

Les anti-PCSK9

Pour qui? Pour quoi?

François Diévert
Elsan Clinique Villette,
Dunkerque

Liens d'intérêts – Dr François Diévert – 5 années précédentes

Rémunérations, défraiements ou subventions de recherche reçus de :

- Laboratoires pharmaceutiques : Alliance BMS-Pfizer, Amgen, Astra-Zeneca, Bayer Healthcare, Boehringer Ingelheim, BMS, Bouchara-Recordati, Lily, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Organon, Pfizer, Sanofi, Servier
- Agences de communication en santé: Axis, CCC, DDB Healthcare, IDEAS, LEN Médical, Nex et Com, Re-Imagine, TBWA, Vivactis

Liens autres:

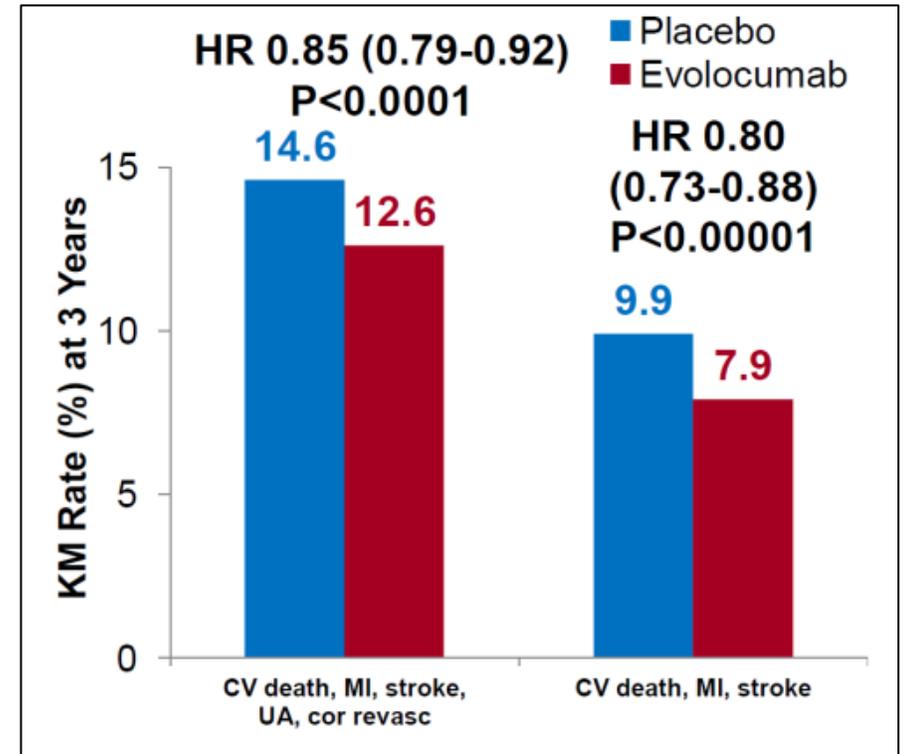
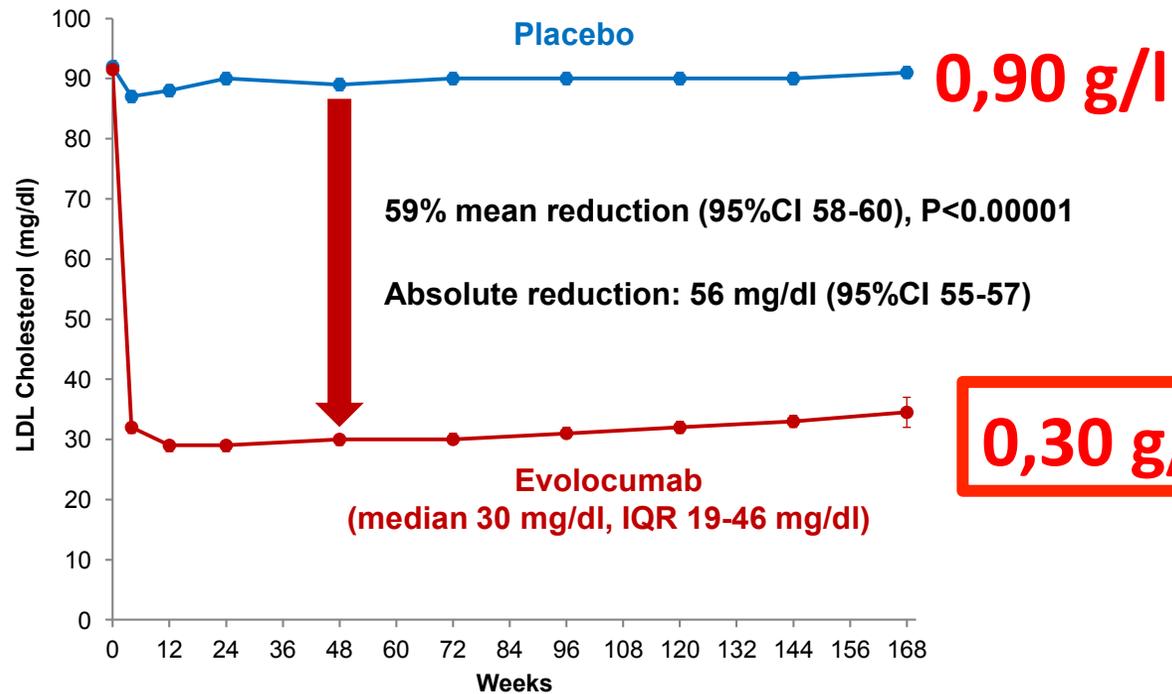
- Membre du conseil d'administration de la Société française de cardiologie (SFC),
- Membre du conseil d'administration du Collège national des cardiologues français (CNCF), membre du Nucleus of the Council of cardiology practice de la Société européenne de cardiologie (ESC)
- Membre du cercle Coeur et métabolisme de la SFC, de la Société française d'hypertension artérielle, du GACI, de l'ESC, de l'EAPCI, de la HFA, secrétaire scientifique du CNCF
- Président du groupe Pharmacologie Clinique et thérapeutique de la SFC (2021-2018)
- Membre des comités de rédaction ou de lecture de Réalités Cardiologiques, Le Cardiologue, Le Quotidien du Médecin, theHeart.org

