

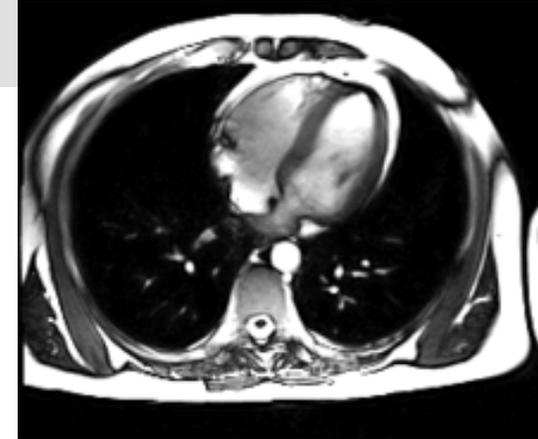
**ACTUALITÉ**  
**2017-2018**  
*Tous les événements incontournables*

# **Statines, anti-PCSK9, inhibiteurs de la CETP 2017-2018 : des promesses tenues?**

JOURNÉE D'ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES  
**Amicale des Cardiologues de la Côte d'Azur**  
Samedi 14 Avril 2018 – Novotel Nice Arénas

**François Diévert**  
Cardiologue  
Clinique Villette  
Dunkerque

# Conflits d'intérêts



*Alliance BMS-Pfizer, Amgen, Astra-Zeneca, Bayer Pharma, BMS, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Ménarini, MSD, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, sanofi-aventis france, Servier, Takeda*

# 2017-2018 : des promesses tenues?

réalités Cardiologiques – n° 325\_Février 2017

## ■ Billet du mois

### 2017 : une année décisive pour l'hypothèse cholestérol ?

*“Le peuple a besoin qu'on l'éblouisse et non pas qu'on l'éclaire”  
~ Charles Fourier in Théorie des quatre mouvements.\**



F. Diévert

**C'**est le vendredi 17 mars 2017, lors de la séance inaugurale de l'ACC (*American College of Cardiology*) que seront présentés les résultats de l'étude FOURIER. Cet essai a inclus 27 564 patients à haut risque d'événement cardiovasculaire afin d'évaluer si, par rapport au placebo, un traitement par l'évolocumab, un anti-PCSK9, peut réduire le risque de décès cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral (AVC), d'hospitalisation pour angor instable ou de revascularisation coronaire.

Plusieurs éléments rendent cette étude importante et cet article a pour objet d'en présenter quelques-uns.

■ La controverse sur le cholestérol

# 2017-2018 : des promesses tenues?

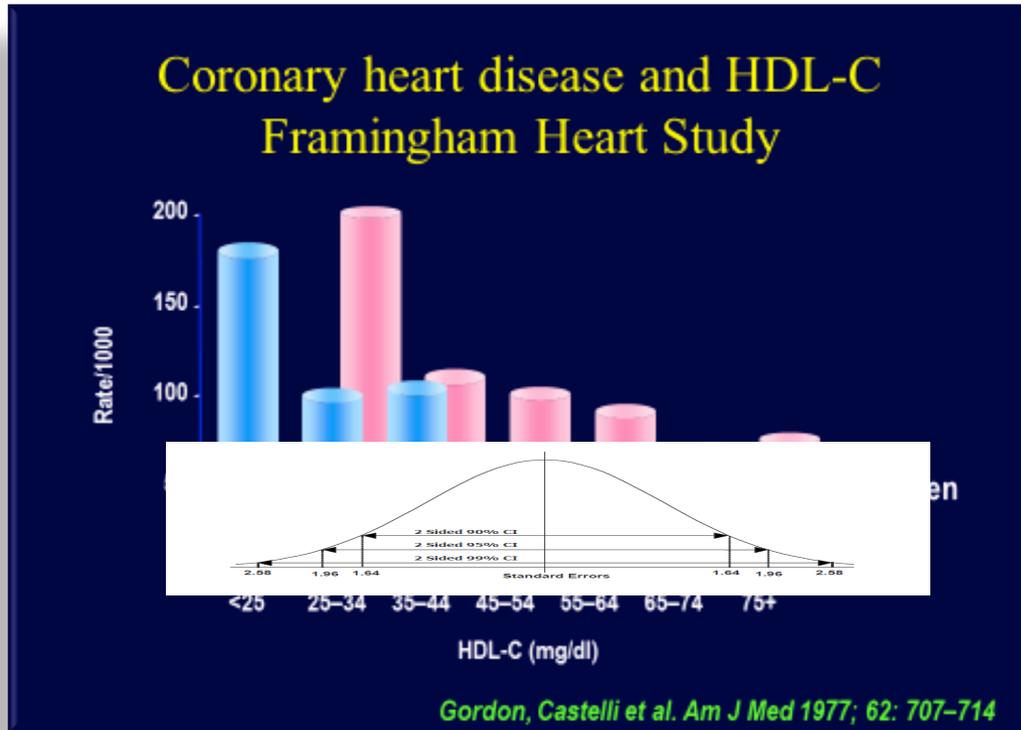
- HDL : de plus en plus mal ?
- Ce que l'on sait maintenant: le LDL, rien que le LDL et pourquoi?
- Les questions posées

# 2017-2018 : des promesses tenues?

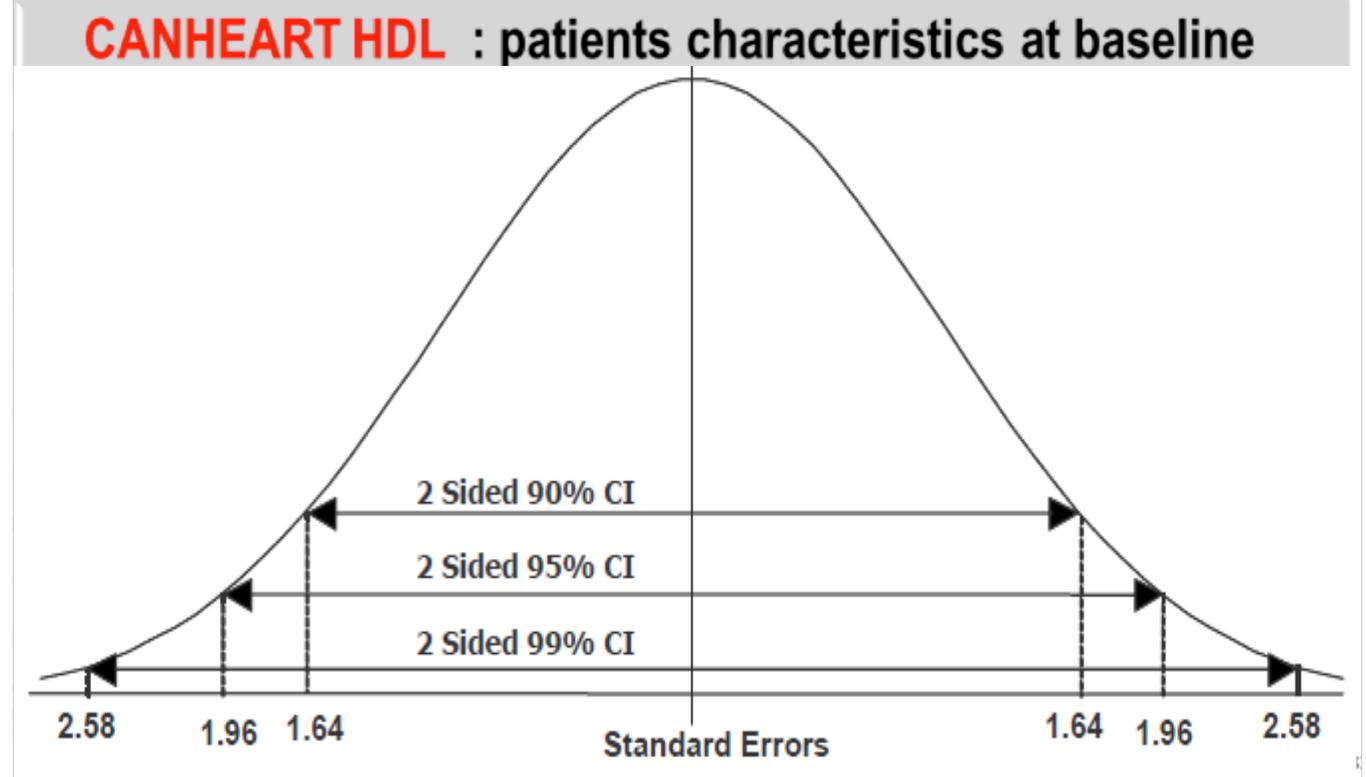
- HDL : de plus en plus mal ?
- Ce que l'on sait maintenant :
- Les questions posées



