

Anti-PCSK9 et AOMI

Joël Constans

Médecine vasculaire

Hôpital St André, CHU et université de Bordeaux

Mme B....

- 58 ans, AOMI au stade de claudication d'effort depuis l'âge de 40 ans, actuellement en amélioration sous traitement médical
- Facteurs de risque: tabac sevré, HTA, hypercholestérolémie, surcharge pondérale (76kg pour 168cm)
- Echodoppler: sténose >70% des 2 fémorales superficielles au canal de Hunter, IPS 0,64 à D et 0,68 à G; pression systolique de cheville 80mm Hg D, 85 mm Hg G
- Traitement actuel: aspirine 100mg, telmisartan, diltiazem, levothyrox, pariet, simvastatine 40mg/ ezetimibe 10mg
- LDL-C mesuré 0,96g/l; HDL-C 0,56g/l; TG 2,19g/l; Lp(a) 0,991g/l
- Que faire sur le plan lipidique?

Cardiovascular risk categories (1)

Very-high-risk

People with any of the following:

Documented ASCVD, either clinical or unequivocal on imaging.

Documented ASCVD includes previous ACS (MI or unstable angina), stable angina, coronary revascularisation (PCI, CABG and other arterial revascularization procedures), stroke and TIA, and peripheral arterial disease. Unequivocally documented ASCVD on imaging includes those findings that are known to be predictive of clinical events, such as significant plaque on coronary angiography or CT scan (multivessel coronary disease with two major epicardial arteries having >50% stenosis) or on carotid ultrasound.

DM with target organ damage, or at least three major risk factors, or early onset of T1DM of long duration (>20 years).

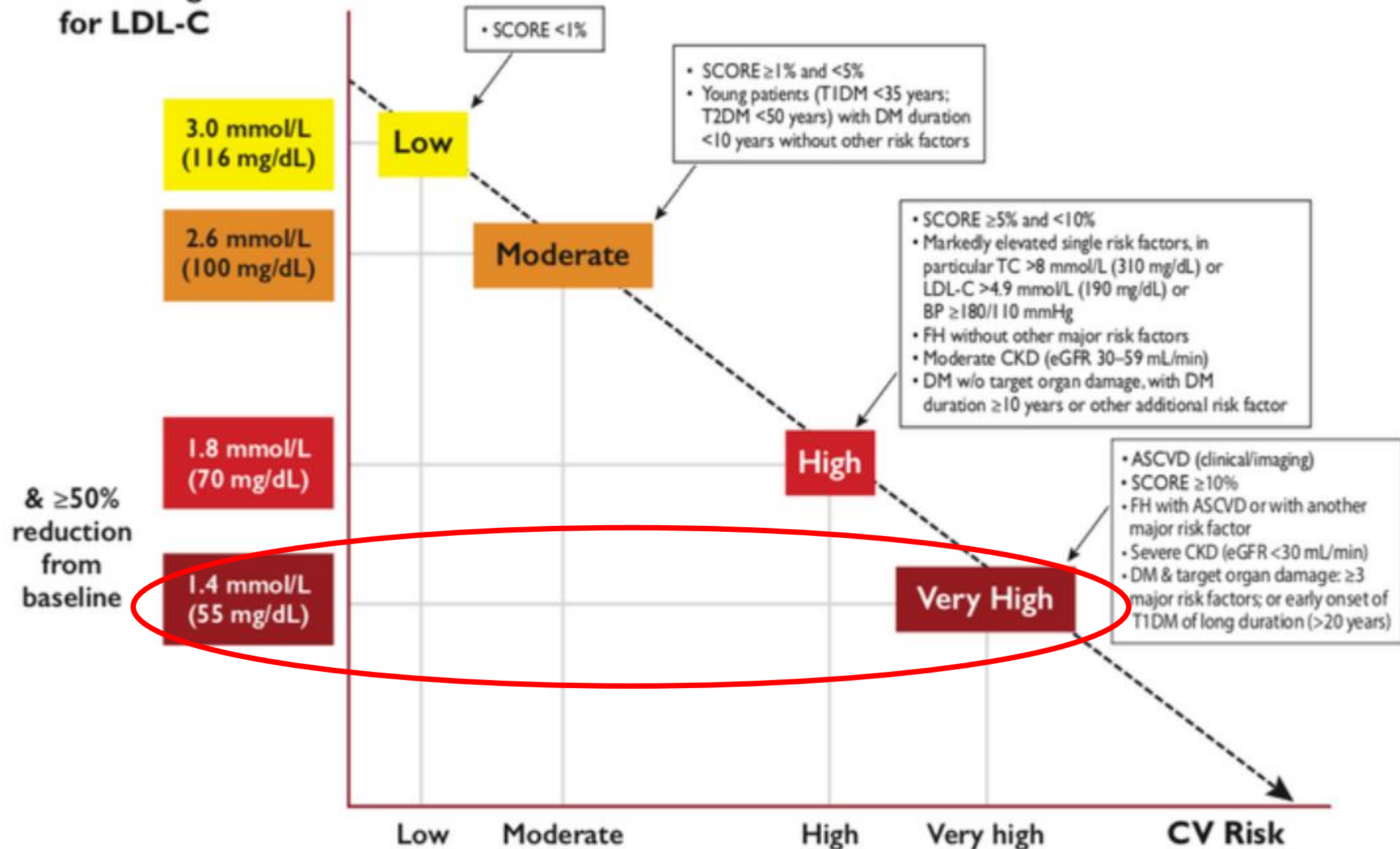
(>20 years) Severe CKD (eGFR <30 mL/min/1.73m²).

A calculated SCORE ≥10% for 10-year risk of fatal CVD.

FH with ASCVD or with another major risk factor.

Recommandations pour la Prévention Cardio-Vasculaire ESC 2021

Treatment goal
for LDL-C



Recommendations for lipid analyses for cardiovascular disease risk estimation

Recommendations	Class ^a	Level ^b
TC is to be used for the estimation of total CV risk by means of the SCORE system.	I	C
HDL-C analysis is recommended to further refine risk estimation using the online SCORE system.	I	C
LDL-C analysis is recommended as the primary lipid analysis method for screening, diagnosis, and management.	I	C
TG analysis is recommended as part of the routine lipid analysis process.	I	C
Non-HDL-C evaluation is recommended for risk assessment, particularly in people with high TG levels, DM, obesity, or very low LDL-C levels.	I	C
ApoB analysis is recommended for risk assessment, particularly in people with high TG levels, DM, obesity, metabolic syndrome, or very low LDL-C levels. It can be used as an alternative to LDL-C, if available, as the primary measurement for screening, diagnosis, and management, and may be preferred over non-HDL-C in people with high TG levels, DM, obesity, or very low LDL-C levels.	I	C
Lp(a) measurement should be considered at least once in each adult person's lifetime to identify those with very high inherited Lp(a) levels >180 mg/dL (>430 nmol/L) who may have a lifetime risk of ASCVD equivalent to the risk associated with heterozygous familial hypercholesterolaemia.	IIa	C
Lp(a) should be considered in selected patients with a family history of premature CVD, and for reclassification in people who are borderline between moderate and high-risk.	IIa	C

Apo = apolipoprotein; ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease; CV = cardiovascular; CVD = cardiovascular disease; DM = diabetes mellitus; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; Lp(a) = lipoprotein(a); SCORE = Systematic Coronary Risk Estimation; TC = total cholesterol; TG = triglyceride.

Peripheral Atheromatous Arterial Disease in the Young: Risk Factors, Clinical Features, and Prognosis From the COPART Cohort

Alexandre Maillet ^{1 2}, Ileana Desormais ³, Alessandra Bura Rivière ^{4 5 6}, Victor Aboyans ⁷,
Philippe Lacroix ³, Tristan Mirault ⁸, Emmanuel Messas ⁸, Vincent Bataille ⁹, Joël Constans ^{1 2},
Carine Boulon ^{1 2}, COPART investigators

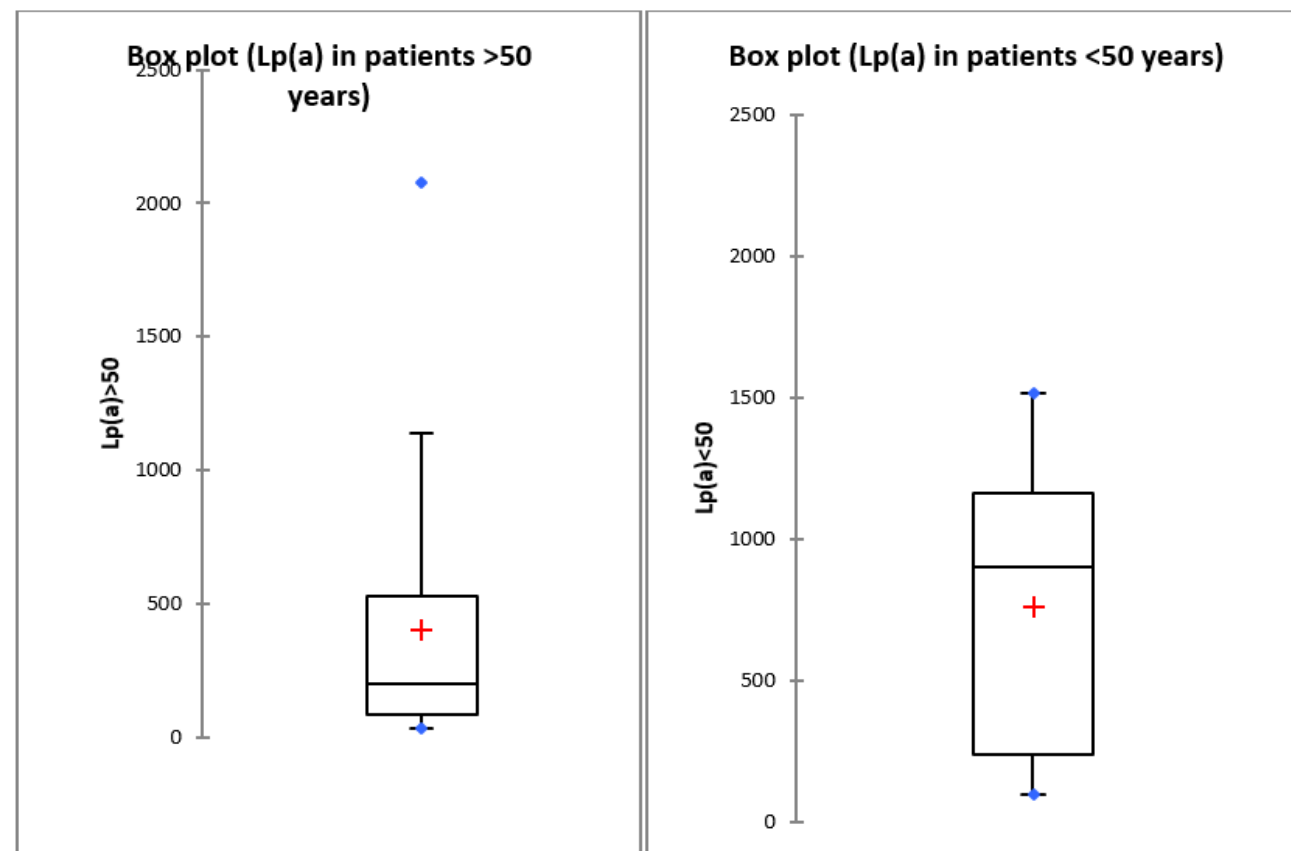
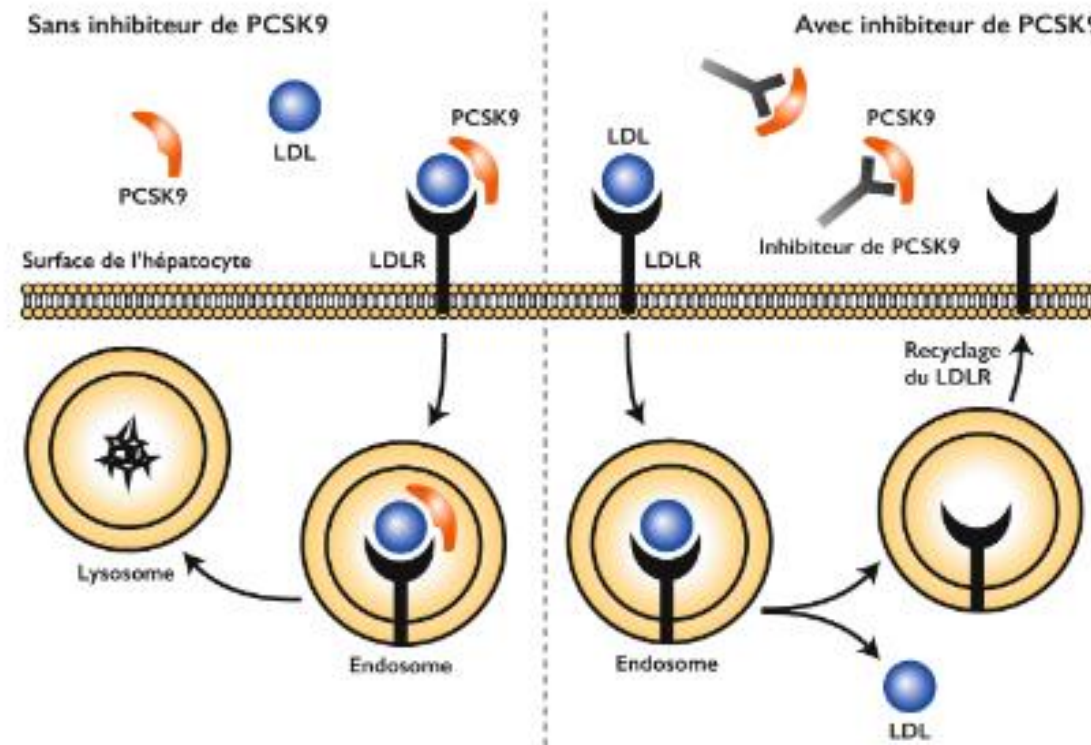


