



Symposium Cœur-Poumons

24 Septembre 2021 10h

LES TRAITEMENTS BIOLOGIQUES EN CARDIOLOGIE: FOCUS SUR LA MALADIE CORONARIENNE

DR. JEAN-PIERRE DÉRY, CARDIOLOGUE

Conflits d'intérêts potentiels:

- ▶ Conférencier et consultant pour:
Novartis, Sanofi, Amgen, Boehringer, Bayer, Astra,
Janssen, Lilly, Jamp, HLS, Kye, BMS-Pfizer, Servier

Objectifs d'apprentissage :

- ▶ Définir les dernières données probantes sur les traitements hypolipidémiants pour la gestion des maladies cardiovasculaires
- ▶ Décrire certaines options de traitements émergents avec agents biologiques
- ▶ Discuter de leur rôle dans le schéma thérapeutique de ces maladies



Les besoins non satisfaits en matière de MCVA

Le lien entre le C-LDL et la MCVA

MALADIES HÉRÉDITAIRES DU MÉTABOLISME DES LIPIDES

L'HF entraîne un fardeau à vie lié au C-LDL et augmente le risque de MCVA

ÉTUDES D'ÉCHOGRAPHIE INTRAVASCULAIRE

Arrêt de la progression de la plaque à un taux de C-LDL $\leq 1,8$ mmol/L

ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Le C-LDL et le risque de MCVA présentent une association linéaire logarithmique

C-LDL Un facteur causal de la MCVA

↓
Une cible thérapeutique d'importance

ÉTUDES MÉCANISTIQUES

Le C-LDL participe directement à l'apparition et à l'évolution de la MCVA

ÉTUDES AVEC RÉPARTITION ALÉATOIRE MENDÉLIENNE

L'association entre le C-LDL et le risque de MCVA est indépendante du moyen utilisé pour abaisser le C-LDL

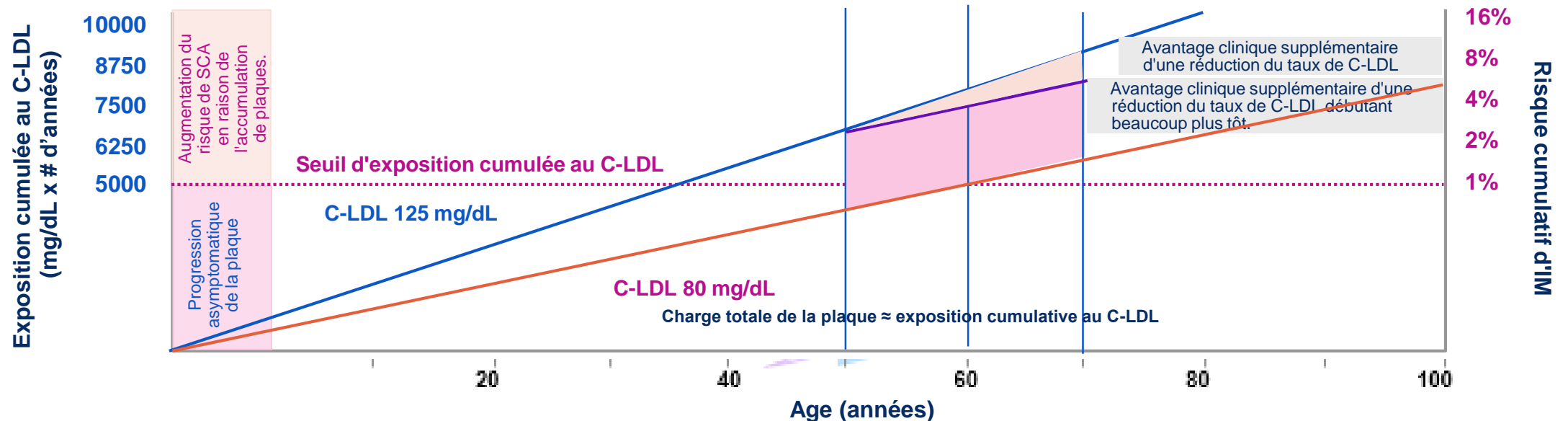
ÉTUDES COMPARATIVES À RÉPARTITION ALÉATOIRE

L'abaissement du C-LDL par des statines, l'ézétimibe et des AcM inhibiteurs de la PCSK9 réduit le risque de MCVA

AcM : anticorps monoclonaux; C-LDL : cholestérol des lipoprotéines de basse densité; HF : hypercholestérolémie familiale; MCVA : maladie cardiovasculaire athéroscléreuse; PCSK9 : proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9.

Effet cumulatif du LDL sur le risque de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse

La charge totale de la plaque d'athérome peut être estimée à la fois par la concentration de C-LDL (et d'autres lipoprotéines contenant de l'apoB) et par la durée d'exposition



Corrélation entre la réduction proportionnelle des événements et la réduction absolue du taux de C-LDL à 1 an

