

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

Sommaire du rapport d'examen clinique (reconsidération)

ÉVOLOCUMAB (REPATHA)

(Amgen Canada)

Indication : Comme traitement d'appoint au régime alimentaire et à une statine à la dose maximale tolérée chez l'adulte atteint d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFhé) ou d'une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse cliniquement manifeste (MCVACM) lorsqu'il y a lieu d'abaisser davantage le taux de cholestérol des lipoprotéines de faible densité (C-LDL).

Gamme de services :	Programme commun d'évaluation des médicaments
Version :	Finale (passages caviardés)
Date de publication :	Décembre 2017
Longueur du rapport :	10 pages

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la *Loi sur le droit d'auteur* du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux *Common Drug Review Confidentiality Guidelines*.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

Médicament	Évolocumab (Repatha).
Indication	Comme traitement d'appoint au régime alimentaire et à une statine à la dose maximale tolérée chez l'adulte atteint d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFh _e) ou d'une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse cliniquement manifestement (MCVACM) lorsqu'il y a lieu d'abaisser davantage le taux de cholestérol des lipoprotéines de faible densité (C-LDL).
Demande de remboursement	En appoint au régime alimentaire et à une statine à la dose maximale tolérée dans le traitement de l'adulte atteint d'une MCVACM lorsqu'il y a lieu d'abaisser davantage le taux de C-LDL.
Forme pharmaceutique	Solution destinée à l'injection sous-cutanée
Date de l'avis de conformité	Le 10 septembre 2015
Fabricant	Amgen Canada

Sommaire

Introduction

L'hypercholestérolémie primaire est un facteur de risque important de divers accidents cardiovasculaires (CV), notamment l'infarctus du myocarde (IM), l'accident vasculaire cérébral (AVC) et le décès dû à une maladie cardiovasculaire (MCV). Deux affections principales accroissent le risque de survenue d'un accident CV, soit l'hypercholestérolémie familiale (la forme hétérozygote touche un Canadien sur 500, la forme homozygote, un Canadien sur 1 000 000)^{1,2} et la maladie cardiovasculaire athéroscléreuse cliniquement manifeste (MCVACM)³.

Des modifications du régime alimentaire et du style de vie sont les premières interventions recommandées aux patients pour qui la pharmacothérapie n'est pas essentielle³. Depuis un bon nombre d'années, les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (les statines) sont les médicaments de première intention dans cette indication. La Société canadienne de cardiologie propose comme objectif un taux de cholestérol des lipoprotéines de faible densité (C-LDL) < 2,0 mmol/l ou une réduction de 50 % du taux de C-LDL, et un objectif plus strict d'un taux < 1,8 mmol/l en cas de syndrome coronarien aigu récent et de coronaropathie établie³. L'usage des statines est limité principalement par l'apparition de myalgie, problème de tolérance relativement courant, qui peut évoluer en myosite chez quelques patients, voire en rhabdomyolyse dans de rares cas. Après la statine, le médicament le plus couramment utilisé est l'ézétimibe, inhibiteur de l'absorption du cholestérol, qui est en général combiné à la statine plutôt qu'utilisé seul³.

L'évolocumab est un anticorps monoclonal entièrement humain dirigé contre la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9). Cette dernière est une enzyme qui participe à la dégradation des récepteurs du C-LDL. Elle facilite l'internalisation et la dégradation des récepteurs du C-LDL; donc, l'inhibition de la PCSK9 se traduirait par une augmentation des récepteurs du C-LDL, ce qui mobilise les lipoprotéines de basse densité pour les éliminer de la circulation. L'évolocumab s'administre en injection sous-cutanée à

raison de 420 mg une fois par mois ou de 140 mg deux fois par mois. Il est indiqué en tant que traitement d'appoint au régime alimentaire et à une statine à la dose maximale tolérée chez l'adulte atteint d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFh^é) ou d'une MCVACM lorsqu'il y a lieu d'abaisser davantage le taux de C-LDL.

