentissage

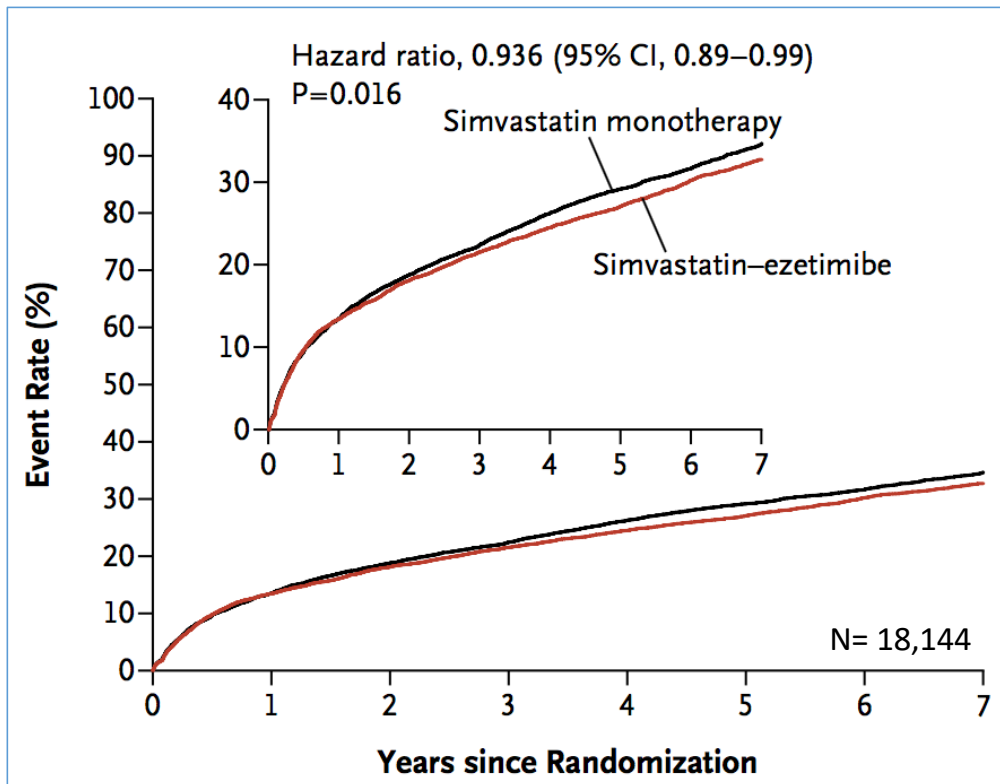
- Discuter de l'optimisation du traitement hypolipidémiant en prévention secondaire;
- Reconnaître les bénéfices et la sécurité de faible niveau de C-LDL;
- Se familiariser avec une nouvelle modalité thérapeutique pour réduire le PCSK9.

- H 68 ans,
- Ancien fumeur,
- Hypertendu sous traitement,
- Hospitalisé pour un IESST inférieur avec ICP primaire et 2 EEMs dans la CD moyenne. (Lésions de <50% Cx et M1),
- Fonction VG préservée.
- Bilan sanguin :
 - HbA1c: 5,7%
 - DFGe: 65 ml/min/1,73 m²
- Bilan lipidique à l'admission (statine naïve) :
 - CT: 5,1 mmol/L
 - C-HDL: 1,0 mmol/L
 - TG: 1,2 mmol/L
 - C-LDL: 3,55 mmol/L
 - C-non-HDL: 4,1 mmol/L.

- Médications au départ:
 - AAS 80 mg po die + Ticagrelor 90 mg po BID,
 - Bisoprolol 5 mg po die,
 - Perindopril 4 mg po die,
 - Colchicine 0.5 mg po die,
 - Atorvastatin 80 mg po die.
- Référé en centre de réhabilitation avec bilan lipidique dans 4 semaines.

- Bilan lipidique 4 semaines plus tard sous atorvastatin 80 mg po die:
 - CT : 3.9 mmol/L
 - C-HDL: 0.9 mmol/L
 - TG : 1.3 mmol/L
 - C-LDL : 2.41 mmol/L
 - C-Non-HDL: 3.0 mmol/L.
- Sommes-nous satisfaits de son niveau de C-LDL?
- Dans la négative, comment intensifier le traitement hypolipémiant?

Étude Improve-It



Primary endpoint : composite of cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, unstable angina requiring rehospitalization, coronary revascularization or nonfatal stroke.

Cannon CP, et al. *N Engl J Med*. 2015; 372:2387-2397.

Primary endpoints

5-point MACE*
RRR: 7.0%
ARR: 2.0%
NNT: 50 (7 years)

CV mortality

NS

On-treatment
LDL-C (mmol/L)
Ezetimibe/Simva

1.4

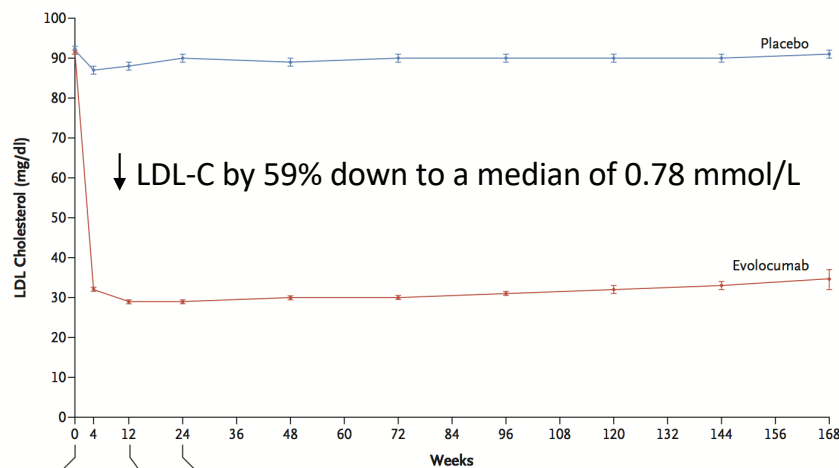
Essais sur les résultats CV des inhibiteurs de PCSK9

Trial	Evolocumab	Alirocumab
	FOURIER ¹	Odyssey Outcomes ²
Sample size	27,564	18,924
Patients	MI, stroke or PAD	4 to 52 weeks post-MI
Statin intensity	69% high-intensity/ 30% moderate-intensity	89% high-intensity
LDL-C (mmol/L)	≥1.8	≥1.8
Endpoint	1°: CV death, MI, stroke, revascularization or hospitalization for UA 2°: CV death, MI or stroke	CHD death, MI, ischemic stroke, or hospitalization for UA

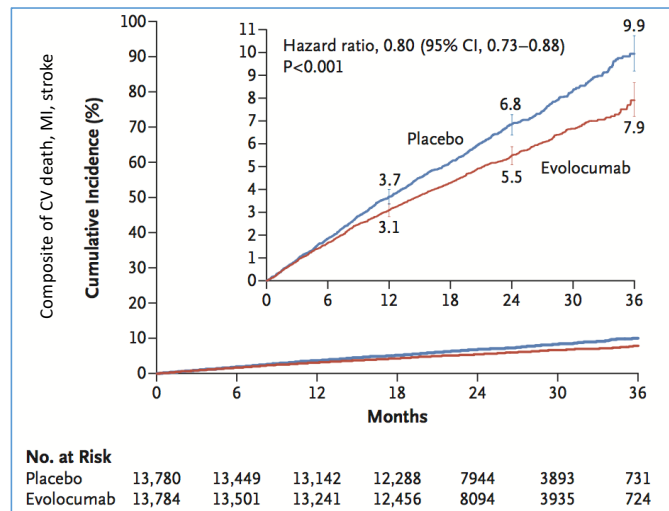
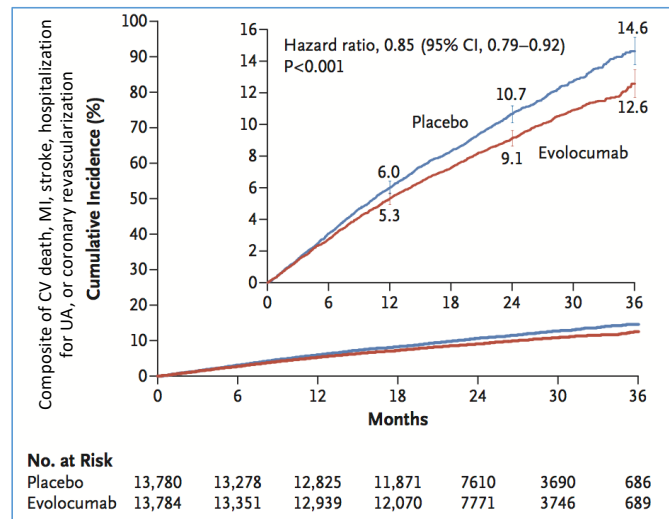
1. Sabatine MS, et al. *N Engl J Med.* 2017;376:1713-172. 2. Schwartz GG, et al. *N Engl J Med.* 2018;379:2097-2107.

Fourier : effets de l'évolocumab

Change in LDL-C over time



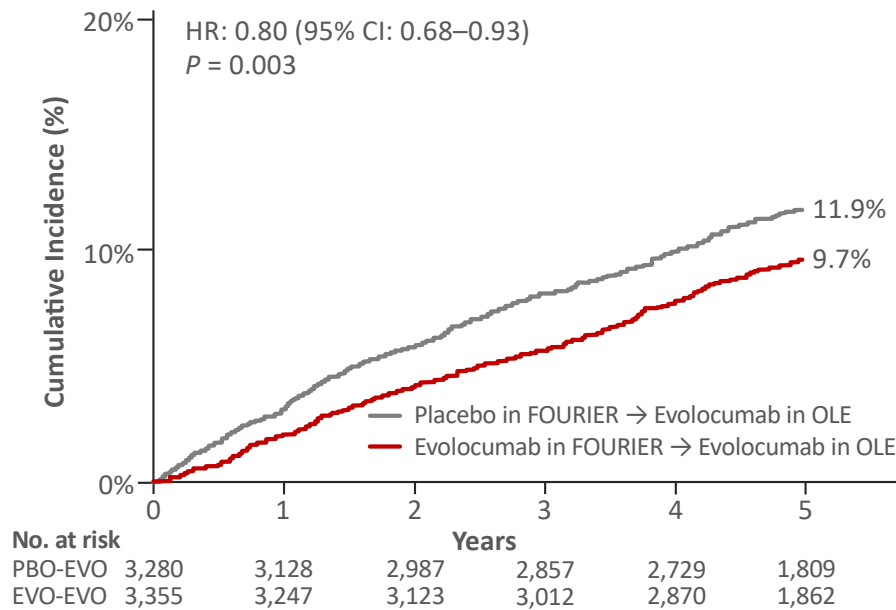
No. at Risk										
Placebo	13,779	13,251	13,151	12,954	12,596	12,311	10,812	6926	3352	790
Evolocumab	13,784	13,288	13,144	12,964	12,645	12,359	10,902	6958	3323	768
Absolute difference (mg/dl)	54	58	57	56	55	54	52	53	50	
Percentage difference	57	61	61	59	58	57	55	56	54	
P value	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	



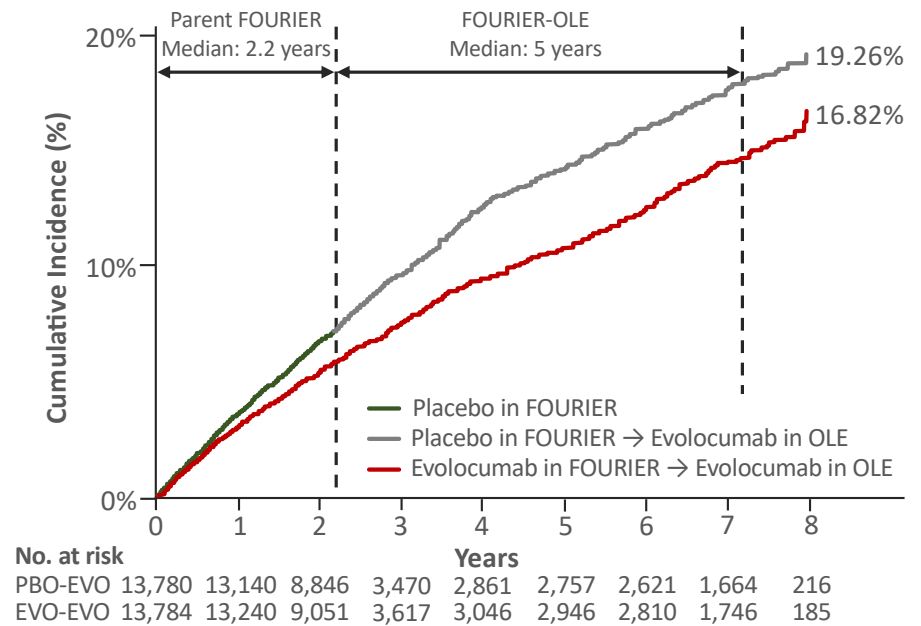
Sabatine MS, et al. *N Engl J Med.* 2017;376:1713-1722.

Fourier-OLE : décès CV, infarctus, AVC

FOURIER-OLE

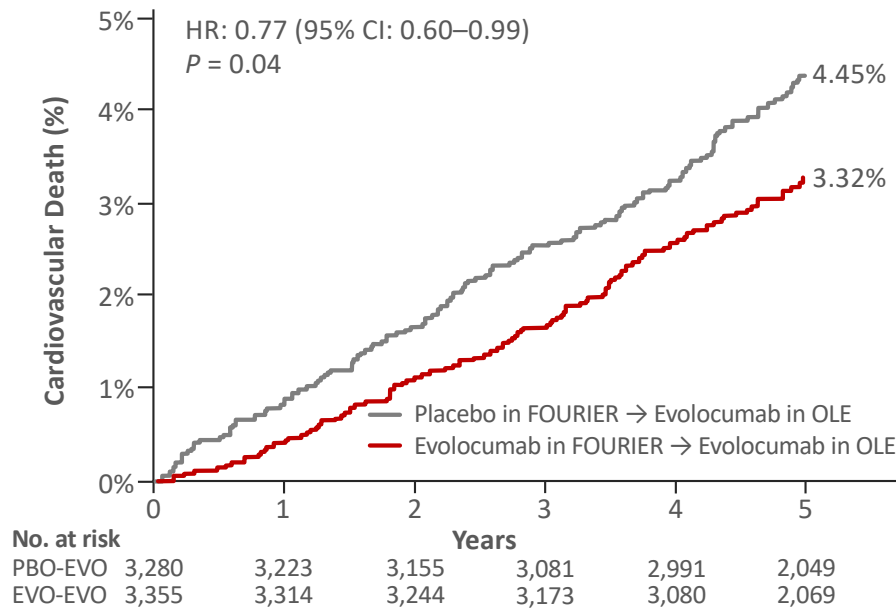


Parent FOURIER + FOURIER-OLE

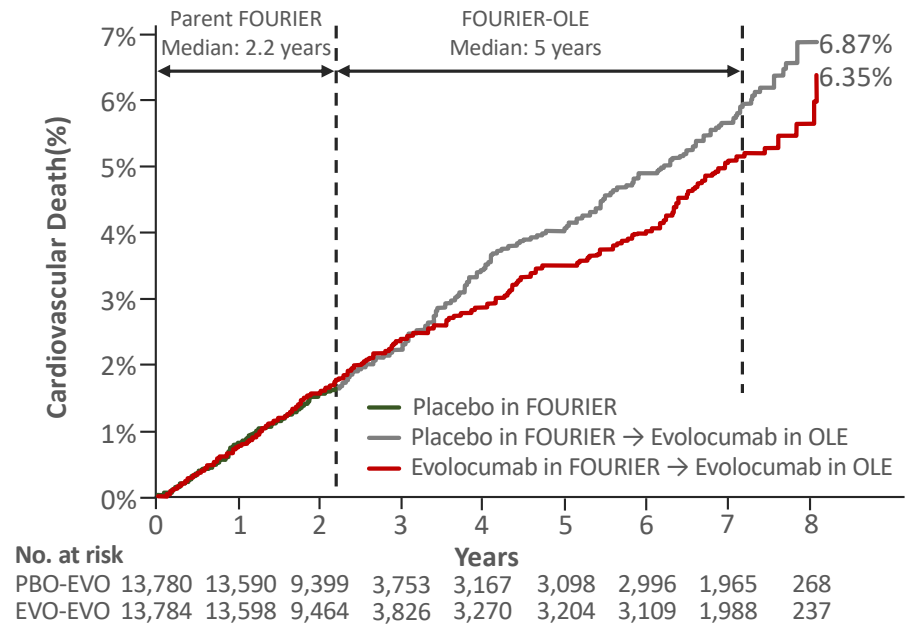


Fourier-OLE : analyse exploratoire prédéterminée (décès CV)