Méta-analyse prospective



90 056 patients

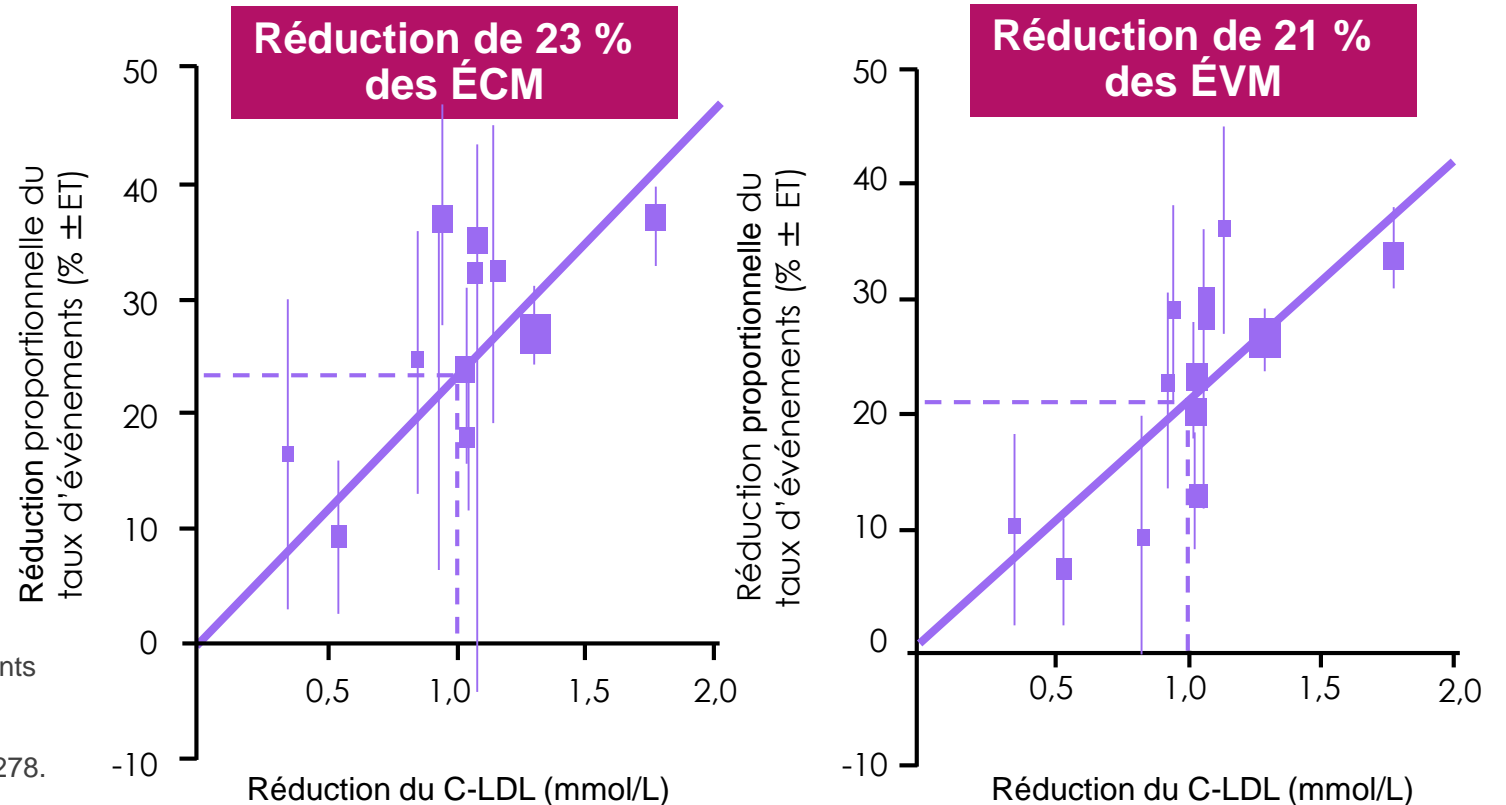


14 essais sur les statines

C-LDL : cholestérol des lipoprotéines de basse densité; ÉCM : événements coronariens majeurs; ET : erreur type; ÉVM : événements vasculaires majeurs.

Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators. *Lancet* 2005;366:1267-1278.

