

Application clinique de l'icosapent éthyl

Luc Trudeau, MD, FRCPC

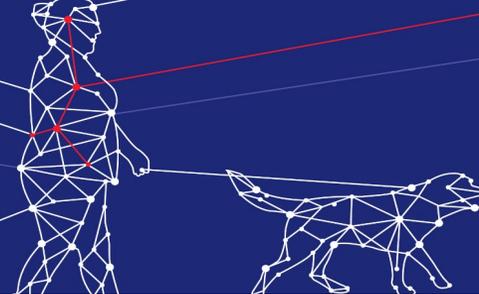
Interniste

Clinique de prévention cardiovasculaire

Hôpital général juif

Professeur-adjoint de Médecine

Université McGill



Divulgation de conflits d'intérêts potentiels

- Conférencier: Amgen, Sanofi, Boehringer-Ingelheim, Novartis, Servier, Bayer, Bristol-Myers-Squibb, HLS Therapeutics
- Comité aviséur: Bayer, Amgen, Aspen, HLS Therapeutics, Janssen, Eli Lilly
- Recherche: Bayer, Novartis, Idorsia



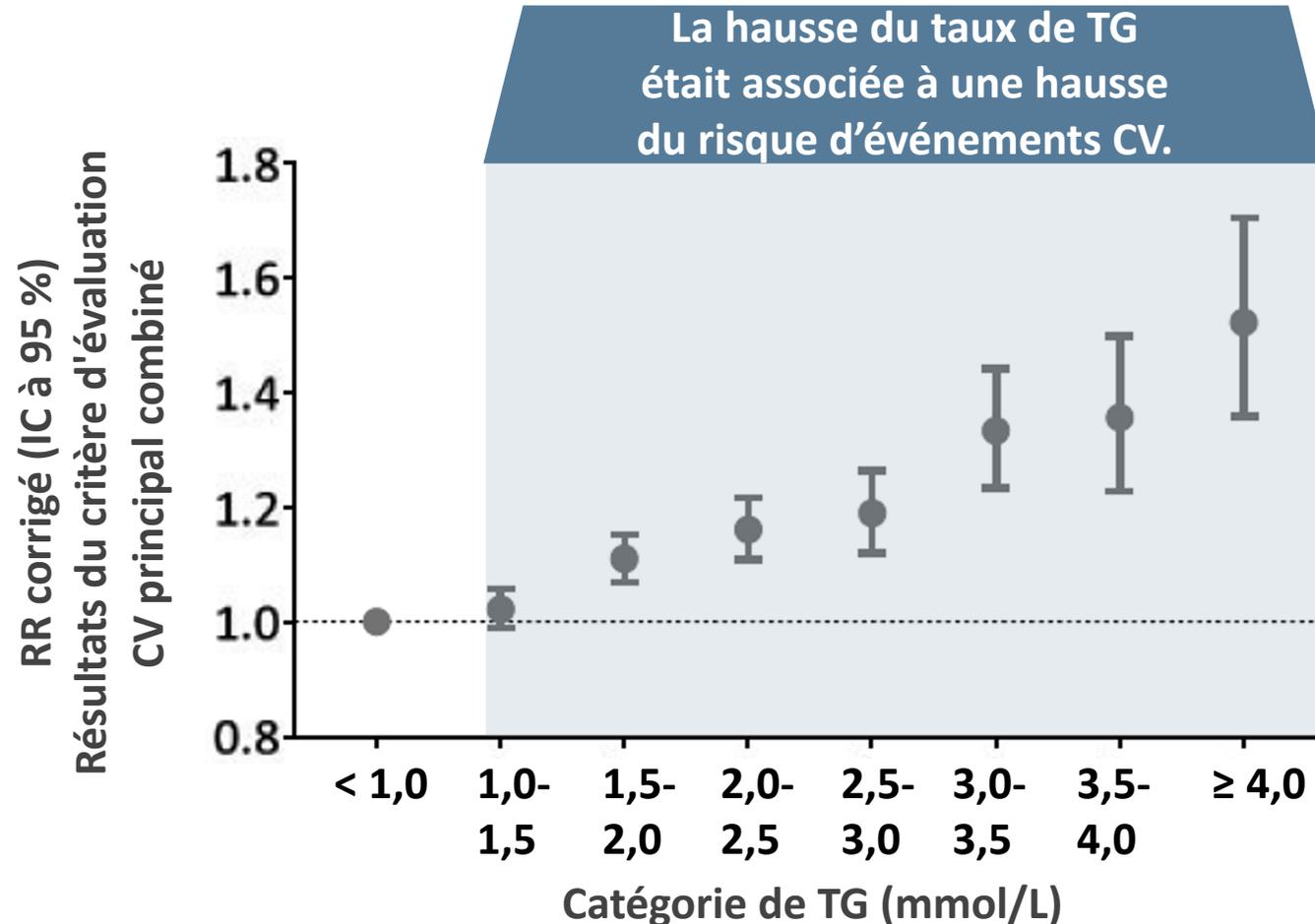
Objectifs

- Identifier les populations ciblées
- Réviser des exemples de cas cliniques

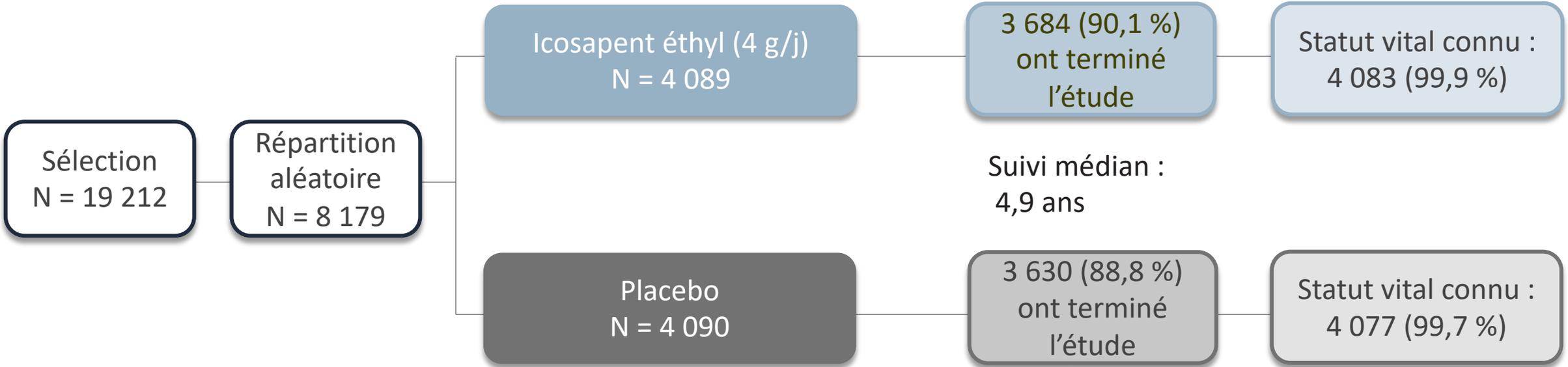
Étude CANHEART ASCVD : données de vie réelle de patients de l'Ontario



CANHEART ASCVD : étude de cohorte menée chez 196 717 patients atteints de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie (prévention secondaire) en Ontario et portant sur le risque d'événement CV en contexte de vie réelle (suivi moyen de 2,9 ans)



REDUCE-IT : essai comparatif avec placebo, multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et axé sur les événements





Cohortes de prévention		
Secondaire	<p>≥ 45 ans avec :</p> <ul style="list-style-type: none">• MCV établie (coronaropathie, MCV ou MAP documentée)	<ul style="list-style-type: none">• Taux de TG à jeun ≥ 1,52 mmol/L et < 5,63 mmol/L^a• C-LDL > 1,06 mmol/L et ≤ 2,59 mmol/L et traitement stable par une statine (± ézétimibe) pendant ≥ 4 semaines avant les mesures de qualification à la répartition aléatoire
Primaire	<p>≥ 50 ans avec :</p> <ul style="list-style-type: none">• Diabète• ≥ 1 facteur de risque additionnel de MCV	

^a À cause de la variabilité du taux de TG, le protocole initial comprenait une marge de tolérance de 10 %, ce qui a permis à des patients d'être inscrits avec un taux de TG ≥ 1,52 mmol/L. En mai 2013, le protocole a été modifié pour que la plage du taux de TG accepté soit de 1,69 mmol/L à 2,25 mmol/L, sans marge de tolérance.

MAP, maladie artérielle périphérique; MCV, maladie cardiovasculaire.

Bhatt DL et coll. *N Engl J Med.* 2019;380:11-22.



