

LES INHIBITEURS DE PCSK9 : UNE NOUVELLE CLASSE D'HYPOLIPÉMIANTS

O.S. Descamps

PCSK9 inhibitors: a novel class of lipid-lowering agents

The 2003 discovery of a new protein called PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9), involved in LDL particle metabolism, resulted in the development of a new class of highly potent cholesterol-lowering agents. Given this context, several monthly or bimonthly subcutaneously administered monoclonal antibodies that inhibit PCSK9 (evolocumab, Amgen; alirocumab, Sanofi/Regeneron; bococizumab, Pfizer) were shown to reduce LDL cholesterol by 45-75%, with a very good tolerance and safety profile. This paved the way for a new therapeutic strategy aimed at helping patients achieve their LDL-cholesterol targets while compensating the statins' limitations of use.

KEYWORDS

familial hypercholesterolemia, cardiovascular diseases, cardiovascular prevention, lipoproteins, LDL cholesterol, genetics, atherosclerosis, PCSK9, monoclonal antibodies

La découverte en 2003 d'une nouvelle protéine, la PCSK9 (proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9), impliquée dans le métabolisme des particules LDL a conduit au développement d'une nouvelle classe de médicaments extrêmement puissants pour abaisser le cholestérol. Ainsi, plusieurs anticorps monoclonaux capables d'inhiber le PCSK9 (évolocumab d'AMGEN, alirocumab de SANOFI/REGENERON et Bococizumab de PFIZER) en administration sous-cutanée mensuelle ou bimensuelle, permettent de réduire le cholestérol LDL de 45-75%, avec une très bonne tolérance et un bon profil de sécurité. Ceci ouvre la voie à une nouvelle stratégie thérapeutique pour aider les patients à atteindre leurs taux cibles de cholestérol LDL et compenser les limites d'utilisation des statines.

INTRODUCTION

Les recommandations actuelles en prévention cardiovasculaire encouragent au contrôle strict du taux de cholestérol LDL (LDL-C) à moins de 70 mg/dl ou une réduction d'au moins 50% pour les patients à très haut risque cardiovasculaire (1, 2, 3). Les résultats de la récente étude **EUROASPIRE IV (4)** (étude rétrospective, dans la vie réelle, menée dans 24 pays auprès de plus de 16 000 patients coronariens), montrent toutefois que si 93% des patients se voient prescrire une statine, seulement 20% atteignent un taux de LDL-C inférieur à 70 mg/dl visé. Atteindre de telles cibles peut en effet s'avérer difficile lorsque le taux de base de LDL-C est très élevé (par exemple, dans l'hypercholestérolémie familiale) ou lorsque la tolérance aux médicaments est limitée. On sait qu'environ 10% des patients, se plaignent de douleurs musculaires plus ou moins invalidantes (myalgie) (5) dont une partie est probablement liée aux statines. De nouvelles innovations dans le domaine du traitement du LDL-C sont donc encore espérées. Ce présent article explique la découverte et les caractéristiques pharmacologiques et pratiques d'une toute nouvelle médication.

LA PROTÉINE PCSK9

2.1. Découverte

Tout commence en 2003, (6, 7) avec la découverte d'une 3^e cause d'hypercholestérolémie familiale autosomale dominante (HF) (8) dans des familles présentant un phénotype caractéristique mais sans mutation sur les gènes du récepteur aux LDL (LDL-R) ou de l'apolipoprotéine B (ApoB) (9, 10). Dans ces familles, l'hypercholestérolémie est liée à des mutations sur un gène codant pour une protéine appelée PCSK9 (« Proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 ») (11). Curieusement, aucune de ces mutations n'étaient destructrices. En 2005, chez les 6.000 participants de la cohorte «Dallas Heart study», sont découverts chez des sujets porteurs de mutations typiquement

destructrices du PCSK9, des taux de LDL-C de 40% inférieurs aux individus sans mutation (12) et également un risque plus faible de maladie coronarienne (Figure 1).

Les expérimentations chez l'animal permettent de clarifier la situation : des souris « knock out pour le PCSK9 » (où avait été supprimé le gène PCSK9), exprimaient plus de récepteurs aux LDL et avaient un taux abaissé de LDL-C (13), tandis que des souris « transgéniques » (surexprimant la PCSK9) avaient des taux élevés de LDL-C.

Ainsi, les patients avec une HF du 3^e type portaient des mutations « gain de fonction », c'est-à-dire produisant, par la substitution d'un acide aminé, la surexpression de la protéine ou la potentialisation de sa fonction tandis que les sujets avec un taux bas de LDL-C avaient des mutations « perte de fonction » capables d'entraîner un déficit en cette protéine.

À ce stade, il est aussi intéressant de rapporter qu'une des participantes de la «Dallas Heart study», était une mutante homozygote du gène PCSK9, ce qui lui conférait une absence totale de protéine sanguine PCSK9. Elle avait un taux extrêmement bas de LDL-C (moins de 20 mg/dL) mais surtout ne souffrait d'aucun problème de santé ou de fertilité (mère de deux enfants). Cette observation suggère la sécurité d'un taux extrêmement bas de LDL-C et la possibilité de se passer de cette protéine PCSK9 sans risque pour la santé (14).