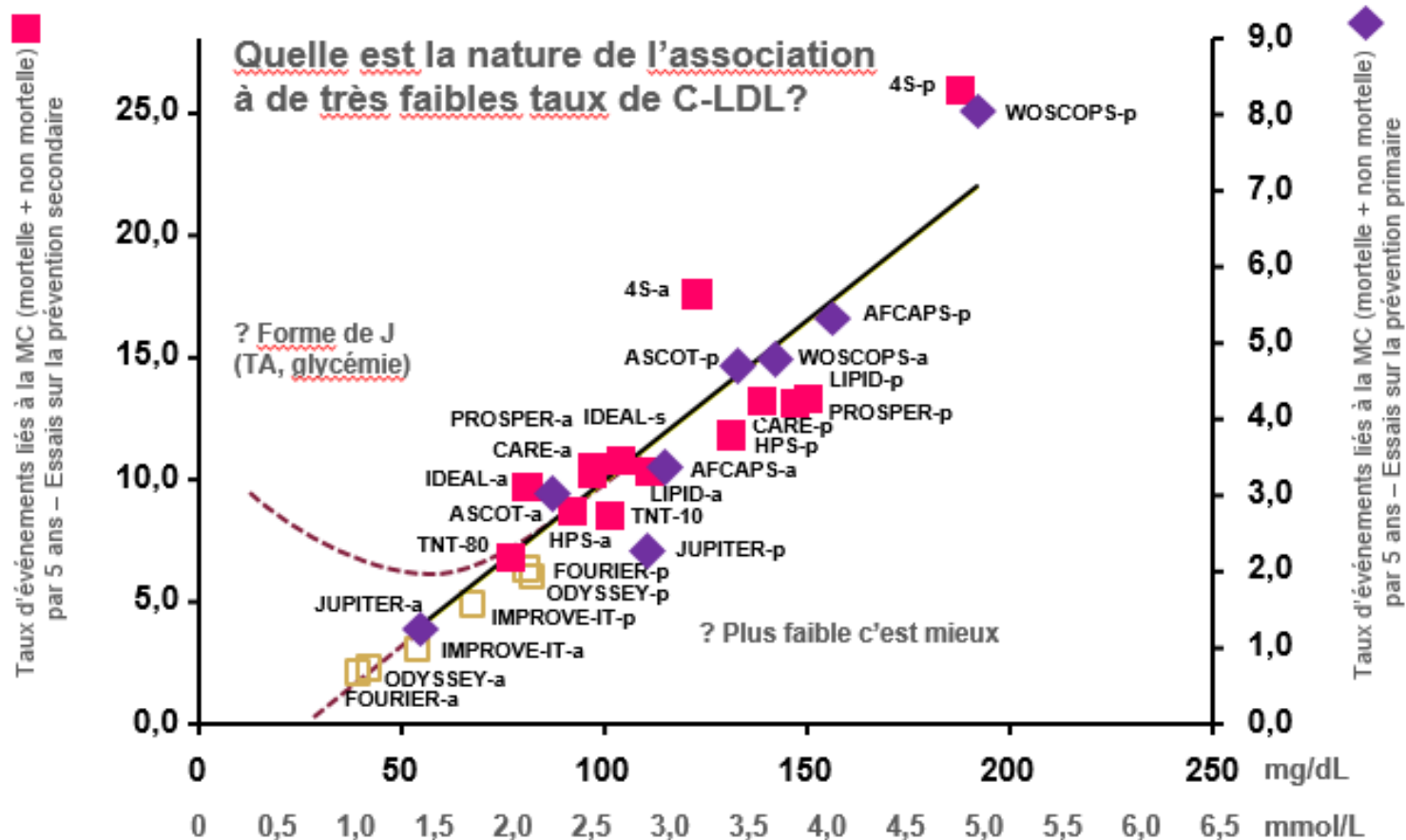
Une réduction de 1 mmol/L du C-LDL



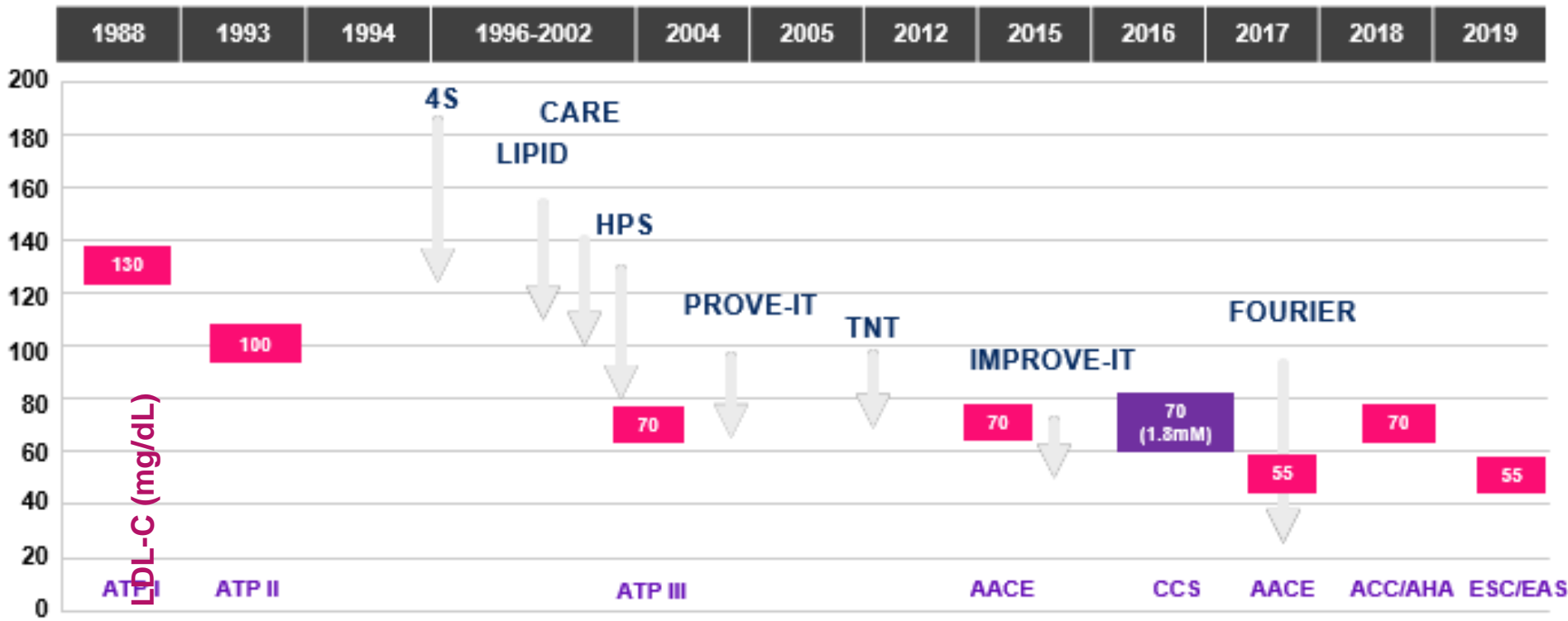
Taux de C-LDL atteints durant les essais sur la prévention primaire et secondaire

C-LDL : cholestérol des lipoprotéines de basse densité;
MC : maladie coronarienne.

Ference BA *et al.* *Eur Heart J.* 2017;38:2459–72; Cannon CP *et al.* *N Engl J Med.* 2015;372:2387–97; Sabatine MS *et al.* *N Engl J Med* 2017;376:1713–22; Schwartz GG *et al.* *N Engl J Med* 2018;379:2097–107.



De nombreuses preuves cliniques confirment les avantages et l'innocuité d'une réduction progressive du taux de C-LDL



C-LDL

1. Goodman SD et al. Arch Intern Med. 1988;148(1):36-69. 2. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group (4S). Lancet. 1994 Nov 19;344(8934):1383-9. 3. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. N Engl J Med. 1998;339(19):1349-1357. 4. Grundy SM et al. JAMA. 1993;269(23):3015-3023. 5. Sacks FM et al. N Engl J Med. 1996;335(14):1001-1009. 6. Grundy SM et al. J Am Coll Cardiol. 2004;44(3):720-732. 7. Cannon CP et al. N Engl J Med. 2004;350(15):1495-1504. 8. LaRosa JC. N Engl J Med. 2005;352(14):1405-1415. 9. Heart Protection Study Collaborative Group. Lancet. 2002;360(9326):7-13. 10. Lillenas SD et al. Endocr Pract. 2010;16(1):1-7. 11. Sirtori CR et al. N Engl J Med. 2005;352(14):1405-1415. 12. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the lipid modification treatment goal. Eur Heart J. 2019;40(1):11-19.



SCC de 2021 : Lignes directrices de la Société
canadienne de cardiologie sur la dyslipidémie

Recommandations de la SCC de 2021 sur les seuils des lipides/lipoprotéines pour l'intensification du traitement

