

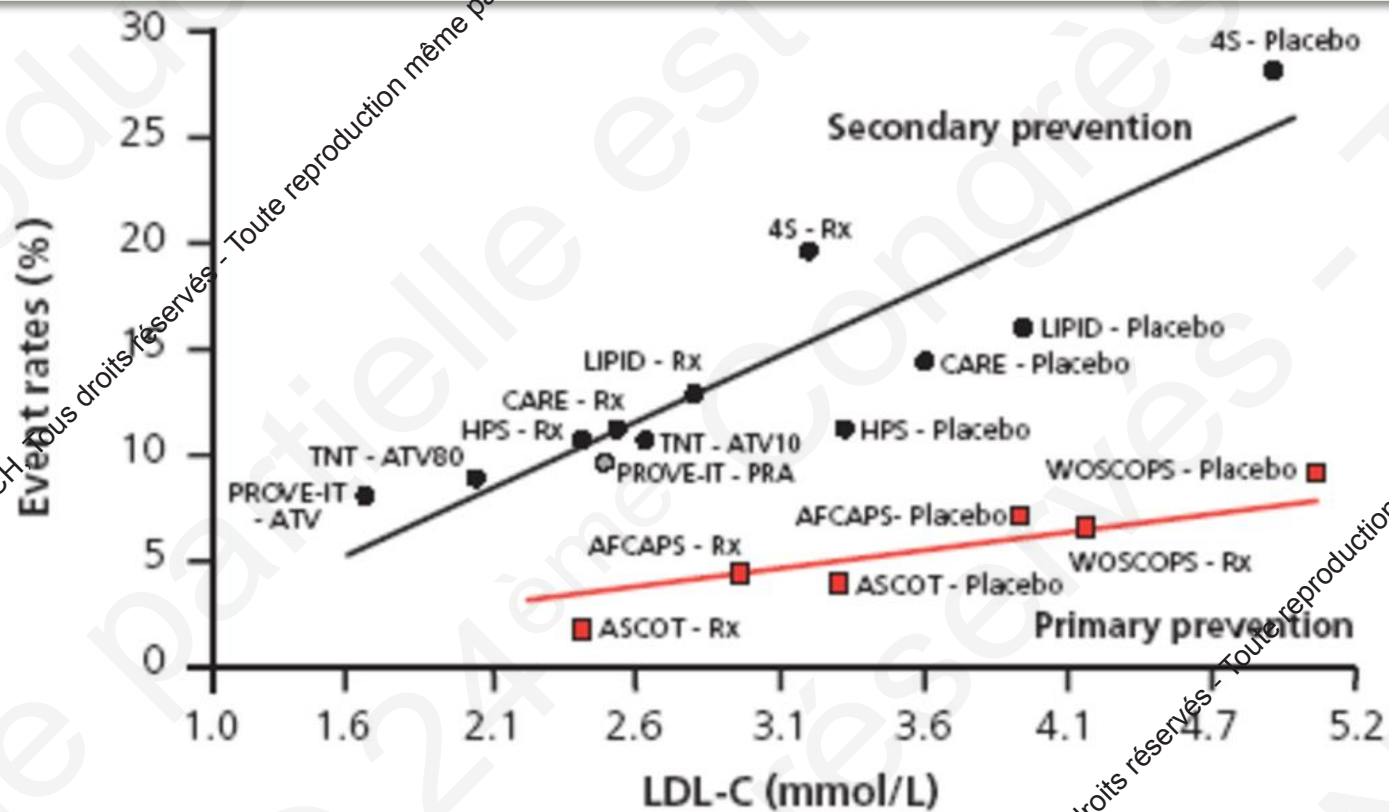
# @PCSK9

## Pour quels patients?

Table ronde

Denis ANGOULVANT Patrick KHANOYAN

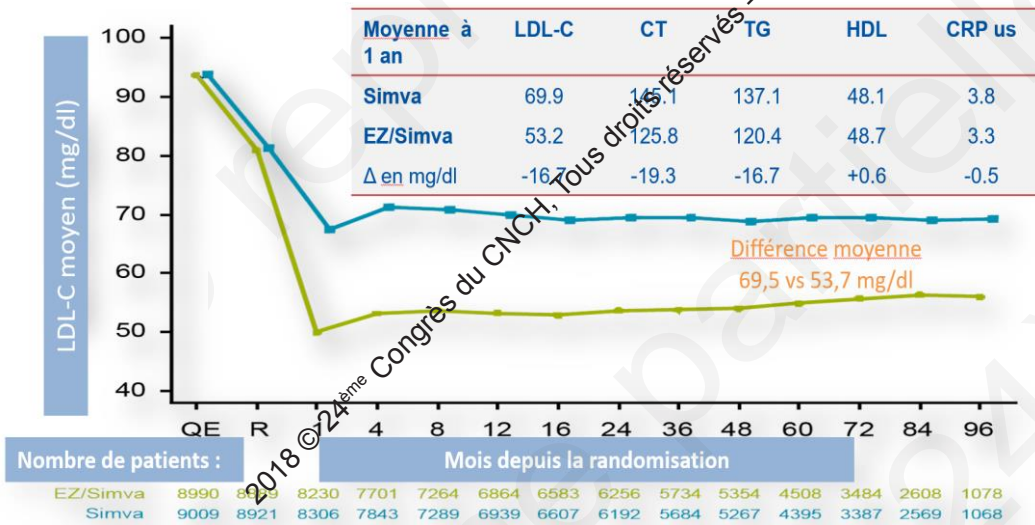
# Les statines : des preuves indiscutables sur Haut Risque CV



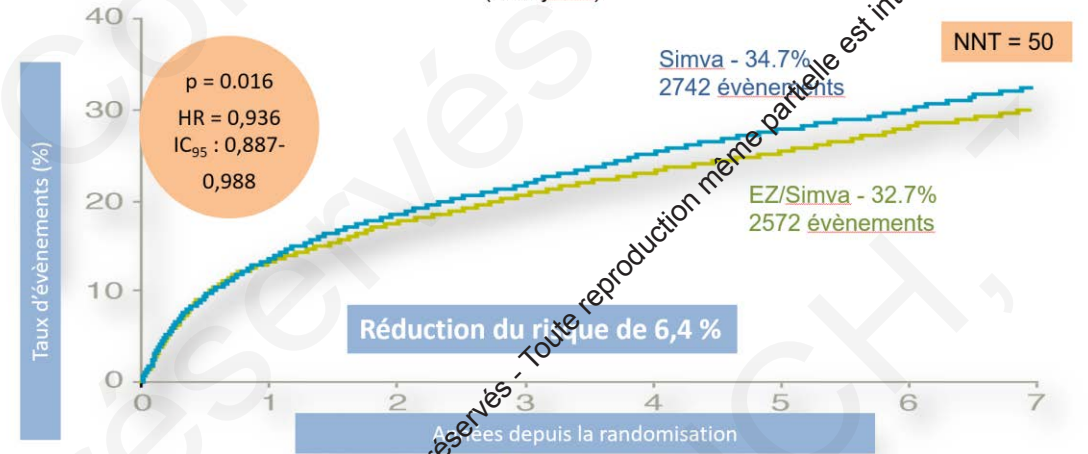
Key: LDL-C= low-density lipoprotein cholesterol; Rx= statin therapy; PRA = pravastatin; ATV = atorvastatin