Anti-PCSK9 en 7 minutes chrono

- Baisser le LDL est bénéfique
- En 1 injection par 15 jours ou 30 jours, les anti-PCSK9 baissent le LDL de 50 à 60 % et sont bien tolérés sans effets adverses notables
 - **Les anti-PCSK9 devraient devenir le traitement de 1^{ère} intention**



LDL Cholesterol



Événements indésirables dans l'étude FOURRIER

Adverse events, n(%)	Evolocumab (N = 13,769)	Placebo (N = 13,756)
Any	10,664 (77.4)	10,644 (77.4)
Serious	3 410 (24.8)	3 404 (24.7)
Though to be related to the study agent and leading to discontinuation of study regimen	226 (1.6)	201(1.5)
Injection site reactions *	296 (2.1)	219 (1.6)

**No notable differences in the rate of AEs, SAEs, or AEs
leading to discontinuation**

Changes in recommendations (3)

2016	2019
Pharmacological LDL-C lowering	Pharmacological LDL-C lowering
In patients at very-high risk, with persistent high LDL-C despite treatment with maximal tolerated statin dose, in combination with ezetimibe or in patients with statin intolerance, a PCSK9 inhibitor may be considered.	For secondary prevention, patients at very-high risk not achieving their goal on a maximum tolerated dose of statin and ezetimibe, a combination with a PCSK9 inhibitor is recommended. For very-high-risk FH patients (that is, with ASCVD or with another major risk factor) who do not achieve their goals on a maximum tolerated dose of statin and ezetimibe, a combination with a PCSK9 inhibitor is recommended.

France: AMM = remboursement

Alirocumab

- En association à un traitement hypolipémiant optimisé chez l'adulte avec **HFHe**, **insuffisamment contrôlée et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse.**

Evolocumab

- **Chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans, ayant une HFHo** en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes.

France: AMM = remboursement

Airocumab

JO du 28 Juillet 2020

- En association à un traitement hypolipémiant optimisé chez l'adulte avec **maladie CV athéroscléreuse établie par un antécédent de SCA récent (prévention secondaire) et qui ne sont pas contrôlés (LDL-C \geq 0,7 g/l)** malgré un traitement hypolipémiant optimisé comprenant au moins une statine à la dose maximale tolérée.

Evolocumab

JO du 30 Juillet 2020

- En association à un traitement hypolipémiant optimisé chez l'adulte à très haut risque CV, avec hypercholestérolémie primaire ou dyslipidémie mixte, présentant **une maladie CV athéroscléreuse établie par un antécédent d'IDM, d'AVC non hémorragique et/ou d'AOMI symptomatique (prévention secondaire), et non contrôlés (LDL-C \geq 0,7 g/l)** malgré un traitement optimisé comprenant au moins une statine à la dose maximale tolérée.
- En association à un traitement hypolipémiant optimisé chez l'adulte avec **HFHe, insuffisamment contrôlée et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse.**

Les choix en prévention secondaire

- Recos ESC : pas possible si LDL inférieur à 0,70 g/l selon AMM France
- Évolocumab: toute prévention secondaire (140 mg /15 jours)
- Alirocumab: SCA récent (75 à 150 mg/15 jours ou 300 mg/30 jours)
- Prioritaires:
 - LDL les plus élevés: supérieurs à 1 g/l
 - Polyvasculaires
 - Artéritiques
 - Lp(a) élevée (> 120 nmol/l)

Merci de votre attention

Au cas où...

AMM alirocumab

Hypercholestérolémie primaire et dyslipidémie mixte

adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire :

- en association avec une statine seule ou une statine avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre leur objectif de LDL-C, sous statine à dose maximale tolérée ou,
- seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées.

Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie :

adultes avec une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie, pour réduire le risque cardiovasculaire en diminuant les taux de LDL-C, en complément de la correction des autres facteurs de risque :

- en association avec une statine à la dose maximale tolérée avec ou sans autres thérapies hypolipémiantes ou,
- seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées.

AMM évolocumab

Hypercholestérolémie et dyslipidémie mixte :

adulte ayant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire :

en association avec une statine seule ou une statine avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre les objectifs de LDL-C, sous statine à dose maximale tolérée ou, seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées.

Hypercholestérolémie familiale homozygote :

adulte et l'adolescent à partir de 12 ans ayant une hypercholestérolémie familiale homozygote en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes.

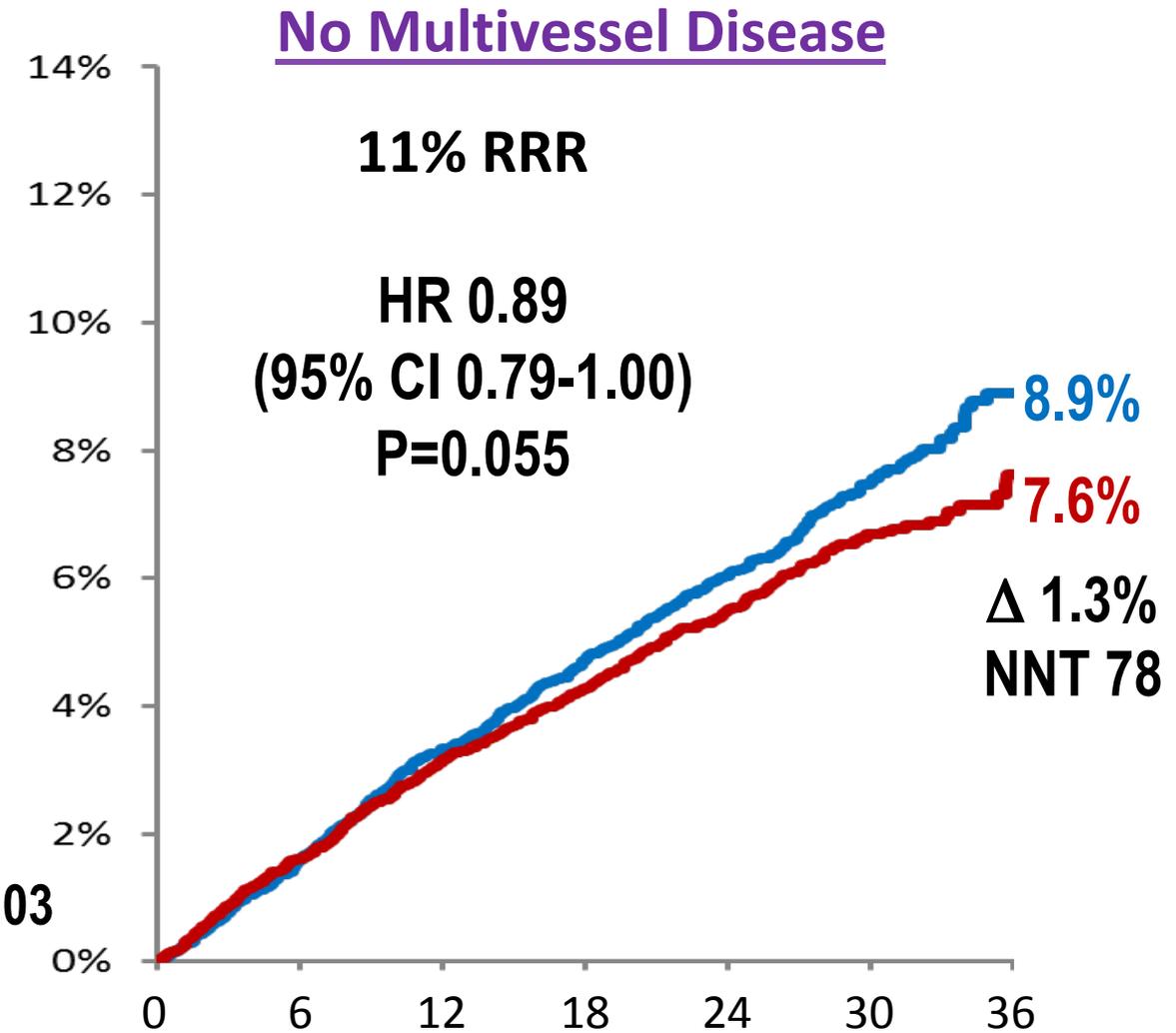
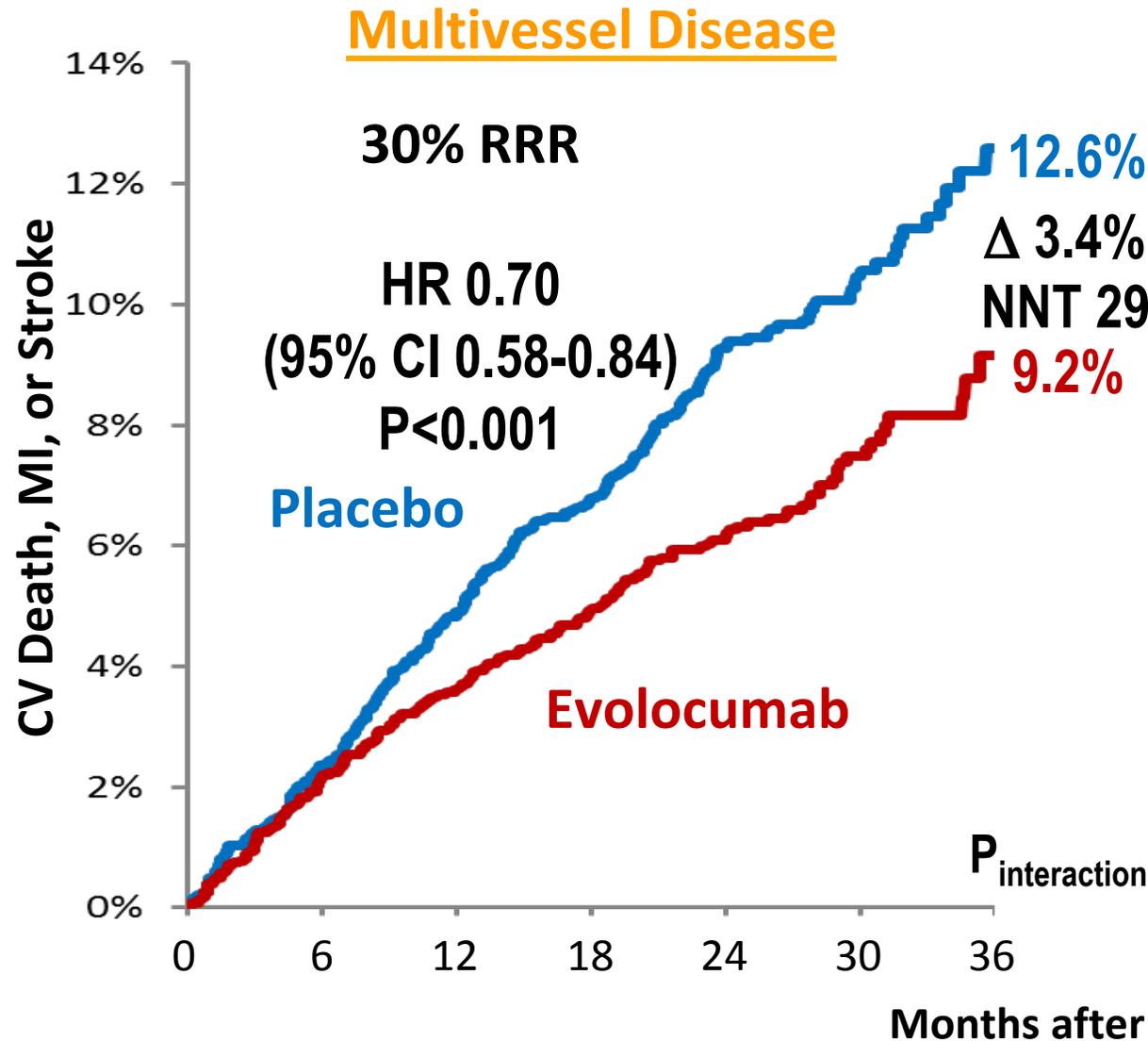
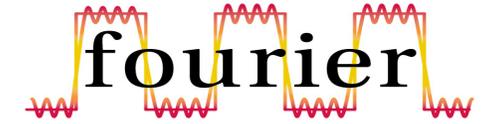
Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie :

adultes ayant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie (infarctus du myocarde, AVC ou artériopathie périphérique) pour réduire le risque cardiovasculaire en diminuant le taux de LDL-C, en complément de la correction des autres facteurs de risque :

en association avec une statine à la dose maximale tolérée avec ou sans autres thérapies hypolipémiantes ou,

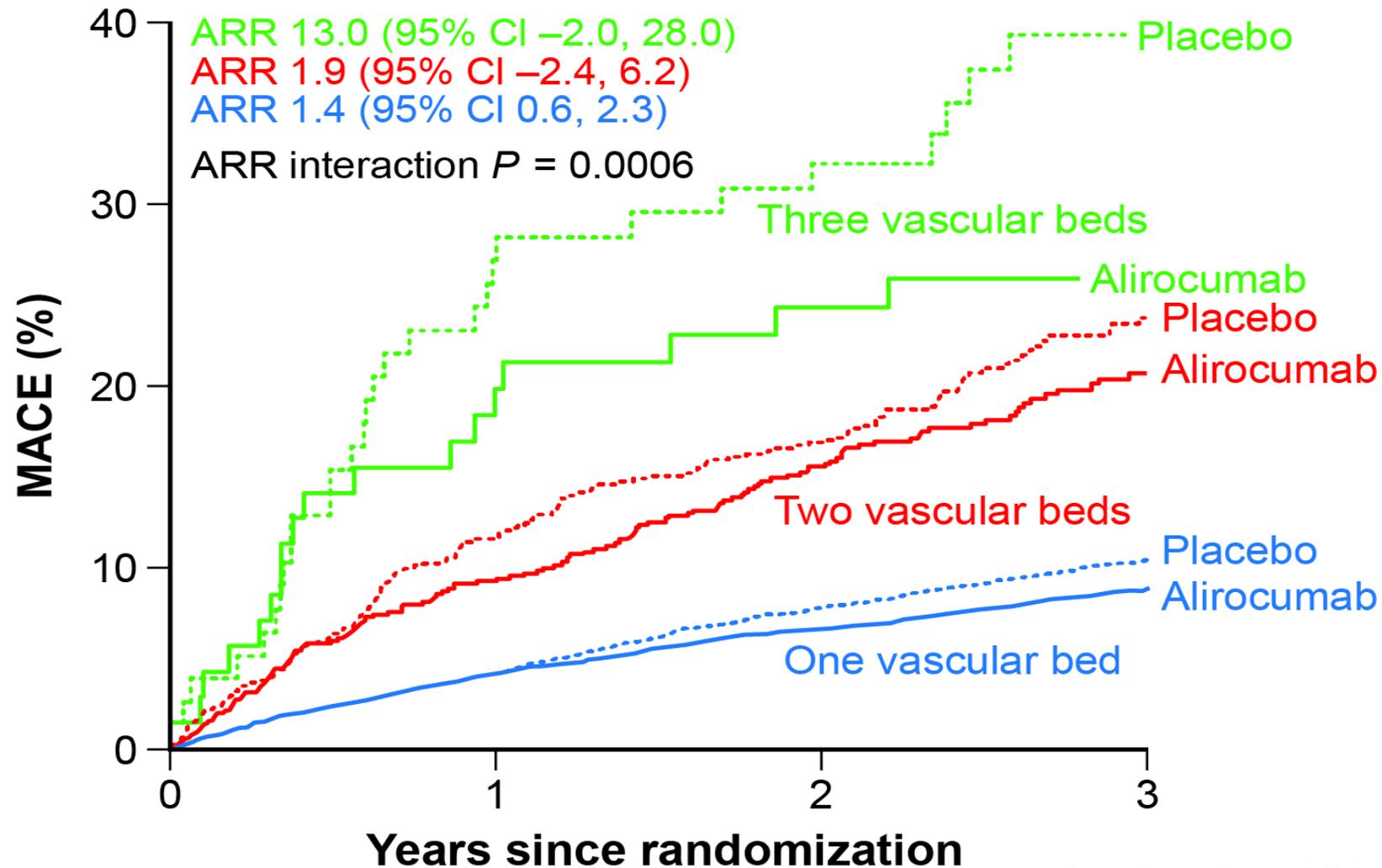
seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées.