Figure 3: lipoprotein Lp(a) concentration in PAD patients below or above 50 years old

PCSK9

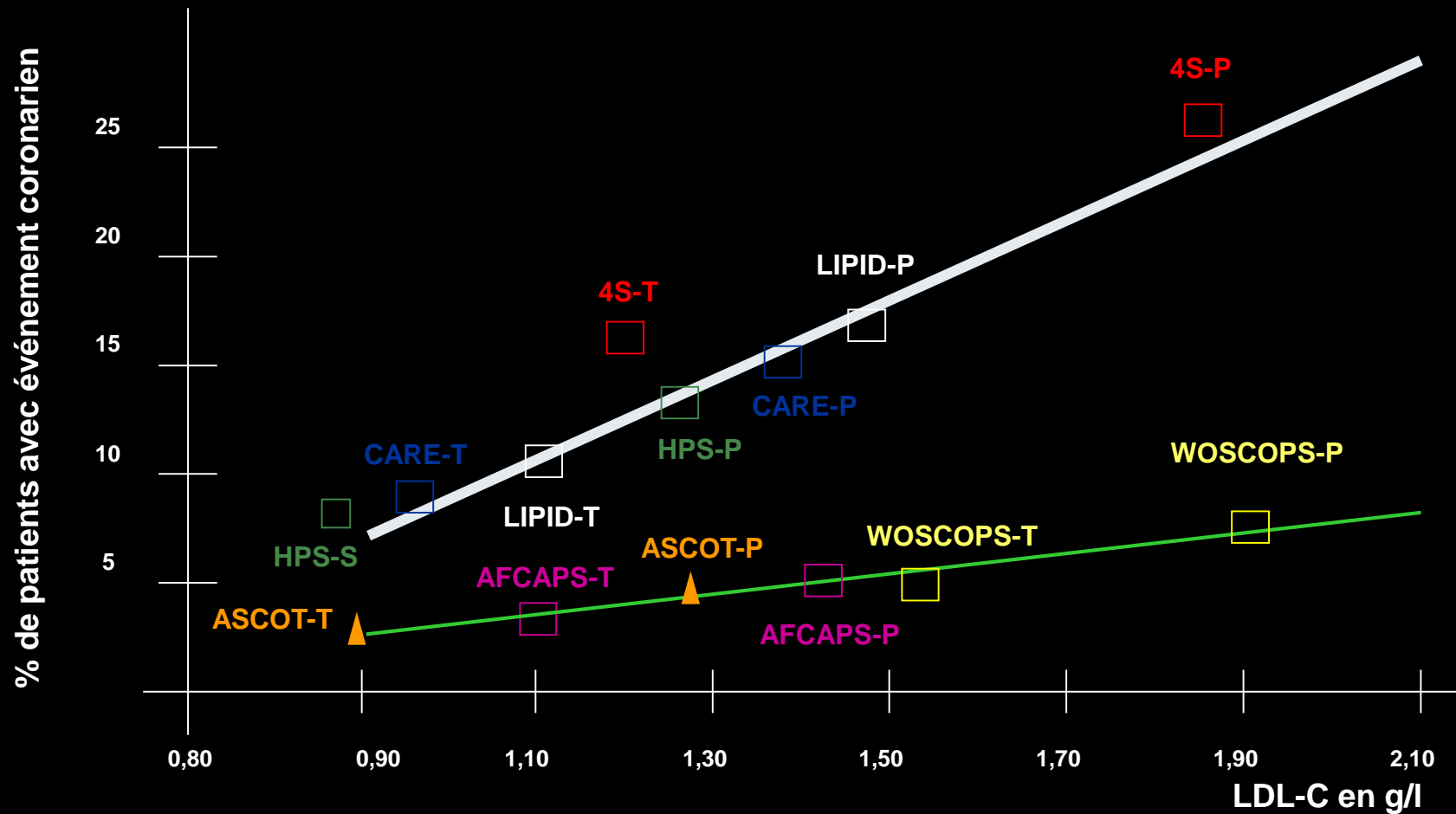
- Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 = sérine protéase qui contrôle l'expression du LDL-C sur la surface des hépatocytes par un mécanisme post-transcriptionnel



Anti-PCSK9

- Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 = sérine protéase qui contrôle l'expression du LDL-C sur la surface des hépatocytes par un mécanisme post-transcriptionnel
- Baisse de 60% du LDL-C
- Cette baisse est indépendante du taux initial de LDL-C et de la prise de statine
- Le risque d'évènement cardiovasculaire a une relation linéaire avec le taux de LDL-C

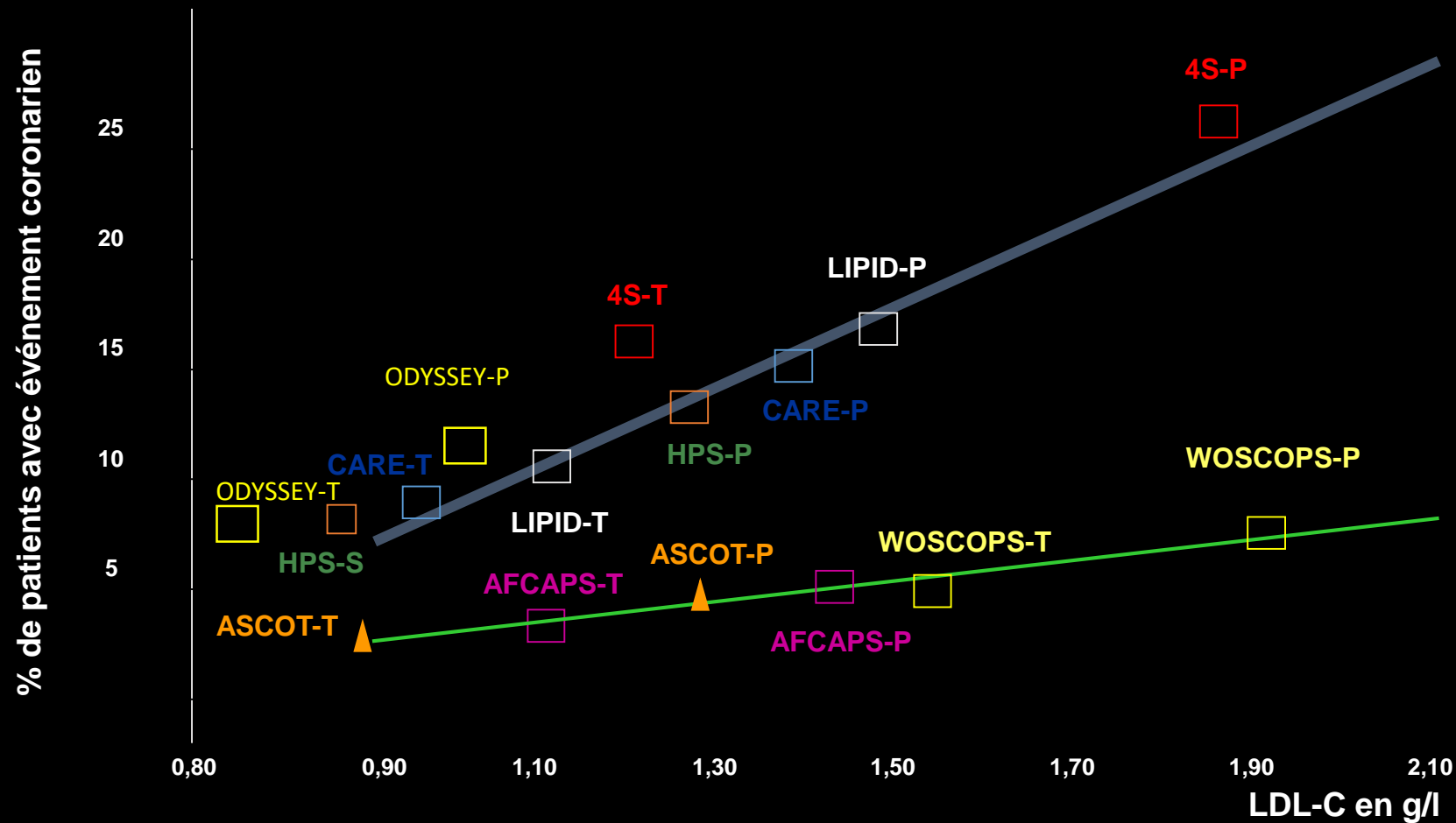
LDL-C sous traitement et événements CV



Kastelein JJP. The future of best practice. *Atherosclerosis* 1999 ; 143 (suppl 1) : S17-S21.

MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals : a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002 ; 360: 7-22

LDL-C sous traitement et événements CV



Kastelein JJP. The future of best practice. *Atherosclerosis* 1999 ; 143 (suppl 1) : S17-S21.

MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals : a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002 ; 360: 7-22



Contents lists available at ScienceDirect

Pharmacological Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/yphrs



Cardiovascular events with PCSK9 inhibitors: an updated meta-analysis of randomised controlled trials

Manuela Casula^{a,b}, Elena Olmastroni^{a,b}, Mezio T. Boccalari^{a,b}, Elena Tragni^{a,b}, Angela Pirillo^{c,d}, Alberico L. Catapano^{a,d,*}



What Lessons Have We Learned and What Remains to be Clarified for PCSK9 Inhibitors? A Review of FOURIER and ODYSSEY Outcomes Trials

Emo H. M. Furtado · Robert P. Giugliano

Table 1 FOURIER versus ODYSSEY trials—study design

Trial details	FOURIER trial	ODYSSEY OUTCOMES trial
Enrolled population (N)	27,564	18,924
Age entry criteria	≥ 40 years and ≤ 85 years	≥ 40 years
Inclusion criteria	Prior <u>MI, stroke or symptomatic PAD plus additional high-risk features^a</u>	Prior <u>acute coronary syndrome</u> (between 1 and 12 months)
Lipid entry criteria	LDL-C ≥ 70 mg/dL or non-HDL-C ≥ 100 mg/dL	LDL-C ≥ 70 mg/dL or non-HDL-C ≥ 100 mg/dL or <u>ApoB ≥ 80 mg/dL</u>
Allowed baseline lipid-lowering therapy	<u>Moderate</u> or high-intensity statin	High-intensity statin ^c
Primary endpoint	<u>CV death, MI, stroke, unstable angina or coronary revascularization</u>	<u>CHD death, MI, unstable angina or stroke</u>
Dedicated study for neurocognitive evaluation	Within the main trial (EBBINGHAUS study) ^b	Ongoing in a separate study ^d
Therapy down-titration when LDL low	<u>No</u>	<u>Yes</u>

For the FOURIER trial, MI includes fatal and non-fatal events; for the ODYSSEY trial, only non-fatal. Stroke in FOURIER considers all strokes, whereas only ischemic strokes were taken into account in ODYSSEY OUTCOMES. Coronary revascularization endpoint definition in FOURIER comprised any revascularization procedure, whereas only ischemia driven revascularization was included in ODYSSEY OUTCOMES

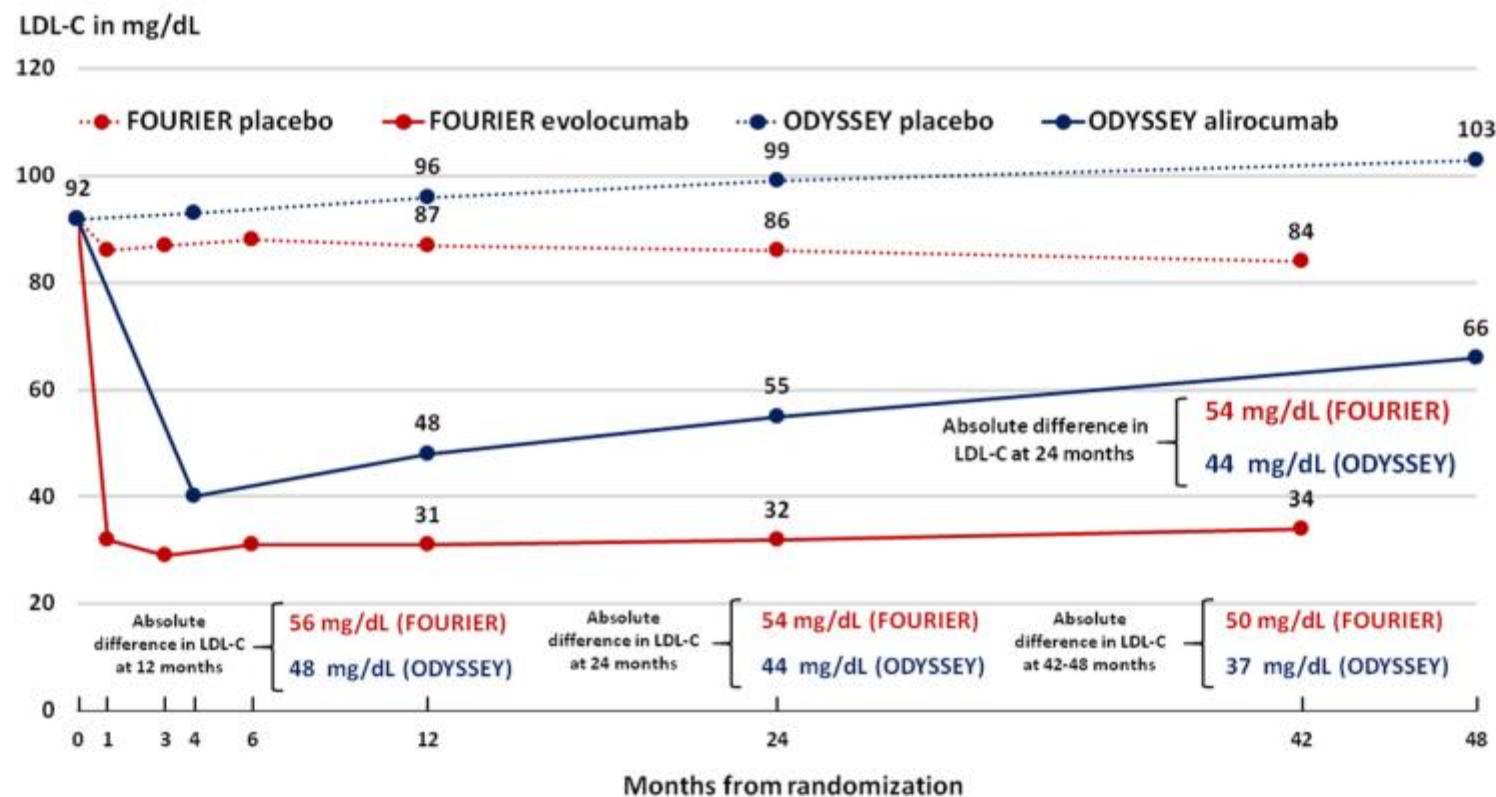
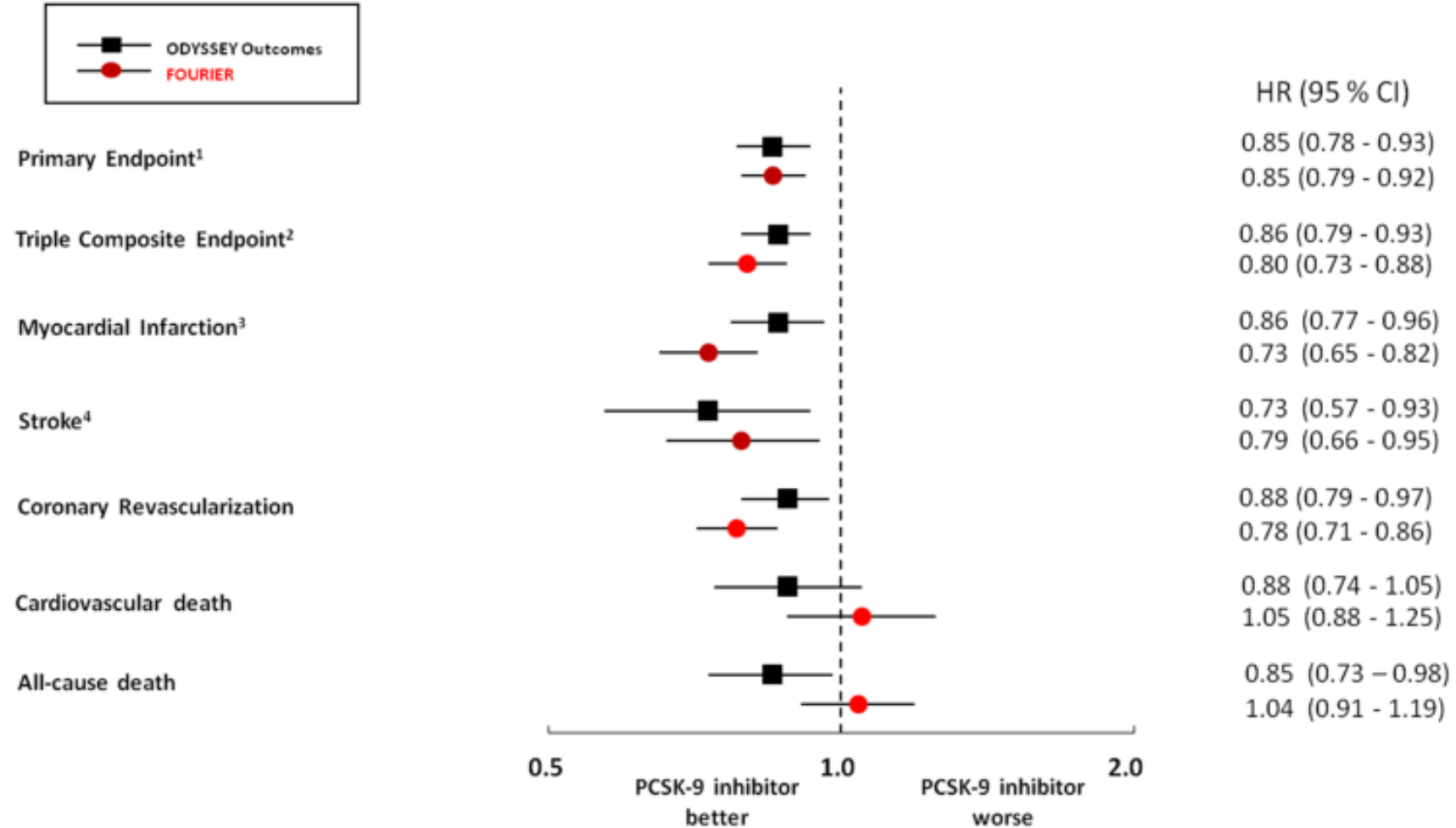


Fig. 1 Comparison of the ODYSSEY and FOURIER trials in terms of lipid lowering. Mean low-density lipoprotein cholesterol (*LDL-C*) levels over time are presented for both trials (intention-to-treat analysis) according to treatment arms



