LE MÉDICAMENT DU MOIS

ÉVOLOCUMAB (REPATHA®) : NOUVEAU TRAITEMENT DE L'HYPERCHOLESTÉROLÉMIE POUR LA PRÉVENTION SECONDAIRE DE LA MALADIE ATHÉROMATEUSE

SCHÉEN AJ (1), WALLEMACQ C (1), LANCELLOTTI P (2)

RÉSUMÉ : L'évolocumab est un anticorps monoclonal bloquant la PCSK9 («Proprotein Convertase Subtilisine/Kexine de type 9»). Il exerce une réduction rapide, puissante et soutenue des concentrations de cholestérol LDL (LDL-c) en ajout à un traitement par statine. Il a d'abord été remboursé pour le traitement de l'hypercholestérolémie familiale. L'étude FOURIER et son extension FOURIER-OLE ont démontré, chez des patients avec maladie cardiovasculaire athéromateuse et hypercholestérolémie résiduelle sous statine, que l'évolocumab est capable de réduire significativement l'incidence des événements cardiovasculaires majeurs (- 15 %, P <0,001). Il existe une relation continue entre la diminution des événements cliniques et la baisse du LDL-c, jusqu'aux valeurs les plus basses. Par contre, même aux taux les plus bas de LDL-c, la tolérance de l'évolocumab s'avère excellente. Au vu de ces résultats favorables, l'évolocumab (Repatha®) est désormais remboursé, sous conditions, pour la prévention secondaire de la maladie cardiovasculaire athéromateuse.

MOTS-CLÉS : *Cholestérol LDL - Évolocumab - Hypercholestérolémie familiale - Maladie cardiovasculaire athéromateuse - PCSK9*

INTRODUCTION

L'hypercholestérolémie représente un facteur de risque majeur de maladies cardiovasculaires (CV) athéromateuses, en particulier de la coronaropathie. Des cibles de plus en plus strictes comme objectifs thérapeutiques pour le cholestérol LDL («Low Density Lipoprotein», LDL-c) ont été édictées dans les recommandations des sociétés scientifiques, qu'elles soient américaines ou européennes (1, 2). Pourtant, dans une première enquête multicentrique européenne (étude Da Vinci dans 18 pays) réalisée en 2017-18, seulement 45 % des patients en prévention secondaire atteignaient la valeur cible recommandée par l'European Society of Cardiology (ESC) / European Atherosclerosis Society (EAS) en 2016 (LDL-c < 70 mg/dL), mais ce pourcentage n'était plus que de 22 % selon les critères plus stricts actualisés en 2019 (LDL-c < 55 mg/dL) (3). Dans une seconde

(1) Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège, Belgique.

(2) Service de Cardiologie, CHU Liège, ULiège, Belgique.

EVOLOCUMAB (REPATHA®) : NEW THERAPY OF HYPERCHOLESTEROLAEMIA FOR SECONDARY PREVENTION OF ATHEROSCLEROTIC DISEASE

SUMMARY : Evolocumab is a monoclonal antibody that blocks PCSK9 («Proprotein Convertase Subtilisine/Kexine type 9»). It exerts a rapid, potent and sustained reduction of LDL cholesterol (LDL-c) levels in combination with statin therapy. It was first reimbursed for the treatment of familial hypercholesterolaemia. The FOURIER trial and its extension FOURIER-OLE among patients with atherosclerotic cardiovascular disease and residual hypercholesterolaemia despite statin therapy demonstrated that evolocumab significantly reduces the incidence of major cardiovascular adverse events (- 15 %, P <0.001). There was a monotonic relationship between the reduction in clinical events and the diminution of LDL-c levels even down to the lowest concentrations. The safety profile of evolocumab was excellent, also in patients with very low LDL-c levels. Because of these favorable results, evolocumab (Repatha®) is now reimbursed, under conditions, for the secondary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease.

KEYWORDS : *Atherosclerotic cardiovascular disease - Evolocumab - Familial hypercholesterolaemia - LDL cholesterol - Monoclonal antibody - PCSK9*

étude observationnelle (enquête Santorini dans 14 pays européens) réalisée en 2020-2021, seulement 20,7 % des patients à très haut risque CV atteignaient la valeur cible recommandée dans les guidelines ESC-EAS de 2019 (LDL-c < 55 mg/dL) (4). Ces deux enquêtes européennes démontrent qu'une large majorité des patients en prévention secondaire ne sont pas suffisamment bien protégés contre une récurrence CV en raison d'une concentration de LDL-c restant trop élevée malgré un traitement par statines, par ailleurs pas toujours conduit de façon optimale.

