

LE MÉDICAMENT DU MOIS

Evolocumab (Repatha®) : Anticorps monoclonal anti-PCSK9 comme nouveau traitement hypocholestérolémiant puissant

C. WALLEMACQ (1)

RÉSUMÉ : L'evolocumab est un anticorps monoclonal totalement humain anti-Protein Convertase Subtilisin/ Kexin9 (PCSK9). La PCSK9 est une enzyme circulante sécrétée par le foie et joue un rôle clé dans le turnover des récepteurs au LDL (LDL-R). La fixation de la PCSK9 sur le domaine extracellulaire du LDL-R entraîne la dégradation de ce récepteur dans le lysosome à la place de son recyclage vers la membrane cellulaire. En découlent une réduction de nombre de LDL-R en surface, une diminution de la captation du LDL-C et une augmentation des taux plasmatiques de cholestérol LDL (LDL-C). L'inhibition de la PCSK9 constitue une nouvelle voie de réduction du LDL-C. Les anticorps monoclonaux anti-PCSK9 sont les premiers inhibiteurs de la PCSK9 approuvés et disponibles. L'efficacité et la sécurité d'emploi ont été étudiées dans des essais contrôlés *versus* placebo ou *versus* comparateur actif (ézétimibe) d'une durée de 12 à 76 semaines. La réduction moyenne de LDL-C par rapport à la valeur basale varie entre 50 et 60 % en complément à un traitement par statine. L'evolocumab entraîne également une réduction significative du LDL-C en monothérapie chez les patients intolérants aux statines. L'evolocumab est également efficace dans la réduction du cholestérol total, du cholestérol non-HDL, de l'apoprotéine B et de la lipoprotéine(a). La sécurité d'emploi et la tolérance sont correctes. L'evolocumab est commercialisé sous le nom de Repatha®, administré en sous-cutané à la dose de 140 mg toutes les 2 semaines ou de 420 mg une fois par mois. Repatha® est autorisé au remboursement en Belgique, sous conditions, pour le traitement de l'hypercholestérolémie chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFe) et homozygote (HFO).

MOTS-CLÉS : Anticorps monoclonal - Evolocumab - Hypercholestérolémie familiale - Protéine PCSK9 - Statine

EVOLOCUMAB (REPATHA®) :

A HUMAN MONOCLONAL ANTIBODY AGAINST PCSK9 PROTEIN AS POTENT CHOLESTEROL-LOWERING THERAPY

SUMMARY : Evolocumab is a fully human monoclonal antibody (mAb) targeting ProProtein Convertase Subtilisin/Kexin 9 (PCSK9). PCSK9 is a circulating enzyme secreted by the liver and plays a key role in the LDL-Receptors (LDL-R) turnover. Binding of PCSK9 on the extracellular part of LDL-R is responsible for its degradation in the lysosome instead of its recycling to the cell surface, thereby producing a reduction in the number of LDL-R on the cell surface, a decreased LDL-C uptake and increased levels of LDL-C. Inhibiting PCSK9 is a new way to markedly reduce LDL-C. The development of mAbs that bind the extracellular PCSK9 and prevent its interaction with LDL-R is the most advanced and tested approach to PCSK9 inhibition to date. The clinical efficacy and safety of evolocumab have been studied in a number of controlled trials *versus* placebo or *versus* active comparator (ezetimibe) during 12 to 76 weeks. Added on statin, evolocumab reduced LDL-C up to 50 to 60 % from baseline. Evolocumab also reduced LDL-C in monotherapy in statin-intolerant patients. Evolocumab also significantly reduced total cholesterol, non-HDL cholesterol, apoprotein B and lipoprotein(a). Safety and tolerance were good. Evolocumab is commercialized under the trade name Repatha® and administered subcutaneously at the dose of 140 mg every 2 weeks or 420 mg once per month. Repatha® is approved in Belgium, with conditions, for the treatment of hypercholesterolemia in patients with heterozygous (HFe) and homozygous (HFO) familial hypercholesterolemia.

KEYWORDS : Monoclonal antibody - Evolocumab - Familial hypercholesterolemia - PCSK9 protein - Statin

INTRODUCTION

A l'échelle mondiale, les maladies cardiovasculaires (CV) athérosclérotiques sont la première cause de décès et constituent une charge majeure dans l'économie des soins de santé. La dyslipidémie, définie par des concentrations élevées de lipoprotéines athérogènes, en particulier de cholestérol LDL («Low Density Lipoproteins», LDL-C) est un facteur de risque majeur reconnu de maladie CV (1).

