



Effacité et innocuité des inhibiteurs de la PCSK9 dans la prévention primaire et/ou secondaire des pathologies cardiovasculaires ?

Référence

Schmidt AF, Carter JP, Pearce LS, et al. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2020, Issue 10. DOI: 10.1002/14651858.cd011748.pub3

Analyse de

Sophie Bragard, médecin généraliste
Aucun conflit d'intérêt avec le sujet.

Question clinique

Quelles sont l'efficacité et l'innocuité des inhibiteurs de la PCSK9 en prévention primaire et secondaire des maladies cardiovasculaires (MCV) ?

Contexte

L'alirocumab et l'évolocumab sont des anticorps monoclonaux dirigés contre la protéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9), enzyme impliquée dans la régulation des récepteurs hépatiques du LDL-cholestérol. Les guidelines actuelles recommandent l'ajout d'un inhibiteur de la PCSK9 principalement en prévention secondaire lorsque la cible du taux de cholestérol n'est pas atteinte avec un traitement par statine et ézétimibe à dose maximale tolérable (1-4). Les inhibiteurs de la PCSK9 sont également indiqués dans le traitement des hypercholestérolémies familiales. Une étude randomisée analysée par Minerva en 2017 montrait un bénéfice limité de l'ajout de l'évolocumab par rapport au placebo en termes de morbidité cardiovasculaire mais sans effet significatif sur la mortalité (globale ou cardiovasculaire) sur une période d'étude médiane de 26 mois (5,6). En 2020, Minerva analysait un essai appelé ODYSSEY OUTCOMES et concluait que chez les patients en prévention secondaire dont le taux de cholestérol reste élevé malgré une dose maximale de statine tolérée (atorvastatine et rosuvastatine), le risque de décès par cardiopathie coronarienne et d'événement cardiovasculaire était plus faible chez les patients traités par alirocumab avec ajustement des doses pour obtenir un HDL-C compris entre 25 et 50 mg/dl que dans le groupe placebo (7,8). En 2020, la Cochrane Collaboration, synthétisait les connaissances actuelles de l'innocuité et de l'efficacité des inhibiteurs de la PCSK9 via la publication d'une méta-analyse sur le sujet. Cette publication est l'objet de la présente analyse (9).

Résumé

Méthodologie

Synthèse méthodique et méta-analyse.

Sources consultées

- Embase (Ovid)
- MEDLINE
- Cochrane library
- clinicaltrials.gov
- World Health Organization
- International Clinical Trials Registry Platform
- U.S Food and Drugs Administration (FDA)
- Pharmaceutical company websites (Regeneron et Sanofi)

- ProQuest dissertations and theses (PQDT).

Études sélectionnées

- critères de sélection :
 - les RCTs en groupe parallèles et les RCTs factorielles avec un suivi d'au moins 24 semaines ont été incluses dans la revue ; les RCTs étaient éligibles si elles étaient rapportées sous forme d'articles en texte intégral ou publiées sous forme de résumés, ou si elles n'étaient disponibles que sous forme de données non publiées
 - intervention : alirocumab ou évolocumab
 - comparaison : placebo, statine et/ou ézétimibe, ou association des deux
- critères d'exclusion : les RCTs en grappes, les essais croisés et les études non randomisées n'étaient pas éligibles
- au total, 24 essais comprenant 60997 participants dont 26538 avec alirocumab (18 études) et 34435 avec l'évolocumab (6 études).

Population étudiée

- PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease; patients de plus de 18 ans avec ou sans antécédent de pathologie cardiovasculaire, avec un niveau de cholestérol normal ou élevé ; les comorbidités n'ont pas donné lieu à des restrictions
- 17682 étaient des femmes (29%) (7721 alirocumab et 9961 évolocumab)
- 4590 participants ne présentaient pas d'antécédents cardiovasculaires (7,5%), 1879 avaient une hypercholestérolémie familiale (3%) ; 18908 avaient un diabète de type 2 au début de l'étude (31%)
- les caucasiens étaient le groupe ethnique prédominant inclus dans ces études (50804 participants, soit 83%) ; tous les essais comprenaient des participants traités en clinique externe.