Une première révolution dans la prise en charge de l'hypercholestérolémie a été la commercialisation des statines dans les années 80. Ces médicaments, en bloquant la production endogène du cholestérol, augmentent l'expression des récepteurs aux LDL à la surface membranaire des hépatocytes, ce qui facilite l'épuration des particules LDL circulantes. Les travaux pionniers de Brown et Goldstein ont été considérés comme des découvertes majeures, d'ailleurs récompensées par le prix Nobel de Physiologie et de Médecine en 1985 (cités dans 5). Les statines, même si elles ont été décriées par certains en raison de la survenue de

manifestations indésirables, notamment musculaires (par ailleurs trop souvent surestimées) (6), sont devenues incontournables dans le traitement de l'hypercholestérolémie en raison de leur remarquable efficacité démontrée dans de nombreux essais cliniques à visée CV, en prévention secondaire, mais aussi en prévention primaire chez les personnes à haut ou très haut risque (7).

Il est cependant possible de potentialiser l'effet hypocholestérolémiant des statines en associant de l'ézétimibe. Ce médicament inhibe la Niemann-Pick protéine qui intervient dans l'absorption du cholestérol par les entérocytes (8). Longtemps resté sous-prescrit, l'ézétimibe a vu son utilisation croître au cours des dernières années, surtout depuis les résultats positifs de l'étude IMPROVE-IT. Cette dernière a démontré l'intérêt de cette combinaison statine-ézétimibe pour réduire le risque CV chez des patients gardant une hypercholestérolémie sous statine seule, comme déjà discuté dans la revue (9).

Au cours de la dernière décennie, des avancées majeures ont été réalisées dans le traitement des dyslipidémies, en général, et de l'hypercholestérolémie, en particulier (10, 11), ouvrant la porte à une approche encore davantage personnalisée du traitement (12). Le progrès le plus remarquable a été le développement des inhibiteurs de la PCSK9 («Proprotéine Convertase Subtilisine/Kexine de type 9») (13). Cette protéine intervient dans la dégradation intracellulaire du récepteur au LDL-c. Il a été montré que les statines augmentent l'activité de la PCSK9, ce qui peut limiter leur efficacité thérapeutique. L'inhibition de cette protéine permet d'optimiser le recyclage des récepteurs LDL-c et d'augmenter leur migration et expression au niveau de la membrane hépatocytaire. Cet effet potentialise donc la captation du LDL-c par les hépatocytes et en diminue les taux circulants potentiellement athérogènes. Au vu de cette démonstration, des anticorps monoclonaux anti-PCSK9 spécifiques ont été développés. En complément au traitement par statines, ces molécules ont démontré le plus grand effet hypocholestérolémiant (réduction soutenue du taux de LDL-c de plus de 50 %), avec la mise en évidence d'une réduction significative du risque de maladies CV ischémiques (14, 15). Deux anticorps monoclonaux bloquant la PCSK9 sont commercialisés en Belgique, l'évolocumab (Repatha®) et l'alirocumab (Praluent®). Un autre moyen d'inhiber la PCSK9 est de bloquer sa synthèse hépatique, ce qui a pu être réalisé plus récemment grâce à la technique innovante de l'ARN interférent (inclisiran, Leqvio®) comme détaillé dans un article précé-

dent (16). Tous ces médicaments sont disponibles en injections sous-cutanées.

Commercialisé en Belgique en 2017, l'évolocumab (Repatha®) a d'abord été remboursé uniquement pour le traitement de l'hypercholestérolémie familiale (HF) hétérozygote ou homozygote, comme détaillé dans l'article «Le Médicament du Mois» paru à cette période (17). Suite au bénéfice démontré chez des patients non-HF, mais avec maladie CV avérée, il est maintenant remboursé, sous conditions, pour le traitement de la maladie CV athéromateuse. Après un bref rappel des études de pharmacocinétique/pharmacodynamie (PK/PD) et de l'intérêt de l'évolocumab dans le traitement de la HF, le présent article se focalisera sur la place de ce médicament dans le traitement de la maladie CV athéromateuse. Il synthétisera également les nouvelles modalités de remboursement de ce médicament actuellement en vigueur en Belgique.

PHARMACOCINÉTIQUE ET MÉCANISME D'ACTION

Les principales données ont déjà été détaillées dans un article précédent de la revue (17). Après une injection sous-cutanée, les concentrations sanguines d'évolocumab augmentent rapidement dans les 3-4 jours qui suivent (18). Dès 4 heures après l'injection de l'anticorps monoclonal, il y a une suppression rapide et maximale de la PCSK9 circulante non liée, jusqu'à tomber à des taux indétectables. Cette suppression est suivie d'une réduction dose-dépendante des concentrations de LDL-c, avec un effet maximal obtenu avec une dose de 140 mg et un effet plus prolongé pour des doses supérieures (420 mg). La valeur minimale de LDL-c est atteinte entre 7 et 21 jours, plus rapidement qu'avec l'inclisiran. Par la suite, la quantité d'évolocumab non lié diminue progressivement et une quantité de PCSK9 non liée réapparaît dans la circulation, ce qui est associé à une remontée progressive des concentrations de LDL-c (18).