Adapted from: Rosensen RS. *Exp Opin Emerg Drugs* 2004;9:269-79 and La Rosa JC<sup>4</sup>

# Les stratégies complémentaires des statines



Décès cardiovasculaires, IDM, AVC, rehospitalisation pour angor instable, revascularisation coronarienne (≥ 30 jours)



Association statine + Ezetimibe. Cannon et al. N Engl J Med 2015; 372: 2387-97

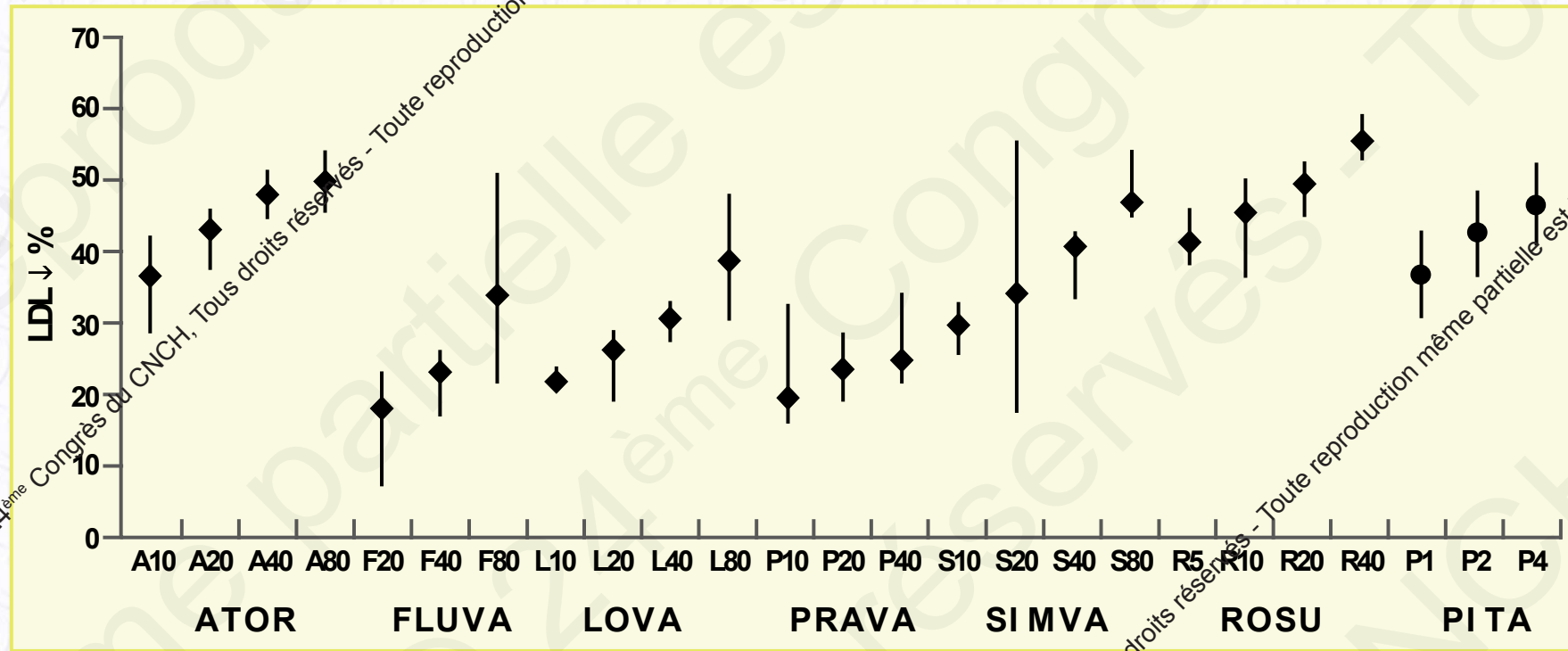
# Recos ESC 2016

26

## Treatment goals for low-density lipoprotein-cholesterol

Recommendations	Class	Level
In patients at VERY HIGH CV risk, an LDL-C goal of <1.8 mmol/L (70 mg/dL) or a reduction of at least 50% if the baseline LDL-C is between 1.8 and 3.5 mmol/L (70 and 135 mg/dL) is recommended.	I	B
In patients at HIGH CV risk, an LDL-C goal of <2.6 mmol/L (100 mg/dL), or a reduction of at least 50% if the baseline LDL-C is between 2.6 and 5.2 mmol/L (100 and 200 mg/dL) is recommended.	I	B
In subjects at LOW or MODERATE risk an LDL-C goal of <3.0 mmol/L (<115 mg/dL) should be considered.	IIa	C

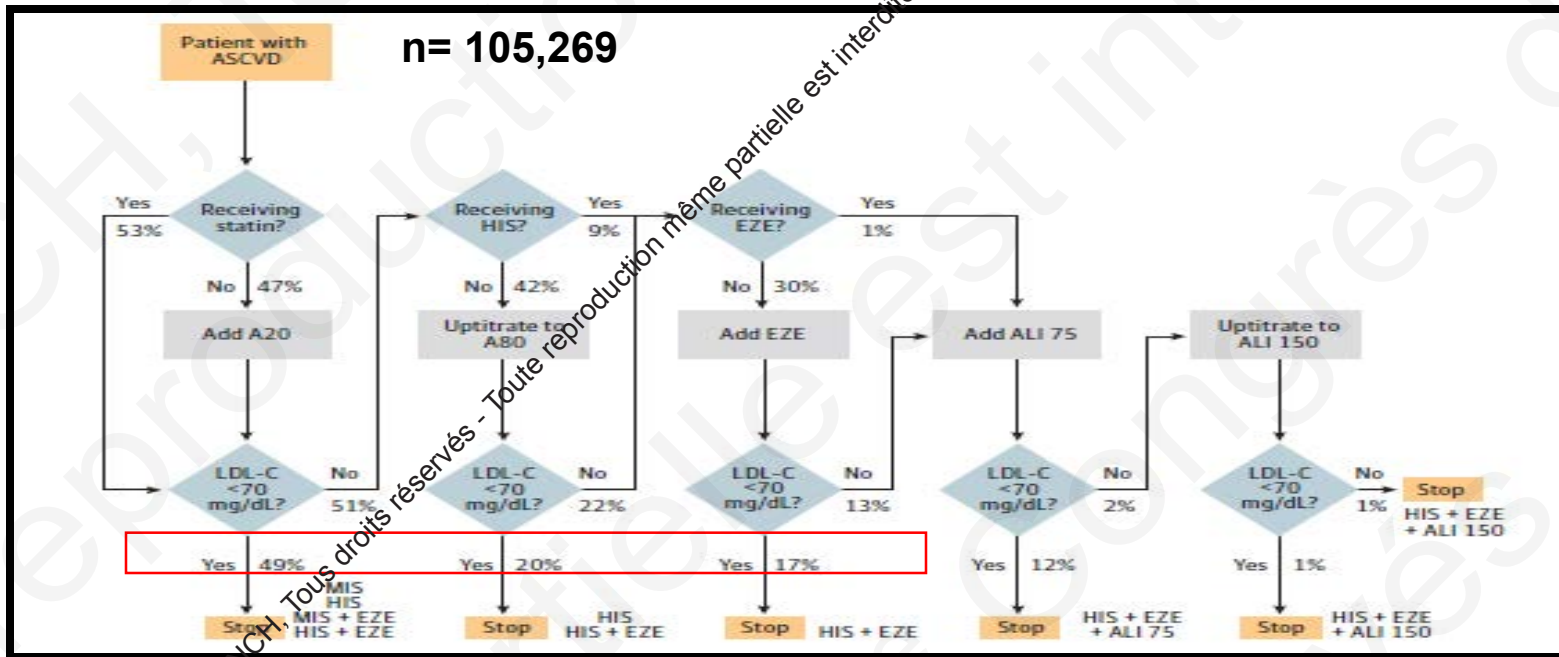
# A systematic review and meta-analysis of the therapeutic equivalence of statins