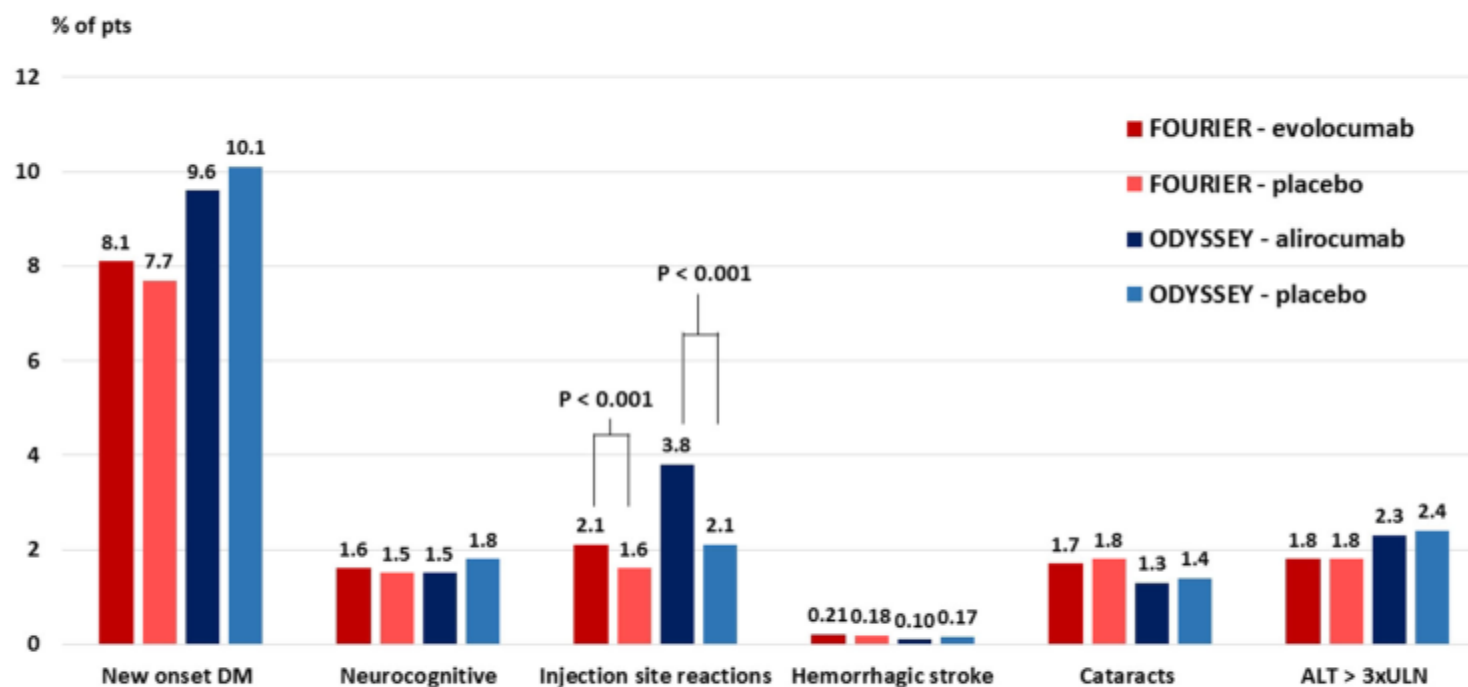


Fig. 3 Comparison of the ODYSSEY and FOURIER trials in terms of safety. Main adverse events (AEs) are reported for each trial (percentage of patients with events). *ALT* Alanine aminotransferase, *DM* diabetes mellitus, *pts*

patients, *ULN* upper limit of normal. For all AEs except injection site reactions, $p > 0.05$ for the comparison between the active drug arm versus placebo within each study

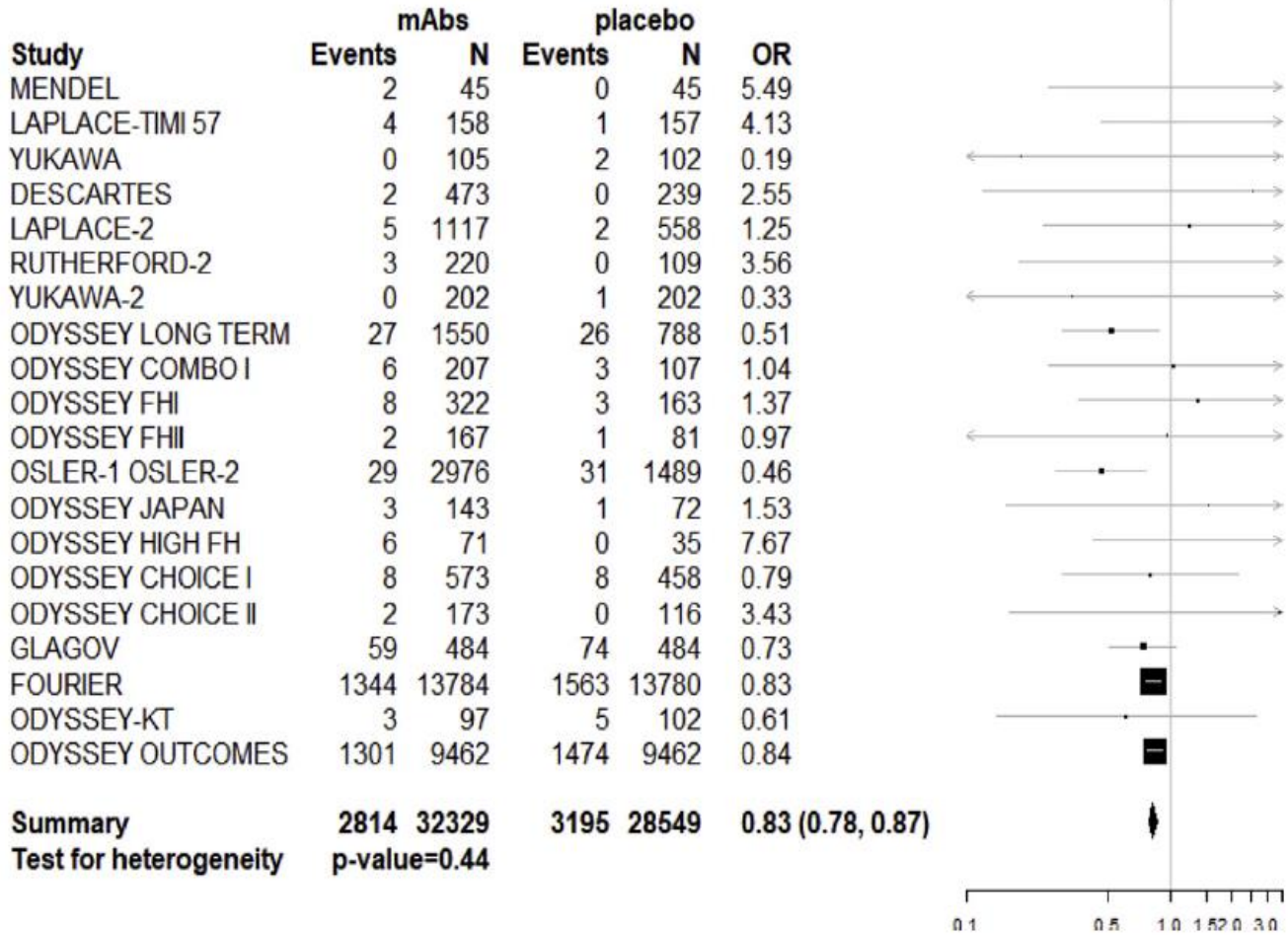


Fig. 3. Effect of monoclonal antibody therapies on cardiovascular events. Forrest plot showing the odds ratio (OR) for cardiovascular events in patients treated with an anti-PCSK9 mAb or placebo. Marker size is proportional to the study weight.

Study	mAbs		placebo		OR
	Events	N	Events	N	
LAPLACE-TIMI 57	1	158	0	157	3.02
DESCARTES	2	473	0	239	2.55
LAPLACE-2	0	1117	1	558	0.17
ODYSSEY LONG TERM	4	1550	7	788	0.29
ODYSSEY COMBO I	1	207	1	107	0.51
ODYSSEY FHI	3	322	0	163	3.61
OSLER-1 OSLER-2	4	2976	3	1489	0.67
ODYSSEY DM-INSULIN	0	344	1	170	0.16
FOURIER	251	13784	240	13780	1.05
ODYSSEY OUTCOMES	240	9462	271	9462	0.88
Summary	506	30393	524	26913	0.94 (0.83, 1.07)
Test for heterogeneity	p-value=0.34				

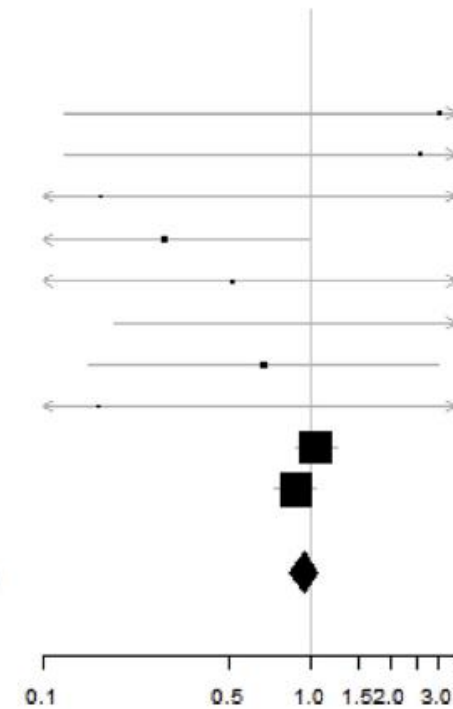


Fig. 4. Effect of monoclonal antibody therapies on cardiovascular mortality. Forrest plot showing the odds ratio (OR) for cardiovascular mortality in patients treated with an anti-PCSK9 mAb or placebo. Marker size is proportional to the study weight.

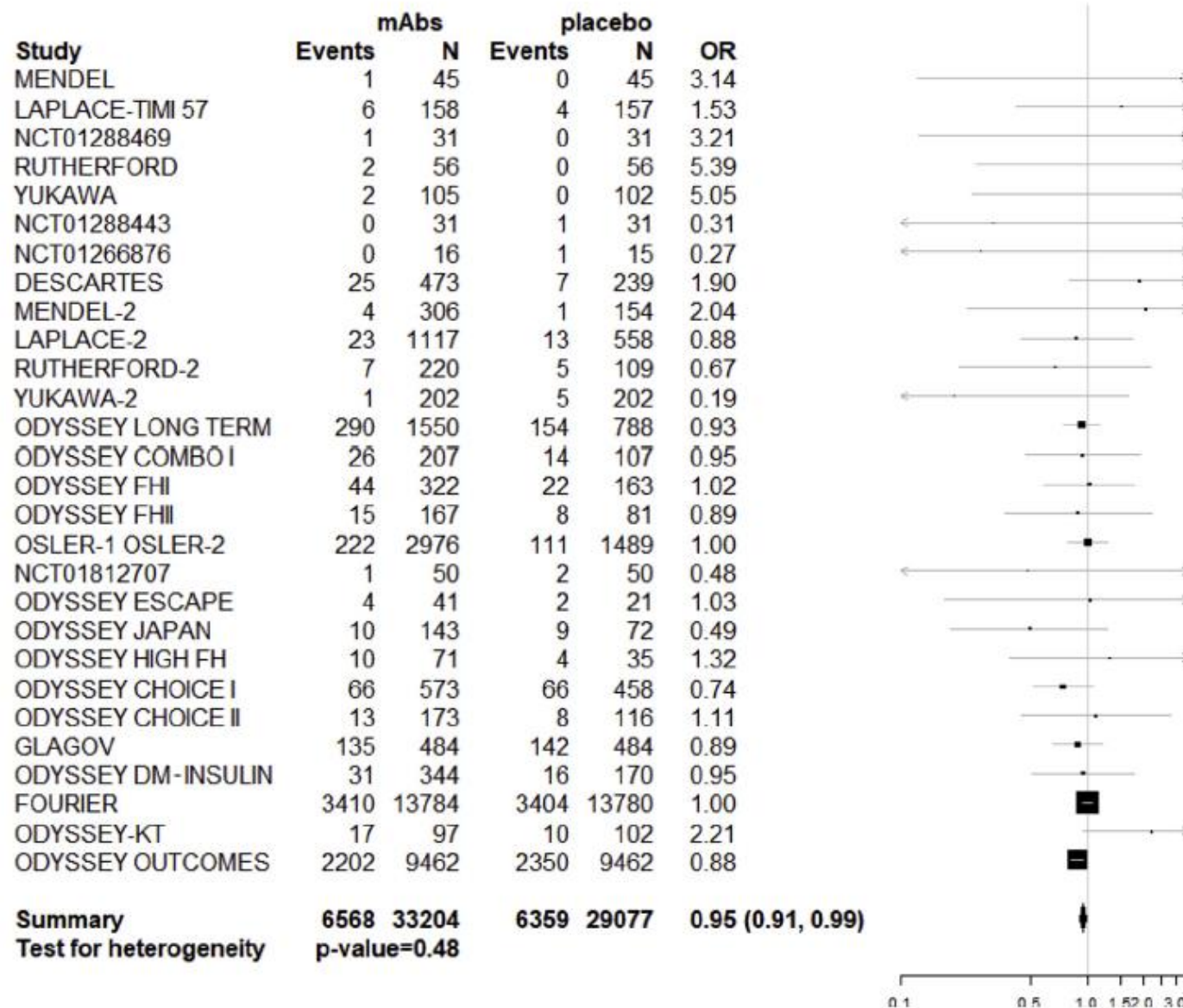


Fig. 5. Effect of monoclonal antibody therapies on serious adverse events. Forrest plot showing the odds ratio (OR) for serious adverse events in patients treated with an anti-PCSK9 mAb or placebo. Marker size is proportional to the study weight.