# HDL and CHD: two kinds of studies...

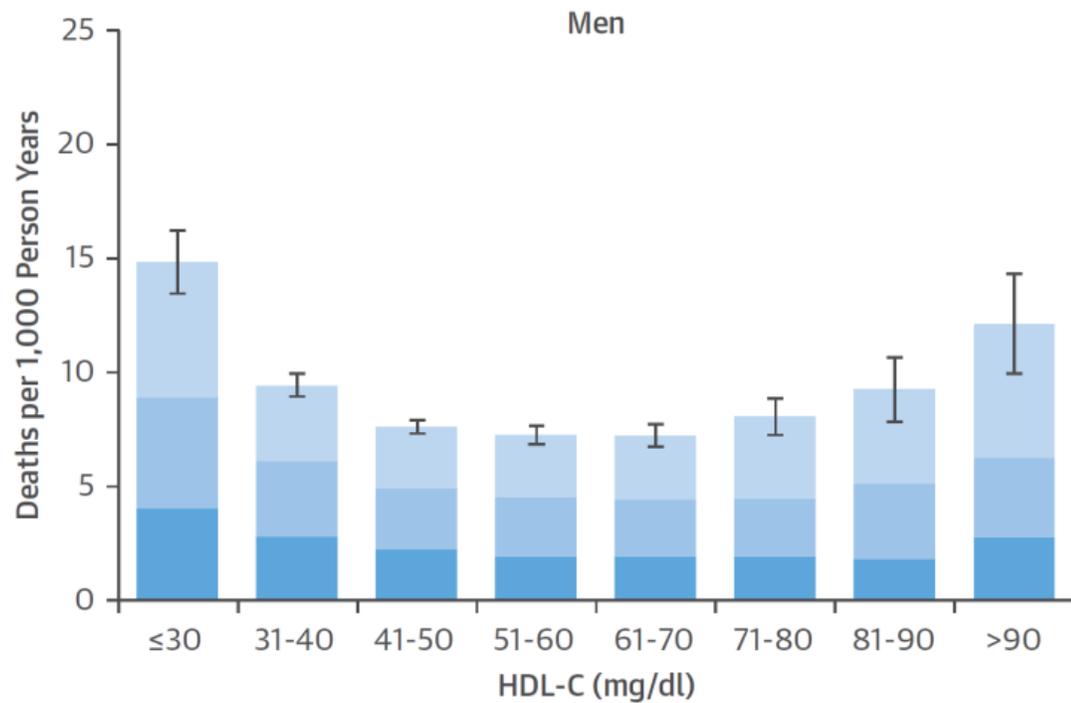


Framingham: 1977,  
**2 815** men and women  
**142** coronary events

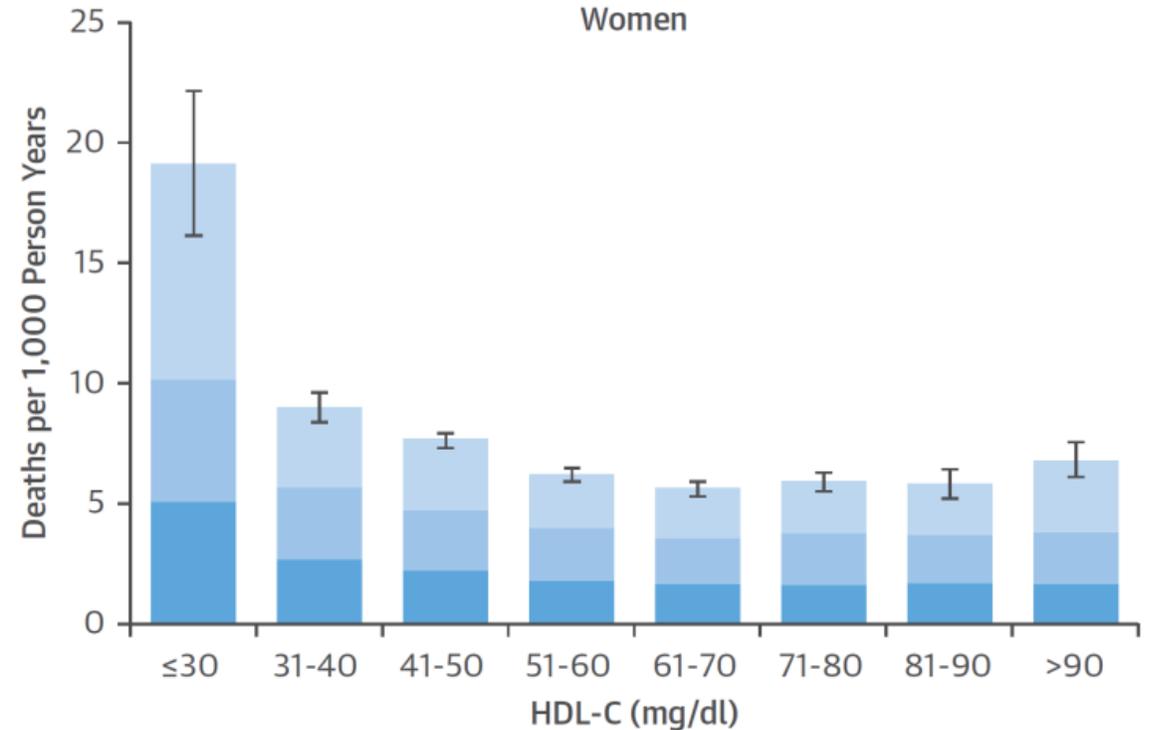


CANHEART : 2016  
**631 762** men and women  
**17 952** deaths

# CANHEART HDL : Age-Standardized Cause-Specific Mortality



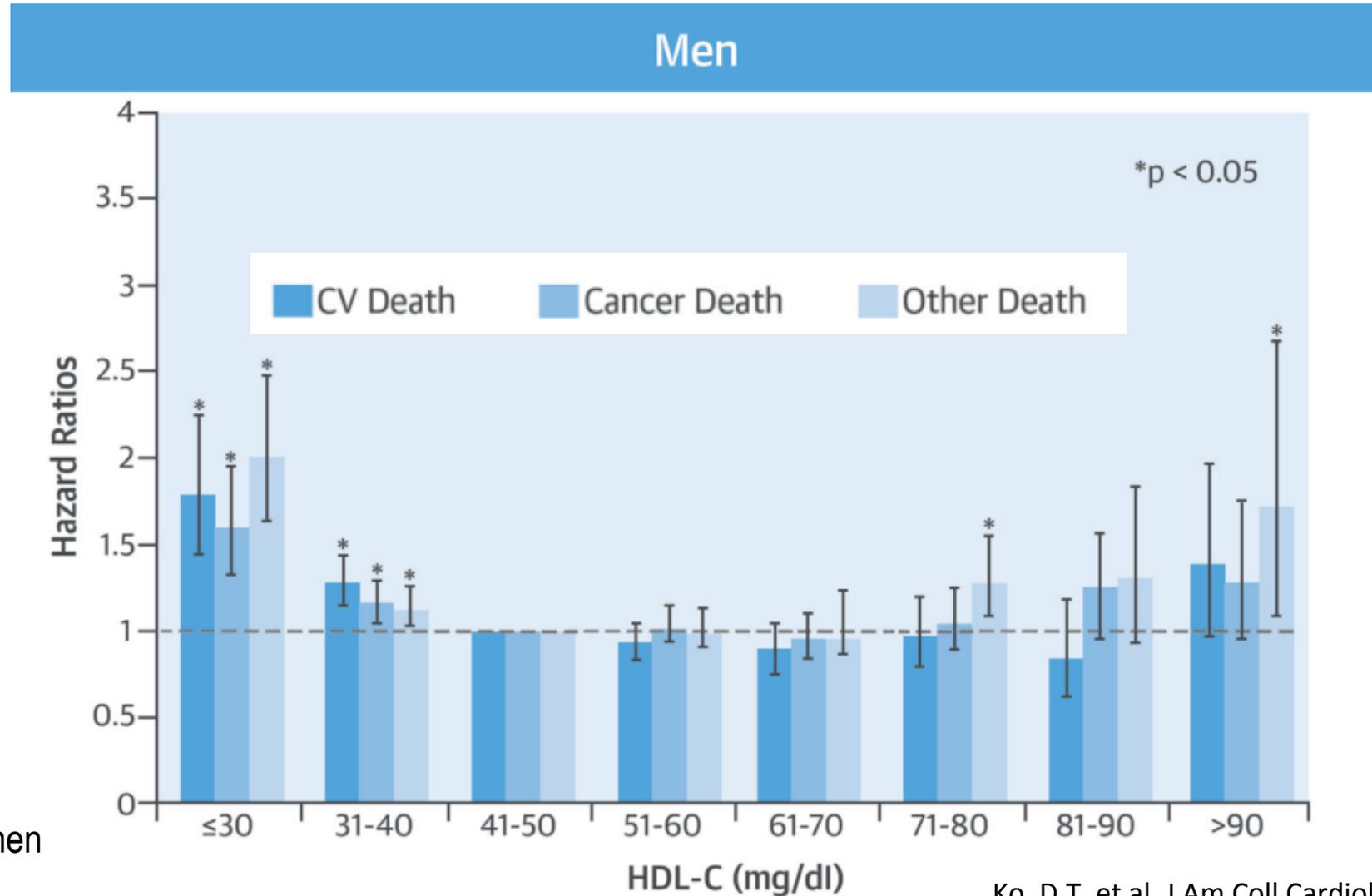
**9 339 deaths**



**8 613 deaths**

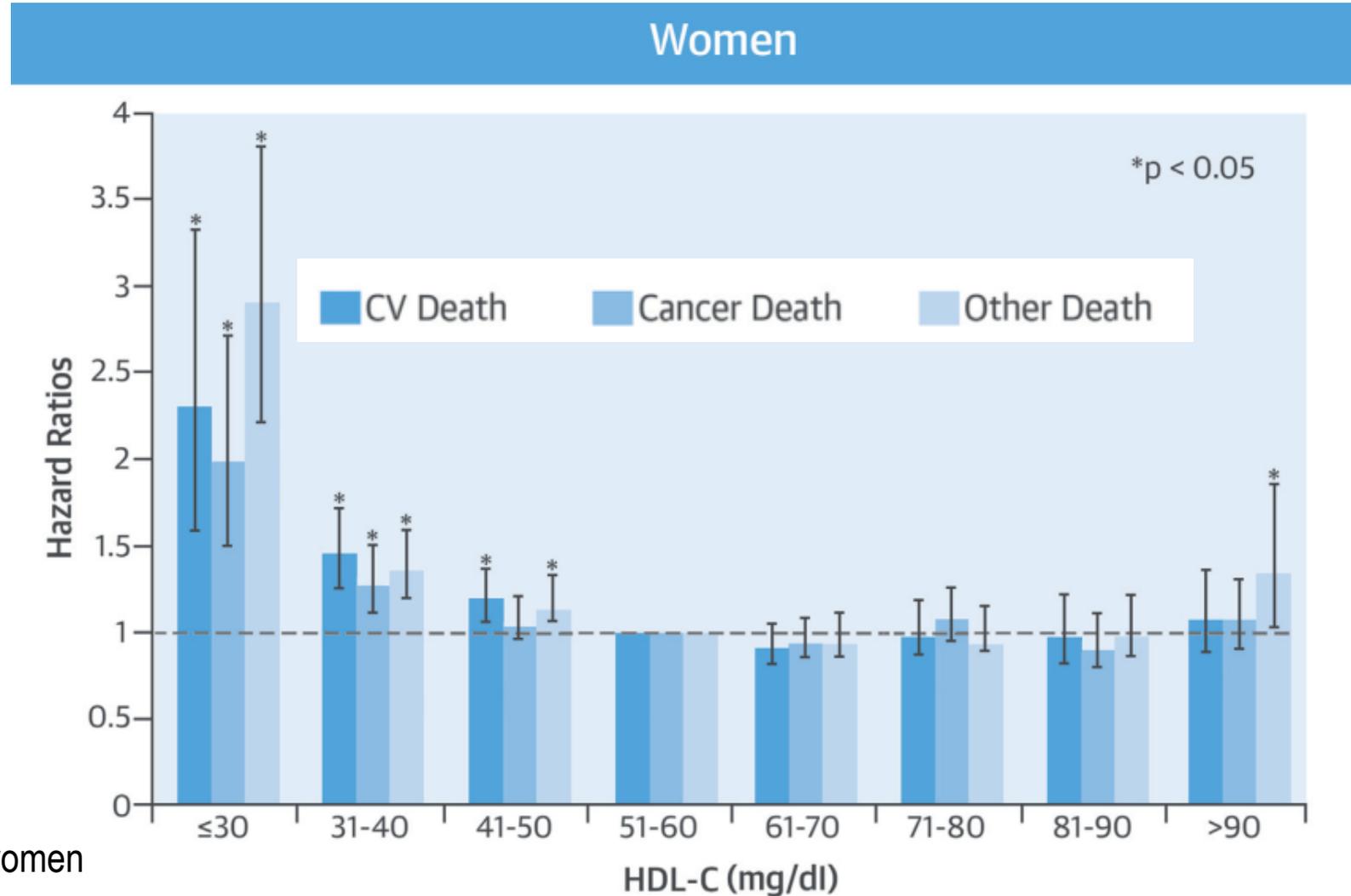
■ CV death ■ Cancer death ■ Other death

# CANHEART-HDL : HDL-C and Cause-Specific Mortality in Individuals Without Prior CV Conditions



631 762 men and women

# CANHEART-HDL : HDL-C and Cause-Specific Mortality in Individuals Without Prior CV Conditions

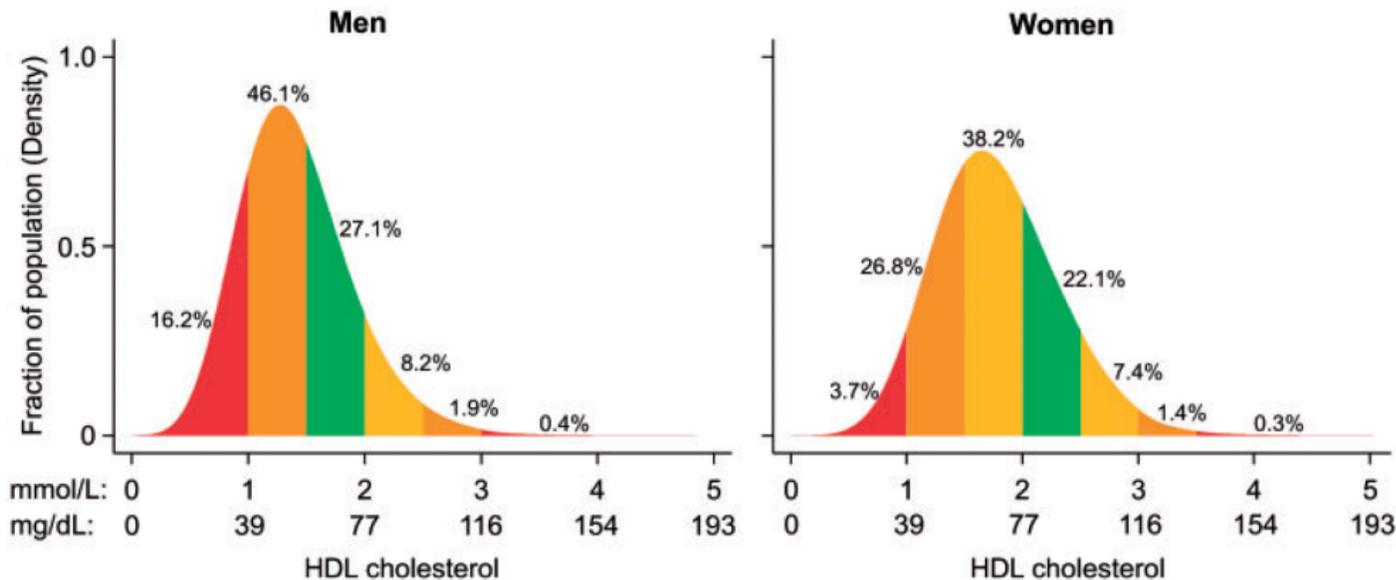


631 762 men and women

## Extreme high high-density lipoprotein cholesterol is paradoxically associated with high mortality in men and women: two prospective cohort studies

Christian M. Madsen<sup>1,2,3</sup>, Anette Varbo<sup>1,2,3</sup>, and Børge G. Nordestgaard<sup>1,2,3,4\*</sup>

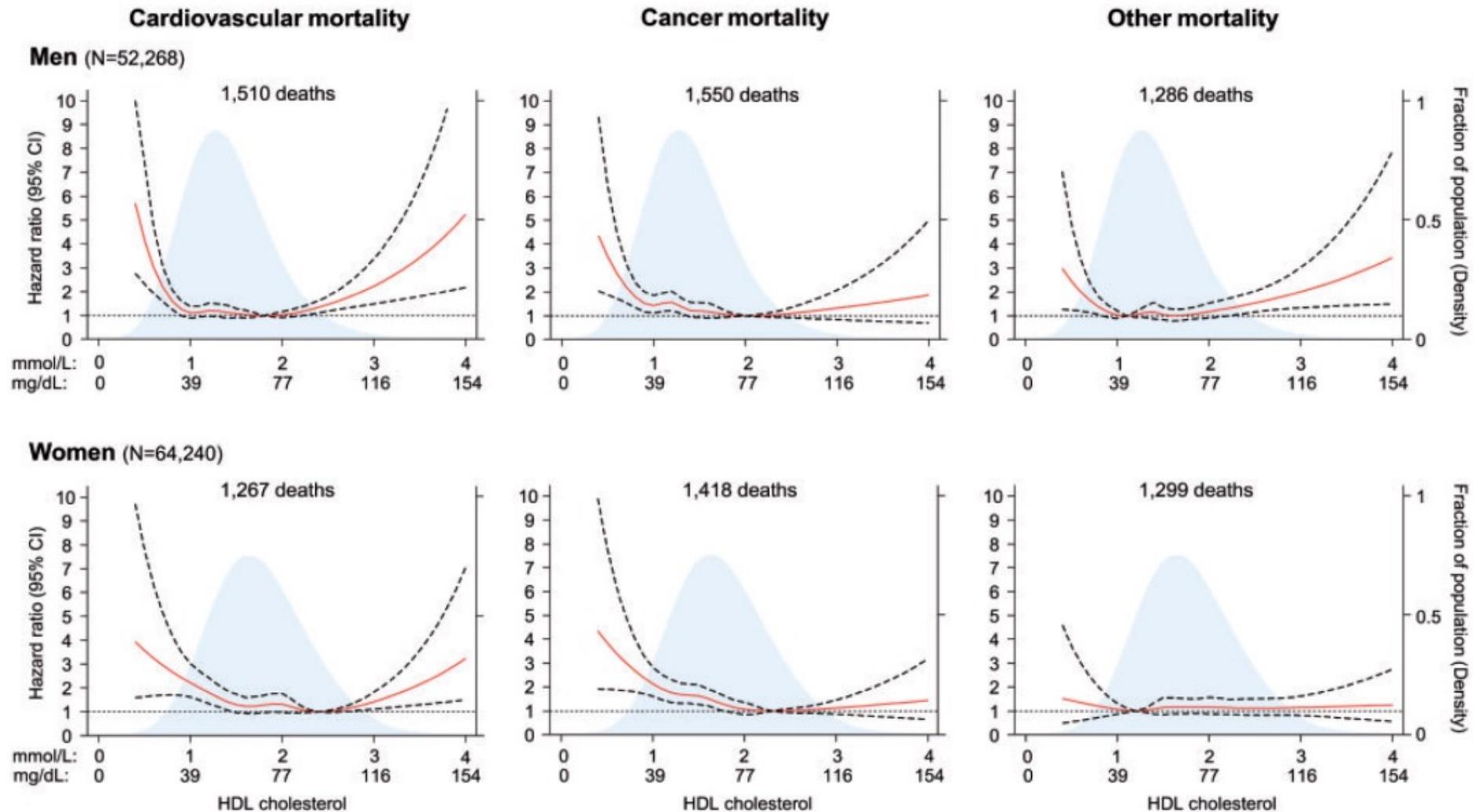
**ACTUALITÉ**  
**2017-2018**  
Tous les événements incontournables



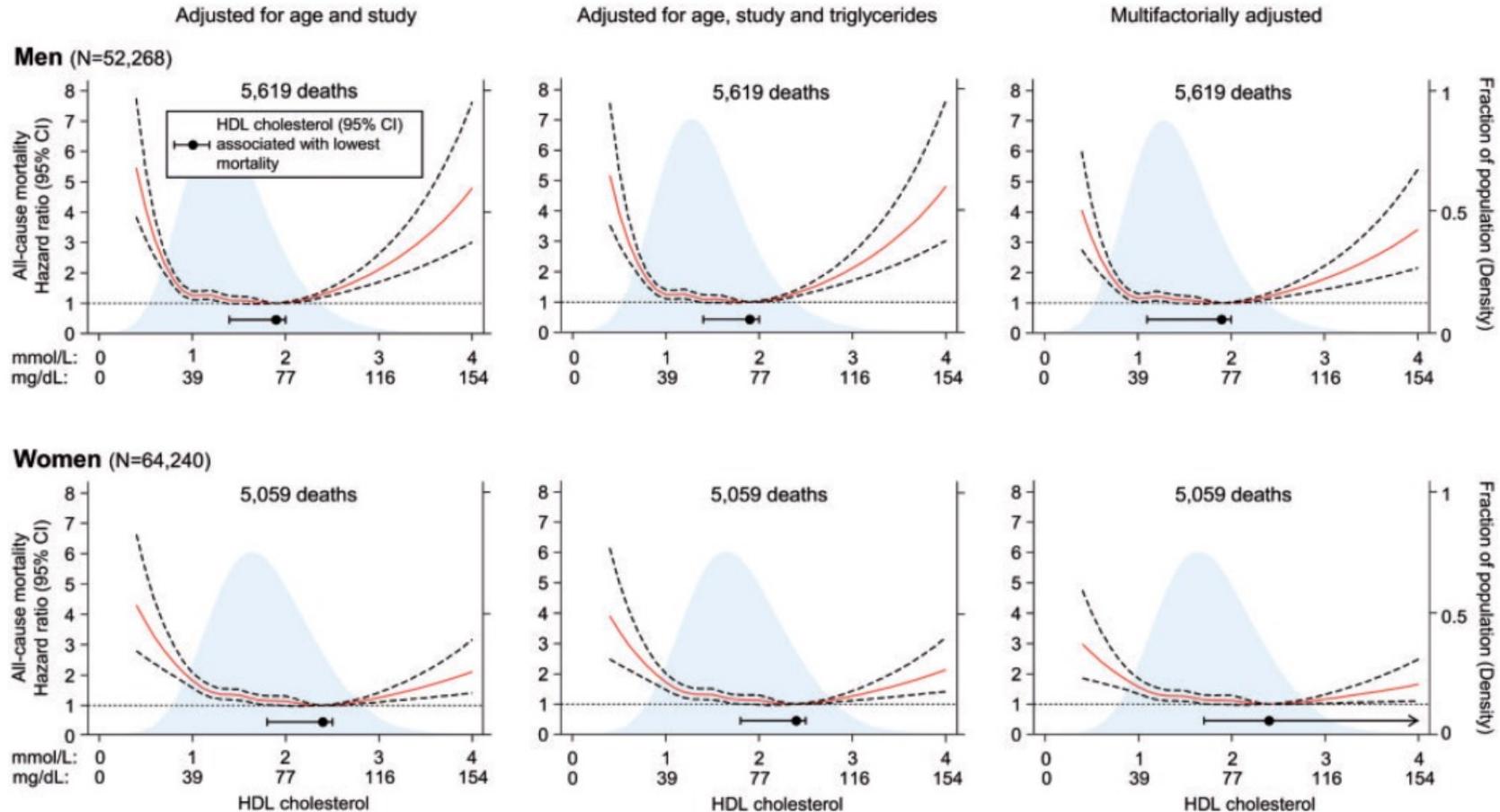
**116 508 patients**  
**5 619 deaths/m**  
**+ 5 059 deaths/w**

**Figure 1** Distribution of HDL cholesterol concentrations in men and women in the general population. Based on 52 268 men and 64 240 women from the Copenhagen General Population Study and the Copenhagen City Heart Study combined. HDL, high-density lipoprotein.

# Copenhagen studies : Age-Standardized Cause-Specific Mortality



# Registre Danemark



# 2017-2018 : des promesses tenues?

- HDL : de plus en plus mal ?
- **Ce que l'on sait maintenant: le LDL, rien que le LDL et pourquoi?**
- Les questions posées

# LDL : les faits

- Les statines ne diminuent pas la mortalité en prévention primaire : c'est fini
- Les statines sont le seul traitement efficace : c'est fini
- Les statines ou un LDL trop bas peuvent procurer des troubles de la fonction cognitive : c'est fini
- Inutile de descendre en dessous de 0,7 g/l voire 0,5 g/l de LDL : c'est fini

# LDL : les faits

- **Les statines ne diminuent pas la mortalité en prévention primaire : c'est fini**
- Les statines sont le seul traitement efficace : c'est fini
- Les statines ou un LDL trop bas peuvent procurer des troubles de la fonction cognitive :c'est fini
- Inutile de descendre en dessous de 0,7 g/l voire 0,5 g/l de LDL : c'est fini

# Méta-analyses évaluant l'effet des statines en prévention primaire sur la mortalité

**Table 4** Clinical effects of statins on all-cause mortality in primary prevention: findings from recent meta-analyses

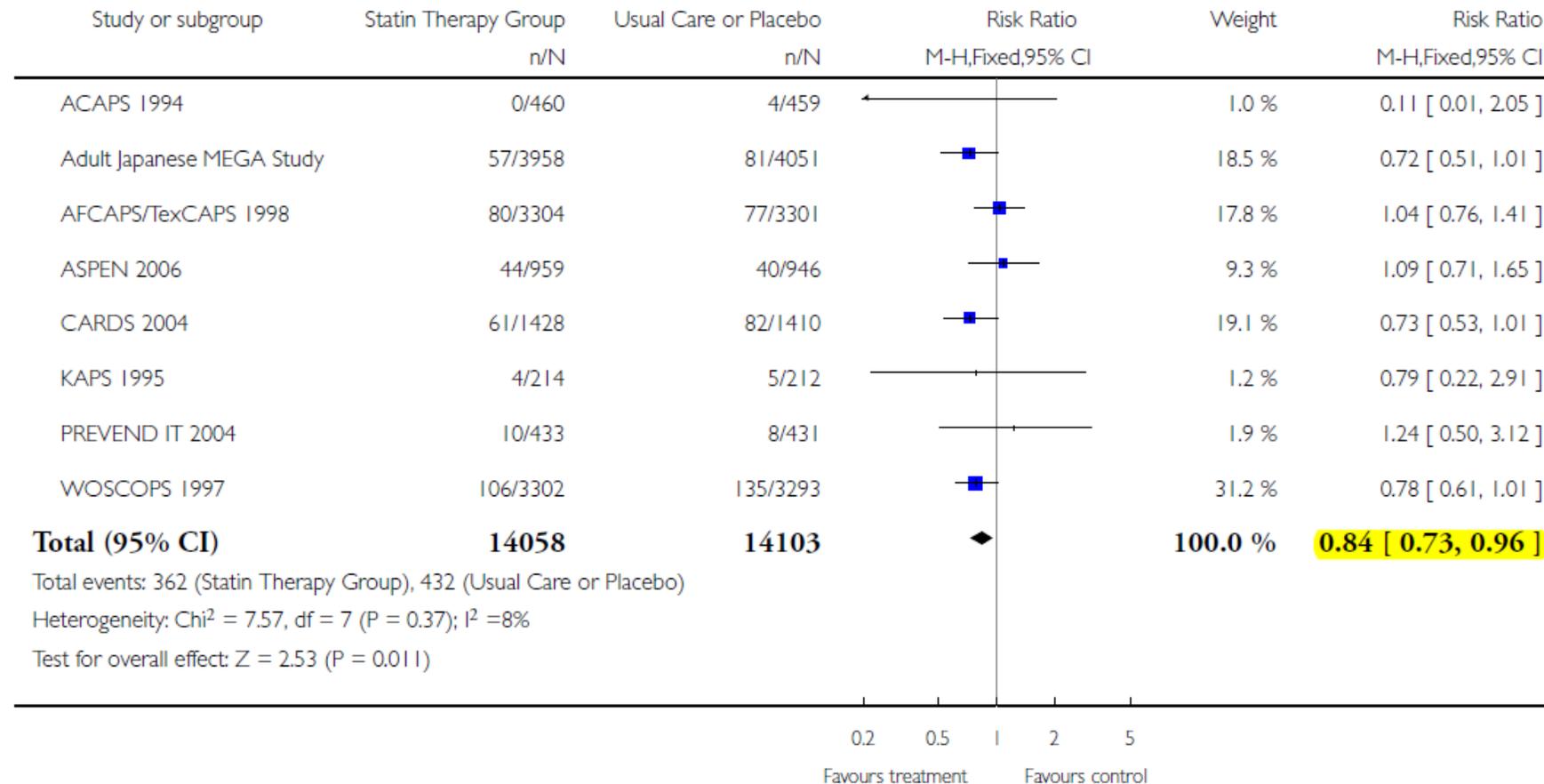
Meta-analysis	Follow-up <sup>a</sup>	Population	LDL-C		All-cause Mortality No. of deaths/no. of patients	Risk reduction (95% CI)
			Baseline	Reduction		
Thavendiranathan et al <sup>41</sup>	3.2–5.2 years	N = 42,848 (7 trials) <sup>b</sup> 90% without CVD	147 mg/dL (mean)	–26.1%	N/A	0.92 (0.84–1.01) P = 0.09
Mills et al <sup>6</sup>	1.0–5.3 years <sup>c</sup>	N = 63,899 (19 trials) <sup>b</sup> 59.6%–100% without CHD	N/A	N/A	N/A	0.93 (0.87–0.99) P = 0.03
Brugts et al <sup>42</sup>	4.1 years	N = 70,388 (10 trials) 94% without CVD	140 mg/dL <sup>d</sup> (mean)	–25.6%	1725/33,683 <sup>e</sup> 1925/33,793 <sup>f</sup>	0.88 (0.81–0.96)
Ray et al <sup>39</sup>	3.7 years	N = 65,229 (11 trials) 100% without CVD	138 mg/dL	–40 mg/dL <sup>g</sup>	1346/32,623 <sup>e</sup> 1447/32,606 <sup>f</sup>	0.91 (0.83–1.01)
Taylor et al <sup>40</sup>	1.0–5.3 years	N = 34,272 (14 trials) <sup>b</sup> ≥ 90% without CVD	153 mg/dL <sup>d</sup> (median)	–36 mg/dL <sup>d,g</sup>	794/28,161 (2.8%)	