- Un ou plusieurs des éléments suivants :
 - 1. Coronaropathie documentée**
 - Coronaropathie touchant de multiples vaisseaux ($\geq 50\%$ de sténose dans ≥ 2 artères coronaires épicaudiques majeures, avec ou sans antécédent de revascularisation)
 - Antécédent d'IM
 - Hospitalisation en raison d'un syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST à haut risque, avec déviation du segment ST ou présence de biomarqueurs
 - 2. Maladie cérébrovasculaire ou carotidienne documentée**
 - Antécédent d'AVC ischémique
 - Maladie carotidienne symptomatique avec $\geq 50\%$ de sténose de l'artère carotide
 - Maladie carotidienne asymptomatique avec $\geq 70\%$ de sténose de l'artère carotide
 - Antécédent de revascularisation carotidienne
 - 3. Maladie artérielle périphérique documentée**
 - Indice de pression systolique cheville/bras $< 0,9$ avec symptômes de claudication intermittente
 - Antécédent d'intervention aorto-iliaque ou artérielle périphérique

Critères d'inclusion de REDUCE-IT : cohorte de prévention primaire



1. **Diabète nécessitant une médication ET**
 2. **Âge \geq 50 ans ET**
 3. **\geq 1 facteur de risque additionnel de MCV**
 - Âge \geq 55 ans chez les hommes et \geq 65 ans chez les femmes
 - Fumeur actuel ou ayant cessé de fumer dans les 3 derniers mois
 - Hypertension (TA systolique \geq 140 mm de Hg OU TA diastolique \geq 90 mm de Hg) ou prise d'antihypertenseurs
 - C-HDL \leq 1,03 mmol/L chez les hommes ou \leq 1,29 mmol/L chez les femmes
 - hsCRP $>$ 3,00 mg/L
 - Dysfonctionnement rénal : clairance de la créatinine $>$ 30 et $<$ 60 mL/min
 - Rétinopathie
 - Microalbuminurie ou macroalbuminurie
 - Indice de pression systolique cheville/bras $<$ 0,9 sans symptômes de claudication intermittente
-
- **Les patients atteints de diabète et de MCV sont inclus dans la cohorte de prévention secondaire.**

REDUCE-IT : caractéristiques initiales clés

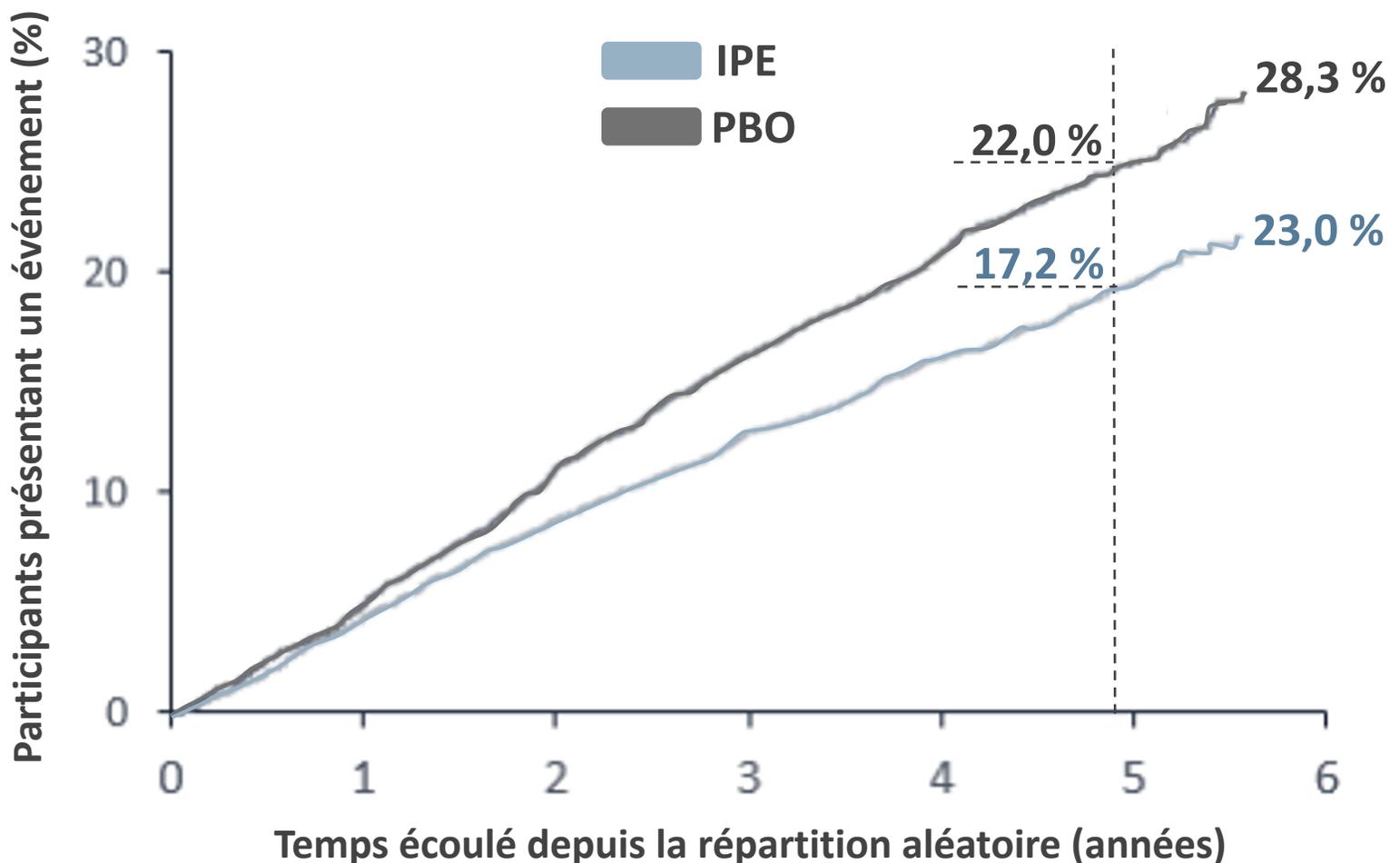


	Icosapent éthyl (n = 4 089)	Placebo (n = 4 090)
Âge (ans), médiane (Q1 – Q3)	64,0 (57,0 – 69,0)	64,0 (57,0 – 69,0)
Femmes, %	28,4	29,2
Non-Blancs, %	9,7	9,8
Occidentaux, %	71,1	71,0
Catégorie de risque cardiovasculaire, %		
Cohorte de prévention secondaire	70,7	70,7
Cohorte de prévention primaire	29,3	29,3
Prise d'ézétimibe, %	6,4	6,4
Force de la statine, %		
Faible	6,2	6,5
Modérée	61,9	63,0
Élevée	31,5	30,0
Diabète de type 2, %	57,9	57,8



REDUCE-IT : critère d'évaluation principal

Incidence cumulative des événements CV



Critère d'évaluation principal
EICM à 5 points^a
(suivi médian : 4,9 ans)

25 %
RRR

NNT = 21

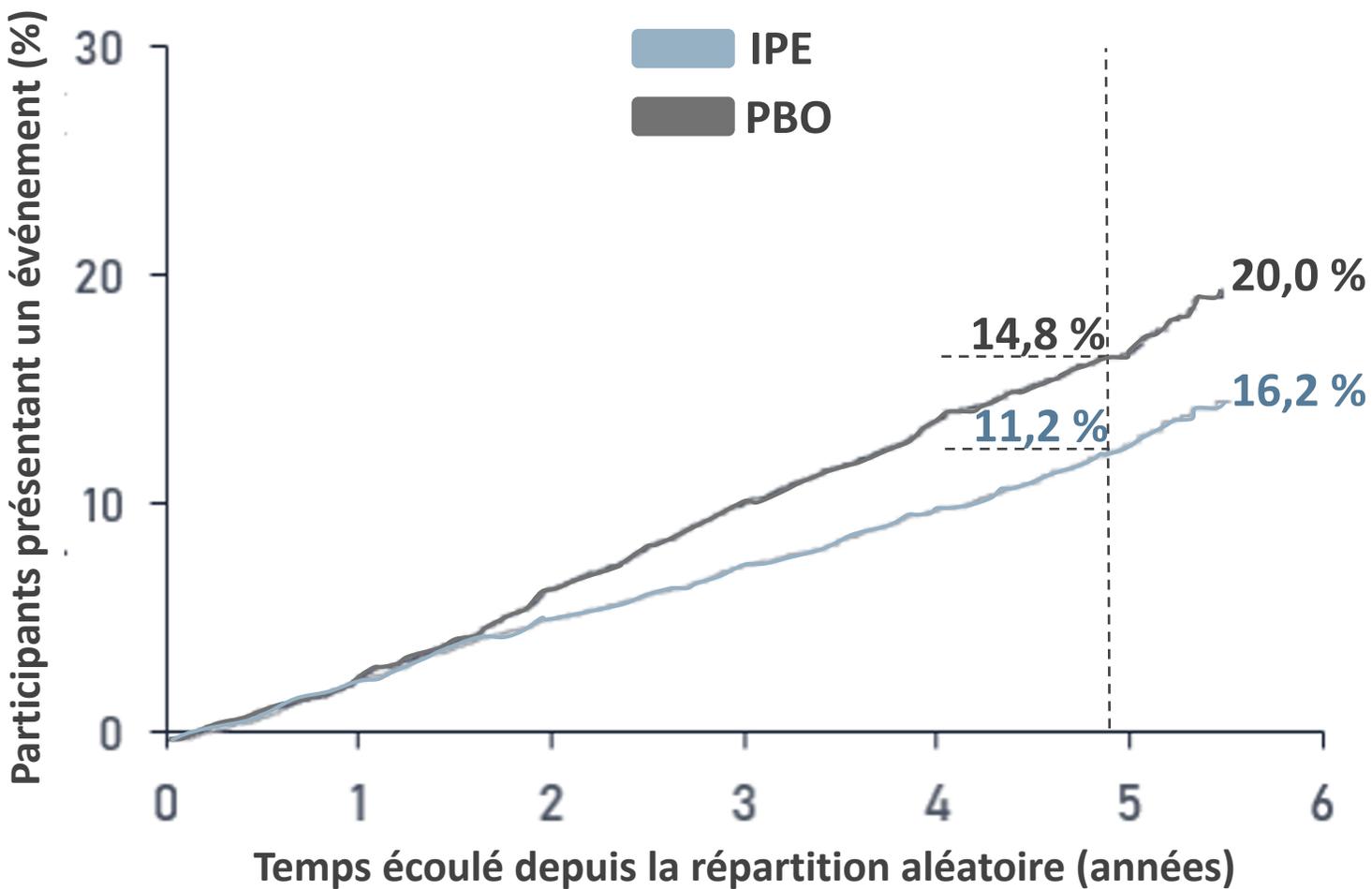
RR = 0,75
(IC à 95 % : 0,68 à 0,83)
RRA : 4,8 %
p = 0,00000001

^a EICM à 5 points : décès d'origine CV, IM non mortel, AVC non mortel, revascularisation coronarienne, hospitalisations due à une angine instable.
CV, cardiovasculaire; IC, intervalle de confiance; NNT, nombre de sujets à traiter; RR, rapport de risque; RRA, réduction du risque absolu; RRR, réduction du risque relatif.
Adapté de Bhatt DL et coll. *N Engl J Med.* 2019;380:11-22.



