

# Prescription d'anticorps anti-PCSK9 en 2018

**Dr Sophie Béliard-Lasserre**

**Service d'Endocrinologie, CHU la Conception, APHM, Marseille**

**Laboratoire CVN, Aix Marseille université**



# **Disclosures of interest**

- **Honoraires – conférences:**  
Amgen, MSD, Sanofi, Lilly
- **Board/expertise:**  
Aegerion, Amgen, Sanofi,
- **Honoraires – essais cliniques:**  
Akcéa, Sanofi, Régénéron
- **Prise en charge déplacements/congrès**  
Amgen, Lilly, MSD, Novo Nordisk, Sanofi

## Stratégie hypcholestérolémiant: Inhibition de PCSK9

PCSK-9 : proprotein convertase subtilisin/kexin type 9

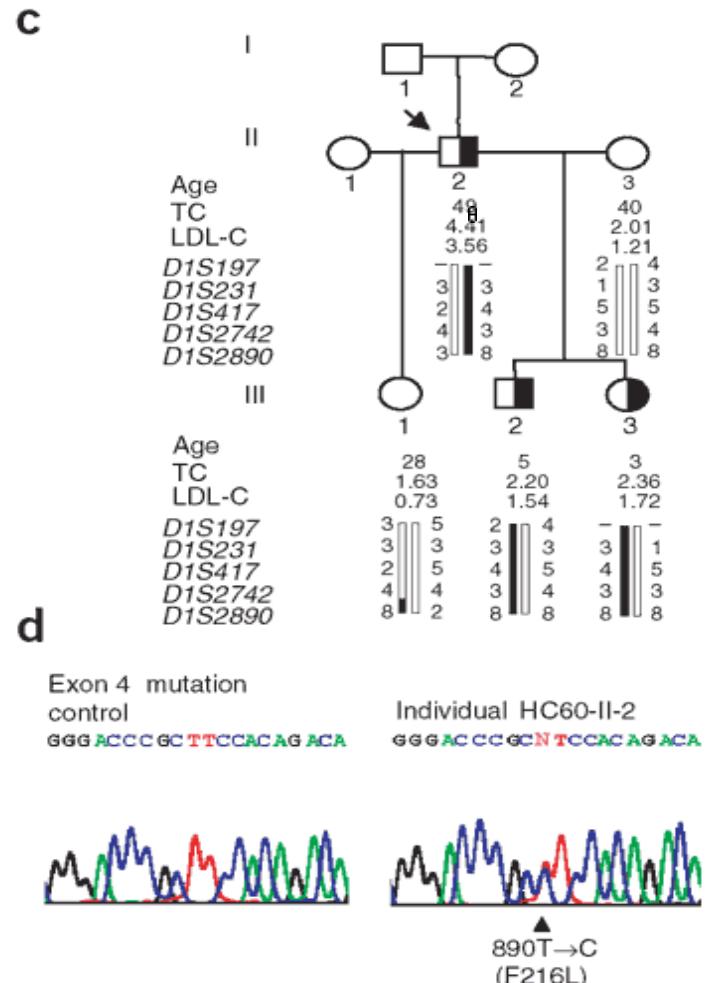
2003: identification de mutations du gène PCSK9 comme cause d'hypercholestérolémie familiale (*Abifadel, Nature Genet, 2003*)

2005: identification des mutations « perte de fonction » du gène PCSK9: LDL bas (-15 à 30%) et diminution du RCV (-30 à 88%) (*Cohen, Nature Genet, 2005*)

# Gain of Function Mutations in *PCSK9* cause autosomal dominant hypercholesterolemia

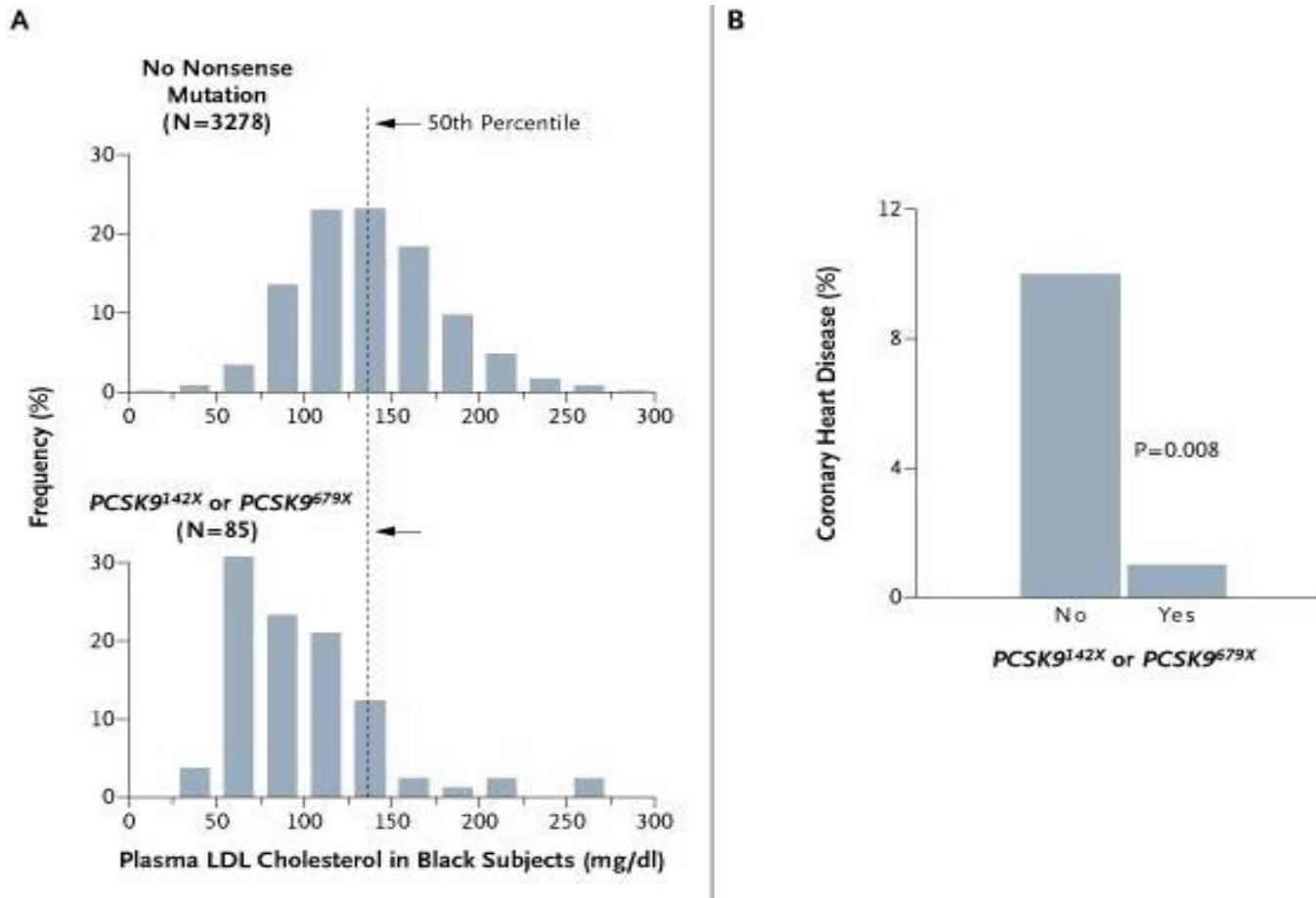
## Genetic analysis and mutation detection in family HC60.

(c) Pedigree and genetic analysis of family HC60. Age (in years) at lipid measurement, total cholesterol (TC) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C; in g/L; untreated values for affected individuals) are given. (d) Sequence analysis in family HC60. The proband (HC60-II-2, indicated by an arrow) is heterozygous with respect to the 890T C substitution in exon 4, predicting the amino-acid substitution F216L.