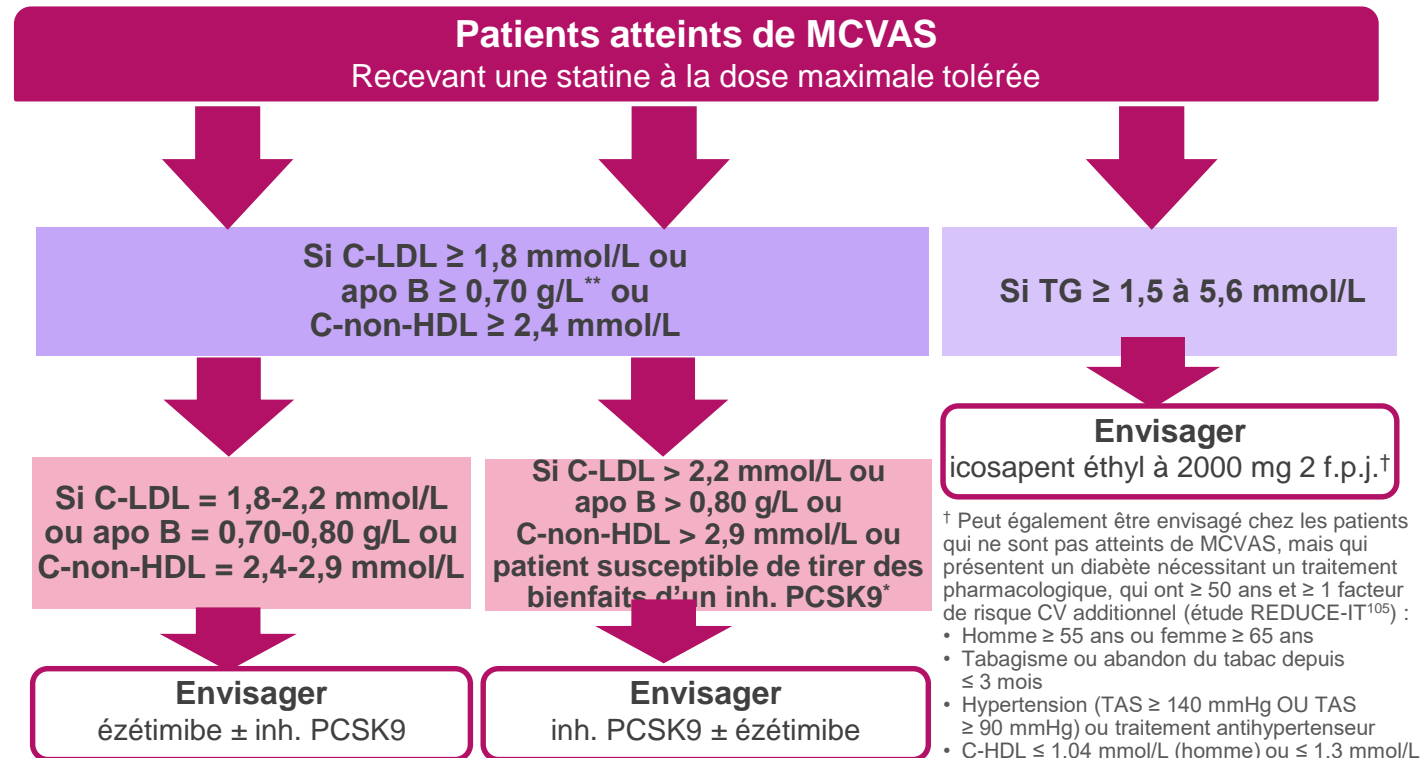
▶ **Prévention secondaire: patients atteints d'hypercholestérolémie non familiale avec MCVA**

Chez les patients qui prennent une dose maximale tolérée de statine, l'intensification du traitement hypolipidémiant par des médicaments autres que les statines est recommandée à un taux seuil de:

- ▶ LDL-C ≥ 1.8 mmol/L
- ▶ Non-HDL-C ≥ 2.4 mmol/L
- ▶ ApoB ≥ 0.7 g/L

Seuil d'intensification du traitement : 1,8 mmol/L

Approche de l'intensification du traitement chez les patients atteints de MCVAS



* Les patients qui tirent les plus grands bienfaits de l'intensification du traitement par une statine avec un inhibiteur de la PCSK9 selon les études sont indiqués dans le tableau 3.
** Lorsque le taux de C-LDL ou de C-non-HDL est bas, la mesure du taux d'apo B est plus précise que celle des autres marqueurs.

† Peut également être envisagé chez les patients qui ne sont pas atteints de MCVAS, mais qui présentent un diabète nécessitant un traitement pharmacologique, qui ont ≥ 50 ans et ≥ 1 facteur de risque CV additionnel (étude REDUCE-IT¹⁰⁵) :

- Homme ≥ 55 ans ou femme ≥ 65 ans
- Tabagisme ou abandon du tabac depuis ≤ 3 mois
- Hypertension (TAS ≥ 140 mmHg OU TAS ≥ 90 mmHg) ou traitement antihypertenseur
- C-HDL $\leq 1,04$ mmol/L (homme) ou $\leq 1,3$ mmol/L (femme)
- PCRhs > 30 et < 60 mL/min
- Rétinopathie
- Micro- ou macroalbuminurie
- IPS $< 0,9$ sans symptômes de claudication intermittente

Inhibiteurs de la PCSK9 :

Recommandés, avec ou sans ézétimibe, chez les **patients en prévention CV secondaire (ceux qui tirent le plus de bienfaits de l'inhibition de la PCSK9)** dont le taux de C-LDL demeure $\geq 1,8$ mmol/L avec la dose maximale tolérée de statine (*recommandation forte; preuves de qualité modérée*)

Ézétimibe et/ou inhibiteurs de la PCSK9 :

Recommandés **en prévention secondaire** chez **tous les patients qui sont atteints de MCV et dont le taux de C-LDL demeure $\geq 1,8$ mmol/L** avec la dose maximale tolérée de statine. Si on utilise d'abord l'ézétimibe et que le taux de C-LDL demeure $\geq 1,8$ mmol/L (ou taux de C-non-HDL $\geq 2,4$ mmol/L ou taux d'apo B $\geq 0,7$ g/L), les inhibiteurs de la PCSK9 sont recommandés (*recommandation forte; preuves de grande qualité*)