Les recommandations actuelles en prévention CV, édictées fin août 2016 par les sociétés européennes d'athérosclérose (EAS) et de cardiologie (ESC), encouragent au contrôle strict du LDL-C avec une cible inférieure à 70 mg/dl ou ≥ 50 % de réduction si le taux initial de LDL-C est compris entre 70 et 135 mg/dl chez les patients à très haut risque CV (2).

Les statines (inhibiteurs de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A réductase, enzyme clé de la synthèse intra-hépatocytaire du cholestérol) constituent le premier traitement médicamenteux de l'hypercholestérolémie et sont prouvées efficaces dans la réduction de la morbi-mortalité CV dans les populations de patients à haut risque (3, 4). L'ézétimibe inhibe l'absorption intestinale du cholestérol en ciblant la protéine de Niemann-Pick C1-like1.

(1) Diabétologue, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU de Liège, Site Sart-Tilman, 4000 Liège, Belgique.

En association à une statine, ce médicament montre également une efficacité en termes de réduction du risque CV (5). Cependant, les traitements par statine seule ou en combinaison avec l'ézétimibe ne permettent pas toujours d'atteindre la cible de LDL-C préconisée (6). C'est particulièrement fréquent lorsque le taux de base de LDL-C est très élevé, par exemple, chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale monogénique (7). C'est également le cas lorsque l'utilisation des statines est limitée en raison de l'intolérance essentiellement liée aux myalgies (8).

Des innovations thérapeutiques dans le traitement du LDL-C sont, dès lors, développées. L'inhibition de la Protéine Convertase Subtilisine/Kexine de type 9 (PCSK9) apparaît comme un nouveau moyen de réduction du taux de LDL-C. Récemment, des anticorps monoclonaux inhibant spécifiquement la PCSK9 ont été approuvés pour le traitement de l'hypercholestérolémie. En Belgique, deux médicaments de cette nouvelle classe thérapeutique sont commercialisés. Le but de cet article est de présenter les caractéristiques de l'evolcumab (Repatha®, Amgen), premier anticorps monoclonal anti-PCSK9 totalement humain approuvé, actuellement remboursé en Belgique dans le traitement de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote et homozygote.

LA PROTÉINE PCSK9

La protéine PCSK9 a été découverte en 2003 chez des patients avec un phénotype d'hypercholestérolémie familiale autosomique dominante (9) et ne présentant pas de mutations dans les gènes du récepteur au LDL (LDL-R) et de l'Apolipoprotéine B (ApoB).

La Protéine PCSK9 est exprimée dans différents tissus, mais sa forme plasmatique provient uniquement d'une sécrétion par les hépatocytes. Une fois dans le plasma, la PCSK9 se lie au LDL-R présent à la surface de l'hépatocyte (Figure 1). Cette liaison favorise la dégradation lysosomiale du LDL-R après internalisation dans la cellule du complexe lipoprotéine/LDL-R/PCSK9(10). En l'absence de PCSK9, le LDL-R est recyclé vers la membrane de l'hépatocyte. La présence de PCSK9 réduit le recyclage des LDL-R, aboutissant à une diminution de leur nombre à la surface de l'hépatocyte, responsable d'une diminution de la captation du LDL-C par le foie.

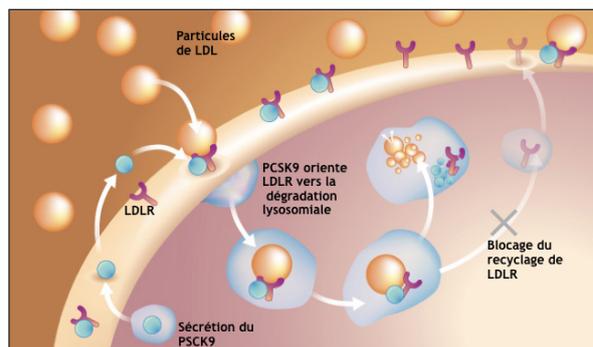


Figure 1. Rôle de la PCSK9 dans le métabolisme du cholestérol au sein de l'hépatocyte.