Il apparaît que la neutralisation de la PCSK9 est plus rapide et plus complète avec un anticorps monoclonal comme l'évolocumab qu'avec une inhibition de sa synthèse hépatique grâce à la technique de l'ARN interférent comme avec l'inclisiran. En effet, le foie n'est pas le seul organe à produire de la PCSK9. Une méta-analyse en réseau a conclu que les anticorps monoclonaux anti-PCSK9 (évolocumab et alirocumab) sont les médicaments les plus

efficaces en combinaison avec une statine pour abaisser les concentrations de LDL-c et d'apo-B et atteindre les cibles thérapeutiques recommandées par les sociétés scientifiques internationales (19). L'obtention d'un effet rapide en quelques jours sur les concentrations de LDL-c est d'autant plus importante pour avoir un bénéfice clinique notable qu'il a été montré que 1 patient sur 40 qui a présenté un infarctus du myocarde (IDM) va récidiver dans les 3 mois et 1 sur 10 dans les 12 mois, avec un pronostic péjoratif, ce qui doit motiver le clinicien à assurer une protection optimale dans les meilleurs délais (20).

ÉVOLOCUMAB ET HYPERCHOLESTÉROLÉMIE FAMILIALE

La HF est causée par la présence d'un (seul) allèle muté (état hétérozygote) des gènes LDLR, codant le LDL récepteur (> 90 % des cas), APOB codant l'apolipoprotéine B responsable de la liaison entre particules LDL et leur récepteur (5 %) ou PCSK9 codant pour la protéine qui facilite la dégradation lysosomiale des récepteurs aux LDL (1 %). Un seul allèle muté peut contribuer à réduire de 50 % l'épuration hépatique des lipoprotéines LDL, produisant ainsi un taux de LDL-c deux fois supérieur aux taux habituels et ce, depuis la naissance (21).

La prévalence de la HF est relativement élevée, de l'ordre de 1 cas sur 200 à 1 cas sur 400 dans sa forme hétérozygote, de telle sorte que cette affection touche plus de 25.000 Belges. La forme homozygote est heureusement exceptionnelle (1/1.000.000 environ). La HF est responsable de taux très élevés de cholestérol total (> 300 mg/dL chez l'adulte pour la forme hétérozygote, > 600 mg/dL pour la forme homozygote) et LDL (généralement LDL-c > 190 mg/dL chez l'adulte et > 130 mg/dL chez l'enfant pour la forme hétérozygote). Cette hypercholestérolémie est associée à un risque précoce de complications vasculaires, cardiaques ou cérébrales, dès l'âge de 30 ans chez les hommes et 40 ans chez les femmes dans la HF hétérozygote, avant l'âge de 20 ans dans la forme homozygote. Avec un diagnostic précoce et un traitement adéquat, idéalement commencé dès l'enfance, il est possible toutefois d'éviter ces complications CV (21). Hélas, la HF reste à la fois sous-diagnostiquée et sous-traitée, en Belgique comme dans les autres pays européens (22). Dans une vaste enquête comprenant 61.612 individus répertoriés dans le registre de l'European Atherosclerosis Society Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC) publiée

en 2021, il apparaît que la HF est encore diagnostiquée trop tardivement et que les concentrations en LDL-c recommandées restent rarement atteintes sous traitement par statines (monothérapie chez 81,1 % des personnes). Ces données plaident pour une détection plus précoce de la HF et pour le recours à des thérapies combinées pour réduire le risque CV global dans cette population (22). Un consensus belge a proposé une stratégie pour sensibiliser le corps médical, de la première ligne aux spécialistes (23).

Le traitement de la HF consiste en la prescription d'une statine puissante à dose maximale tolérée, combinée à de l'ézétimibe. Depuis la commercialisation des inhibiteurs de la PCSK9, ces médicaments sont devenus incontournables dans la prise en charge de la HF. Les données obtenues dans les premières études avec l'évolocumab, démontrant sa remarquable efficacité hypocholestérolémiante, ont déjà été détaillées dans l'article paru en 2017 lors de la commercialisation de ce médicament en Belgique (17). À titre d'exemple, citons l'étude multinationale RUTHERFORD-2. Elle a comparé les effets de l'évolocumab à ceux d'un placebo chez 331 patients âgés de 18 à 80 ans présentant une HF déjà traitée par statine mais gardant une concentration de LDL-c égale ou supérieure à 100 mg/dL. Cette étude avait montré que l'évolocumab administré à raison soit de 140 mg toutes les deux semaines, soit de 420 mg une fois par mois pendant 12 semaines entraîne une réduction rapide de 60 % du LDL-c, par ailleurs comparable dans les deux modalités d'administration, et est bien toléré (24). Des résultats comparables ont été rapportés ensuite chez des patients pédiatriques âgés de 10 à 17 ans traités pendant 24 semaines (25). Enfin, la remarquable efficacité hypocholestérolémiante et l'excellente tolérance de l'évolocumab ont été confirmées lors d'un suivi à long terme de plus de 4 années chez des patients avec une HF hétérozygote sévère ou une forme homozygote âgés de plus de 12 ans (26).