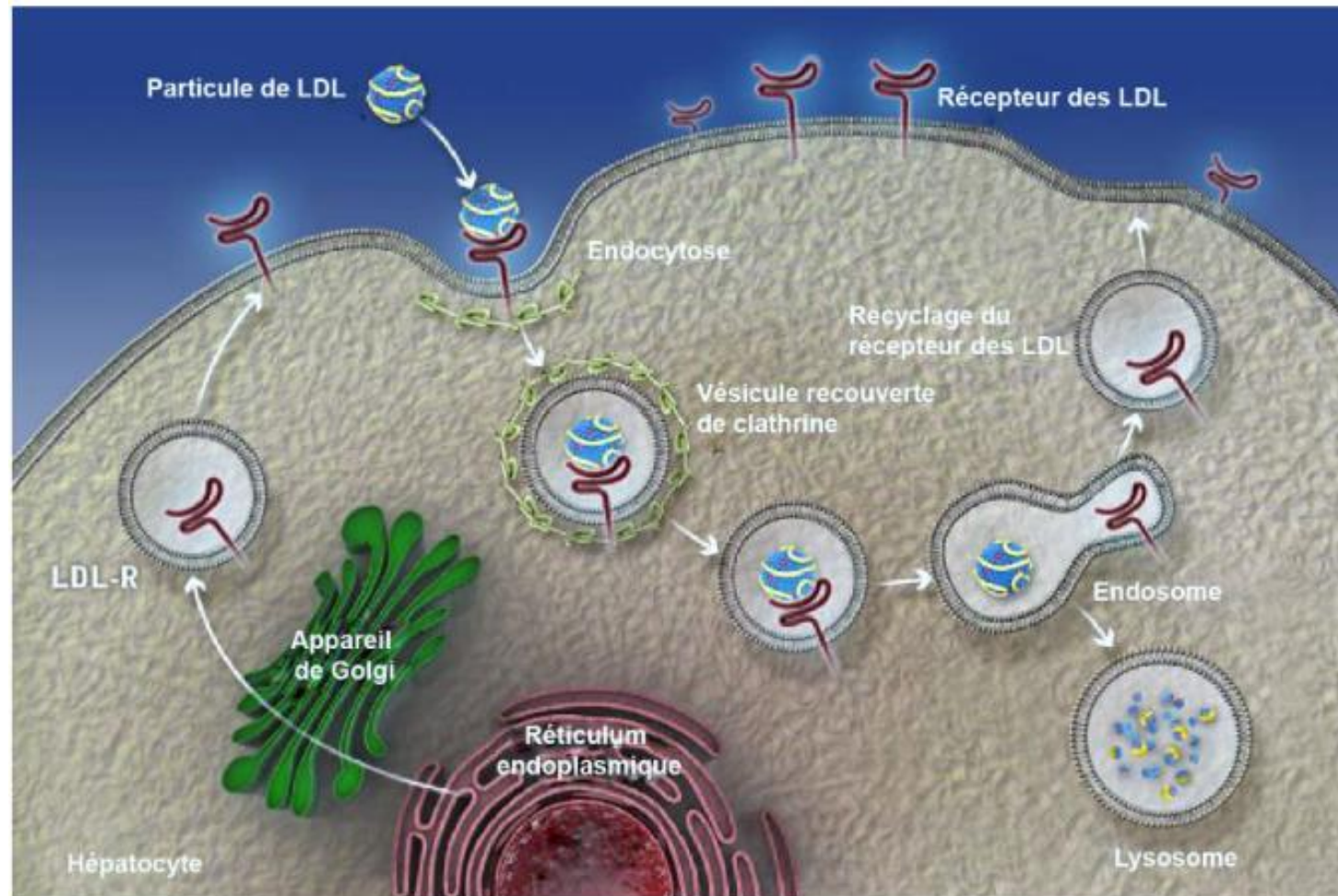
Patients tirant le plus grand bénéfice des iPCSK9

- ▶ SCA < 12 mois
- ▶ MCV cliniquement évidente + n'importe laquelle des suivantes:
 - ▶ diabète ou syndrome métabolique
 - ▶ maladie polyvasculaire (maladie vasculaire ≥ 2 lits artérielles)
 - ▶ maladie artérielle périphérique symptomatique
 - ▶ infarctus du myocarde récurrent
 - ▶ infarctus du myocarde au cours des 2 dernières années
 - ▶ chirurgie de pontage
 - ▶ LDL $\geq 2,6$ mmol/L ou dyslipidémie familiale hétérozygote
 - ▶ Lp (a) ≥ 60 mg/dL (≥ 120 nmol/L)