# PCSK9 LoF mutations are associated with lower LDL cholesterol levels and incidence of CHD

Plasma LDL Cholesterol Levels (Panel A) and Incidence of Coronary Heart Disease (Panel B) among Black Subjects, According to the Presence or Absence of a  $^{142X}$  or  $^{679X}$  Allele.



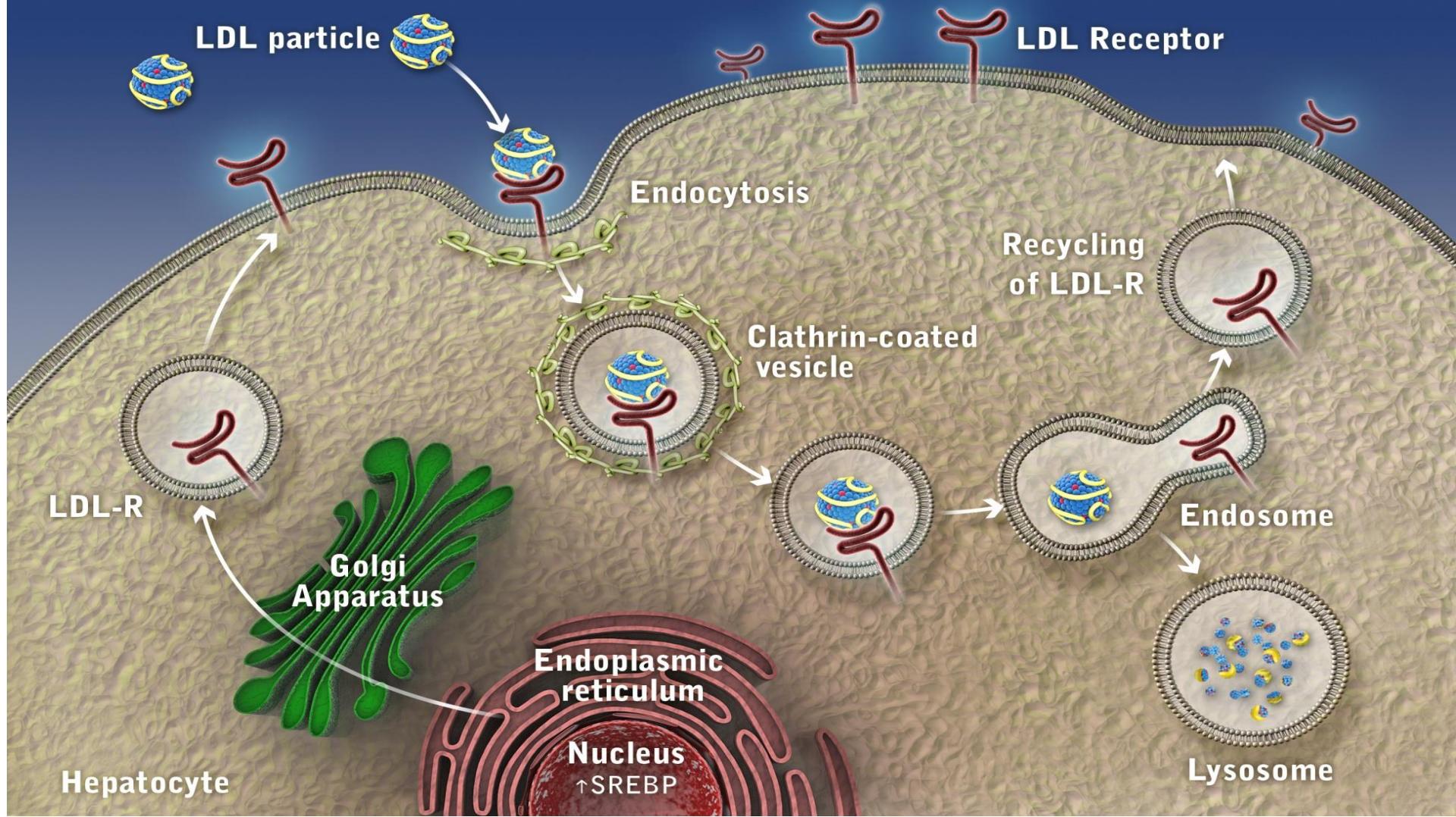
Cohen JC et al. *N Engl J Med* 2006;354:1264-1272.



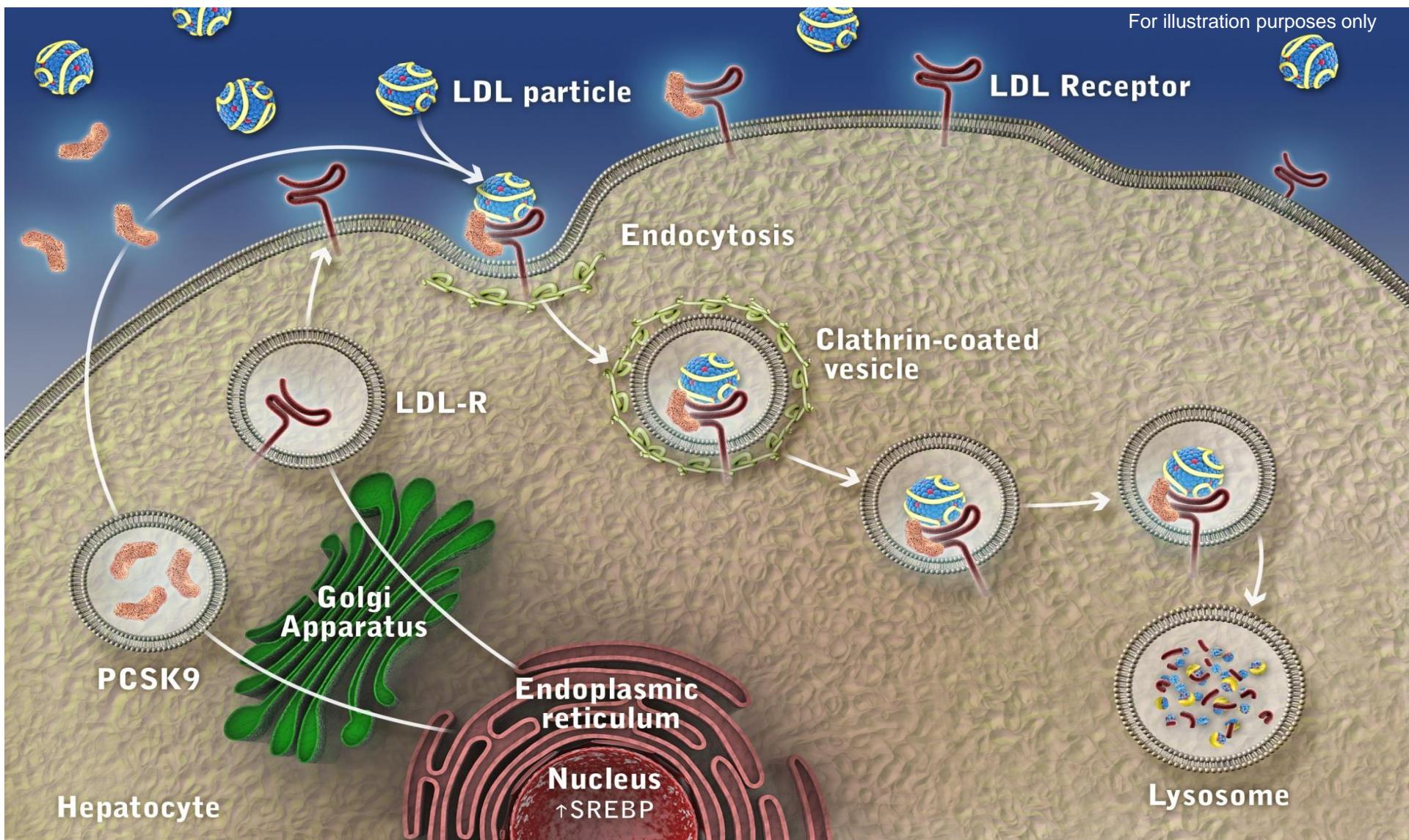
The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