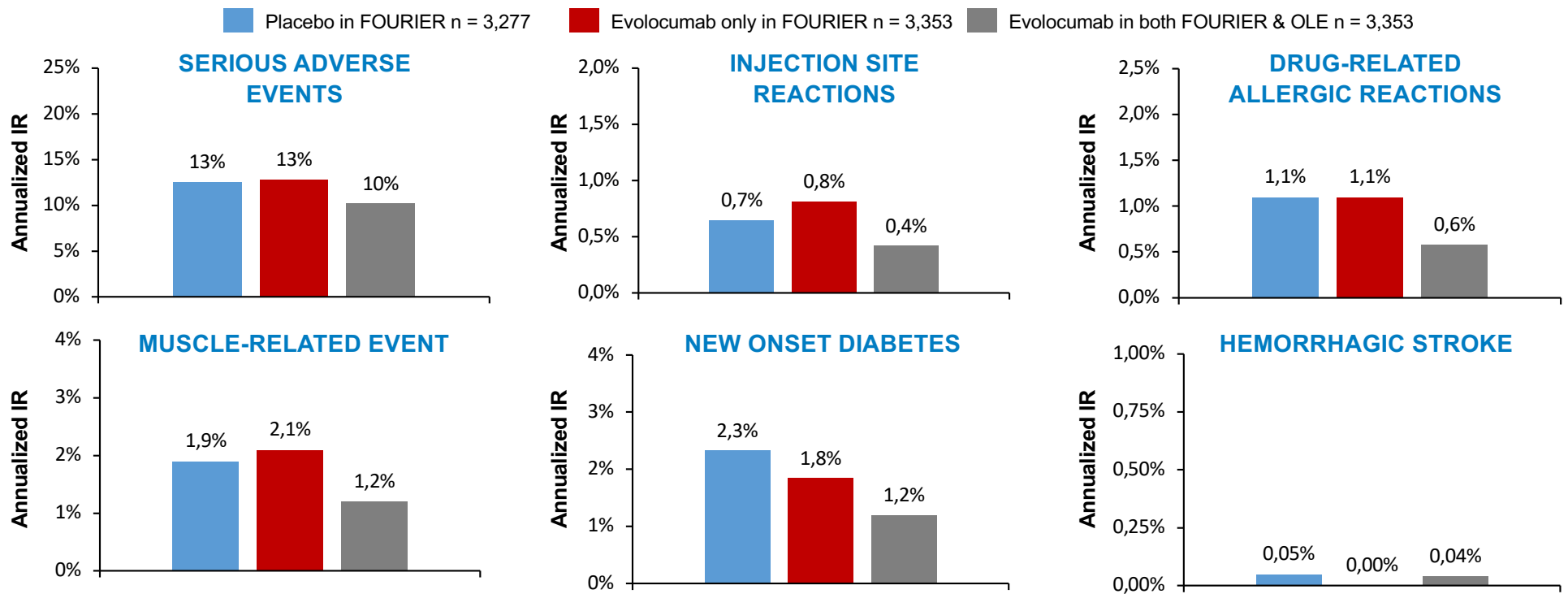
FOURIER-OLE



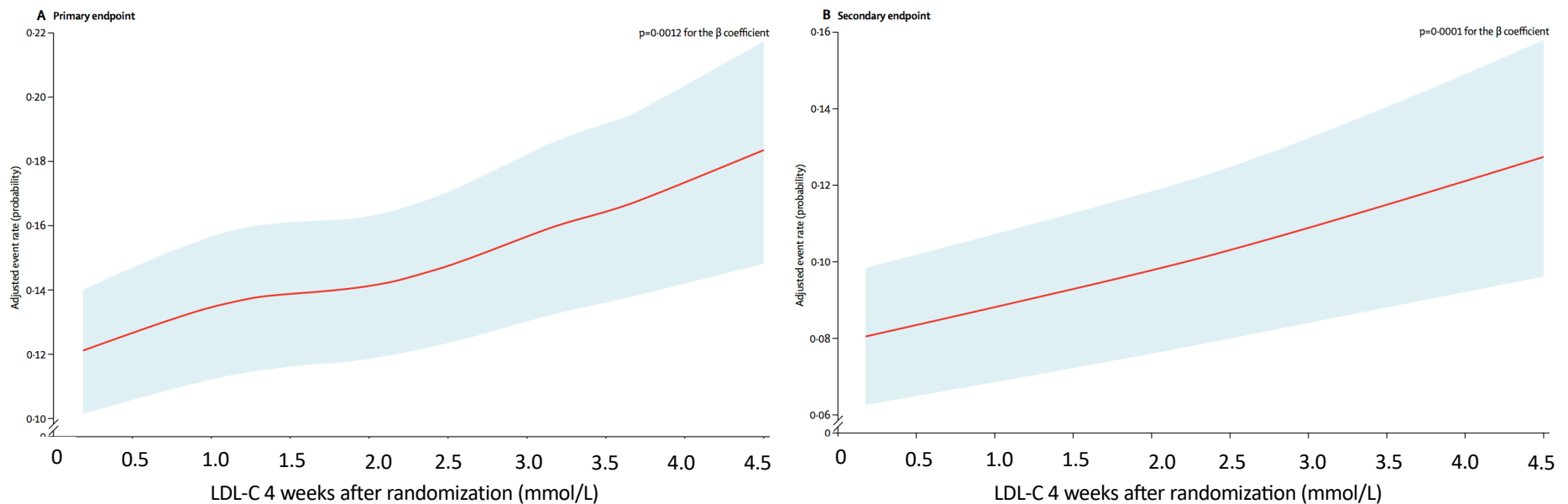
Parent FOURIER + FOURIER-OLE



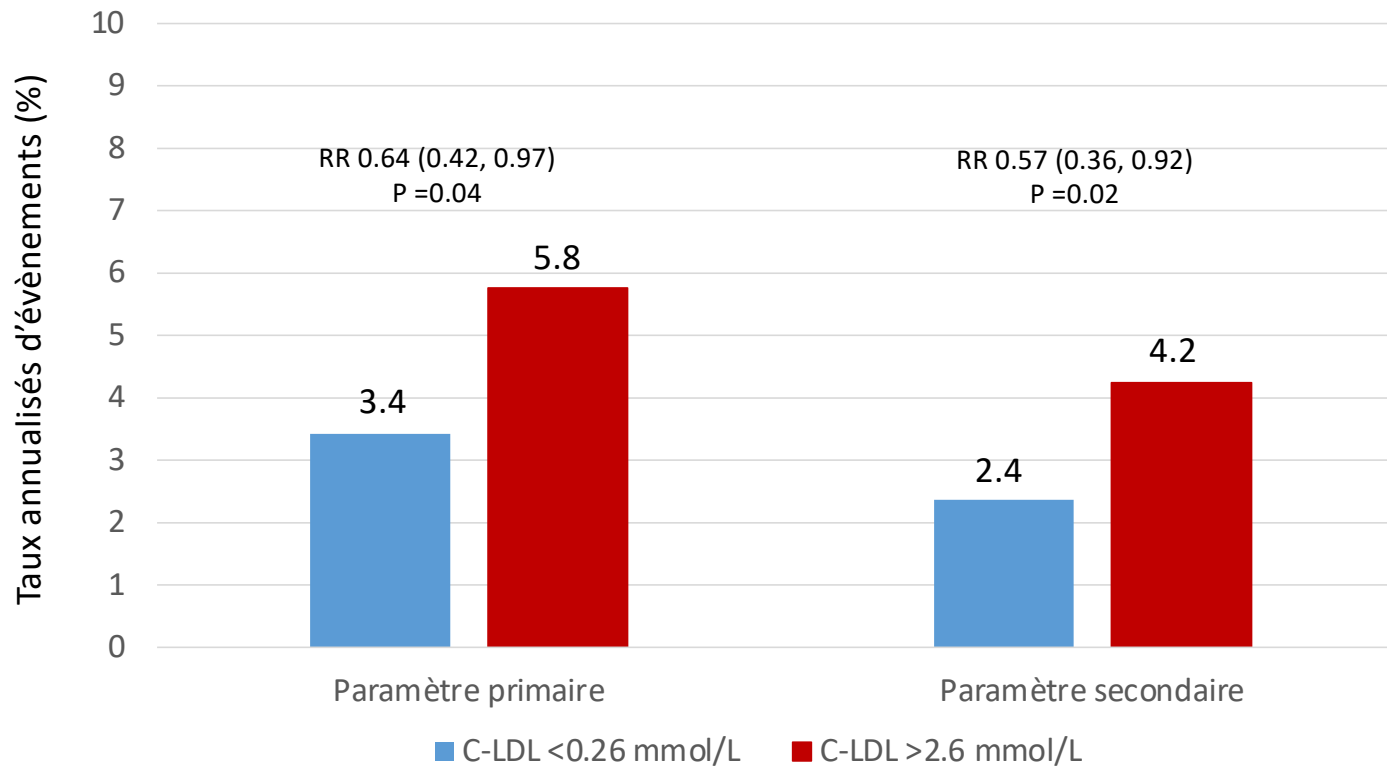
Fourier-OLE : incidences d'effets secondaires



Fourier : relation linéaire entre la concentration de C-LDL atteinte à 4 semaines et le risque de paramètres composites primaires et secondaires

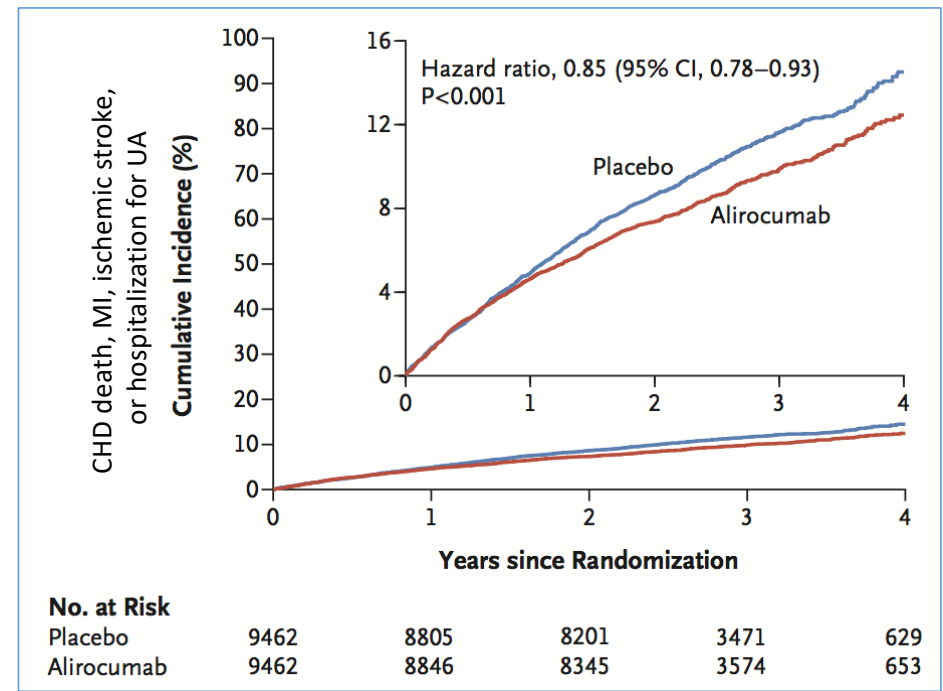
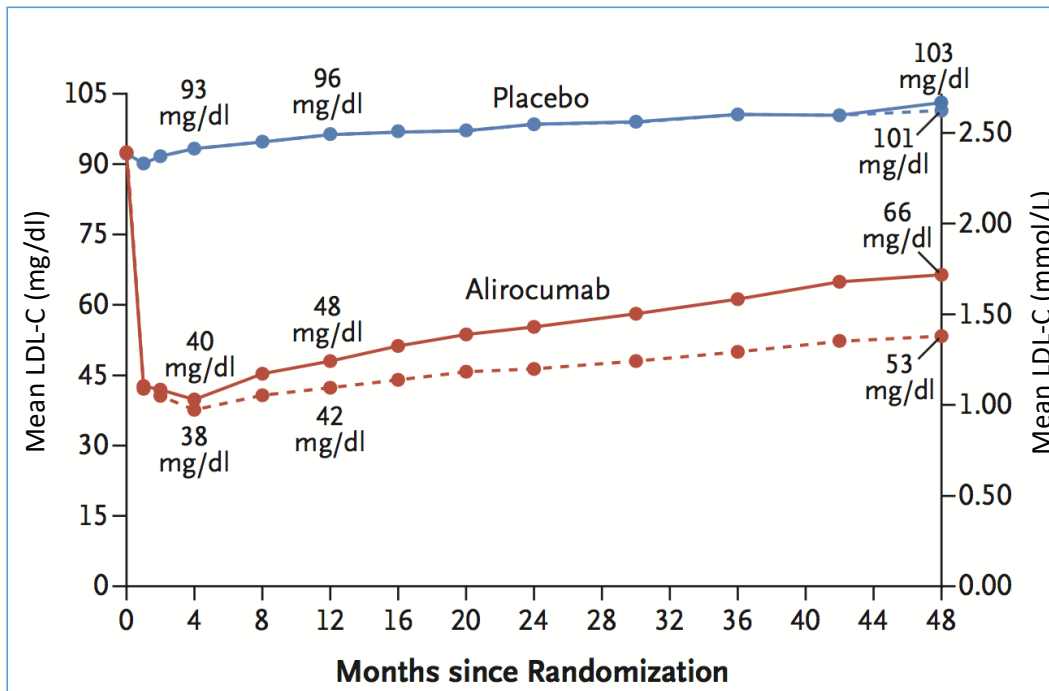