REDUCE-IT : critère d'évaluation secondaire clé

Incidence cumulative des événements CV



Critère d'évaluation secondaire
EICM à 3 points^a
(suivi médian : 4,9 ans)

26 %
RRR

NNT = 28

RR = 0,74
(IC à 95 % : 0,65 à 0,83)

RRA : 3,6 %
p = 0,0000006

^a EICM à 3 points : décès d'origine CV, IM non mortel, AVC non mortel.
CV, cardiovasculaire; IC, intervalle de confiance; NNT, nombre de sujets à traiter; RR, rapport de risque; RRA, réduction du risque absolu; RRR, réduction du risque relatif.
Adapté de Bhatt DL et coll. *N Engl J Med.* 2019;380:11-22.



REDUCE-IT : critère d'évaluation secondaire clé par sous-groupes

Critère d'évaluation/sous-groupe	RR (IC à 95 %)	IPE n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR (IC à 95 %)	p
Catégorie de risque					
Cohorte de prévention secondaire	■	361/2 892 (12,5)	489/2 893 (16,9)	0,72 (0,63 à 0,82)	0,41
Cohorte de prévention primaire	■	98/1 197 (8,2)	117/1 197 (9,8)	0,81 (0,62 à 1,06)	

Critère d'évaluation/sous-groupe	RR (IC à 95 %)	IPE n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR (IC à 95 %)	p
Catégorie de risque					0,41
Cohorte de prévention secondaire	■	361/2 892 (12,5 %)	489/2 893 (16,9 %)	0,72 (0,63 à 0,82)	0,41
Cohorte de prévention primaire	■	98/1 197 (8,2 %)	117/1 197 (9,8 %)	0,81 (0,62 à 1,06)	

Diabète au départ					
Oui	■	286/2 394 (11,9)	391/2 393 (16,3)	0,70 (0,60 à 0,81)	0,29
Non	■	173/1 695 (10,2)	215/1 694 (12,7)	0,80 (0,65 à 0,98)	
TG au départ (≥ 2,26 mmol/L ou < 2,26 mmol/L)					
TG ≥ 2,26 mmol/L	■	290/2 481 (11,7)	371/2 469 (15,0)	0,75 (0,65 à 0,88)	0,62
TG < 2,26 mmol/L	■	169/1 605 (10,5)	235/1 620 (14,5)	0,71 (0,58 à 0,86)	
TG au départ (≥ 1,69 mmol/L ou < 1,69 mmol/L)					
TG ≥ 1,69 mmol/L	■	421/3 674 (11,5)	546/3 660 (14,9)	0,74 (0,65 à 0,84)	0,68
TG < 1,69 mmol/L	■	38/412 (9,2)	60/429 (14,0)	0,66 (0,44 à 0,99)	





REDUCE-IT : critère d'évaluation secondaire clé par sous-groupes

Critère d'évaluation/sous-groupe	RR (IC à 95 %)	IPE n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR (IC à 95 %)	p
Catégorie de risque					
Cohorte de prévention secondaire		361/2 892 (12,5)	489/2 893 (16,9)	0,72 (0,63 à 0,82)	0,41
Cohorte de prévention primaire		98/1197 (8,2)	117/1 197 (9,8)	0,81 (0,62 à 1,06)	
Sexe					
Hommes		353/2 927 (12,1)	474/2 895 (16,4)	0,72 (0,62 à 0,82)	0,44
Femmes		106/1 162 (9,1)	132/1 195 (11,0)	0,80 (0,62 à 1,03)	

Critère d'évaluation/sous-groupe	RR (IC à 95 %)	IPE n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR (IC à 95 %)	p
Sexe					
Hommes		353/2 927 (12,1 %)	474/2 895 (16,4 %)	0,72 (0,62 à 0,82)	0,44
Femmes		106/1 162 (9,1 %)	132/1 195 (11,0 %)	0,80 (0,62 à 1,03)	

TG au départ (≥ 2,26 mmol/L ou < 2,26 mmol/L)					
TG ≥ 2,26 mmol/L		290/2 481 (11,7)	371/2 469 (15,0)	0,75 (0,65 à 0,88)	0,62
TG < 2,26 mmol/L		169/1 605 (10,5)	235/1 620 (14,5)	0,71 (0,58 à 0,86)	
TG au départ (≥ 1,69 mmol/L ou < 1,69 mmol/L)					
TG ≥ 1,69 mmol/L		421/3 674 (11,5)	546/3 660 (14,9)	0,74 (0,65 à 0,84)	0,68
TG < 1,69 mmol/L		38/412 (9,2)	60/429 (14,0)	0,66 (0,44 à 0,99)	





REDUCE-IT : critère d'évaluation secondaire clé par sous-groupes

Critère d'évaluation/sous-groupe	RR (IC à 95 %)	IPE n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR (IC à 95 %)	p
Catégorie de risque					
Cohorte de prévention secondaire		361/2 892 (12,5)	489/2 893 (16,9)	0,72 (0,63 à 0,82)	0,41
Cohorte de prévention primaire		98/1197 (8,2)	117/1 197 (9,8)	0,81 (0,62 à 1,06)	
Sexe					
Hommes		353/2 927 (12,1)	474/2 895 (16,4)	0,72 (0,62 à 0,82)	0,44
Femmes		106/1 162 (9,1)	132/1 195 (11,0)	0,80 (0,62 à 1,03)	
É.-U. ou ailleurs qu'aux É.-U.					
É.-U.		187/1 548 (12,1)	266/1 598 (16,6)	0,69 (0,57 à 0,83)	0,38
Ailleurs qu'aux É.-U.		272/2 541 (10,7)	340/2 492 (13,6)	0,77 (0,66 à 0,91)	

Critère d'évaluation/sous-groupe	RR (IC à 95 %)	IPE n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR (IC à 95 %)	p
É.-U. ou ailleurs qu'aux É.-U.					0,38
É.-U.		187/1 548 (12,1 %)	266/1 598 (16,6 %)	0,69 (0,57 à 0,83)	
Ailleurs qu'aux É.-U.		272/2 541 (10,7 %)	340/2 492 (13,6 %)	0,77 (0,66 à 0,91)	

TG au départ (≥ 1,69 mmol/L ou < 1,69 mmol/L)	RR (IC à 95 %)	IPE n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR (IC à 95 %)	p
TG ≥ 1,69 mmol/L		421/3 674 (11,5)	546/3 660 (14,9)	0,74 (0,65 à 0,84)	0,68
TG < 1,69 mmol/L		38/412 (9,2)	60/429 (14,0)	0,66 (0,44 à 0,99)	

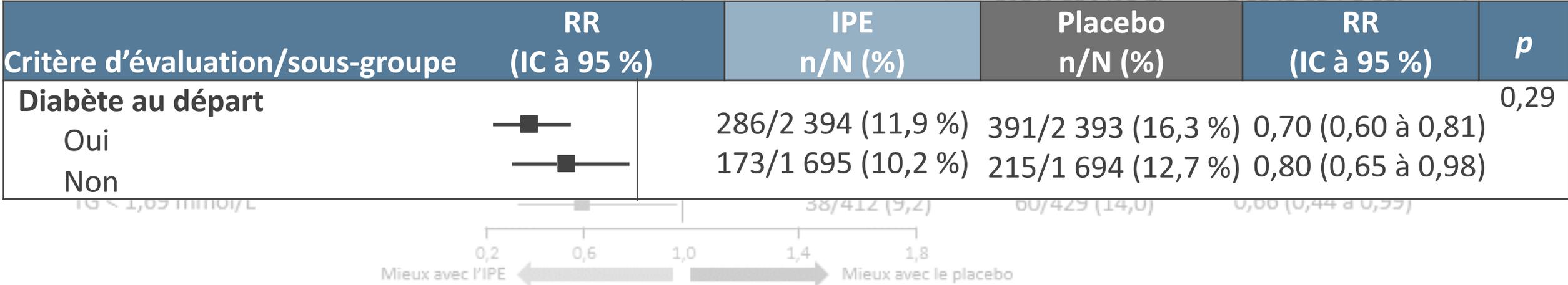
0,2 0,6 1,0 1,4 1,8
 ← Mieux avec l'IPE Mieux avec le placebo →

Adapté de Bhatt DL et coll. *N Engl J Med.* 2019;380:11-22.



REDUCE-IT : critère d'évaluation secondaire clé par sous-groupes

Critère d'évaluation/sous-groupe	RR (IC à 95 %)	IPE n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR (IC à 95 %)	p
Catégorie de risque					
Cohorte de prévention secondaire		361/2 892 (12,5)	489/2 893 (16,9)	0,72 (0,63 à 0,82)	0,41
Cohorte de prévention primaire		98/1197 (8,2)	117/1 197 (9,8)	0,81 (0,62 à 1,06)	
Sexe					
Hommes		353/2 927 (12,1)	474/2 895 (16,4)	0,72 (0,62 à 0,82)	0,44
Femmes		106/1 162 (9,1)	132/1 195 (11,0)	0,80 (0,62 à 1,03)	
É.-U. ou ailleurs qu'aux É.-U.					
É.-U.		187/1 548 (12,1)	266/1 598 (16,6)	0,69 (0,57 à 0,83)	0,38
Ailleurs qu'aux É.-U.		272/2 541 (10,7)	340/2 492 (13,6)	0,77 (0,66 à 0,91)	
Diabète au départ					
Oui		286/2 394 (11,9)	391/2 393 (16,3)	0,70 (0,60 à 0,81)	0,29



Adapté de Bhatt DL et coll. *N Engl J Med.* 2019;380:11-22.