# LDL Receptor Function and Life Cycle

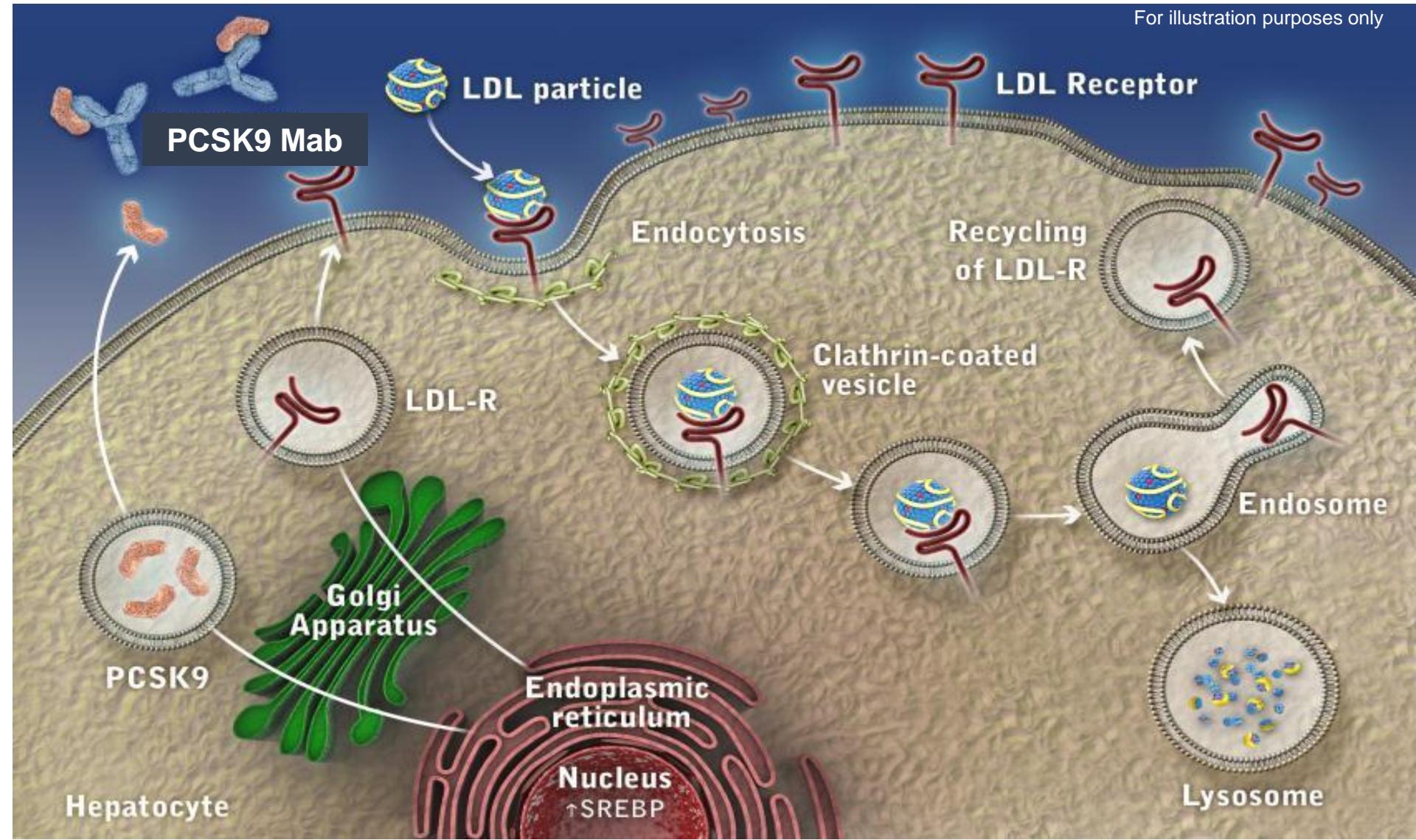
For illustration purposes only



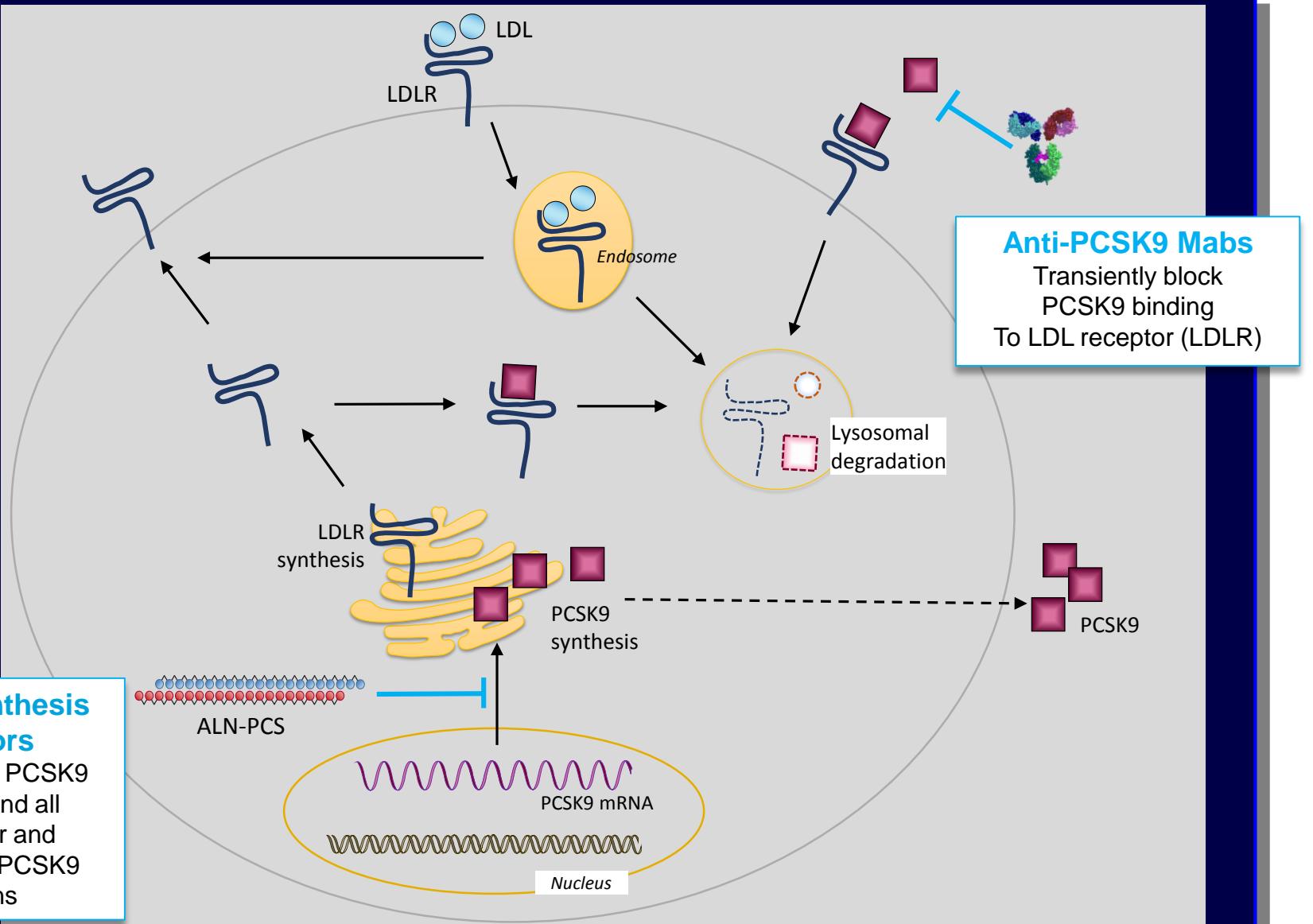
# Role of PCSK9 in the Regulation of LDL Receptor Expression