L'expression du gène PCSK9 (locus 1p23.3) est régulée par le facteur de transcription SREBP-2 (Sterol Regulatory Element-Binding Protein 2), qui contrôle également l'expression du gène du LDL-R. La réduction du cholestérol intracellulaire sous l'action des statines déclenche l'activation du facteur de transcription SREBP-2 : ceci est responsable d'une augmentation de l'expression du gène LDL-R, mais également du gène PCSK9 (11). L'effet hypocholestérolémiant de la statine est donc limité par l'activation du PCSK9.

Les mutations de PCSK9 mises en évidence chez des sujets atteints d'hypercholestérolémie familiale autosomique dominante sont responsables d'une augmentation d'activité de la PCSK9. Des informations complémentaires concernant le rôle de la PCSK9 dans la détermination du taux de LDL-C, proviennent également de l'étude de personnes porteuses de mutations entraînant une perte de fonction de la PCSK9. Ce génotype «loss of function» (LOF) est associé à des taux plus bas de LDL-C et à une réduction du risque relatif de maladies CV par rapport aux sujets non porteurs de mutations (12). Ces découvertes ont mené au développement rapide de molécules inhibant la PCSK9 (13).

INHIBITION DE LA PCSK9

Le but d'un traitement par inhibiteurs de PCSK9 est la réduction des taux de PCSK9 circulantes permettant une augmentation du nombre de LDL-R à la surface des hépatocytes et ainsi une réduction des concentrations plasmatiques de LDL-C. Les thérapeutiques actuellement en cours de développement ciblent soit une liaison à la PCSK9 circulante (anticorps monoclonaux, adnectin), soit une

TABLEAU I. RÉSUMÉ DES ÉTUDES CLINIQUES DE PHASE 3 RÉALISÉES AVEC L'EVOLOCUMAB

Etude	n	Population	Traitement	Résultats
MENDEL-2 (17)	614	LCL-C \geq 100 mg/dl et < 190 mg/dl	Evolocumab 140 mg/2 semaines; evolocumab 420 mg/4 semaines; ézétimibe 10 mg/j; placebo	Réduction de LDL-C de 56 à 57% sous evolocumab et de 17 à 18% sous ézétimibe
DESCARTES (18)	901	LDL-C \geq 75 mg/dl sous atorvastatine 10 à 80 mg \pm ézétimibe 10 mg	Evolocumab 420 mg/4 semaines; placebo	Réduction de LDL-C de 57% sous evolocumab
GAUSS-2 (19)	307	Intolérance à \geq 2 statines	Evolocumab 140 mg/2 semaines; 420 mg/4 semaines; ézétimibe 10 mg/j	Réduction de LDL-C de 55 à 56%, d'apoB de 46% et de Lp(a) de 24 à 26% sous evolocumab
LAPLACE- (20)	2067	LDL-C \geq 150 mg/dl sans statine, LDL-C \geq 100 mg/dl sous statine d'intensité modérée ou LDL-C \geq 80 mg/dl sous statine de haute intensité	Evolocumab 140 mg/2 semaines; evolocumab 420 mg/4 semaines; ézétimibe 10 mg/j; placebo	Réduction de LDL-C de 63 à 75%, du non-HDL-C de 58 à 65%, d'apoB e 51 à 59% et de Lp(a) de 21 à 36% sous evolocumab
RUTHERFORD-2 (21)	331	Hypercholestérolémie familiale hétérozygote et LDL-C \geq 100 mg/dl	Evolocumab 140 mg/2 semaines; evolocumab 420 mg/4 semaines; placebo	Réduction de LDL-C de 59 à 61% sous evolocumab
TESLA-B (22)	50	Hypercholestérolémie familiale homozygote	Evolocumab 420 mg/4 semaines; placebo	Réduction de LDL-C de 23% sous evolocumab
OSLER-1 et OSLER-2 (25)	4465	Extension ouverte Sujets qui ont terminé des études de phases 2 et 3	Traitement standard plus evolocumab (420 mg/4 semaines ou 140 mg/2 semaines) ou traitement standard seul	Réduction de 61% du LDL-C sous evolocumab
GLAGOV	968	Patients avec maladie coronarienne angiographique	Traitement standard plus evolocumab 420 mg/4 semaines ou traitement standard seul	Réduction de 56 mg /dl du LDL-C <i>versus</i> placebo Réduction de 1% du volume d'athérome (IVUS) <i>versus</i> placebo

réduction de la production hépatique de la protéine PCSK9 (small interfering RNAs) (13). Seuls les anticorps monoclonaux anti-PCSK9 sont approuvés dans le traitement de l'hypercholestérolémie et disponibles à ce jour. L'evolocumab (Repatha®) est une immunoglobuline monoclonale IgG2 totalement humaine dirigée contre la PCSK9 circulante.