REDUCE-IT : critère d'évaluation secondaire clé par sous-groupes

Critère d'évaluation/sous-groupe	RR (IC à 95 %)	IPE n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR (IC à 95 %)	p
Catégorie de risque					
Cohorte de prévention secondaire		361/2 892 (12,5)	489/2 893 (16,9)	0,72 (0,63 à 0,82)	0,41
Cohorte de prévention primaire		98/1197 (8,2)	117/1 197 (9,8)	0,81 (0,62 à 1,06)	
Sexe					
Hommes		353/2 927 (12,1)	474/2 895 (16,4)	0,72 (0,62 à 0,82)	0,44
Femmes		106/1 162 (9,1)	132/1 195 (11,0)	0,80 (0,62 à 1,03)	
É.-U. ou ailleurs qu'aux É.-U.					
É.-U.		187/1 548 (12,1)	266/1 598 (16,6)	0,69 (0,57 à 0,83)	0,38
Ailleurs qu'aux É.-U.		272/2 541 (10,7)	340/2 492 (13,6)	0,77 (0,66 à 0,91)	
Diabète au départ					
Oui		286/2 394 (11,9)	391/2 393 (16,3)	0,70 (0,60 à 0,81)	0,29
Non		173/1 695 (10,2)	215/1 694 (12,7)	0,80 (0,65 à 0,98)	

Critère d'évaluation/sous-groupe	RR (IC à 95 %)	IPE n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR (IC à 95 %)	p
TG au départ ($\geq 2,26$ mmol/L ou $< 2,26$ mmol/L)					0,62
TG $\geq 2,26$ mmol/L		290/2 481 (11,7 %)	371/2 469 (15,0 %)	0,75 (0,65 à 0,88)	
TG $< 2,26$ mmol/L		169/1 605 (10,5 %)	235/1 620 (14,5 %)	0,71 (0,58 à 0,86)	

0,2 ← 0,6 1,0 1,4 1,8 →
 Meilleur avec l'IPE ← Meilleur avec le placebo

Adapté de Bhatt DL et coll. *N Engl J Med.* 2019;380:11-22.



REDUCE-IT : critère d'évaluation secondaire clé par sous-groupes

Critère d'évaluation/sous-groupe	RR (IC à 95 %)	IPE n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR (IC à 95 %)	p
Catégorie de risque					
Cohorte de prévention secondaire		361/2 892 (12,5)	489/2 893 (16,9)	0,72 (0,63 à 0,82)	0,41
Cohorte de prévention primaire		98/1197 (8,2)	117/1 197 (9,8)	0,81 (0,62 à 1,06)	
Sexe					
Hommes		353/2 927 (12,1)	474/2 895 (16,4)	0,72 (0,62 à 0,82)	0,44
Femmes		106/1 162 (9,1)	132/1 195 (11,0)	0,80 (0,62 à 1,03)	
É.-U. ou ailleurs qu'aux É.-U.					
É.-U.		187/1 548 (12,1)	266/1 598 (16,6)	0,69 (0,57 à 0,83)	0,38
Ailleurs qu'aux É.-U.		272/2 541 (10,7)	340/2 492 (13,6)	0,77 (0,66 à 0,91)	
Diabète au départ					
Oui		286/2 394 (11,9)	391/2 393 (16,3)	0,70 (0,60 à 0,81)	0,29
Non		173/1 695 (10,2)	215/1 694 (12,7)	0,80 (0,65 à 0,98)	
TG au départ (≥ 2,26 mmol/L ou < 2,26 mmol/L)					
TG ≥ 2,26 mmol/L		290/2 481 (11,7)	371/2 469 (15,0)	0,75 (0,65 à 0,88)	0,62

Critère d'évaluation/sous-groupe	RR (IC à 95 %)	IPE n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR (IC à 95 %)	p
TG au départ (≥ 1,69 mmol/L ou < 1,69 mmol/L)					0,68
TG ≥ 1,69 mmol/L		421/3 674 (11,5 %)	546/3 660 (14,9 %)	0,74 (0,65 à 0,84)	
TG < 1,69 mmol/L		38/412 (9,2 %)	60/429 (14,0 %)	0,66 (0,44 à 0,99)	

Adapté de Bhatt DL et coll. *N Engl J Med.* 2019;380:11-22.



EISPT	Icosapent éthyl, % (N = 4 089)	Placebo, % (N = 4 090)	<i>p</i>
Sujets ayant présenté au moins un EISPT	81,8	81,3	0,63
EISPT grave	30,6	30,7	0,98
EISPT menant à l'arrêt du traitement	7,9	8,2	0,60
EISPT grave menant à l'arrêt du traitement	2,2	2,2	1,00
EISPT grave entraînant la mort	2,3	2,5	0,61



EISPT, Saignement	Icosapent éthyl, % (N = 4 089)	Placebo, % (N = 4 090)	<i>p</i>
Troubles de saignement	2,7	2,1	0,06
Saignement gastro-intestinal	1,5	1,1	0,15
Saignement touchant le SNC	0,3	0,2	0,42
Autre saignement	1,0	0,7	0,19

- Aucun événement hémorragique mortel n'est survenu dans les groupes.
- AVC hémorragique confirmé : aucune différence significative entre les groupes (13 avec l'IPE p/r à 10 avec le placebo; $p = 0,55$)



REDUCE-IT : EISPT (suite)

Terme préférentiel	Icosapent éthyl, % (N = 4 089)	Placebo, % (N = 4 090)	<i>p</i>
Diarrhée	9,0	11,1	0,002
Œdème périphérique	6,5	5,0	0,002
Constipation	5,4	3,6	< 0,001
Fibrillation auriculaire	5,3	3,9	0,003
Anémie	4,7	5,8	0,03
Classification par discipline médicale principale Terme préférentiel	Icosapent éthyl, % (N = 4 089)	Placebo, % (N = 4 090)	<i>p</i>
Fibrillation/flutter auriculaire confirmé ^{a,b,c,d}	3,1	2,1	0,004

^a Comprend les événements cliniques de fibrillation/flutter auriculaire confirmés par le comité responsable des critères d'évaluation clinique. ^b Valeur *p* fondée sur le test de Mantel-Haenszel stratifié. ^c Pourcentages fondés sur le nombre de sujets répartis aléatoirement dans chaque groupe de traitement de la population évaluée sur le plan de l'innocuité (N). ^d Tous les événements indésirables ont été codés à l'aide du Dictionnaire médical des affaires réglementaires (MedDRA), version 20.1.

Adapté de Bhatt DL et coll. *N Engl J Med.* 2019;380:11-22.



L'icosapent éthyl a atteint le critère d'évaluation principal (EICM à 5 points).

Critère d'évaluation principal
EICM à 5 points^a

25 %

RRR

NNT = 21

RR = 0,75

**(IC à 95 % : 0,68
à 0,83)**

$p = 0,00000001$



Résumé (suite)

L'icosapent éthyl a atteint le critère d'évaluation secondaire clé (EICM à 3 points).

Critère d'évaluation principal
EICM à 5 points^a

25 %
RRR
NNT = 21

RR = 0,75
(IC à 95 % : 0,68
à 0,83)
 $p = 0,00000001$

Critère
d'évaluation
secondaire clé
EICM à 3 points^b

26 %
RRR
NNT = 28

RR = 0,74
(IC à 95 % :
0,65 à 0,83)
 $p = 0,0000006$

Autres critères d'évaluation secondaires

IM mortel ou
non mortel

31 %
RRR

RR = 0,69
(IC à 95 % :
0,58 à 0,81)
 $p < 0,001$

AVC mortel ou
non mortel

28 %
RRR

RR = 0,72
(IC à 95 % :
0,55 à 0,93)
 $p = 0,01$

Décès
d'origine CV

20 %
RRR

RR = 0,80
(IC à 95 % :
0,66 à 0,98)
 $P = 0,03$

^a IM non mortel, AVC non mortel, décès d'origine CV, revascularisation coronarienne ou angine instable nécessitant une hospitalisation. ^b IM non mortel, AVC non mortel ou décès d'origine CV. Bhatt DL et coll. *N Engl J Med.* 2019;380:11-22.

Age distribution in REDUCE-IT trial

Parameter Statistic	Icosapent ethyl (N=4089)	Placebo (N=4090)	Overall (N=8179)	P-value ¹
Age (years) at Randomization				0.7524
Mean (SD)	63.4 (8.37)	63.4 (8.43)	63.4 (8.40)	
Min, Max	45.0, 92.0	44.0, 91.0	44.0, 92.0	
Age Group, n (%)				0.2815
<65 Years	2232 (54.6)	2184 (53.4)	4416 (54.0)	
≥65 Years	1857 (45.4)	1906 (46.6)	3763 (46.0)	

¹To assess balance between treatment groups, p-values were reported from a chi-square test for categorical variables and a t-test for continuous variables. Missing categories were excluded from any comparisons.