2.2. Comment fonctionne la PCSK9 ?

La protéine PCSK9 est principalement exprimée au niveau hépatique où elle est sécrétée par le foie et circule dans le plasma pour ensuite se lier aux récepteurs des LDL (Figure 2). Cette liaison favorise la dégradation de ces récepteurs dans le compartiment lysosomal, contribuant ainsi à réduire leur nombre à la surface des cellules et donc à ralentir la capture et la dégradation des particules LDL (Figure 2). L'expression du gène PCSK9 est régulée par le facteur de transcription SREBP-2, le même qui régule aussi l'expression du récepteur aux LDL. Ainsi donc, les statines qui augmentent l'activité de ce facteur de transcription SREBP-2¹ par le biais d'une diminution du cholestérol intra-cellulaire, déclenchent non seulement la synthèse de plus de LDL-R, mais augmentent aussi la production et l'activité des protéines PCSK9 (15) qui dégradent ces récepteurs. Ces deux effets opposés contribueraient donc à limiter l'effet hypocholestérolémiant des statines. On voit ici l'intérêt d'une approche thérapeutique combinant statine et inhibition de la PCSK9.

1 SREBP-2 ou sterol regulatory element-binding protein-2 est la protéine qui est stimulée par la baisse de la concentration intracellulaire en cholestérol et active l'expression du gène du récepteur au LDL-cholestérol.

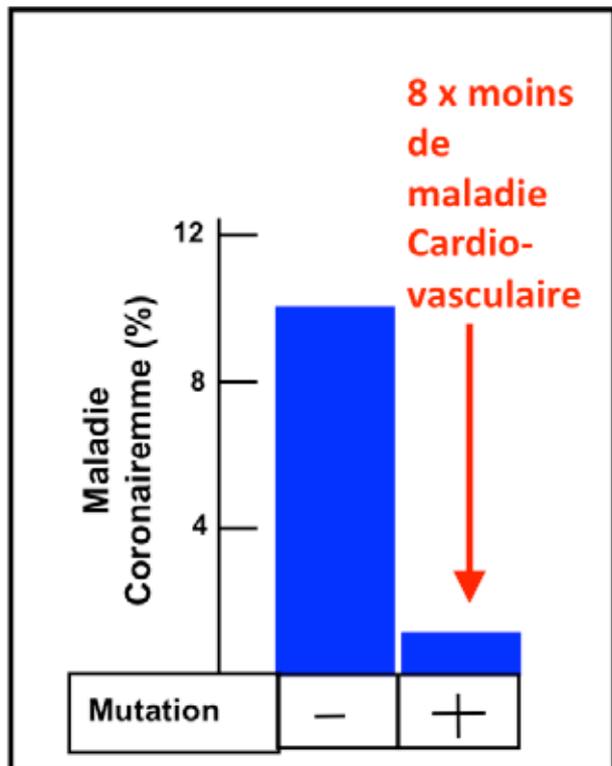
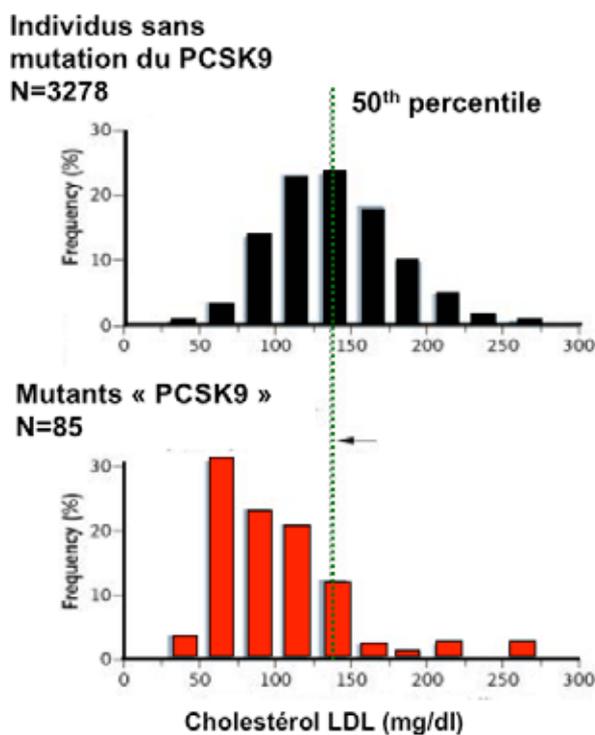


Figure 1. Étude de l'équipe de l'University of Texas Southwestern Medical Center (dirigée par Helen Hobbs et Jonathan Cohen) démontrant l'association entre des mutations sur le PCSK9 et la réduction du LDL-C et de l'incidence de maladie cardiovasculaire dans une population (Dallas Heart Study)