PHARMACOCINÉTIQUE DE L'EVOLOCUMAB

Après l'administration d'une dose unique de 140 mg ou de 420 mg d'evolocumab en sous-cutané (SC) chez des sujets sains, les concentrations plasmatiques maximales apparaissent après 3 à 4 jours. La concentration maximale

plasmatique (C_{max}) et l'aire sous la courbe (ASC) augmentent en fonction de la dose (14). La biodisponibilité relative de l'evolocumab est de 55 % après injection SC en comparaison à une administration intra-veineuse (IV). Le volume de distribution est estimé à 3,3 (0,5) litre après une administration IV unique de 420 mg, suggérant une distribution limitée au volume plasmatique. L'administration répétée d'evolocumab aboutit à une concentration 2 à 3 fois plus importante. L'état d'équilibre est atteint après 12 semaines (14).

L'evolocumab ne présente pas de métabolisme hépatique. Son élimination est identique à celle des immunoglobulines faisant intervenir une dégradation en petits peptides et en acides

aminés. La demi-vie effective de l'evolocumab est estimée entre 11 et 17 jours. Le profil pharmacocinétique est linéaire et non linéaire car la clairance dépend de l'élimination via le système réticulo-endothélial et de la fixation à la cible (15). Chez les patients dyslipidémiques traités par statines, l'ASC est diminuée en raison de concentrations basales plus hautes de la PCSK9 circulante.

L'insuffisance rénale légère à modérée ne modifie pas la clairance de l'evolocumab. Il n'y a pas eu d'étude dans l'insuffisance rénale sévère. En cas d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child Pugh), on note une réduction modérée de la Cmax, sans signification clinique. Il n'y a pas d'étude dans l'insuffisance hépatique sévère (classe C) (16).

La pharmacocinétique est influencée par le poids corporel. La Cmax et l'ASC sont plus hautes chez le patient de faible poids et réduites chez le sujet en surpoids par rapport à un sujet de poids moyen, sans répercussion cependant sur la chute du LDL-C (14).

PHARMACODYNAMIQUE DE L'EVOLOCUMAB

L'administration SC ou IV d'une dose d'evolocumab aboutit à une réduction de la PCSK9 libre et du taux de LDL-C. L'évolution temporelle des taux plasmatiques de PCSK9 et de LDL-C après administration est bien corrélée (14). La suppression complète de la PCSK9 est démontrée pour des doses de 70 mg ou plus, avec des suppressions plus prolongées pour des plus hautes doses.

Les taux plasmatiques de PCSK9 libre et de LDL-C remontent après 2 semaines. L'administration répétée d'evolocumab permet un état d'équilibre et une réduction prolongée et maintenue de LDL-C. En raison d'un profil à la fois linéaire (dégradation peptidique) et non linéaire (liaison à la cible) d'élimination, une administration de 140 mg SC toutes les deux semaines a été démontrée équivalente à une administration de 420 mg SC une fois par mois.

Après administrations répétées d'evolocumab, on observe, en plus de la réduction du LDL-C, des réductions de taux de cholestérol total, d'ApoB et des augmentations des taux de HDL-C et de Apolipoprotéine-A1. Sous evolocumab, il n'y a pas de différence de réduction de LDL-C chez les patients sous statine en fonction de la puissance de cette dernière. L'existence d'une hypercholestérolémie familiale hétérozygote n'a pas de conséquences sur

la réponse à l'evolocumab. Enfin, le genre, la race et l'âge n'ont pas d'influence sur son profil pharmacodynamique et pharmacocinétique (14).

EFFICACITÉ DÉMONTRÉE DANS LES ESSAIS CLINIQUES

L'efficacité clinique de l'evolocumab a été évaluée dans plusieurs études de phase III au sein du programme Proficio (Tableau I). Ce programme, comportant des études de phases II et III, regroupe plus de 35.000 patients.