En février 2016, le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS a recommandé d'inscrire l'évolocumab sur la liste des médicaments assurés pour le patient atteint d'HFh^é lorsqu'il y a lieu d'abaisser davantage le taux de C-LDL conformément à l'indication autorisée par Santé Canada. Pour ce qui est de la MCVACM, le Comité a recommandé de ne pas inscrire l'évolocumab sur la liste des médicaments assurés. Les motifs de cette décision sont la brièveté des études cliniques qui limite la possibilité d'évaluer le bénéfice clinique du médicament dans la réduction des événements cliniques et l'insuffisance des données probantes cliniques, en particulier pour les patients ayant subi déjà un accident CV, étant donné que le fabricant avait demandé d'inscrire le médicament pour les patients à haut risque avec antécédents d'évènement CV⁴. La présente reconsidération a pour objet l'indication de la MCVACM; elle s'appuie sur deux nouvelles études : l'étude Global Assessment of Plaque Regression with PCSK9 Antibody as Measured by Intravascular Ultrasound (GLAGOV) et l'essai clinique récemment terminé Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk (FOURIER). L'essai clinique FOURIER ne figure pas dans le dossier de demande de reconsidération du fabricant, mais ses résultats ont été publiés dernièrement et l'étude est conforme aux critères d'inclusion déterminés pour les besoins de la revue systématique⁵. De plus, le fabricant a soumis les données d'une analyse rétrospective du sous-groupe de patients atteints d'une MCVACM de l'étude LDL-C Assessment with PCSK9 Monoclonal Antibody Inhibition Combined with Statin Therapy (LAPLACE-2) et des essais cliniques Open-Label Study of Long-Term Evaluation Against LDL Cholesterol (OSLER-2), ainsi qu'une métaanalyse en réseau (MR) comparant l'évolocumab à l'alirocumab et à l'ézétimibe chez des patients traités par une statine⁵. Avec son effectif nombreux (27 564 patients), sa grande proportion de patients aux prises avec une MCVA établie (81 % des patients ont subi un IM par le passé) et les événements cliniques comme principal critère d'évaluation, l'essai clinique FOURIER représente l'élément le plus important de la reconsidération du médicament dans cette indication.

Le présent sommaire rend compte de la revue systématique entreprise pour examiner les effets bénéfiques et les effets néfastes de l'évolocumab comme traitement d'appoint au régime alimentaire et à une statine à la dose maximale tolérée chez l'adulte atteint d'HFh^é ou de MCVACM lorsqu'il y a lieu d'abaisser davantage le taux de C-LDL. Le rapport de cette revue systématique est en fait une mise à jour de l'examen antérieur de l'évolocumab dans cette indication par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM). La différence entre le protocole du présent examen et celui de l'examen antérieur réside dans l'élimination des statines de la liste des comparateurs et l'ajout de l'alirocumab à cette liste. Cette modification est compatible avec l'indication pour l'évolocumab et ses comparateurs appropriés.

Résultats et interprétation

Études retenues

Deux essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) à double insu, les deux comparant l'évolocumab au placebo chez des patients atteints d'une MCVA dont le taux de C-LDL est toujours supérieur à l'objectif fixé en dépit d'un traitement par une statine à la dose