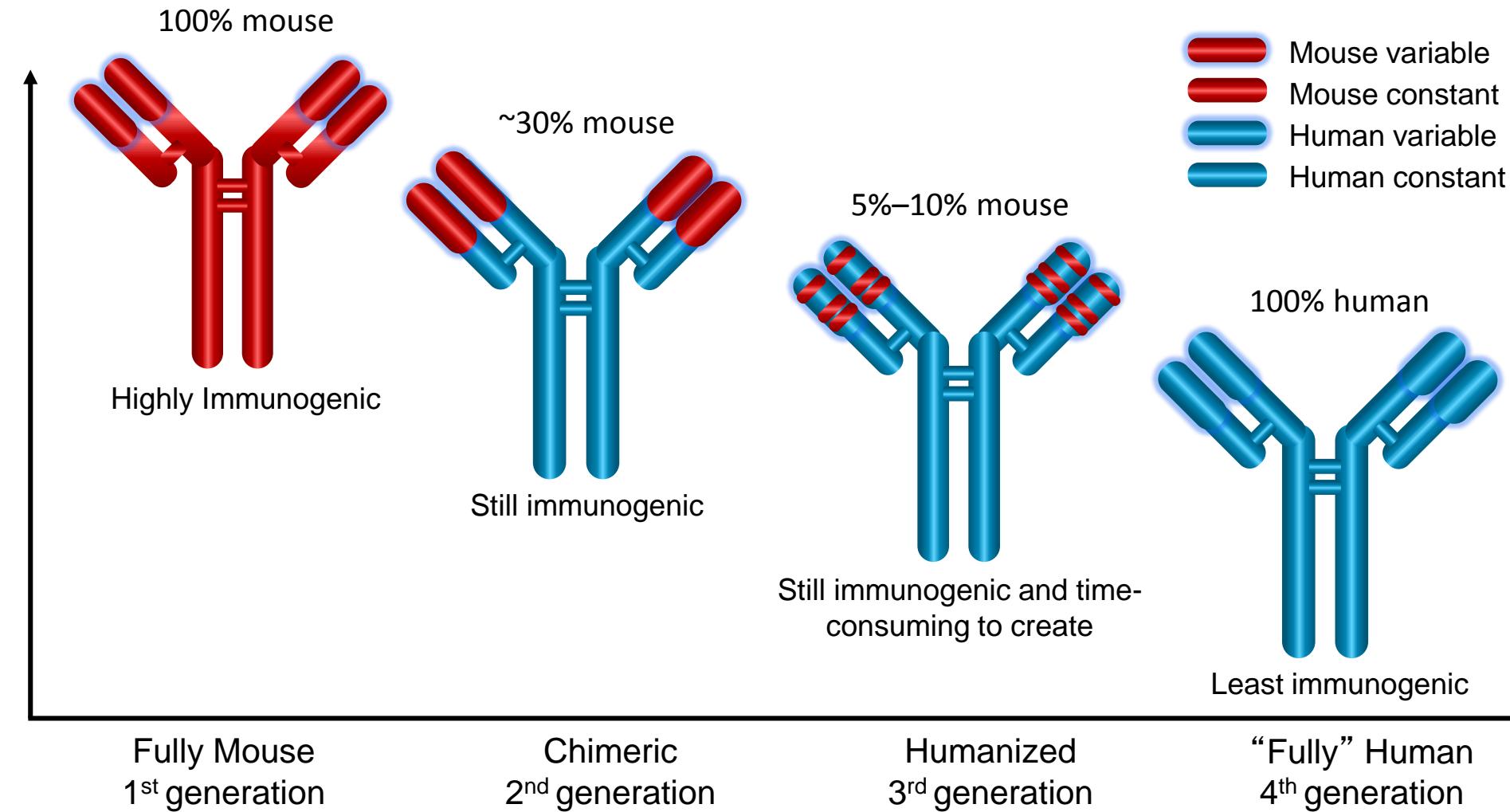
# Impact of an Anti-PCSK9 mAb on LDL Receptor Expression