RÉDUCTION DU LDL-C

Dans l'étude MENDEL-2 (Monoclonal Antibody Against PCSK9 to Reduce Elevated LDL-C in subjects Not Receiving Drug Therapy for Easing Lipid Levels-2) (17), 614 patients ne recevant pas de traitement hypolipémiant sont randomisés dans quatre groupes : placebo, ézétimibe, evolocumab 140 mg toutes les 2 semaines (Q2W) et evolocumab 420 mg une fois par mois (QM) pendant 12 semaines. La réduction de LDL-C est de 56 à 57 % dans le groupe evolocumab comparée à une diminution de 18 à 19 % dans le groupe ézétimibe ($p < 0,001$). Cette nette réduction de LDL-C *versus* placebo est confirmée dans une étude (DESCARTES (18)) de 52 semaines chez 901 patients sous statines avec ou sans ézétimibe randomisés en deux groupes : placebo ou evolocumab 420 mg toutes les 4 semaines. La réduction de LDL-C (par rapport à la valeur basale) est de 57 % après 52 semaines.

EFFICACITÉ CHEZ LES SUJETS INTOLÉRANTS AUX STATINES

L'étude GAUSS-2 (19) compare l'efficacité de l'evolocumab à celle de l'ézétimibe chez 307 patients intolérants aux statines randomisés en double aveugle vers l'une des deux molécules. Après 12 semaines de traitement, la réduction du LDL-C est de 53 à 56 % dans le groupe evolocumab et de 37 à 39 % dans le groupe ézétimibe ($p < 0,001$). On note une incidence moindre de myalgies dans le groupe evolocumab (8 %) *versus* ézétimibe (18 %).

EFFICACITÉ EN ASSOCIATION AUX STATINES DE HAUTE ET MOYENNE INTENSITÉ

L'étude LAPLACE-2 (20) évalue la réduction de LDL-C chez des sujets sous statines classées en fonction de leur intensité. La thé-

rapeutique associée se compose soit de placebo, soit d'evolocumab 140 mg (toutes les deux semaines) ou 420 mg (tous les mois), soit d'ézétimibe 10 mg par jour pour une durée de 12 semaines. Dans tous les groupes evolocumab, la réduction du LDL-C est significative, allant de 63 à 75 % par rapport à la valeur initiale et la plupart (de 86 % à 94 %) des patients atteignent un taux de LDL-C inférieur à 70 mg/dl. Le pourcentage de réduction du LDL-C et le taux de LDL-C atteint sont similaires dans les différents groupes définis par l'intensité de la statine. La similitude des concentrations atteintes de LDL-C pourrait être en lien avec

une plus grande élévation du taux de PCSK9 sous statine de haute intensité.

EFFICACITÉ CHEZ LES PATIENTS AVEC HYPERCHOLESTÉROLÉMIE FAMILIALE HÉTÉROZYGOTE

L'étude RUTHERFORD-2 (21) est une étude en double aveugle placebo-contrôlée qui évalue l'efficacité de l'ajout d'evolocumab (140 mg toutes les deux semaines ou 420 mg tous les mois) à un traitement par statines (avec ou sans ézétimibe) chez 331 sujets atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HF) et gardant un LDL-C au-dessus de 100 mg/dl.



Cette version papier peut être utilisée si vous n'avez pas d'accès internet. Il suffit de répondre à toutes les questions par « oui », « non » ou « inconnu ». Un nombre de points est attribué à chaque réponse. Pour chaque catégorie, seul le score de la réponse ayant le plus grand nombre de points est retenu. Le score total est calculé en additionnant le score des 5 catégories.



Nom patient :		Age :		
Antécédents Familiaux		Oui	Non/ Inconnu	
Le patient a un parent au premier degré ayant souffert d'une maladie coronarienne prématurée (hommes < 55 ans; femmes < 60 ans)	1	0	/2	
Le patient a un parent au 1 ^{er} degré avec un taux connu de LDL-cholestérol > 200 mg/dl ^{2,3}	1	0		
Le patient a un parent au 1 ^{er} degré avec des xanthomes tendineux et/ou un arc cornéen	2	0		
Le patient a un (ou des) enfant(s) < 18 ans avec un taux de LDL-cholestérol > 135 mg/dl ^{2,3}	2	0		
Antécédents Personnels		Oui	Non/ Inconnu	
Le patient a une maladie coronarienne prématurée (hommes < 55 ans ; femmes < 60 ans)	2	0	/2	
Le patient a une artériopathie oblitérante des membres inférieurs ou une maladie cérébrale vasculaire prématurée (hommes < 55 ans ; femmes < 60 ans)	1	0		
Signes Cliniques		Oui	Non/ Inconnu	
Le patient a des xanthomes tendineux	6	0	/6	
Le patient a un arc cornéen chez une personne < 45 ans	4	0		
Données Biologiques (LDL-cholestérol)		Oui	Non/ Inconnu	
Quel est le taux de LDL-cholestérol du patient avant* le premier traitement ?	> 325 mg/dl	8	0	/8
	251 – 325 mg/dl	5	0	
	191 – 250 mg/dl	3	0	
	155 – 190 mg/dl	1	0	
	< 155 mg/dl	0	0	
* Calculateur du taux de LDL-C avant traitement au verso.				
Tests de Génétique Moléculaire (Analyses ADN)		Oui	Non/ Inconnu	
Suite à des tests de génétique moléculaire, est-ce qu'une mutation causale a été identifiée dans les gènes LDLR, APOB ou PCSK9 ?	8	0	/8	
Total				