Benefit of EvoMab Based on Multivessel Disease

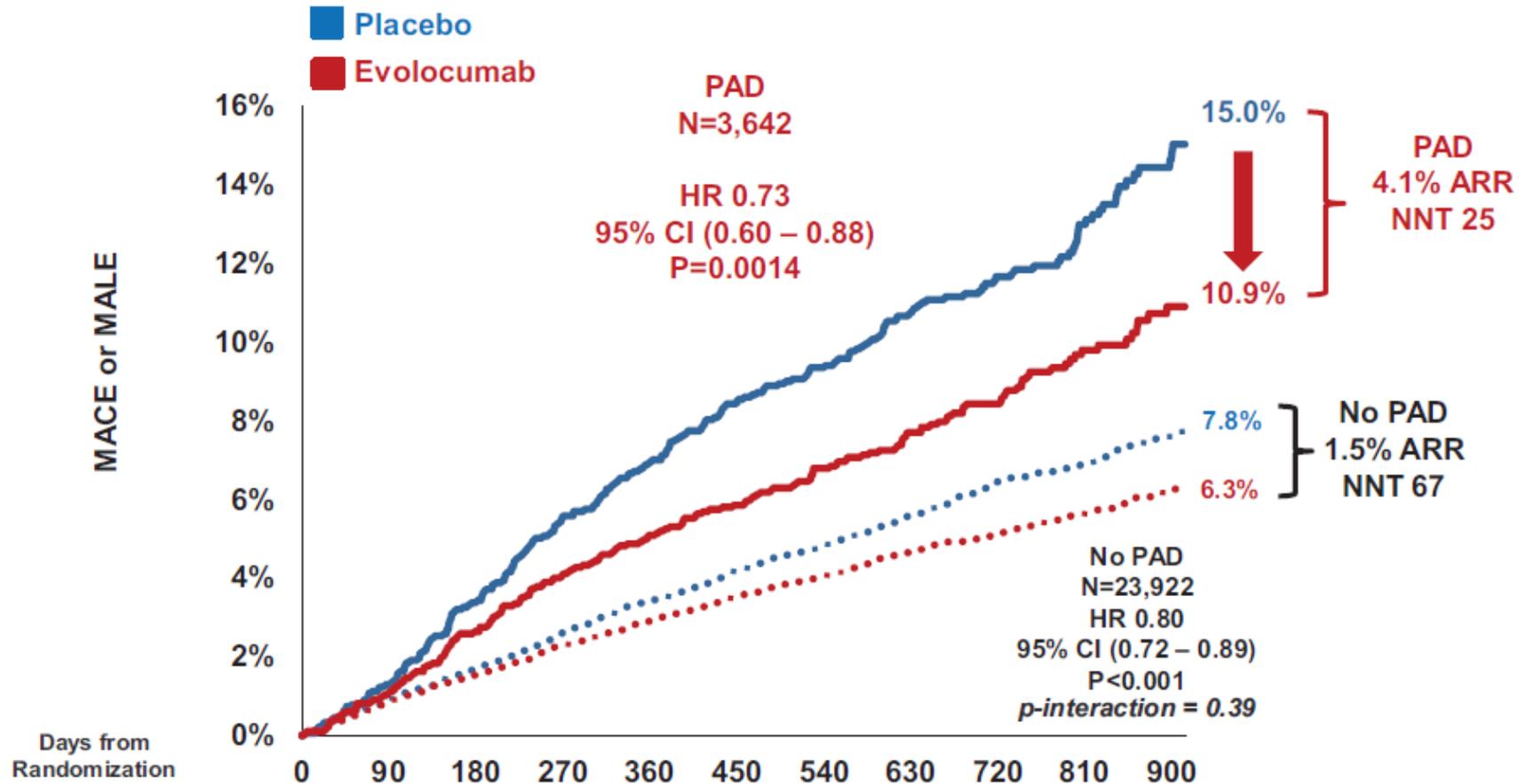


ODYSSEY-Outcomes: Alirocumab and Vascular Disease

Primary MACE endpoint : one, two or three vascular beds



FOURIER : MACE or MALE in patients with and without PAD



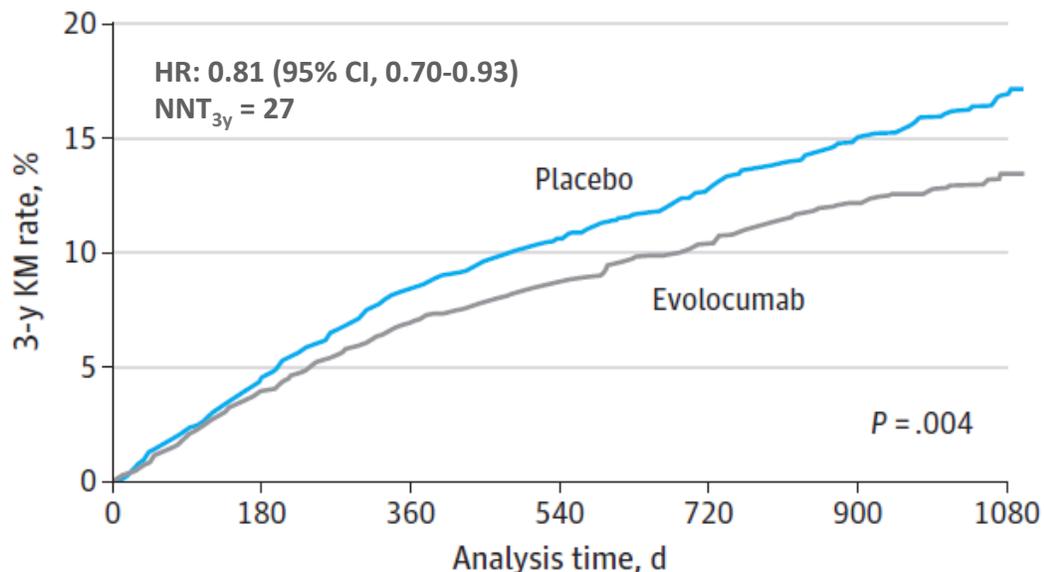
Number at risk

Placebo PAD	1784	1753	1711	1665	1630	1601	1555	1305	994	712	438
Evolocumab PAD	1858	1832	1798	1764	1741	1721	1671	1412	1078	765	471
Placebo no PAD	11996	11859	11727	11600	11486	11367	10758	9089	7160	5424	3630
Evolocumab no PAD	11926	11802	11698	11582	11488	11394	10825	9133	7254	5471	3647

FOURIER: Risk of the Primary End Point in patients with Recent and Remote MI randomized to Placebo vs Evolocumab