# PCSK9 Therapeutic Inhibition

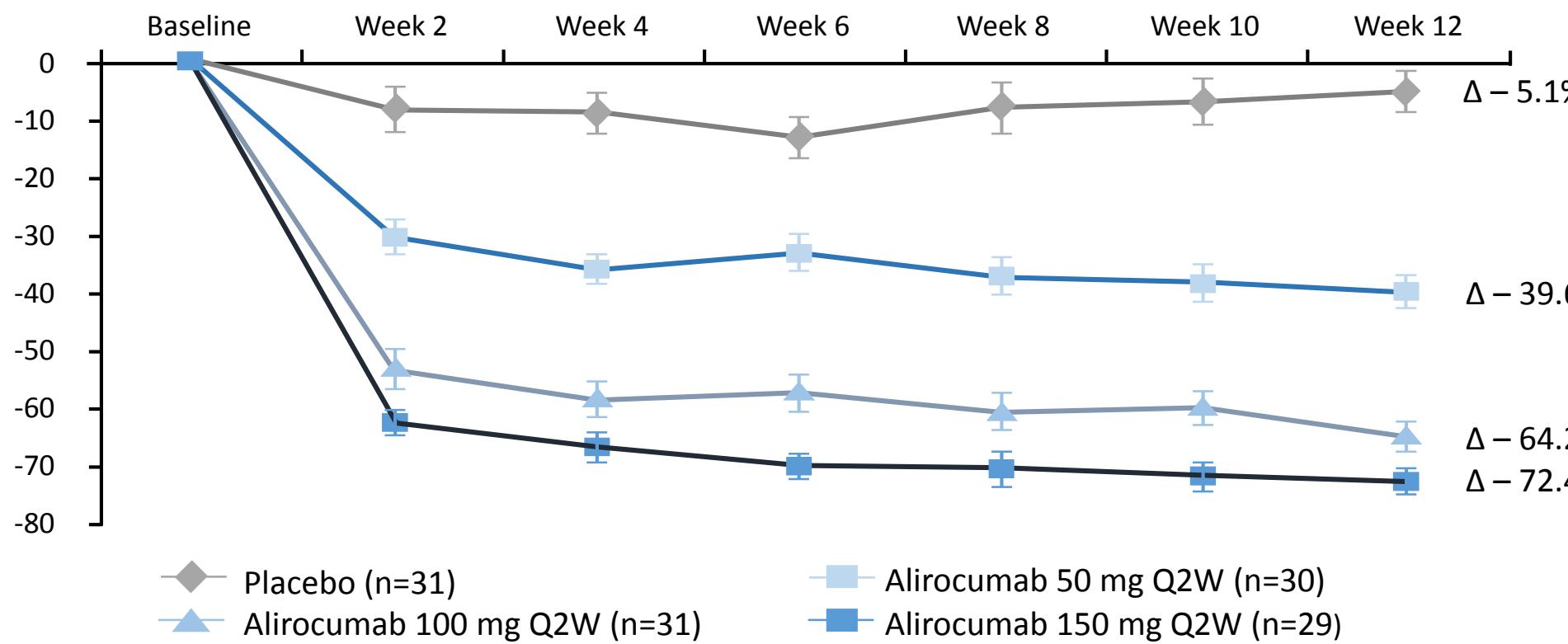


# Evolution of Therapeutic Monoclonal Antibodies



# Effects on LDL-C of adding alirocumab Q2W to atorvastatin

\* $p<0.0001$  vs. placebo

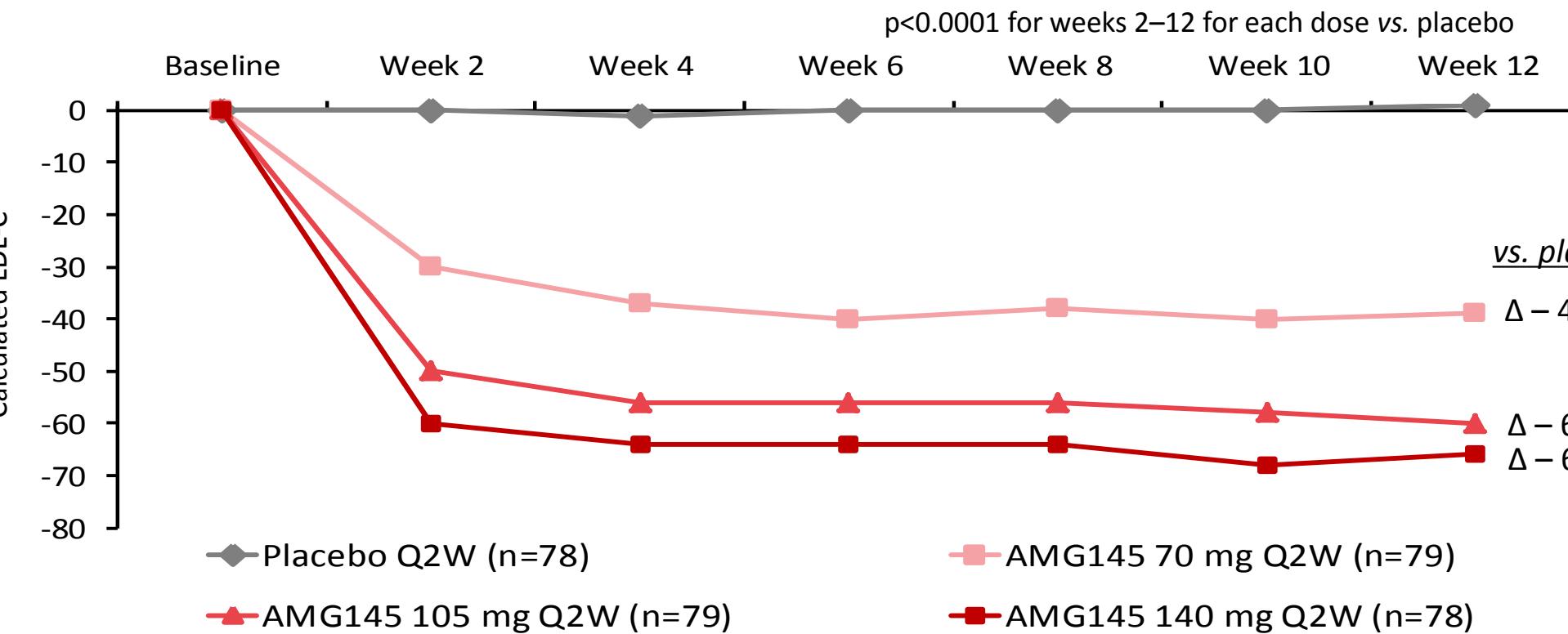


Patients with LDL-C 100 mg/dl (2.59 mmol/l) on stable-dose atorvastatin 10 mg, 20 mg, or 40 mg for at least 6 weeks.

Primary efficacy endpoint: % change in LDL-C from baseline to week 12.

- McKenney JM et al. J Am Coll Cardiol 2012; 59: 2344–

# Effects on LDL-C of adding Evolocumab Q2W to statin



Patients with LDL-C > 85 mg/dl (2.2 mmol/l) on stable dose of any statin  $\pm$  ezetimibe for at least 4 weeks.

Primary efficacy endpoint: % change in LDL-C from baseline to week 12.

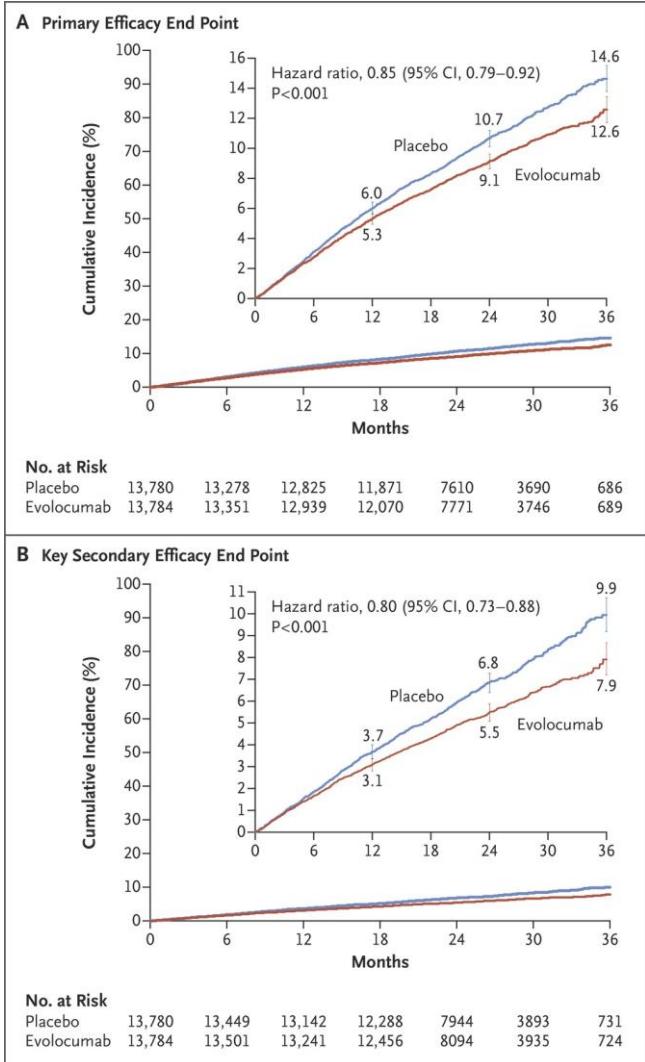
- Giugliano RP et al. *Lancet* 2012; 380: 2007–

# Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease



The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

2017



**Critères primaires de jugement: DC CV, IDM, AVC, hospitalisation pour angor instable et revascularisation coronaire**

**E: 1344 patients (9,8%)/PLB: 1563 (11,3%)  
Diminution de 15%, p<0,001**

**Critères secondaires de jugement: DC CV, IDM, AVC**

**Diminution de 20%, p<0,001**

**Table 3.** Adverse Events and Laboratory Test Results.

Outcome	Evolocumab (N=13,769)	Placebo (N=13,756)
Adverse events — no. of patients (%)		
Any	10,664 (77.4)	10,644 (77.4)
Serious	3410 (24.8)	3404 (24.7)
Thought to be related to the study agent and leading to discontinuation of study regimen	226 (1.6)	201 (1.5)
Injection-site reaction*	296 (2.1)	219 (1.6)
Allergic reaction	420 (3.1)	393 (2.9)
Muscle-related event	682 (5.0)	656 (4.8)
Rhabdomyolysis	8 (0.1)	11 (0.1)
Cataract	228 (1.7)	242 (1.8)
Adjudicated case of new-onset diabetes†	677 (8.1)	644 (7.7)
Neurocognitive event	217 (1.6)	202 (1.5)
Laboratory results — no. of patients/total no. (%)		
Aminotransferase level >3 times the upper limit of the normal range	240/13,543 (1.8)	242/13,523 (1.8)
Creatine kinase level >5 times the upper limit of the normal range	95/13,543 (0.7)	99/13,523 (0.7)

\* The between-group difference was nominally significant ( $P<0.001$ ).