- score 0 – 2 : **HF Peu probable**
- score 3 – 5 : **HF Possible**
- score 6 – 8 : **HF Probable**
- score 9 – 26 : **HF Certain**

2. Nordestgaard BG, Chapman JM, Humphries SE, et al. *Eur Heart J* 2013;34:3478–90.
 3. http://lipidclub.be/resources/images/Front/05102016/010-65-009%20DLN%20score%20card_NL%20HR.pdf. Dernière consultation: Mars 2017.

Figure 2. Score de prédiction d'un diagnostic d'une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HeFH) selon les critères du Dutch Lipid Clinical Network .

Après 12 semaines, la réduction de LDL-C est supérieure à 60 % par rapport à la valeur basale ($p < 0,0001$).

EFFICACITÉ CHEZ LES PATIENTS AVEC HYPERCHOLESTÉROLÉMIE FAMILIALE HOMOZYGOTE

L'efficacité de l'evolocumab a aussi été évaluée chez 50 patients avec hypercholestérolémie familiale homozygote (HfO) dans l'étude TESLA Part B (22). Le diagnostic d'HfO était établi sur base d'une analyse génétique (92 %) ou de critères cliniques seuls (8 %). Tous les patients recevaient un traitement de fond par statine, le plus souvent de haute intensité (94 %), en association avec l'ézétimibe dans 92 % des cas. Il n'y avait aucun traitement par LDL aphasie. Après 12 semaines, la réduction de LDL-C dans le groupe evolocumab est de 23 % par rapport à la valeur basale. La réponse varie en fonction de l'activité du récepteur LDL. La réponse est meilleure chez les porteurs de mutations défectives du LDL-R que chez les sujets porteurs d'une mutation nulle.

EFFICACITÉ CHEZ LES PATIENTS DIABÉTIQUES

Une méta-analyse (23) a étudié l'efficacité de l'evolocumab chez les patients diabétiques de type 2. Cette méta-analyse a inclus 413 sujets diabétiques et 2.119 sujets indemnes de diabète. Dans la population diabétique, l'evolocumab réduit le LDL-C de manière hautement significative et dans une même mesure que les réductions obtenues chez les sujets non diabétiques. Il n'y a pas de différence d'efficacité chez les patients diabétiques dans des sous-groupes basés sur le contrôle glycémique, l'utilisation d'insuline, la fonction rénale et les antécédents CV.

EFFICACITÉ SUR LES AUTRES LIPOPROTÉINES

En complément à la réduction de LDL-C, l'evolocumab s'avère également efficace dans la réduction des taux de cholestérol non-HDL, de l'apoprotéine B (apoB) et de la lipoprotéine (a) (Lp(a)) (20). Comparativement au placebo, l'evolocumab réduit le non-HDL-C de 58 à 65 %, l'apoB de 51 à 59 % et la Lp(a) de 21 à 36 %.

RÉDUCTION DU VOLUME DE LA PLAQUE ATHÉROMATEUSE CORONARIENNE

L'étude GLAGOV (24) est une étude multicentrique, en double aveugle, placebo-contrôlée d'une durée de 78 semaines. Dans cet essai,

968 sujets atteints de maladie coronarienne démontrée par angiographie, traités par statine, sont randomisés vers un groupe placebo et un groupe evolocumab 420 mg une fois par mois. Le volume d'athérome coronarien est évalué par imagerie intravasculaire par ultrason (IVUS) à l'entrée et à la fin de l'étude. En comparaison au placebo, le groupe evolocumab atteint des valeurs de LDL-C plus basses. Le volume d'athérome augmente de 0,05 % dans le groupe placebo et diminue de 0,95 % dans le groupe evolocumab ($p < 0,01$).