Bénéfice clinique des anti-PCSK9

- Réduction de 15% du risque d'évènement CV majeur
- Pas d'impact sur la mortalité
 - Effet retardé? (pas de donnée après 3 ans)
 - Impact plus fort sur le risque d'évènement si LDL-C>1g/l (14,9 vs 9,5%) dans *ODYSSEY-outcomes*
- Excellente tolérance

Bénéfice particulier chez les patients avec AOMI

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE



Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease

Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk)

Circulation. 2018;137:338–350. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032235

Marc P. Bonaca, MD, MPH
Patrice Nault, MD
Robert P. Giugliano, MD,
SM
Anthony C. Keech, MD
Armando Lira Pineda, MD
Estella Kanevsky, MS
Julia Kuder, MA
Sabina A. Murphy, MPH
J. Wouter Jukema, MD,
PhD
Basil S. Lewis, MD
Lale Tokgozoglu, MD
Ransi Somaratne, MD
Peter S. Sever, PhD
Terje R. Pedersen, MD
Marc S. Sabatine, MD,
MPH

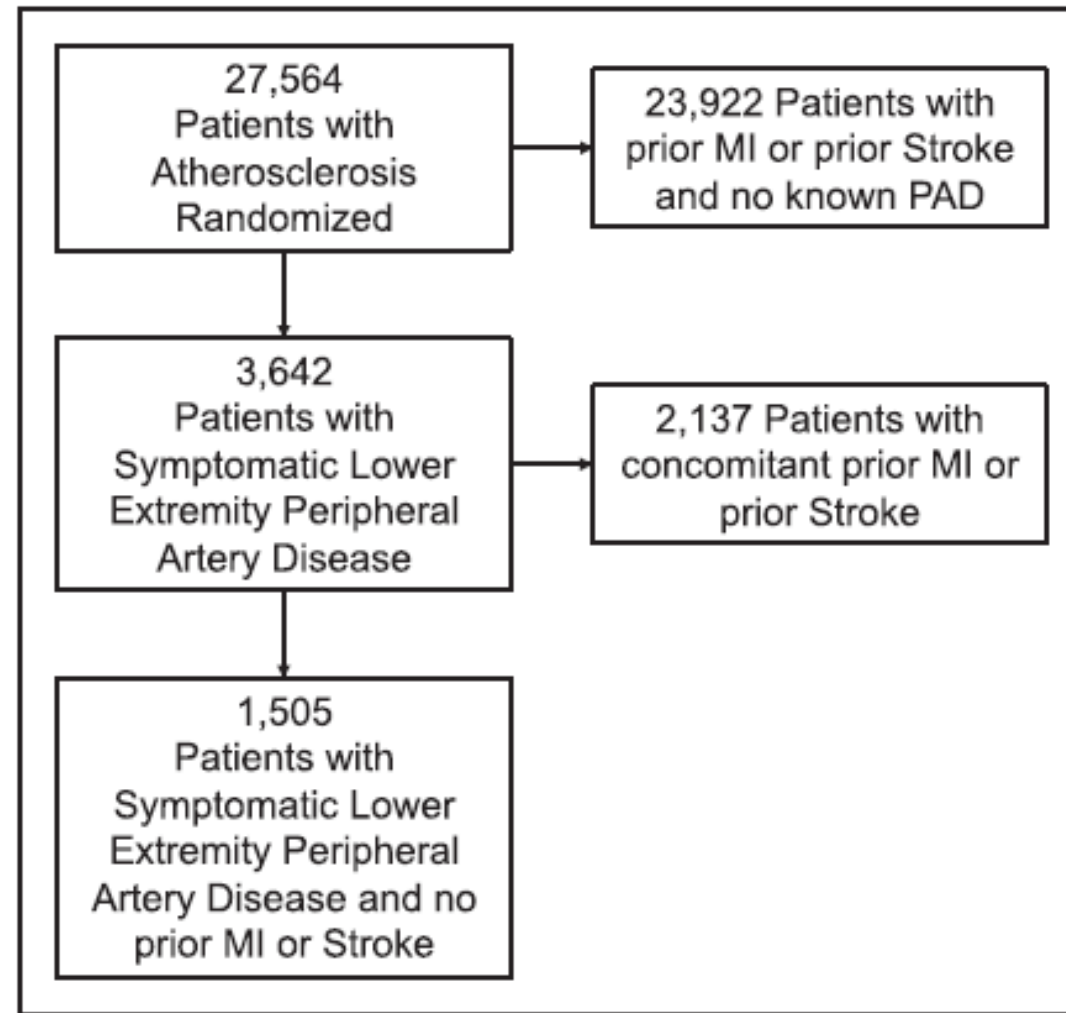
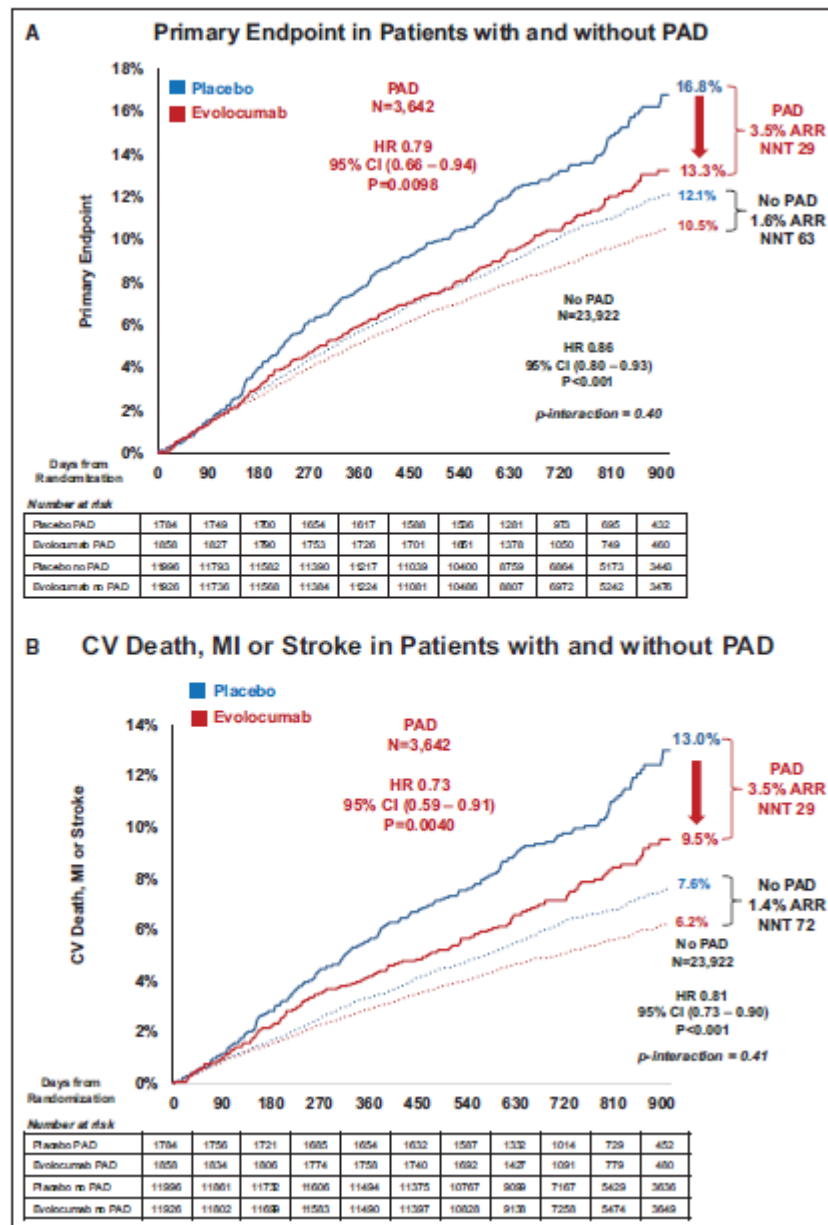
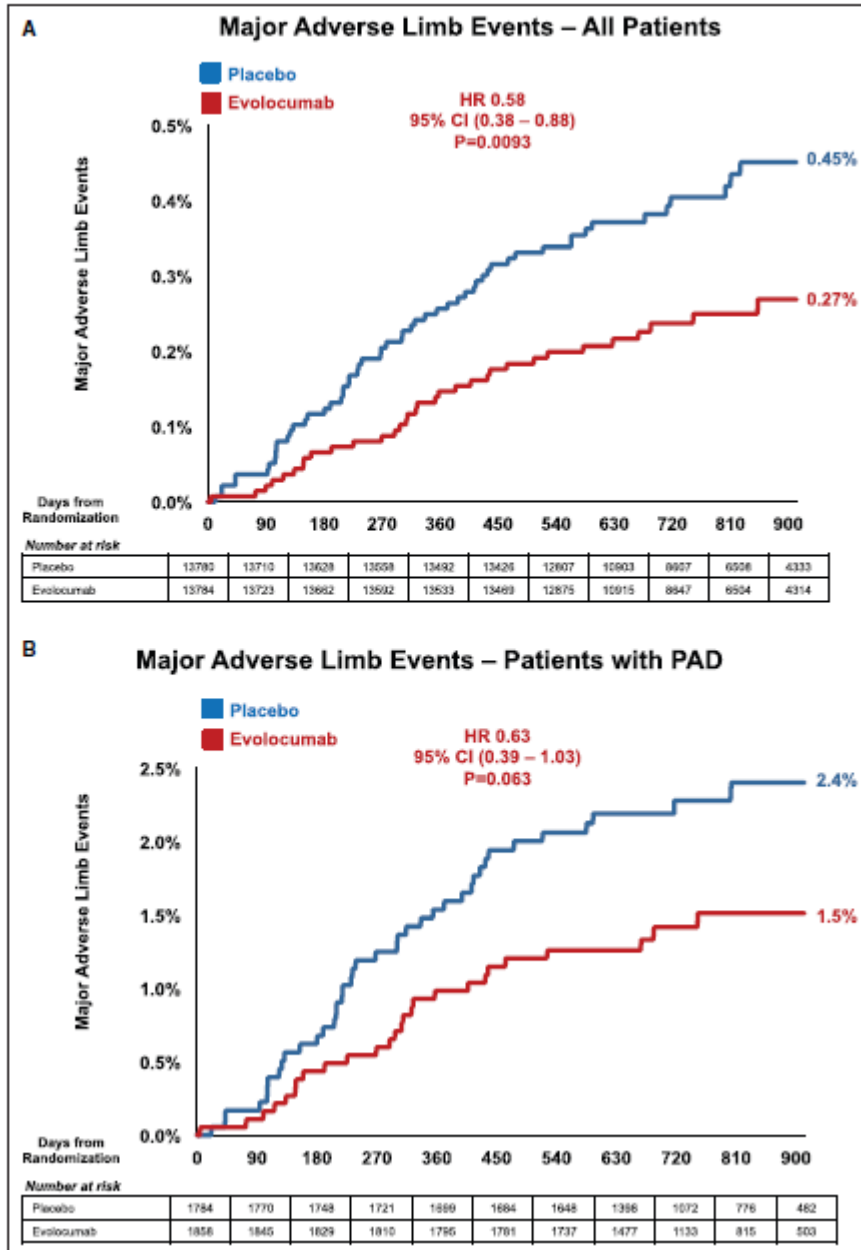


Figure 1. Patients with peripheral artery disease in the FOURIER trial.