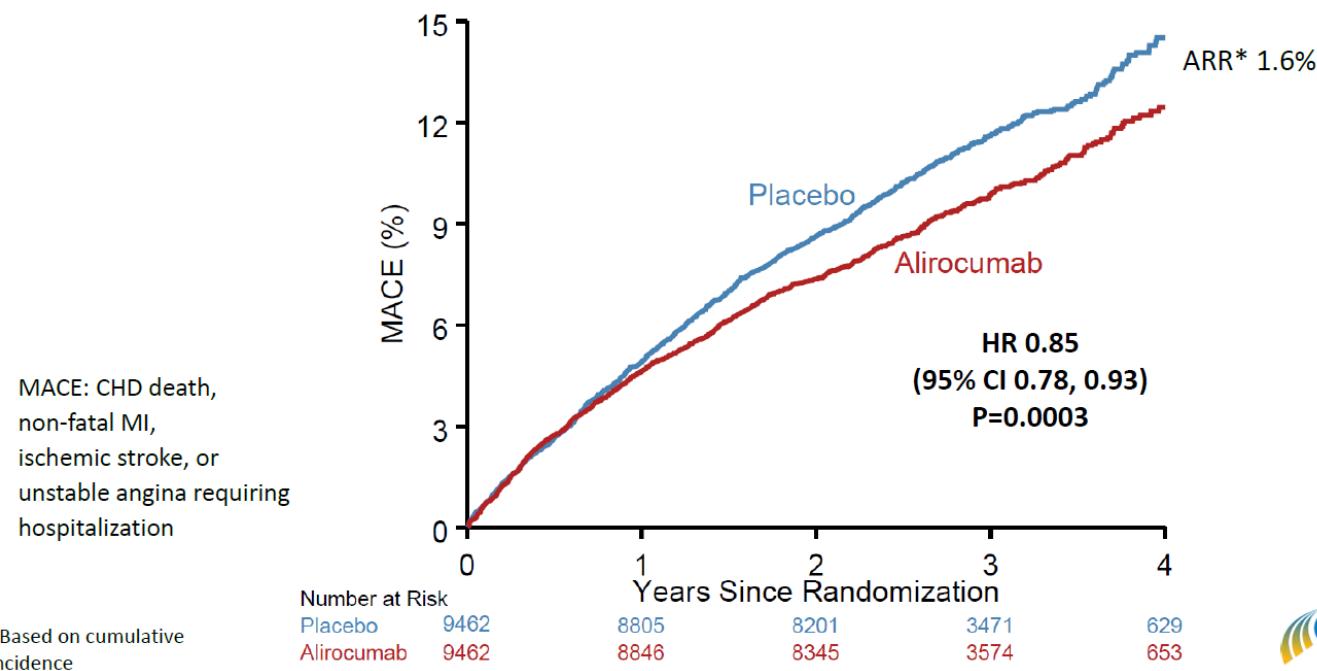
† The total numbers of patients were 8337 in the evolocumab group and 8339 in the placebo group, because patients with prevalent diabetes at the start of the trial were excluded.

**Pas plus d'effets secondaires dans le groupe Evolocumab**

American College of Cardiology – 67th Scientific Sessions  
March 10, 2018



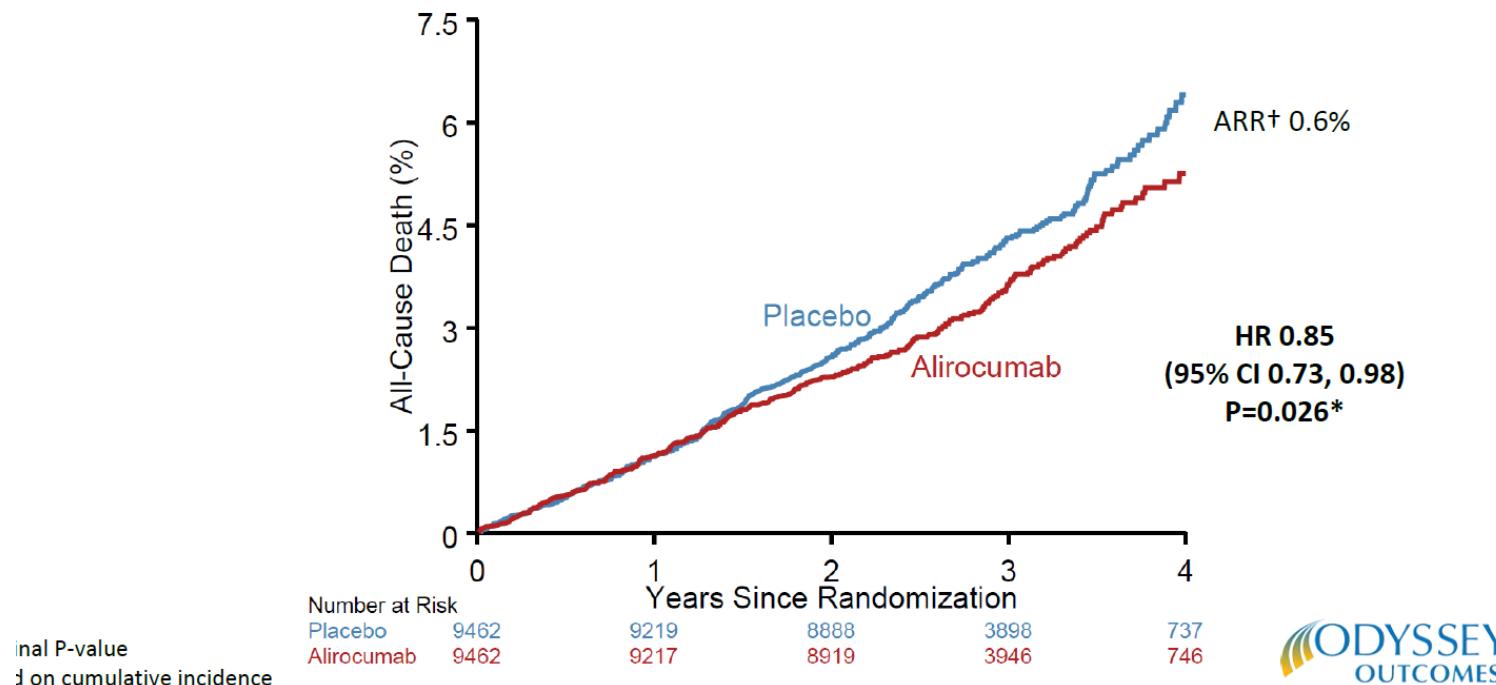
## Primary Efficacy Endpoint: MACE



American College of Cardiology – 67th Scientific Sessions  
March 10, 2018



## All-Cause Death

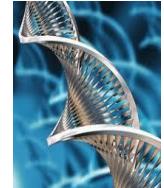


## Safety (2)

Event	Alirocumab (N=9451)	Placebo (N=9443)
Diabetes worsening or diabetic complications: <i>pts w/DM at baseline, n/N (%)</i>	<b>506/2688 (18.8)</b>	<b>583/2747 (21.2)</b>
New onset diabetes; <i>pts w/o DM at baseline, n/N (%)</i>	<b>648/6763 (9.6)</b>	<b>676/6696 (10.1)</b>
General allergic reaction, n (%)	<b>748 (7.9)</b>	<b>736 (7.8)</b>
Hepatic disorder, n (%)	<b>500 (5.3)</b>	<b>534 (5.7)</b>
Local injection site reaction, n (%)*	<b>360 (3.8)</b>	<b>203 (2.1)</b>
Neurocognitive disorder, n (%)	<b>143 (1.5)</b>	<b>167 (1.8)</b>
Cataracts, n (%)	<b>120 (1.3)</b>	<b>134 (1.4)</b>
Hemorrhagic stroke, n (%)	<b>9 (&lt;0.1)</b>	<b>16 (0.2)</b>