TOLÉRANCE/SÉCURITÉ

Les études plus prolongées comme DESCARTES (18) et OSLER-2 (extension d'étude ouverte) (25) n'ont pas démontré de différences quant à la tolérance et à la sécurité d'emploi de l'evolocumab par rapport au placebo en dehors de réactions cutanées légères au point d'injection un peu plus fréquentes dans le groupe evolocumab. La production d'anticorps dirigés contre l'evolocumab reste rare (0,1 % des patients traités). Ces anticorps n'ont pas d'effet neutralisant et ne sont pas responsables de phénomène connu d'hypersensibilité (14). Dans les études jusqu'à ce jour, il n'y a aucun signal concernant des effets négatifs sur le plan neurocognitif. Les manifestations indésirables plus graves (décès, atteinte hépatique, troubles cognitifs et autres) sont réparties de façon équitable entre groupes traités par évocolumab et placebo. Il n'y a pas plus de myalgies dans les groupes traités et il ne semble pas y avoir d'effet diabétogène de la part de l'evolocumab. Les études CV à plus long terme permettront sans doute de conforter ces données.

INDICATIONS ET CONDITIONS DE REMBOURSEMENT

L'evolocumab (Repatha®) fait l'objet d'un remboursement en catégorie A chez les patients présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (avec un score supérieur à 8 points au Dutch Lipid Clinical Network clinical criteria for diagnosis of HeFH) (Figure 2) sous certaines conditions (28).

Dans cette population, le Repatha® peut être associé à la thérapeutique hypolipidémiante (ézétimibe et statine à la dose maximale tolérée ou ézétimibe en monothérapie en cas d'intolérance ou de contre-indication aux statines) dans trois situations :

- Patient avec antécédent de syndrome coronarien aigu et LDL-C \geq 100 mg/dl;

- Patient avec antécédent d'un accident vasculaire cérébral thrombotique ou d'une revascularisation artérielle (coronarienne ou périphérique) et LDL-C \geq 100 mg/dl et $<$ 130 mg/dl, malgré un traitement soit avec l'ézétimibe en association avec une statine à la dose maximale tolérée, soit avec l'ézétimibe sans statine en cas d'intolérance ou de contre-indication aux statines, soit avec une statine seule en cas d'intolérance ou de contre-indication à l'ézétimibe.

- Patient avec LDL-C \geq 130 mg/dl.

Dans le cas où le taux de LDL-C non traité n'est pas connu, celui-ci peut être estimé en multipliant le taux de LDL-C traité par des facteurs de correction (26).

La demande d'autorisation doit être introduite par un spécialiste en médecine interne ou par un cardiologue.

Repatha® est également remboursé chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote à partir de l'âge de 12 ans (28) si le LDL-C reste $>$ 100 mg/dl lors de deux contrôles biologiques successifs malgré un traitement maximal toléré et bien observé. Pour les patients adultes atteints d'HfFo, Repatha® est remboursé si le LDL-C \geq 100 mg/dl avec antécédent de syndrome coronarien aigu, d'un accident vasculaire cérébral thrombotique ou d'une revascularisation artérielle (coronarienne ou périphérique) ou \geq 130 mg/dl, malgré un traitement soit avec l'ézétimibe en association avec une statine à la dose maximale tolérée, soit avec l'ézétimibe sans statine en cas d'intolérance ou de contre-indication aux statines, soit avec une statine seule en cas d'intolérance ou de contre-indication à l'ézétimibe. Le diagnostic d'HfFo repose soit sur une analyse génétique, soit sur l'association d'un taux de LDL-C $>$ 500 mg/dl ou $>$ 300 mg/dl sous traitement et l'existence de xanthomes avant l'âge de 10 ans, ou la preuve que les deux parents sont atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote.

En cas d'HfFo, la demande d'autorisation peut également être faite par un spécialiste en pédiatrie.

L'administration du Repatha® se fait par voie sous-cutanée à l'aide de stylos pré-remplis à la posologie de 140 mg toutes les 2 semaines ou de 420 mg une fois par mois (ou 420 mg toutes les 2 semaines en cas d'HfFo).