ENDOCRINOLOGIC AND METABOLIC DRUGS ADVISORY COMMITTEE BRIEFING DOCUMENT; NDA Number: 202057, 14 November 2019

Primary and key secondary endpoints

By age subgroup

	Icosapent ethyl n/N (%)	Placebo n/N (%)	HR (95% CI)	P-value for interaction
Primary endpoint				0.004
<65 Years	322/2232 (14.4)	460/2184 (21.1)	0.65 (0.56–0.75)	
≥65 Years	383/1857 (20.6)	441/1906 (23.1)	0.87 (0.76–1.00)	
Key secondary endpoint				0.06
<65 Years	200/2232 (9.0)	290/2184 (13.3)	0.65 (0.54–0.78)	
≥65 Years	259/1857 (13.9)	316/1906 (16.6)	0.82 (0.70–0.97)	

Primary Endpoint: CV death, nonfatal MI, nonfatal stroke, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina. Key secondary endpoint: CV death, nonfatal MI, nonfatal stroke

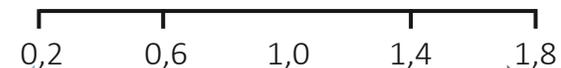
Bhatt DL et al. N Engl J Med. 2019;380:11-22

REDUCE-IT : l'analyse par sous-groupes du critère d'évaluation principal concorde avec le résultat principal

Décès d'origine CV, IM non morte, AVC non mortel, revascularisation coronarienne, angine instable



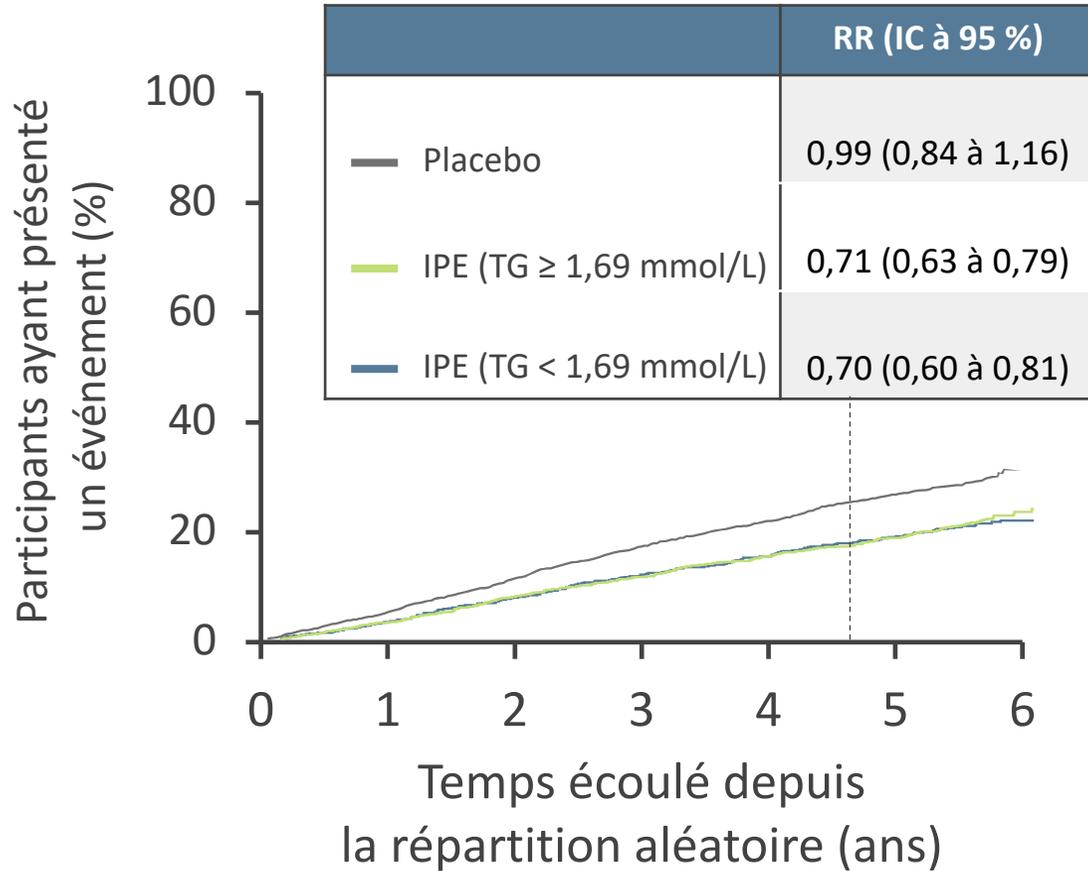
Sous-groupe	IPE	Placebo	Rapport de risque (IC à 95 %)	p pour l'interaction
	Nombre de patients ayant présenté un événement/nombre total de patients (%)			
TG au départ				0,83
≥ 1,70 mmol/L	640/3 674 (17,4)	811/3 660 (22,2)	0,75 (0,68 à 0,83)	
< 1,70 mmol/L	65/412 (15,8)	90/429 (21,0)	0,79 (0,57 à 1,09)	
TG ≥ 2,26 mmol/L et C-HDL ≤ 0,90 mmol/L au départ				0,04
Oui	149/823 (18,1)	214/794 (27,0)	0,62 (0,51 à 0,77)	
Non	554/3 258 (17,0)	687/3 293 (20,9)	0,79 (0,71 à 0,88)	
Force de la statine au départ				0,12
Élevée	232/1 290 (18,0)	310/1 226 (25,3)	0,69 (0,58 à 0,82)	
Modérée	424/2 533 (16,7)	543/2 575 (21,1)	0,76 (0,67 à 0,86)	
Faible	48/254 (18,9)	45/267 (16,9)	1,12 (0,74 à 1,69)	
C-LDL au départ (dérivé) par tiers				0,62
≤ 1,73 mmol/L	244/1 481 (16,5)	302/1 386 (21,8)	0,72 (0,61 à 0,85)	
> 1,73 à ≤ 2,17 mmol/L	248/1 347 (18,4)	307/1 364 (22,5)	0,81 (0,68 à 0,96)	
> 2,17 mmol/L	213/1 258 (16,9)	292/1 339 (21,8)	0,74 (0,62 à 0,89)	
hsCRP au départ				0,07
≤ 2 mg/L	288/1 919 (15,0)	407/1 942 (21,0)	0,68 (0,58 à 0,79)	
> 2 mg/L	417/2 167 (19,2)	494/2 147 (23,0)	0,81 (0,71 à 0,93)	



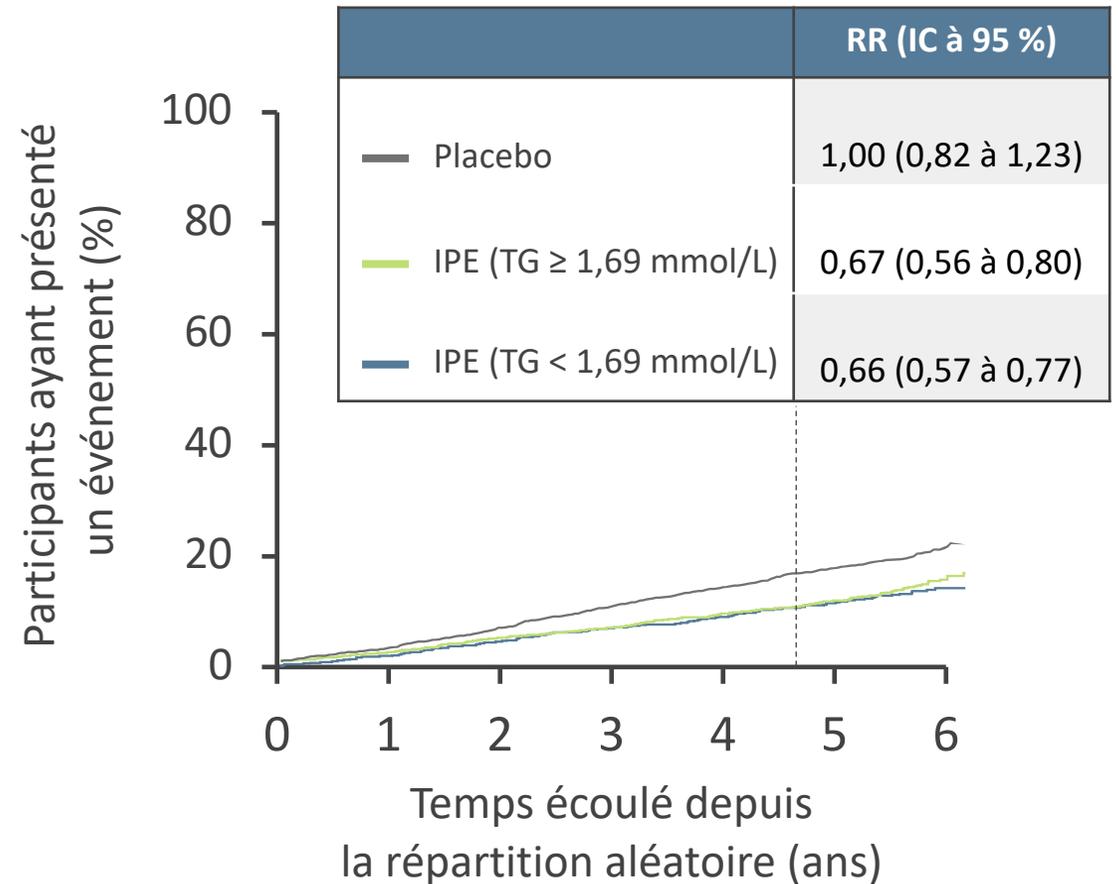
REDUCE-IT : critère d'évaluation principal selon le taux de TG après 1 an



