

ODYSSEY OUTCOMES: Effets de l'alirocumab sur les résultats cardiovasculaires et métaboliques après syndrome coronarien aigu chez les patient-e-s présentant ou non un diabète

Ray KK, Colhoun HM, Szarek M et al. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(8):618-628

Contexte / Objectif

- L'étude ODYSSEY-OUTCOMES¹ a montré, chez des patient-e-s ayant présenté récemment un syndrome coronarien aigu (SCA) et traité-e-s par des statines de manière intensive ou à la dose maximale tolérée, une baisse des événements cardiovasculaires (CV) indésirables majeurs (MACE) sous alirocumab par rapport aux sujets sous placebo.
- La présente analyse pré-spécifiée décrit l'efficacité de l'alirocumab sur les événements CV selon le statut glycémique initial (patient-e-s ayant une glycémie normale*, prédiabétiques** ou diabétiques***) ainsi que les conséquences du traitement sur la sécurité glycométabolique (HbA_{1c} et glucose sérique à jeun) et le diabète débutant.

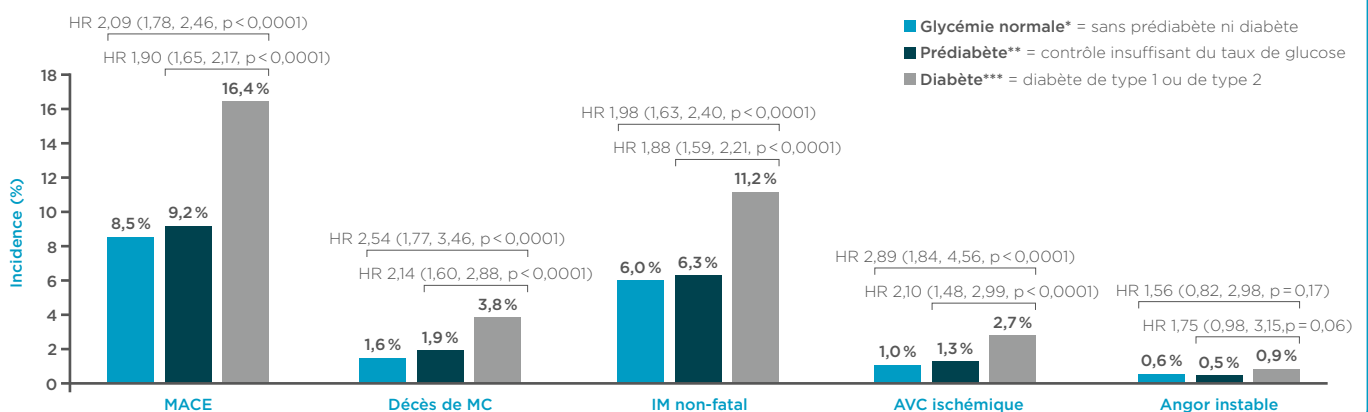
Patient-e-s / Méthodes

- 18'924 patient-e-s présentant un SCA** avec une durée médiane de 2,6 mois après l'événement de référence ont été inclus-e-s dans l'étude ODYSSEY-OUTCOMES et randomisé-e-s pour recevoir un placebo ou de l'alirocumab 75 mg (150 mg) Q2W.
- Tou-t-e-s les patient-e-s présentaient un taux de LDL-C de $\geq 1,8$ mmol/l ou non-HDL-C de $\geq 2,6$ mmol/l ou ApoB de $\geq 2,0$ mmol/l en dépit de la dose maximale tolérée de statine (chez 89 % des patient-e-s; 40-80 mg d'atorvastatine ou 20-40 mg de rosuvastatine) +/- autre traitement hypolipémiant.
- 5'234 patient-e-s présentaient une **glycémie normale*** (28 %), 8'246 étaient en **prédiabète**** (44 %) et 5'444 présentaient un **diabète***** (29 %) lors de la randomisation. Par rapport aux deux autres groupes, les patient-e-s diabétiques étaient un peu plus âgé-e-s et leur IMC était légèrement plus élevé.
- Aucune différence significative n'a été constatée en ce qui concerne les valeurs initiales médianes du taux de LDL-C pour les trois catégories glycémiques. Les taux de non-HDL-C, de triglycérides et de HbA_{1c} étaient plus élevés et le taux de HDL-C était plus faible chez les patient-e-s diabétiques.
- Critère d'évaluation primaire (MACE)** : composé de décès par une maladie coronarienne (MC), infarctus du myocarde (IM) non fatal, accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique fatal ou non fatal, angor instable nécessitant une hospitalisation