maximale tolérée, satisfont les critères d'inclusion déterminés pour les besoins de la revue systématique. Pour être admis à l'essai clinique FOURIER, les patients devaient présenter une MCVA cliniquement manifeste (IM ou AVC antérieur, ou artériopathie périphérique symptomatique). À ce propos, 81 % des 27 546 participants de l'essai ont subi déjà un IM, alors que c'est le cas de 35 % des 970 patients de l'étude GLAGOV. Le déroulement de l'essai clinique FOURIER est fonction des événements, les participants traités par une statine à une dose stable sont répartis de manière aléatoire selon un rapport de 1:1 dans les groupes de l'évolocumab et du placebo, et la durée médiane du suivi est de 26 mois. Les participants de l'étude GLAGOV, traités eux aussi par une statine à une dose stable, sont répartis au hasard dans les groupes de l'évolocumab et du placebo durant une période de 78 semaines. Les critères d'évaluation principal et secondaire de l'essai clinique FOURIER ont trait à divers événements CV, le principal étant un regroupement d'événements CV majeurs (mortalité CV, IM, AVC, hospitalisation pour cause d'angine instable et revascularisation coronarienne), tandis que le principal critère d'évaluation secondaire est un critère composite englobant les décès d'origine CV, l'IM et l'AVC. La mortalité toutes causes confondues, des éléments des critères composites et d'autres résultats composites, notamment la mortalité CV, l'hospitalisation pour cause d'aggravation de l'insuffisance cardiaque, l'AVC ischémique mortel ou non mortel et l'accident ischémique transitoire, sont des critères d'évaluation secondaires. Dans l'étude GLAGOV, le principal critère d'évaluation est la variation en pourcentage du volume athéromateux dans la période de 78 semaines; les critères d'évaluation secondaires comprennent la variation nominale du volume athéromateux total à la semaine 78 ou les patients chez qui l'on observe une régression de la plaque en 78 semaines.

Les principaux aspects problématiques pour ce qui est de l'évaluation critique de l'étude GLAGOV sont l'absence de différence minimale d'importance clinique pour le principal critère d'évaluation, ce qui complique la mise en contexte clinique de l'importance de la réduction d'un pour cent du volume athéromateux et le fait que l'étude n'a pas la puissance statistique suffisante pour évaluer des résultats cliniques comme la mortalité et la mortalité ou la morbidité CV. L'essai clinique FOURIER a la puissance suffisante pour évaluer les résultats cliniques et son effectif est suffisamment nombreux pour qu'il puisse évaluer des effets néfastes peu fréquents tels les événements neurocognitifs. Ni l'un ni l'autre des essais ne sont suffisamment longs pour évaluer l'innocuité à long terme, alors que la PCSK9 constitue une nouvelle cible pharmacologique.

Efficacité

L'évolocumab se révèle supérieur au placebo du point de vue du critère d'évaluation principal et du critère d'évaluation secondaire (critère composite englobant les décès CV, l'IM et l'AVC) dans l'essai clinique FOURIER. Comme le déroulement de cet essai clinique est dicté par les événements et que les incidents qu'englobe le critère d'évaluation se sont produits en nombre déterminé plus tôt que prévu, l'essai clinique s'est terminé après un suivi médian de 26 mois. Quant à la proportion de participants subissant un incident précisé dans le critère d'évaluation principal, elle est de 9,8 % dans le groupe de l'évolocumab et de 11,3 % dans le groupe du placebo; la différence entre les groupes est statistiquement significative (rapport des risques instantanés [RRI] de 0,85, intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,79 à 0,92; $P < 0,001$). La proportion de patients subissant un événement compris dans le critère d'évaluation secondaire (décès CV, IM ou AVC) est plus faible avec l'évolocumab qu'avec le placebo (5,9 % versus 7,4 %); la différence est statistiquement significative (RRI de 0,80, IC à 95 % de 0,73 à 0,88; $P < 0,001$). Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre l'évolocumab et le placebo pour ce qui est

de la mortalité toutes causes confondues (3,2 % versus 3,1 %) ou de la mortalité CV (1,8 % versus 1,7 %). D'après les commentaires transmis au PCEM, il ne fait aucun doute que les événements cliniques, surtout l'IM et l'AVC, sont importants pour les patients atteints d'une MCVA; ces événements, en particulier l'IM, sont à l'origine des résultats sur l'efficacité en fonction du principal critère composite d'évaluation et du critère composite d'évaluation secondaire. Quant aux événements compris dans les critères d'évaluation secondaires où la proportion de patients subissant un incident est moindre avec l'évolocumab qu'avec le placebo, mentionnons l'IM (3,4 % versus 4,6 %, RRI de 0,73, IC à 95 % de 0,65 à 0,82; $P < 0,001$), l'AVC (1,5 % versus 1,9 %, RRI de 0,79, IC à 95 % de 0,66 à 0,95; $P = 0,01$), la revascularisation coronarienne (5,5 % versus 7,0 %; RRI de 0,78, IC à 95 % de 0,71 à 0,86; $P < 0,001$) et le résultat composite de l'AVC ischémique et de l'accident ischémique transitoire (1,7 % versus 2,1 %, RRI de 0,77, IC à 95 % de 0,65 à 0,92; $P = 0,003$). Toutefois, selon la séquence d'analyse statistique hiérarchique, aucun de ces aspects n'aurait dû être analysé; ces analyses devraient donc être considérées comme étant de nature exploratoire.