Weng TC, et al. *J Clin Pharm Ther.* 2010;35;139-151

Mukhtar RY, et al. *Int J Clin Pract.* 2005;59(2):239-252





Cannon CP, et al.  
*JAMA Cardiol.* 2017  
 Sep 1;2(9):959-966

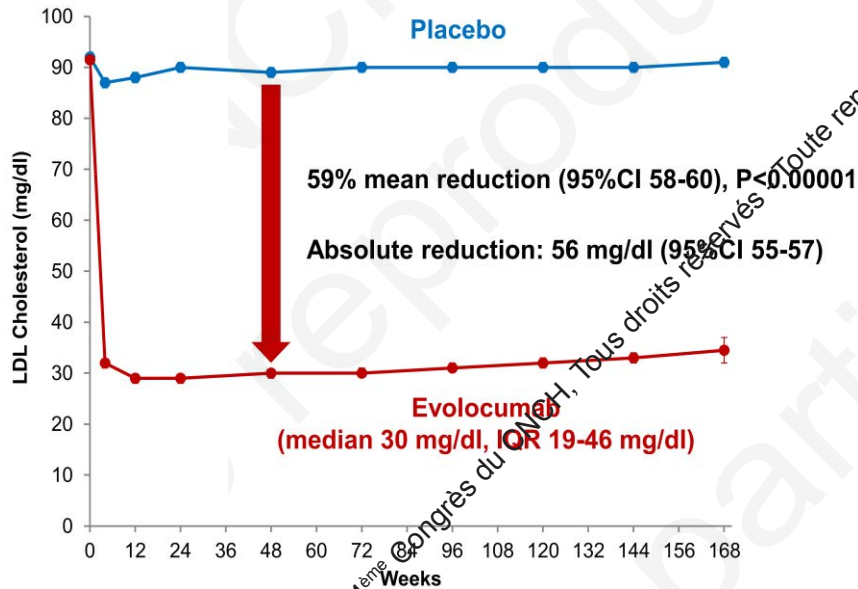
**Percent ASCVD Patients who will drop their LDL-C levels to <70 mg/dl with treatment intensification (total cohort size = 631,855)**

2016 Titration to high-intensity statin therapy alone	18.7%
Addition of ezetimibe therapy alone	50.7%
Titration to high-intensity statin therapy plus ezetimibe use	59.8%

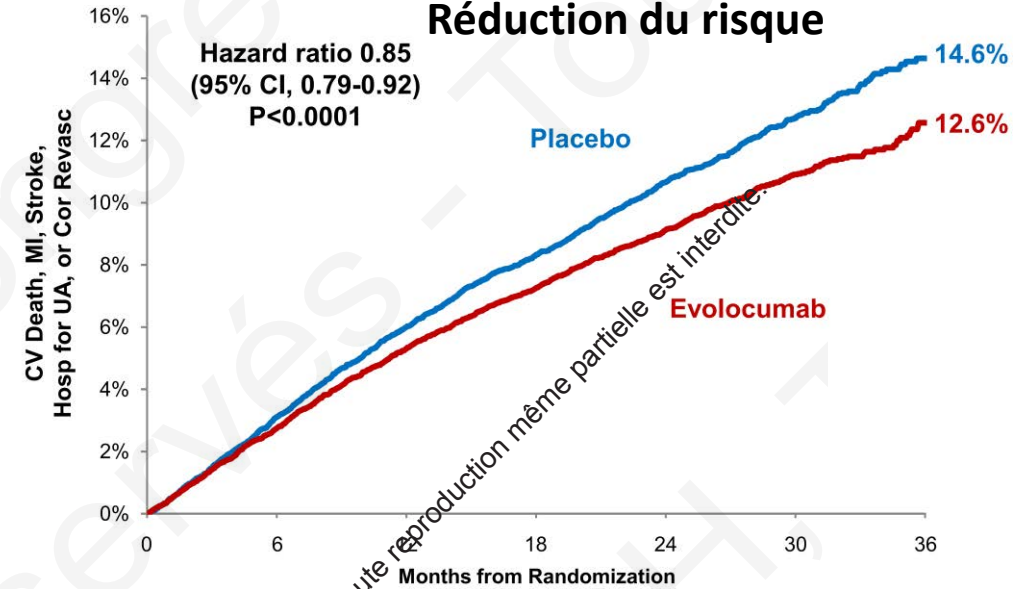
Virani SS et al.  
*Circulation.* 2017  
 20;135(25):2572-2574

