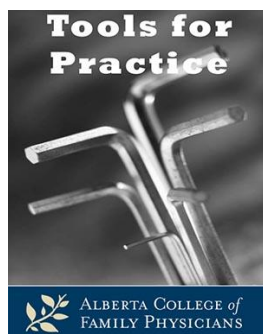


Tools for Practice est fièrement soutenu par l'Alberta College of Family Physicians (ACFP). L'ACFP est un organisme professionnel bénévole qui représente en Alberta plus de 4 800 médecins de famille, résidents en médecine familiale et étudiants en médecine. Établi il y a plus de soixante ans, l'ACFP s'efforce d'atteindre l'excellence en médecine familiale grâce à des activités de sensibilisation, à la formation médicale continue et à la recherche en soins primaires. www.acfp.ca

3 juillet 2018



Inhibiteurs de PCSK9 : panacée pour la prévention des maladies cardiovasculaires, ou embêtants et coûteux ?

Question clinique : Les inhibiteurs de proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9) réduisent-ils les événements cardiovasculaires, et, le cas échéant, sont-ils efficaces sur le plan des coûts ?

Conclusion : Chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire (MCV) qui prennent déjà des statines à la dose maximale tolérée, l'ajout d'évolocumab ou d'alirocumab diminue les nouveaux événements cardiovasculaires chez un patient supplémentaire sur 65, comparativement au placebo, sur une période d'environ 2,5 ans. Compte tenu des prix actuels, l'usage systématique de ces agents n'est pas efficace sur le plan des coûts.

Données probantes

- L'accent est mis sur les deux plus importants essais contrôlés par placebo commandités par l'industrie qui évaluent les résultats cliniques^{1, 2}. Les patients, traités par statines à la dose maximale tolérée, présentaient une MCV et un taux de cholestérol LDL supérieur ou égal à 1,8 mmol/l^{1, 2}.
 - Evolocumab : 27 564 patients ont été randomisés pour recevoir de l'évolocumab (140 mg toutes les deux semaines ou 420 mg par mois) ou un placebo¹. Après 2,2 ans :
 - Nouveaux événements cardiovasculaires : 9,8 % pour l'évolocumab, 11,3 % pour le placebo; statistiquement significatif.
 - Nombre de sujets à traiter (NST)=67.
 - Réduction des MCV : indépendante du taux initial de cholestérol LDL.
 - Décès (toutes causes confondues) : aucune différence.
 - Alirocumab (en attente de publication) : 18 924 patients ayant déjà subi un syndrome coronarien ont été randomisés pour recevoir l'alirocumab (de 75 à 150 mg toutes les deux semaines) ou un placebo². Après 2,8 ans, on a observé une réduction statistiquement significative des :
 - Nouveaux événements cardiovasculaires : 9,5 % pour l'alirocumab, 11,1 % pour le placebo, NST=63.

- Décès (toutes causes confondues) : 3,5 % pour l'alirocumab, 4,1 % pour le placebo, NST=167.
 - Note : La différence statistique en ce qui concerne les décès est fondée sur une diminution de six décès.
- Événements indésirables^{1, 2} :
 - Principalement des réactions au point d'injection : le nombre nécessaire pour obtenir un effet nocif est d'environ 100.
- D'autres essais cliniques randomisés de plus petite taille sont limités pour les raisons suivantes : communication des indicateurs de substitution seulement³, manque d'insu^{4, 5}, inscription de patients atteints d'hypercholestérolémie familiale⁴ ou de patients d'études précédentes^{3, 5}. Les résultats de ces études concernant les effets sur les MCV sont incohérents^{5, 6}.