Mesure des résultats

- critères de jugement primaires aussi bien en prévention primaire que secondaire :
 - paramètre composite de la MCV, défini comme la revascularisation coronarienne urgente, l'angine de poitrine instable, l'infarctus du myocarde non mortel et fatal, et la mort par CHD
 - infarctus du myocarde
 - toutes les causes de mortalité
 - l'infarctus du myocarde
 - AVC
- critères de jugement secondaires : effets secondaires, en particulier :
 - la grippe
 - le diabète de type 2
 - le cancer
 - l'hypertension artérielle.

Résultats

- pour les critères de jugement primaires, les résultats montrent :
 - alirocumab versus placebo

Critère de jugement primaire	risque d'apparition de MCV	mortalité	infarctus du myocarde	accident vasculaire cérébral
DR	-2%	-1%	-2%	0%
OR	0,87	0,83	0,86	0,73
IC à 95%	0,80 à 0,94	0,72 à 0,96	0,79 à 0,94	0,58 à 0,91
Qualité de la preuve	haute	haute	haute	haute

Nombre de participants	23868	24797	23352	22835
-------------------------------	-------	-------	-------	-------

MCV : maladie cardiovasculaire ; DR : différence de risque ; OR : odds ratio ; IC : intervalle de confiance

- alirocumab versus traitement actif

Critère de jugement primaire	risque d'apparition de MCV	mortalité	infarctus du myocarde	accident vasculaire cérébral
DR	1%	-1%	1%	1%
OR	1,37	0,51	1,45	0,85
IC à 95%	0,65 à 2,87	0,18 à 1,40	0,64 à 3,28	0,13 à 5,61
Qualité de la preuve	faible	faible	faible	faible
Nombre de participants	1379	1333	1734	1734

MCV : maladie cardiovasculaire ; DR : différence de risque ; OR : odds ratio ; IC : intervalle de confiance

- évolocumab versus placebo

Critère de jugement primaire	risque d'apparition de MCV	mortalité	infarctus du myocarde	accident vasculaire cérébral
DR	-2%	-1%	-1%	-1%
OR	0,84	1,04	0,72	0,79
IC à 95%	0,78 à 0,91	0,91 à 1,19	0,64 à 0,82	0,65 à 0,94
Qualité de la preuve	haute	haute	haute	haute
Nombre de participants	29432	29432	29432	28531

MCV : maladie cardiovasculaire ; DR : différence de risque ; OR : odds ratio ; IC : intervalle de confiance

- évolocumab versus traitement actif

Critère de jugement primaire	risque d'apparition de MCV	mortalité	infarctus du myocarde	accident vasculaire cérébral
DR	-1%	1%	1%	donnée insuffisante
OR	0,66	0,43	0,66	donnée insuffisante
IC à 95%	0,14 à 3,04	0,14 à 1,30	0,23 à 1,85	donnée insuffisante
Qualité de la preuve	très faible	très faible	très faible	donnée insuffisante
Nombre de participants	218	5223	5003	donnée insuffisante

MCV : maladie cardiovasculaire ; DR : différence de risque ; OR : odds ratio ; IC : intervalle de confiance

- pour les critères de jugement secondaire – innocuité, les résultats montrent :
 - alirocumab versus placebo

Critère de jugement secondaire	influenza	hypertension	diabète de type 2	risque de cancer
---------------------------------------	------------------	---------------------	--------------------------	-------------------------

OR	1,09	0,92	0,96	0,88
IC à 95%	0,83 à 1,42	0,72 à 1,18	0,86 à 1,07	0,61 à 1,26
Qualité de la preuve	non indiqué	non indiqué	non indiqué	non indiqué
Nombre de participants	23964	24347	22306	3806

- alirocumab versus traitement actif

Critère de jugement secondaire	influenza	hypertension	diabète de type 2	risque de cancer
OR	1,72	1,01	0,28	1,08
IC à 95%	0,91 à 3,25	0,57 à 1,79	0,05 à 1,55	0,43 à 2,69
Qualité de la preuve	non indiqué	non indiqué	non indiqué	non indiqué
Nombre de participants	1483	1630	660	22