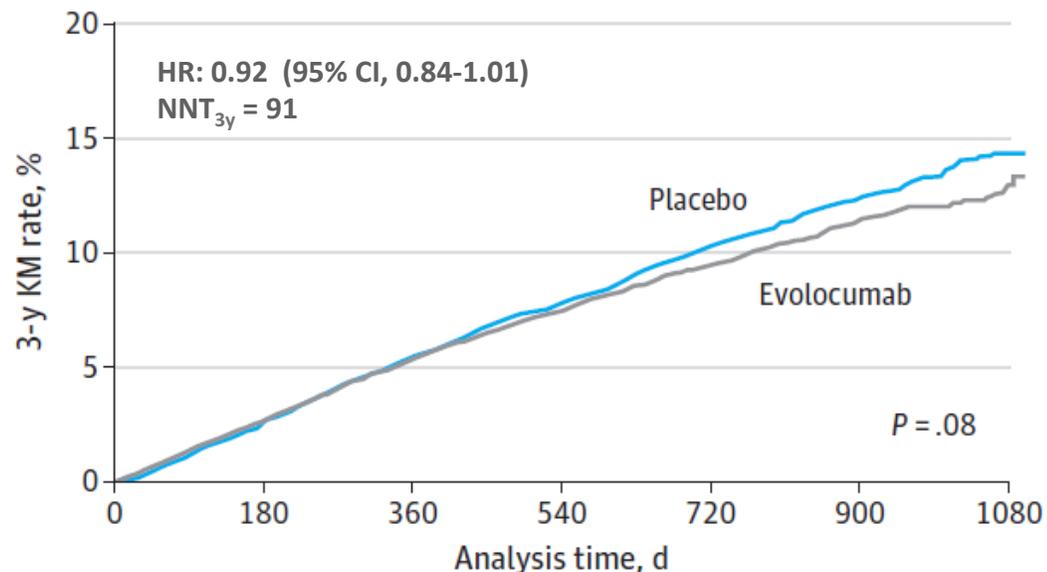
(Recent 1-12 months, Remote > 12 months prior to randomization)

A Primary end point in patients with recent MI



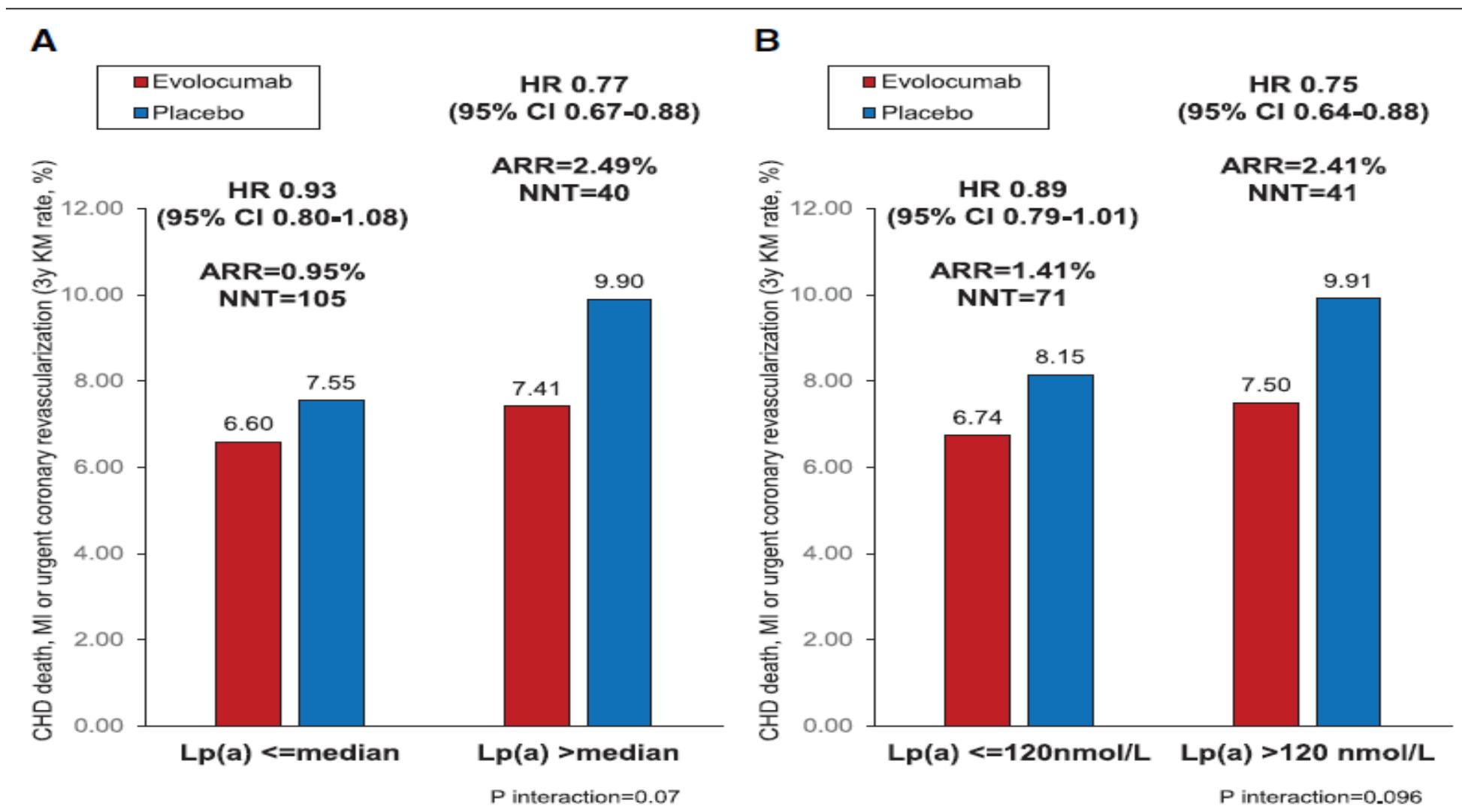
No. at risk		0	180	360	540	720	900	1080
Placebo		2890	2748	2628	2462	1716	999	309
Evolocumab		2821	2696	2602	2470	1705	988	299