CONCLUSION

L'evolocumab est le premier anticorps monoclonal anti-PCSK9 mis sur le marché au niveau mondial, autorisé au remboursement en Belgique depuis mai 2017. Cette nouvelle classe de traitement hypolipidémiant permet une baisse drastique du taux de LDL-C avec une bonne tolérance et une sécurité d'emploi correcte. Elle ouvre une nouvelle possibilité de traitement chez des patients chez qui les traitements par statine et ézétimibe étaient mal tolérés ou insuffisants pour atteindre l'objectif de LDL-C. Traitement coûteux, l'evolocumab est remboursé en Belgique chez les patients atteints d'HfFe et d'HfFo n'atteignant pas la cible de LDL-C sous traitement maximal toléré. L'étude Fourier «Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease» (27) ne fait pas l'objet de cet article.

BIBLIOGRAPHIE

1. Gofman JW, Lindgren F.— The role of lipids and lipoproteins in atherosclerosis. *Science*, 1950, **111**, 166-171.
2. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al.— 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*, 2016, **37**, 2315-2381.
3. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults.— Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 2001, **285**, 2486-2497.
4. Cholesterol Treatment Trialist (CTT) Collaborators, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al.— Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*, 2010, **376**, 2109-2122.
5. Cannon CP, Blazing MA, Braunwald E.— Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2015, **372**, 2387-2397.
6. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, et al.— EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol*, 2016, **23**, 636-648.
7. De Backer G, Besseling J, Chapman J, et al.— Prevalence and management of familial hypercholesterolaemia in coronary patients: An analysis of EUROASPIRE IV, a study of the European Society of Cardiology. *Atherosclerosis*, 2015, **241**, 169-175.

8. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, et al.— Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients - the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2005, **19**, 403-414.
9. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, et al.— Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*, 2003, **34**, 154-156.
10. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH.— PCSK9 : a convertase that coordinates LDL catabolism. *J Lipid Res*, 2009, **50**, S172-S177.
11. Dubus G, Chamberland A, Wassef H, et al.— Statins upregulate PCSK9, the gene encoding the proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 implicated in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thrombovasc Biol*, 2004, **24**, 1454-1459.
12. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, et al.— Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med*, 2006, **354**, 1264-1272.
13. Preiss D, Mafham M.— PCSK9 inhibition : the dawn of a new age in cholesterol lowering. *Diabetologia*, 2017, **60**, 381-389.
14. European Medicines Agency.— Assessment report : Repatha. International non-proprietary name : evolocumab. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EVOL_-Public_assessment-report/human/WC500191400.
15. Gibbs JP, Doshi S, Kuchimanchi M, et al.— Impact of target-mediated elimination on the dose and regimen of evolocumab, a human monoclonal antibody against Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9. *J Clin Pharmacology*, 2016, **57**, 616-626.
16. Gibbs JP, Slater JG, Egbuna O, et al.— Evaluation of evolocumab (AMG 145), a fully human anti-PCSK9 IgG2 monoclonal antibody, in subjects with hepatic impairment. *J Clin Pharmacol*, 2017, **57**, 513-523.
17. Koren MJ, Lunqvist P, Bolognese M, et al.— Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia : the MENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol*, 2014, **63**, 2531-2540.
18. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, et al.— A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med*, 2014, **370**, 1809-1819.
19. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, et al.— Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance : the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol*, 2014, **63**, 2541-2548.
20. Robinson JG, Nedrgaard BS, Roger WJ, et al.— Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate - or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia : the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA*, 2014, **311**, 1870-1882.
21. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, et al.— PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolemia (RUTHERFORD-2) : a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2015, **385**, 331-340.
22. Raal JF, Honarpour N, Blom DJ, et al.— Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolemia (TESLA Part B) : a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2015, **385**, 341-350.
23. Sattar N, Preiss D, Robinson JG, et al.— Lipid-lowering efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab (AMG145) in patients with type 2 diabetes : a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Diabetes endocrinol*, 2016, **4**, 403-410.
24. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al.— Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients - The GLAGOV randomized clinical trial. *JAMA*, 2016, **316**, 2373-2384.
25. Sabatine MS, Gugliano RP, Wiviott SD, et al.— Open-label study of long term evaluation against LDL-C. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*, 2015, **372**, 1500-1509.
26. Haralambos K, Whatley SD, Edwards R, et al.— Clinical experience of scoring criteria for Familial Hypercholesterolaemia genetic testing in Wales. *Atherosclerosis*, 2015, **240**, 190-196.
27. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al.— Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 2017, **376**, 1713-1722.
28. www.inami.fgov.be

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr C. Wallemacq, Service de Diabétologie, CHU de Liège, Site Sart-Tilman, 4000 Liège, Belgique.
Email : cwallemacq@chu.ulg.ac.be