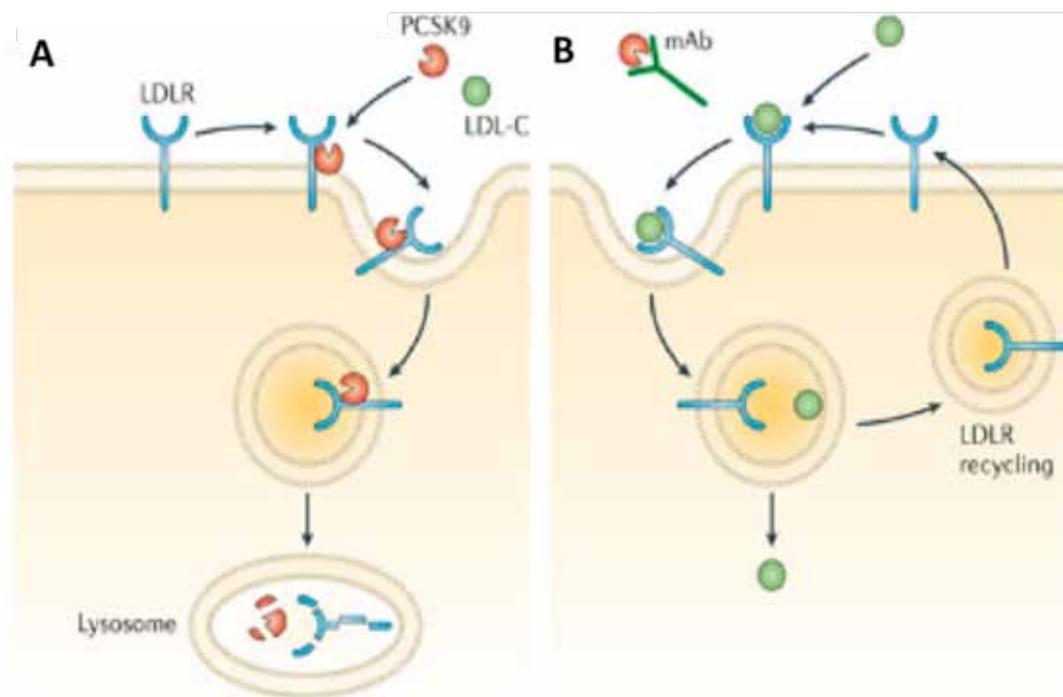


Figure 2. Mécanisme d'action du PCSK9 (A) et des anticorps monoclonaux anti-PCSK9 (B)

Il apparaît aussi que le PCSK9 intervient dans d'autres fonctions associées à l'athérosclérose comme l'absorption des triglycérides (16) et l'apoptose en milieu inflammatoire (17).

CIBLER LA PCSK9 PAR DES ANTICORPS MONOCLONAUX

L'inhibition de la PCSK9 apparaît comme un nouveau moyen d'action pour agir sur le taux de LDL-C, soit seul, soit en addition de l'action des statines. Une telle stratégie d'inhibition pouvait s'envisager par l'inhibition de la production protéique via des technologies géniques « anti-sense » ou « siRNA » ou par l'inhibition de son fonctionnement via des molécules chimiques. Toutefois, comme le PCSK9 circule dans le sang, ce sont les anticorps monoclonaux dirigés contre PCSK9 qui ont été privilégiés avec le développement depuis 2009, de plusieurs produits : **évolocumab** (Repatha®) de la firme AMGEN, **alirocumab** (Praluent®) des firmes SANOFI/REGENERON et **Bocozicumab** de la firme PFIZER. En neutralisant le PCSK9 circulant, de tels anticorps empêchent la destruction lysosomiale des LDL-R et augmentent ainsi leur expression à la surface des cellules. Les LDL-C en surnombre se lient aux particules LDL circulantes et favorisent l'élimination des LDL de la circulation sanguine (Figure 1 B.).

3.1. Administration et dosages

Les premières études (phase 1) avec ces anticorps anti-PCSK9 ont montré des diminutions dose-dépendantes du

LDL-C, allant jusqu'à -75% avec les plus fortes doses (18). L'amplitude de l'effet est maximale 10 à 20 jours après l'administration et la durée de la baisse du LDL-C qui est aussi dose-dépendante, atteint 60 jours avec les plus fortes doses. Les doses délivrées en pratique sont suffisantes pour saturer complètement les PCSK9 circulantes.

Les anticorps s'injectent par voie sous-cutanée à l'aide d'auto-injecteurs. Chaque auto-injecteur contient la dose unitaire : 140 mg évolocumab (Repatha® d'AMGEN) ; 75 mg ou 150 mg alirocumab (Praluent® de SANOFI). Ces doses sont injectées toutes les deux semaines (ou pour le Repatha®, éventuellement 420 mg toutes les quatre semaines). Ces dispositifs ont l'avantage de rendre le patient autonome et les divers dosages ou fréquence d'administration donnent aux médecins suffisamment de souplesse pour adapter le traitement de leurs patients, en fonction de la réponse du taux de cholestérol LDL.

3.2. Programme d'études cliniques

Des programmes très exhaustifs comme le programme **PROFICIO** pour l'évolocumab (comprenant 20 études cliniques incluant près de 30.000 patients) et le programme **ODYSSEY** pour l'alirocumab (comprenant plus de 10 essais cliniques incluant plus de 22.000 patients) ont évalué la tolérance et l'efficacité de ces anticorps dans diverses circonstances : monothérapie par comparaison avec l'ézétimibe (ex : MENDEL-2, ODYSSEY MONO), en combinaison avec les traitements hypolipémiants habituels (ex : LAPLACE-2, ODYSSEY COMBO I et COMBO II, ODYSSEY OPTIONS I et OPTIONS II).

Ils s'intéressaient surtout à trois catégories de patients qui ne parviennent pas à atteindre leurs taux cibles de LDL-C malgré un traitement hypolipémiant classique. D'abord, **les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (heFH)**, inadéquatement contrôlés par leur traitement hypolipémiant (études RUTHERFORD-2, TAUSSIG (long terme), ODYSSEY FH I et FH II et HIGH FH). L'évolocumab est également étudié chez des patients souffrant d'une hypercholestérolémie familiale homozygote (études TESLA et TAUSSIG). Ensuite, **les patients hypercholestérolémiques qui sont intolérants aux statines** (études GAUSS-2, GAUSS-3, ODYSSEY ALTERNATIVE où les produits sont comparés à l'ézétimibe. Et enfin, tous les autres **patients à risque cardiovasculaire très élevé dont le taux de LDL-C reste encore trop élevé** selon les dernières guidelines (> 70 mg/dl ou une réduction de moins de 50%) (1) et ce malgré un traitement optimal par les hypolipémiants classiques.