ÉTUDE FOURIER DANS LA MALADIE CARDIOVASCULAIRE ATHÉROMATEUSE

L'étude phare FOURIER est un essai contrôlé, randomisé, en double aveugle *versus* placebo qui a inclus 27.564 patients avec une maladie athéromateuse et un taux de LDL-c égal ou supérieur à 70 mg/dL malgré un traitement par statine (15, 27). Les patients ont reçu soit de l'évolocumab (140 mg toutes les 2 semaines ou 420 mg tous les mois), soit un placebo en injec-

tions sous-cutanées. Le premier critère d'efficacité était un critère composite comprenant la mortalité CV, l'infarctus du myocarde (IDM), l'accident vasculaire cérébral (AVC), l'hospitalisation pour angor instable ou encore une procédure de revascularisation coronaire. Le critère classique MACE-3 points (événements CV indésirables majeurs, soit mortalité CV, IDM, AVC) a été utilisé comme critère de jugement secondaire. La durée médiane de suivi a été de 2,2 années. À 48 semaines, la réduction du taux de LDL-c sous évolocumab par rapport au placebo a été de 59 %, avec une valeur moyenne passant de 92 mg/dL à l'inclusion à 30 mg/dL ($P < 0,001$). En comparaison au placebo, le traitement par évolocumab a réduit significativement la survenue du critère de jugement primaire de 15 % (hasard ratio [HR], 0,85; intervalle de confiance [IC] à 95 % 0,79-0,92; $P < 0,001$) et le critère de jugement secondaire de 20 % (HR 0,80, IC 95% 0,73-0,88; $P < 0,001$) (Tableau I). Il n'y avait cependant pas de différences entre les deux groupes de traitement en ce qui concerne la mortalité CV (HR 1,05, IC 95 % 0,88-1,25) et la mortalité toute cause (HR 1,04, IC 95 % 0,91-1,19). L'absence d'effets sur la mortalité, avec même une légère augmentation non significative sous évolocumab par rapport au placebo, a fait l'objet de discussions (28, 29). À noter cependant, que la réduction de la mortalité CV est devenue significative dans l'analyse exploratoire de l'extension de l'essai FOURIER, l'étude FOURIER-OLE, comme discuté plus loin (30).

Les résultats favorables observés avec l'évolocumab ont été consistants dans les dif-

férents sous-groupes, y compris celui avec le quartile inférieur de LDL-c à l'inclusion (médiane de 74 mg/dL). Il existe une relation continue entre les valeurs de plus en plus basses de LDL-c jusque < 20 mg/dL et un risque de plus en plus faible de survenue des critères d'évaluation primaire ($P = 0,0012$) et secondaire ($P = 0,0001$). Ces résultats démontrent donc un bénéfice thérapeutique de l'évolocumab en addition à une statine chez des patients avec une maladie athéromateuse et l'intérêt de réduire le taux de LDL-c à des valeurs très basses (30 mg/dL), soit même en-dessous des valeurs cibles recommandées actuellement (27).

L'effet protecteur de l'évolocumab a été observé à propos de tous les événements aigus touchant les différents territoires artériels (31). Parmi les 2.210 événements artériels aigus répertoriés dans FOURIER, 74 % étaient coronariens, 22 % cérébrovasculaires et 4 % périphériques. L'évolocumab a réduit les premiers événements aigus artériels de 19 % (HR 0,81, IC 95 % 0,74-0,88; $P < 0,001$), avec des diminutions significatives des accidents coronariens (HR 0,83, 0,75-0,91], cérébrovasculaires (HR 0,77, 0,65-0,92), et périphériques (HR 0,58, 0,38-0,88]. Si l'on considère l'ensemble des événements aigus artériels (premiers plus récurrents, soit un total de 3.437 événements), une réduction de 24 % a été observée dans le groupe évolocumab par rapport au groupe placebo (HR 0,76, 0,69-0,85). L'ampleur de la diminution s'accroît avec le temps avec une baisse de 16 % après une année de traitement (HR 0,84, 0,75-0,95] suivie d'une réduction de 24 % par la suite (HR 0,76, 0,67-0,85) (31).

Tableau I. Principaux résultats des études FOURIER et FOURIER-OLE

Études	FOURIER	FOURIER-OLE
Critères de jugement	1° : efficacité 2° : sécurité	1° : sécurité 2° : efficacité
Durée (années)	2,2	5,0 (extension)
Randomisation	Oui <i>versus</i> placebo	Non, tous sous évolocumab dans l'extension
Patients (n)	13.784 <i>versus</i> 13.780	6.635
Diminution LDL cholestérol	-59 %	-58 %
Critère CV 1° composite élargi	-15 %, $P < 0,001$	-15 %, $P = 0,008$ (*)
Critère CV 2° (MACE-3 points)	-20 %, $P < 0,001$	-20 %, $P = 0,003$ (*)
Mortalité CV	+5 %, $P = 0,62$	-23 %, $P = 0,04$ (*)
Tolérance	Excellente (même si LDL-c très bas)	Excellente (long terme, même si LDL-c très bas)

CV : cardiovasculaire. MACE: «Major Adverse Cardiovascular Events» : mortalité CV, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral. (*) Analyse exploratoire, par rapport aux patients randomisés sous placebo initialement.