L'essai clinique FOURIER pallie deux limites importantes notées par le PCEM lors du premier examen en ayant recruté des patients atteints d'une MCVA établie et en ayant la puissance suffisante pour évaluer des résultats cliniques importants comme la mortalité toutes causes confondues, la mortalité CV et la morbidité. L'essai ne démontre pas de bénéfice statistiquement significatif de l'évolocumab par rapport au placebo pour ce qui est de la mortalité toutes causes confondues ou de la mortalité CV; toutefois, des données probantes illustrent la supériorité de l'évolocumab sur le placebo en ce qui a trait aux événements CV majeurs et sous l'angle du critère composite secondaire englobant les décès CV, l'IM et l'AVC. L'effet thérapeutique sous ces aspects, bien que statistiquement significatif, est de petite ampleur (différence absolue entre les groupes de 1,5 %); l'importance clinique de cette différence minimale est discutable. Il n'y a pas de signe d'hétérogénéité sur le plan de l'effet du traitement dans les analyses par sous-groupes de l'essai clinique FOURIER, ce qui donne à penser qu'il sera difficile de cerner les patients pour qui le traitement par l'évolocumab sera le plus bénéfique. Il n'y a toujours pas de données probantes issues de comparaisons directes entre l'évolocumab et l'alirocumab, le seul autre inhibiteur de la PCSK9 commercialisé au Canada.

Le fabricant appuie sa demande de reconsidération sur une métaanalyse en réseau de Toth et ses collègues comparant l'évolocumab à l'alirocumab, à l'ézétimibe et au placebo chez des patients atteints d'hypercholestérolémie, familiale ou non, qui sont candidats au traitement par l'évolocumab ou un autre hypolipidémiant en appoint à une statine (voir l'annexe 7)⁶. L'évolocumab abaisse le taux de C-LDL dans une plus grande mesure que ne le font les comparateurs; par exemple, au suivi de 12 semaines ou après, l'évolocumab produit une réduction moyenne en pourcentage de -19,65 % (IC à 95 % de -26,62 à -12,94) comparativement à l'alirocumab à la dose de 75 mg toutes les deux semaines, de -13,08 % (IC à 95 % de -21,44 à -5,13) comparativement à l'alirocumab à raison de 150 mg toutes les deux semaines, de -45,97 % (IC à 95 % de -52,88 à -39,21) comparativement à l'ézétimibe et de -73,56 % en moyenne (IC à 95 % de -78,67 à -65,87) comparativement au placebo. Selon ces résultats, la réponse au placebo paraît inhabituellement importante, d'où la question peut-être de savoir s'il est possible de généraliser les constatations. D'autres aspects limitent la portée de la métaanalyse en réseau, dont le fait qu'elle soit axée sur des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale plutôt que sur des patients atteints d'une MCVA; elle exclurait ainsi les patients qui composent la population dont il est question dans la présente reconsidération. La métaanalyse en réseau passe outre les résultats des essais cliniques FOURIER

et GLAGOV et ne comporte pas de comparaisons d'évènements cliniques ni de risque d'effets néfastes. Par conséquent, l'on ne sait pas quel bénéfice clinique apporte la baisse additionnelle du taux de C-LDL par l'évolocumab, ni si ce bénéfice s'accompagne d'un risque accru d'effets indésirables. Une telle analyse comporte certaines importantes limites; cependant, les résultats suscitent l'hypothèse selon laquelle la diminution du taux de C-LDL qu'amènent les inhibiteurs de la PCSK9 pourrait varier d'un inhibiteur à un autre.