3.3. Réduction du LDL-cholestérol et autres lipides

Les anticorps anti-PCSK9 réduisent très significativement les taux de LDL-C : d'environ 40 % par rapport à l'ézétimibe (études ODYSSEY MONO, MENDEL-2 GAUSS-2) et de 55 à 75 % par rapport au placebo lorsqu'ils sont administrés en association avec une statine (études LAPLACE-2, DESCARTES et RUTHERFORD-2). Ces réductions permettent d'amener le taux de LDL-C en dessous de la cible de 70 mg/dl (cible du risque cardiovasculaire très élevé) chez une proportion très importante de patients.

Globalement, tous ces résultats des études de phase 3 sont cohérents pour tous les groupes de patients étudiés, quels que soient leur âge, leur sexe, la présence de diabète, d'une hypercholestérolémie familiale et de maladie cardiovasculaire.

Rareté dans le monde de la lipidologie, plusieurs études avec ces « anti-PCSK9 » ont montré une réduction significative du taux de lipoprotéine(a) (19) ou Lp(a) de manière dose-dépendante, corrélée aux pourcentages de réduction en LDL-C et proportionnelle au taux de base de Lp(a) (20, 21). Le mécanisme précis par lequel anti-PCSK9 abaisse de Lp(a) reste à élucider. On notait aussi la réduction significative du taux de triglycérides (de 5 à 18%) et une augmentation significative du taux d'HDL-C (de 4 à 10%) contribuant à une baisse significative des taux de non-HDL cholestérol.

3.4. Bonne tolérance

À côté d'études précitées de courte durée, d'autres ont examiné aussi la tolérance et la sécurité d'emploi à plus long terme (études DESCARTES, ODYSSEY LONG TERM, OSLER-2). À l'exception de quelques petites réactions cutanées au point d'injection de l'anticorps, les autres effets secondaires observés étaient de même fréquence entre les groupes traités et les groupes placebo. Les effets indésirables plus graves, les décès et les autres effets indésirables musculo-squelettiques, neurocognitifs et hépatiques étaient équitablement répartis entre groupes

traités et placebo, ne suggérant donc aucune inquiétude quant à la sécurité de ces anticorps.

3.5. Réduction du risque cardiovasculaire ?

Deux récentes analyses *post-hoc* de certaines études avec ces agents ont montré que l'utilisation des anti-PCSK9 en ajout d'une statine à dose maximale tolérée réduisait significativement l'incidence des événements cardiovasculaires (22, 23) (Tableau 1). L'étude ODYSSEY LONG TERM, qui est la plus longue avec l'alirocumab montrait une réduction significative des événements cardiovasculaires (1.7% vs 3.3%; p = 0.02) (24). Une analyse combinée des études OSLER-1 and -2 trouva aussi la même réduction de 64% à un an (0.47% vs 2.2%; p = 0.003) (25).

Les résultats des trois études de suivi à long terme (4 ans) en cours actuellement pour vérifier si ces traitements en association avec une statine peuvent contribuer à réduire encore l'incidence des manifestations cardiovasculaires (26, 27); étude FOURIER avec l'évolocumab chez 22.500 patients et l'étude ODYSSEY OUTCOMES avec l'alirocumab chez 18.000 patients et l'étude SPIRE (en cours de recrutement) avec le bocozicumab. Outre l'effet cardiovasculaire, ces études évaluent aussi la sécurité d'emploi de ces traitements avec, notamment, leurs conséquences à long terme sur le système immunitaire et neurologique. Les résultats de deux de ces études (FOURIER et ODYSSEY OUTCOMES) sont attendus pour fin 2016.

3.6. Quelles indications ?

Le bénéfice cardiovasculaire que l'on peut espérer d'un traitement hypolipémiant dépend essentiellement de l'amplitude de réduction du taux de LDL-C (elle-même dépendante du taux initial et de la puissance à réduire le LDL-C) mais aussi du risque cardiovasculaire initial (Risque Absolu ; RA) du patient (4). Comme cela a été démontré dans toutes les études avec les statines, on peut retenir **que chaque diminution de 40 mg/dl du LDL-C par une statine est associée à une diminution relative du risque d'à peu près 20%** (Réduction du Risque Relatif ; RRR) des événements coronariens, vasculaires cérébraux, et mortels. Plus le risque cardiovasculaire absolu d'un patient est élevé au départ et plus la réduction du LDL-C est importante, plus le bénéfice sera important pour le patient.