Bonaca et al

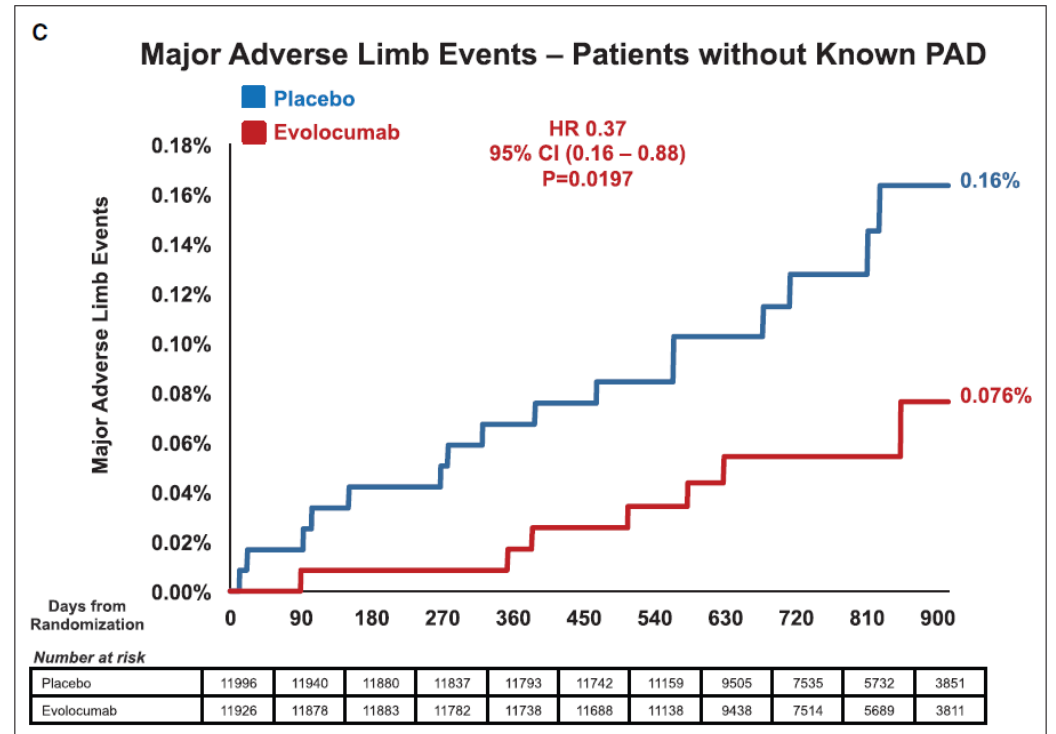


Figure 3. Major adverse limb events.

Achieved LDL-C and Major Adverse Limb Events Overall Population

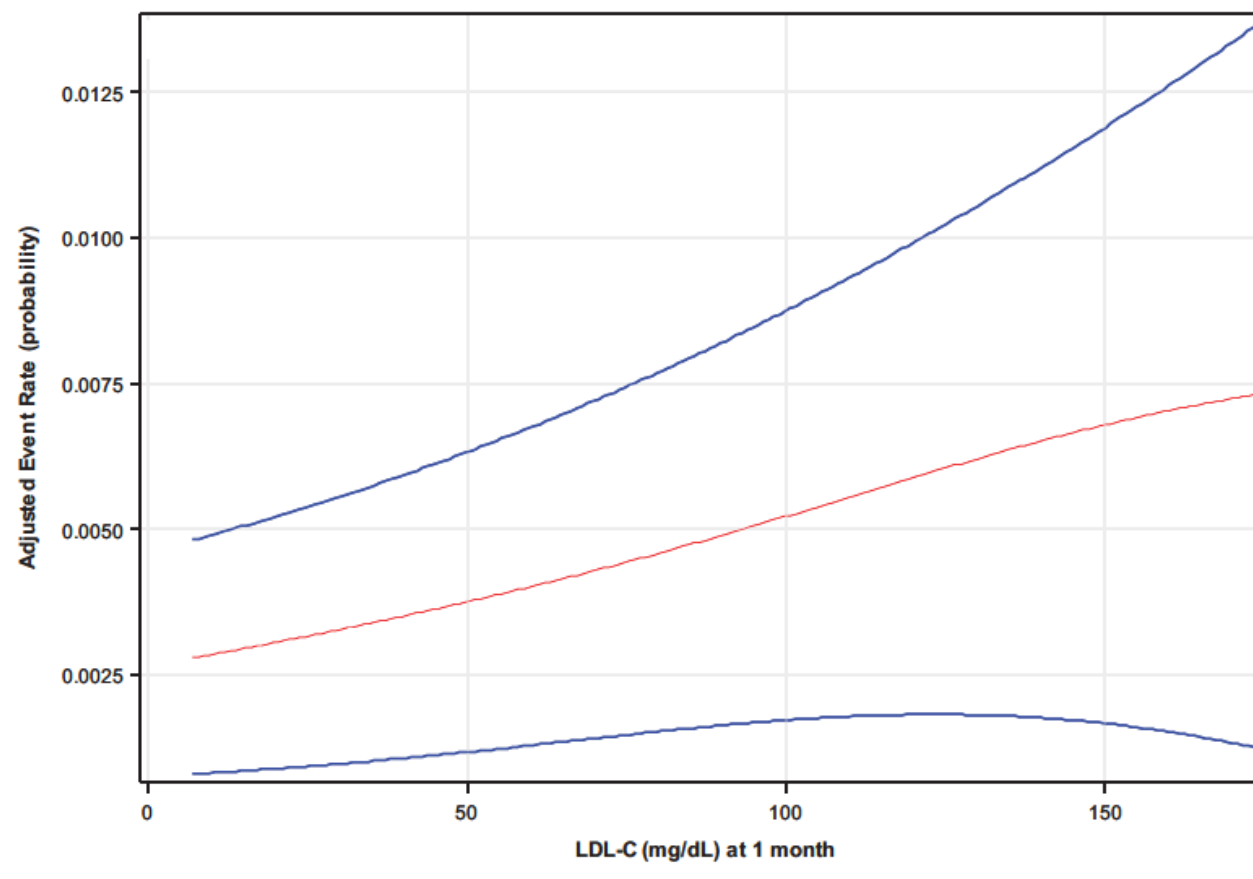


Figure 5. The relationship of achieved LDL-C and major adverse limb events.

Adjusted relationship between achieved LDL-C at 1 month and major adverse limb events (acute limb ischemia, major amputation, or urgent revascularization) in the overall population. $P=0.026$ for the beta coefficient. LDL-C indicates low-density lipoprotein cholesterol.

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Lipoprotein(a), PCSK9 Inhibition, and Cardiovascular Risk
Insights From the FOURIER Trial

Editorial, see p 1493

Michelle L. O'Donoghue, MD, MPH, Sergio Fazio, MD, PhD, Robert P. Giugliano, MD, SM, Erik S.G. Stroes, MD, Estella Kanevsky, MS, Ioanna Gouni-Berthold, MD, KyungAh Im, PhD, Armando Lira Pineda, MD, Scott M. Wasserman, MD, Richard Česka, MD, PhD, Marat V. Ezhov, MD, PhD, J. Wouter Jukema, MD, PhD, Henrik K. Jensen, MD, PhD, S. Lale Tokgözoğlu, MD, François Mach, MD, Kurt Huber, MD, Peter S. Sever, PhD, Anthony C. Keech, MD, Terje R. Pedersen, MD, and Marc S. Sabatine, MD, MPH

réduction de la Lp(a) sous
evolocumab:27%

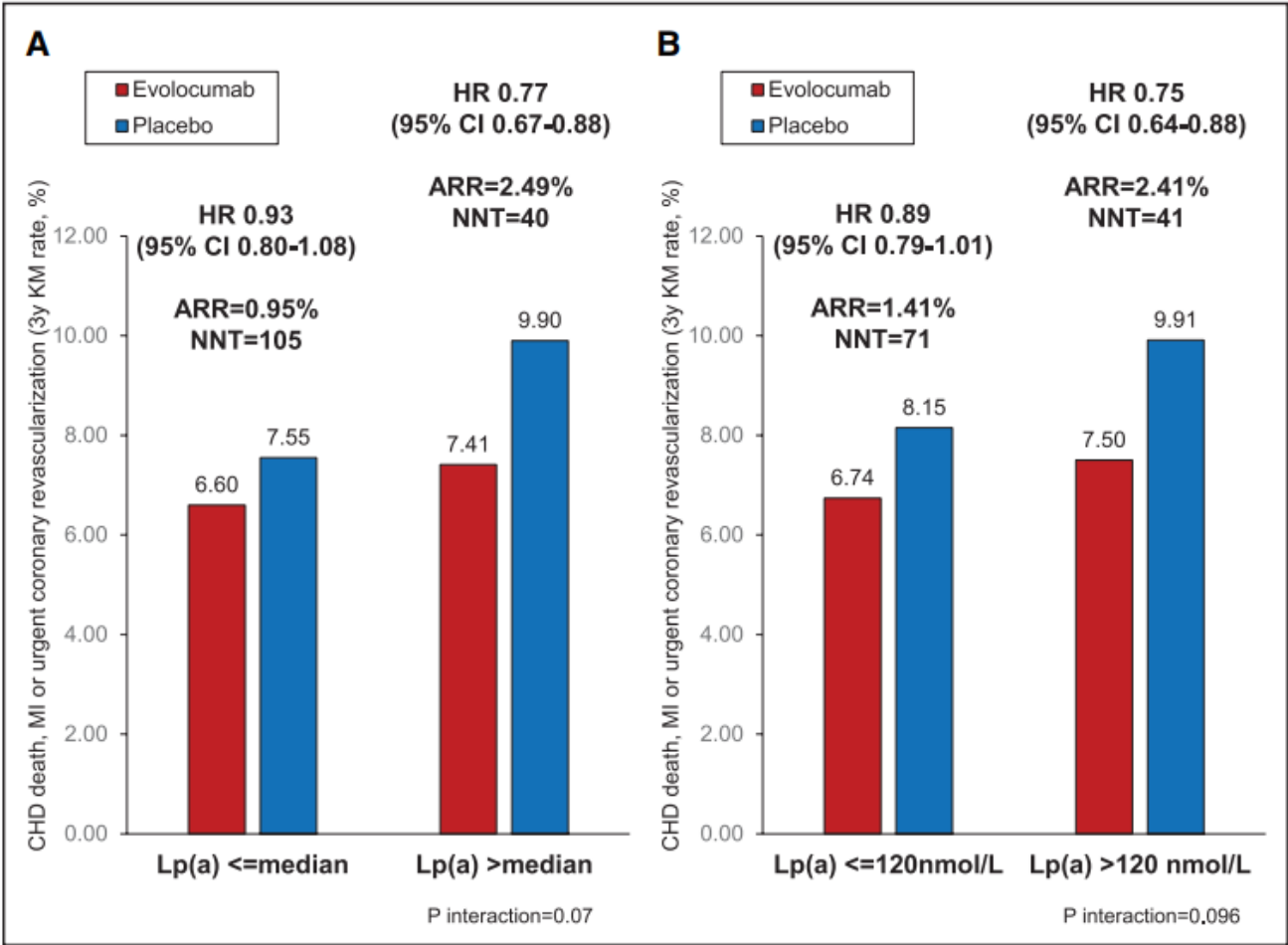


Figure 1. The efficacy of evolocumab by Lp(a) concentration. The efficacy of evolocumab vs placebo stratified by baseline Lp(a) concentration split at the median (**A**) and split at 120 nmol/L (50 mg/dL) for reducing CHD death, MI, or urgent coronary revascularization (**B**). ARR indicates absolute risk reduction; CHD, coronary heart disease; KM, Kaplan–Meier; Lp(a), lipoprotein(a); MI, myocardial infarction; and NNT, number needed to treat.