# Statins for the primary prevention of cardiovascular disease (Review)



Taylor E, Ward K, Moore THM, Burke M, Davey Smith G, Casas JP, Ebrahim S

Outcome: Total Mortality



# LDL : les faits

- Les statines ne diminuent pas la mortalité en prévention primaire : c'est fini
- **Les statines sont le seul traitement efficace : c'est fini**
- Les statines ou un LDL trop bas peuvent procurer des troubles de la fonction cognitive :c'est fini
- Inutile de descendre en dessous de 0,7 g/l voire 0,5 g/l de LDL : c'est fini

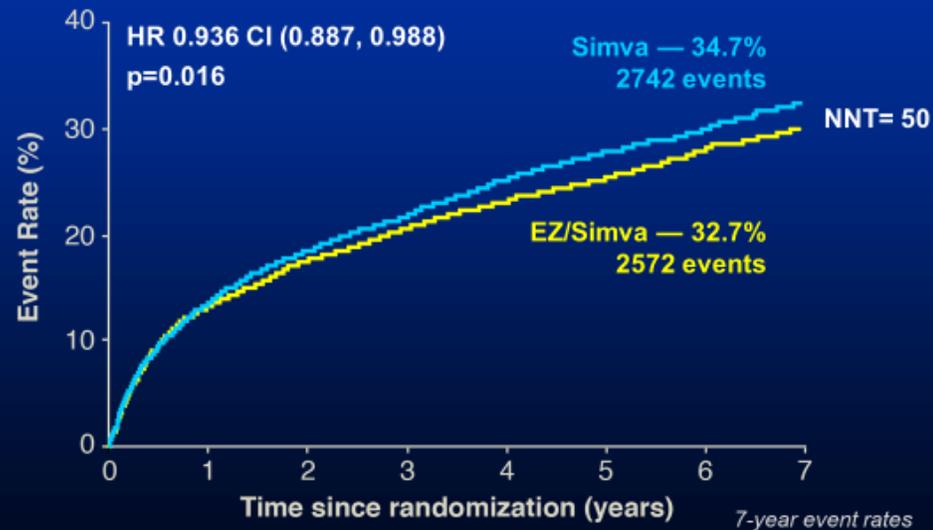
# IMPROVE IT 2015 : ézétimibe FOURIER 2017 : évolocumab

**ACTUALITÉ**  
**2017-2018**  
Tous les événements incontournables

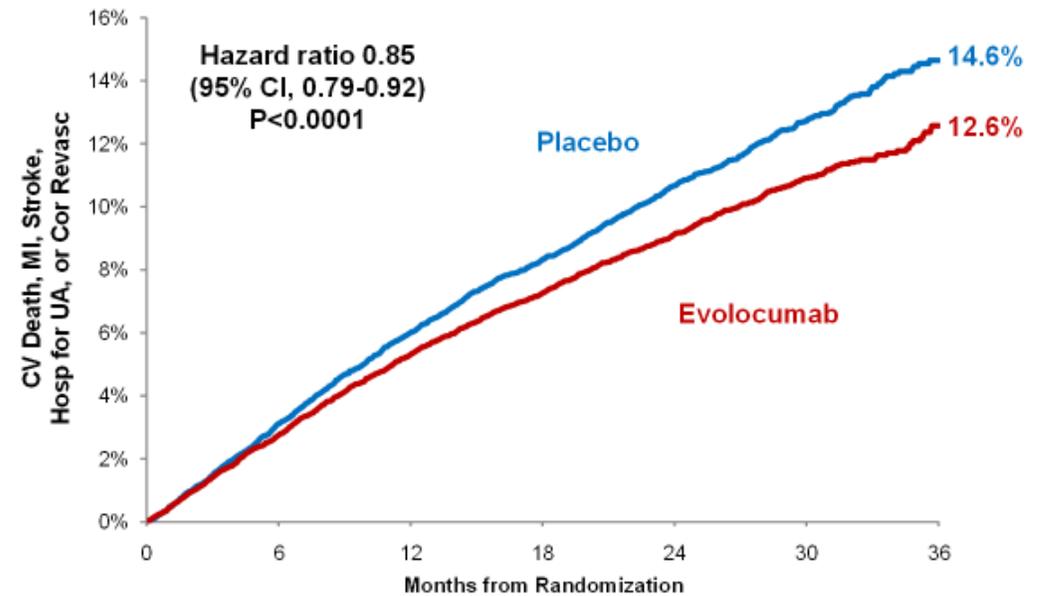
## Primary Endpoint — ITT



Cardiovascular death, MI, documented unstable angina requiring rehospitalization, coronary revascularization ( $\geq 30$  days), or stroke



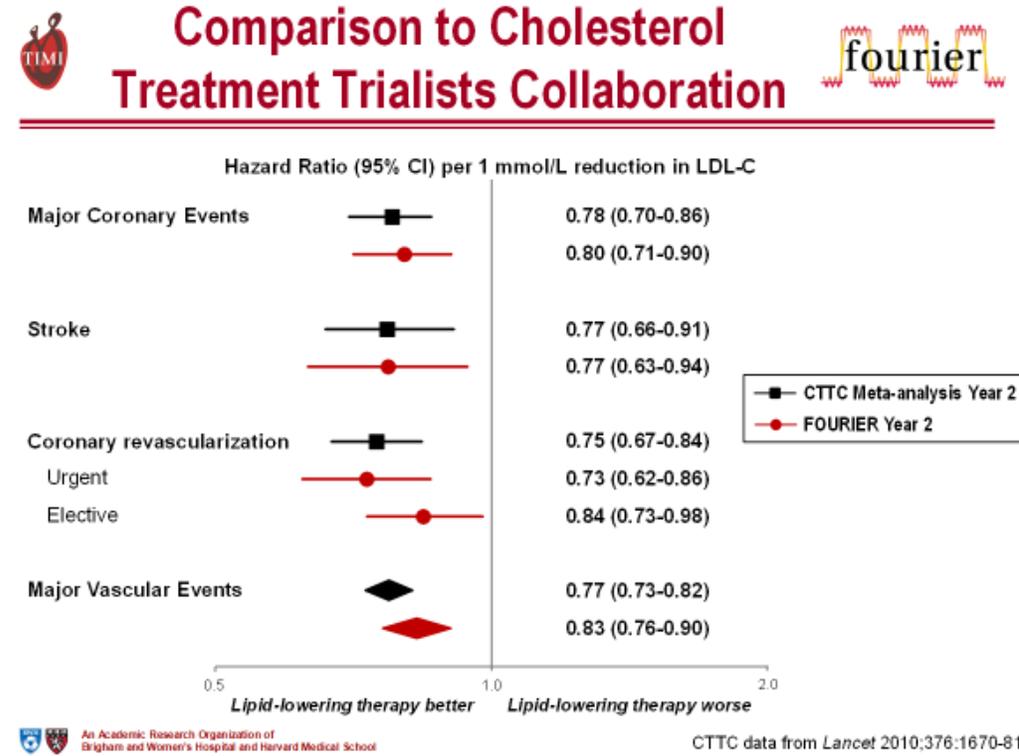
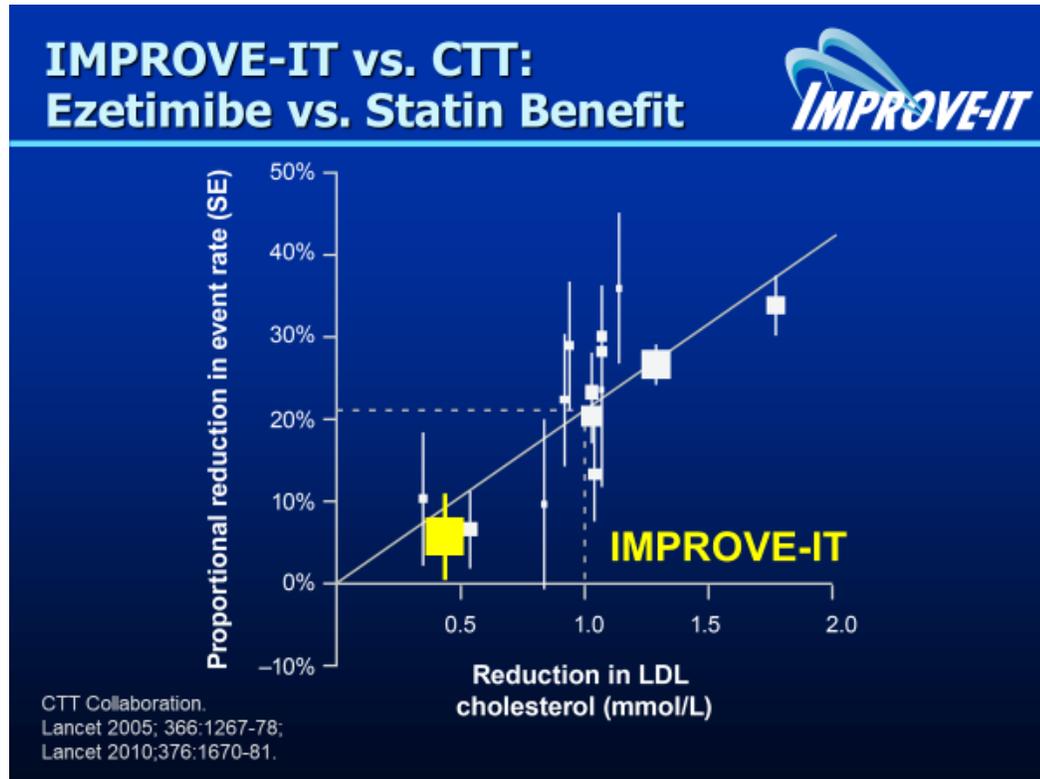
## Primary Endpoint



An Academic Research Organization of  
Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School

# IMPROVE IT 2015 : ézétimibe

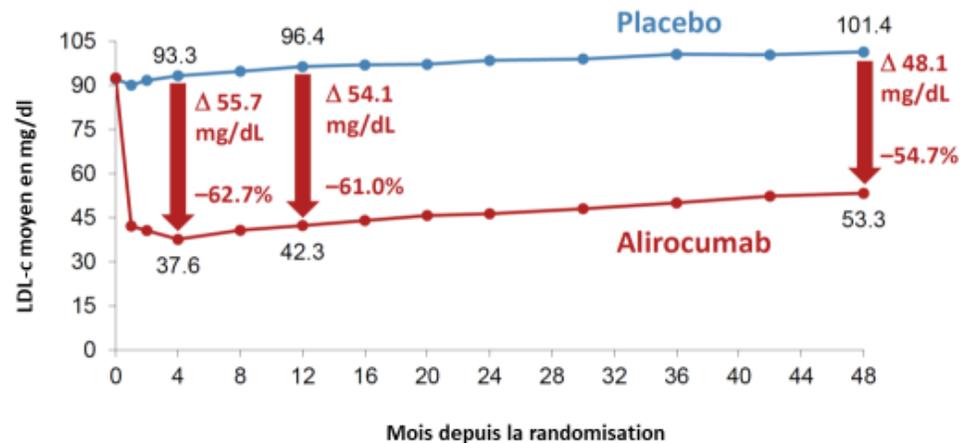
# FOURIER 2017 : évolocumab



# ODYSSEY Outcomes 2018 : alirocumab

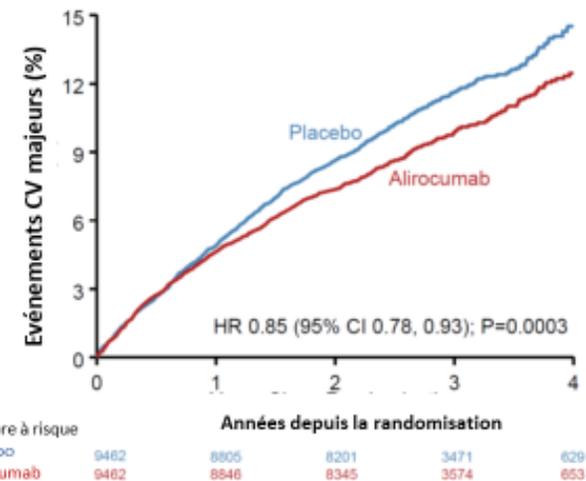
**ACTUALITÉ  
2017-2018**  
Tous les événements incontournables

## Étude ODYSSEY Outcomes : évolution du LDL-c



Steg PG et al. ACC 2018 LBCT Session 401, March 10, 9:00 – 10:00

## Étude ODYSSEY Outcomes : résultat sur le critère primaire (décès coronaire, IDM, AVC ischémique ou hospitalisation pour angor instable)



Steg PG et al. ACC 2018 LBCT Session 401, March 10, 9:00 – 10:00

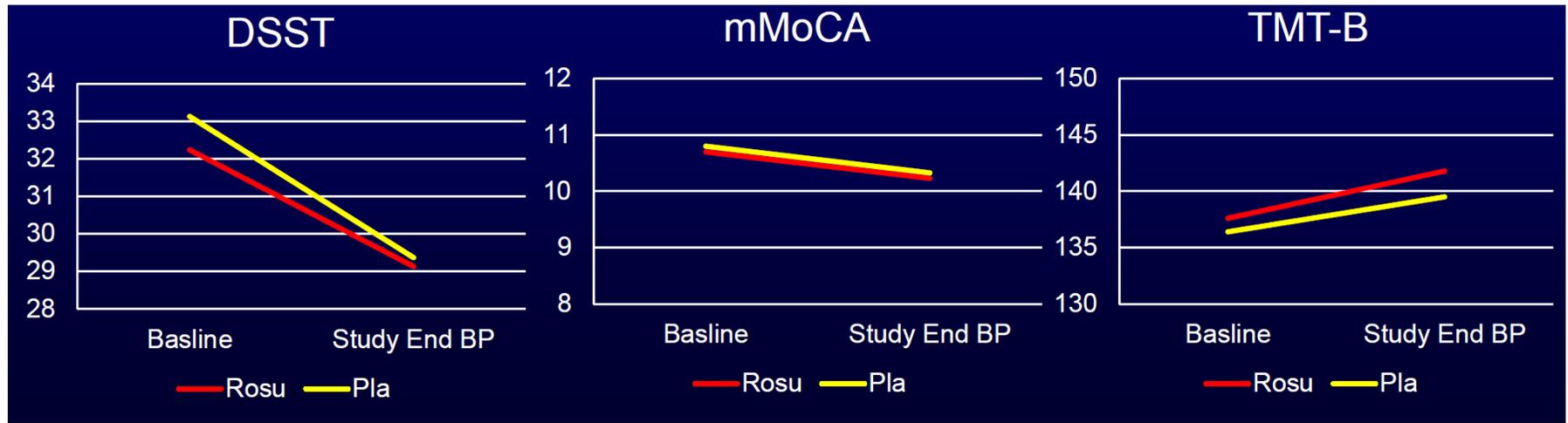
# LDL : les faits

- Les statines ne diminuent pas la mortalité en prévention primaire : c'est fini
- Les statines sont le seul traitement efficace : c'est fini
- **Les statines ou un LDL trop bas peuvent procurer des troubles de la fonction cognitive : c'est fini**
- Inutile de descendre en dessous de 0,7 g/l voire 0,5 g/l de LDL : c'est fini

# Etudes EBBINGHAUS et HOPE-3 cognition

## Evolution des résultats aux tests de fonction cognitives

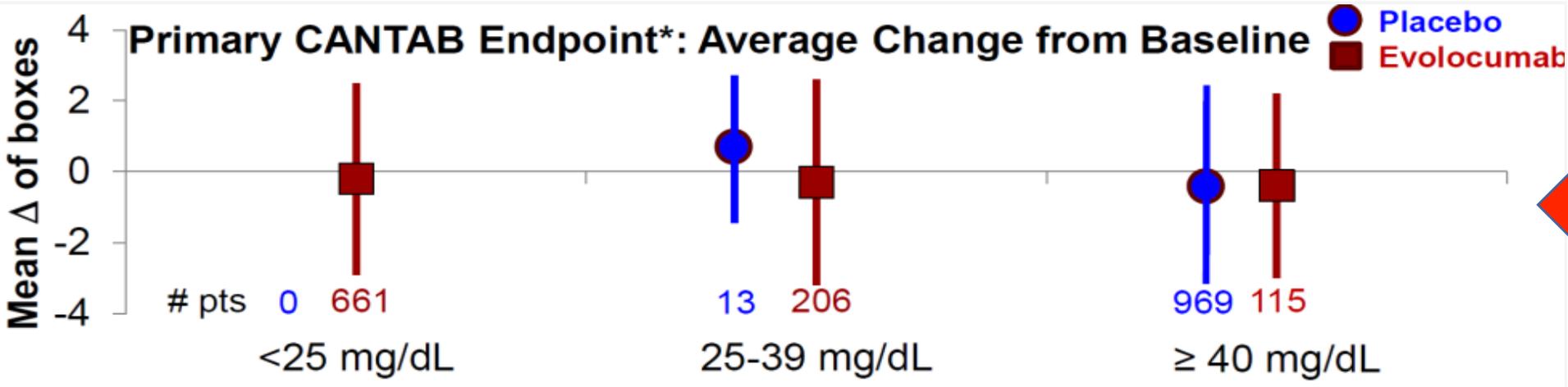
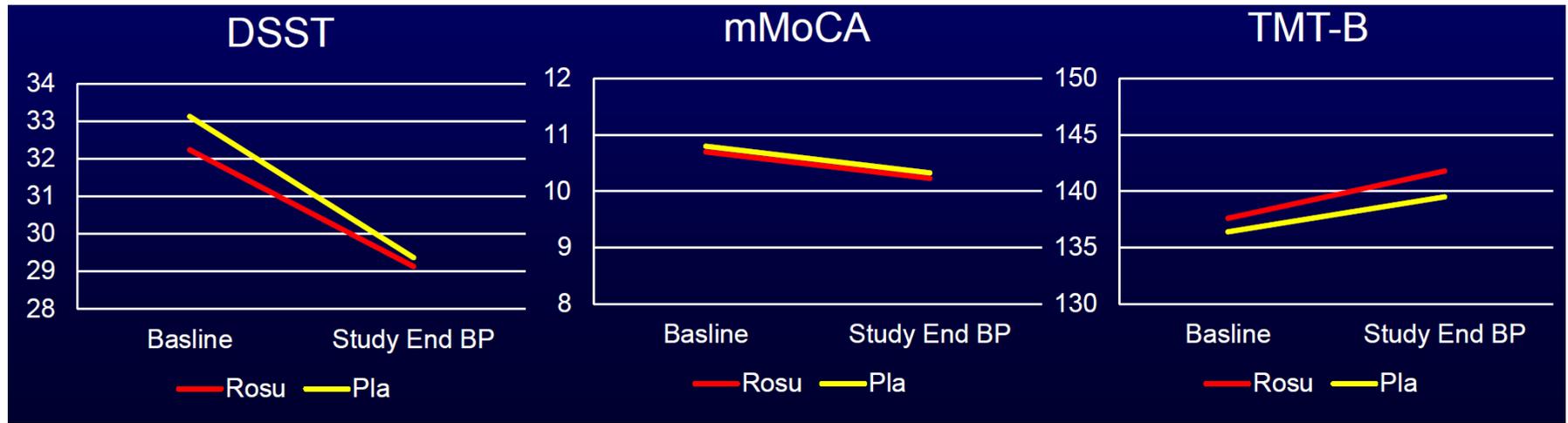
**ACTUALITÉ 2017-2018**  
Tous les événements incontournables.