Pour apporter un éclairage pratique aux possibilités qu'offrent les anticorps anti-PCSK9, la figure 3 analyse le cas clinique d'un patient dont le risque est estimé à 15% de mortalité à 10 ans ou (puisque le risque global est approximativement trois fois plus élevé que le risque de mortalité) un risque cardiovasculaire global de 60% à 10 ans. De tels risques se rencontrent chez de nombreux patients avec une hypercholestérolémie familiale qui souffrent d'autres facteurs de risque comme le diabète ou qui ont souffert de maladie coronarienne. On peut calculer les effets cliniques d'un traitement optimal actuellement disponible (combinaison atorvastatine 40 mg/ézétimibe 10 qui réduit le LDL-C de 50 à 60%) auquel est ajouté un traitement par anticorps anti-PCSK9 qui

Tableau 1. La réduction des événements cardiovasculaires des études (addition d'anticorps antiPCSK9 à une statine éventuellement combinée à l'ézétimibe)

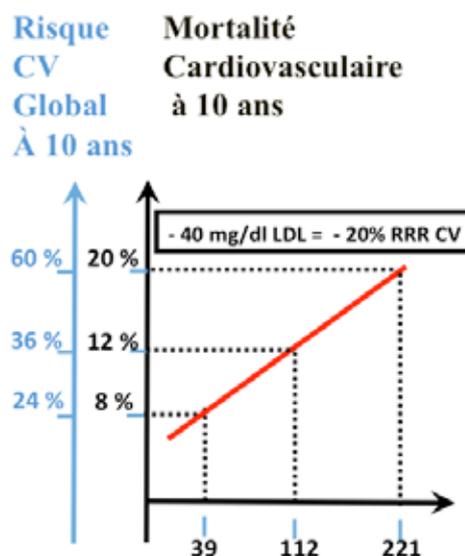
Produits	alirocumab (Praluent® de SANOFI/ REGENERON)	évolocumab (Repatha® de AMGEN)
Etudes	ODYSSEY LONG TERM	OSLER 1 et 2
Nombre de patients	2338 (1550 alirocumab et 788 placebo)	4465 (2976 evolcumab et 1489 « standard of care »)
Durée de <i>follow up</i>	52 semaines	44 semaines
Réductions observées du LDL-C	70 mg/dL (62% réduction)	73 mg/dL (61% réduction)
Réductions calculées des incidents cardiovasculaires (calculés sur base de la droite de régression du CTT)	35%	36%
Réductions observées des incidents cardiovasculaires	54% (18% à 74%)	53% (22% à 72%)

La réduction des événements cardiovasculaires des études (addition d'anticorps antiPCSK9 à une statine éventuellement combinée à l'ézétimibe) s'ajuste assez bien sur la droite de régression déduite de la méta- analyse des études d'intervention avec les statines. La méta-analyse « Cholesterol Treatment Trialists » (CTT) de 26 études d'intervention avec les statines (170.000 participants) démontre que cha que abaissement de 40 mg/dl résulte en une réduction d'environ 20% de l'incidence des événements cardiovasculaires à 4-5 ans (Infarctus du myocarde, mortalité cardiaque, AVC). Les réductions du risque cardiovasculaire observées avec les analyses des études avec le PCSK9 sont cohérentes avec cette prédiction.

Figure 3. Cas pratique pour illustrer le bénéfice d'associer un traitement par anticorps monoclonaux anti-PCSK9 (Repatha®, Praluent®) à un traitement actuellement maximal (exemple d'une combinaison atorvastatine 40 mg/ ézétimibe 10)

Taux et réduction des lipides exprimées en mg/dL	Base	R/ statine + EZE	+ Anti- PCSK9
Cholestérol total	294	181	146
Cholestérol HDL	44	49	50
Triglycérides	138	103	98
Cholestérol LDL	221	112	39
Réduction du LDL		79	72
RRR CV		-40%	-36%
RA décès CV (10 ans)	20%	12%	8%
RA CV global (10 ans)	60%	36%	24%
NNT		5	3

RRR= réduction du risque relatif
RA = risque absolu
CV = cardiovasculaire
NNT (Number need to treat)



On considère un patient dont le risque cardiovasculaire est très élevé : 20% de mortalité à 10 ans ou 60% de risque cardiovasculaire global (fatal et non fatal à 10 ans)

Avec le traitement combiné atorvastatine 40 mg/ézétimibe 10, la réduction du LDL-C de 221 à 112 mg/dL (réduction de 79 mg/dL) réduit les événements CV de manière relative de 40% [RRR calculé par une simple règle de trois à partir de la relation du CTT -20% de risque pour -40 mg/dL de LDL-C], - réduit donc le risque absolu (RA) de mortalité CV de 20% à 12% [=20% x (1 - RRR)] et le risque absolu CV global, fatal et non fatal de 60% à 36%. À partir de ces chiffres on peut estimer le « NNT » (Number Need to Treat) à 5, c'est-à-dire que 5 patients doivent être traités pendant 10 ans pour éviter la survenue d'un événement cardiovasculaire mortel ou non mortel.

En ajoutant le traitement anti-PCSK9, la réduction supplémentaire de LDL-C de 112 à 39 mg/dL (une réduction de 72 mg/dL) - réduit de manière relative les événements CV de 36% et réduit donc le risque absolu (RA) de mortalité CV de 20% à 8% et le risque absolu CV global, fatal et non fatal de 60% à 24%. Le NNT est ici de 3 patients.

réduit encore le taux de LDL-C de 50 à 60%. Lorsque le taux de LDL-C est encore significativement réduit avec les injections d'anticorps monoclonaux anti-PCSK9, la réduction du risque cardiovasculaire est importante et le NNT (*number need to treat*, soit un bon paramètre pour évaluer le cout-bénéfice) est faible.