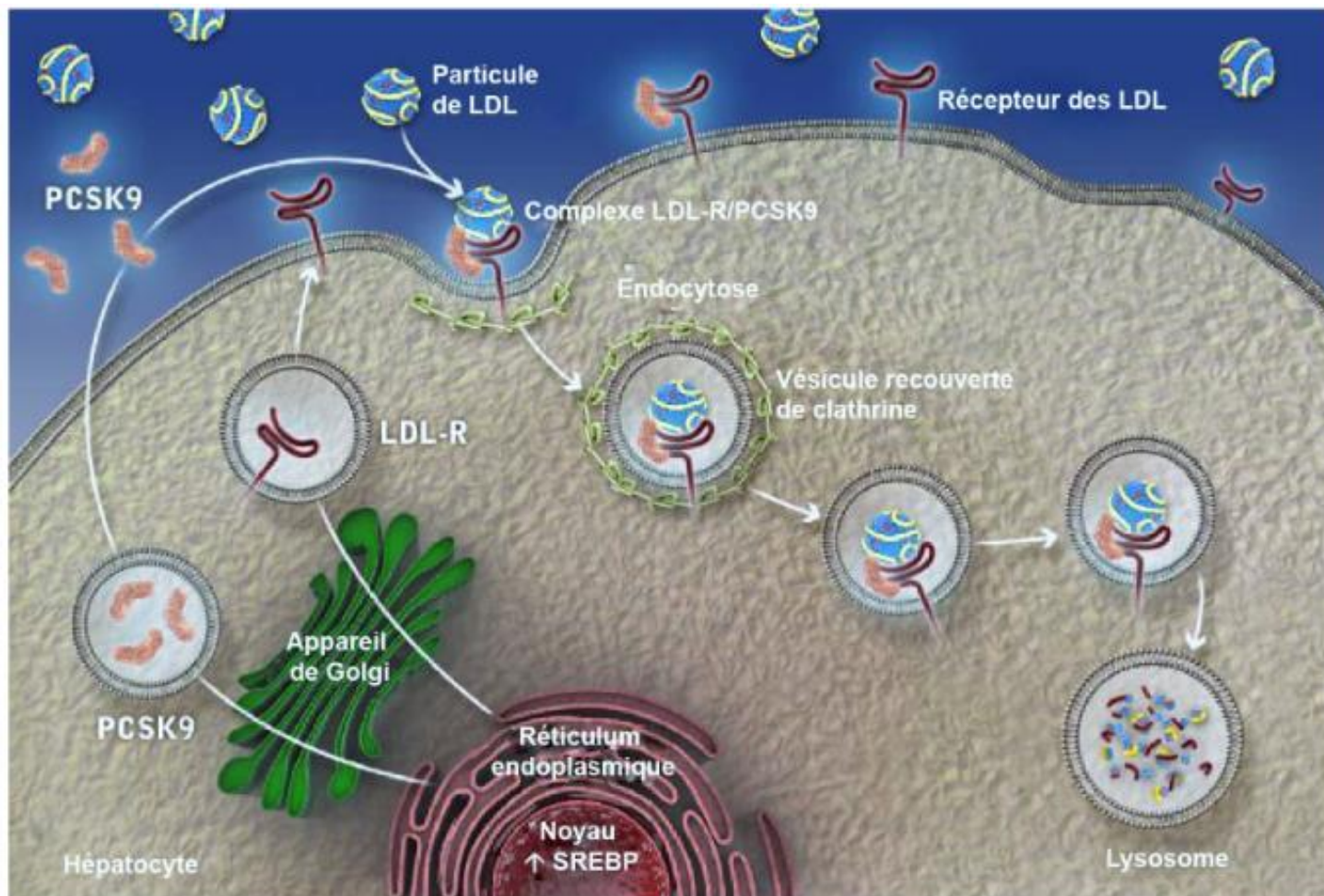


Données actuelles et orientations futures de l'inhibition de la PCSK9

Fonction des récepteurs des LDL et leur cycle de vie



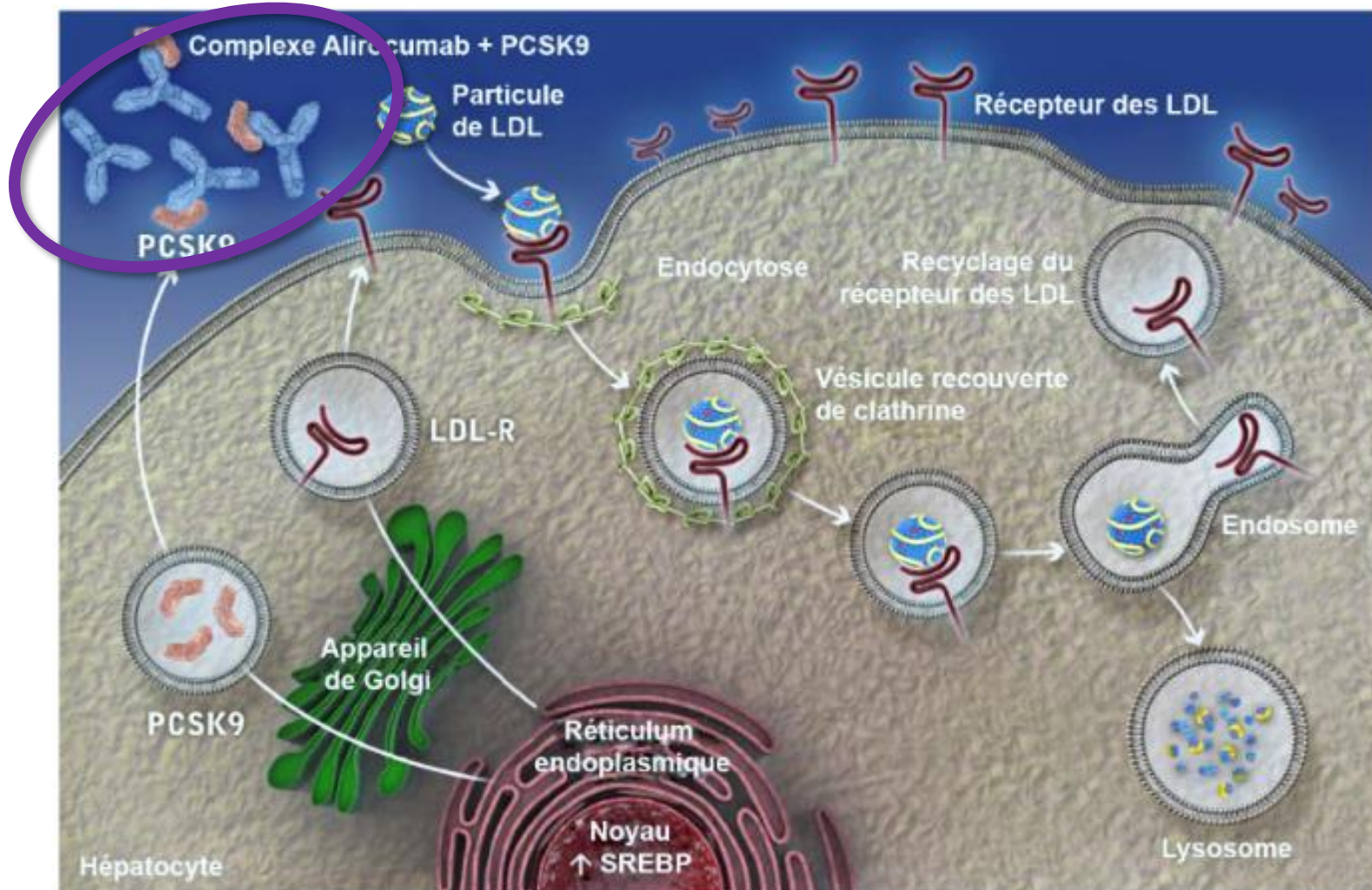
Rôle de la PCSK9 dans la régulation de l'expression du récepteur des LDL (R-LDL)