Une analyse secondaire pré-spécifiée s'est intéressée aux patients avec antécédents d'IDM (32). Chez les patients avec un IDM récent ($\leq$ 12 mois avant la randomisation), l'évolocumab a réduit le risque de survenue du critère primaire de 19 % (HR 0,81; IC 95% 0,70-0,93) et celui du critère secondaire de 25 % (HR 0,75; 0,62-0,91). Par contre, chez les patients avec un IDM plus ancien (plus de 12 mois), les diminutions n'ont été que de 8 % (HR 0,92; 0,84-1,01; P interaction = 0,13) et 15 % (HR 0,85; 0,76-0,96; P interaction = 0,24), pour les critères de jugement primaire et secondaire, respectivement. La réduction du risque absolu sur 3 années était de 3,7 % *versus* 1,1 % pour le critère de jugement primaire et de 3,2 % *versus* 1,3 % pour le critère de jugement secondaire, respectivement chez les patients avec un IDM récent *versus* les patients avec un IDM plus ancien (32). Une autre analyse pré-spécifiée de l'étude FOURIER a montré, par ailleurs, que l'évolocumab était associé à une réduction de tous les types d'IDM, STEMI et non-STEMI, de petite taille comme de grande taille (33).

SUIVI À LONG TERME DANS L'ÉTUDE FOURIER-OLE

L'essai FOURIER a été suivi d'une étude d'extension en ouvert, dénommée FOURIER-OLE (30, 34). Au total 6.635 des patients inclus dans l'essai principal ont bénéficié en ouvert de l'évolocumab, quel que soit le traitement reçu initialement, et ont été suivis pendant une période complémentaire de 5 années. L'objectif primaire de FOURIER-OLE était de vérifier la bonne sécurité de l'évolocumab au long cours (comme discuté plus loin) et le maintien de son efficacité sur la réduction de la concentration de LDL-c. Dans une analyse exploratoire, les effets de l'évolocumab sur les événements CV étaient également analysés. À 12 semaines dans FOURIER-OLE, la valeur médiane du LDL-c était de 30 mg/dL, et 63,2 % des patients atteignaient un taux de LDL-c $<$ 40 mg/dL sous évolocumab. L'effet hypocholestérolémiant a été maintenu avec 24 %, 40 %, 16 %, 7 % et 12 % des patients atteignant des taux de LDL-c $<$ 20, 20 à $<$ 40, 40 à $<$ 55, 55 à $<$ 70 et $\geq$ 70 mg/dL, respectivement. À nouveau, il existe une relation continue entre les valeurs de plus en plus basses du LDL-c jusque $<$ 20 mg/dL et un risque de plus en plus faible de survenue des critères d'évaluation primaire et secondaire (les mêmes que dans FOURIER, déjà décrits) et ce, également après ajustements multiples (P ajusté pour la tendance $<$ 0,0001). Des résultats comparables sont observés sur l'entièreté de la cohorte FOURIER plus FOURIER-OLE avec un suivi maximum de 8,6 années. Cependant, dans une analyse exploratoire de FOURIER-OLE, une réduction statistiquement significative de 15 % pour le critère CV composite élargi (HR 0,85, IC 95 % 0,75-0,96; P = 0,008), de 20 % pour le critère composite MACE-3 points (HR 0,80, 0,68-0,93; P = 0,003) et de 23 % pour la mortalité CV (HR 0,77, 0,60-0,99; P = 0,04) a été observée (Tableau I) (30).

L'étude FOURIER-OLE a, par ailleurs, montré que le bénéfice CV s'avère supérieur chez les patients qui avaient bénéficié de l'évolocumab dès l'entrée dans l'essai FOURIER *versus* ceux qui avaient débuté le traitement 3 années plus tard lors du suivi. Le pronostic des patients à la fin des 3 premières années de FOURIER-OLE s'avère, en effet, meilleur que celui des patients suivis en ouvert sous évolocumab après les 3 premières années : la différence existe aussi bien pour le critère de jugement principal (HR 0,74, IC 95 % 0,64-0,86 *versus* HR 1,17, 0,93-1,46; P interaction $<$ 0,001) que pour le critère secondaire d'intérêt (HR 0,69, 0,57-0,83 *versus* HR 1,06, 0,81-1,37; P interaction 0,0088) (30). Ces résultats, même s'ils ne découlent que d'une analyse exploratoire, supportent le concept «the earlier, the better».

L'évolocumab est le seul inhibiteur de la PCSK9 à disposer de données cliniques publiées sur un suivi aussi long que 8,4 années. À noter que l'inclisiran ne dispose pas encore de résultats concernant la réduction des événements CV (étude toujours en cours).