# Etudes EBBINGHAUS et HOPE-3 cognition

## Evolution des résultats aux tests de fonction cognitives

**ACTUALITÉ 2017-2018**  
Tous les événements incontournables

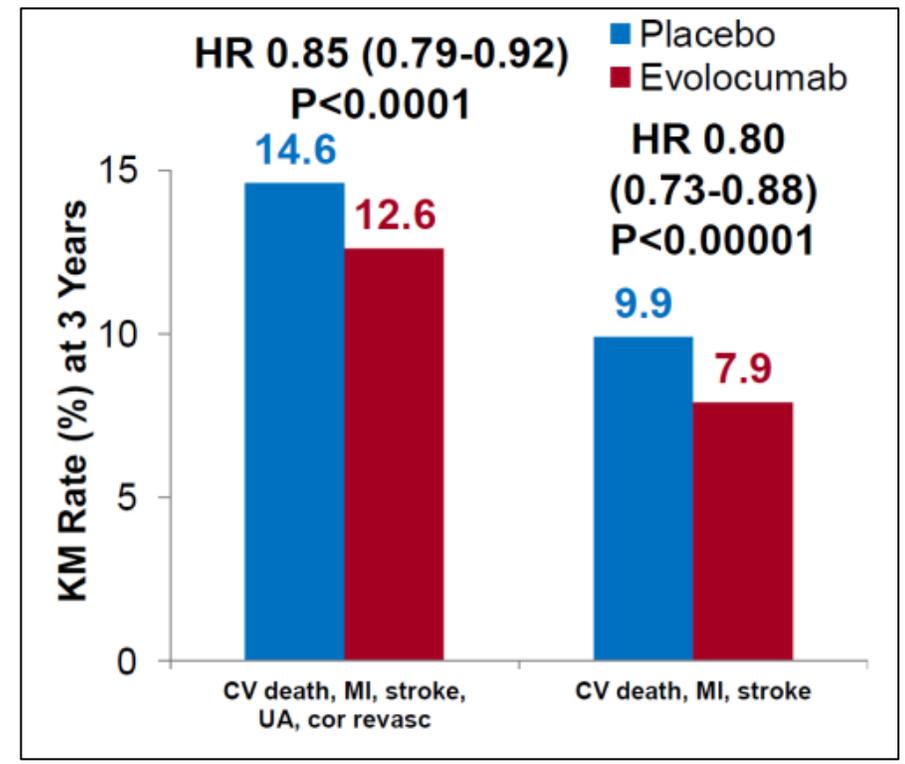
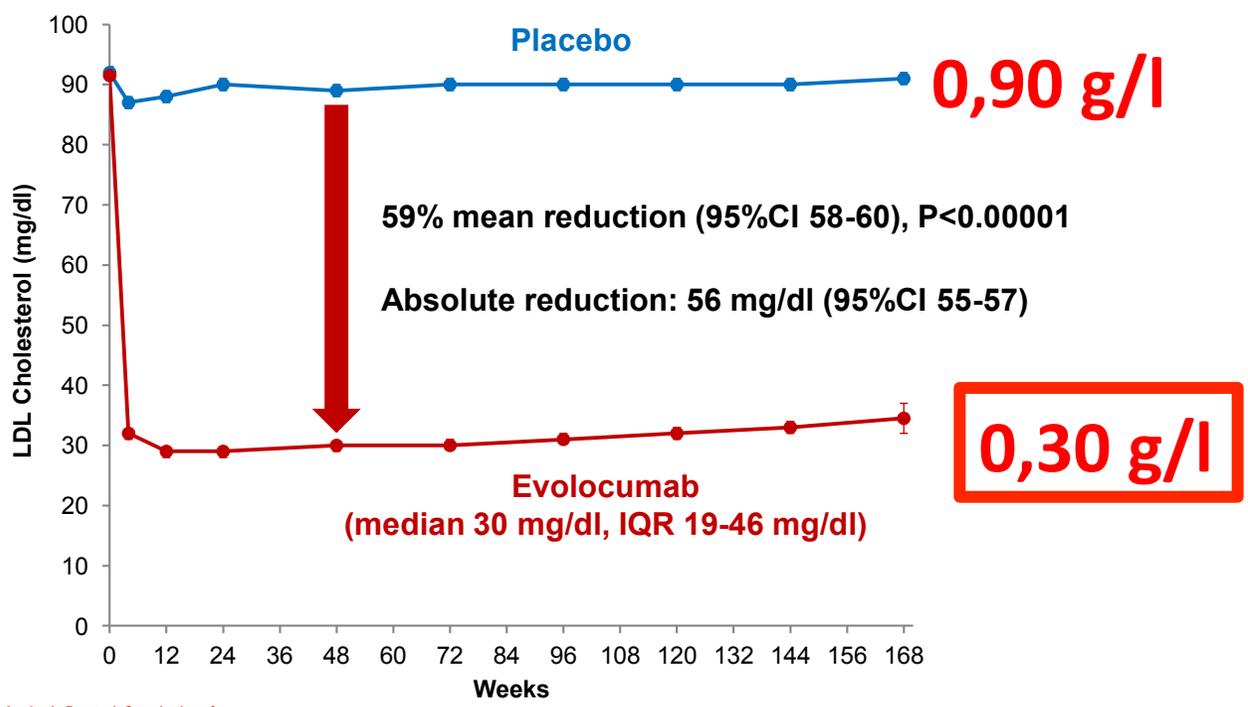


# LDL : les faits

- Les statines ne diminuent pas la mortalité en prévention primaire : c'est fini
- Les statines sont le seul traitement efficace : c'est fini
- Les statines ou un LDL trop bas peuvent procurer des troubles de la fonction cognitive :c'est fini
- **Inutile de descendre en dessous de 0,7 g/l voire 0,5 g/l de LDL : c'est fini**

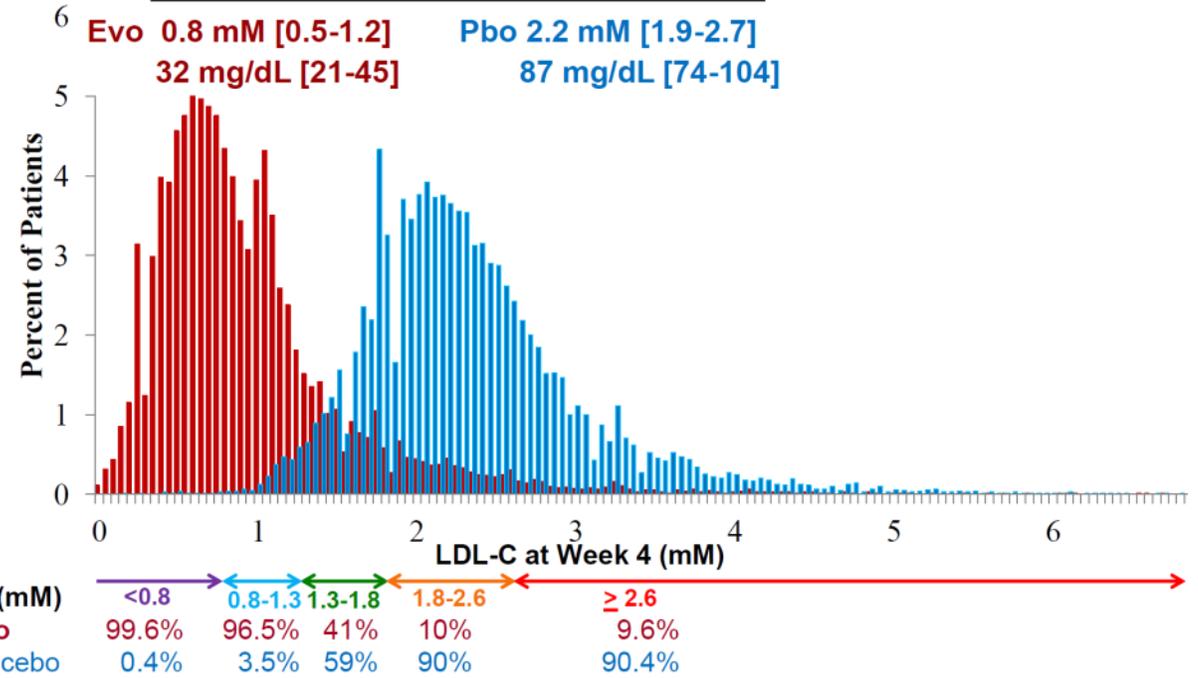


# LDL Cholesterol

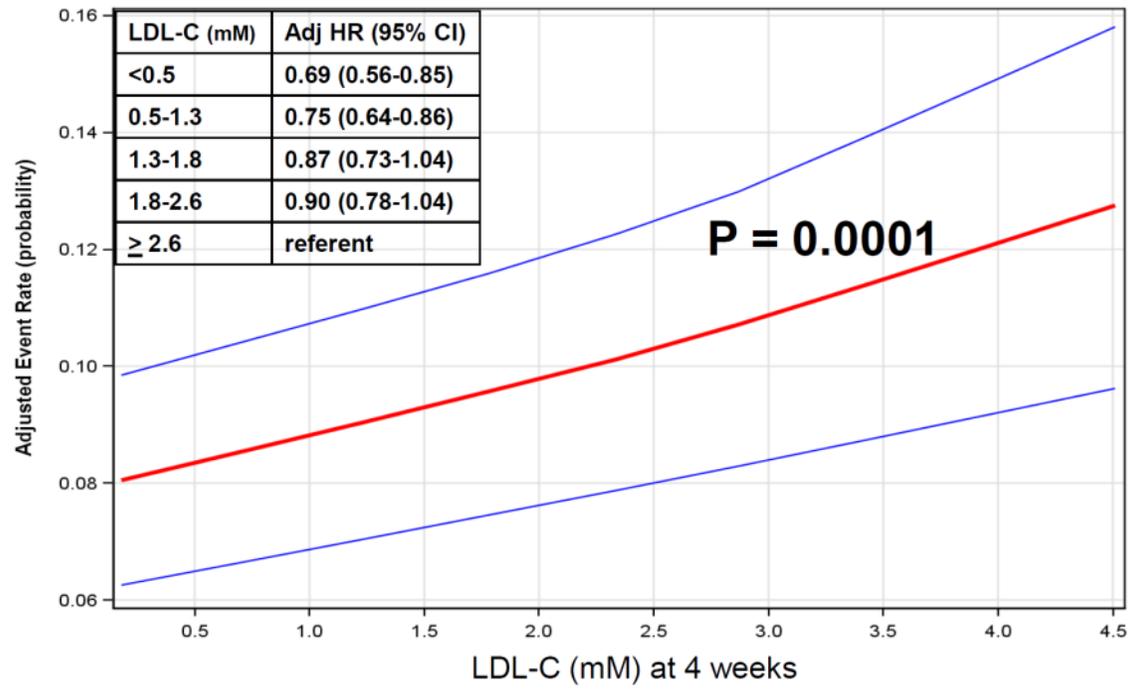


# Achieved LDL-C at 4 Weeks

## Median [IQR] LDL-C at 4 Weeks

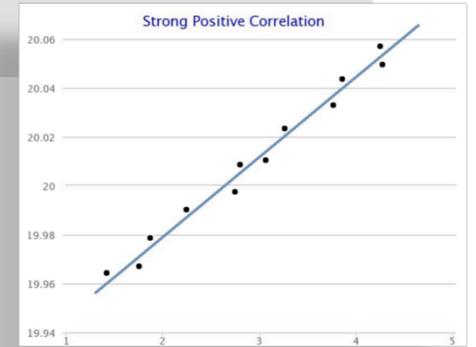


# CV Death, MI, or Stroke



# Synthèse pratique des études

## Corrélation



- Différence absolue du LDL-c en mmol/l
- Diminution relative du risque d'événements CV (décès CV, IDM, AVC)

À toute mmol/l de diminution absolue du LDL-c  
correspond  
une diminution relative des événements CV de 25 % à 5 ans.

# LDL: as low as you can

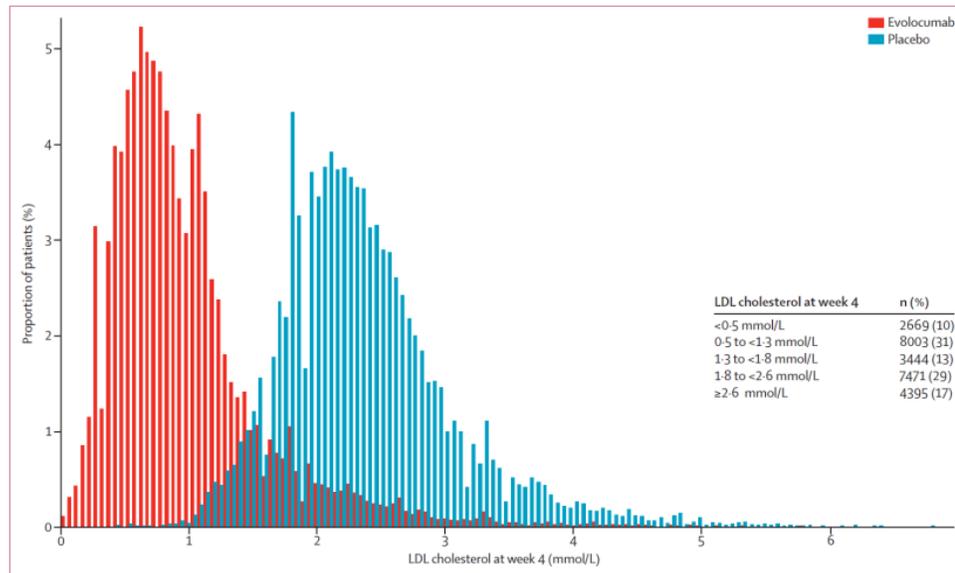


Figure 1: Distribution of achieved LDL-cholesterol concentrations at 4 weeks in patients who did not have a primary efficacy or prespecified safety event before the study

Red bars are evolocumab (median 0.8 mmol/L, IQR 0.5–1.2). Blue bars are placebo (median 2.2 mmol/L, IQR 1.9–2.7).