Critère d'évaluation principal

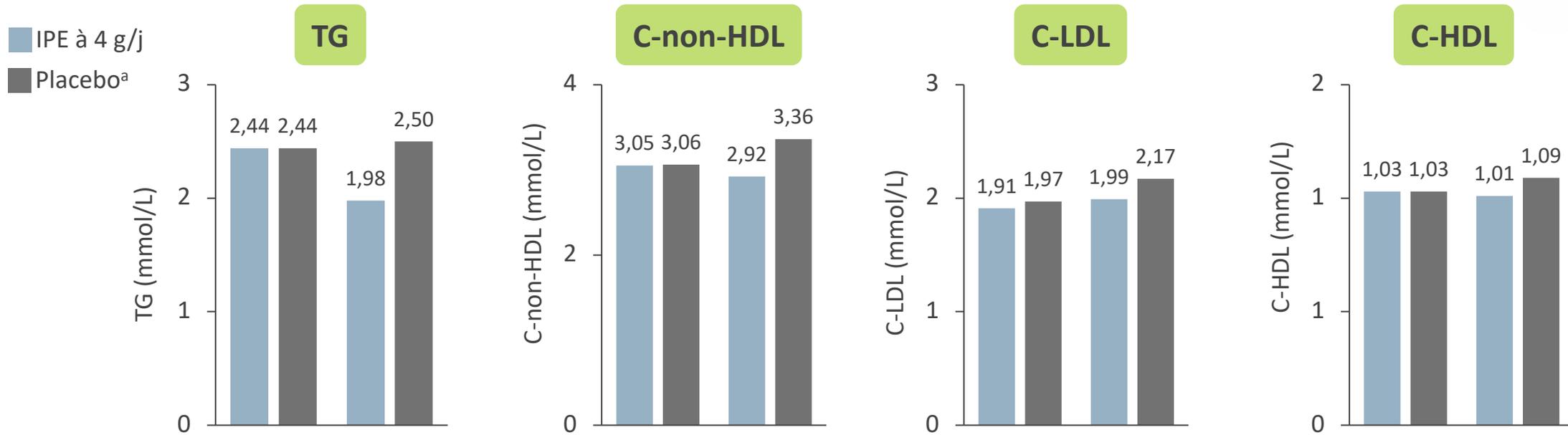


Critère d'évaluation secondaire





REDUCE-IT : effet de l'IPE sur les taux de lipides après 1 an



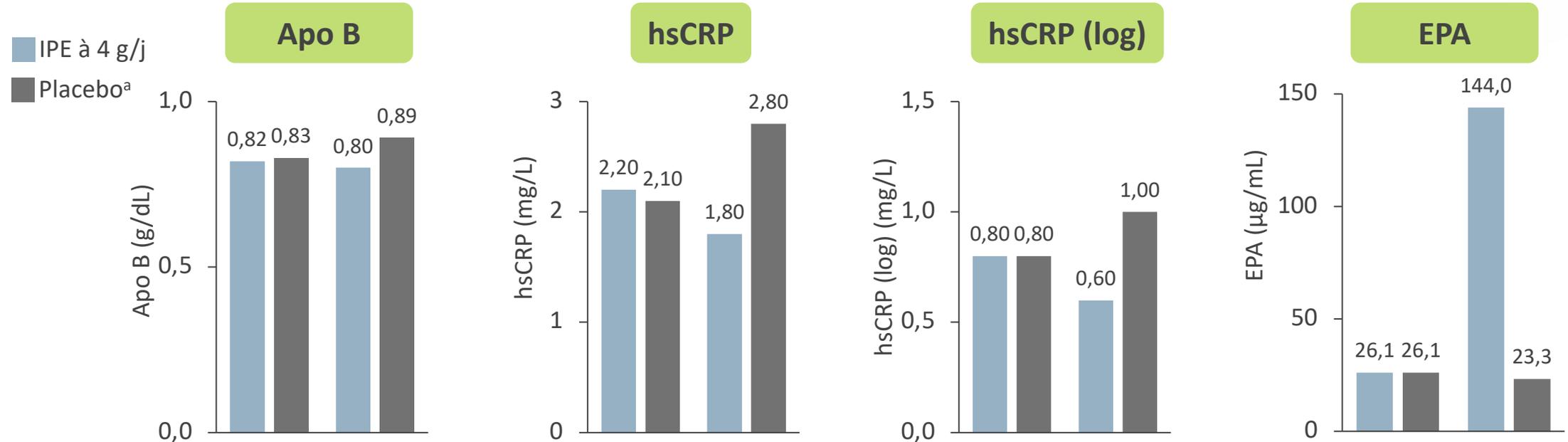
Médiane de la différence entre les groupes	Départ	Année 1						
Δ p/r au départ, %		-19,7		-13,1		-6,6		-6,3
<i>p</i>		< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001

Après un an, l'IPE prévient une hausse du C-LDL comparativement au placebo.

^a Huile minérale.
 C-HDL, cholestérol des lipoprotéines de haute densité; C-LDL, cholestérol des lipoprotéines de basse densité; IPE, icosapent éthyl; TG, triglycérides.
 Bhatt DL et coll. *N Engl J Med.* 2019;380:11-22.



REDUCE-IT : effet de l'IPE sur les biomarqueurs après 1 an et 2 ans



Médiane de la différence entre les groupes	Départ	Année 2	Départ	Année 2	Départ	Année 2	Départ	Année 1
Δ p/r au départ, %		-9,7		-39,9		-22,5		358,8
<i>p</i>		< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001

EPA: acide eicosapentaénoïque

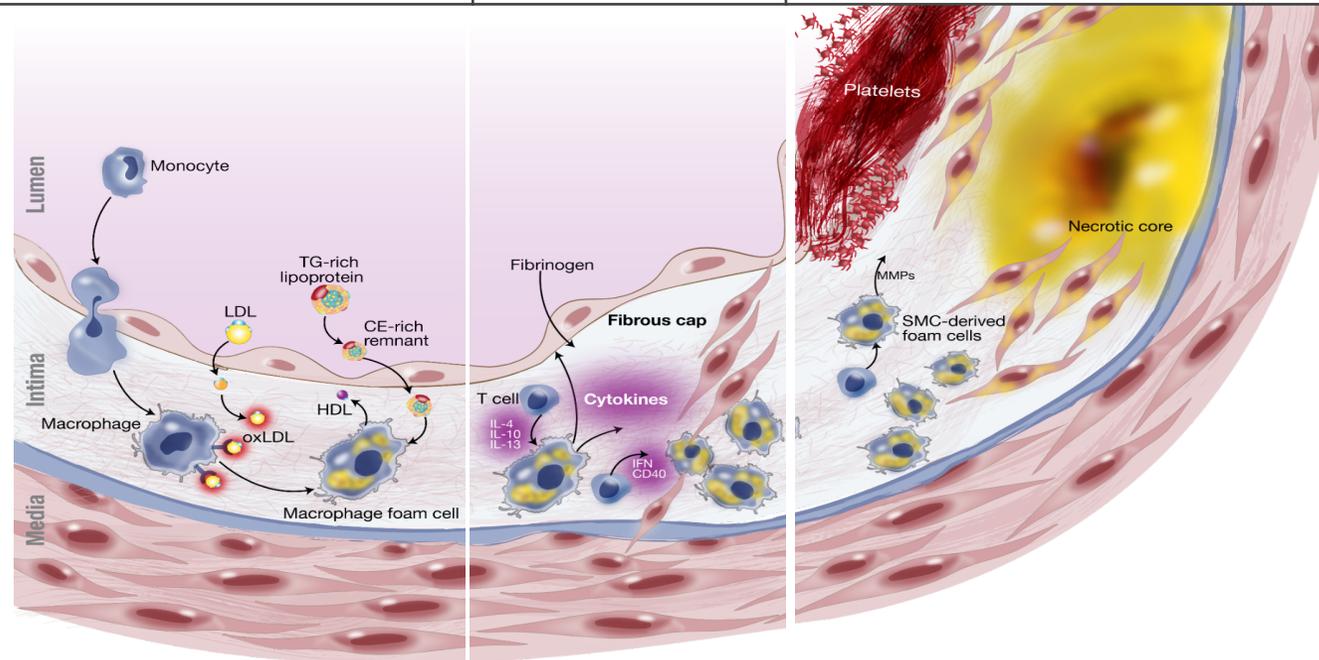
^a Huile minérale.
 Apo B, apolipoprotéine B; EPA, acide eicosapentaénoïque; hsCRP, protéine C réactive ultrasensible; IPE, icosapent éthyl.
 Bhatt DL et coll. *N Engl J Med.* 2019;380:11-22.

Ce que nous savons à propos de l'EPA



Effets de l'EPA sur l'évolution de la plaque

	Dysfonction endothéliale/ stress oxydatif	Inflammation/ croissance de la plaque	Instabilité de la plaque
Augmentation	Fonction endothéliale Biodisponibilité du NO	Rapport EPA:AA IL-10	Épaisseur de la chape fibreuse Diamètre de la lumière Stabilité de la plaque
Diminution	Domaines cristallins de cholestérol LDL oxydées Cholestérol des RLP Adhérence des monocytes Macrophages Cellules spumeuses Effets de l'EPA sur l'évolution de la plaque	IL-6 ICAM-1 hsCRP Lp-PLA2 MMP	Volume de la plaque Rigidité des artères Vulnérabilité de la plaque Thrombose Activation des plaquettes