Effets néfastes

Dans l'essai clinique FOURIER, la proportion de patients ayant subi un incident indésirable est la même dans les deux groupes (77,4 %) après un suivi médian de 26 mois. Au terme de 78 semaines dans l'essai clinique GLAGOV, 76,9 % des patients traités par l'évolocumab et 79,8 % des patients ayant reçu le placebo ont connu un incident indésirable. Dans l'essai clinique FOURIER, la proportion de patients ayant subi un incident indésirable grave est semblable dans le groupe de l'évolocumab (24,8 %) et dans le groupe du placebo (24,7 %). Dans l'essai clinique GLAGOV, [REDACTED] des patients traités par l'évolocumab et [REDACTED] des patients ayant pris le placebo ont subi un incident indésirable grave. Dans cet essai, les incidents indésirables les plus graves sont [REDACTED], qui sont le lot de [REDACTED] des patients traités par l'évolocumab et de [REDACTED] des patients ayant pris le placebo.

Dans l'étude GLAGOV, 3,3 % des patients traités par l'évolocumab et 2,3 % des patients du groupe du placebo se sont retirés pour cause d'effets indésirables.

Dans l'essai clinique FOURIER, les effets néfastes notables observés après un suivi médian de 26 mois dans le groupe de l'évolocumab comparativement au groupe du placebo vont comme suit : les troubles neurocognitifs (1,6 % versus 1,5 %), les réactions allergiques (3,1 % versus 2,9 %), les effets indésirables musculaires (5,0 % versus 4,8 %) et la rhabdomyolyse (0,1 % dans chaque groupe). La proportion de patients manifestant une réaction au point d'injection est de 2,1 % dans le groupe de l'évolocumab et de 1,6 % dans le groupe du placebo. Les nouveaux cas de diabète selon le comité d'arbitrage sont de 8,1 % des patients traités par l'évolocumab et de 7,7 % des patients ayant reçu un placebo.

Pour ce qui est de l'une des principales préoccupations en matière d'innocuité des inhibiteurs de la PCSK9, les constatations de l'essai clinique FOURIER font voir qu'il n'y a pas de risque accru d'évènements neurocognitifs avec l'évolocumab dans une période de suivi médiane de 26 mois. Depuis le premier examen du PCEM, une autre préoccupation a été soulevée, celle de la formation d'anticorps neutralisants. Depuis le retrait récent du bococizumab en raison de l'incidence très élevée d'anticorps neutralisants, cette question fait l'objet d'un intérêt accru au sujet de cette classe de médicaments. Ni dans l'essai clinique FOURIER ni dans l'essai clinique GALGOV n'a-t-on décelé d'anticorps neutralisants. La durée du suivi dans l'essai clinique FOURIER est plus courte que prévu (période médiane de 26 mois plutôt que cinq ans); nous ne disposons donc pas de données sur l'innocuité du médicament à long terme.

Conclusion

L'essai clinique FOURIER vient combler deux lacunes importantes de l'information transmise au PCEM lors du premier examen du médicament en recrutant des patients atteints d'une MCVa établie et en évaluant des résultats cliniques. L'essai démontre la supériorité de l'évolocumab sur le placebo du point de vue du principal critère composite

d'évaluation et du critère d'évaluation composite secondaire englobant le décès d'origine CV, l'IM et l'AVC, résultat important dans la perspective de l'évaluation des technologies de la santé. L'effet thérapeutique est de petite ampleur pour chacun de ces indicateurs de résultat, la différence absolue entre l'évolocumab et le placebo étant de 1,5 % et le rapport des risques instantanés étant de 0,85 (IC à 95 % de 0,79 à 0,92; $P < 0,001$) pour le principal critère d'évaluation et de 0,80 (IC à 95 % de 0,73 à 0,88; $P < 0,001$) pour le critère d'évaluation secondaire. L'importance clinique de cette différence est incertaine.