- evolocumab versus placebo

Critère de jugement secondaire	influenza	hypertension	diabète de type 2	risque de cancer
OR	1,21	/	1,05	/
IC à 95%	0,69 à 2,11	/	0,94 à 1,17	/
Qualité de la preuve	non indiqué	/	non indiqué	/
Nombre de participants	901	/	29433	/

- evolocumab versus traitement actif

Critère de jugement secondaire	influenza	hypertension	Diabète de type 2	Risque de cancer
OR	1,22	1,51	3,52	/
IC à 95%	0,88 à 1,70	0,06 à 37,04	0,18 à 68,33	/
Qualité de la preuve	non indiqué	non indiqué	non indiqué	/
Nombre de participants	5223	5005	5005	/

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent qu'il existe des preuves solides pour recommander la prescription des anticorps monoclonaux PCSK9 à des personnes qui pourraient ne pas être admissibles à d'autres médicaments hypolipidémiants, ou à des personnes qui ne peuvent pas atteindre leurs objectifs lipidiques avec des thérapies plus traditionnelles. La base de données probantes de l'efficacité des inhibiteurs de la PCSK9 par rapport au traitement actif est beaucoup plus faible (données de (très) faible certitude) et on ne sait pas si ces traitements pourraient être utilisés efficacement comme traitements de remplacement. Par ailleurs, la plupart des études disponibles ciblaient de préférence les personnes atteintes de MCV ou à risque élevé cardiovasculaire, et les données probantes dans les milieux à risque faible et moyen sont minimales. Enfin, il y a très peu de données probantes sur les problèmes

d'innocuité potentiels de l'évolocumab et de l'alirocumab. Bien que la synthèse actuelle des données probantes ne révèle aucun signal négatif, elle ne fournit pas non plus de données probantes contre de tels signaux. Cela suggère un examen attentif des traitements alternatifs d'abaissement des lipides avant de prescrire des inhibiteurs de la PCSK9.

Financement de l'étude

Ce projet a été financé par l'Institut national de recherche en santé (Royaume-Unis) grâce au financement de l'infrastructure Cochrane.

Conflit d'intérêts des auteurs

Un auteur a reçu un financement indépendant du laboratoire Servier pour le développement d'une plateforme de validation de cibles de médicaments génétiquement guidées (Servier ne produit pas d'anticorps monoclonal PCSK9) ; les autres auteurs n'ont mentionné aucun conflit d'intérêt ; un auteur est membre du comité d'organisation du '*Genetics of Subsequent Coronary Heart Disease Consortium*' et du '*Heart Failure Molecular Epidemiology for Therapeutic Targets Consortium*' (HERMES), qui comprend plus de 20 cohortes.

Discussion

Évaluation de la méthodologie

Cette revue systématique a été réalisée selon les recommandations Cochrane. La recherche des articles ainsi que leur lecture ont été réalisées par deux auteurs indépendants. Un troisième auteur a été désigné afin de résoudre les désaccords. Les recherches ont été effectuées dans plusieurs bases de données, les études non publiées ont été prises en compte. Lorsque des données étaient manquantes, les auteurs ont été contactés. Les stratégies de recherche sont décrites de façon précise en annexe de l'article ainsi que via un diagramme de flux PRISMA. Seul les articles publiés à partir de 2017 ont été sélectionnés. Les études incluses étaient des essais randomisés contrôlés avec une durée de suivi des patients de minimum 24 semaines. Les critères d'inclusion des participants sont peu précis et très peu restrictif. Les critères de jugements primaire et les critères de jugements secondaires sont détaillés de façon précise. Le risque de biais a été évalué via l'échelle de risque de biais de Cochrane ('*Cochrane Risk of Bias Tool*'). La majorité des essais ont été évalués comme étant à faible risque de biais mais les deux essais en ouvert « OSLER » font exception car ils ont été caractérisés à fort risque de biais (risque de biais de performance important, risque de biais de détection important et risque de biais d'attribution). Le biais de déclaration a été exploré sous forme de tracés en entonnoir pour les résultats de 10 études ou plus. La qualité de la preuve a été évaluée pour chaque critère séparément en utilisant l'outil GRADE. L'hétérogénéité a été évaluée avec le test I^2 . Les niveaux de LDL-C n'ont pas été repris dans cette méta-analyse car les auteurs n'en voyaient pas l'intérêt dès lors que d'autres méta-analyses de grande ampleur avaient déjà traité du même sujet et que les résultats présentaient peu de variation. Deux études majeures dominent cette méta-analyse, en particulier en raison du nombre important de participants (Odyssey et Fourier). Ces deux études sont des RCTs effectuées sur des patients en prévention secondaire. La première est l'étude Fourier, selon laquelle le bénéfice cardiovasculaire de l'évolocumab est statistiquement significatif mais celui-ci est limité en chiffres absolus ; la mortalité cardio-vasculaire ou la mortalité globale n'étant pas influencée par l'évolocumab (10). Dans l'étude Odyssey, les auteurs n'ont pas observé de réduction significative de la mortalité coronaire et cardiovasculaire mais une réduction de la mortalité générale a été constatée (11).