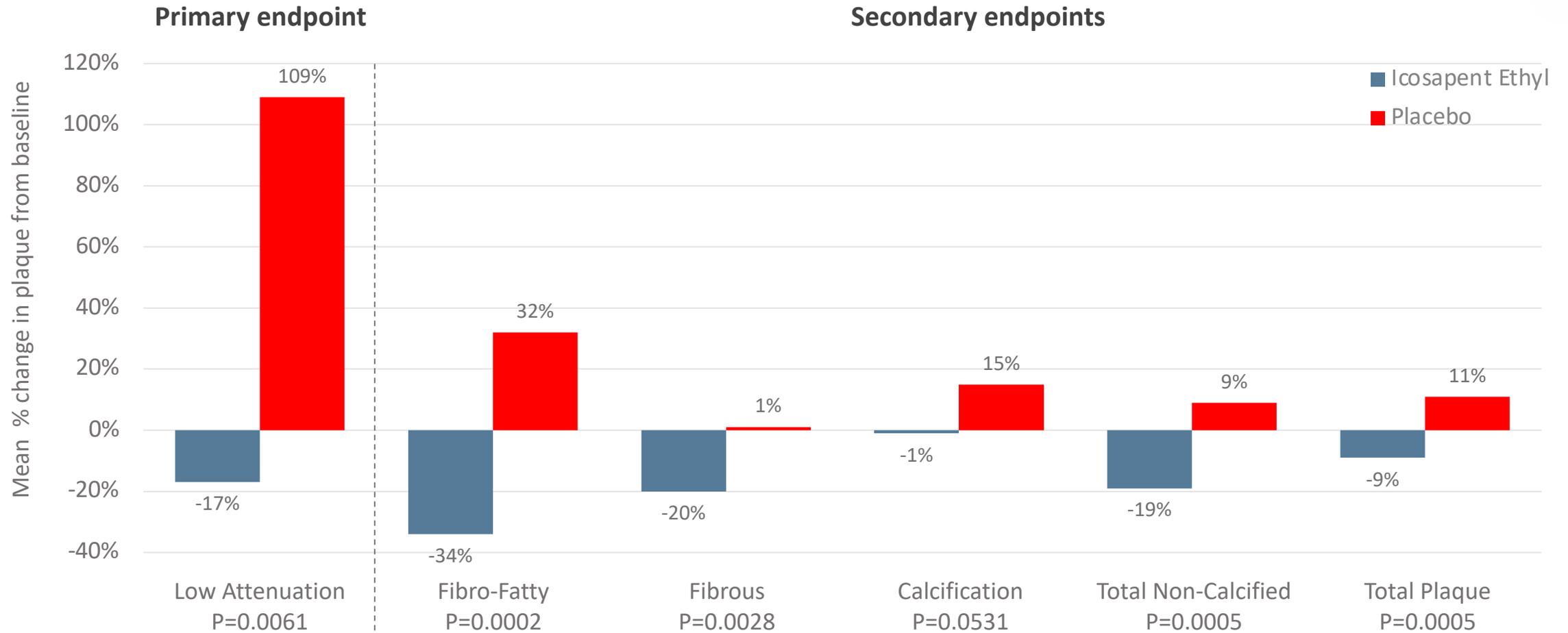


AA, acide arachidonique; EPA, acide eicosapentaénoïque; hsCRP, protéine C réactive ultrasensible; ICAM-1, molécule d'adhérence intercellulaire 1; IL, interleukine; LDL, lipoprotéine de basse densité; Lp-PLA2, phospholipase A2 associée aux lipoprotéines; MMP, métalloprotéase matricielle; NO, oxyde nitrique; RLP, particules ressemblant à des particules résiduelles.

Borow KM, et coll. *Atherosclerosis*.

2015;242(1):357-366; Ganda Om P et coll. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:330-343.

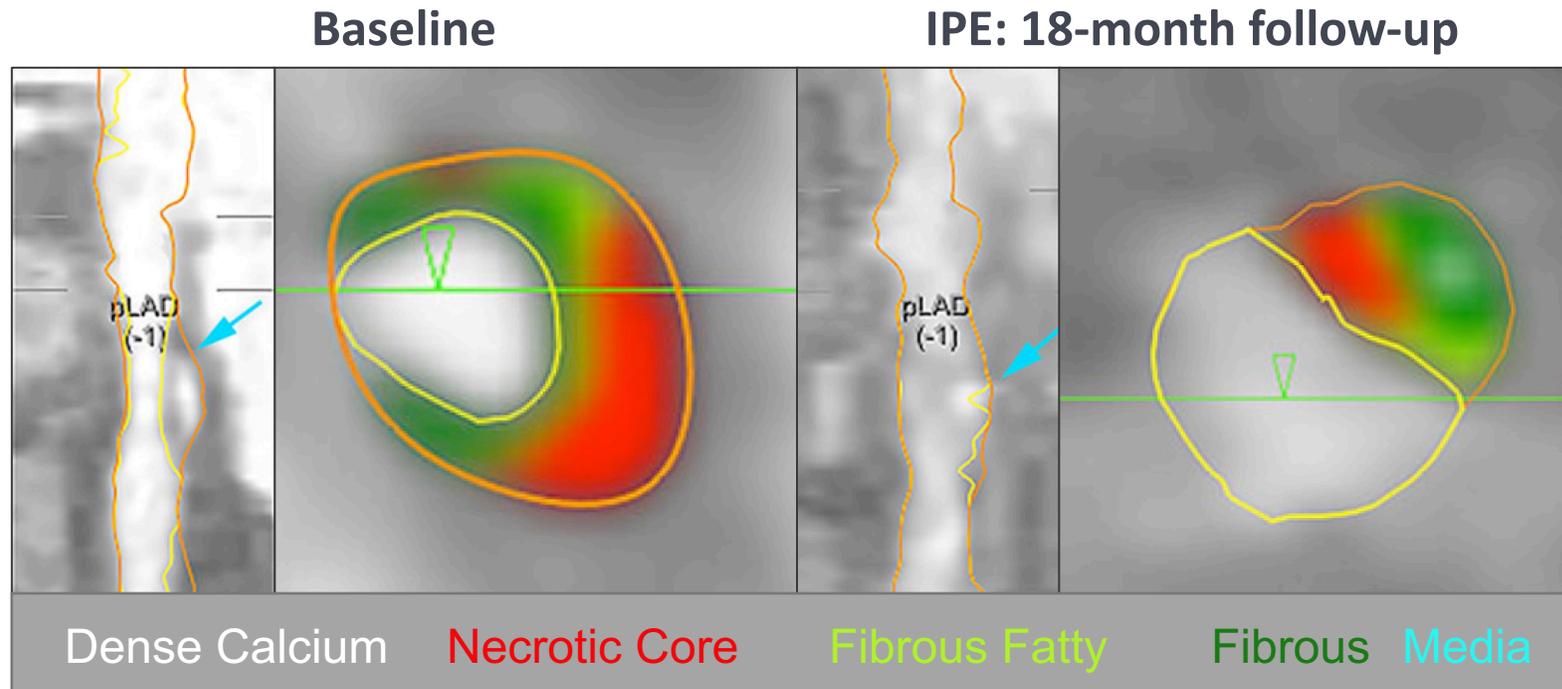
EVAPORATE Trial: Change in Plaque Quantity per Treatment Group



Univariable analysis and multiple linear regression were used to examine the change in plaque levels between the cohorts. Multivariable models were adjusted by baseline plaque, age, sex, diabetes status, hypertension, and baseline triglyceride levels

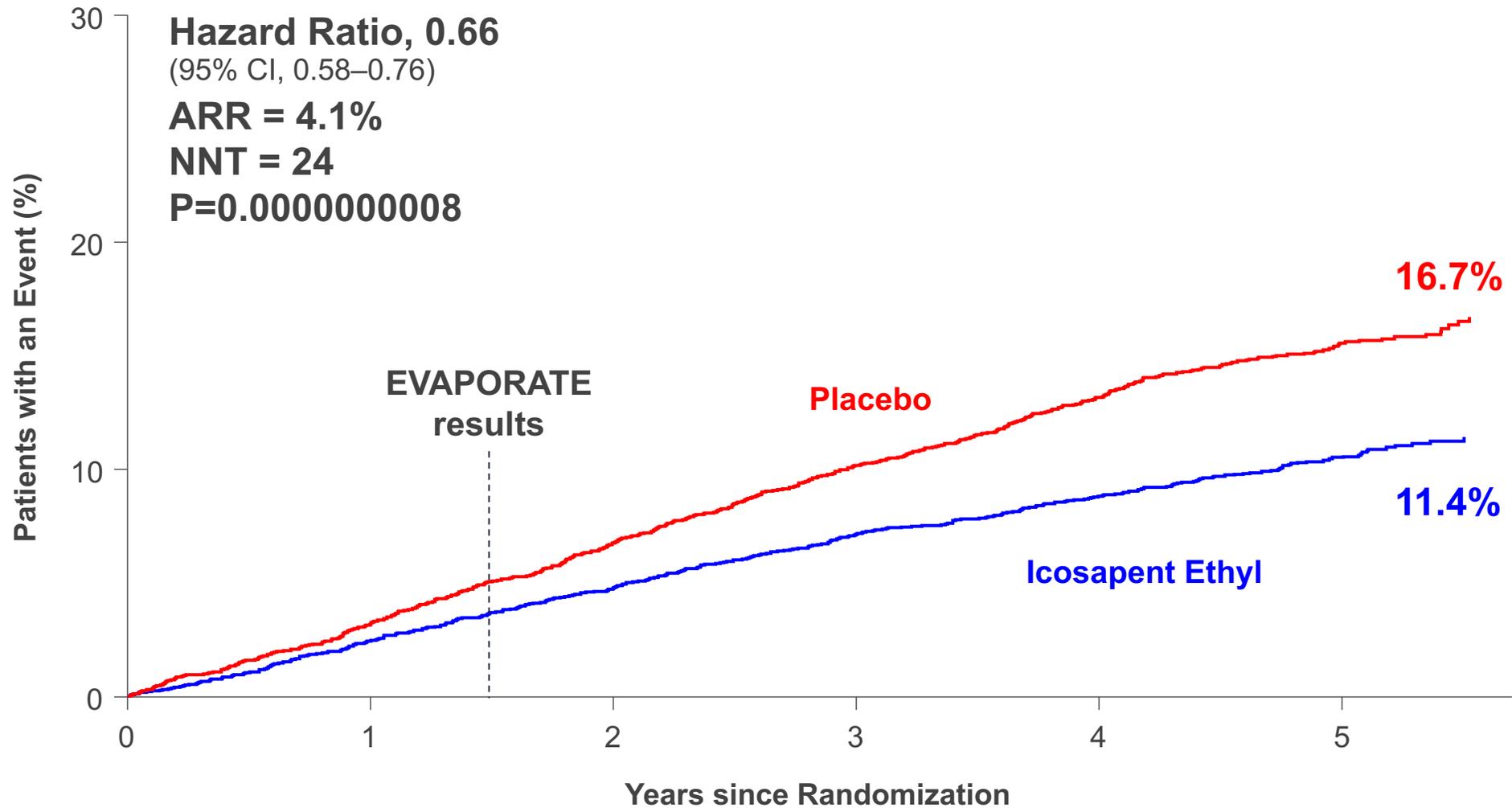
Budoff, M et al. *European Heart Journal* 29 August 2020

EVAPORATE Trial: Clinical Presentation of Vulnerable Plaque



- Segmentation model of proximal left anterior descending (LAD) artery
- 54-year-old male with history of diabetes, hypertension, and hyperlipidemia
- Optimal statin therapy
- Randomized to Icosapent Ethyl and followed for 18months

REDUCE-IT: Time to Coronary Revascularisation



Cas clinique # 1

- Pierre, 62 ans, SCA aigue il y a 5 mois
- 2 endoprothèses coronariennes
- Rx: AAS, ticagrelor, statine, iECA, β -bloquant
- LDL-C = 1.90 mmol/L
- HDL-C = 1.05 mmol/L
- TG = 2.2 mmol/L
- Glycémie à jeun et A₁C normales



Est-ce que ce patient est à risque de saignement si ajout d'icosapent éthyl ?