Résultats cardiovasculaires et de sécurité avec des niveaux très bas de C-LDL



Odyssey Outcomes : effets de l'alirocumab

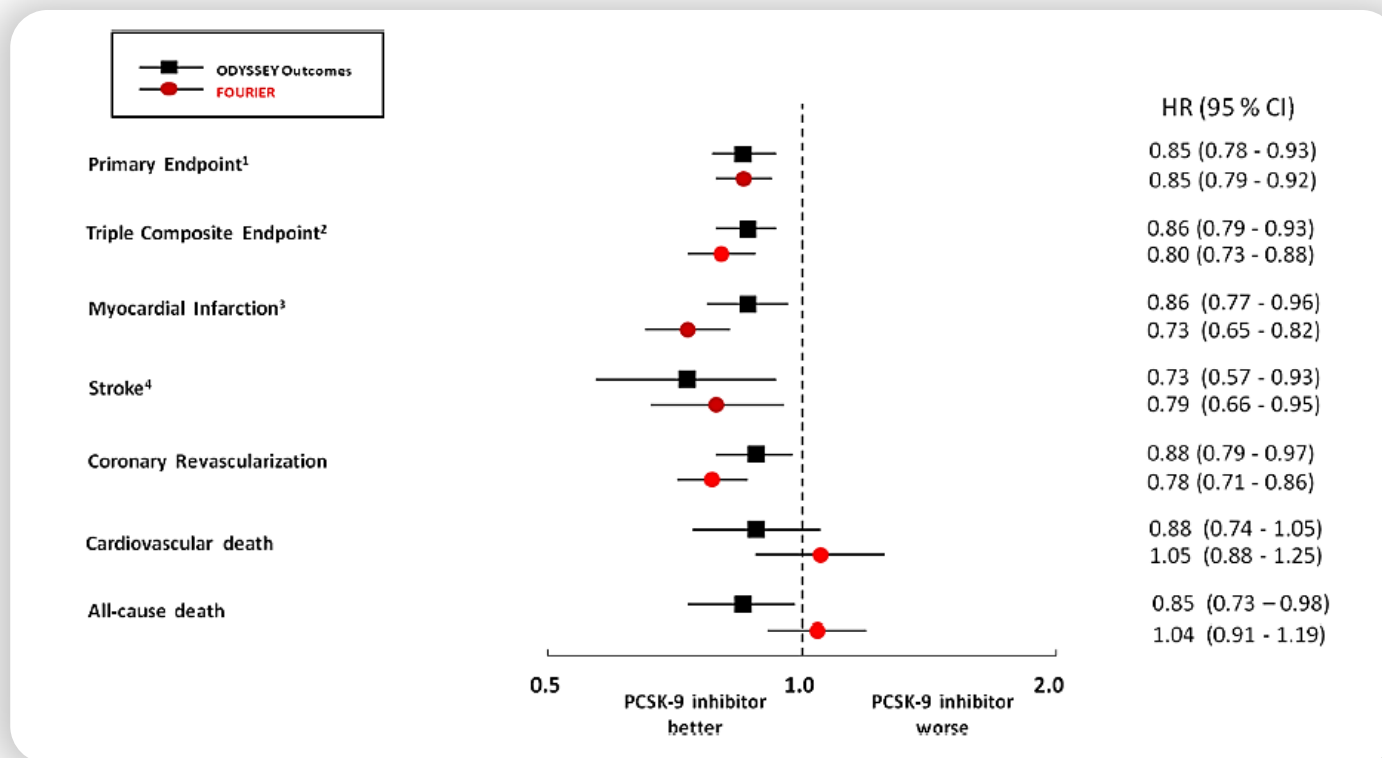
Change in LDL-C over time



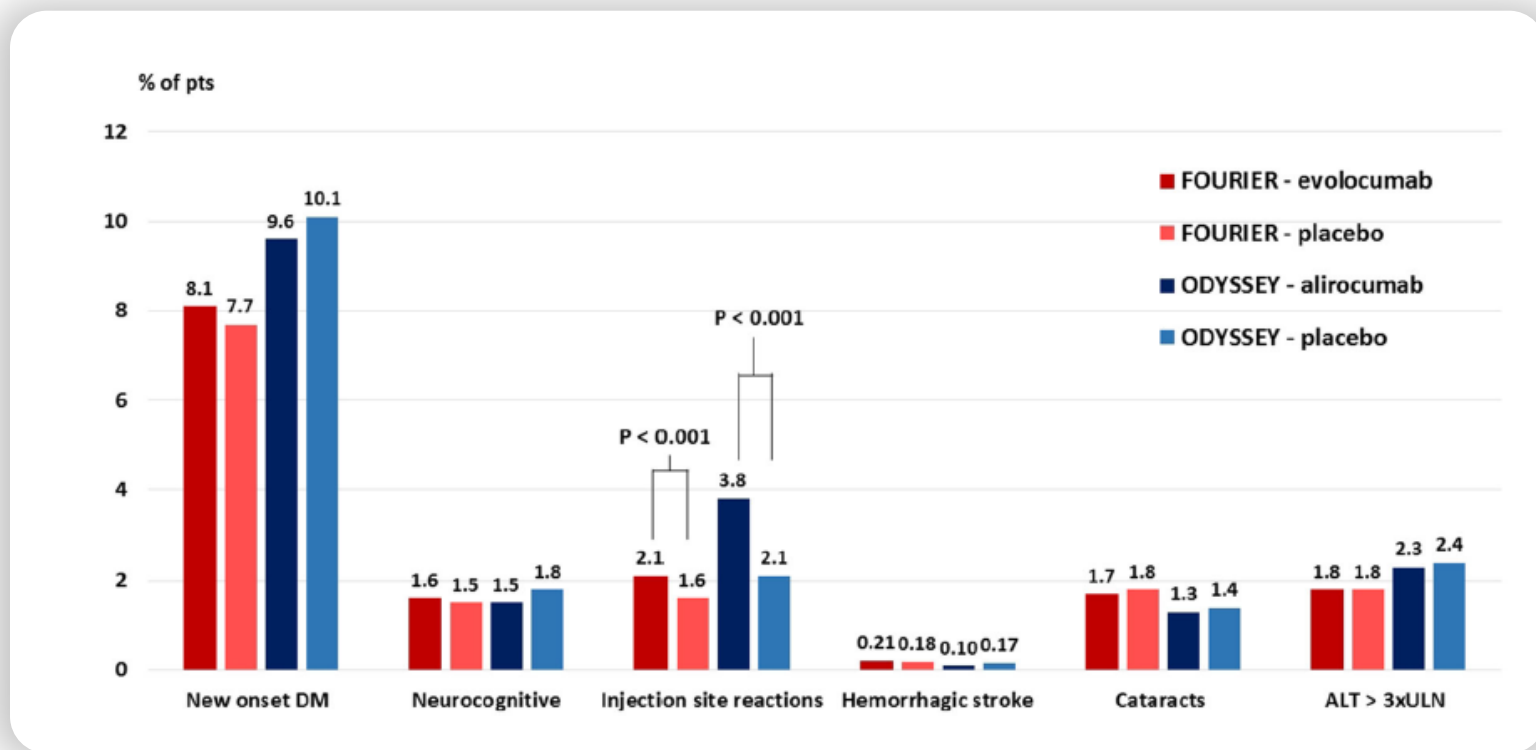
*Dashed curved: on-treatment analysis.

Schwartz GG, et al. *N Engl J Med*. 2018;379:2097-2107.

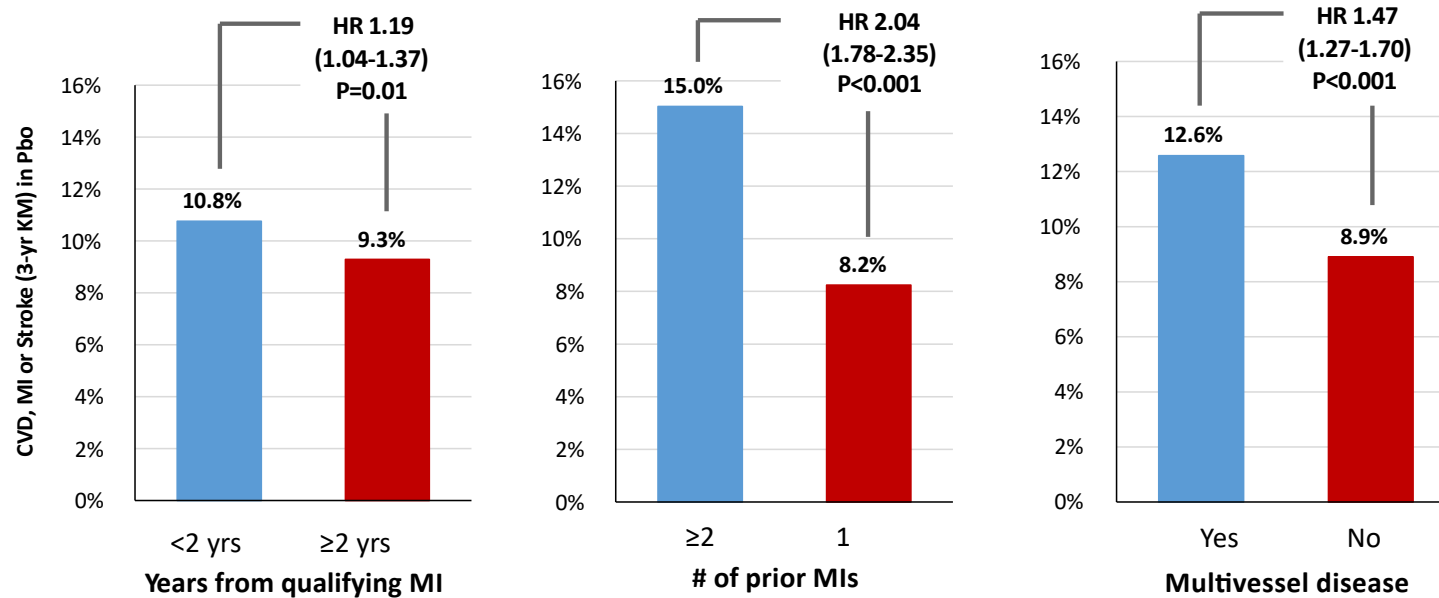
FOURIER et ODYSSEY : des résultats concordants



Sécurité dans les études Fourier et Odyssey

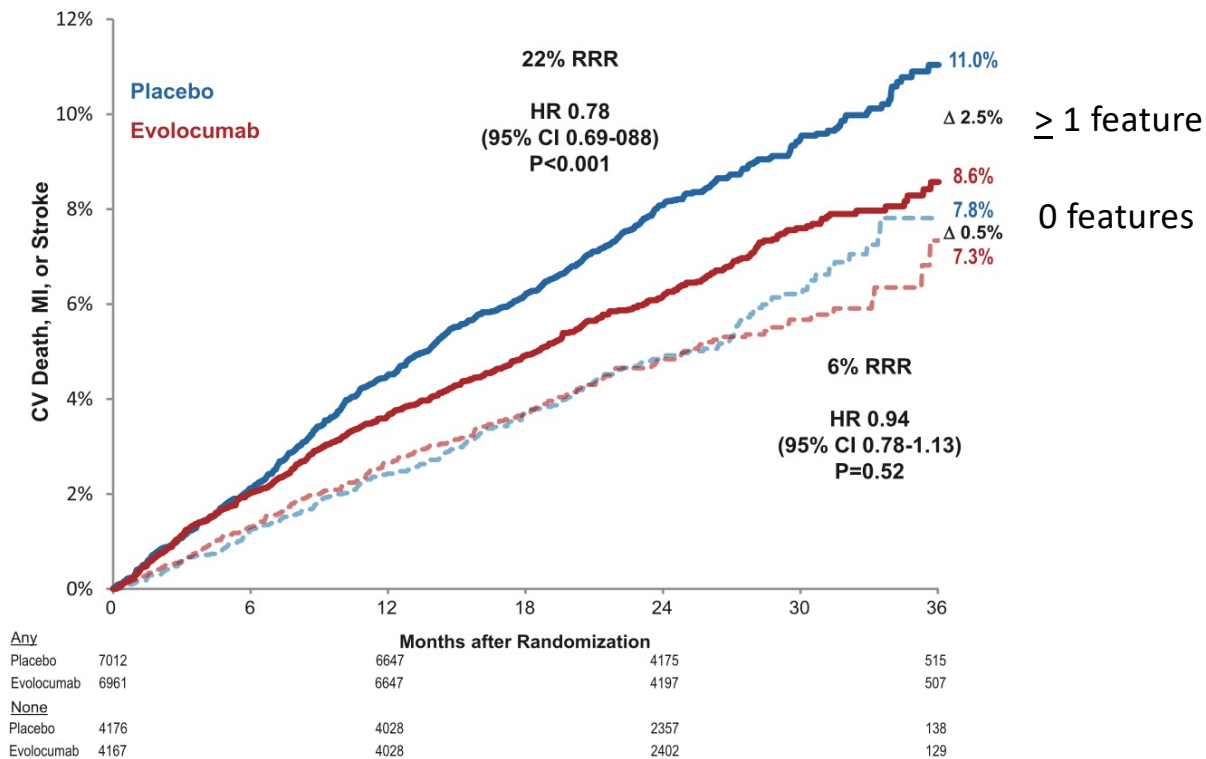


Fourier : décès CV, IM ou AVC en fonction des antécédents d'IM et de maladie polyvasculaire



Bénéfice de l'évolocumab en fonction du # de caractéristiques de l'IM à haut risque

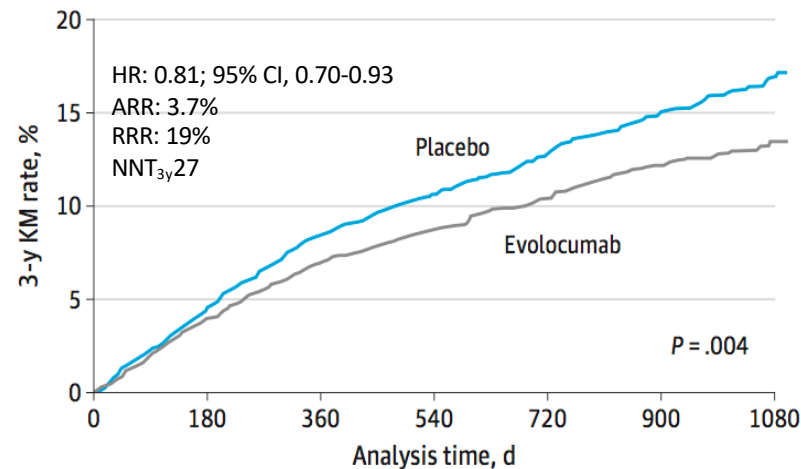
High-risk feature: <2 yrs from qualifying MI, ≥2 prior MIs, or residual multivessel disease



Critère d'évaluation principal : efficacité de l'évolocumab chez les patients ayant subi un IM récent (1-12 mois)

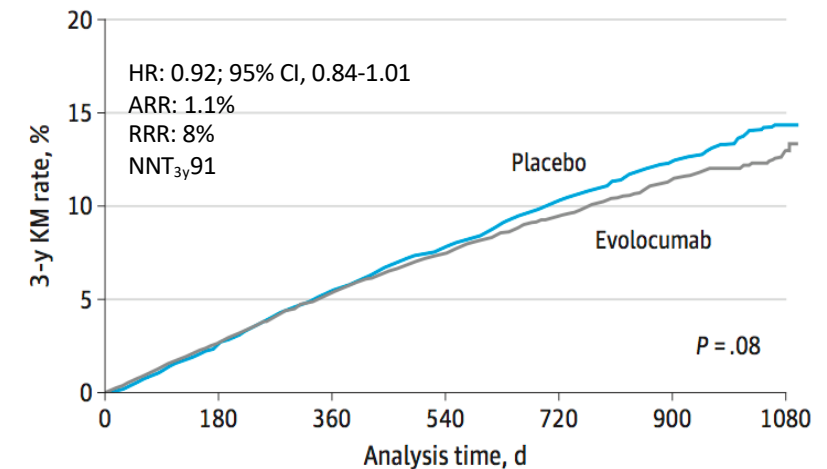
Prespecified secondary analysis, 22,320 patients with prior MI

Primary end point in-patients with recent MI (<12 months)



No. at risk							
Placebo	2890	2748	2628	2462	1716	999	309
Evolocumab	2821	2696	2602	2470	1705	988	299

Primary end point in-patients with remote MI (≥12 months)



No. at risk							
Placebo	8301	8034	7770	7204	4695	2298	468
Evolocumab	8308	8058	7796	7286	4791	2332	480

Patients en prévention secondaire ayant le plus grand bénéfice de l'ajout d'un inhibiteur de PCSK9 suite à l'intensification du traitement par statine