L'évolocumab est le seul inhibiteur de la PCSK9 à disposer de données cliniques publiées sur un suivi aussi long que 8,4 années. À noter que l'inclisiran ne dispose pas encore de résultats concernant la réduction des événements CV (étude toujours en cours).

ÉVOLOCUMAB ET RÉGRESSION DE L'ATHÉROME CORONAIRE

GLAGOV est un essai multicentrique international contrôlé en double aveugle étudiant l'effet de l'évolocumab sur le volume de l'athérome coronaire (35). Il a comparé les effets d'un traitement par évolocumab (420 mg/mois, n = 484) *versus* un placebo (n = 484), en ajout à une statine, sur le volume de l'athérome coronaire mesuré directement par échographie intravasculaire (technique IVUS) chez des patients coronariens. À la fin de l'étude après 78 semaines, le pourcentage du volume de l'athérome (critère de jugement principal) a diminué de 0,95 % sous évolocumab alors qu'il a progressé de 0,05 % sous placebo (différence de 1,0 %, P $<$ 0,001). Un plus grand pourcentage de patients ont eu une régression du volume de la plaque d'athérosclérose sous évolocumab

comparé au placebo (64,3 % *versus* 47,3 %; $P < 0,001$). Cet effet favorable sur l'athérome coronaire a été confirmé par la réduction des événements cliniques rapportés dans l'étude FOURIER (15, 27) puis FOURIER-OLE (30, 34).

ÉVOLOCUMAB EN CONDITIONS DE VRAIE VIE

L'étude OSLER-1 («Open Label Study of Long Term Evaluation Against LDL-c Trial») est une étude multinationale (18 pays) ouverte réalisée chez 1.324 patients avec hypercholestérolémie primaire. Elle a démontré une réduction majeure du LDL-c après un an (-61 %), effet qui s'est maintenu sur une période de 4 années chez les 812 patients analysés à ce terme (-57 %) (36).

L'effet hypocholestérolémiant de l'évolocumab, la bonne adhésion au traitement et la persistance des injections sous-cutanées ont été démontrées dans une étude observationnelle de vraie vie en utilisant le registre HEYMANS dans 12 pays européens (37). Après un suivi de 12 à 30 mois chez 1.136 patients, la réduction médiane de LDL-c était de 58 % à 3 mois et maintenue à 30 mois, et plus de 90 % des patients continuaient à prendre régulièrement le traitement à 12 et à 30 mois. Environ 85 % des patients traités par évocolumab ont enregistré une réduction du LDL-c d'au moins 30 % et environ 60 % ont obtenu une diminution d'au moins 50 % par rapport aux valeurs obtenues sous statine avant traitement par l'anticorps monoclonal anti-PCSK9. Il est intéressant de noter que la réduction médiane de la concentration de LDL-c observée en conditions de vraie vie (- 58 %) est comparable à la diminution moyenne rapportée dans l'essai clinique FOURIER-OLE (- 58,4 %).

PROFIL DE SÉCURITÉ DE L'ÉVOLOCUMAB

Dans l'essai contrôlé FOURIER, il n'y a pas eu de différences entre les deux groupes de traitement évocolumab *versus* placebo en ce qui concerne les manifestations indésirables, même dans les sous-groupes avec les taux de LDL-c les plus bas (10 % des patients < 20 mg/dL et 31 % entre 20 et 40 mg/dL) (27). Une proportion très légèrement plus élevée de réactions aux sites d'injection a été notée avec l'évolocumab par rapport au placebo (2,1 % *versus* 1,6 %). Le profil de sécurité de l'évolocumab s'avère excellent, meilleur que celui des statines, notamment sur le plan des manifesta-

tions indésirables musculaires non rapportées avec l'anticorps monoclonal anti-PCSK9. Malgré l'importante réduction du LDL-c, aucun trouble neurologique et cognitif n'a été noté. De même, il n'y a pas eu d'augmentation de l'incidence du diabète, comme cela a pu être rapporté avec un traitement par statine (38).

Dans l'étude de suivi FOURIER-OLE (30, 34), où le profil de sécurité de l'évolocumab était le critère de jugement principal, aucune association statistiquement significative n'a été observée au long cours entre les valeurs très basses de LDL-c et l'apparition éventuelle de manifestations indésirables de tous ordres. Ces données confirment la bonne tolérance enregistrée dans l'extension sur 4 années de l'étude OSLER-1 déjà mentionnée (39). Au total, le rapport bénéfice/risque de l'évolocumab s'avère donc favorable.

ÉVOLOCUMAB ET CONDITIONS DE REMBOURSEMENT EN BELGIQUE

Pour la prévention secondaire de la maladie cardiovasculaire athéromateuse, la posologie recommandée pour l'évolocumab (Repatha®) est une injection sous-cutanée de 140 mg toutes les deux semaines à l'aide d'un stylo pré-rempli, ce qui facilite l'auto-injection par le patient. Ce médicament est maintenant remboursé en Belgique, sous conditions, en prévention secondaire dans la maladie cardiovasculaire athéromateuse, en plus de l'hypercholestérolémie familiale. Ainsi, trois catégories de remboursement peuvent être à présent identifiées.