# Efficacité clinique d'une réduction intense du LDL par l'évolocumab : Etude FOURIER

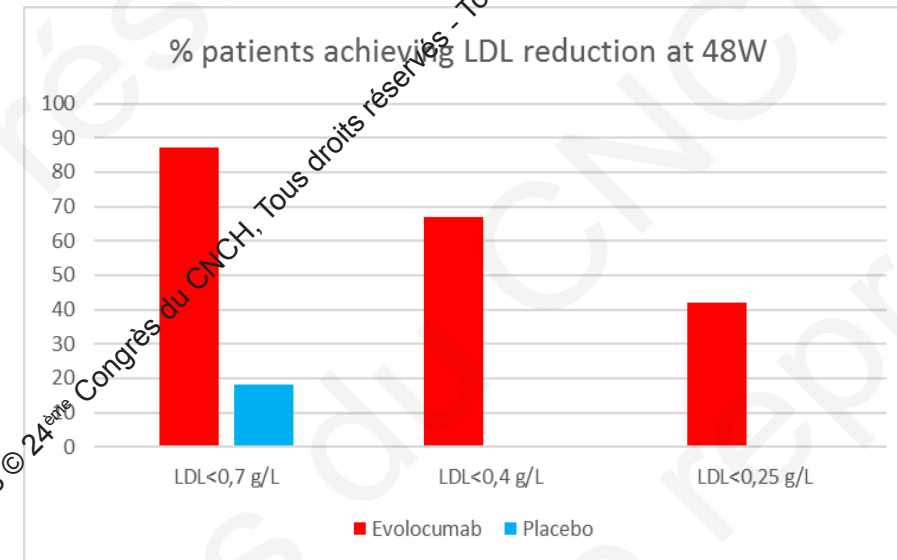
## Réduction du LDL



## Réduction du risque

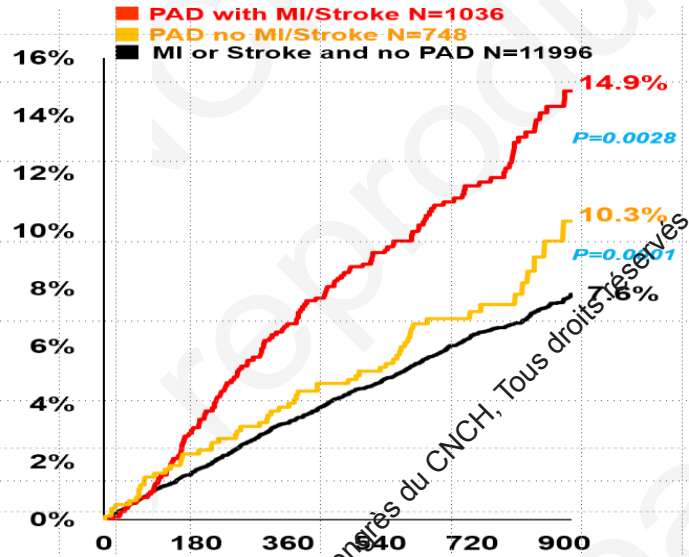


Endpoint	Evolocumab (N=13,784)	Placebo (N=13,780)	HR (95% CI)
<i>3-yr Kaplan-Meier rate</i>			
CVD, MI, stroke, UA, or revasc	12.6	14.6	0.85 (0.79-0.92)
CV death, MI, or stroke	7.9	9.9	0.80 (0.73-0.88)
Cardiovascular death	2.5	2.4	1.05 (0.88-1.25)
MI	4.4	6.3	0.73 (0.65-0.82)
Stroke	2.2	2.6	0.79 (0.66-0.95)
Hosp for unstable angina	2.2	2.3	0.99 (0.82-1.18)
Coronary revasc	7.0	9.2	0.78 (0.71-0.86)
Urgent	3.7	5.4	0.73 (0.64-0.83)
Elective	3.9	4.6	0.83 (0.73-0.95)
Death from any cause	4.8	4.3	1.04 (0.91-1.19)

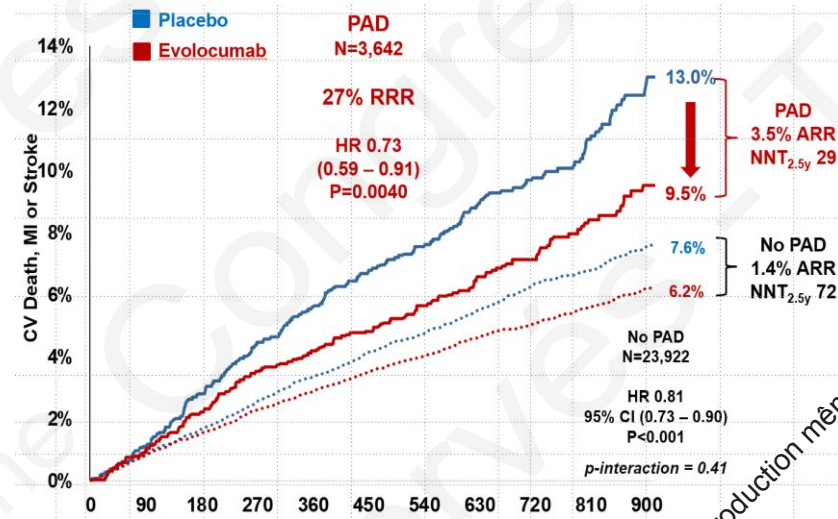


# Bénéfice de l'évolocumab chez les patients AOMI

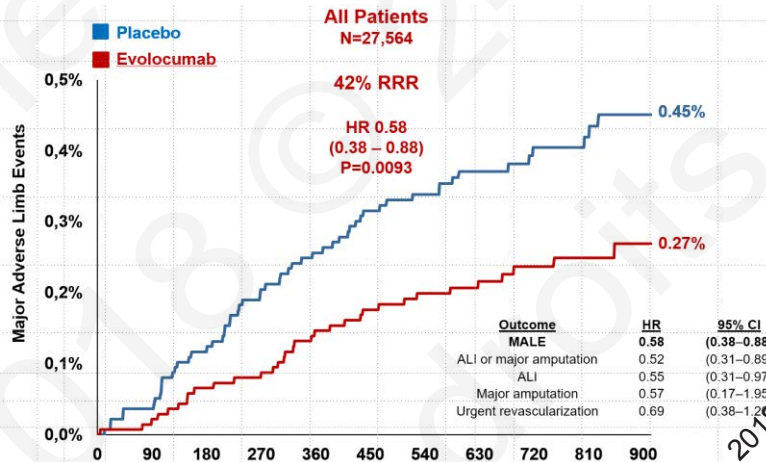
## Plus haut risque chez les patients AOMI