Rôle de la Lp(a) dans le bénéfice des anti-PCSK9

- Dans FOURIER:
 - réduction de la Lp(a) sous evolocumab: 27%
 - Réduction du risque CV
 - de 23% si Lp(a) > 0,37g/l
 - et de 7% si Lp(a) < 0,37g/l

Circulation

Volume 139, Issue 12, 19 March 2019; Pages 1483-1492
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037184>



ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Lipoprotein(a), PCSK9 Inhibition, and Cardiovascular Risk

Insights From the FOURIER Trial

Editorial, see p 1493

Michelle L. O'Donoghue, MD, MPH, Sergio Fazio, MD, PhD, Robert P. Giugliano, MD, SM, Erik S.G. Stroes, MD, Estella Kanevsky, MS, Ioanna Gouni-Berthold, MD, KyungAh Im, PhD, Armando Lira Pineda, MD, Scott M. Wasserman, MD, Richard Češka, MD, PhD, Marat V. Ezhov, MD, PhD, J. Wouter Jukema, MD, PhD, Henrik K. Jensen, MD, PhD, S. Lale Tokgözoğlu, MD, François Mach, MD, Kurt Huber, MD, Peter S. Sever, PhD, Anthony C. Keech, MD, Terje R. Pedersen, MD, and Marc S. Sabatine, MD, MPH

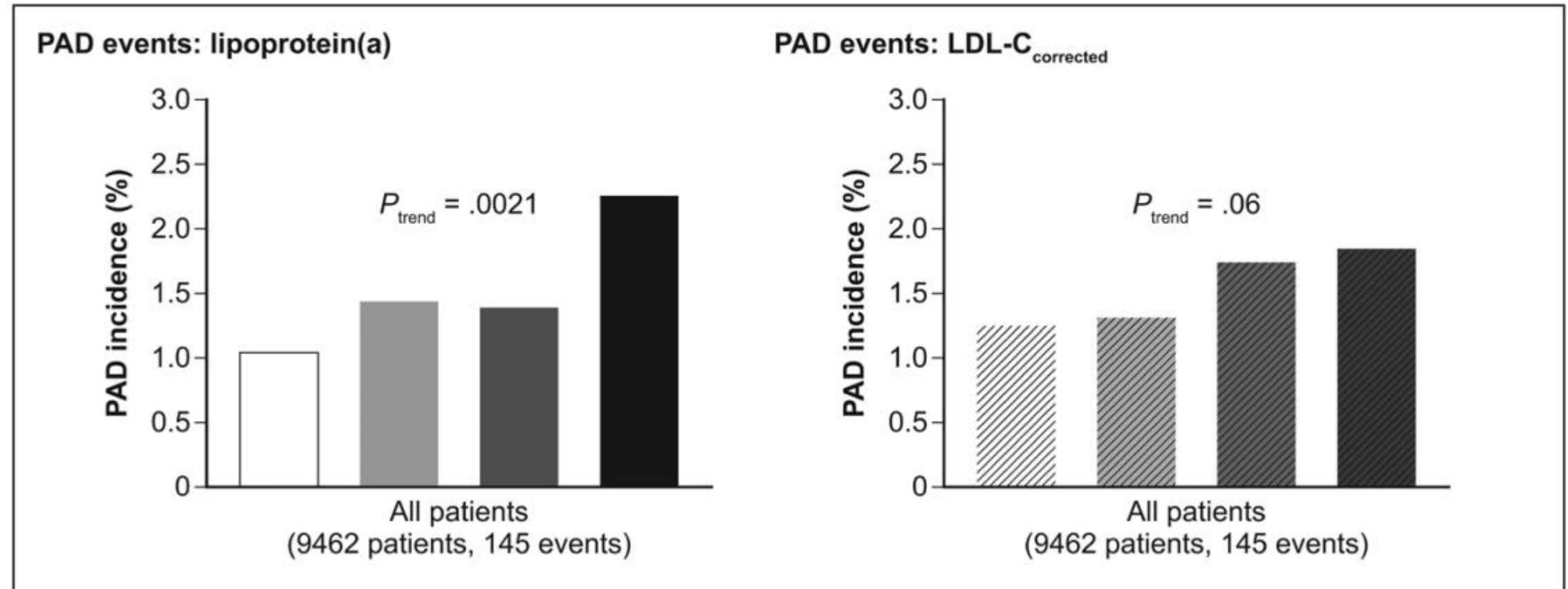
ODYSSEY: risque d'AOMI après SCA et Lp(a)

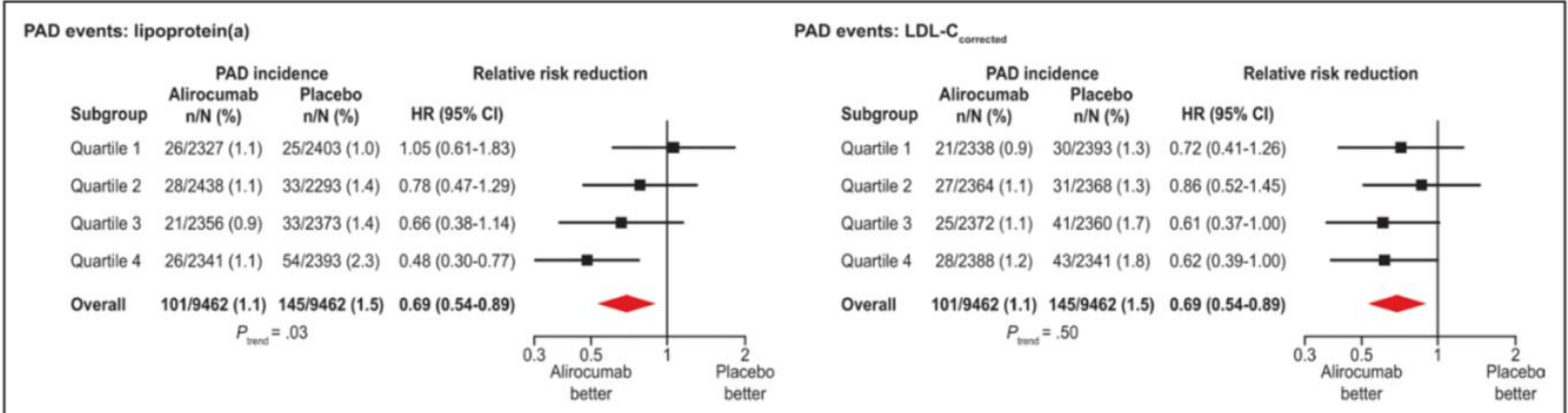
1608 May 19, 2020

Circulation. 2020;141:1608–1617. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046524