Contexte

- Les activités de recherche et de développement liées au bococizumab ont été interrompues en raison de la formation d'anticorps neutralisants contre le médicament⁷.
 - La formation d'anticorps neutralisants contre l'alirocumab et l'evolocumab est rare et habituellement insignifiante sur le plan clinique^{1, 8}.
- Aucune étude sur les patients intolérants aux statines n'a évalué les résultats cliniques⁹.
- Certaines lignes directrices recommandent d'envisager les inhibiteurs de PCSK9 pour les patients souffrant d'hypercholestérolémie familiale ou d'une MCV et dont le taux de cholestérol LDL demeure supérieur à la « cible » malgré la prise de statines à la dose maximale tolérée avec ou sans ézétimibe^{10, 11}.
- L'usage systématique d'inhibiteurs de PCSK9 chez les patients atteints d'une MCV n'est pas efficace sur le plan des coûts, compte tenu des prix actuels au Canada (environ 7 \$, 100/an)¹². Une réduction de plus de 90 % du prix serait nécessaire pour atteindre l'efficacité sur le plan des coûts¹².

Auteurs

Michael R. Kolber, M.D., CCMF, M. Sc., Tony Nickonchuk, B. Sc. (pharm.), et Ricky D. Turgeon, B. Sc. (pharm.), ACPR, Pharm. D.

Divulgateion

Les auteurs n'ont aucun conflit d'intérêts à divulguer.

Références

1. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, *et al.*, FOURIER Steering Committee and Investigators, *N Engl J Med*, 2017, 376 : 1713-1722.
2. Alirocumab in Patients after Acute Coronary Syndrome, 2018. Sur Internet : <https://accscientificsession.acc.org/~media/ScientificSessions/ACC18/PDFs/Sanofi-stream/Session-401-ODYSSEY-slides.pdf> (consulté le 24 avril 2018).
3. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, *et al.*, DESCARTES Investigators, *N Engl J Med*, 2014, 370 : 1809-1819.
4. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, *et al.*, TESLA Investigators, *Lancet*, 2015, 385 : 341-350.
5. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, *et al.*, Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators, *N Engl J Med*, 2015, 372 : 1500-1509.
6. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, *et al.*, ODYSSEY LONG TERM Investigators, *N Engl J Med*, 2015, 372 : 1489-1499.

7. Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, *et al.*, SPIRE Cardiovascular Outcome Investigators, *N Engl J Med*, 2017, 376 : 1527-1539.
8. Roth EM, Goldberg AC, Catapano AL, *et al.*, Antidrug antibodies in patients treated with alirocumab, *N Engl J Med*, 2017, 376 : 1589-1590.
9. Karatasakis A, Danek BA, Karacsonyi J, *et al.*, *J Am Heart Assoc*, 2017, 6 : e006910.
10. Anderson TJ, Gregoire J, Pearson GJ, *et al.*, *Can J Cardiol*, 2016, 32 : 1263-1282.
11. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, *et al.*, *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70 : 1785-1822.
12. Recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS. Evolocumab (REPATHA—AMGEN CANADA INC). Sur Internet : https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0515_Repatha_Resubmission_complete_Nov_24_17.pdf (consulté le 24 avril 2018).

Tools for Practice est un article bimensuel qui résume des données médicales probantes portant surtout sur des questions d'actualité et l'information destinée à modifier la pratique. L'article est coordonné par G. Michael Allan, M.D., CCMF, et le contenu est rédigé par des médecins de famille praticiens auxquels se joint à l'occasion un professionnel de la santé d'une autre spécialité médicale ou d'une autre discipline de la santé. Chaque article est évalué par les pairs, faisant en sorte qu'il maintienne des normes élevées de qualité, d'exactitude et d'intégrité scientifique. Si vous n'êtes pas membre de l'ACFP et que vous souhaitez recevoir les articles par courriel, veuillez vous abonner à la liste de distribution, à l'adresse <http://bit.ly/signupfortfp>. Les articles archivés sont disponibles sur le site Web de l'ACFP.

Les opinions exprimées dans la présente communication sont celles des auteurs et ne reflètent pas nécessairement le point de vue et la politique de l'Alberta College of Family Physicians.