1) MALADIE CARDIOVASCULAIRE ATHÉROSCLÉROTIQUE

Adultes avec antécédents de maladie coronarienne, de maladie cérébrovasculaire ou de maladie artérielle périphérique, gardant un LDL-c ≥ 100 mg/dL malgré un traitement pendant au moins 6 semaines avec une statine à dose maximale tolérée (sauf en cas d'intolérance ou de contre-indication) en association avec l'ézétimibe (sauf en cas d'intolérance ou de contre-indication).

Le remboursement est accordé en catégorie Bf, avec un ticket modérateur (paragraphe de remboursement : § 8670500).

La première demande de remboursement et la prolongation sont réservées à un médecin spécialiste en médecine interne, cardiologie, endocrino-diabétologie ou neurologie. La pre-

mière demande est limitée à 48 semaines, avec 4 conditionnements de 6 stylos préremplis.

2) HYPERCHOLESTÉROLÉMIE FAMILIALE HÉTÉROZYGOTE (HFHe)

Adultes présentant une HFHe définie par un score DLCN («Dutch Lipid Clinic Network», voir tableau détaillé dans l'article de 2017 (17)) supérieur à 8 points et gardant un LDL-c $\geq$ 100 mg/dL malgré un traitement pendant au moins 6 semaines avec une statine à dose maximale tolérée (sauf en cas d'intolérance ou de contre-indication) en association avec l'ézétimibe (sauf en cas d'intolérance ou de contre-indication).

Le remboursement est accordé en catégorie Af, sans ticket modérateur (paragraphe de remboursement : 8670100). La première demande et la prolongation se font dans les mêmes conditions que celles indiquées ci-dessus pour le traitement de la maladie athéromateuse.

3) HYPERCHOLESTÉROLÉMIE FAMILIALE HOMOZYGOTE (HFHo)

Patients à partir de 10 ans présentant une HFHo, définie par différentes conditions. Compte tenu de l'extrême rareté de cette forme homozygote, les modalités ne seront pas détaillées dans cet article (voir plus d'informations sur le site de l'INAMI).

CONCLUSION

L'évolocumab est un anticorps monoclonal anti-PCSK9. Son injection sous-cutanée entraîne une réduction rapide, intense et soutenue de la concentration de LDL-c dans toutes les catégories de patients. L'évolocumab a d'abord été remboursé dans le traitement de l'hypercholestérolémie familiale (HF), en combinaison à une statine. Suite aux résultats favorables sur la régression de la plaque athéromateuse et la réduction du risque CV obtenue dans l'étude FOURIER (diminution significative des événements CV majeurs) puis dans la phase d'extension de FOURIER-OLE (excellente sécurité à court et long termes) chez des patients avec une maladie athéromateuse établie, l'évolocumab est maintenant également remboursé, sous conditions, pour la prévention secondaire de la maladie cardiovasculaire athéromateuse.

BIBLIOGRAPHIE

1. 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: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;**139**:e1082-e143.
2. Authors/Task Force M, Guidelines ESCCfP, Societies ESCNC. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2019;**290**:140-205.
3. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, et al. EU-wide cross-sectional observational study of lipid-modifying therapy use in secondary and primary care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol* 2021;**28**:1279-89.
4. Ray KK, Haq I, Bilitou A, et al. Treatment gaps in the implementation of LDL cholesterol control among high- and very high-risk patients in Europe between 2020 and 2021: the multinational observational SANTORINI study. *Lancet Reg Health Eur* 2023;**29**:100624.
5. Scheen AJ. Les statines. Du récepteur LDL à la protection cardio-vasculaire. *Rev Med Liege* 1996;**51**:97-101.
6. Scheen A. Un dilemme fréquent en médecine : association fortuite ou relation causale ? *Rev Med Liege* 2023;**78**:173-8.
7. Scheen AJ. Les statines dans la prise en charge des dyslipidémies. *Rev Prat* 2011;**61**:1120-6.
8. Scheen AJ. Le médicament du mois. Ezétimibe (Ezetrol®). *Rev Med Liege* 2004;**59**:246-50.
9. Lancellotti P, Pierard LA, Scheen AJ. Syndrome coronarien aigu et traitement hypolipémiant. L'étude IMPROVE-IT change-t-elle la donne ? *Rev Med Liege* 2015;**70**:450-5.
10. Wallemacq C, Paquot N. Une décennie d'avancées dans la prise en charge des dyslipidémies. *Rev Med Liege* 2020;**75**:386-91.
11. Descamps OS, Verhaegen A, Demeure F, et al. Evolving concepts on the management of dyslipidaemia. *Acta Clin Belg* 2020;**75**:80-90.
12. Scheen AJ, Descamps OS. Approche personnalisée du traitement des dyslipidémies. *Rev Med Liege* 2015;**70**:292-8.
13. Descamps OS. Les inhibiteurs de la PCSK9 dans l'arsenal thérapeutique de la gestion du risque cardio-vasculaire. *Louv Med* 2018;**137**:497-505.
14. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;**379**:2097-107.
15. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;**376**:1713-22.
16. Scheen AJ, Wallemacq C, Lancellotti P. Le médicament du mois. L'inclisiran (Leqvio®), hypocholestérolémiant puissant inhibant la synthèse de PCSK9 par la technique innovante de l'ARN interférent. *Rev Med Liege* 2022;**77**:745-51.
17. Wallemacq C. Le médicament du mois. Évolocumab (Repatha®) : Anticorps monoclonal anti-PCSK9 comme nouveau traitement hypocholestérolémiant puissant. *Rev Med Liege* 2017;**72**:505-12.
18. Langslet G, Emery M, Wasserman SM. Evolocumab (AMG 145) for primary hypercholesterolemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2015;**13**:477-88.
19. Toth PP, Bray S, Villa G, et al. Network meta-analysis of randomized trials evaluating the comparative efficacy of lipid-lowering therapies added to maximally tolerated statins for the reduction of low-density lipoprotein cholesterol. *J Am Heart Assoc* 2022;**11**:e025551.
20. Nair R, Johnson M, Kravitz K, et al. Characteristics and outcomes of early recurrent myocardial infarction after acute myocardial infarction. *J Am Heart Assoc* 2021;**10**:e019270.