CONCLUSIONS

Une décennie à peine s'est écoulée entre la découverte d'un nouvel acteur, le PCSK9, dans le mécanisme d'épuration du cholestérol et son application clinique sous forme d'anticorps monoclonaux inhibant l'activité de cette protéine et permettant une baisse exceptionnelle du LDL-C avec une tolérance excellente.

Ces produits seront potentiellement utiles pour les patients souffrant d'un très haut risque cardiovasculaire qui n'obtiennent pas un contrôle adéquat de leur taux de LDL-C avec les traitements actuels, soit que le traitement est insuffisamment puissant (exemple chez les patients

souffrant d'une hypercholestérolémie familiale), soit que les traitements classiques sont mal tolérés.

En 2015, les agences européenne (*European Marketing Authorization* ou EMA) et américaine (*Food and Drug Administration* ou FDA) des médicaments ont approuvé l'Evolocumab ou Repatha® (Amgen) et l'Alirocumab ou Praluent® (Regeneron/Sanofi), dans les indications d'hypercholestérolémie familiale (y compris Homozygote pour le Repatha®), de taux insuffisamment corrigés de C-LDL en prévention secondaire et d'intolérance aux statines.

Quant au remboursement, des discussions sont en cours à l'INAMI. Un élément important est le coût élevé du traitement comme toutes les autres applications des technologies d'anticorps monoclonaux (en oncologie, par exemple). Sans doute les autorités limiteront-elles l'usage aux patients les plus prioritaires tels que les patients avec une hypercholestérolémie familiale dont les taux de LDL-C restent très élevés et qui cumulent des antécédents cardiovasculaires ou de multiples facteurs de risque.

RÉFÉRENCES

- 1 Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, *et al.* ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32(14): 1769-818.
- 2 Descamps OS, De Backer G, Annemans L, Muls E, Scheen AJ. Belgian Atherosclerosis Society/ Belgian Lipid Club. Les nouvelles recommandations européennes pour le traitement des dyslipidémies en prévention cardiovasculaire. *Rev Med Liège* 2012; 67: 118-127.
- 3 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Prev Cardiol* 2012; 19(4): 585-667.
- 4 Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Rydén L, Jennings C, *et al.*; on behalf of the EUROASPIRE Investigators. 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* 2015. pii: 2047487315569401.
- 5 Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bégaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients--the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005; 19(6): 403-14.
- 6 Descamps OS. From hypercholesterolemia to hypocholesterolemia. *Lipid Letter* 2006; 18(4): 5-9.
- 7 Descamps OS, De Backer G, Balligand JL, Scheen AJ, Persu A, Ducobu J, *et al.*; on behalf of the Belgian Society of Atherosclerosis Les inhibiteurs de PCSK9 : une nouvelle stratégie pour abaisser le LDL-cholestérol et prévenir les maladies cardiovasculaires. *Louvain Med* 2014; 133(8): 566-576.
- 8 Abifadel M, Varret M, Rabès JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, *et al.* Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003; 34:154-6.
- 9 Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, *et al.*; for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. *Eur Heart J* 2013;34:3478-3490.
- 10 Descamps OS. Hypercholestérolémie familiale. *Louvain Méd* 2008; 127 : 3-11.
- 11 Abifadel M, Varret M, Rabès JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, *et al.* Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003; 34:1546.
- 12 Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 1264-72.
- 13 Rashid S, Curtis DE, Garuti R, Anderson NN, Bashmakov Y, Ho YK, *et al.* Decreased Plasma Cholesterol and Hypersensitivity to Statins in Mice Lacking Pcsk9. *PNAS* 2005; 102: 5374-5379.
- 14 Zhao Z, Tuakli-Wosornu Y, Lagace TA, Kinch L, Grishin NV, Horton JD, *et al.* Molecular characterization of loss-of-function mutations in PCSK9 and identification of a compound heterozygote. *Am J Hum Genet.* 2006; 79(3): 514-23
- 15 Dubuc G. *et al.* Statins upregulate PCSK9, the gene encoding the proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase-1 implicated in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler ThrombVasc Biol* 2004; 24: 1454-9.
- 16 Rashid S, Tavori H, Brown PE, Linton MF, He J, Giunzioni I, *et al.* Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 promotes intestinal overproduction of triglyceride-rich apolipoprotein B lipoproteins through both low-density lipoprotein receptor-dependent and -independent mechanisms. *Circulation* 2014; 130(5): 431-41.
- 17 Ferri N, Tibolla G, Pirillo A *et al.* Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 (PCSK9) secreted by cultured smooth muscle cells reduces macrophages LDLR levels. *Atherosclerosis* 2012; 220: 381-386.