L'effet thérapeutique semble tenir en grande partie à l'atténuation du risque d'IM et d'AVC, et il n'y a pas de différence entre les groupes pour ce qui est de la mortalité, toutes causes confondues ou CV, ou de l'hospitalisation pour cause d'angine instable. La réduction des événements cliniques est moindre que ce que peut laisser entrevoir la baisse du taux de C-LDL engendrée par l'évolocumab; cela pourrait s'expliquer toutefois par le suivi plus court que prévu (période médiane de 26 mois plutôt que les cinq ans prévus). L'effectif de l'essai clinique GLAGOV est bien moins nombreux, et il démontre la supériorité de l'évolocumab sur le placebo selon son principal critère d'évaluation, soit la réduction en pourcentage du volume athéromateux, mais l'importance clinique de ce constat reste incertaine. La métaanalyse en réseau présentée par le fabricant est de peu d'utilité pour évaluer l'efficacité relative de l'évolocumab par rapport aux autres inhibiteurs de la PCSK9 ou à l'ézétimibe, car elle n'évalue pas de résultats cliniques et fait abstraction des résultats de l'essai clinique FOURIER. Il n'y a pas de différence nette entre l'évolocumab et le placebo pour ce qui est des événements indésirables graves ou des incidents indésirables en général dans ni l'une ni l'autre des études. Les effets néfastes notables, tels les troubles neurocognitifs, les effets indésirables musculaires ou les événements hépatiques, sont semblables avec l'évolocumab et avec le placebo. L'évolocumab s'accompagne d'un risque légèrement plus élevé de réactions au point d'injection comparativement au placebo; cela n'est pas rare avec les anticorps monoclonaux. La durée du suivi (médiane de 26 mois dans l'essai clinique FOURIER, 78 semaines dans l'essai clinique GLAGOV) est vraisemblablement trop brève pour évaluer l'innocuité à long terme de l'inhibition de la PCSK9. Nous ne savons encore rien de l'efficacité et de l'innocuité relatives de l'évolocumab par rapport aux traitements offerts actuellement, notamment l'alirocumab et l'ézétimibe.