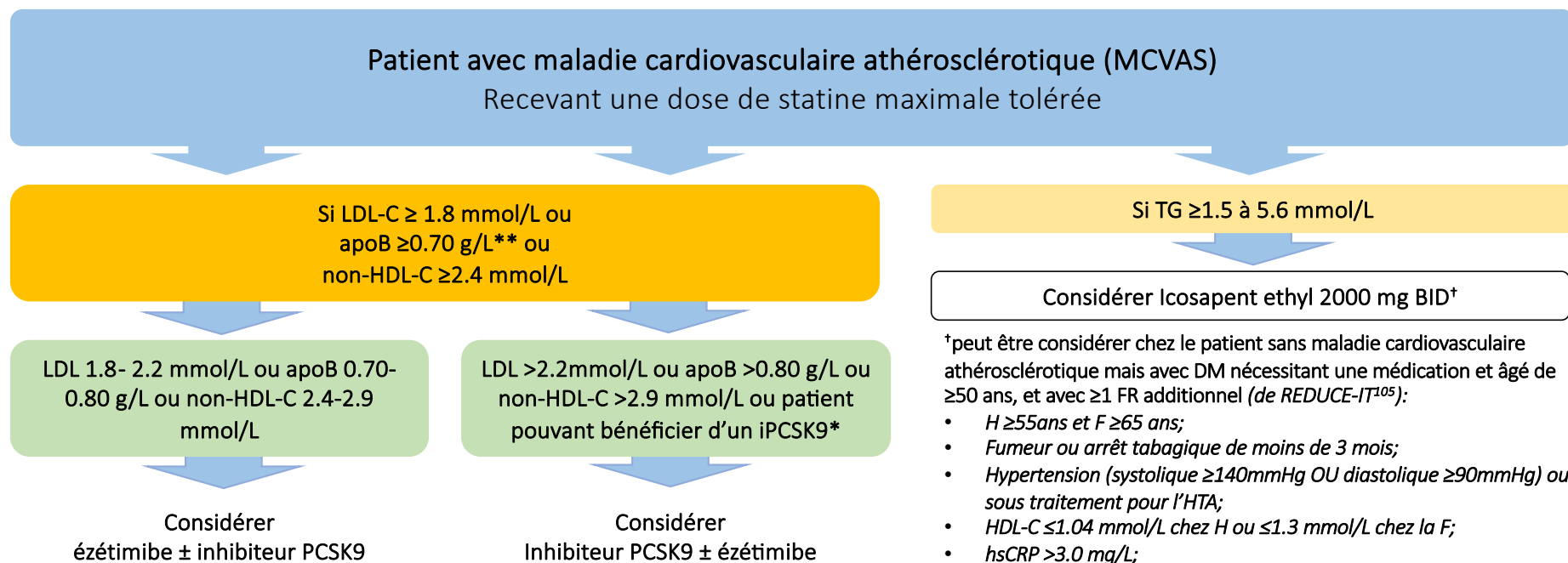
Syndrome coronarien aigu récent (SCA)

- Hospitalisation dans les 52 semaines suivant un SCA

MCVAS cliniquement évidente et l'un des éléments suivants :

- I. Diabète ou syndrome métabolique
- II. Maladie polyvasculaire (maladie vasculaire dans ≥ 2 lits artériels)
- III. MAP symptomatique
- IV. IM récidivant
- V. IM dans les 2 dernières années
- VI. Antécédent de revascularisation chirurgicale
- VII. LDL-C ≥ 2.6 mmol/L ou hypercholestérolémie familiale hétérozygote
- VIII. Lp(a) ≥ 60 mg/dL (120 nmol/L)

SCC 2021: Intensification du traitement pour le patient avec maladie cardiovasculaire athérosclérotique



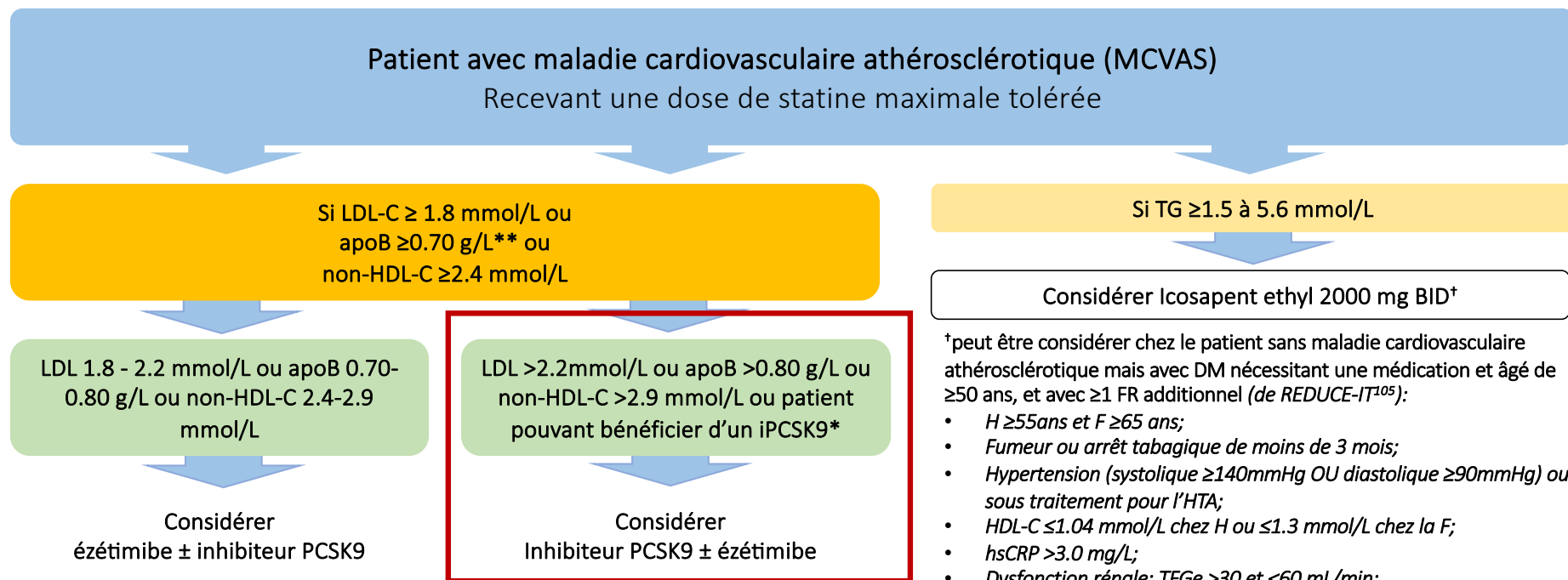
*Patients en prévention secondaire ayant le plus grand bénéfice de l'ajout d'un inhibiteur de PCSK9 suite à l'intensification du traitement par statine.

**À de faible niveau de LDL-C ou de non-HDL-C, la mesure de l'apoB est plus précise.

[†]peut être considéré chez le patient sans maladie cardiovasculaire athérosclérotique mais avec DM nécessitant une médication et âgé de ≥ 50 ans, et avec ≥ 1 FR additionnel (de REDUCE-IT¹⁰⁵):

- H ≥ 55 ans et F ≥ 65 ans;
- Fumeur ou arrêt tabagique de moins de 3 mois;
- Hypertension (systolique ≥ 140 mmHg OU diastolique ≥ 90 mmHg) ou sous traitement pour l'HTA;
- HDL-C ≤ 1.04 mmol/L chez H ou ≤ 1.3 mmol/L chez la F;
- hsCRP > 3.0 mg/L;
- Dysfonction rénale: TFG > 30 et < 60 mL/min;
- Rétinopathie;
- Micro- ou macroalbuminurie;
- ITH < 0.9 sans symptôme de claudication intermittente

SCC 2021: Intensification du traitement pour le patient avec maladie cardiovasculaire athérosclérotique



*Patients en prévention secondaire ayant le plus grand bénéfice de l'ajout d'un inhibiteur de PCSK9 suite à l'intensification du traitement par statine.

**À de faible niveau de LDL-C ou de non-HDL-C, la mesure de l'apoB est plus précise.

†peut être considéré chez le patient sans maladie cardiovasculaire athérosclérotique mais avec DM nécessitant une médication et âgé de ≥50 ans, et avec ≥1 FR additionnel (de REDUCE-IT¹⁰⁵):

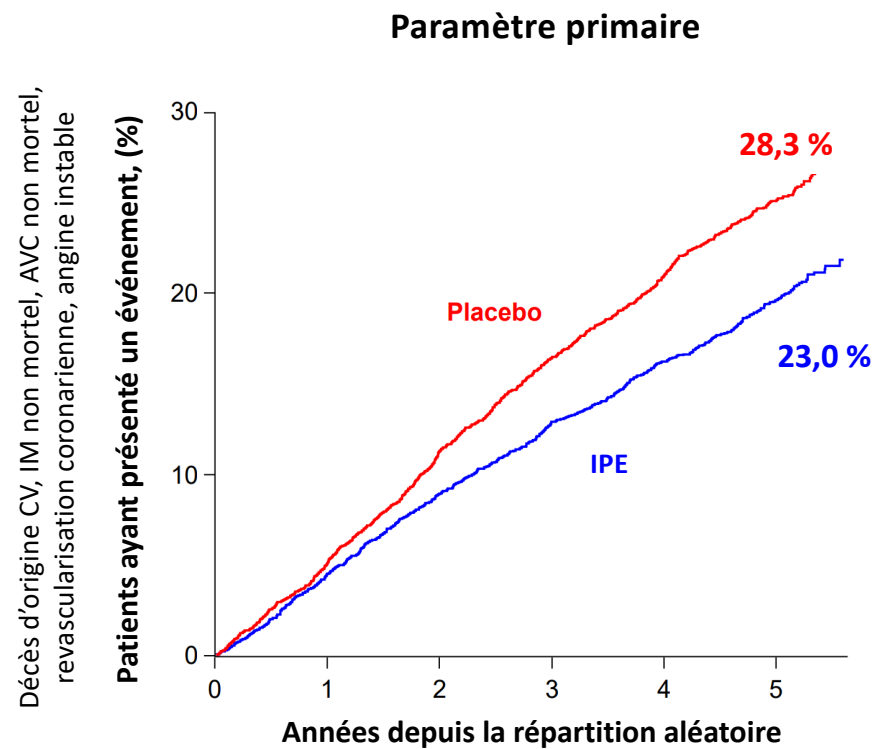
- H ≥ 55 ans et F ≥ 65 ans;
- Fumeur ou arrêt tabagique de moins de 3 mois;
- Hypertension (systolique ≥ 140 mmHg OU diastolique ≥ 90 mmHg) ou sous traitement pour l'HTA;
- HDL-C ≤ 1.04 mmol/L chez H ou ≤ 1.3 mmol/L chez la F;
- hsCRP > 3.0 mg/L;
- Dysfonction rénale: TFGe > 30 et < 60 mL/min;
- Rétinopathie;
- Micro- ou macroalbuminurie;
- ITH < 0.9 sans symptôme de claudication intermittente

Et si ?

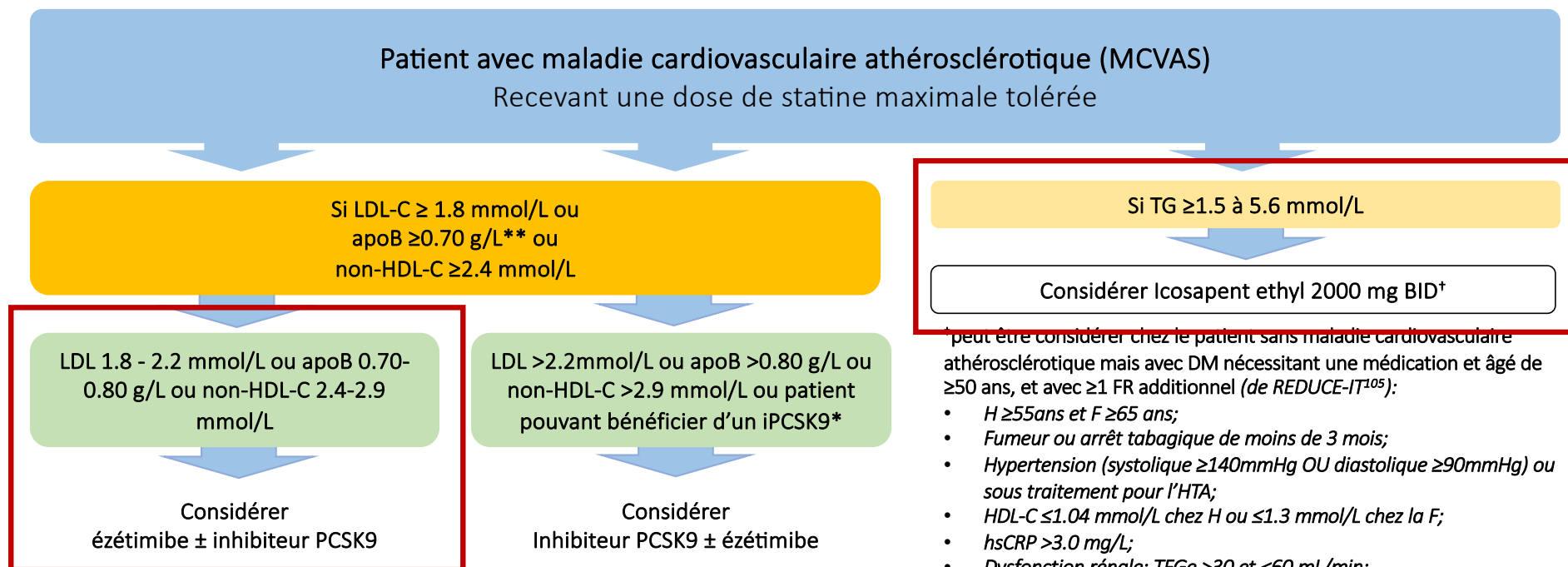
- Bilan lipidique 4 semaines plus tard sous atorvastatin 80 mg po die
 - CT : 3,8 mmol/L
 - C-HDL: 1,1 mmol/L
 - TG : 1,8 mmol/L
 - C-LDL : 1,88 mmol/L
 - C-Non-HDL: 2,9 mmol/L.
- Sommes-vous satisfait de son niveau de C-LDL? Et des TG?
- Dans la négative, comment intensifier le traitement hypolipémiant?

Étude REDUCE-IT : critère d'évaluation principal

Primary endpoints	5-point MACE RRR: 25% ARR: 4.8% NNT: 21 (4.8 years)
CV mortality	RRR: 20%
On-treatment LDL-C (mmol/L) statin	1.99



SCC 2021: Intensification du traitement pour le patient avec maladie cardiovasculaire athérosclérotique



*Patients en prévention secondaire ayant le plus grand bénéfice de l'ajout d'un inhibiteur de PCSK9 suite à l'intensification du traitement par statine.

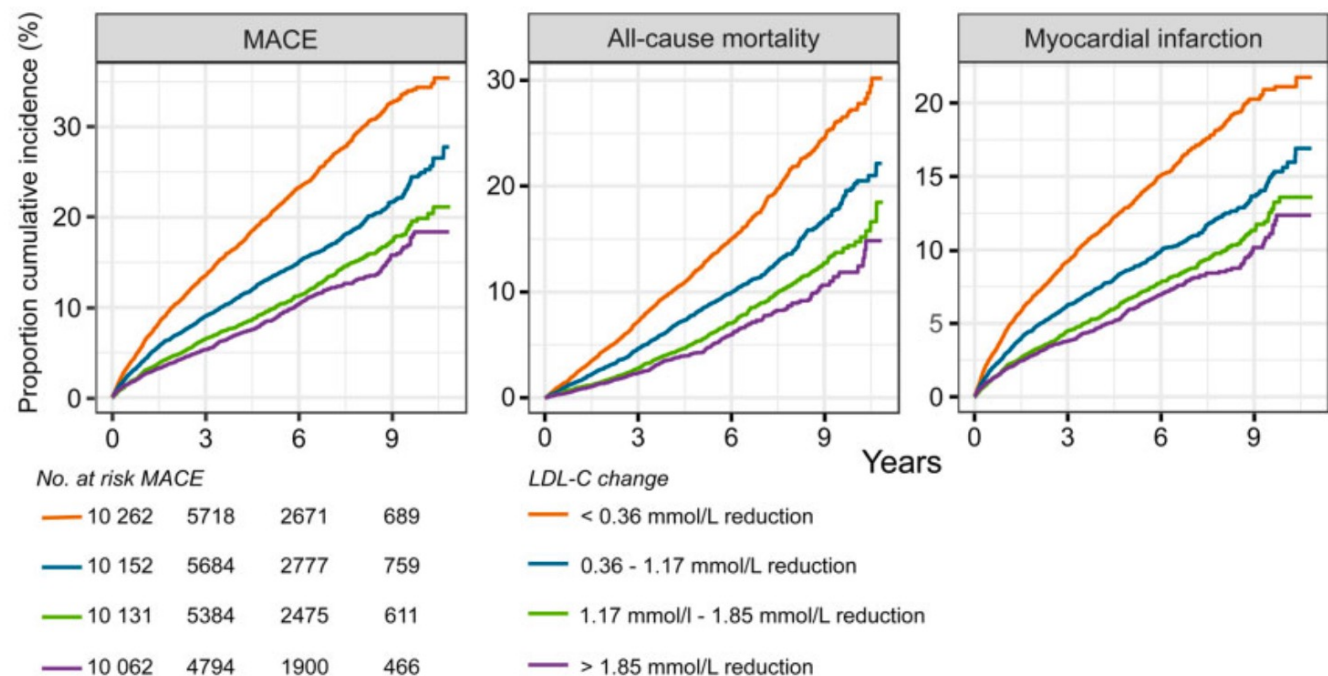
**À de faible niveau de LDL-C ou de non-HDL-C, la mesure de l'apoB est plus précise.