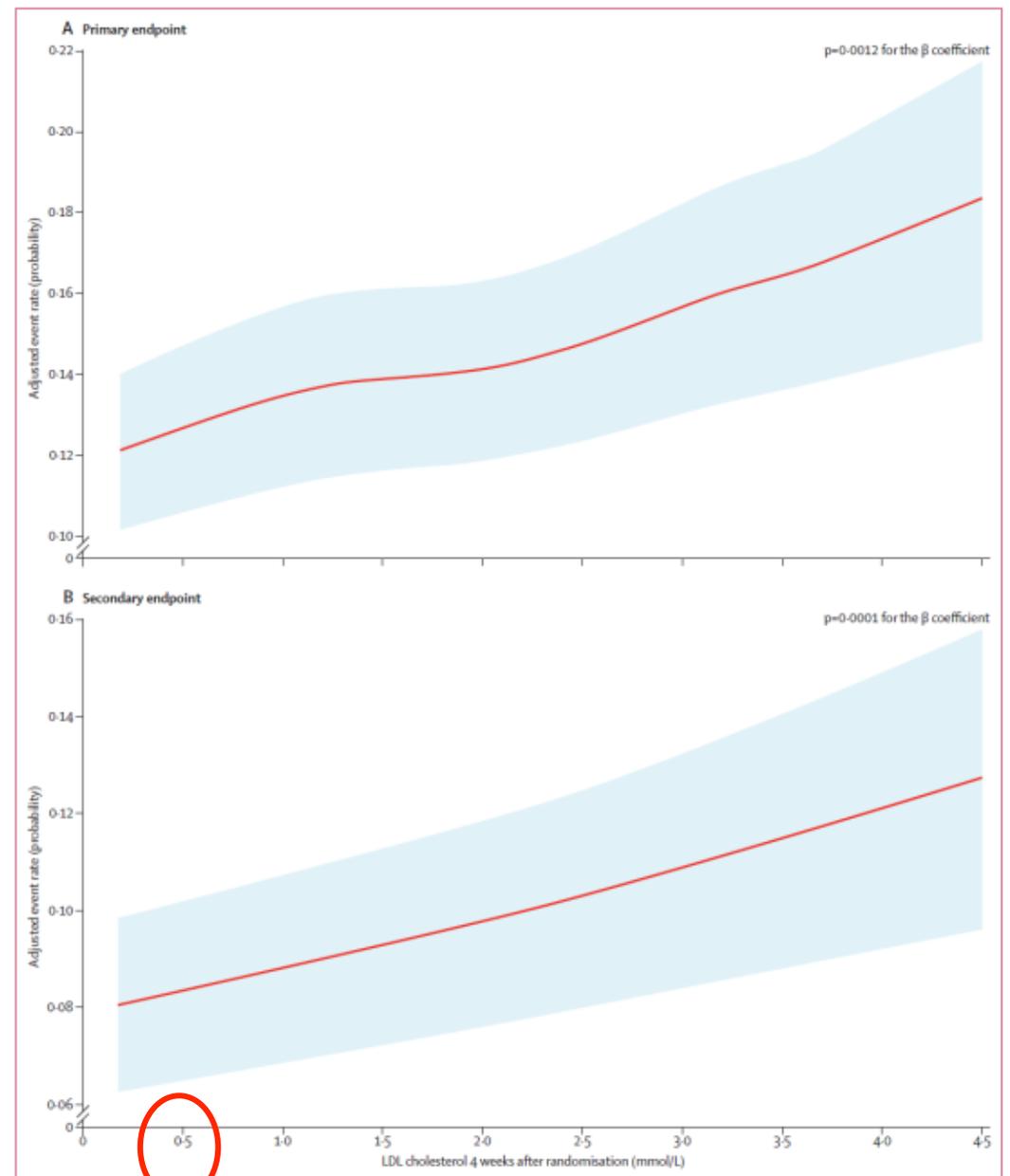


Figure 3: Relationship between the achieved LDL-cholesterol concentration at 4 weeks and the risk of the primary (A) and key secondary (B) efficacy composite endpoints

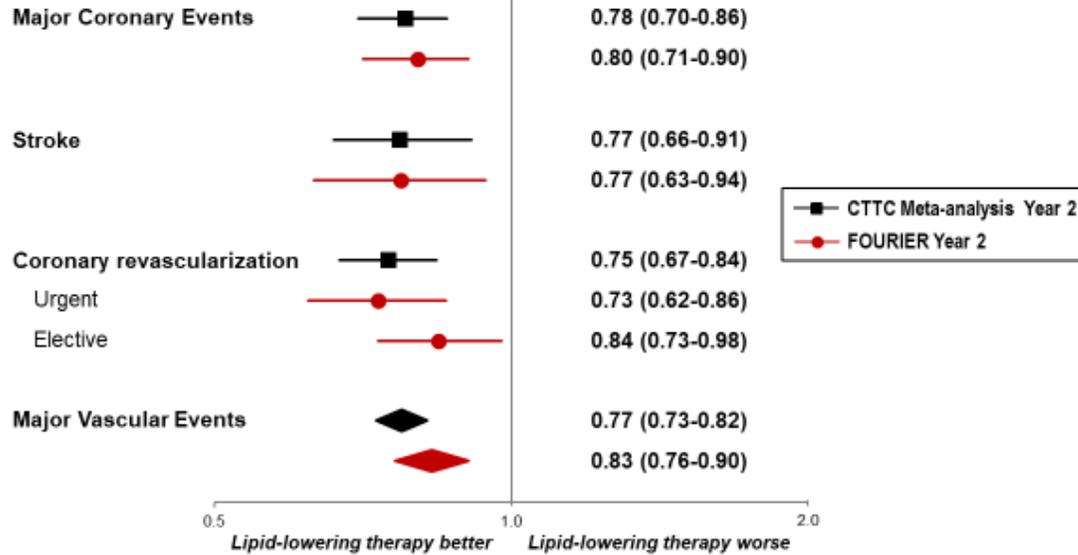
The primary efficacy endpoint was a composite of cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, coronary revascularisation, or hospital admission for unstable angina. The key secondary efficacy endpoint was a composite of cardiovascular death, myocardial infarction, or stroke. The red line represents the adjusted probability of an event and blue areas are the 95% CIs of the regression model estimate.



# Comparison to Cholesterol Treatment Trialists Collaboration



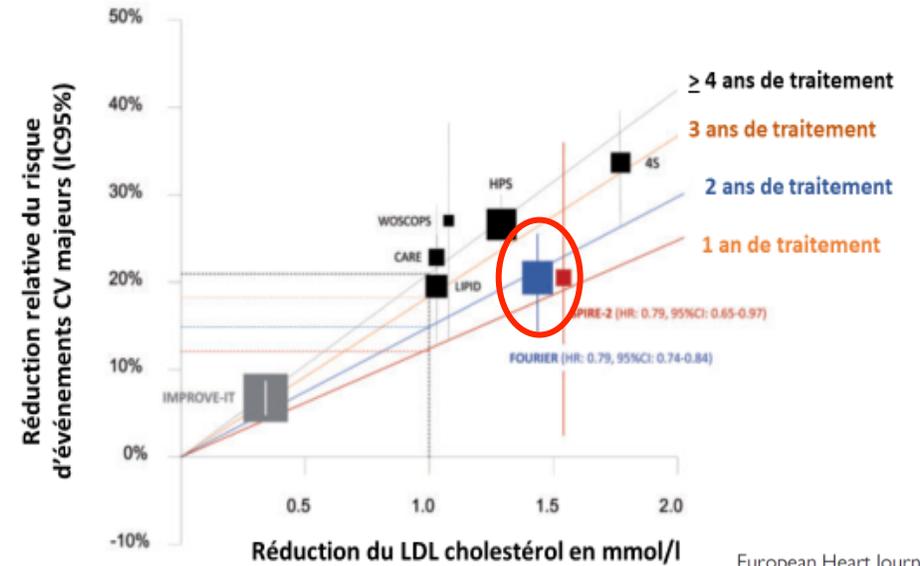
Hazard Ratio (95% CI) per 1 mmol/L reduction in LDL-C



An Academic Research Organization of Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School

CTTC data from *Lancet* 2010;376:1670-81

## Bénéfice CV de la baisse du LDL-cholestérol en fonction de la baisse obtenue et de la durée du traitement



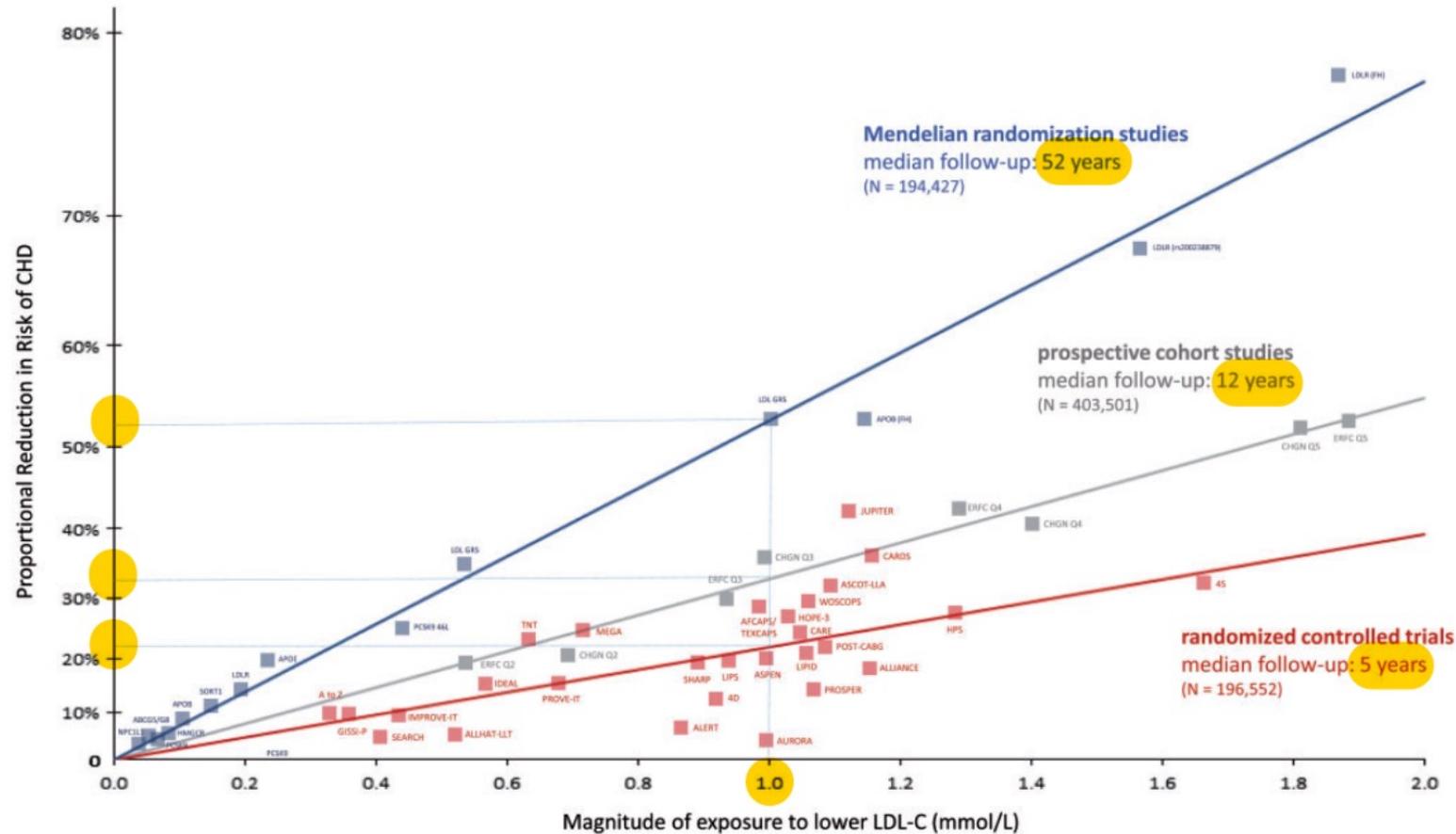
European Heart Journal (2017) 0, 1-6  
doi:10.1093/eurheartj/ehx450

1 mmol/l absolute reduction of LDL-c = relative reduction of MACE

- first year : 12 %
- second year : 17 %
- third year: 20 %
- after 4 years: 22 %

# Benefit grows with time...as long as you can

**ACTUALITÉ**  
2017-2018  
Tous les événements incontournables



# Prediction of clinical effect : LDL-c (apoB or non-HDL)

1. Time
2. Basal LDL-c
3. Magnitude of LDL reduction
4. No adverse event

- 12 % after 1 year
- 17 % after 2 years
- 20 % after 3 years
- 22 % after 4 years
- 33 % after 12 years
- 54 % after 52 years

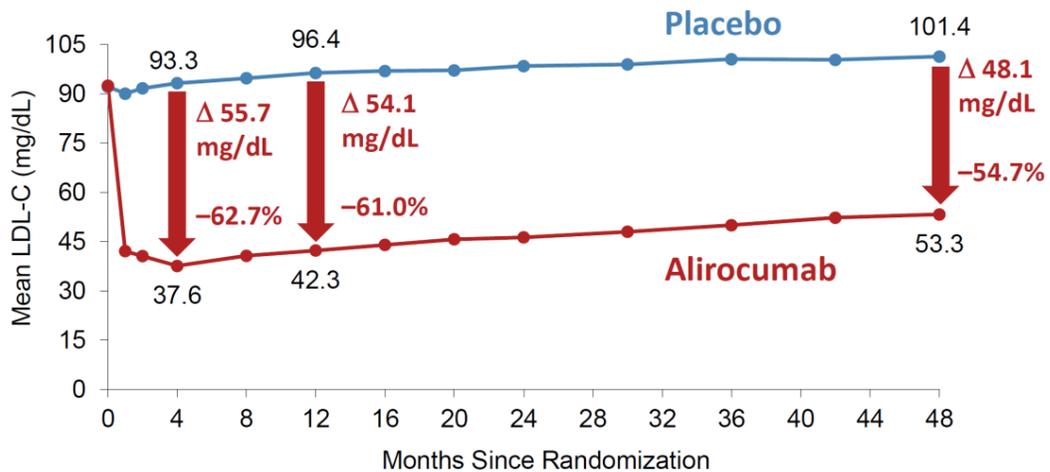
Treatment for 4 to 5 years

Basal LDL-c	2 g/l = 5,2 mmol	1 g/l = 2,6 mmol/l	0,50 g/l = 1,3 mmol/l
Magnitude of relative reduction of LDL-c			
50 %	2,6 mmol/l : <b>57,2 %</b>	1,3 mmol/l : <b>28,6 %</b>	0,65 mmol/l : <b>14,3 %</b>
30 %	1,56 mmol/l : <b>34,3 %</b>	0,78 mmol/l : <b>17,2 %</b>	0,39 mmol/l : <b>8,6 %</b>
15 %	0,78 mmol/l : <b>17,2 %</b>	0,39 mmol/l : <b>8,6 %</b>	0,20 mmol/l : <b>4,3 %</b>