B Primary end point in patients with remote MI



No. at risk		0	180	360	540	720	900	1080
Placebo		8301	8034	7770	7204	4695	2298	468
Evolocumab		8308	8058	7796	7286	4791	2332	480

FOURIER : Rate of cardiovascular events by Lp(a) levels and effect of evolocumab

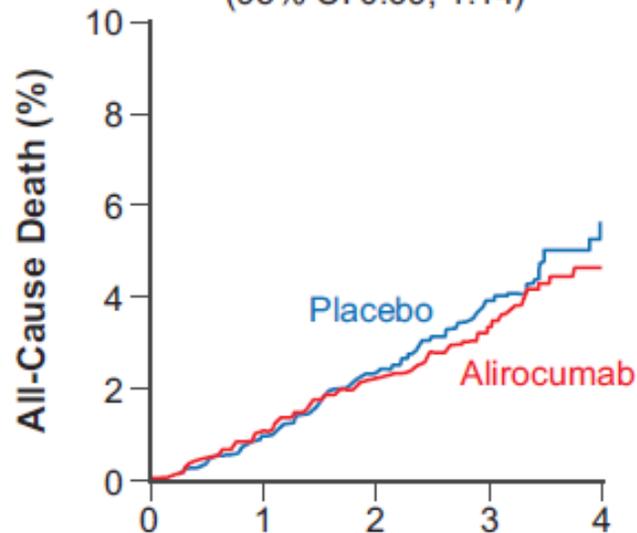


ODYSSEY-Outcomes: All-cause death by baseline LDL-C subgroup

RRR Interaction $P=.12$

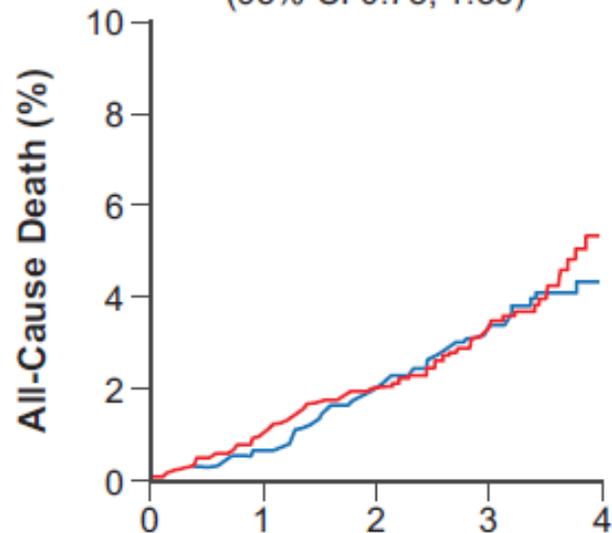
ARR Interaction $P=.005$

<80 mg/dL
HR 0.89
(95% CI 0.69, 1.14)



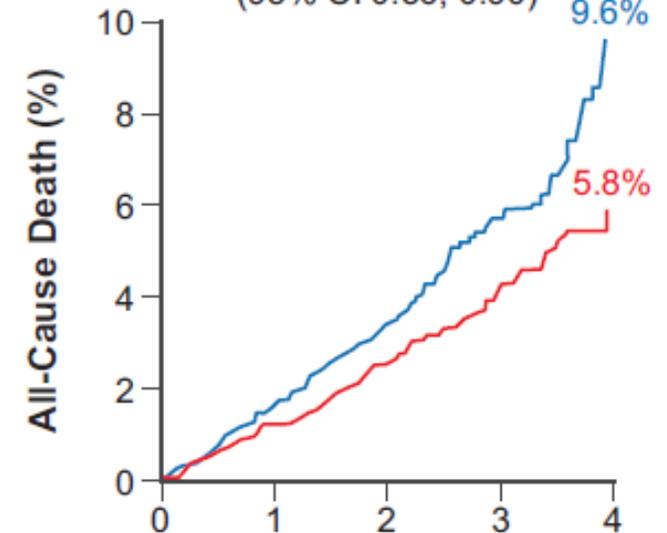
Number at risk	Years Since Randomization				
	0	1	2	3	4
Placebo	3583	3486	3349	1426	285
Alirocumab	3581	3488	3358	1452	269

80 to <100 mg/dL
HR 1.03
(95% CI 0.78, 1.36)



Number at risk	Years Since Randomization				
	0	1	2	3	4
Placebo	3062	3001	2894	1325	228
Alirocumab	3066	2992	2907	1308	237

≥100 mg/dL
HR 0.71
(95% CI 0.56, 0.90)



Number at risk	Years Since Randomization				
	0	1	2	3	4
Placebo	2815	2732	2645	1147	224
Alirocumab	2814	2739	2655	1186	240