# L'Hypercholestérolémie Familiale (HF) en quelques chiffres

- Une des maladies génétiques les plus fréquentes: **1/250**
- Largement sous-diagnostiquée (<10%)
- **Pronostic cardiovasculaire sévère : risque CV X13**   
**(Risque coronaropathie: diabète X3, tabac X3, HTA X3 (AVC X7))**
- Traitements efficaces et disponibles pour prévenir les événements CV

# L'Hypercholestérolémie Familiale (HF) en quelques chiffres

- **Sans traitement :**

HF hétérozygote = **50% patients ont un accident CV < 50 ans chez les hommes et 30% < 60 ans chez les femmes**

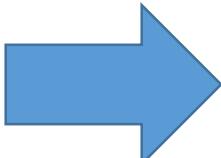
HF homozygote = décès CV <20 ans

- **Exemple d'une cohorte norvégienne** évaluant la mortalité de 1992 à 2010 de patients HF :

- l'âge moyen du décès était de **60 ans**
- la mortalité cardiovasculaire représentait la moitié des causes de décès
- au moment du décès, **93% avait une maladie cardiovasculaire établie et 66% avait eu un IDM**

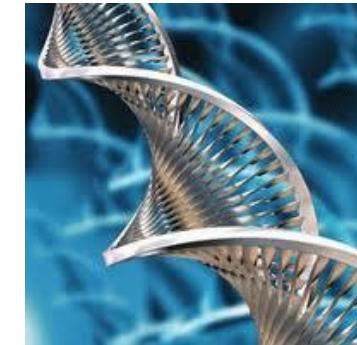
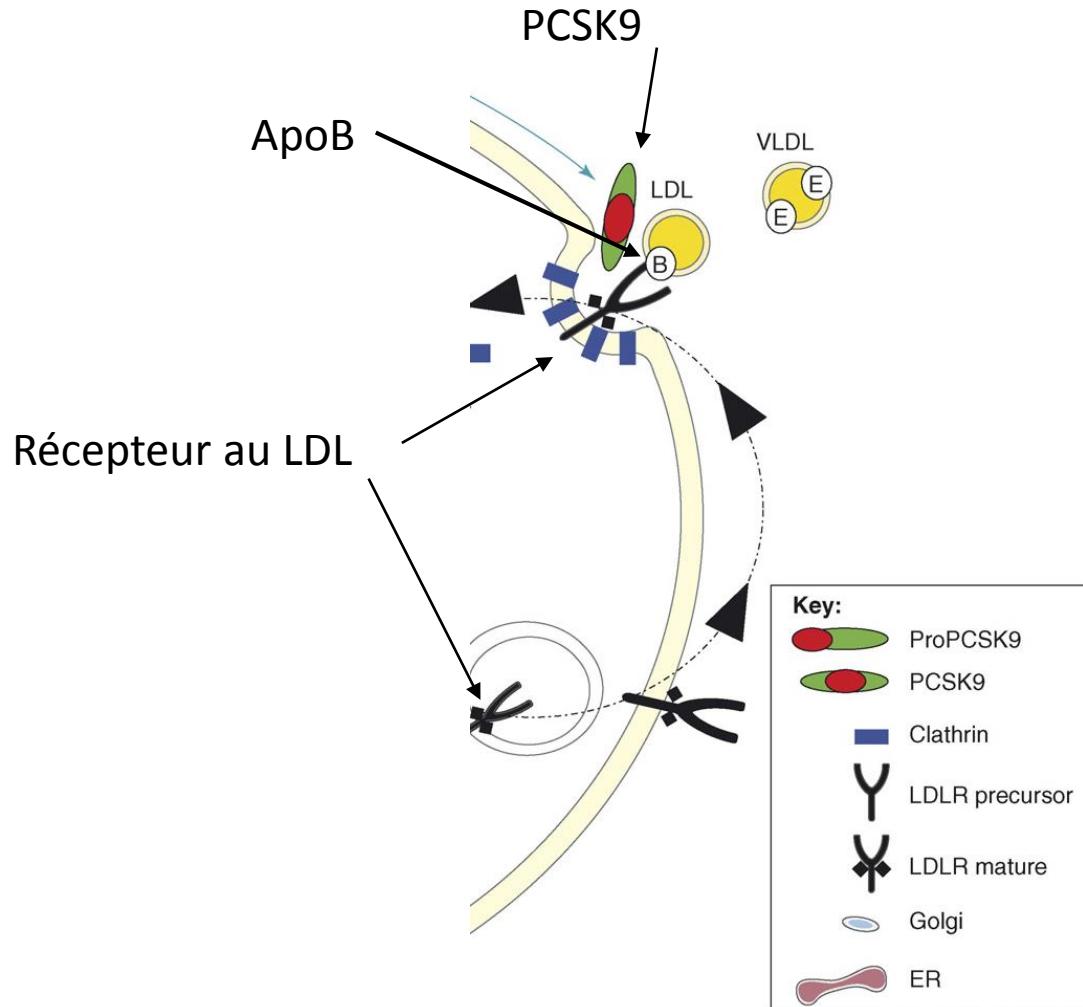
# L'HYPERCHOLESTEROLEMIE FAMILIALE (FH)

- ❖ Maladie **autosomique dominante, monogénique**: LDL-R, ApoB, PCSK9
- ❖ **Forte pénétrance** (90-95%)
- ❖ **HF hétérozygote**: une des maladies génétiques **les + fréquentes : 1/250**
- ❖ **HF homozygote** (rare: 1/300 000)

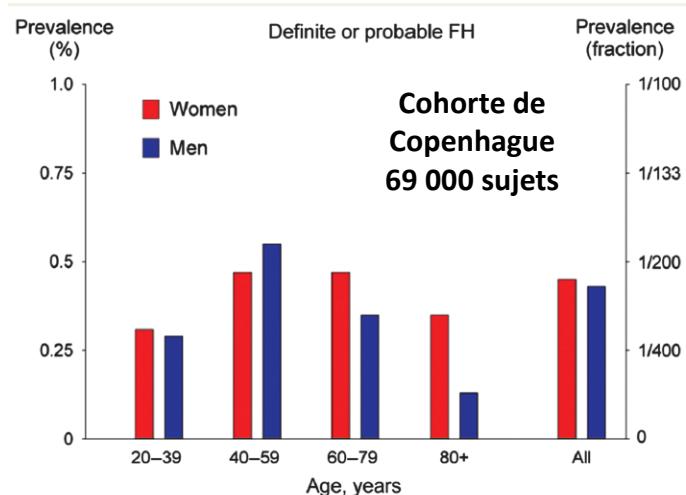
- 
- Elévation chronique du LDL-cholestérol depuis la naissance +++
  - LDL-C souvent 2 fois supérieur à la normale
  - A distinguer de l'hypercholestérolémie IIa polygénique

# Une maladie génétique....

LDLR, APOB, PCSK-9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9)



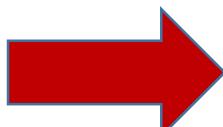
# ...qui n'est pas rare!!