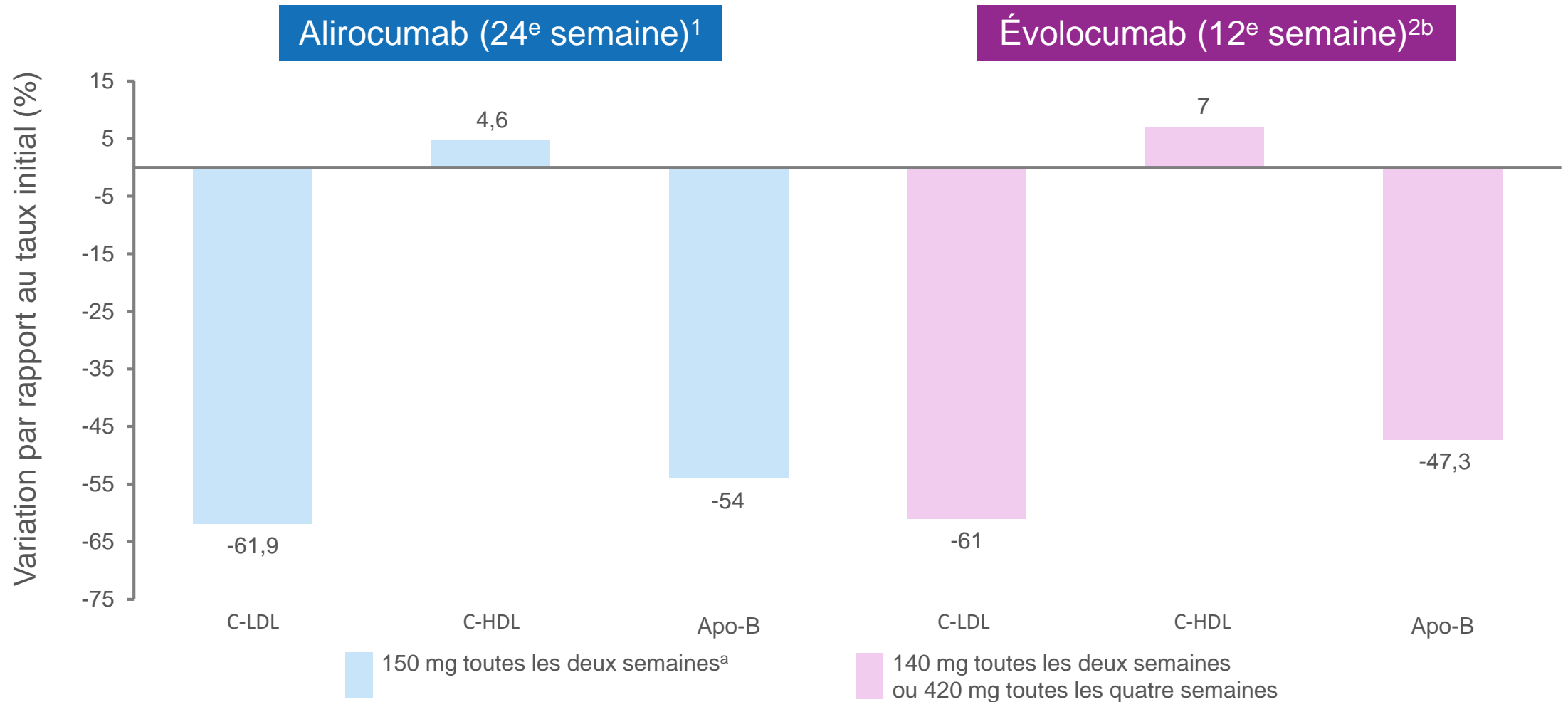


Les anticorps monoclonaux

Impact des anticorps monoclonaux de la PCSK9 sur le recyclage du récepteur des LDL (R-LDL)



Effets des inhibiteurs de la PCSK9 sur les taux de lipides et de lipoprotéines

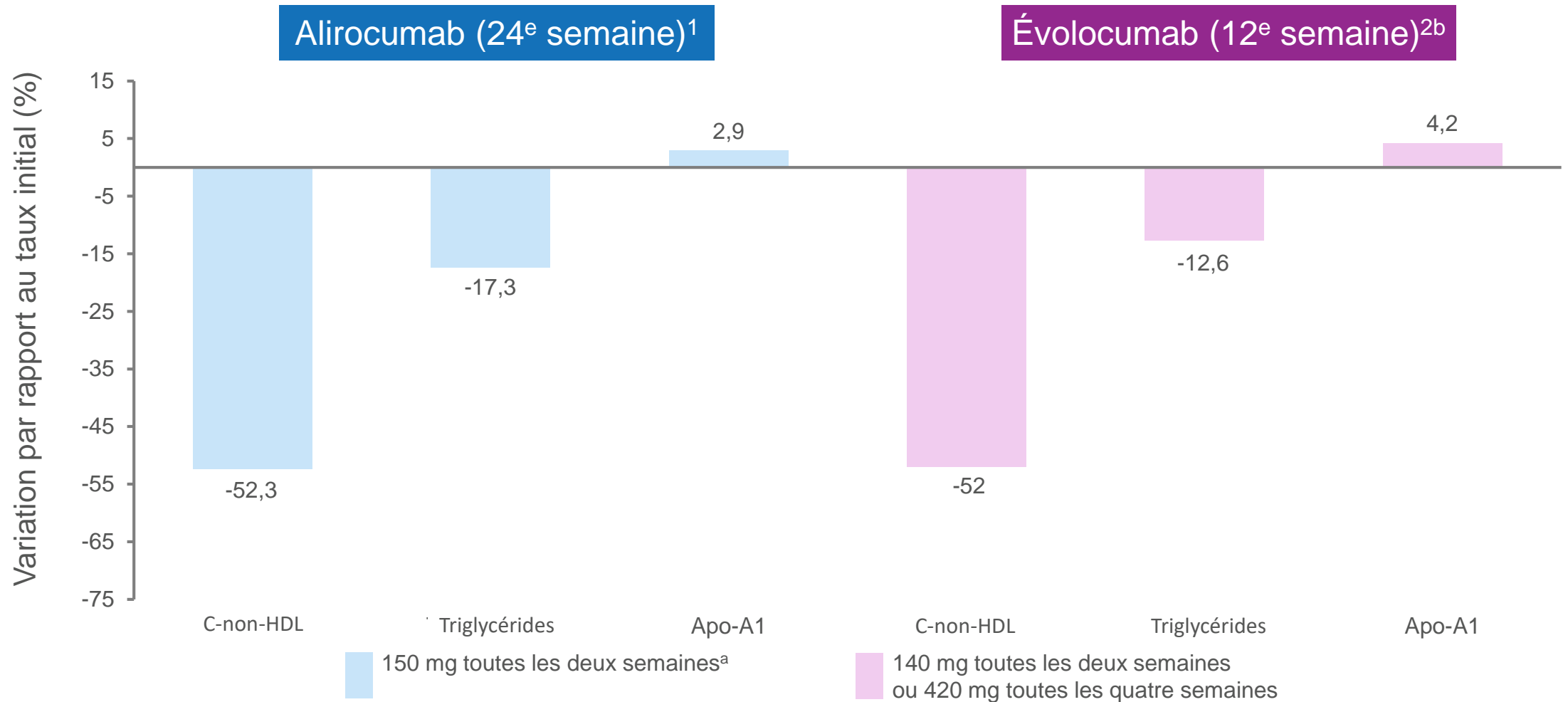


^aSous traitement avec une statine et ajusté pour le placebo ; ^bSous traitement avec une statine et ajusté pour le placebo.

Apo B : apolipoprotéine B ; C-HDL : cholestérol à lipoprotéines de haute densité ; C-LDL : cholestérol à lipoprotéines de basse densité ; PCSK9 : proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9.

1. Robinson JG *et al.* NEJM 2015;372:1489-1499; 2. Sabatine MS *et al.* NEJM 2015;372:1500-1509.

Effets des inhibiteurs de la PCSK9 sur les taux de lipides et de lipoprotéines



^aSous traitement avec une statine et ajusté pour le placebo ; ^bSous traitement avec une statine et ajusté pour le placebo.