RÉFÉRENCES

- 18 Dias CS, Shaywitz AJ, Wasserman SM *et al.* Effects of AMG 145 on Low-Density Lipoprotein Cholesterol levels: Results from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, ascending-dose phase 1 Studies in healthy volunteers and hypercholesterolemic subjects on statins'. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1888-1898.
- 19 Descamps OS. Nouveauté en dyslipidémie. *Louvain Med* 2016 ; 135 (5) : 259-269.
- 20 Raal FJ, Giugliano RP, Sabatine MS, Koren MJ, Langslet G, Bays H *et al.* Reduction in lipoprotein(a) with PCSK9 monoclonal antibody evolocumab (AMG 145): a pooled analysis of more than 1,300 patients in 4 phase II trials. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 1278-88.
- 21 Desai NR, Kohli P, Giugliano RP, O'Donoghue ML, Somaratne R, Zhou J *et al.* AMG145, a monoclonal antibody against proprotein convertase subtilisin kexin type 9, significantly reduces lipoprotein(a) in hypercholesterolemic patients receiving statin therapy: an analysis from the LDL-C Assessment with Proprotein Convertase Subtilisin Kexin Type 9 Monoclonal Antibody Inhibition Combined with Statin Therapy (LAPLACE)-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 57 trial. *Circulation* 2013; 128: 962-9.
- 22 Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J *et al.* Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1500-9.
- 23 Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M *et al.* Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1489-99.
- 24 Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, *et al.* Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1489-99.
- 25 Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, *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: 1500-9.
- 26 Sabatine MS, Giugliano RP, Keech A, Honarpour N, Wang H, Liu T, *et al.* Rationale and design of the Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk trial. *Am Heart J* 2016; 173: 94-101.
- 27 Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG, Bhatt DL, Bittner V, Diaz R, *et al.* Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial. *Am Heart J* 2014; 168: 682-9.

Correspondance

Dr. OLIVIER S DESCAMPS

Centres Hospitaliers Jolimont
Département de Médecine Interne
7100 Haine Saint-Paul
Tel 064/23 31 67

Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de cardiologie
B-1200 Bruxelles. Tel 02/764 2812
olivierdescamps@hotmail.com

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire, qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté.

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : Praluent 75 mg, solution injectable en stylo pré-rempli - Praluent 150 mg, solution injectable en stylo pré-rempli **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : 75 mg/ml, solution injectable : Chaque stylo pré-rempli à usage unique contient 75 mg d'alirocumab dans 1 ml de solution. 150 mg/ml, solution injectable : Chaque stylo pré-rempli à usage unique contient 150 mg d'alirocumab dans 1 ml de solution. Alirocumab est un anticorps monoclonal humain de type Immunoglobuline G1 (IgG1) produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois par la technique de l'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients. **FORME PHARMACEUTIQUE** : Solution injectable (injection) en stylo pré-rempli/en seringue pré-remplie. Solution limpide, incolore à jaune pâle. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES** : Praluent est indiqué chez l'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 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. L'effet de Praluent sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a pas encore été déterminé. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** : Posologie : Avant de débuter un traitement par Praluent, toute cause secondaire d'hypercholestérolémie ou de dyslipidémie mixte doit être éliminée (par ex. syndrome néphrotique, hypothyroïdie). La dose initiale habituelle de Praluent est de 75 mg administrée par voie sous-cutanée une fois toutes les 2 semaines. Les patients qui nécessitent une diminution plus importante du taux de LDL-C (> 60 %) peuvent commencer le traitement à la dose de 150 mg administrée par voie sous-cutanée une fois toutes les 2 semaines. La dose de Praluent peut être ajustée individuellement en fonction des caractéristiques du patient telles que son taux de LDL-C avant traitement, son objectif thérapeutique et sa réponse au traitement. Les paramètres lipidiques peuvent être évalués 4 semaines après l'instauration ou l'ajustement posologique du traitement, lorsque l'état d'équilibre du taux de LDL-C est généralement atteint, la posologie pouvant alors être ajustée en fonction des résultats (augmentation ou diminution de la dose le cas échéant). Les patients doivent être traités à la dose minimale nécessaire pour obtenir la réduction souhaitée de LDL-C. En cas d'oubli d'une dose, le patient devra recevoir son injection dès que possible. Les injections suivantes auront lieu aux dates initialement prévues. Populations particulières : **Population pédiatrique** : La sécurité et l'efficacité de Praluent chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Personnes âgées** : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés. **Insuffisance hépatique** : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. Aucune donnée n'est disponible pour les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. **Insuffisance rénale** : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. Peu de données sont disponibles chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. **Poids corporel** : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction du poids des patients. **Mode d'administration** : Voie sous-cutanée. Praluent est administré par injection sous-cutanée dans la cuisse, l'abdomen ou le haut du bras. Il est recommandé d'alterner les sites d'injection à chaque injection. Praluent ne doit pas être injecté dans des zones d'affections cutanées actives ou dans des zones lésées, telles qu'érythèmes solaires, éruptions cutanées, zones inflammatoires ou infectées. Praluent ne doit pas être administré en même temps que d'autres médicaments injectables au même site d'injection. Après une formation sur la bonne technique d'injection sous-cutanée par un professionnel de santé, le patient peut s'injecter lui-même Praluent ou un soignant ou un accompagnant peut le lui administrer. **Précautions à prendre avant la manipulation** : Praluent doit être amené à température ambiante avant l'utilisation puis être utilisé dès que possible. Chaque stylo pré-rempli est à usage unique exclusivement. **CONTRE-INDICATIONS** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **EFFETS INDESIRABLES** : Résumé du profil de sécurité : Les effets indésirables les plus fréquents étaient des réactions locales au site d'injection, des symptômes des voies aériennes supérieures et un prurit. Les effets indésirables les plus fréquents conduisant à un arrêt du traitement chez les patients traités par Praluent étaient des réactions locales au site d'injection. Aucune différence n'a été observée dans le profil de sécurité entre les deux doses (75 mg et 150 mg) utilisées durant le programme de phase 3. Tableau résumé des effets indésirables : Les effets indésirables sont présentés selon le système de classification par organe. Les catégories de fréquence sont définies de la manière suivante : Très fréquent