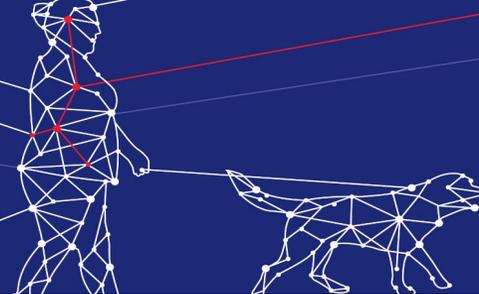
Adverse Events: Serious Bleeding

By On-study Medications of Interest

Antithrombotic Therapy <i>At Baseline</i>	Patients with bleeding / at risk (%)		P-value ¹
	Icosapent Ethyl n/N (%)	Placebo n/N (%)	
All Randomized Patients	111/4089 (2.7)	85/4090 (2.1)	0.06
No Antithrombotic	1/449 (0.2)	1/445 (0.2)	>0.99
One Antiplatelet	41/2166 (1.9)	32/2098 (1.5)	0.41
Two or More Antiplatelets	55/1241 (4.4)	40/1319 (3.0)	0.07
Anticoagulant	63/989 (6.4)	58/1009 (5.7)	>0.57
Single Antiplatelet Plus Anticoagulant	20/401 (5.0)	19/396 (4.8)	>0.99

¹ From Fisher's exact test

ENDOCRINOLOGIC AND METABOLIC DRUGS ADVISORY COMMITTEE BRIEFING DOCUMENT; NDA Number: 202057, 14 November 2019

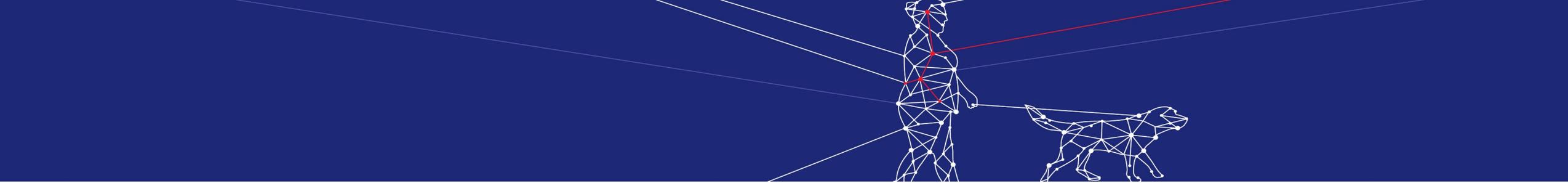


Cas clinique # 2

- Jeannine, 80 ans, AVC il y a 2 ans; déprimée depuis cet évènement
- A cessé de fumer
- Prend un supplément d'Omega-3
- Rx: AAS, statine, iECA, venlafaxine, quietapine
- LDL-C = 2,1 mmol/L
- HDL-C = 1,2 mmol/L
- TG = 1,9 mmol/L
- Glycémie à jeun et A₁C normales



Possibilité d'interaction médicamenteuse si ajout d'icosapent éthyl ?

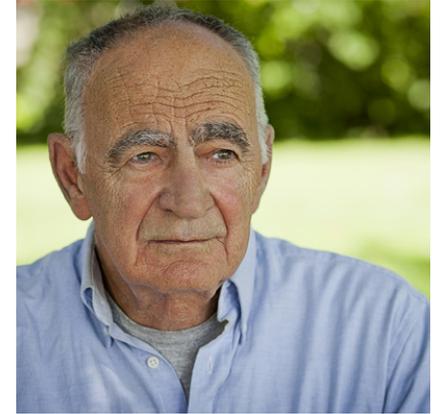


L'icosapent éthyl:

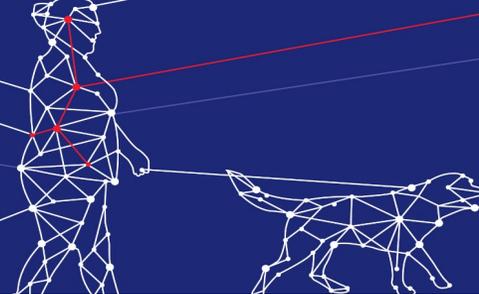
- n'est pas métabolisé par le cytochrome P-450
 - est digéré par le foie comme n'importe quel lipide
 - est efficace à n'importe quel groupe d'âge
 - sera introduit après l'arrêt de tout supplément d'omega-3
- Un mélange de DHA et EPA et à forte dose peut causer des saignements

Cas clinique # 3

- George, 72 ans, est un ancien fumeur et alcoolique
- Antécédents: diabète, HTA, dyslipidémie
- Souffre d'insuffisance rénale; DFGe = 35 cc/min
- Allergie: crevettes
- Rx: iECA + amlodipine, canagliflozine + repaglinide, statine
- LDL-C = 1,8, HDL-C = 0,9, TG = 1,5 mmol/L; A₁C = 7,1%



Est-ce que ce patient peut débuter de l'icosapent éthyl ?



Points à considérer:

- l'icosapent éthyl peut être administré chez les patients avec insuffisance hépatique, sauf à des stades avancés, i.e présentant des manifestations cliniques
- l'icosapent éthyl n'est pas excrété par la voie rénale
- l'icosapent éthyl peut être prescrit jusqu'à un DFGe = 30 cc/min
- "prudence" chez un patient avec allergie possible aux poissons/crustacées (monographie du produit)



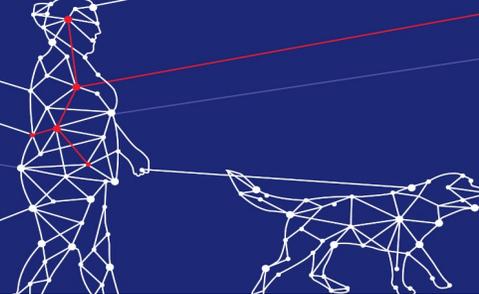
REDUCE-IT : évaluation hiérarchique préséparée

	IPE, % (N = 4 089)	Placebo, % (N = 4 090)	RR (IC à 95 %)	RRR	p
Critère d'évaluation principal (combiné)	17,2	22,0		25 %	< 0,001
Critère d'évaluation secondaire clé (combiné)	11,2	14,8		26 %	< 0,001
Décès d'origine CV ou IM non mortel	9,6	12,4		25 %	< 0,001
IM mortel ou non mortel	6,1	8,7		31 %	< 0,001
Revascularisation urgente ou très urgente	5,3	7,8		35 %	< 0,001
Décès d'origine CV	4,3	5,2		20 %	0,03
Hospitalisation due à une angine instable	2,6	3,8		32 %	0,002
AVC mortel ou non mortel	2,4	3,3		28 %	0,01
Mortalité de toute cause, IM non mortel ou AVC non mortel	13,4	16,9		23 %	< 0,001
Mortalité de toute cause	6,7	7,6		13 %	0,09

0,4 0,6 0,8 1,0 1,2 1,4

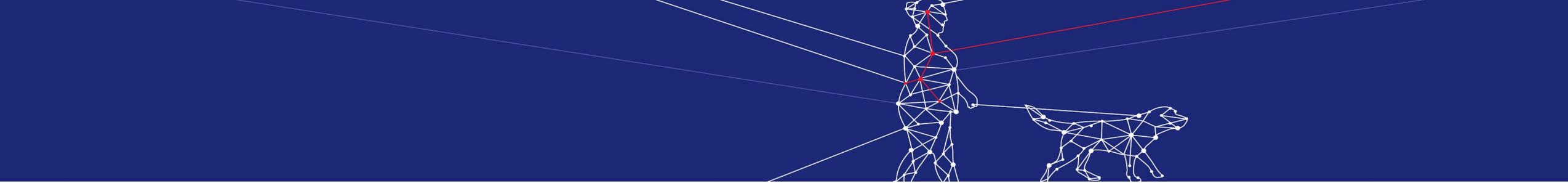
En faveur de l'IPE En faveur du placebo

Adapté de Bhatt DL et coll. *N Engl J Med.* 2019;380:11-22.



Posologie et mode d'administration

- 2 capsules de 1 g, 2 fois par jour (4 g) avec de la nourriture
- Les patients doivent être avertis qu'il faut avaler les capsules VASCEPA entières
- Ne pas ouvrir, écraser, dissoudre ni mâcher VASCEPA
- Si une dose est oubliée, les patients devraient la prendre aussitôt qu'ils s'en aperçoivent
- Pas de goût de poisson
- Se conserve à la température de la pièce



Sommaire

- En rajout à la thérapie standard, l'icosapent éthyl abaisse davantage l'incidence d'évènements CV et de la mortalité CV
- Il est indiqué pour les patients à haut risque, i.e. en prévention secondaire de l'IM, de l'AVC, chez les patients porteurs de MAP et chez les diabétiques avec un autre facteur de risque CV
- Efficace à tout âge, sans risque de saignement supplémentaire et sans interaction médicamenteuse.

Merci !