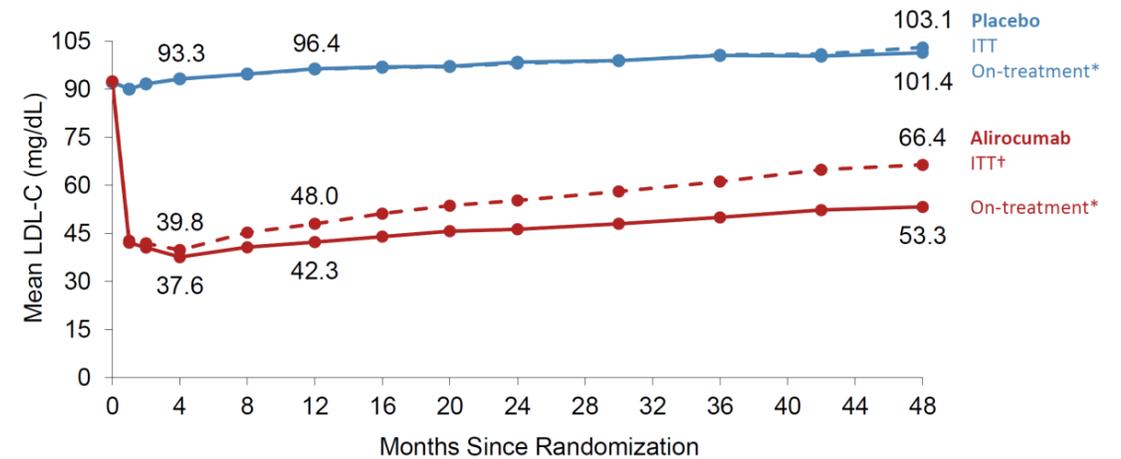
# 2018 : ODYSSEY Outcomes

**ACTUALITÉ**  
**2017-2018**  
Tous les événements incontournables

## LDL-C: On-Treatment Analysis



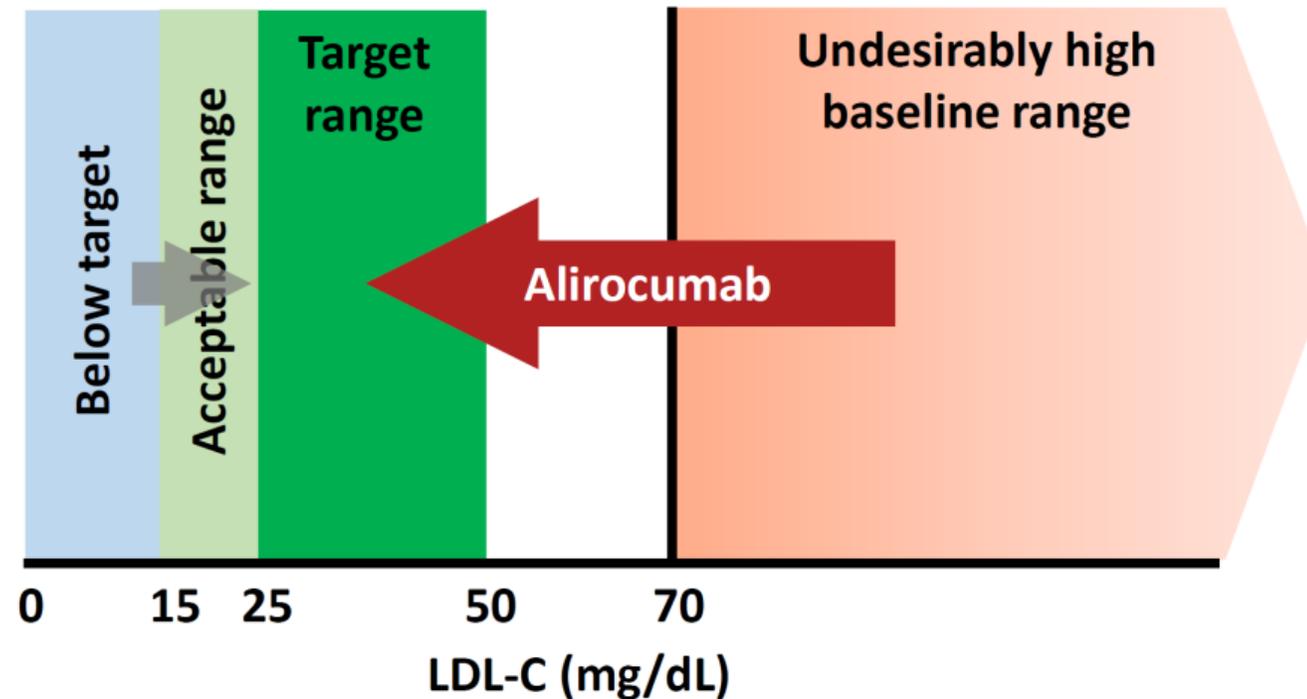
## LDL-C: ITT and On-Treatment Analyses



# 2018 : ODYSSEY Outcomes

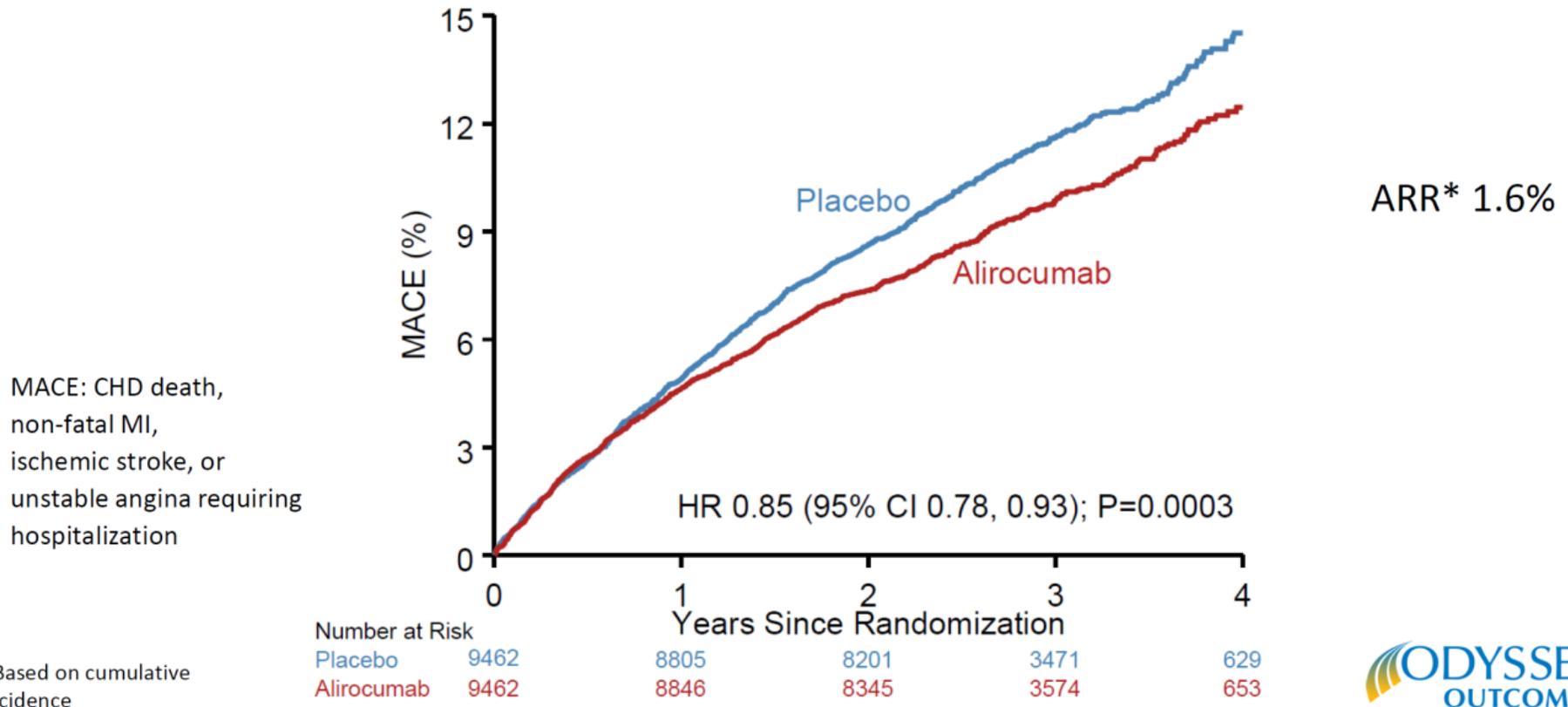
## A Target Range for LDL-C

We attempted to maximize the number of patients in the target range and minimize the number below target by blindly titrating alirocumab (75 or 150 mg SC Q2W) or blindly switching to placebo.



# 2018 : ODYSSEY Outcomes

## Primary Efficacy Endpoint: MACE



# Nuance ?

Pour une mmol/l de diminution du LDL

- l'amplitude relative de diminution des événements majeurs (mortalité totale, mortalité CV, IDM) dépendrait du LDL de base
- sauf pour les AVC
- Mais
  - LDL pris en compte : celui de la fin de l'étude
  - Étude avec LDL très bas plus récentes qu'études avec LDL élevé

# ODYSSEY Outcomes après FOURIER

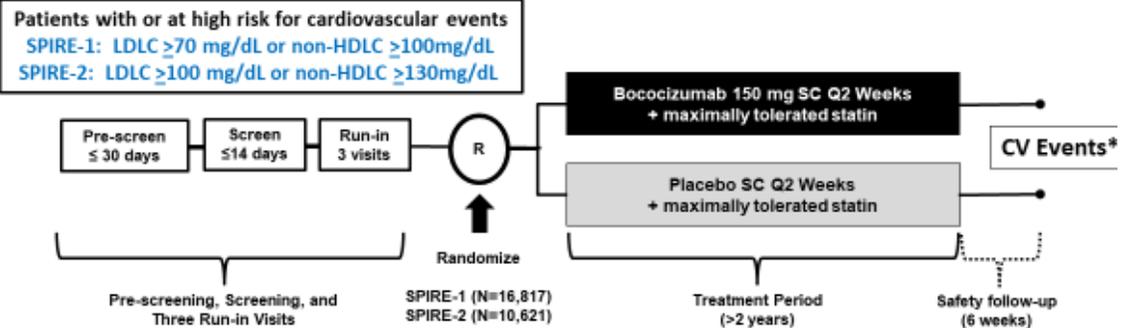
## Les anti-PCSK9

S'ils sont 100 % humanisés

1. diminuent fortement le LDL-c
2. réduisent le risque d'événements CV majeurs
3. sont bien tolérés
4. restent à un prix élevé

# Programme SPIRE

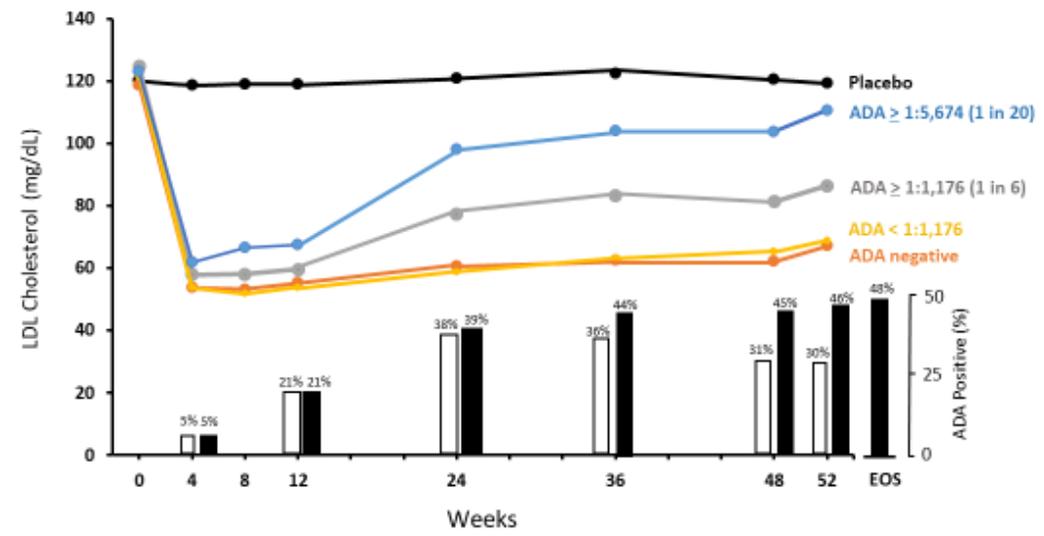
## The SPIRE 1 and SPIRE 2 Cardiovascular Outcome Trials (N = 27,438)



\*Nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, hospitalization for unstable angina requiring urgent revascularization, or cardiovascular death

Ridker ACC 201

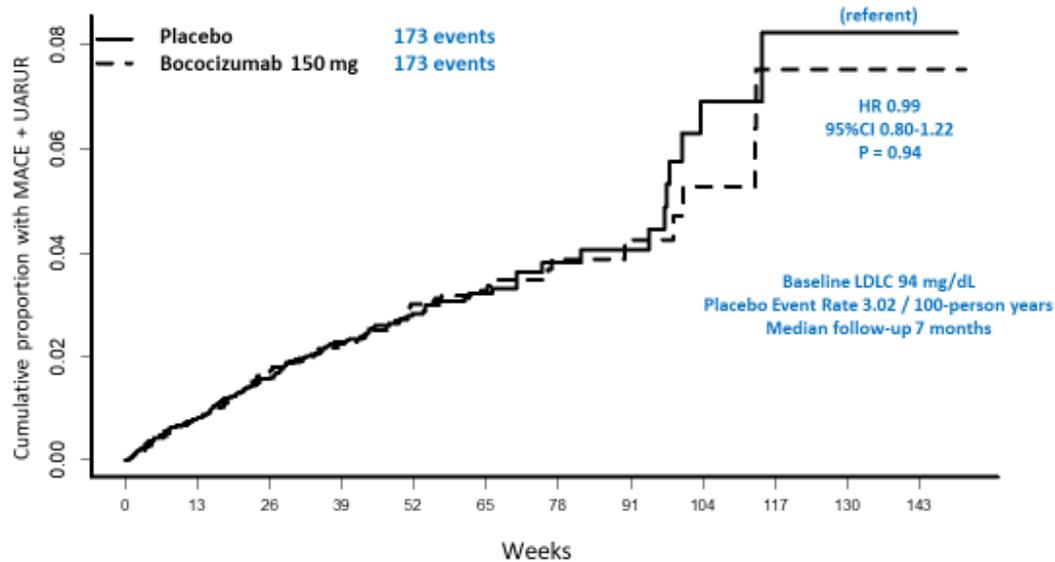
## The SPIRE Bococizumab Lipid Lowering Trials : Development of Antidrug Antibodies (ADAs) and Attenuation of LDL Response Over Time



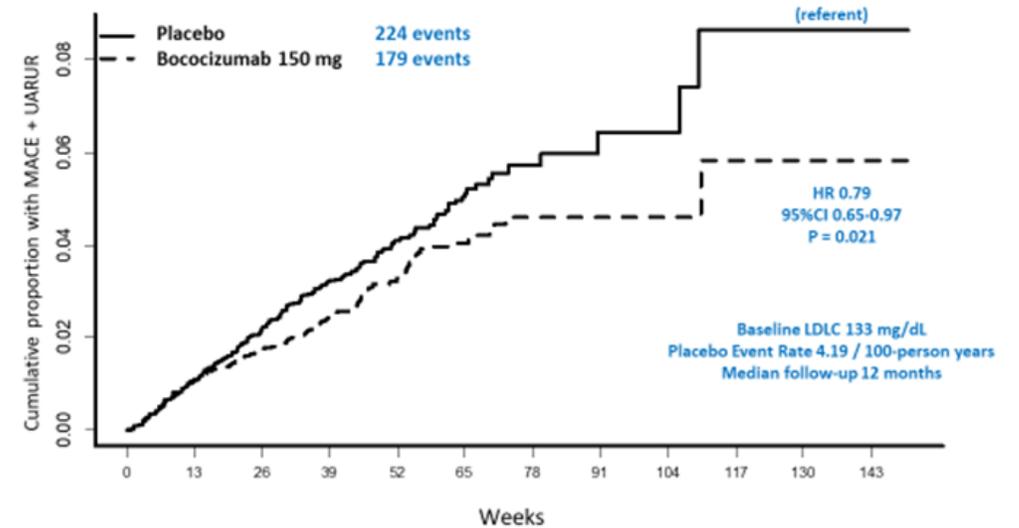
Ridker ACC 2017

# Programme SPIRE

The SPIRE-1 Cardiovascular Outcomes Trial: Baseline LDLC  $\geq$  70 mg/dL  
Primary Pre-Specified Endpoint\*



The SPIRE-2 Cardiovascular Outcomes Trial: Baseline LDLC  $\geq$  100 mg/dL  
Primary Pre-Specified Endpoint\*



\*Nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, hospitalization for unstable angina requiring urgent revascularization, or cardiovascular death

\*Nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, hospitalization for unstable angina requiring urgent revascularization, or cardiovascular death

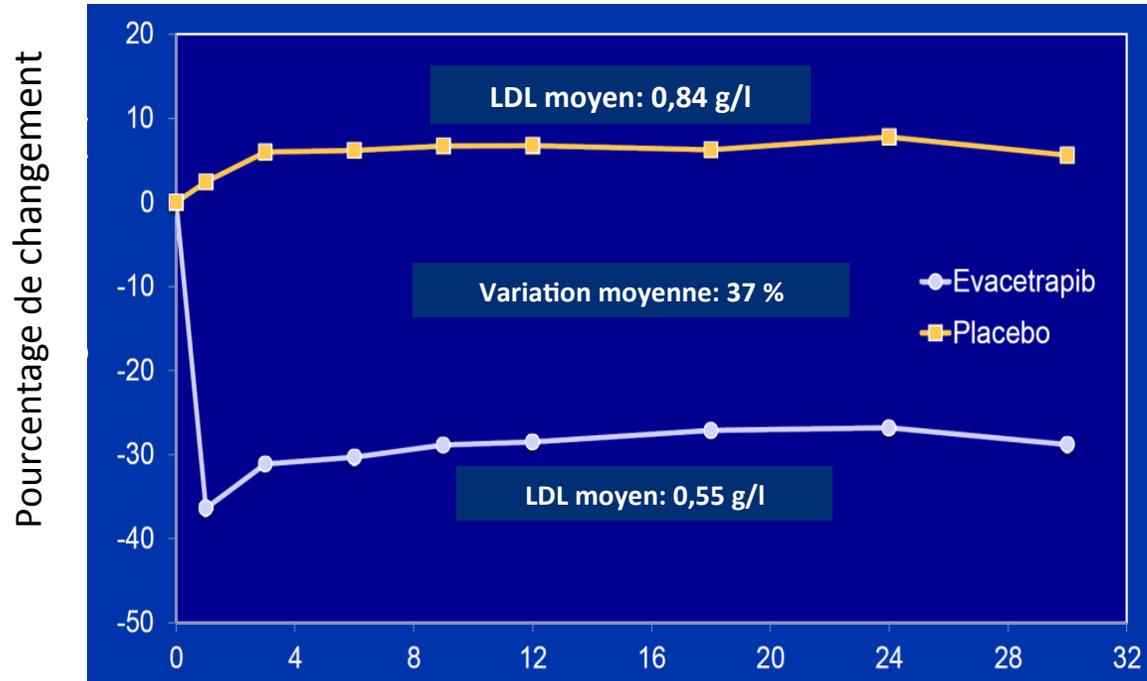
# 2017-2018 : des promesses tenues?

- HDL : de plus en plus mal ?
- **Ce que l'on sait maintenant: le LDL, rien que le LDL et pourquoi?**
- Les questions posées

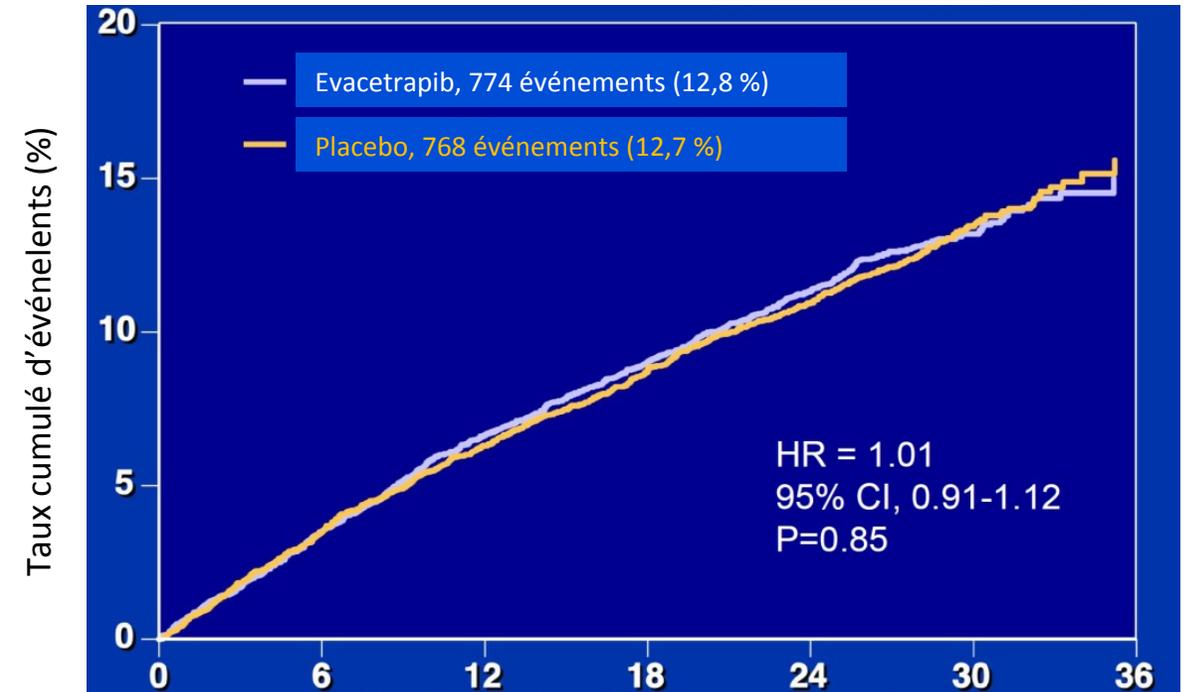
# **Lipides : les faits**

**Une baisse de 37 % du LDL sans bénéfice clinique : c'est expliqué**

# ACCELERATE trial evacetrapib



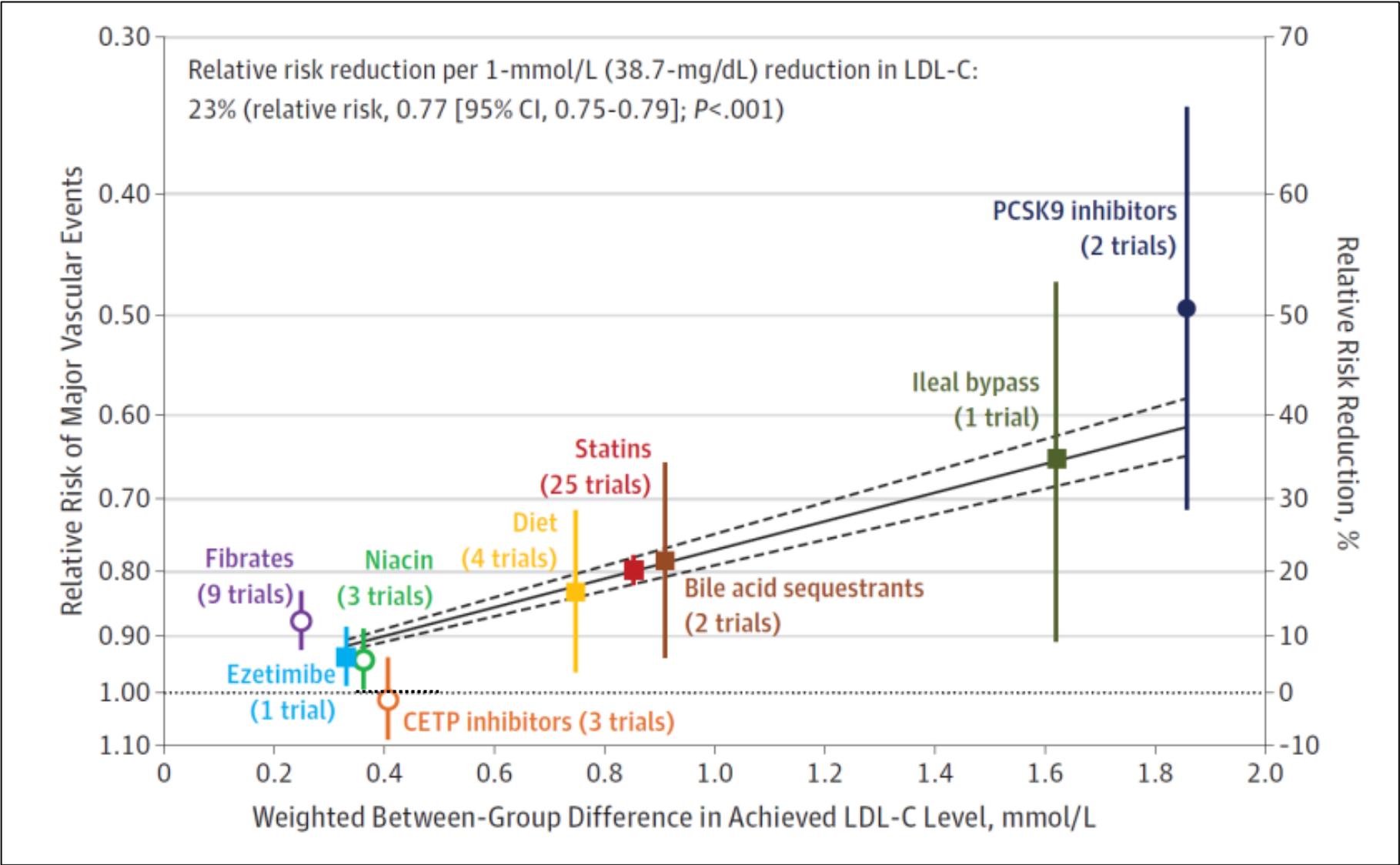
Mois depuis l'inclusion



Mois depuis la randomisation

Primary endpoint : CV death, MI, stroke, hospitalisation for unstable angina or coronary revascularisation **at 2 years**