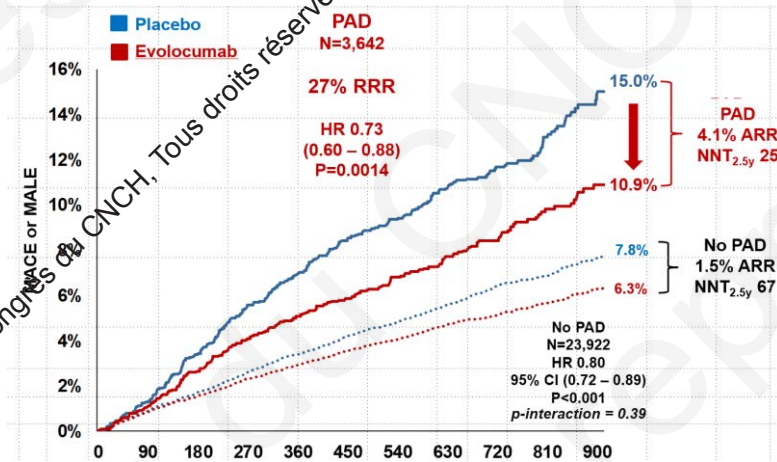
## Bénéfice du LDL avec evolocumab



## Risque d'évènement périphérique indésirable majeur (MALE)



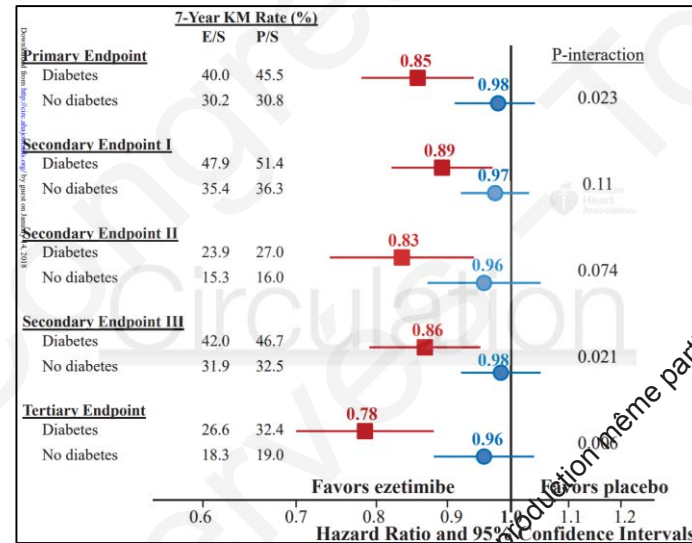
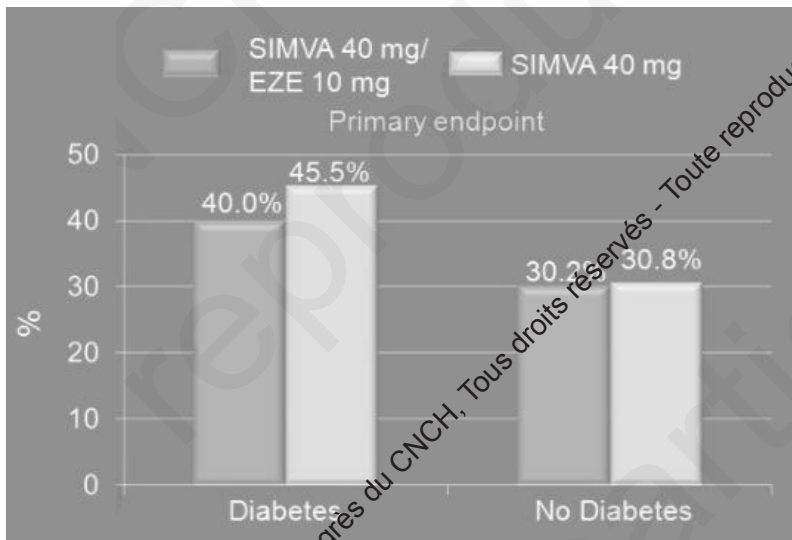
## MACE + MALE



MACE: major adverse cardiac events  
MALE: major adverse limb events



# Bénéfices de l'évolocumab chez les patients diabétiques



R Giugliano, et al. *Circulation* 2017

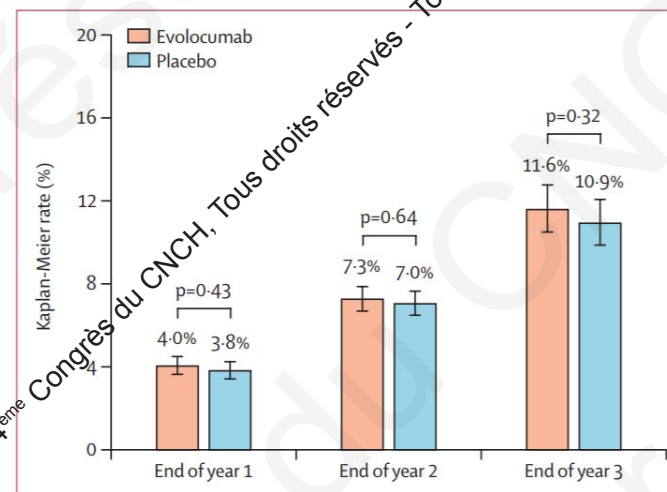
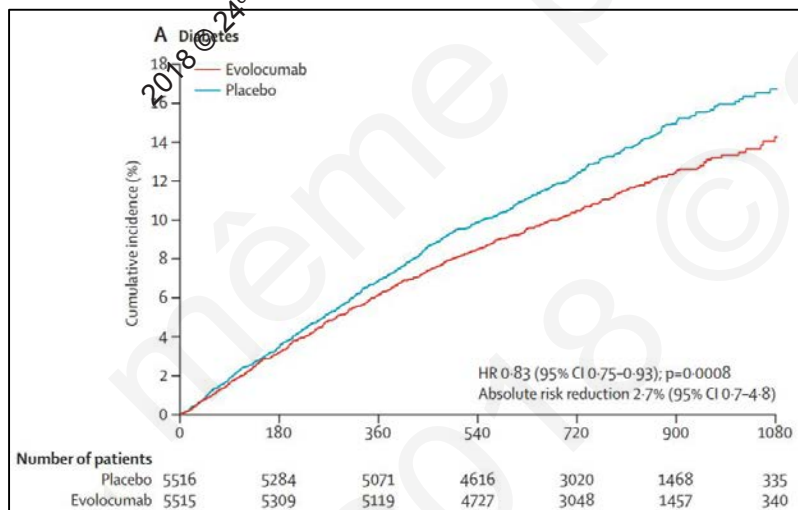
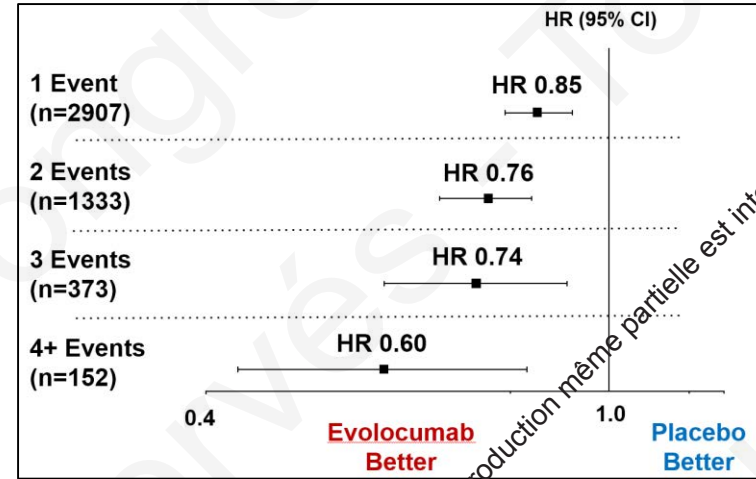
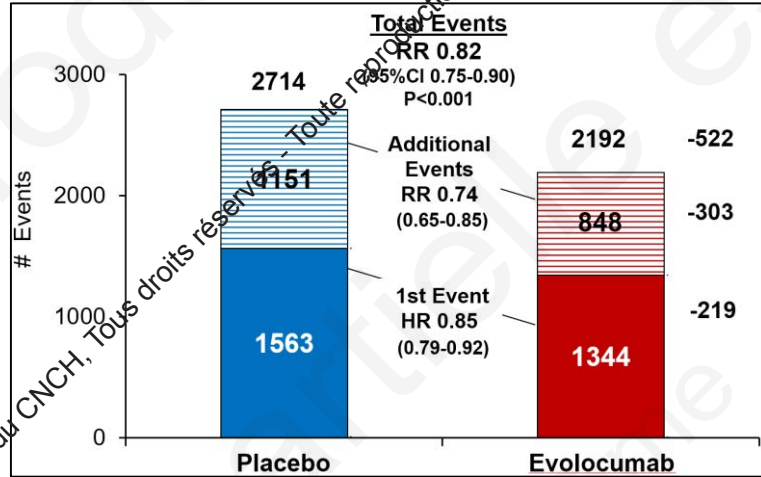