†peut être considéré chez le patient sans maladie cardiovasculaire athérosclérotique mais avec DM nécessitant une médication et âgé de ≥ 50 ans, et avec ≥ 1 FR additionnel (de REDUCE-IT¹⁰⁵):

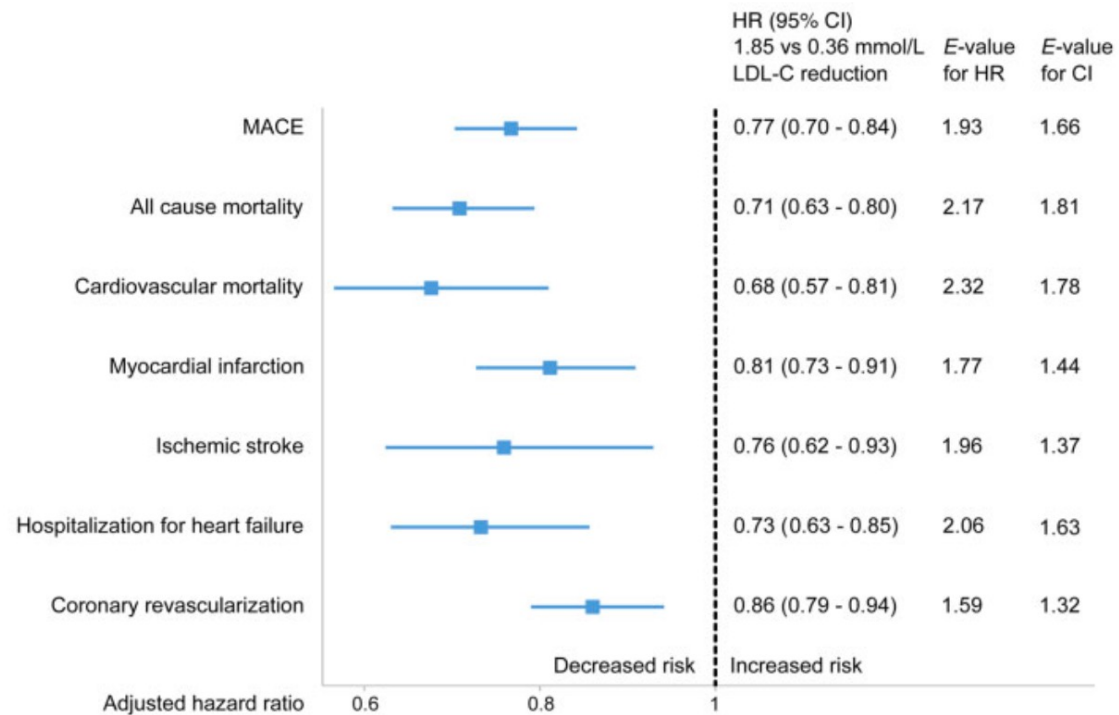
- H ≥ 55 ans et F ≥ 65 ans;
- Fumeur ou arrêt tabagique de moins de 3 mois;
- Hypertension (systolique ≥ 140 mmHg OU diastolique ≥ 90 mmHg) ou sous traitement pour l'HTA;
- HDL-C ≤ 1.04 mmol/L chez H ou ≤ 1.3 mmol/L chez la F;
- hsCRP > 3.0 mg/L;
- Dysfonction rénale: TFGe > 30 et < 60 mL/min;
- Rétinopathie;
- Micro- ou macroalbuminurie;
- ITH < 0.9 sans symptôme de claudication intermittente

Taux d'incidence par quartile de variation du C-LDL entre l'événement index et la visite de réadaptation cardiaque : le registre SWEDEHEART

- Observational research study. 40 607 patients, median F-up of 3.78 years
- Patients admitted with MI were followed for mortality and major CV events. Changes in LDL-C between MI and a 6- to 10-week follow-up visit were analysed.

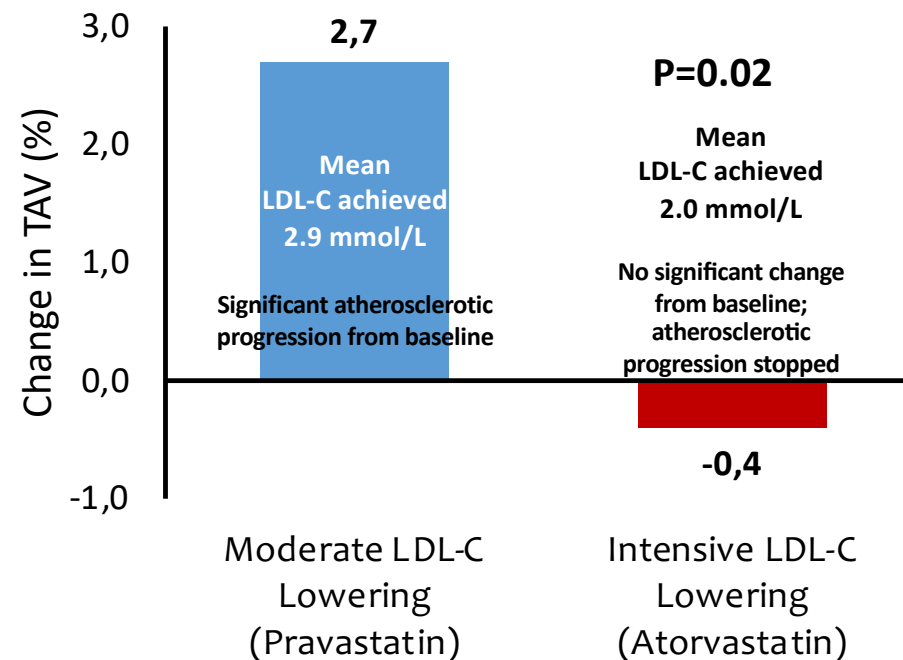


Association entre la variation du C-LDL et les résultats. Comparaison entre le 75e et le 25e percentile : le registre SWEDEHEART

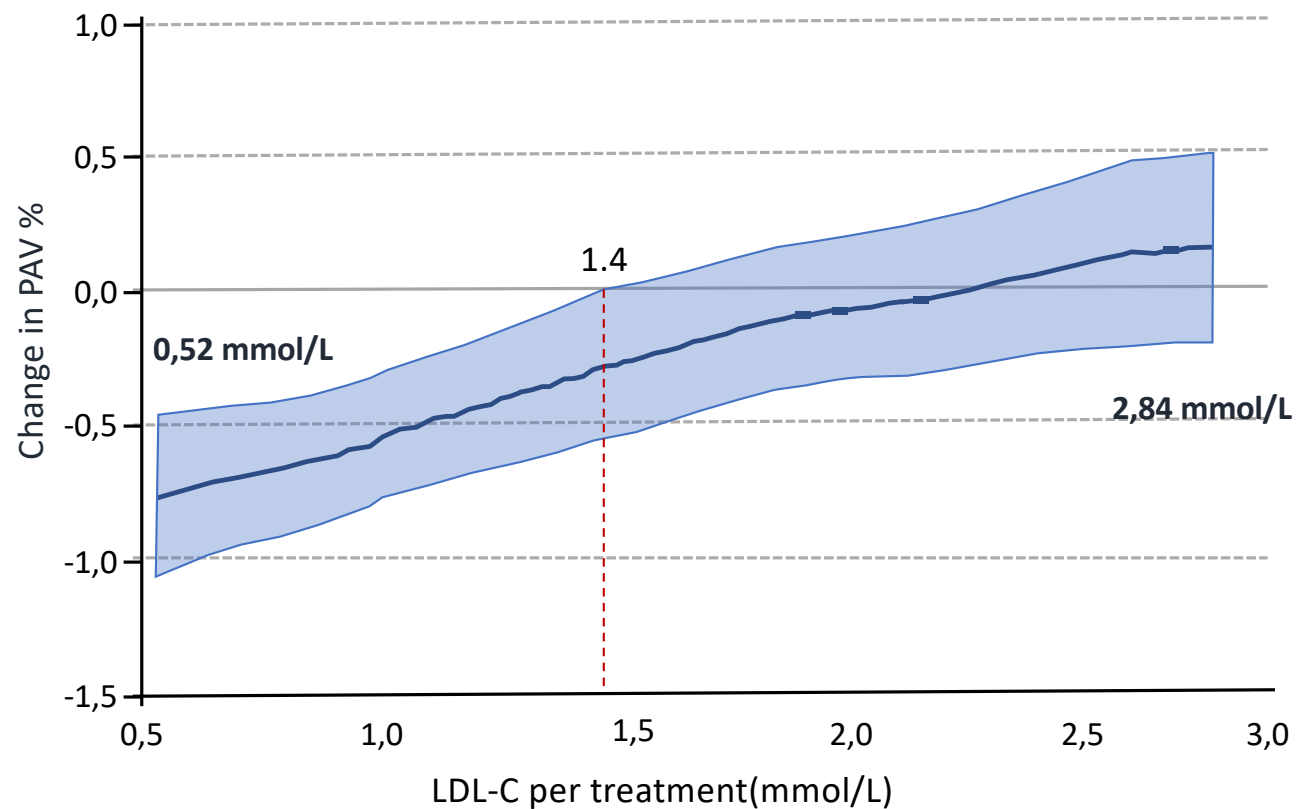


Étude REVERSAL : régression de l'athérosclérose grâce à une réduction intensive des lipides

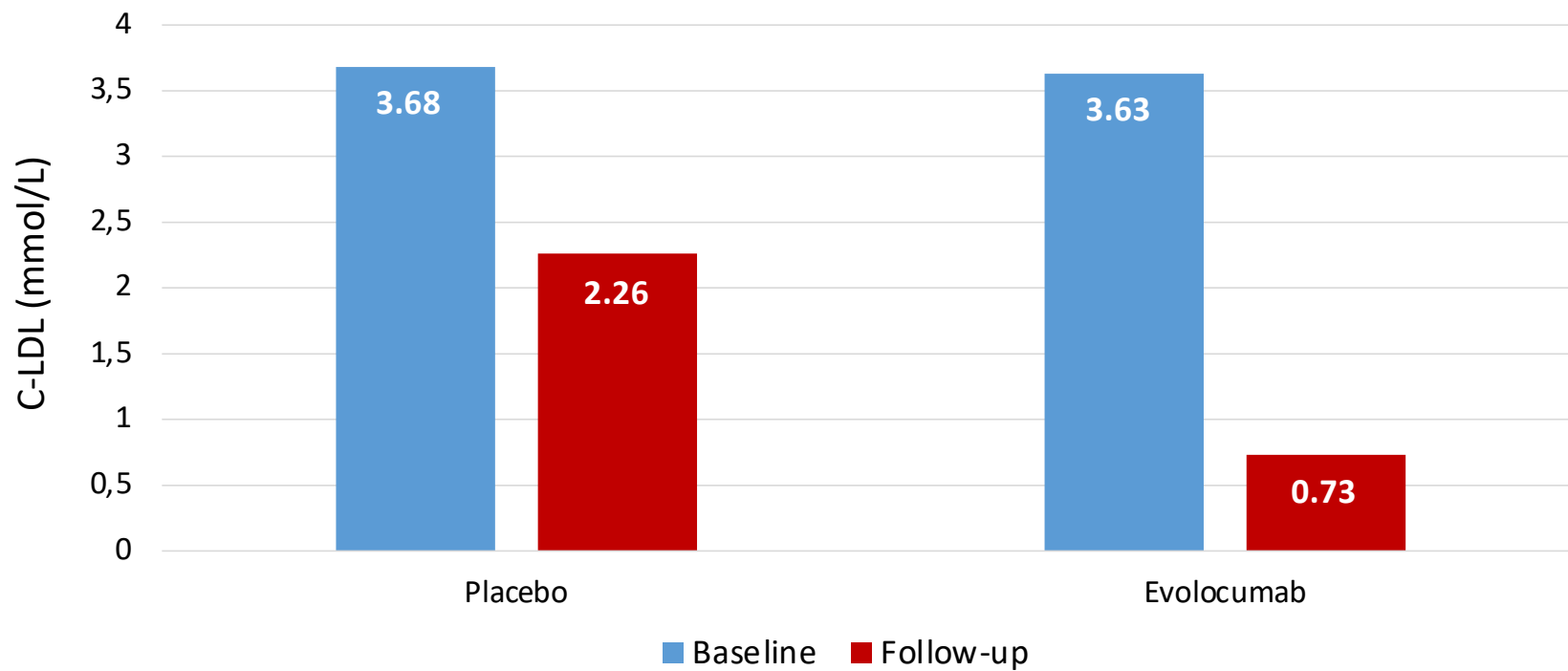
Reversal Trial: N=654 (502 with evaluable IVUS), F-up 18 months, pravastatin 40 mg vs atorvastatin 80 mg daily,
Primary efficacy parameter: the percentage change in total atheroma volume (F-up vs baseline)



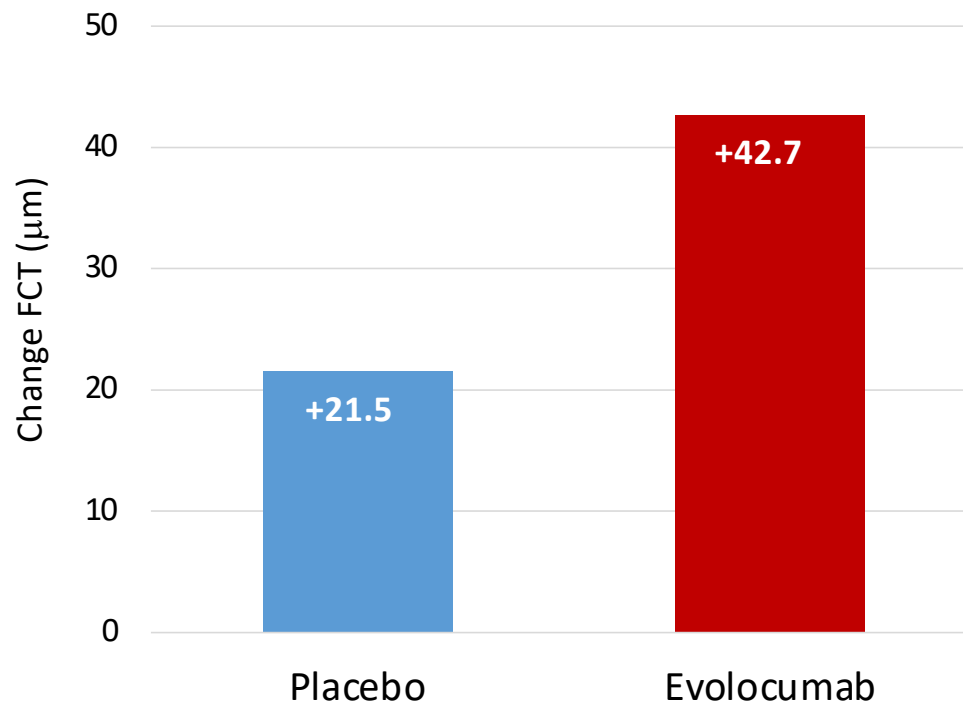
Étude GLAGOV : relation linéaire entre la réduction du C-LDL et la variation du VPA %.