# Méta-régression : association between LDL-c absolute reduction (mmol/l) and MACE relative reduction

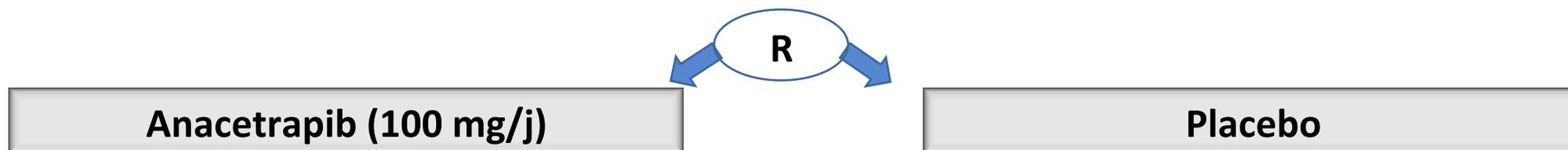


## Etude REVEAL HPS 3 : design

**ACTUALITÉ  
2017-2018**  
Tous les événements incontournables

**Critères d'inclusion :** âge  $\geq$  50 ans, prévention CV secondaire, traitement par atorvastatine

**N = 30 449 patients**



**Critère primaire:** décès coronariens, IDM non fatals ou revascularisation coronaire

**Hypothèse:** supériorité, étude conduite par les événements (1 900 événements du critère primaire dont au moins 950 décès coronaires ou IDM non fatals)

Puissance de 88 % avec un P bilatéral  $< 0,01$  de mettre en evidence une diminution de 15% des événements du critère primaire

# Blood lipids at randomization

(after 8-12 weeks' treatment with atorvastatin)

Characteristic

Total

(30449)

**Lipids**

HDL cholesterol

40 mg/dL (1.0 mmol/L)

LDL cholesterol

**61 mg/dL** (1.6 mmol/L)

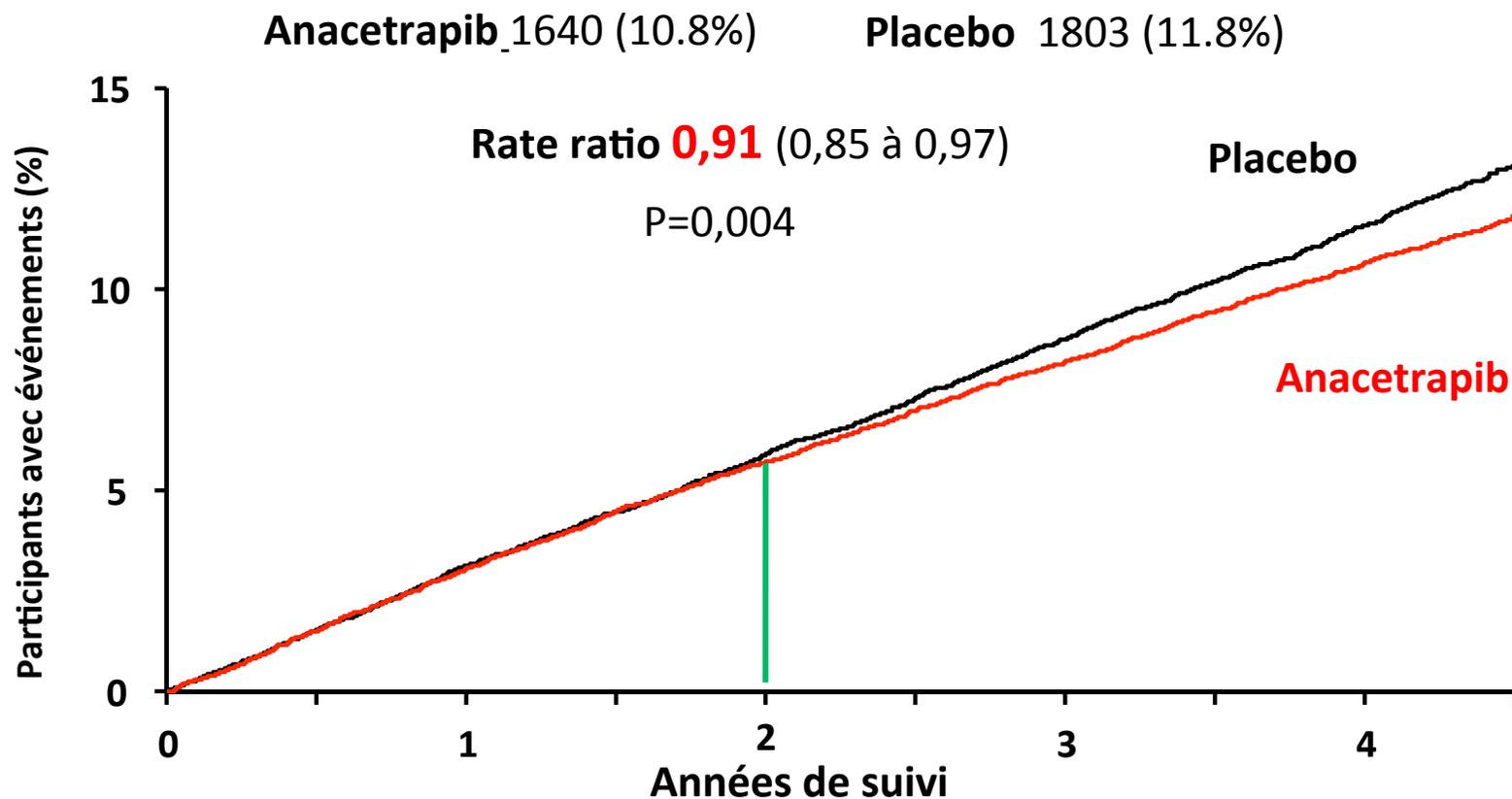
Non-HDL cholesterol

92 mg/DI (2.4 mmol/L)

# Effets de l'anacetrapib sur les paramètres lipidiques à la moitié de l'étude

Measurement	Absolute difference		Proportional difference
	mg/dL	SI units	
HDL cholesterol	+43	+1.1 mmol/L	104%
Apolipoprotein AI	+42	+0.4 g/L	36%
	<b>LDL cholesterol</b>		
- Direct (Genzyme)	-26	-0.7 mmol/L	<b>-41%</b>

## Etude REVEAL HPS 3 : incidences des décès coronaires, IDM et revascularisations coronaires (critère primaire)



# Effets de l'anacetrapib sur les paramètres lipidiques à la moitié de l'étude

Measurement	Absolute difference		Proportional difference
	mg/dL	SI units	
<b>HDL cholesterol</b>	+43	+1.1 mmol/L	<b>104%</b>
Apolipoprotein AI	+42	+0.4 g/L	36%
	<b>LDL cholesterol</b>		
- Direct (Genzyme)	-26	-0.7 mmol/L	-41%

# Etude REVEAL HPS3 : résultats sur le critère primaire en fonction du taux de HDL à l'inclusion

Caractéristique de base	Différence moyenne du taux de lipides (mg/dl)		Anacetrapib (N=15225)	Placebo (N=15224)	Rate Ratio (IC95 %)	Hétérogénéité ou valeur de p pour la tendance
			Nombre de patients avec un événement (%)			
<b>HDL cholesterol (mg/dL)</b>						
<35	38	-22	579 (12.6)	630 (13.7)	0.92 (0.82-1.03)	
≥35 <43	44	-19	590 (10.8)	645 (12.2)	0.88 (0.79-0.99)	
≥43	48	-11	471 (9.1)	528 (9.8)	0.91 (0.81-1.03)	0.9



# Effets de l'anacetrapib sur les paramètres lipidiques à la moitié de l'étude

## Measurement

The mean LDL cholesterol level was lower by 26 mg per deciliter (0.68 mmol per liter) in the anacetrapib group than in the placebo group as measured on a direct assay (which underestimates the LDL cholesterol level among patients treated with anacetrapib<sup>16</sup>), a relative difference of -41%, and lower by 11 mg per deciliter (0.28 mmol per liter) as measured on beta quantification in a randomly selected subgroup of 2000 patients, a relative difference of -17% (Table 2).

Measurement of LDL-C after treatment with the CETP inhibitor anacetrapib<sup>16</sup>

Michael Davidson,<sup>1,\*</sup> Sherry Xueyu Liu,<sup>†</sup> Philip Barter,<sup>§</sup> Eliot A. Brinton,<sup>\*\*,††</sup>  
Christopher P. Cannon,<sup>§§</sup> Antonio M. Gotto, Jr.,<sup>\*\*\*</sup> Elizabeth T. Leary,<sup>†††</sup> Sukrut Shah,<sup>†</sup>

### LDL cholesterol

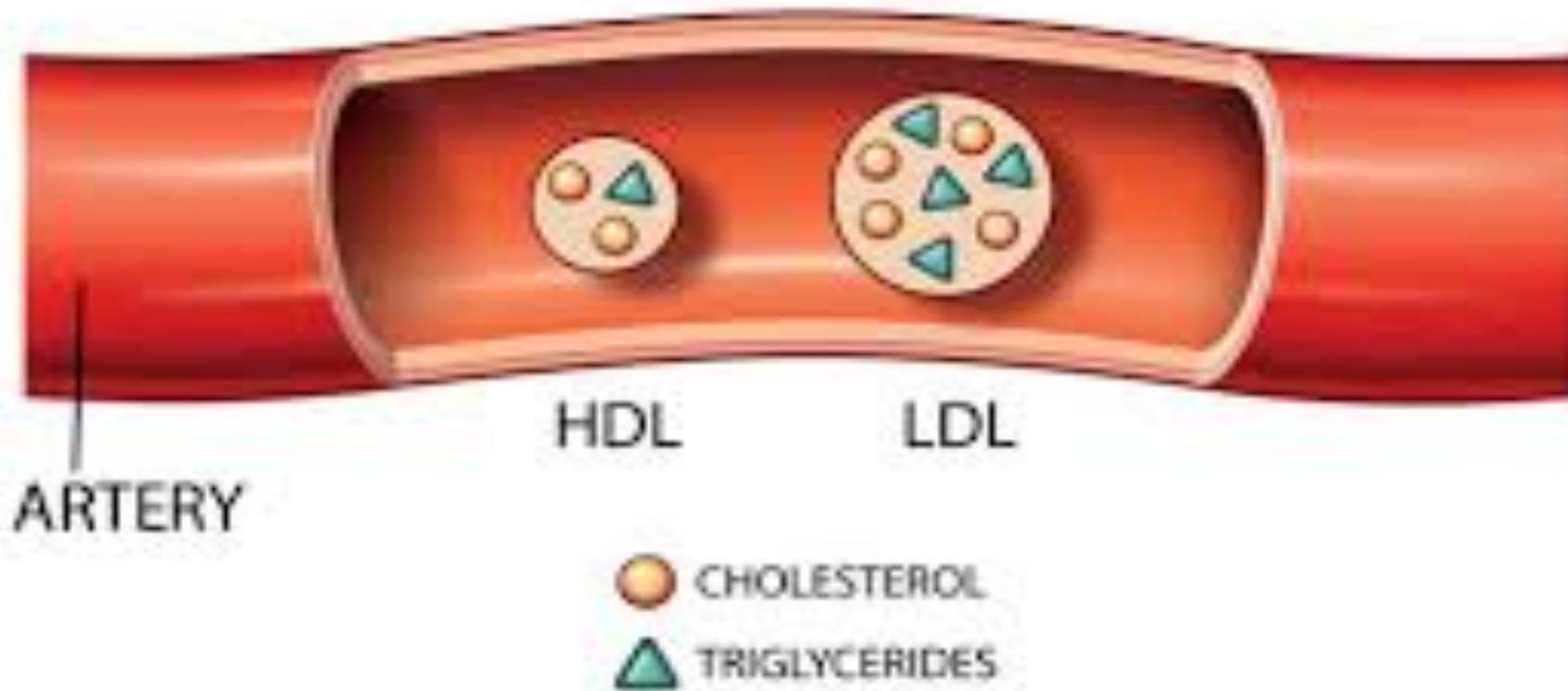
-26

-0.7 mmol/L

-41%

# Effets de l'anacetrapib sur les paramètres lipidiques à la moitié de l'étude

## HDL & LDL CHOLESTEROL



---

ntional  
ence

---

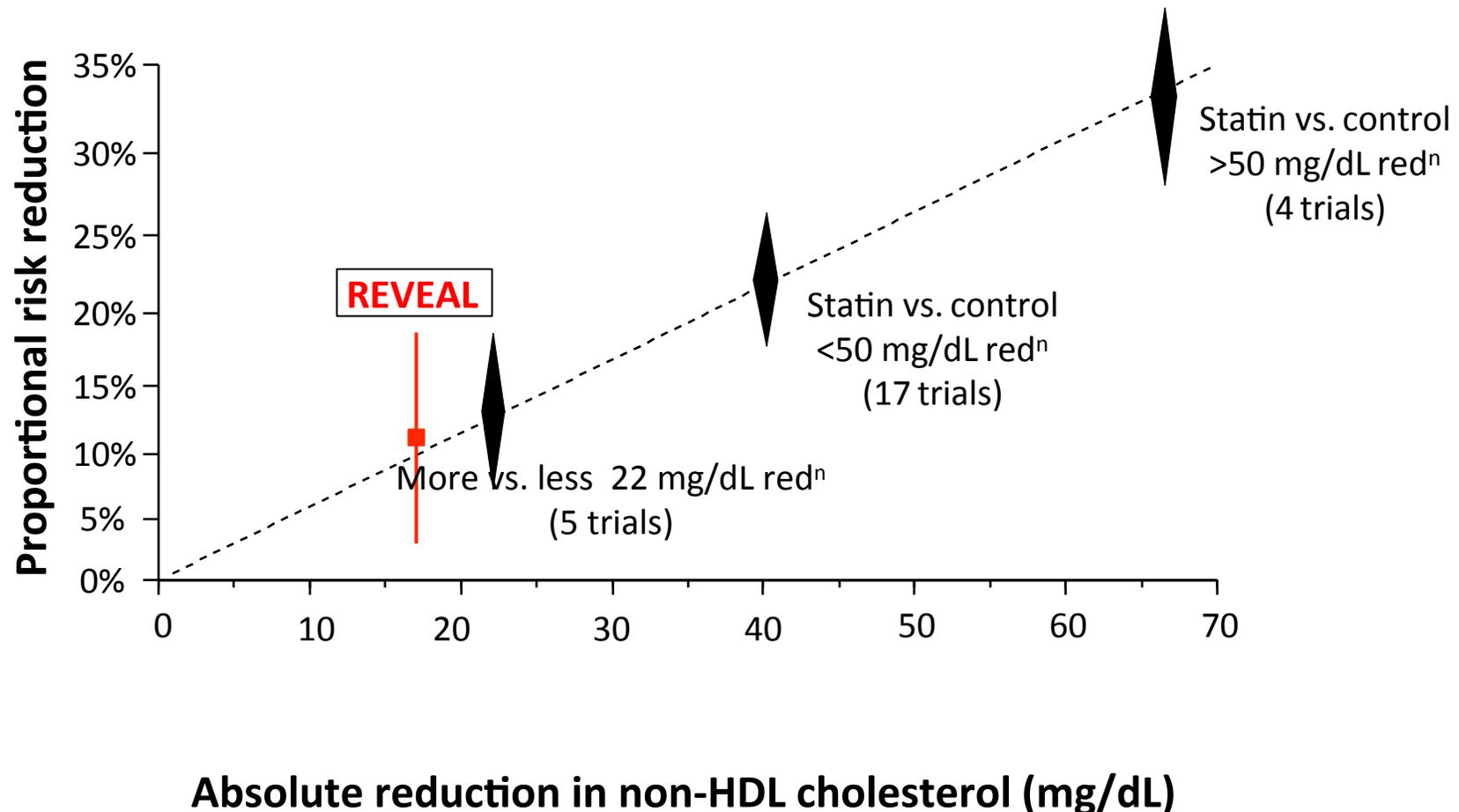
104%

36%

-41%

# Proportional reduction in Coronary death or MI vs. absolute reduction in non-HDL cholesterol

(derived from published CTT meta-analysis)