Résultats

- Malgré un traitement standard optimal, il existe toujours un risque très élevé d'événements CV récurrents chez les patient-e-s diabétiques.
- Dans le groupe placebo, le risque de MACE, de MC, d'infarctus du myocarde non fatal et d'accident vasculaire cérébral ischémique était nettement plus élevé chez les diabétiques au début de l'étude que chez les patient-e-s non diabétiques, avec un taux d'incidence d'événements CV deux fois plus élevé chez les diabétiques (Fig. 1).

Fig. 1: Incidence des événements CV dans le groupe placebo selon le statut glycémique initial



* Glycémie normale = groupe de patient-e-s prédéfini sans prédiabète** ni diabète***.

** Prédiabète = groupe prédéfini de patient-e-s présentant au moins l'un des critères suivants: contrôle glycémique insuffisant dans l'anamnèse ou en tant qu'événement indésirable avant la première injection du médicament de l'étude; taux de HbA_{1c} $\geq 5,7\%$ (39 mmol/mol) et $< 6,5\%$ (48 mmol/mol) lors de la randomisation; ou 2 valeurs de glucose sérique à jeun ≥ 100 mg/dl (5,6 mmol/l), mais pas plus d'une fois ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l).

*** Diabète = groupe prédéfini de patient-e-s répondant à au moins l'un des critères suivants: Diabète de type 1 ou 2 dans l'anamnèse ou en tant qu'événement indésirable avant la première injection du médicament de l'étude; HbA_{1c} $> 6,5\%$ (48 mmol/mol) lors de la randomisation; 2 valeurs de glucose sérique à jeun ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l); ou utilisation d'un anti-diabétique avant la randomisation.

AVC = accident vasculaire cérébral; CV = cardiovasculaire; HDL-C = cholestérol à lipoprotéines de haute densité; HR = HazardRatio; IC = intervalle de confiance; IM = infarctus du myocarde; IMC = indice de masse corporelle; IQR = interquartile range (écart interquartile); LDL-C = cholestérol à lipoprotéines de basse densité; MACE = événement indésirable cardiovasculaire grave (critère de jugement principal); MC = maladie coronarienne; RRA = réduction du risque absolu; RRR = réduction du risque relatif; SCA = syndrome coronarien aigu.