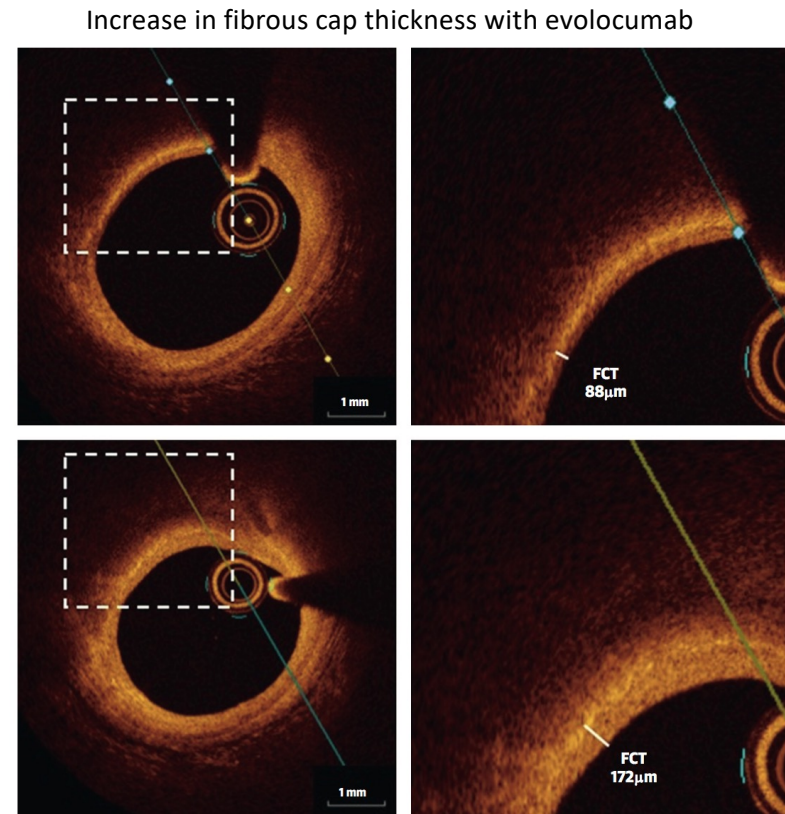
HUYGENS : C-LDL atteint sous traitement



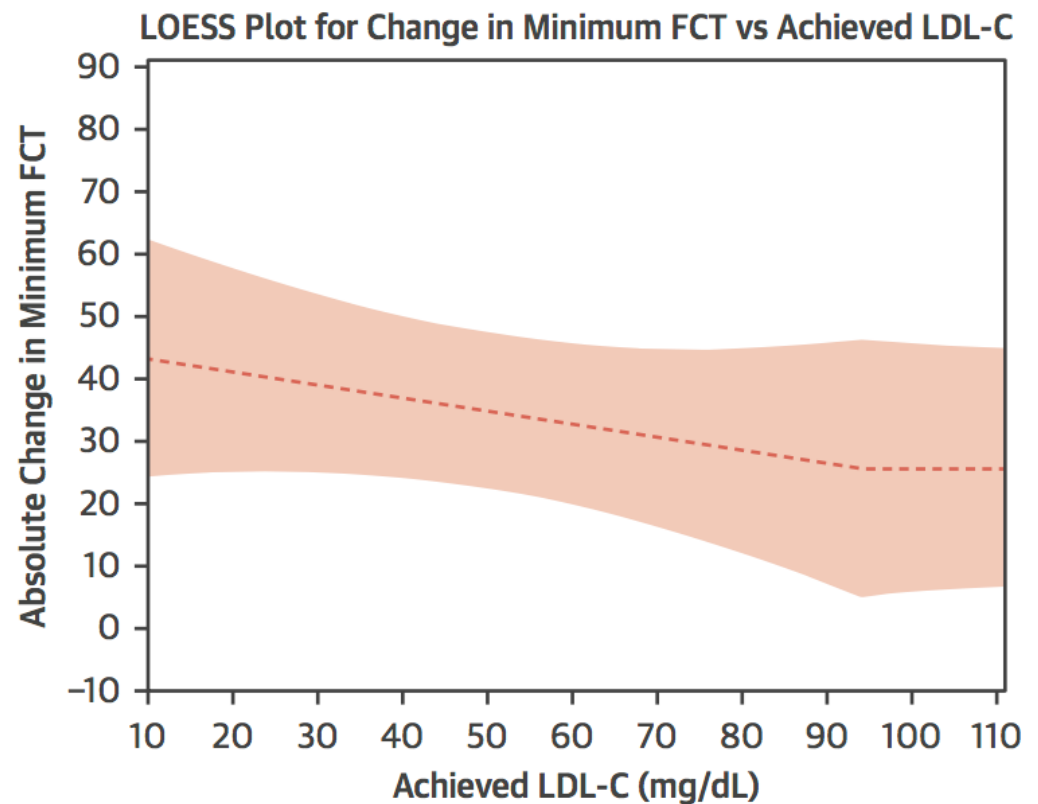
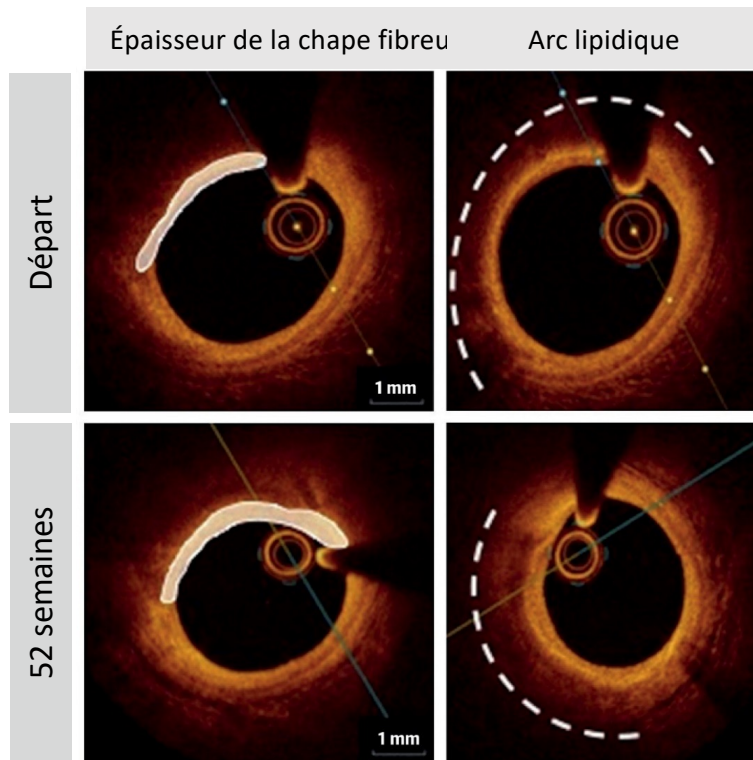
HUYGENS paramètre primaire : épaisseur minimale de la chape fibreuse



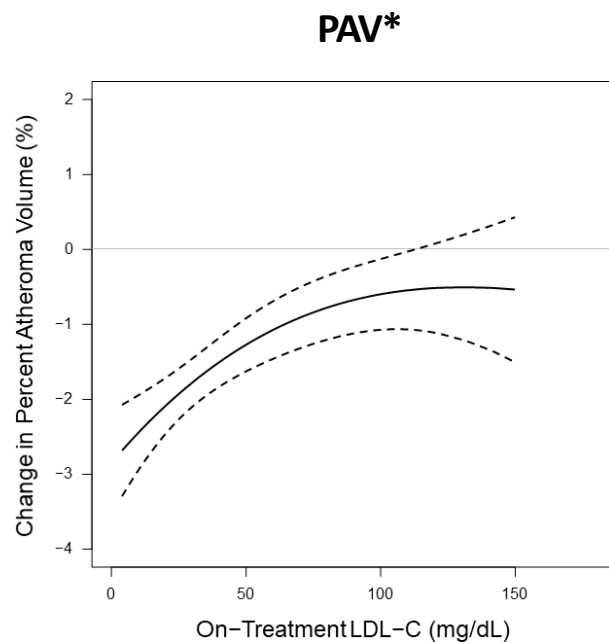
Nicholls SJ, et al. *J Am Coll Cardiol Img.* 2022;15(7):1308-1321.



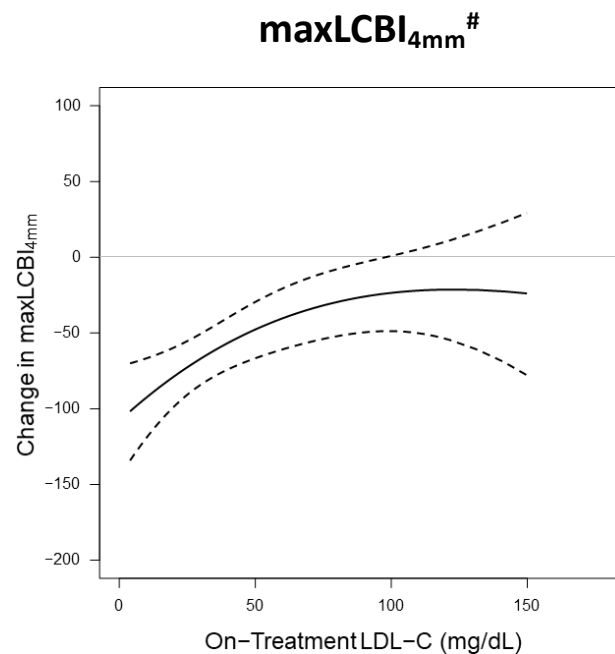
HUYGENS : relation entre le taux de C-LDL sous traitement et la modification de l'épaisseur minimale de la chape fibreuse



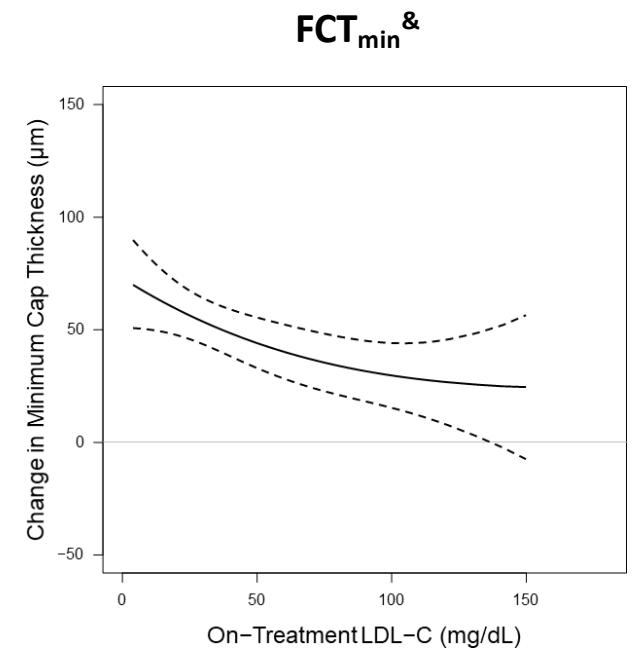
Relation entre le C-LDL et les critères d'évaluation



*Change in **percent atheroma volume**
by IVUS



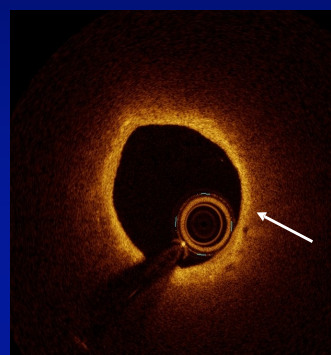
#Change in **maximal lipid-core burden index**
by NIRS



&Change in **minimal fibrous cap thickness**
by OCT

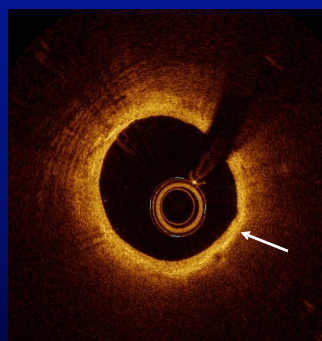
Results: Increase in Minimal Fibrous Cap Thickness (OCT)

Baseline

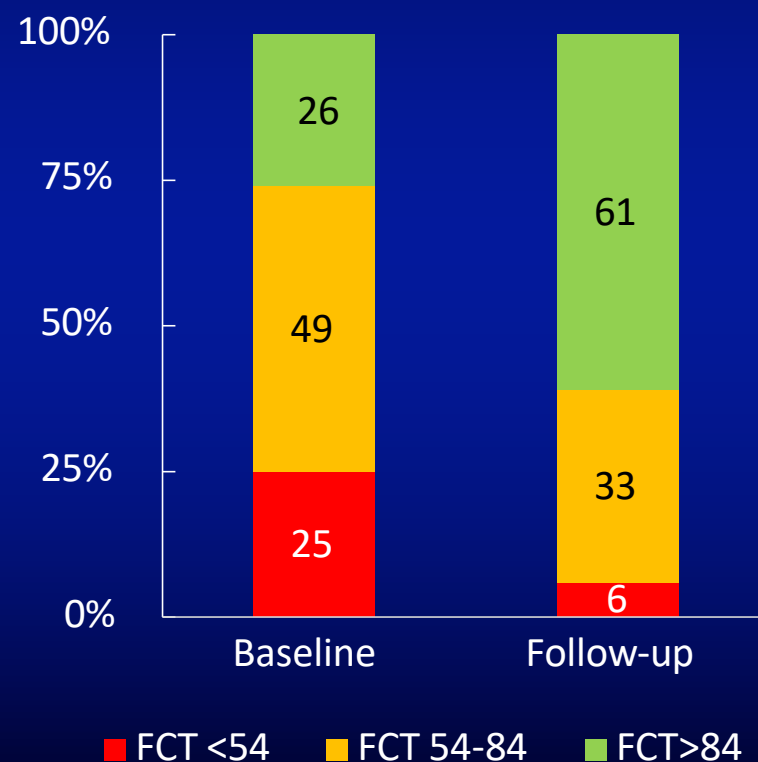
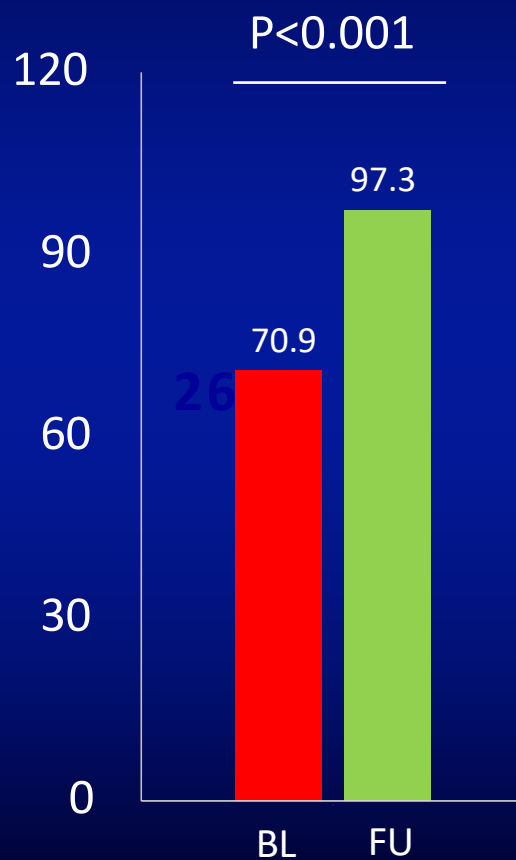