Figure 4: New-onset diabetes

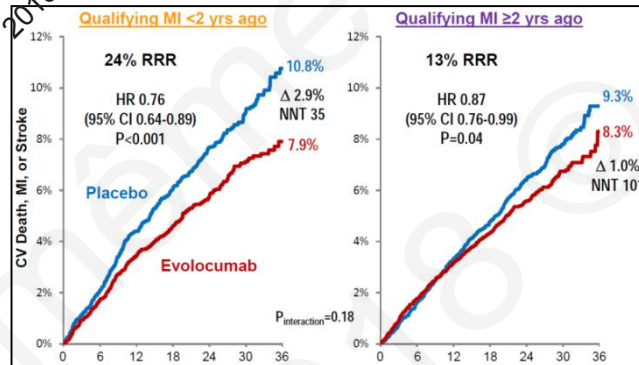
# Bénéfices de l'évolocumab chez les autres patients à haut risque CV résiduel

## Réduction du risque résiduel

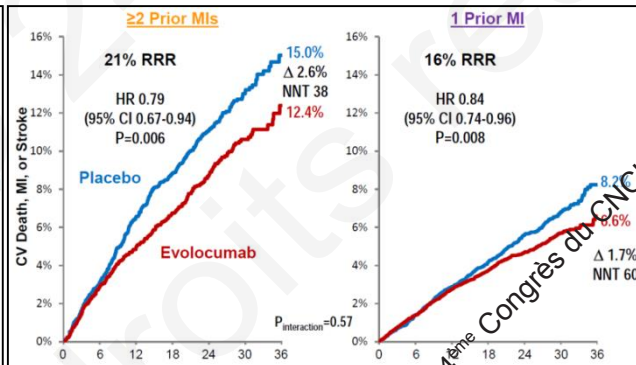


Sabina A et al. AHA 2017

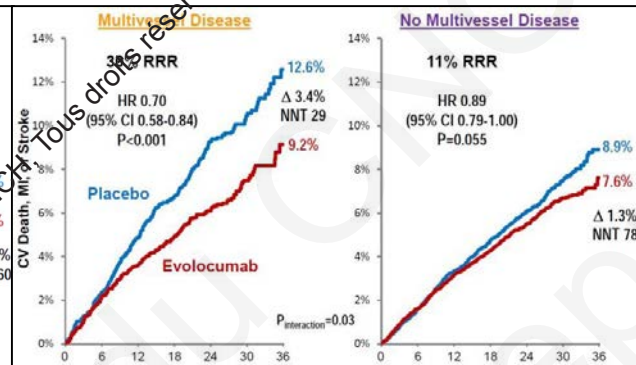
### IDM récent



### IDM récidivant

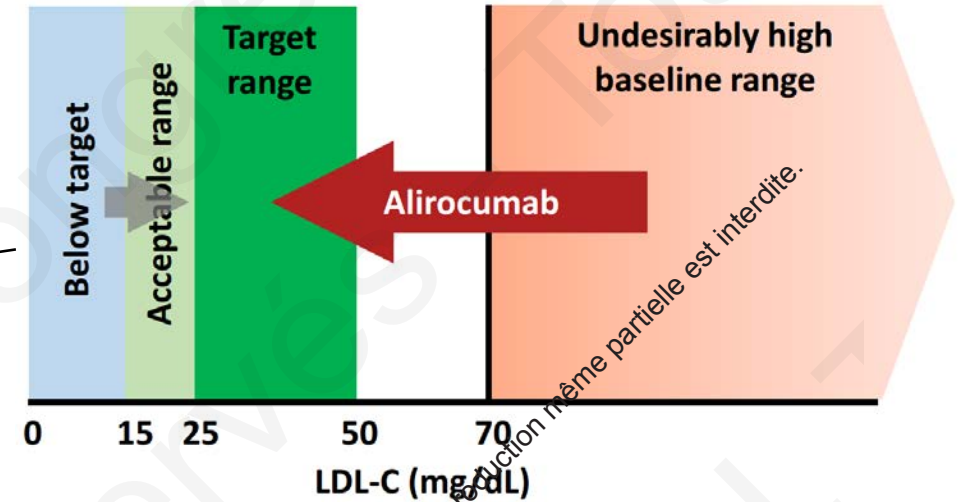
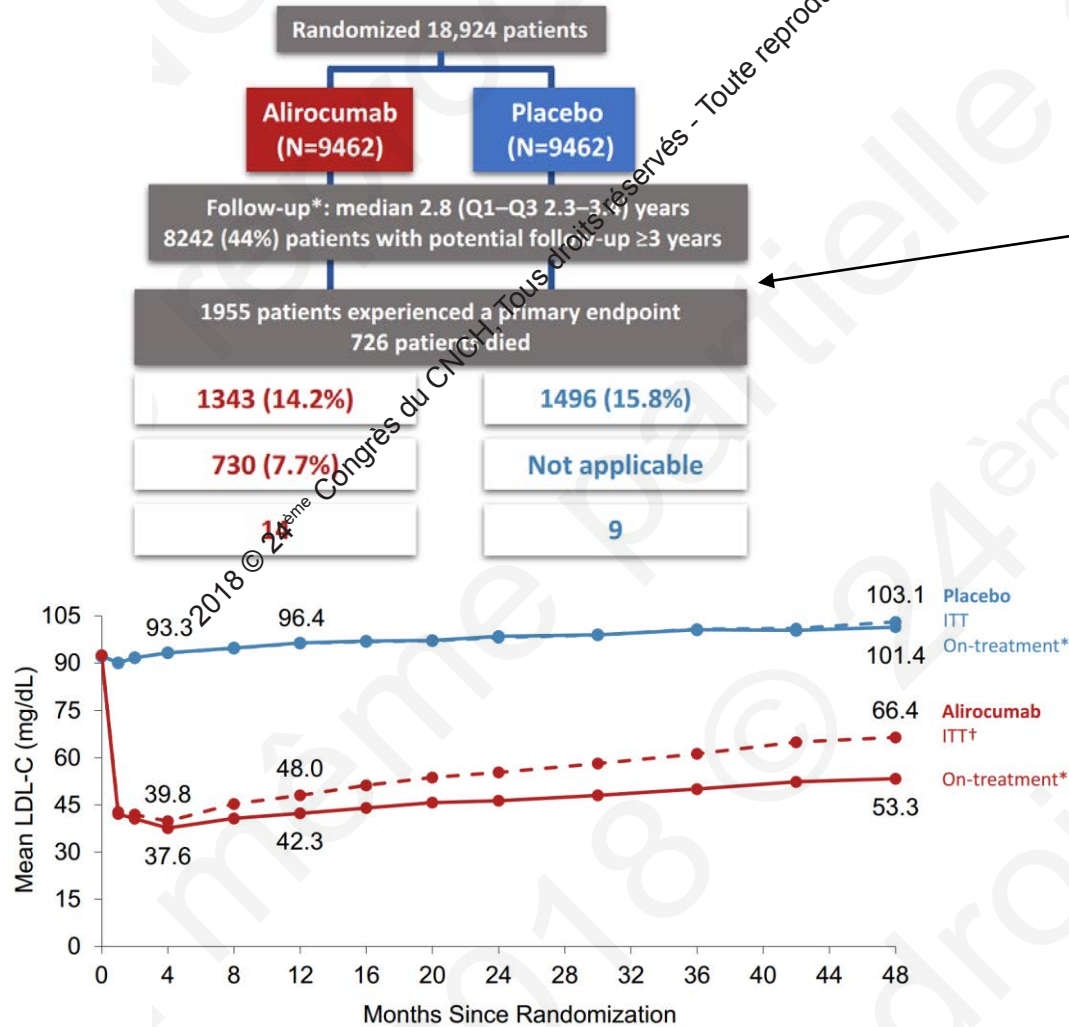