Évaluations des résultats

Les critères d'inclusion et d'exclusion des participants dans les différentes études varient de façon importante, de même que les différentes thérapies hypolipémiantes prises par les participants au début des études, ce qui ne permet pas d'obtenir une idée fidèle de la population type étudiée. Cette synthèse méthodique de la Cochrane analyse deux situations cliniques : 1/ PCSK9-inhibiteurs en complément à un traitement hypocholestérolémiant maximum bien toléré ; 2/ PCSK9-inhibiteurs à la place des hypocholestérolémiants recommandés. En clinique, les preuves sont solides pour pouvoir prescrire un inhibiteur de la PCSK9 en prévention secondaire chez des patients déjà traités par des statines/ézétimibe

avec des cibles de cholestérol non atteintes même si la signification clinique du bénéfice cardiovasculaire est à relativiser car elle est limitée en chiffre absolu. La plupart des études de cette méta-analyse portent sur les inhibiteurs de la PCSK9 comparés à un placebo. Quelques-unes portent cependant sur la comparaison de l'inhibiteur de la PCSK9 à un autre traitement actif. Au vu du peu de données, les auteurs ont décidé de combiner tous les traitements actifs ensemble (statines, fibrates). Suite au nombre réduit d'événements ainsi qu'à la conception des études, les inhibiteurs de la PCSK9 n'ont pas montré d'effet protecteur comparé aux traitements actifs. La mortalité cardiovasculaire ou la mortalité globale n'ont pas été affectée. Les qualités de preuves sont trop faibles ce qui ne permet pas d'utiliser ces données en pratique. Le nombre réduit d'études disponibles explique probablement l'absence d'hétérogénéité observée dans ces études. Le coût des inhibiteurs de la PCSK9 doit être mis en relation avec son bénéfice. En effet, une étude coût-bénéfice concluait, en 2017, que le prix des inhibiteurs de la PCSK9 devrait être réduit de plus de deux tiers pour atteindre les seuils de rentabilité généralement reconnus (12).

Les essais publiés dans cette méta-analyse ne permettent pas, en raison du nombre réduit d'événements et de la faible qualité des preuves, de conclure que les inhibiteurs de la PCSK9 ont un quelconque effet nocif ou une innocuité sur la grippe, le diabète de type 2, l'hypertension artérielle, le diagnostic de cancer. La durée minimale du suivi était de 24 mois, ce qui ne permet pas d'évaluer le bénéfice et l'innocuité d'un traitement devant être maintenu sur le long terme. Il est à noter que toutes les études sélectionnées sauf une sont financées par l'industrie pharmaceutique. Rappelons pour conclure que le cholestérol n'est qu'un des facteurs de risque cardiovasculaire et que de nombreux autres facteurs entrent en jeu (notamment l'hypertension artérielle, le poids, ou l'hygiène de vie). Une attitude prudente et critique doit donc être recommandée vis-à-vis de ces résultats.

Que disent les guides de pratique clinique ?