60 μm

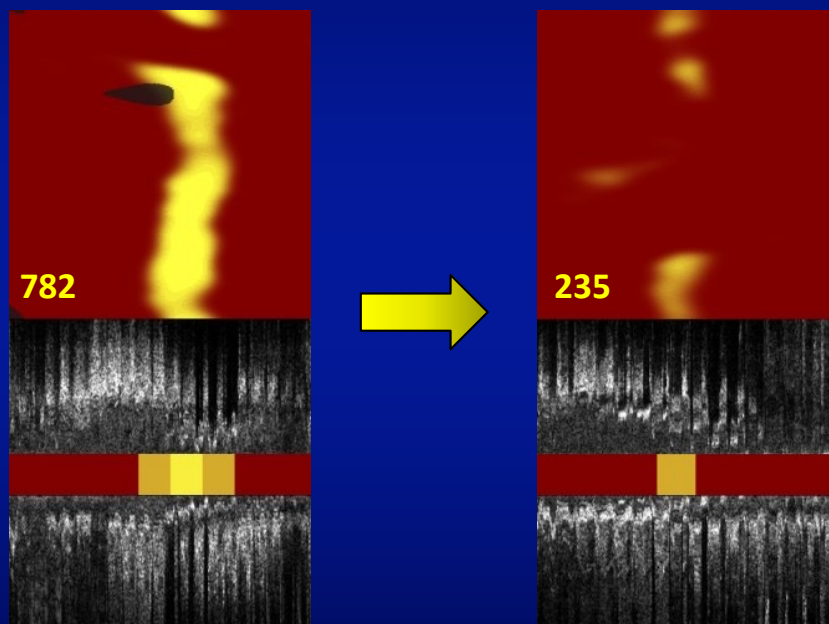
Follow-up



90 μm

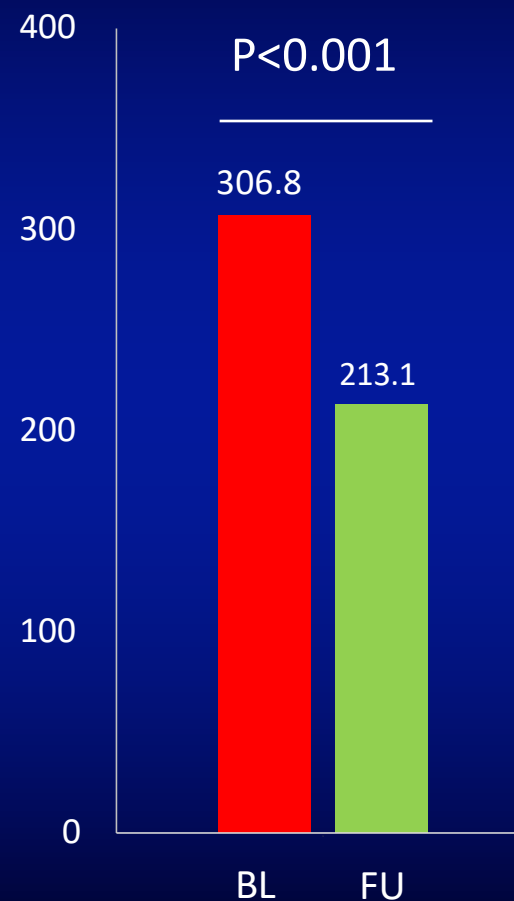


Results: MaxLCBI4mm Reduction (NIRS)



Baseline

Follow-up



Nouvelle modalité de traitement du C-LDL

Comprendre comment l'inclisiran interagit avec l'ARNm : un rappel sur la synthèse des protéines

Pendant la synthèse des protéines, l'ADN est transcrit puis l'ARNm est traduit en protéine

Transcription



Dans le noyau, le code génétique de l'**ADN** est copié en ARNm transcrit qui peut, par la suite, être décodé pour la synthèse des protéines



ARNm



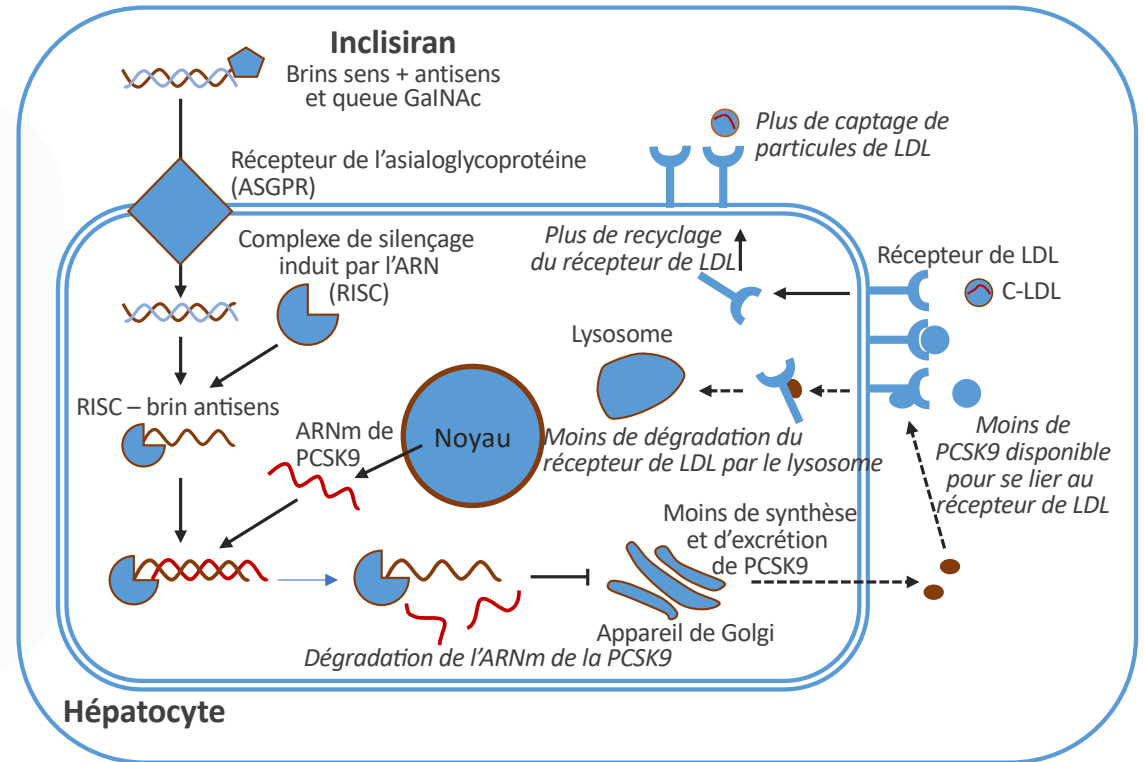
Traduction



Dans le cytoplasme, le code génétique de l'**ARNm** est traduit en **protéine** par des ribosomes

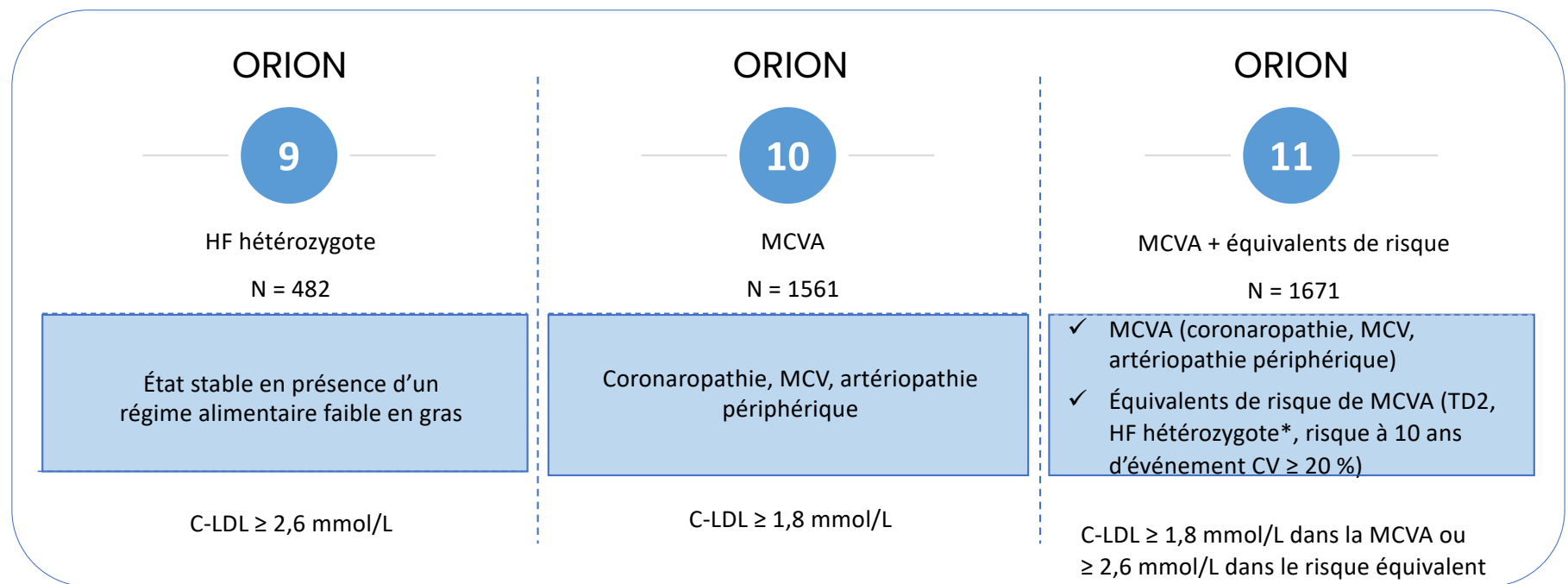
Qu'est-ce que l'inclisiran et comment réduit-il le taux de C-LDL?

- La clé de l'innocuité est la conjugaison GalNAc.
- L'inclisiran se lie à l'ASGPR, lui conférant une spécificité pour le foie.
- Le taux plasmatique de l'inclisiran est indétectable en moins de 48 heures.

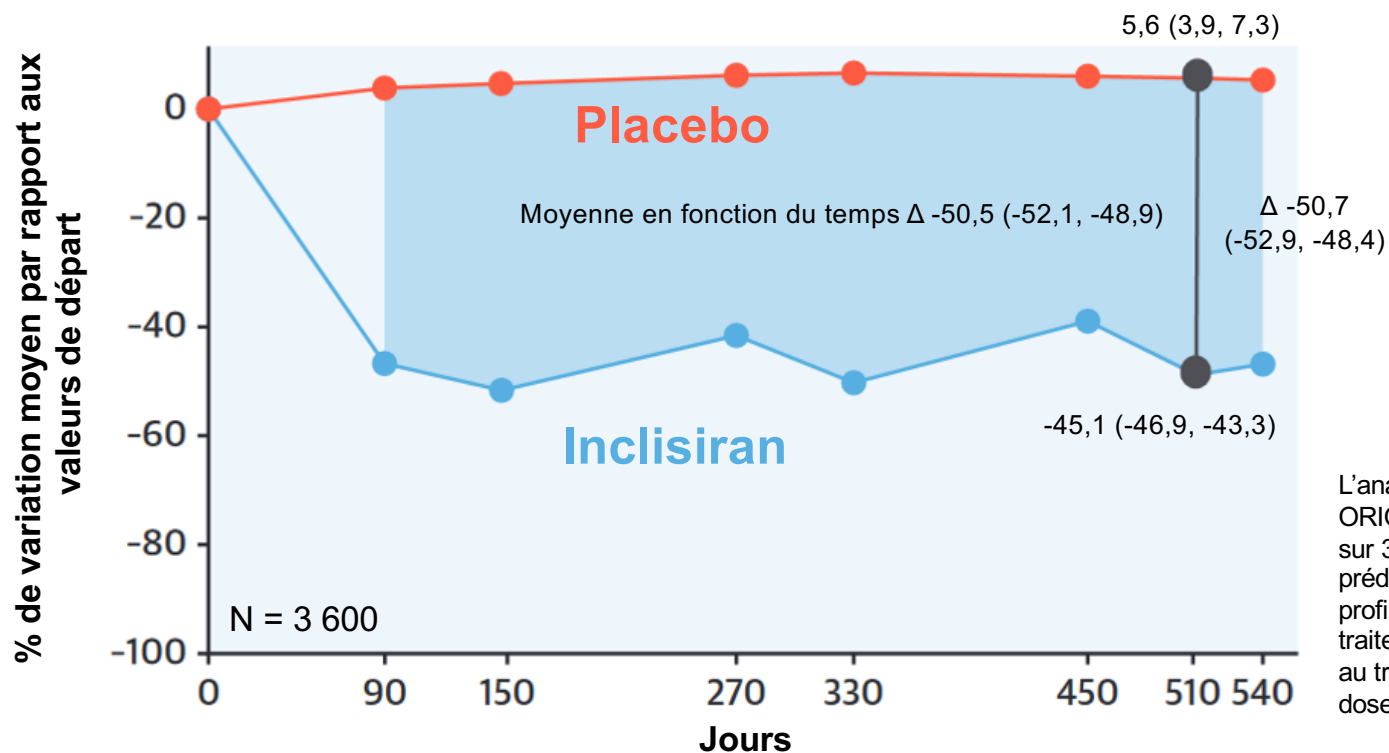


ARN : acide ribonucléique; ARNm : ARN messenger; C-LDL : cholestérol des lipoprotéines de basse densité; GalNAc : N-acétylgalactosamine; PCSK9 : proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9; RISC (RNA-induced silencing complex) : complexe de silençage induit par l'ARN
Nordestgaard BG, et al. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15(5):261-272.

Essais de phase III ORION : critères d'inclusion des patients



Études ORION-9, ORION-10, ORION-11 : analyse des données groupées sur les principaux critères d'évaluation



L'analyse des données groupées des études ORION-9, ORION-10 et ORION-11 portant sur 3 660 patients consistait en une analyse prédéfinie visant à évaluer l'efficacité et le profil d'innocuité global de l'inclisiran comme traitement d'appoint au régime alimentaire et au traitement par une statine administrée à la dose maximale¹.