Prévalence de l'heFH dans la population de Copenhague :  
**1/200**

- Confirmé dans l'étude génétique hollandaise de Sjouke: 1/244
- Confirmé dans une étude génétique américaine: 1/217

**Prévalence 1/250**  
**Environ 268 000 heHF en France**  
**Environ 8 000 patients en BDR**



# Hypercholestérolémie familiale: J'évoque le diagnostic

**LDL-C >1.9 g/l ou >1,6 g/L sous statine chez l'adulte  
Ou LDL-C >1.6 g/l chez l'enfant**

+

**Histoire familiale lipidique ou vasculaire**

Et/ou

**Accident vasculaire précoce**

Et/ou

**ATCD familiaux de HF**

Et/ou

**Dépôts extravasculaires (xanthomes tendineux) +++**

# Dépôts extravasculaires visibles

*Xanthomes tendineux*



*Xanthomes  
tubéreux*



*Arc cornéen*

si < 45 ans



*Xanthelasma*

Associé à un RCV élevé indpt du cholestérol

*Copenhagen City Heart Study, Christofferson, BMJ 2011*

# Hypercholestérolémie familiale homozygote

- ❖ Rare: 1/300 000
- ❖ Diagnostic: **CT entre 5 et 15 g/l**, dépôts extravasculaires +++ (xanthomes plans cutanés, xanthomes tubéreux)
- ❖ Traitement: **aphérèses** (associé à des statines à forte dose)
- ❖ **Sténose supra valvulaire aortique +++ risque majeur de mort subite**
- ❖ **Décès avant 20 ans en l'absence de traitement**



Farnier, Press Méd, 2013 ; Nordestgaard, Eur Heart J, 2013 ;  
Sjouke, Eur Heart J, 2015.

# J'affine le diagnostic

## Annexe 2. Critères du network de la Dutch Lipid Clinic

Critères pour établir un score (à chaque critère correspond un nombre de points)

### DUTCH SCORE

#### ■ Antécédents familiaux

Parent au premier degré avec maladie coronarienne ou vasculaire prématuées (homme < 55 ans, femme < 60 ans)	(> 1,9 g/l)	1
Parent au premier degré avec LDL-C > 95 <sup>e</sup> percentile	(> 1,6 g/l)	1
Parent au premier degré avec xanthomes tendineux et/ou arc cornéen		2
Enfant < 18 ans avec LDL-C > 95 <sup>e</sup> percentile		2

#### ■ Antécédents

Maladie

Artériel

#### ■ Signes cliniques

Xanthome

Arc cornéen

#### ■ Données biologiques

LDL-cholestérol

> 3,30 g/L (> 8,5 mmol/L) 8

LDL-cholestérol

2,50–3,29 g/L (6,5–8,4 mmol/L) 5

LDL-cholestérol

1,90–2,49 g/L (5,0–6,4 mmol/L) 3

LDL-cholestérol

1,55–1,89 g/L (4,0–4,9 mmol/L) 1

#### ■ Analyses ADN

Mutations génétiques identifiées

8

#### ■ Diagnostic

Certain si

score ≥ 8

Probable si

score 6–7

Possible si

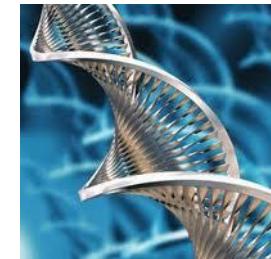
score 3–5

**FHScore calcul possible sur**  
**<https://www.fhscore.eu>**

# Hypercholestérolémie familiale: La génétique: diagnostic formel

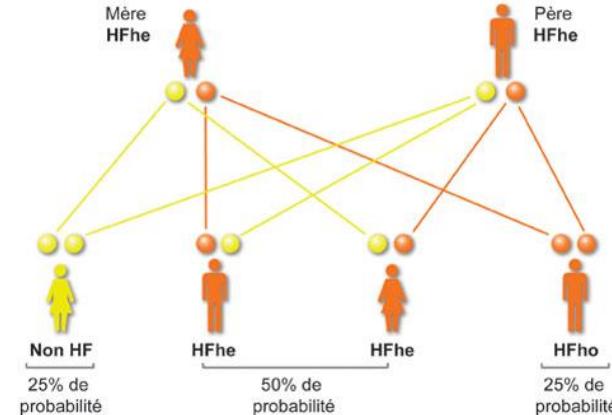
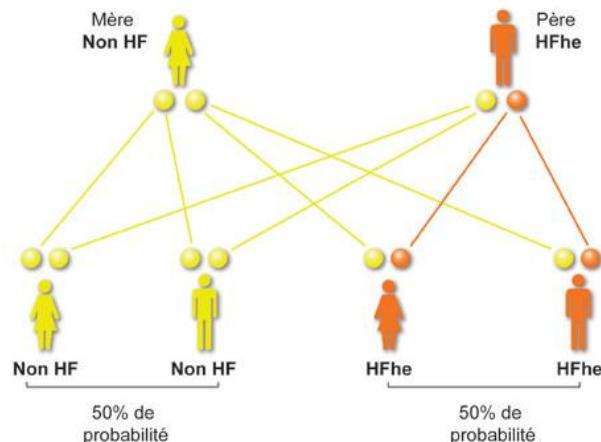
## □ Permet de confirmer le diagnostic et de faire le dépistage en cascade

- Le plus tôt possible si suspicion d'HoHF
- Dès 6-8 ans si suspicion d'HeHF



## □ APHM et Laboratoire Pr Carrié (Paris)

## □ Conseiller en génétique



# Recommandations de dépistage et prise en charge de l'HF



Diagnostic et traitement des hypercholestérolémies familiales (HF) **chez l'adulte** : recommandations de la NSFA. *La Presse Médicale*, 2013

Prise en charge des hypercholestérolémies de **l'enfant** : recommandations du Comité de la SFP et de la NSFA. *Archives de Pédiatrie*, 2010.

+

Principales dyslipidémies : stratégies de prise en charge



RAPPORT D'ÉLABORATION

Février 2017

+

Recommandations des sociétés savantes SFD, SFE, NSFA

Béliard, Valéro et al., *Diabetes and Metabolism* 2016, *Annales d'Endocrinologie* 2017

# Armes thérapeutiques

## Traitement des adultes avec HF hétérozygote

### **1<sup>ère</sup> étape → Mesures hygiène-diététiques et Traitement par statine**

La sévérité de l'hypercholestérolémie requiert le plus souvent l'utilisation des statines les plus puissantes (atorvastatine et rosuvastatine) aux doses maximales tolérées.

### **2<sup>ème</sup> étape → Statine + Ezétimibe**

Si objectif LDL-C non atteint avec statine à dose maximale tolérée

### **3<sup>ème</sup> étape → Triple thérapie : Statine + Ezétimibe + Cholestyramine**

### **4<sup>ème</sup> étape → LDL-aphérèses**

(LDL-C >2g/L en prévention 2aire et >3g/L en prévention 1aire)



# Remboursement février 2018

Prescription initiale annuelle réservée  
aux spécialistes en cardiologie, en  
endocrinologie, diabète et maladies  
métaboliques ou en médecine  
interne  
Médicament d'exception



Pour les patients avec  
**Hypercholestérolémie familiale homozygote**  
à partir de 12 ans



Pour les patients avec  
**Hypercholestérolémie familiale hétérozygote**  
à partir de 18 ans  
En indication de LDL-aphérèse  
(LDL-c > 3 g/l en prévention primaire ou  
> 2 g/L en prévention secondaire  
sous traitement hypolipémiant maximal toléré)