En Europe : il est recommandé d'introduire un inhibiteur de la PCSK9 chez tous les patients en prévention secondaire ayant un taux de LDL-C qui reste $> 1,4$ mmol/l malgré un traitement par statine et ézétimibe à dose maximale tolérée ainsi que chez les patients avec possible hypercholestérolémie familiale en présence d'un facteur de risque majeur concomitant si le LDL-C reste $\geq 1,4$ mmol/l avec un traitement de statine et d'ézétimibe à dose maximale tolérée (4).

Aux États-Unis : Les guidelines considèrent qu'il est raisonnable d'introduire un inhibiteur de la PCSK9 chez les patients en prévention secondaire et à risque très élevé ayant un taux de LDL-C qui reste $\geq 1,8$ mmol/l malgré un traitement de statine à dose maximale tolérée et d'ézétimibe ainsi que chez les patients avec une possible hypercholestérolémie familiale qui ont de multiples facteurs de risque concomitants et un taux de LDL-C $\geq 2,6$ mmol/l avec un traitement de statine et d'ézétimibe à dose maximale tolérée (4).

Conclusion de Minerva

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse de la Cochrane, qui a été menée correctement d'un point de vue méthodologique, montre qu'il existe des preuves solides pour recommander les inhibiteurs de la PCSK9 (évolocumab et alirocumab) à des personnes qui ne peuvent pas atteindre leurs objectifs lipidiques malgré une thérapie hypolipémiante bien menée à dose maximale tolérée ; la pertinence clinique du bénéfice cardiovasculaire est toutefois à relativiser car limitée en termes absolus. Les preuves d'efficacité pour utiliser les inhibiteurs de la PCSK9 à la place des autres hypocholestérolémiants manquent, ce qui empêche la formulation des lignes de conduites claires à ce sujet. Enfin, il y a très peu de données probantes sur les problèmes d'innocuité potentiels.

Références

1. Gabet A, Lamarche-Vadel A, Chin F, Olié V. Disparités régionales de la mortalité prématurée par maladie cardiovasculaire en France (2008-2010) et évolutions depuis 2000-2002. *Bull Epidemiol Hebd* 2014;26:430-8.
2. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines [published correction: *J Am Coll Cardiol* 2019;73:3234-7]. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:3168-209. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.002
3. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk [published correction: *Eur Heart J* 2020;41:4255]. *Eur Heart J* 2020;41:111-88. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455
4. Butty A, Rodondi N, Nanchen D. Nouvelles recommandations européennes et américaines pour les dyslipidémies : similitudes et différences. *Rev Méd Suisse* 4/03/2020. DOI : 10.53738/REVMED.2020.16.684.0438
5. Chevalier P. Intérêt de l'ajout de l'évolocumab (anti PCSK9) à une statine pour diminuer les événements cardiovasculaires ? *MinervaF* 2017;16(9):231-5.
6. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664
7. Sculier JP. Rôle de l'ajout de l'alirocumab (anti PCSK9) à un traitement hypocholestérolémiant optimal après un syndrome coronarien aigu. *Minerva Analyse* 01/02/2020.
8. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097-107. DOI: 10.1056/NEJMoa1801174
9. Schmidt AF, Carter JP, Pearce LS, et al. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2020, Issue 10. DOI: 10.1002/14651858.cd011748.pub3
10. Kazi DS, Penko J, Coxson PG, et al. Updated cost-effectiveness analysis of PCSK9 inhibitors based on the results of the FOURIER trial. *JAMA* 2017;318:748-50. DOI: 10.1001/jama.2017.9924
11. Effets favorables sur critères d'évaluation cardio-vasculaires avec l'inhibiteur de la PCSK9 alirocumab (Praluent®) dans l'étude ODYSSEY OUTCOMES : une analyse critique est importante. *Folia Pharmacotherapeutica* février 2019.
12. L'étude FOURIER montre que l'évolocumab (Repatha®), un inhibiteur de la PCSK9, a un effet favorable sur la morbidité cardio-vasculaire, mais une analyse critique est importante. *CBIP. Folia Pharmacotherapeutica* juillet 2017.