ORION-9, -10, -11 : données d'innocuité groupées ,

Événements indésirables survenus en cours de traitement (EIST)	Placebo		Inclisiran	
Population de l'analyse de l'innocuité* – EI chez ≥ 5 % patients†	N = 1822		N = 1833	
Patients ayant connu au moins un EIST	1409	(77,3 %)	1430	(78,0 %)
Diabète‡	207	(11,4 %)	212	(11,6 %)
Rhinopharyngite	134	(7,4 %)	140	(7,6 %)
Infection des voies respiratoires supérieures	103	(5,7 %)	105	(5,7 %)
Hypertension	104	(5,7 %)	104	(5,7 %)
Arthralgie	72	(4,0 %)	91	(5,0 %)
EIST au point d'injection définis selon le protocole‡	12	(0,7 %)	91	(5,0 %)

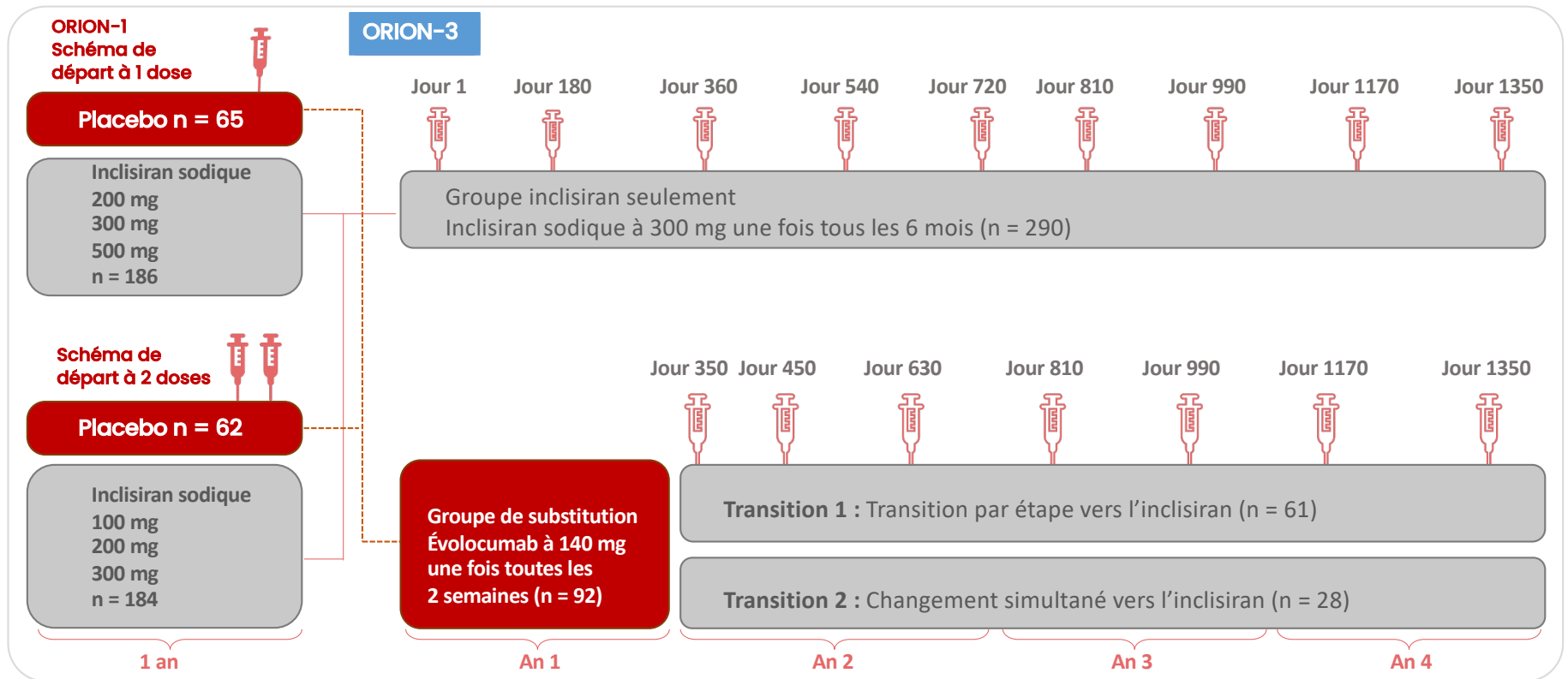
‡ Les EIST au point d'injection ont été plus fréquents avec l'inclisiran qu'avec le placebo, mais ils ont été principalement légers et aucun n'a été sévère ou persistant

* Comprendait tous les participants qui ont reçu au moins 1 dose du médicament à l'étude.

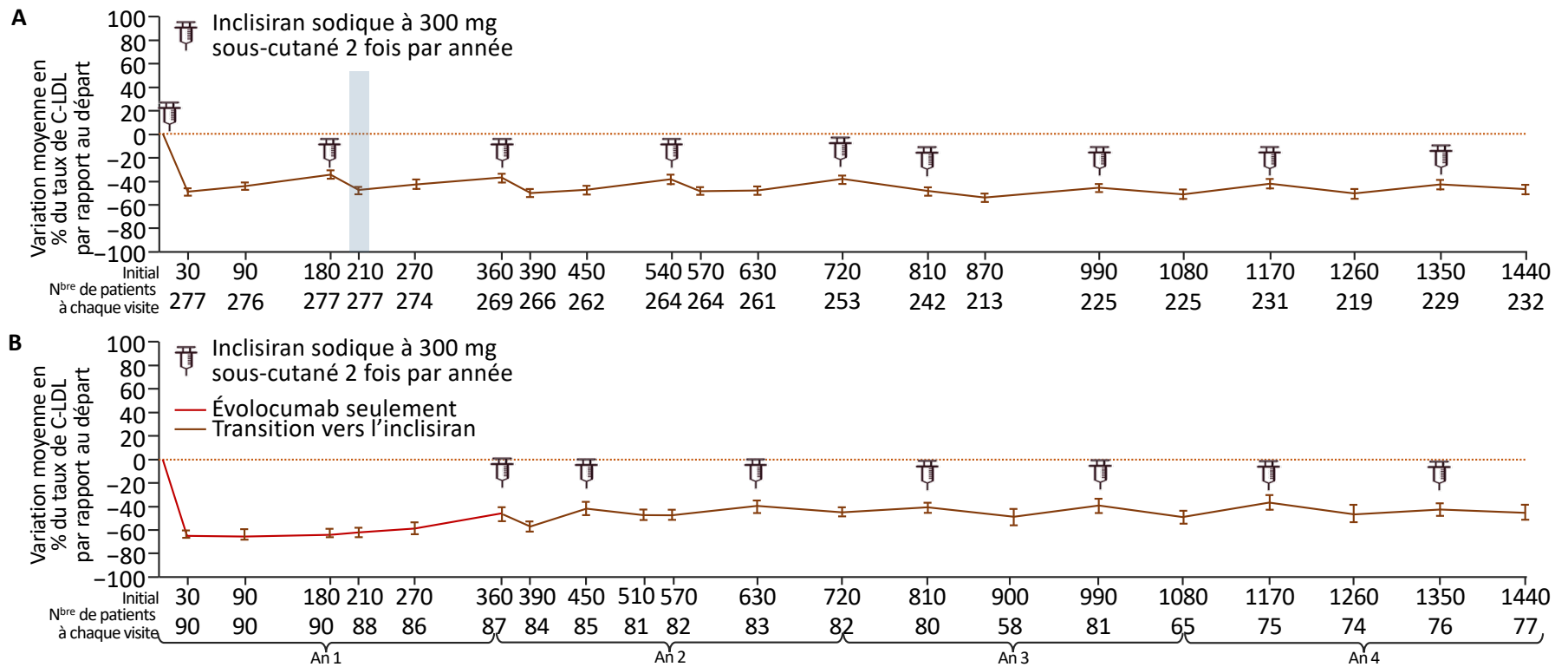
† Il est possible que des participants aient été comptés dans plus d'une catégorie.

‡ L'EIST lié au diabète est la détérioration de la maîtrise de la glycémie telle que définie dans le protocole clinique.

ORION-3 : plan de l'étude



ORION-3 : variation moyenne en pourcentage du taux de C-LDL durant une étude de prolongation ouverte de 4 ans



ORION-3 : variation en pourcentage des autres paramètres d'efficacité

Variation moyenne en pourcentage entre le départ et le jour 1440	Groupe inclisiran seulement	Groupe de substitution
	N = 228	N = 64
PCSK9 (mmol/L)	-69,5	-65,9
Cholestérol total (mmol/L)	-28,6	-27,4
C-non HDL (mmol/L)	-40,4	-39,8
Apo B (mg/DL)	-33,7	-37,5
Lp(a) (nmol/L)	-6,3	-3,5

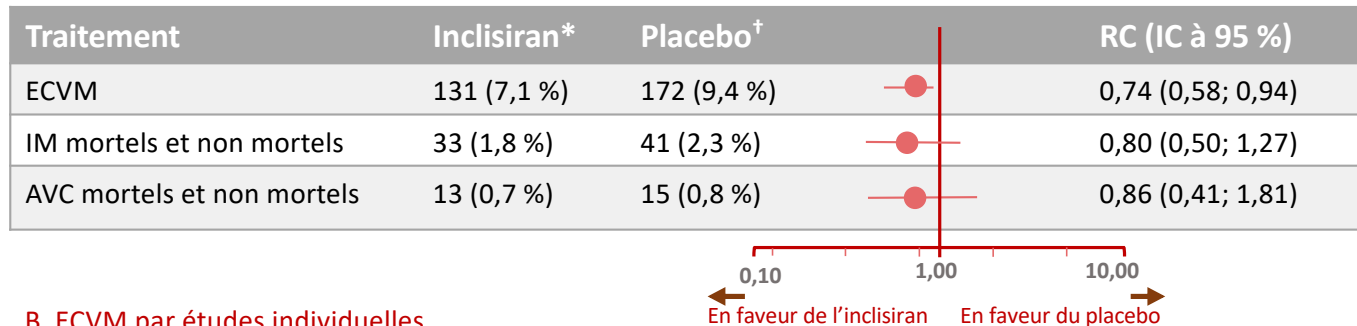
ORION-3 : EIST fréquents selon le terme préférentiel (≥ 5 % dans l'un ou l'autre des groupes de traitement)

	Groupe inclisiran seulement (N = 284) n (%)	Groupe de substitution (N = 87) N (%)
Rhinopharyngite	55 (19,4)	13 (14,9)
Hypertension	42 (14,8)	17 (19,5)
Arthralgie	40 (14,1)	10 (11,5)
Infection des voies urinaires	37 (13,0)	7 (8,0)
Grippe	36 (12,7)	10 (11,5)
Diabète [†]	32 (11,3)	6 (6,9)
Dorsalgie	28 (9,9)	13 (14,9)
Dyspnée	25 (8,8)	5 (5,7)
Extrémités douloureuses	25 (8,8)	6 (6,9)
Sensation vertigineuse	24 (8,5)	5 (5,7)
Chute	24 (8,5)	3 (3,4)
Myalgie	24 (8,5)	3 (3,4)
Infections des voies aériennes supérieures	24 (8,5)	5 (5,7)
Fatigue	23 (8,1)	10 (11,5)
Toux	22 (7,7)	5 (5,7)
Angine de poitrine	21 (7,4)	6 (6,9)
Céphalée	21 (7,4)	7 (8,0)
Arthrose	20 (7,0)	6 (6,9)

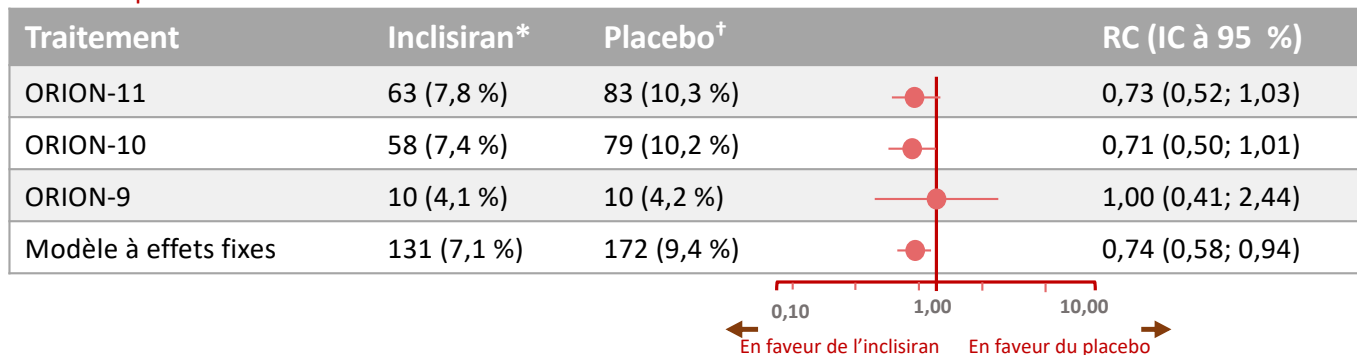
* EIST après la visite du jour 360 / après la substitution avec l'inclisiran. † Tous les EIST (incluant les deux termes préférentiels liés au diabète) ont été codés sur la base d'information fournie par les chercheurs et conformément à la norme de terminologie de MedDRA. Dans le groupe inclisiran seulement, les données ont été analysées dans la population de l'analyse de l'innocuité. Dans le groupe de substitution, les données ont été analysées dans la population de l'analyse de l'innocuité qui est passée à l'inclisiran. Les termes préférentiels sont donnés selon l'ordre de leur fréquence dans le groupe inclisiran seulement.
EIST : événements indésirables survenus en cours de traitement

Inclisiran et événements CV : analyse à l'échelle des patients des essais de phase III

A. Résumé des effets des ECVM, des IM mortels et non mortels et des AVC non mortels



B. ECVM par études individuelles



Méta-analyse à effets fixes de la population de l'analyse de l'innocuité :
(A) événements cardiovasculaires indésirables majeurs, AVC mortels et non mortels

En cours : plan de l'étude de prolongation ORION-4

Essai de phase IIIb, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo visant à évaluer l'effet de l'inclisiran sur les issues cliniques chez des participants atteints d'une MCVA¹

- ❑ Âge ≥ 55 ans
- ❑ Sujets atteints d'une MCVA préexistante

Répartition
aléatoire 1:1
(N = 15 000)

Placebo
300 mg s.-c.,
3 mois, puis tous les 6 mois

Inclisiran
300 mg s.-c.,
3 mois, puis tous les 6 mois

Durée médiane du suivi :
5 ans

Date de début réelle :
30 octobre 2018

**Date estimée des premiers
résultats :**
Juillet 2026

Critère d'évaluation principal

Temps écoulé avant la 1^{re} survenue d'une des 4 composantes des ECVm :

- ✓ Décès par coronaropathie
- ✓ Infarctus du myocarde
- ✓ AVC ischémique mortel ou non mortel
- ✓ Revascularisation coronarienne en urgence

Critères d'évaluation secondaires

Temps écoulé avant la 1^{re} survenue de :

- ✓ Issue composée des décès par coronaropathie ou des IM
- ✓ Décès d'origine CV



En cours : plan de l'étude VICTORION-2 Prevent

Essai multicentrique de phase III, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo visant à évaluer l'effet de l'inclisiran sur les ECVM chez des participants atteints d'une maladie CV établie¹

- ✓ Âge ≥ 40 ans
- ✓ Sujets atteints d'une maladie CV établie
- ✓ C-LDL à jeun ≥ 1,8 mmol/L à la visite de sélection
- ✓ Traitement hypolipidémiant stable et bien toléré*

Répartition aléatoire 1:1
(N = 15 000)

Placebo
300 mg s.-c.,
Jour 1, mois 3 (jour 90) puis tous les
6 mois par la suite

Inclisiran
300 mg s.-c.,
Jour 1, mois 3 (jour 90) puis tous les
6 mois par la suite

Durée médiane du suivi :
6 ans

Date de début réelle :
23 novembre 2021

Date estimée des premiers
résultats :
4 janvier 2027

Critère d'évaluation principal

- ✓ Temps écoulé avant la 1^{re} survenue d'une des 3 composantes des ECVM : décès d'origine CV; IM non mortel et AVC ischémique non mortel

Critères d'évaluation secondaires

Temps écoulé avant la 1^{re} survenue de :

- Décès d'origine CV
- ECVM en 4 points : composés des décès d'origine CV, des IM non mortels, des AVC ischémiques non mortels et des revascularisations coronariennes en urgence
- Mortalité toutes causes confondues

* À la visite de sélection, les sujets doivent suivre un traitement hypolipidémiant stable (≥ 4 semaines) et bien toléré (avec ou sans ézetimibe) qui doit comprendre un traitement par statine à forte intensité par l'atorvastatine ≥ 40 mg 1 f.p.j. ou la rosuvastatine ≥ 20 mg 1 f.p.j.

Messages clés

1. Les patients en prévention secondaire doivent bénéficier d'une réduction intensive du C-LDL au moyen d'un traitement par statines de haute intensité ou à la dose maximale tolérée;
2. Plus bas est le C-LDL sous traitement, plus importante est la réduction des événements CV;
3. L'utilisation des inhibiteurs de PCSK9 permet une réduction rapide et efficace du C-LDL et contribue à une amélioration significative des résultats CV;
4. Une statine à haute intensité avec ou sans inhibiteur de PCSK9 est associée à une stabilisation ou une réduction des plaques d'athérosclérose, proportionnelle à l'intensité du C-LDL atteint sous traitement;
5. L'inclisiran diminue efficacement la synthèse intracellulaire de PCSK9. Des études de M&M d'envergures sont en cours.

Conclusion