21. Descamps OS. Hypercholestérolémie familiale. *Louv Med* 2016;**135**:613-20.
22. Collaboration EASFHs. Global perspective of familial hypercholesterolaemia: a cross-sectional study from the EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *Lancet* 2021;**398**:1713-25.
23. Descamps OS, Van Caenegem O, Hermans MP, et al. A Belgian consensus strategy to identify familial hypercholesterolaemia in the coronary care unit and its subsequent cascade screening and treatment: BEL-FaHST (The BELgium Familial Hypercholesterolaemia STRategy). *Atherosclerosis* 2018;**277**:369-76.
24. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;**385**:331-40.
25. Santos RD, Ruzza A, Hovingh GK, et al. Evolocumab in pediatric heterozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020;**383**:1317-27.
26. Santos RD, Stein EA, Hovingh GK, et al. Long-term evolocumab in patients with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2020;**75**:565-74.
27. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet* 2017;**390**:1962-71.
28. Erviti J, Wright J, Bassett K, et al. Restoring mortality data in the FOURIER cardiovascular outcomes trial of evolocumab in patients with cardiovascular disease: a reanalysis based on regulatory data. *BMJ open* 2022;**12**:e060172.
29. van Bruggen FH, Luijendijk HJ. Evolocumab's long-term mortality risk unclear due to shortened follow-up of FOURIER. *Am J Cardiovasc Drugs* 2022;**22**:5-8.
30. O'Donoghue ML, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Long-term evolocumab in patients with established atherosclerotic cardiovascular disease. *Circulation* 2022;**146**:1109-19.
31. Oyama K, Giugliano RP, Tang M, et al. Effect of evolocumab on acute arterial events across all vascular territories : results from the FOURIER trial. *Eur Heart J* 2021;**42**:4821-9.
32. Gencer B, Mach F, Murphy SA, et al. Efficacy of evolocumab on cardiovascular outcomes in patients with recent myocardial infarction: a prespecified secondary analysis from the FOURIER trial. *JAMA Cardiol* 2020;**5**:952-7.
33. Wiviott SD, Giugliano RP, Morrow DA, et al. Effect of evolocumab on type and size of subsequent myocardial infarction: a prespecified analysis of the FOURIER randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2020;**5**:787-93.
34. Gaba P, O'Donoghue ML, Park JG, et al. Association between achieved low-density lipoprotein cholesterol levels and long-term cardiovascular and safety outcomes: an analysis of FOURIER-OLE. *Circulation* 2023;**147**:1192-203.
35. 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**:2373-84.
36. Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RP, et al. Long-term low-density lipoprotein cholesterol-lowering efficacy, persistence, and safety of evolocumab in treatment of hypercholesterolemia: results up to 4 years from the Open-Label OSLER-1 Extension Study. *JAMA Cardiol* 2017;**2**:598-607.
37. Ray KK, Bruckert E, Peronne-Filardi P, et al. Long-term persistence with evolocumab treatment and sustained reductions in LDL-cholesterol levels over 30 months: Final results from the European observational HEYMANS study. *Atherosclerosis* 2023;**366**:14-21.
38. Wallemacq C. Effet diabétogène des statines : balance bénéfices-risques. *Rev Med Suisse* 2019;**15**:1454-7.
39. Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RP, et al. Long-term efficacy and safety of evolocumab in patients with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2019;**74**:2132-46.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au
Pr Scheen AJ, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies
métaboliques, CHU Liège, Belgique.
Email : andre.scheen@chuliege.be