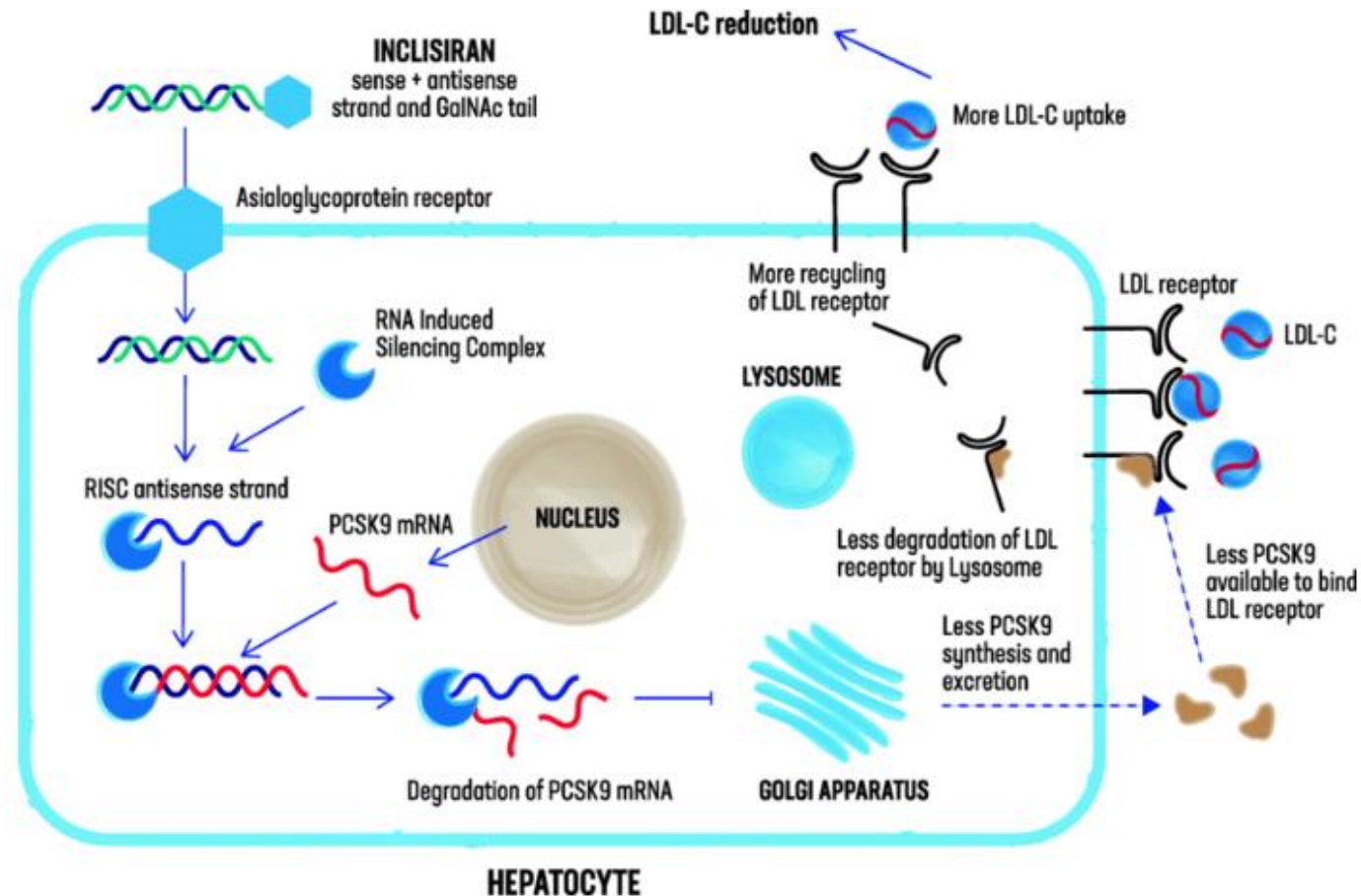
Schwartz et al

Role of Lipoprotein(a) in PAD and VTE After ACS





Autres voies pour inhiber le PCSK9: ARN interférents: inclisiran



1 injection à T0 puis M3 et M6

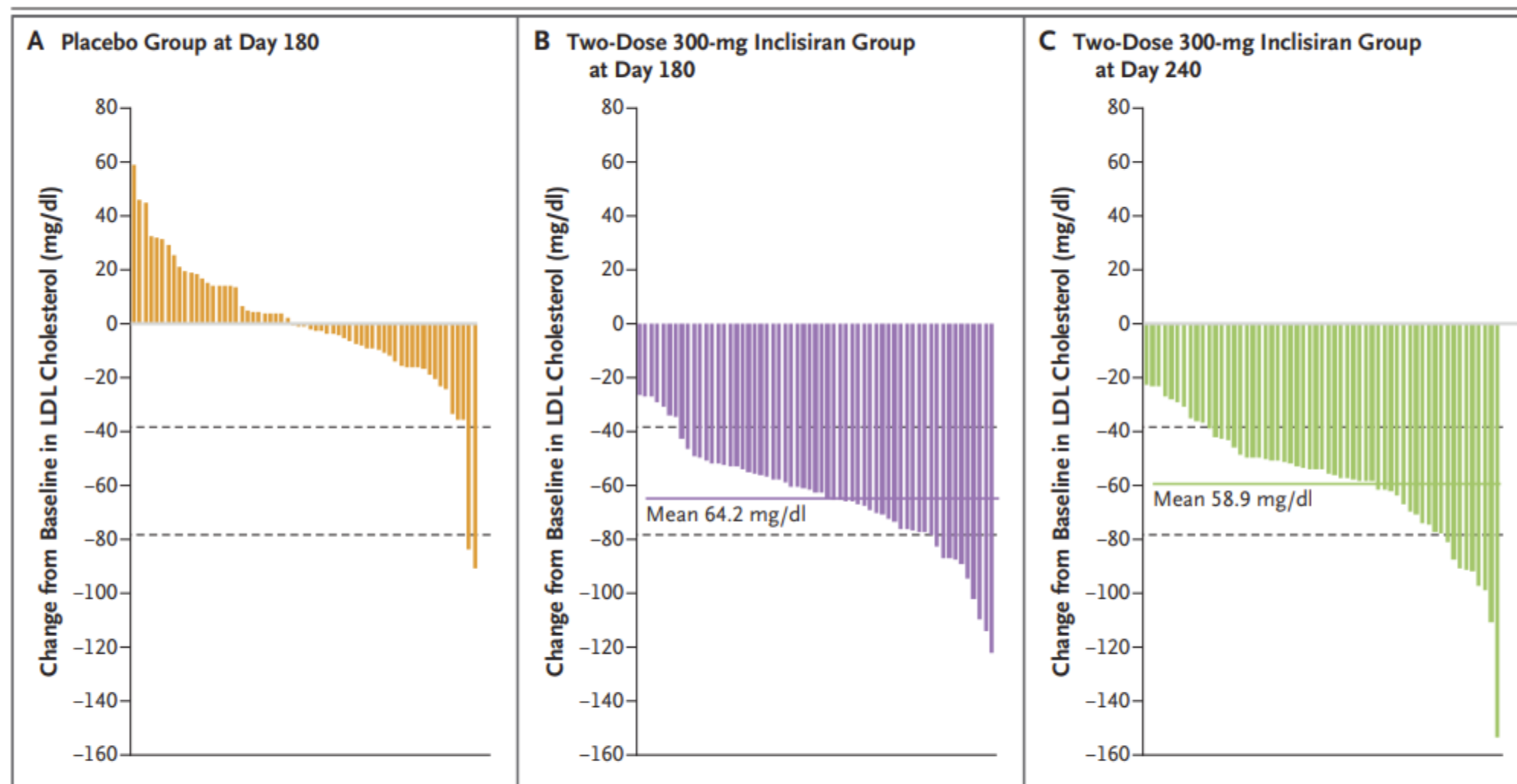


Figure 2. Changes in LDL Cholesterol Levels.

The change in LDL cholesterol level from baseline to day 180 is shown for each patient randomly assigned to the two-dose placebo group (61 patients) (Panel A) and the two-dose 300-mg inclisiran group (59 patients) (Panel B); the changes from baseline to day 240 are also shown for the two-dose 300-mg inclisiran group (59 patients) (Panel C). Dashed lines represent LDL cholesterol reductions of 39 mg per deciliter and 78 mg per deciliter. To convert the values for cholesterol to millimoles per liter, multiply by 0.02586.

Mme B....

- 58 ans, AOMI au stade de claudication d'effort depuis l'âge de 40 ans, actuellement en amélioration sous traitement médical
- Facteurs de risque: tabac sevré, HTA, hypercholestérolémie, surcharge pondérale (76kg pour 168cm)
- Echodoppler: sténose >70% des 2 fémorales superficielles au canal de Hunter, IPS 0,64 à D et 0,68 à G; pression systolique de cheville 80mm Hg D, 85 mm Hg G
- Traitement actuel: aspirine 100mg, telmisartan, diltiazem, levothyrox, pariet, simvastatine 40mg/ ezetimibe 10mg
- LDL-C mesuré 0,96g/l; HDL-C 0,56g/l; TG 2,19g/l; Lp(a) 0,991g/l
- Que faire sur le plan lipidique?
 - **Très haut risque cardiovasculaire car AOMI (+Lp(a) élevée): 0,991g/l inacceptable, prescrire un anti-PCSK9**

Comment prescrire un anti-PCSK9?

- **Demande d'accord préalable**
 - AMELI pro
 - Formulaire papier
- **Posologies**
 - Evolocumab (repatha°): formes 140 ou 420 mg; 1 fois/15 jours ou 1 fois/mois par voie s.c.
 - Alirocumab (praluent°) : formes 75mg ou 150 mg; 1 fois/15 jours ou 1 fois/mois par voie s.c.

Demande d'accord préalable, EVOLUCUMAB - CLASSE DES ANTI-PCSK9

- articles L.315-2, R.315-14, R.315-15, R.315-16, R.163-2 3ème alinéa et R.165-1
dernier alinéa du code de la sécurité sociale -

Volet 1 à adresser
au contrôle médical,
sous enveloppe, à l'attention
de "M. le Médecin-Conseil"

Personne bénéficiaire de la prescription et assuré(e)

Personne bénéficiaire de la prescription (la ligne "nom et prénom" est obligatoirement remplie par le médecin)

nom et prénom

(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))

numéro d'immatriculation

date de naissance

nom et n° du centre de paiement ou de la section
mutualiste (pour les salariés) ou nom et n° de
l'organisme conventionné (pour les non salariés)

Assuré(e) (à remplir si la personne recevant les soins n'est pas l'assuré(e))

nom et prénom

(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))

numéro d'immatriculation

Adresse de l'assuré(e)

Médicament prescrit

☐ Repatha 140 mg®

☐ Repatha 420 mg®

☐ Autre, préciser.....

Posologie

☐ 1 fois toutes les 2 semaines

☐ 1 fois par mois

☐ Autre, préciser.....

Durée du traitement :

Conditions de prescription

Conditions de prise en charge du médicament : soins en rapport avec une ALD : ☐ OUI ☐ NON

Type de prescription du traitement

☐ Instauration du traitement

☐ Renouvellement (dans ce cas aller directement à la partie renouvellement)

Instauration du traitement

■ Pathologies :

☐ Hypercholestérolémie familiale homozygote

☐ Hypercholestérolémie familiale hétérozygote

☐ Hypercholestérolémie primaire

☐ Hypercholestérolémie secondaire

☐ Dyslipidémie mixte

■ Antécédents cardiovasculaires :

☐ Infarctus du myocarde

☐ AVC non hémorragique

☐ AOMI Symptomatique

☐ Aucun de ces antécédents

■ Traitements hypolipémiants médicamenteux en cours (plusieurs cases possibles) :

☐ Atorvastatine

☐ Fluvastatine

☐ Pravastatine

☐ Rosuvastatine

☐ Simvastatine

☐ Ezétimibe

☐ Cholestyramine

■ La statine est-elle prescrite à dose maximale tolérée ?

☐ OUI

☐ NON

■ Le patient relève-t-il d'une prise en charge par LDL-apbérèse ?

☐ OUI

☐ NON

■ Le taux de LDL-cholestérol du patient est-il contrôlé par les traitements hypolipémiants ?

☐ OUI

☐ NON

Préciser le dernier taux connu de LDL-cholestérol

g/L

ou

mmol/L

Evolocumab est-il prescrit en association aux traitements hypolipémiants médicamenteux en cours ? ☐ OUI ☐ NON

Demande d'accord préalable, ALIROCUMAB - CLASSE DES ANTI-PCSK9

- articles L.315-2, R.315-14, R.315-15, R.315-16, R.163-2 3ème alinéa et R.165-1
dernier alinéa du code de la sécurité sociale -

Volet 1 à adresser
au contrôle médical,
sous enveloppe, à l'attention
de "M. le Médecin-Conseil"

Personne bénéficiaire de la prescription et assurée(e)

Personne bénéficiaire de la prescription (la ligne "nom et prénom" est obligatoirement remplie par le médecin)

nom et prénom

(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))

numéro d'immatriculation

date de naissance

nom et n° du centre de paiement ou de la section
mutualiste (pour les salariés) ou nom et n° de
l'organisme conventionné (pour les non salariés)

Assurée(a) (à remplir si la personne recevant les soins n'est pas l'assurée(e))

nom et prénom

(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))

numéro d'immatriculation

Adresse de l'assurée(e)

Médicament prescrit

☐ Praluent 75 mg®

☐ Praluent 150 mg®

☐ Autre, préciser.....

Posologie

Dose injectée : ☐ 75 mg

☐ 150 mg

☐ 2 x 150 mg

☐ Autre, préciser.....

Rythme d'injection : ☐ 1 fois toutes les 2 semaines

☐ 1 fois toutes les 4 semaines

☐ Autre, préciser.....

Durée du traitement :

Conditions de prescription

Conditions de prise en charge du médicament : soins en rapport avec une ALD : ☐ OUI ☐ NON

Type de prescription du traitement

☐ Instauration du traitement

☐ Renouvellement (dans ce cas aller directement à la partie renouvellement)

Instauration de traitement

■ Pathologies :

☐ Hypercholestérolémie familiale hétérozygote

☐ Syndrome coronarien aigu récent

■ Traitements hypolipémiants médicamenteux en cours (plusieurs cases possibles) :

☐ Atorvastatine

☐ Fluvastatine

☐ Pravastatine

☐ Rosuvastatine

☐ Simvastatine

☐ Ezétimibe

☐ Cholestyramine

■ La statine est-elle prescrite à dose maximale tolérée ?

☐ OUI

☐ NON

■ Le patient relève-t-il d'une prise en charge par LDL-apbérèse ?

☐ OUI

☐ NON

■ Le taux de LDL-cholestérol du patient est-il contrôlé par les traitements hypolipémiants ?

☐ OUI

☐ NON

Préciser le dernier taux connu de LDL-cholestérol

g/L

ou

mmol/L

Evolocumab est-il prescrit en association aux traitements hypolipémiants médicamenteux en cours ? ☐ OUI ☐ NON

Conclusions

- Les anti-PCSK9 réduisent le LDL-C de 60% sans effet secondaire majeur
- Ils réduisent de 15% le risque d'évènement CV
- Ils sont efficaces pour réduire le risque CV en prévention secondaire
- Ils semblent apporter plus de bénéfices chez les patients avec AOMI
- Ils réduisent le risque d'évènements artériels périphériques chez les patients avec antécédent CV
- Ils réduisent particulièrement le risque d'évènement artériel périphérique chez les patients avec Lp(a) élevée
- L'impact sur la mortalité cardiovasculaire semble moins net pour le moment