# Evacetrapib and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Vascular Disease

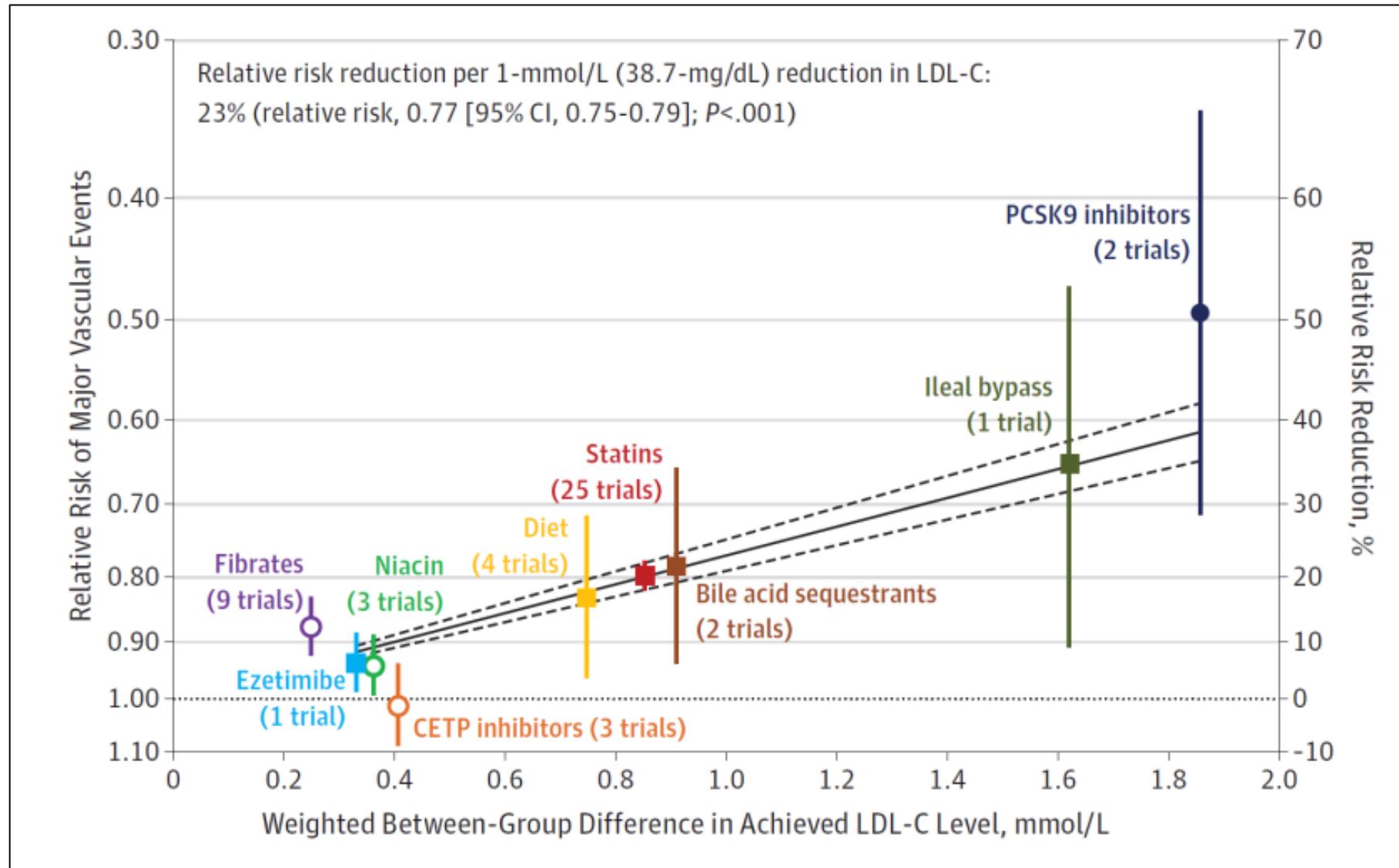
**Table 2.** Primary and Secondary Efficacy End-Point Events and Lipid Effects.

Event or Laboratory Variable	Evacetrapib (N=6038)	Placebo (N=6054)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value**
Primary composite end point — no. (%)†	779 (12.9)	776 (12.8)	1.01 (0.91 to 1.11)	0.91
Death from cardiovascular causes	143 (2.4)	166 (2.7)	0.86 (0.69 to 1.08)	0.19
Myocardial infarction	258 (4.3)	259 (4.3)	1.00 (0.84 to 1.18)	0.97
Stroke	94 (1.6)	98 (1.6)	0.96 (0.72 to 1.27)	0.77
Hospitalization for unstable angina	155 (2.6)	146 (2.4)	1.06 (0.85 to 1.33)	0.60
Coronary revascularization	487 (8.1)	485 (8.0)	1.01 (0.89 to 1.14)	0.94
Lipids — % change§				
HDL cholesterol	133.2±57.2	1.6±17.5	—	<0.001
LDL cholesterol	-31.1±27.6	6.0±29.0	—	<0.001
Median triglycerides (IQR)	-6.0 (-24 to 16.7)	0 (-17.7 to 22.8)	—	<0.001
Apolipoprotein A1	50.5±30.8	1.1±21.5	—	<0.001
Apolipoprotein B	-15.5±22.3	3.8±22.0	—	<0.001
Median lipoprotein(a) (IQR)	-22.3 (-50.6 to 0)	0 (-15.4 to 14.9)	—	<0.001

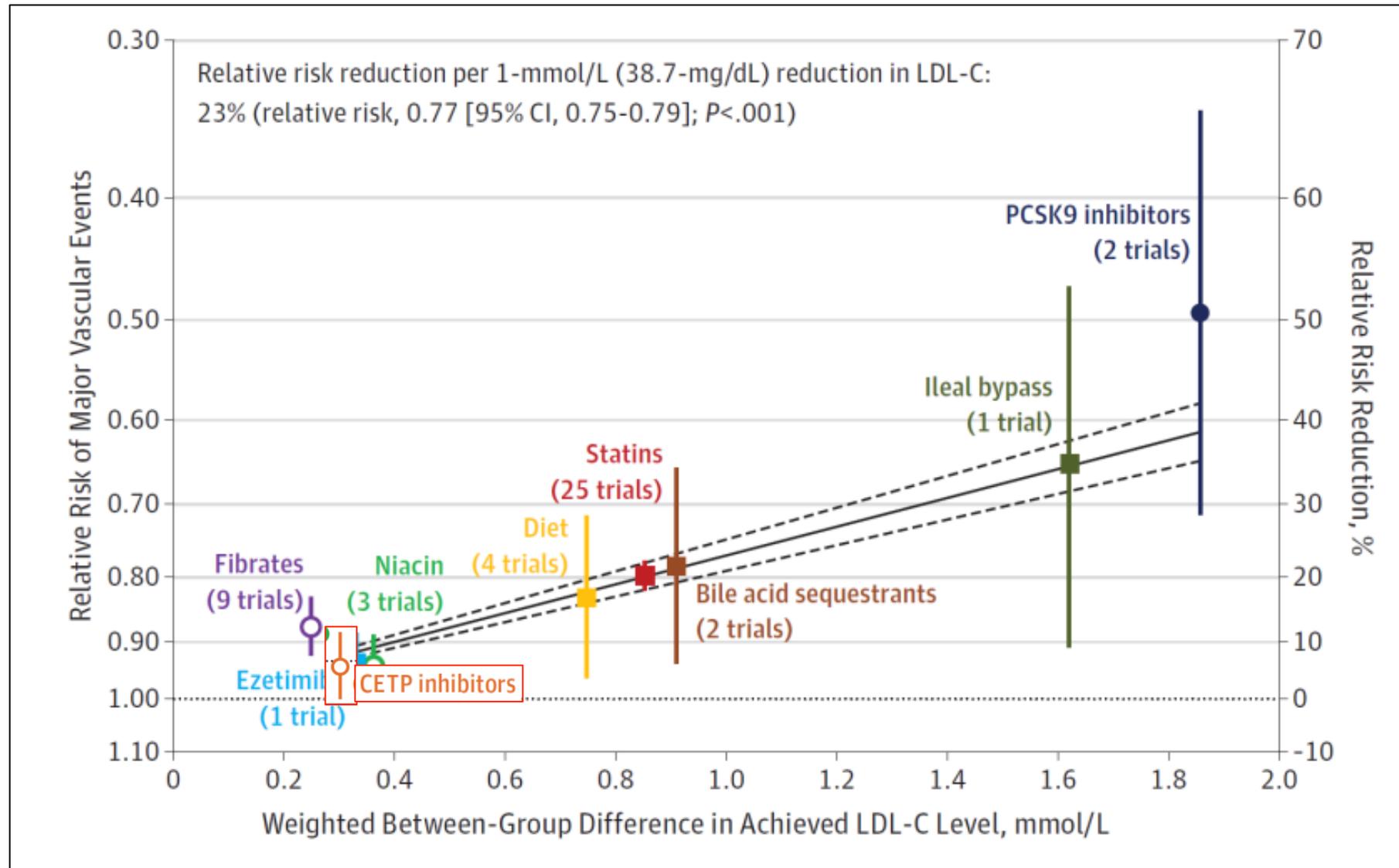
← - 37 %

← - 19 %

# Méta-régression : association entre la diminution absolue du LDL-c (en mmol/l) et la réduction relative du risque CV avec les diverses classes d'hypolipémiants.



# Méta-régression : association entre la diminution absolue du LDL-c (en mmol/l) et la réduction relative du risque CV avec les diverses classes d'hypolipémiants.



# Lipides 2018

## Les faits

- **Le HDL c'est fini** (CANHEART, Danemark)
- **Les statines diminuent la mortalité en prévention primaire** (MA Cochrane 2011 et 2013)
- **Les statines ne sont plus les seuls traitements efficaces** (IMPROVE IT, FOURIER, ODYSSEY)
- **Il n'y a pas de troubles des fonctions cognitives sous statines ou avec un LDL trop bas** (HOPE 3, FOURIER)
- **Le plus bas c'est le mieux et jusqu'à moins de 0,20 g/l** (FOURIER, IMPROVE IT)

# Implications et perspectives 2018

- Ce qu'on élimine d'emblée: triglycérides et HDL
- Ce que l'on sait maintenant: le LDL, rien que le LDL
- **Les questions posées**

# Triglycérides

Faut-il les prendre en compte?

- Aucune preuve d'un bénéfice à les diminuer
- Y compris sur le risque de pancréatite
- Une grande étude en cours: REDUCE IT....

# HDL

- Marqueur et non facteur
- Le « bon » cholestérol n'existe donc pas...
- Que faire des grilles de risque incluant le HDL?

# LDL

- Jusqu'ou baisser? Faut-il changer les seuils et les cibles de LDL?
- ou
- Comment traiter?
    - Traiter le LDL avec un seuil d'intervention et une cible?
    - Ou traiter un risque avec des molécules diminuant le LDL, quelle que soit la valeur de départ et quelle que soit la valeur d'arrivée? Notamment en prévention secondaire

# Lipides 2018

## Implications, perspectives

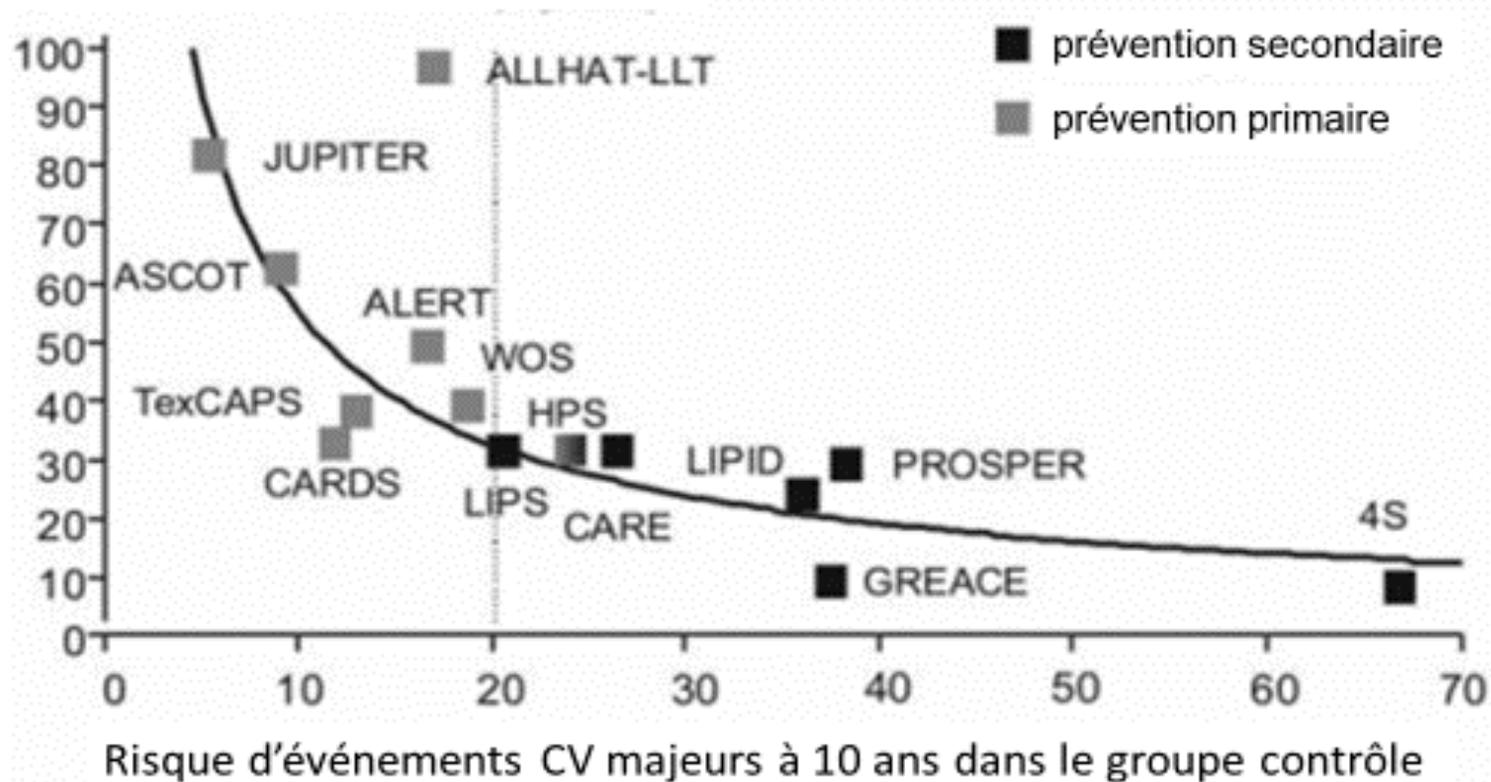
- **Que faire des seuils et des cibles d'intervention?**
  - Les baisser plus encore?
  - Les abandonner?
- **Ne faut-il pas traiter uniquement en fonction du risque CV?**
  - Jusqu'à la valeur la plus basse possible de LDL ?
  - En associant combien de traitements ?
- **Deux problèmes émergents :**
  - Le prix pour la solidarité nationale
  - La décision partagée.



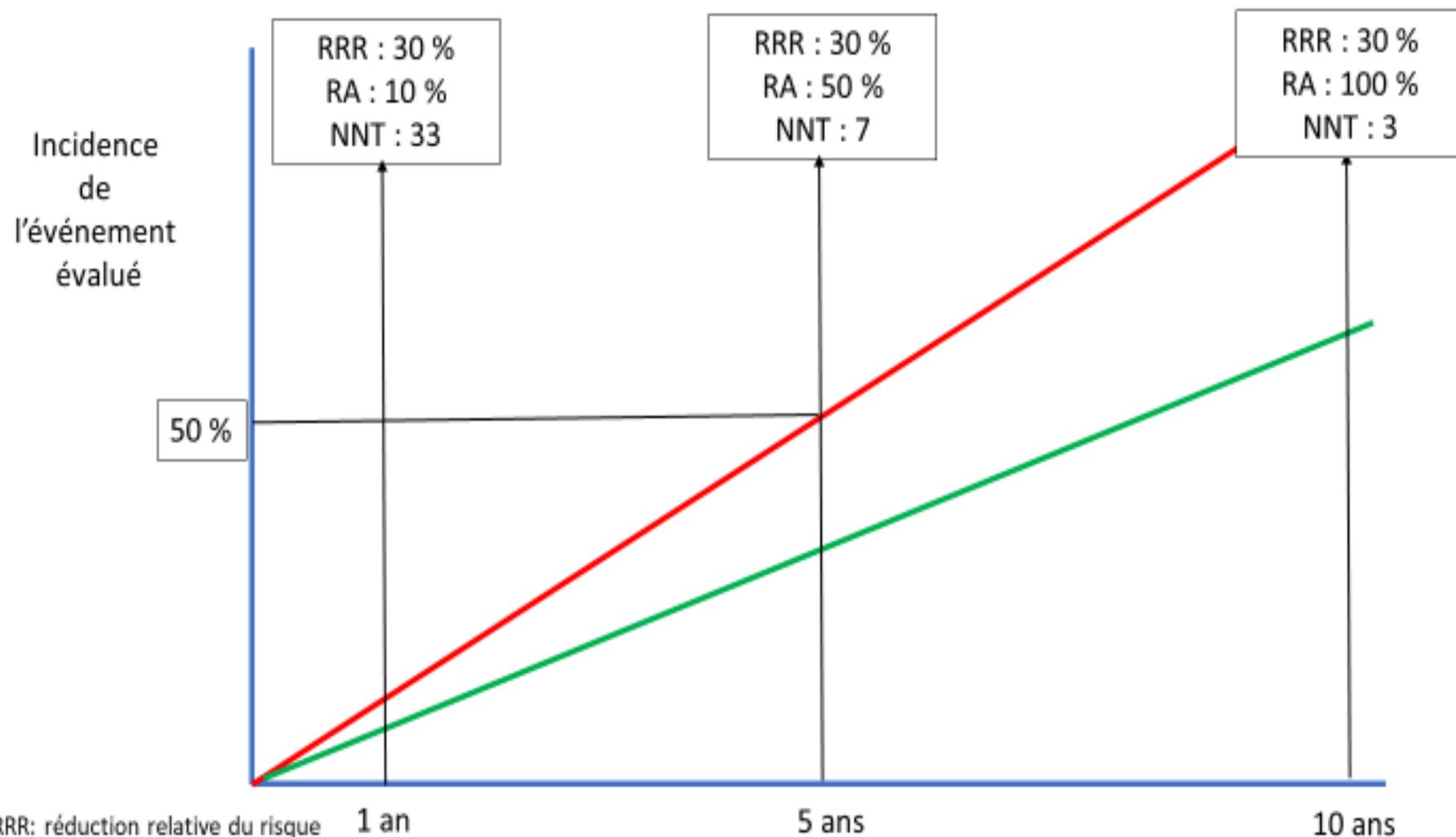
**Merci de votre attention**

## Le NNT n'est pas comparable d'une étude à l'autre car il dépend du risque de base des patients inclus Exemple des essais conduits avec des statines

Nombre de patients à traiter  
pour éviter un événement en 5 ans



Pour un même effet thérapeutique et pour une même population,  
le NNT diminue au fil du temps puisque le risque absolu est défini pour une durée donnée  
et augmente donc au fil du temps



RRR: réduction relative du risque

RA: risque absolu

## Variation du NNT et de son intervalle de confiance en fonction de la durée du traitement et du risque de base des patients