Price not yet available



Praluent®

alirocumab

Usual
starting
dose

Praluent®
75 mg

Praluent®
150 mg

THE ONLY PCSK9 INHIBITOR WITH 2 STARTING DOSES THAT DEMONSTRATED DIFFERENT LEVELS OF LDL-C LOWERING

(≥ 1/10) : fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les effets indésirables suivants ont été rapportés chez les patients traités par l'alirocumab dans les études contrôlées poolées. **Affections du système immunitaire** : Rare : hypersensibilité, vasculite d'hypersensibilité. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : Fréquent : symptômes des voies aériennes supérieures*. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : Fréquent : prurit. Rare : urticaire, eczéma nummulaire. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : Fréquent : réactions au site d'injection**. * incluant principalement douleurs oropharyngées, rhinorrhées, étourdissements. ** incluant érythème/rougeur, démangeaisons, gonflement, douleur/sensibilité. Description de certains effets indésirables : **Réactions locales au site d'injection** : Des réactions locales au site d'injection, notamment érythème/rougeur, démangeaisons, gonflement, douleur/sensibilité ont été rapportées chez 6,1 % des patients traités par l'alirocumab versus 4,1 % dans le groupe contrôle (recevant des injections de placebo). La plupart des réactions au site d'injection étaient transitoires et de faible intensité. Les taux d'arrêt de traitement dû à des réactions locales au site d'injection étaient comparables entre les deux groupes (0,2 % dans le groupe alirocumab versus 0,3 % dans le groupe contrôle). **Réactions allergiques générales** : Des réactions allergiques générales ont été rapportées plus fréquemment dans le groupe alirocumab (8,1 % des patients) que dans le groupe contrôle (7,0 % des patients) principalement en raison d'une différence dans l'incidence du prurit. Les cas de prurit observés étaient généralement légers et transitoires. De plus, des réactions allergiques rares et parfois graves, telles que l'hypersensibilité, l'urticaire et la vasculite d'hypersensibilité ont été rapportées dans les études cliniques contrôlées. (Voir rubrique 4.4) Populations particulières : **Personnes âgées** : Bien qu'aucun problème de sécurité n'ait été observé chez les patients âgés de plus de 75 ans, les données sont limitées dans ce groupe d'âge. Dans les études contrôlées, 1 158 patients (34,7 %) traités par Praluent étaient âgés de ≥ 65 ans, et 241 patients (7,2 %) traités par Praluent étaient âgés de ≥ 75 ans. Aucune différence significative quant à la sécurité ou l'efficacité n'a été observée avec l'augmentation de l'âge. Valeurs de LDL-C < 0,25 g/L (0,65 mmol/L) : Dans les études contrôlées poolées, 796 des 3 340 patients (23,8 %) traités par Praluent ont présenté deux valeurs consécutives de LDL-C < 0,25 g/L, dont 288 patients (8,6 %) présentant deux valeurs consécutives < 0,15 g/L (0,39 mmol/L). Cela s'est produit principalement lorsque les patients ont commencé et poursuivi le traitement à la dose de 150 mg de Praluent toutes les 2 semaines indépendamment de la valeur de LDL-C à l'initiation et de la réponse au traitement. Aucun effet indésirable n'a été identifié comme étant lié à ces valeurs de LDL-C. **Immunogénicité / Anticorps anti-médicament (Anti-drug-antibodies) (ADA)** : Dans les études de phase 3, 4,8 % des patients traités par l'alirocumab ont présenté des anticorps anti-alirocumab au cours du traitement versus 0,6 % dans le groupe contrôle (placebo ou ézémibe). La majorité de ces patients ont présenté des taux faibles et transitoires d'anticorps anti-alirocumab, sans activité neutralisante. Chez les patients ayant présenté des anticorps anti-alirocumab, aucune différence sur l'efficacité, la sécurité et la durée d'exposition à l'alirocumab n'a été observée, comparativement aux patients n'ayant pas présenté d'anticorps anti-alirocumab, à l'exception d'un taux plus élevé de réactions au site d'injection. Seul 1,2 % des patients ont présenté des anticorps neutralisants, tous ces patients étaient dans le groupe alirocumab. La plupart de ces patients n'ont eu qu'un seul échantillon neutralisant positif. Seuls 10 patients (0,3 %) ont présenté deux échantillons neutralisants positifs ou plus. Les données ne suggèrent aucune corrélation entre la présence d'anticorps neutralisants et l'efficacité sur la baisse du taux de LDL-C ou la sécurité. Les données d'immunogénicité sont fortement dépendantes de la sensibilité et de la spécificité du test visant à objectiver la présence d'anticorps anti-alirocumab. Déclaration des effets indésirables suspects : La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - EUROSTATION II - Place Victor Horta, 40/40 - B-1060 Bruxelles - Site internet: www.afmps.be / e-mail: adversedrugreactions@agg-afmps.be Luxembourg : Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments - Villa Louvigny - Allée Marconi - L-2120 Luxembourg - Site internet: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : sanofi-aventis groupe - 54, rue La Boétie F - 75008 Paris - France NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : EU/1/15/1031/002-EU/1/15/1031/003-EU/1/15/1031/008- EU/1/15/1031/009 DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION : 23 septembre 2015. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE : septembre 2015. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu. Pour des renseignements supplémentaires : Sanofi Belgium - Leonard Da Vinci laan 19 - 1831 Diegem - 02/710 54 00

Sanofi and Regeneron are collaborating in a global development program and commercialization for Praluent®

SANOFI