### Multi tronculaires

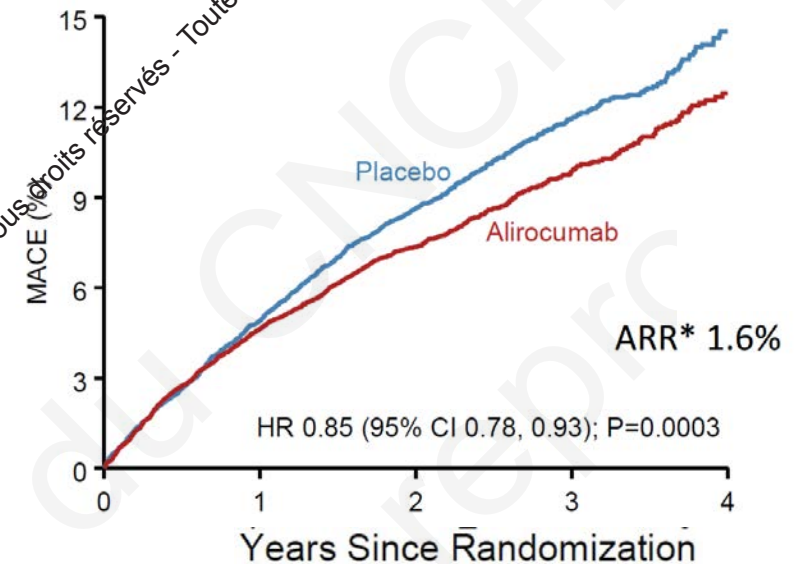


Sabatine M et al. AHA 2017

# Efficacité clinique d'une réduction importante du LDL par l'alirocumab en post-SCA : Etude ODYSSEY Outcomes



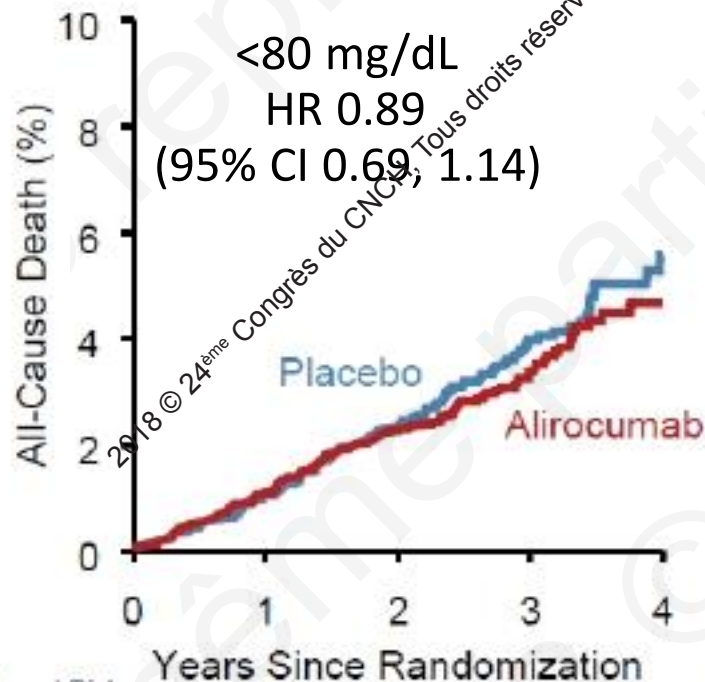
MACE: CHD death, non-fatal MI, ischemic stroke, or unstable angina requiring hospitalization



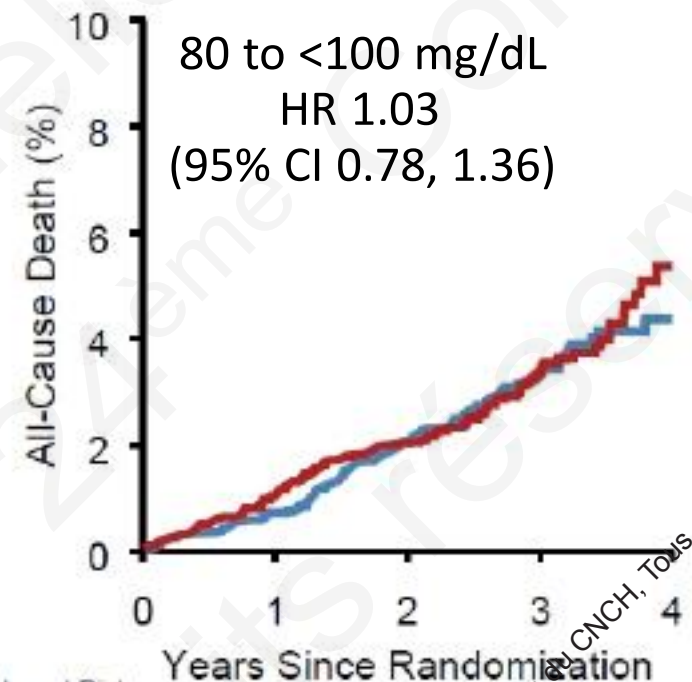


# Analyse post-hoc : Décès toutes causes par sous-groupes de LDL-C initial prespécifié

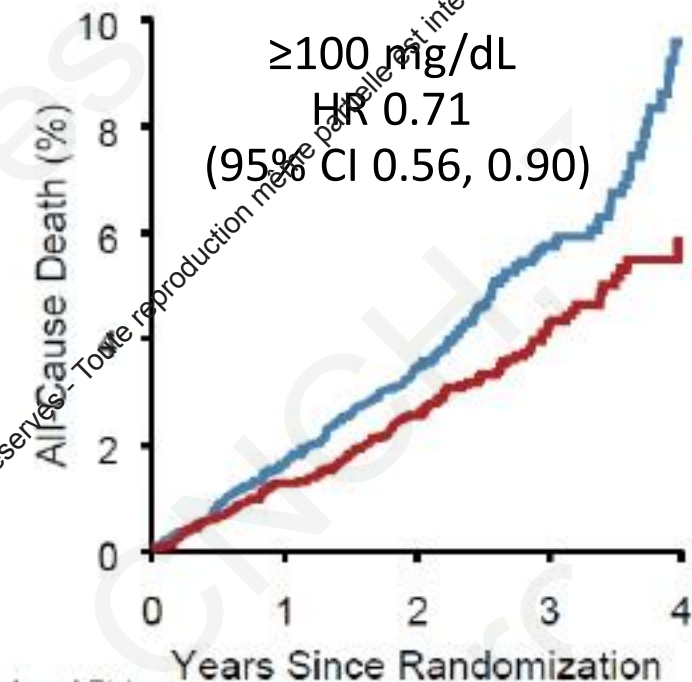
ARR\* 1.7% Pinteraction=0.12



Number at Risk		0	1	2	3	4
Placebo	3583	3486	3349	1426	285	
Alirocumab	3581	3488	3358	1452	269	