Tableau 1 : Résumé des résultats

Résultat	FOURIER		GLAGOV	
	Évolocumab N = 13 784	Placébo N = 13 780	Évolocumab N = 484	Placébo N = 484
Décès CV, IM, AVC, hospitalisation pour angine instable ou revascularisation coronarienne (principal critère d'évaluation dans l'essai clinique FOURIER)				
Participants, n (%)	1 344 (9,8)	1 563 (11,3)	PM	PM
RRI [IC à 95 %] ^a	0,85 [0,79 à 0,92] <i>P</i> < 0,001 ^b			
Décès CV, IM, AVC (critère d'évaluation secondaire)				
Participants, n (%)	816 (5,9)	1 013 (7,4)	PM	PM
RRI [IC à 95 %] ^a	0,80 [0,73 à 0,88] <i>P</i> < 0,001 ^b			
Autres critères d'évaluation secondaires				
Mortalité	444 (3,2)	426 (3,1)	3 (1)	4 (1)
RRI [IC à 95 %] ^a	1,04 [0,91 à 1,19] <i>P</i> = 0,54			
Décès CV	251 (1,8)	240 (1,7)	■	■
RRI [IC à 95 %] ^a	1,05 [0,88 à 1,25] <i>P</i> = 0,62			
Infarctus du myocarde	468 (3,4)	639 (4,6)	10 (2)	14 (3)
RRI [IC à 95 %] ^a	0,73 [0,65 à 0,82] <i>P</i> < 0,001			
Hospitalisation pour cause d'angine instable	236 (1,7)	239 (1,7)	3 (1)	4 (1)
RRI [IC à 95 %] ^a	0,99 [0,82 à 1,18] <i>P</i> = 0,89			
Accident vasculaire cérébral	207 (1,5)	262 (1,9)	2 (< 1)	3 (1)
RRI [IC à 95 %] ^a	0,79 [0,66 à 0,95] <i>P</i> = 0,01			
Revascularisation coronarienne	759 (5,5)	965 (7,0)	PM	PM
RRI [IC à 95 %] ^a	0,78 [0,71 à 0,86] <i>P</i> < 0,001			
AVC ischémique ou AIT	229 (1,7)	295 (2,1)		PM
RRI [IC à 95 %] ^a	0,77 [0,65 à 0,92] <i>P</i> = 0,003			
Décès CV ou hospitalisation pour cause d'aggravation de l'insuffisance cardiaque	402 (2,9)	408 (3,0)	PM	PM
RRI [IC à 95 %] ^a	0,98 [0,86 à 1,13] <i>P</i> = 0,82			
Taux de C-LDL en %				
Moyenne initiale (ÉT) en mmol/l	2,532 (0,748)	2,529 (0,703)	2,397 (0,712)	2,394 (0,696)
Variation en % en 48 semaines (FOURIER) ou en 78 semaines (GLAGOV)	■	■	■	■
Différence ^c entre les groupes à la semaine 48 [IC à 95 %]	■		PM	
EFFETS NÉFASTES				
Évènements indésirables graves				
Participants ayant subi > 0 EIG, N (%)	3,410 (24,8)	3,404 (24,7)	■	■
Effets néfastes notables				
Évènements neurocognitifs	217 (1,6)	202 (1,5)	7 (1,4)	6 (1,2)
Réaction au point d'injection	296 (2,1)	219 (1,6)	■	■
Réaction allergique	420 (3,1)	393 (2,9)	33 (6,8)	23 (4,8)

Résultat	FOURIER		GLAGOV	
	Évolocumab N = 13 784	Placébo N = 13 780	Évolocumab N = 484	Placébo N = 484
Effet indésirable musculaire	682 (5,0)	656 (4,8)	0	0
Rhabdomyolyse	8 (0,1)	11 (0,1)	0	0
Nouveaux cas de diabète selon le comité d'arbitrage	677 (8,1)	644 (7,7)	PM	PM
Taux de transaminase > 3 x LSN	240/13 543 (1,8)	242/13 523 (1,8)	PM	PM
Taux de créatinine kinase > 5 x LSN	95/13 543 (0,7)	99/13 523 (0,7)	PM	PM
Anticorps neutralisants	0	0	0	0
Anticorps bloquants	43 (0,3)	-	1 (0,2)	0

AIT = accident ischémique transitoire; AVC = accident vasculaire cérébral; C-LDL = cholestérol des lipoprotéines de faible densité; CV = cardiovasculaire; EIG = événement indésirable grave; ÉT = écart type; IC = intervalle de confiance; IM = infarctus du myocarde; PM = pas mentionné; RRI = rapport des risques instantanés; LSN = limite supérieure de l'écart normal.

^aLes rapports de risques instantanés et les intervalles de confiance à 95 % sont générés par un modèle des risques proportionnels de Cox où les facteurs de stratification sont des covariables, et les valeurs P dans les analyses des prévisions temporelles sont calculées à l'aide du test de Mantel-Haenszel.

^bDifférence statistiquement significative avec le comparateur; l'on rapporte les valeurs P pour la mortalité, l'IM, l'hospitalisation pour cause d'angine instable, l'AVC et la revascularisation coronarienne, mais il convient de considérer ces valeurs comme étant de nature exploratoire conformément à la structure d'analyse statistique hiérarchique.

^cLa moyenne des moindres carrés provient du modèle de mesures répétées où le groupe de traitement, les facteurs de stratification (par un système de réponse vocale interactif), la visite prévue et l'interaction entre le traitement et la visite prévue sont les covariables.

Sources : rapports d'étude clinique FOURIER⁷ et GLAGOV⁸