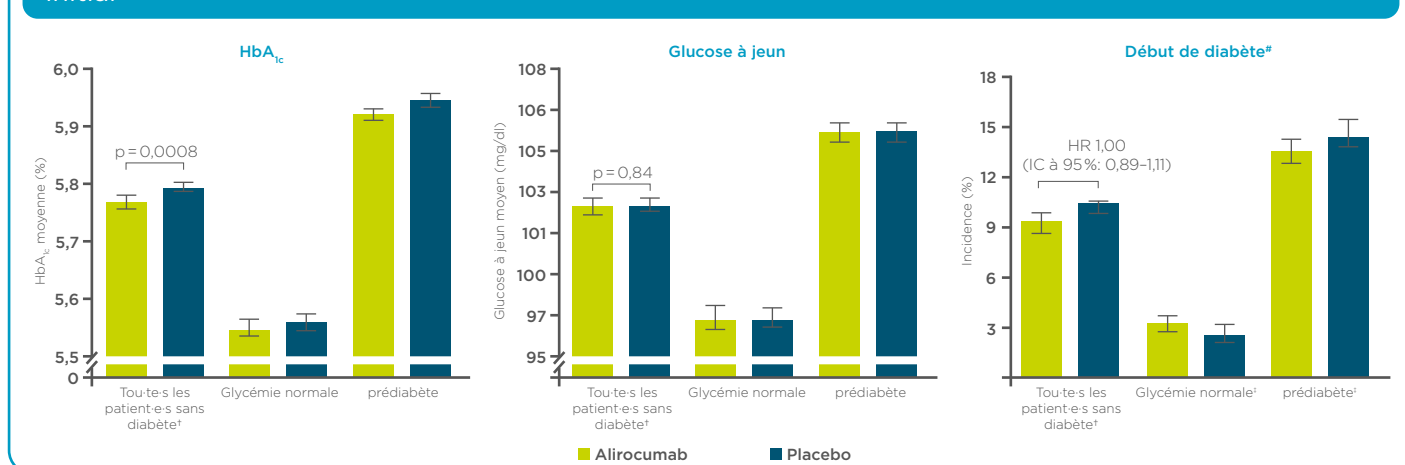
Fig. 2: Réduction du risque absolu et relatif de MACE chez les patient-e-s sous alirocumab selon le statut glycémique initial

| Sous-groupe | Incidence de MACE | | Réduction du risque relatif Interaction p=0,98 | Hazard ratio (IC à 95%) | Réduction du risque absolu Interaction p=0,0019 | Réduction du risque absolu (IC à 95%) |
|-------------------|------------------------|--------------------------|---|----------------------------|--|--|
| | Alirocumab n/N (%) | Placebo n/N (%) | | | | |
| Total | 903/9'462 (9,5) | 1052/9'462 (11,1) | | 0,85 (0,78; 0,93) | | 1,6% (0,7; 2,4) |
| Glycémie normale* | 192/2'639 (7,3) | 220/2'595 (8,5) | | 0,85 (0,70; 1,03) | | 1,2% (-0,3; 2,7) |
| Prédiabète** | 331/4'130 (8,0) | 380/4'116 (9,2) | | 0,86 (0,74; 1,00) | | 1,2% (0,0; 2,4) |
| Diabète*** | 380/2'693 (14,1) | 452/2'751 (16,4) | | 0,84 (0,74; 0,97) | | 2,3% (0,4; 4,2) |

0,75 0,85 1,0 3,2% 1,6% 0,0%
 alirocumab favorable placebo favorable alirocumab favorable placebo favorable

- Dans la population globale, le traitement par alirocumab a entraîné une réduction du risque relatif (RRR) significative de 15% pour les MACE (HR 0,85 [IC à 95%: 0,78-0,93], p<0,001) avec une réduction du risque absolu (RRA) de 1,6% après une durée médiane de 2,8 ans (IQR 2,3-3,4)¹ (Fig. 2).
- Le traitement par alirocumab a entraîné une RRR constante pour les MACE, indépendamment du statut glycémique initial, mais a entraîné une réduction du risque absolu (RRA) plus importante chez les patient-e-s diabétiques*** (Fig. 2).
- Le risque de MACE, deux fois plus élevé pour les diabétiques*** (Fig. 1), était associé à une RRA deux fois plus importante (2,3%) pour le traitement par alirocumab par rapport aux patient-e-s non diabétiques[†] (RRA 1,2%), avec une interaction statistiquement significative (P=0,0019) (Fig. 2).

Fig. 3: HbA_{1c}, glucose à jeun et début de diabète[#]: Post-randomisation selon le statut glycémique initial[§]



- Chez les patient-e-s non diabétiques[†], l'alirocumab n'a eu aucune incidence négative sur l'HbA_{1c}, le glucose à jeun ou un nouveau diabète[#] par rapport au placebo (Fig. 3).