Number at Risk		0	1	2	3	4
Placebo	3062	3001	2894	3325	228	
Alirocumab	3066	2992	2907	1308	237	



Number at Risk		0	1	2	3	4
Placebo	2815	2732	2645	1147	224	
Alirocumab	2814	2739	2655	1186	240	

\*Based on cumulative incidence



# Les inhibiteurs du PCSK9 :

L'inhibition de PCSK9 :

1. Confère des **bénéfices cliniques supplémentaires** à ceux des statines
2. sur les **événements coronariens et cérébrovasculaires.**
3. Chez un **large éventail de patients.**
4. **Réduction du risque absolu marqué** chez les **patients à très haut risque résiduel**
  - **IDM récent, IDM récidivant,**
  - **polyvasculaire,**
  - **diabétique**
  - **risque lipidique élevé (baisse insuffisante du LDL sous dose optimale de statine tolérée +/- ézétimibe)**

## Commission de Transparence du 5 septembre 2018

### Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie

REPATHA est indiqué chez les adultes présentant une **maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral 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

La Commission considère que le service médical rendu par REPATHA est important uniquement en association à un traitement hypolipémiant optimisé chez les :

- patients inclus dans l'étude FOURIER à savoir les patients adultes à très haut risque cardiovasculaire, avec hypercholestérolémie primaire ou dyslipidémie mixte, présentant une maladie cardiovasculaire 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 dose maximale tolérée ;

# Maladie CV liée à l'athérosclérose

Non à très haut risque ← Règles hygiéno-diététiques → A très haut risque

Age ≤ 75

Age > 75

Statines à forte dose (dose maximale) (Classe I)

Statines à forte dose  
Cible ↓ LDL ≥ 50%  
(Classe I)

Si forte dose non tolérée, indication de dose plus faible (Classe I)

Si forte dose de statine et LDL ≥ 0.7 g/L. Ajout ezetimibe (Classe IIb)

Statine à dose moyenne ou forte (Classe IIa)

Poursuite statine à forte dose (Classe IIa)

Si forte dose de statine et LDL ≥ 0.7 g/L. Ajout ezetimibe (Classe IIb)

Ajout ezetimibe avant ajout des anti PCSK9 (Classe I)

Si LDL ≥ 0.7 g/L ou non HDL ≥ 1 g/L malgré dose maximale tolérée de traitements ajout d'anti PCSK9 (Classe IIa)

# Patients à très haut risque : plusieurs antécédents majeurs ou 1 antécédent majeur et plusieurs facteurs de haut risque

## Antécédents majeurs :

- SCA < 12 mois
- Antécédents d'IDM (en dehors du SCA < 12 mois)
- AOMI symptomatique (claudication + IPS < 0,85 ou revascularisation/amputation)

## Facteurs de haut risque :

- Age  $\geq$  65 ans
- HeFH
- ATCD de Pontage ou d'angioplastie coronaire en dehors d'un SCA
- Diabète
- HTA
- DFG entre 15 et 59 mL/min/1,73m<sup>2</sup>
- Tabagisme actif
- LDL > 1g/L sous max tolérée de statine et d'ezetimibe
- ATCD d'insuffisance cardiaque congestive



# 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias

Chez les patients à très haut risque avec LDL cholestérol qui reste élevé malgré dose max de statines et d'ezetimibe ou en cas d'intolérance aux statines un inhibiteur de PCSK9 peut être proposé

**IIb**

**C**

## Très haut risque (ESC) :

- Patients en prévention secondaire y compris plaques d'athérome coronaires ou carotidiennes
- Diabétique avec protéinurie ou tabac ou HTA ou dyslipidémie
- DFG < 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>
- SCORE > 10%

## Top 10 Take Home Messages

### 4. In patients with severe primary hypercholesterolemia (LDL-C level $\geq 190$ mg/dL [ $\geq 4.9$ mmol/L]) without calculating 10-year ASCVD risk, begin high-intensity statin therapy without calculating 10-year ASCVD risk.

- If the LDL-C level remains  $\geq 100$  mg/dL ( $\geq 2.6$  mmol/L), adding ezetimibe is reasonable.
- If the LDL-C level on statin plus ezetimibe remains  $\geq 100$  mg/dL ( $\geq 2.6$  mmol/L) & the patient has multiple factors that increase subsequent risk of ASCVD events, PCSK9 inhibitor may be considered, although the long-term safety (>3 years) is uncertain and economic value is low at mid-2018 list prices.



### Severe Hypercholesterolemia (LDL-C $\geq 190$ mg/dL [ $\geq 4.9$ mmol/L])

Recommendations for Primary Severe Hypercholesterolemia (LDL-C  $\geq 190$  mg/dL [ $\geq 4.9$  mmol/L])

COR	LOE	Recommendations
IIb	B-R	In patients 20 to 75 years of age with a baseline LDL-C level $\geq 190$ mg/dL ( $\geq 4.9$ mmol/L), who achieve less than a 50% reduction in LDL-C levels and have fasting triglycerides $\leq 300$ mg/dL ( $\leq 3.4$ mmol/L), while taking maximally tolerated statin and ezetimibe therapy, the addition of a bile acid sequestrant may be considered.
IIb	B-R	In patients 30 to 75 years of age with heterozygous FH and with an LDL-C level of 100 mg/dL ( $\geq 2.6$ mmol/L) or higher while taking maximally tolerated statin and ezetimibe therapy, the addition of a PCSK9 inhibitor may be considered.

### Severe Hypercholesterolemia (LDL-C $\geq 190$ mg/dL [ $\geq 4.9$ mmol/L])

Recommendations for Primary Severe Hypercholesterolemia (LDL-C  $\geq 190$  mg/dL [ $\geq 4.9$  mmol/L])

COR	LOE	Recommendations
IIc	C-LD	In patients 40 to 75 years of age with a baseline LDL-C level of 220 mg/dL ( $\geq 5.7$ mmol/L) or higher and who achieve an on-treatment LDL-C level of 130 mg/dL ( $\geq 3.4$ mmol/L) or higher while receiving maximally tolerated statin and ezetimibe therapy, the addition of a PCSK9 inhibitor may be considered.
Value Statement: Uncertain Value (B-NR)		Among patients with FH without evidence of clinical ASCVD taking maximally tolerated statin and ezetimibe therapy, PCSK9 inhibitors provide uncertain value at 2018 U.S. list prices.