Profil d'effets indésirables

- Dans l'étude ODYSSEY-OUTCOMES, l'alirocumab a présenté un profil de sécurité et de tolérance favorable. Les effets indésirables ont été, à l'exception des réactions locales au site d'injection, comparables à ceux du placebo.¹
- Aucune augmentation du risque n'a été observée en cas de début de diabète[#] chez les patient-e-s sous alirocumab par rapport au placebo.

Résumé

- L'alirocumab, associé à un traitement par statine intensif ou à la dose maximale tolérée, a entraîné des réductions des risques relatifs du critère d'évaluation primaire combiné (événements CV graves [MACE]) similaires dans chaque catégorie glycémique, mais une réduction du risque absolu de MACE supérieure chez les diabétiques présentant un SCA (qui ont un risque plus élevé de MACE) que chez ceux présentant un prédiabète ou une glycémie normale.
- L'alirocumab n'a eu aucun effet négatif sur la HbA_{1c} et sur le glucose à jeun et n'a entraîné aucune augmentation du risque de début de diabète chez les patient-e-s ayant une glycémie normale ou un prédiabète au début de l'étude.

[§] Les barres d'erreur représentent l'IC à 95%. Seules les valeurs après randomisation avant le début du traitement anti-diabétique ont été incluses dans l'analyse. [#] Début de diabète = patient-e-s ayant une glycémie normale ou un prédiabète et présentant au moins l'un des critères ci-après: au moins une HbA_{1c} ≥6,5% (48 mmol/mol); 2 valeurs de glucose sérique à jeun ≥126 mg/dl (7,0 mmol/l); un événement indésirable provoqué par le diabète signalé par l'investigateur; ou instauration d'un traitement anti-diabétique dans le cas d'un diagnostic de diabète confirmé par un comité d'experts externe. [†] Comporte des patient-e-s présentant un prédiabète ou une glycémie normale. [‡] Patient-e-s au stade pré-diabétique: HR 0,97 (IC à 95%: 0,87-1,09); patient-e-s ayant une glycémie normale: HR 1,30 (IC à 95%: 0,93-1,81); valeur d'interaction p=0,11 dans une analyse post-hoc. **Référence:** 1. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. N Engl J Med. 2018;379(22):2097-2107, 1-40.

Praluent®, PA: alirocumab. I: en complément d'un régime alimentaire et d'une statine à la dose maximale tolérée +/- autre traitement hypolipémiant chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie (incluant l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote) nécessitant une réduction complémentaire du cholestérol LDL-C. Réduction du risque d'événements cardiovasculaires (IM, AVC ischémique, AI nécessitant une hospitalisation) chez les patients à risque cardiovasculaire élevé. P: dose initiale recommandée (injection s.c.) 75 mg. Autres dosages: 300 mg 1 x toutes les 4 semaines ou dose maximale 150 mg 1 x toutes les 2 semaines. CI: hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. MP: réactions allergiques générales, y compris le prurit, l'hypersensibilité, l'eczéma nummulaire, l'urticaire et la vasculite d'hypersensibilité; en cas de réactions allergiques graves arrêter le traitement. Des angioedèmes ont été rapportés dans le cadre d'études observationnelles. IA: pas d'effet pharmacocinétique sur d'autres médicaments. Pas d'influence sur l'efficacité par des thérapies qui accroissent PCSK9 (comme les statines et autres hypolipémiants). EI: réactions au site d'injection, symptômes des voies aériennes supérieures, douleurs musculosquelettiques, prurit, diarrhée, infection des voies urinaires. PR: solution de 75 mg à injecter en stylo pré-rempli, boîtes de 1, 2 ou 6 stylos. Solution de 150 mg à injecter en stylo pré-rempli, boîtes de 2 ou 6 stylos. **Cat.rem.:** B*. **Tit.AMM:** sanofi-aventis (suisse) sa, 1214 Vernier/GE. **MàJ:** novembre 2020. Pour de plus amples informations, voir l'information destinée aux professionnels sur www.swissmedinfo.ch.