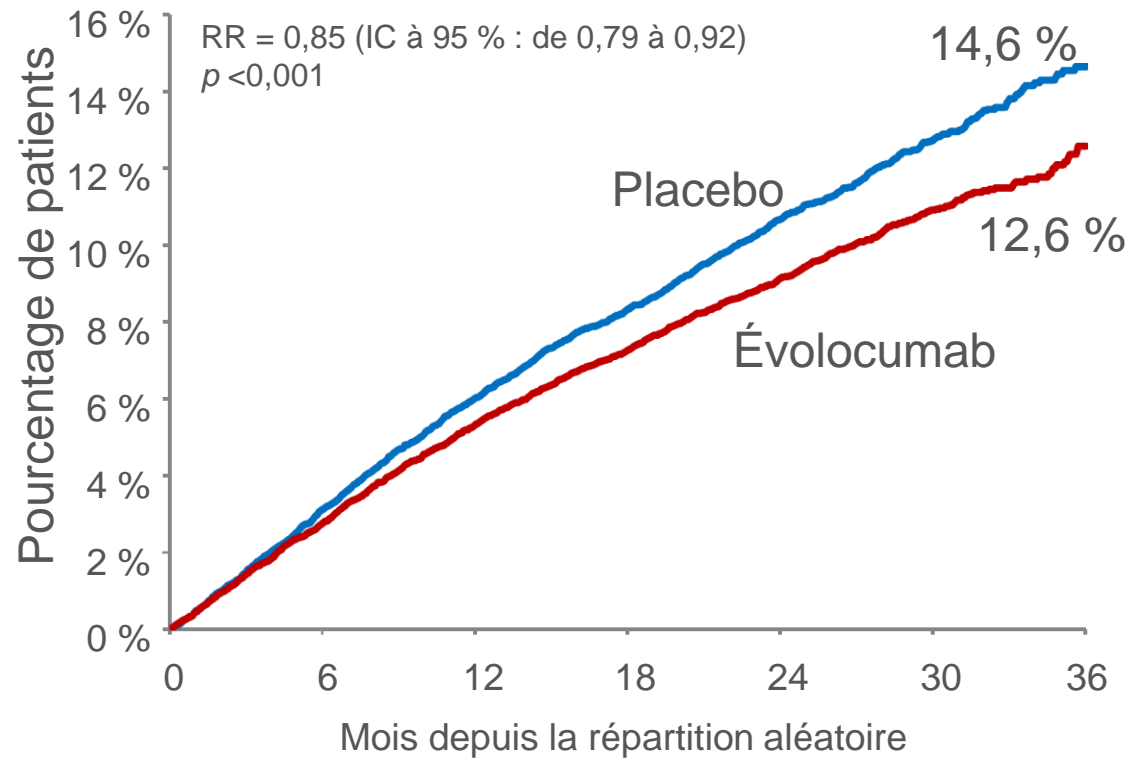
Apo B : apolipoprotéine B ; C-HDL : cholestérol à lipoprotéines de haute densité ; C-LDL : cholestérol à lipoprotéines de basse densité ; PCSK9 : proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9.
1. Robinson JG *et al.* NEJM 2015;372:1489-1499; 2. Sabatine MS *et al.* NEJM 2015;372:1500-1509.

Étude Fourier:

L'évolocumab a réduit le risque d'événements cardiovasculaires

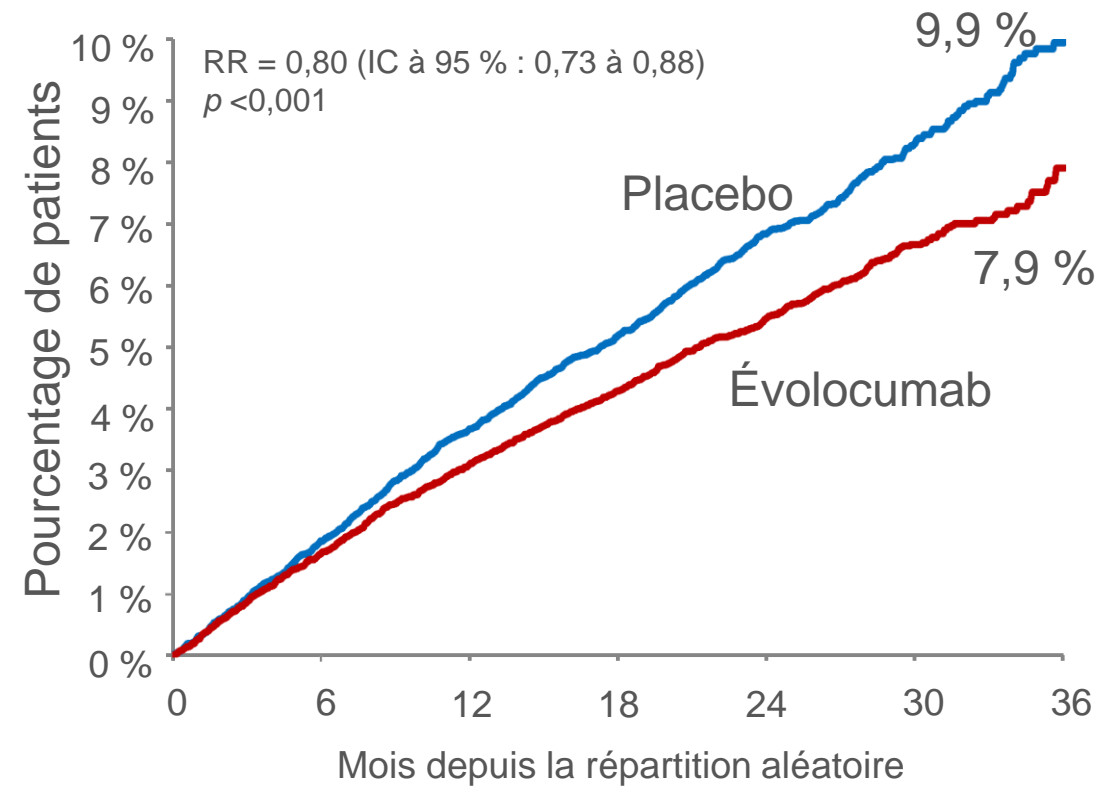
Critère d'évaluation principal

Décès d'origine CV, IM, AVC, AI nécessitant l'hospitalisation, revascularisation coronarienne

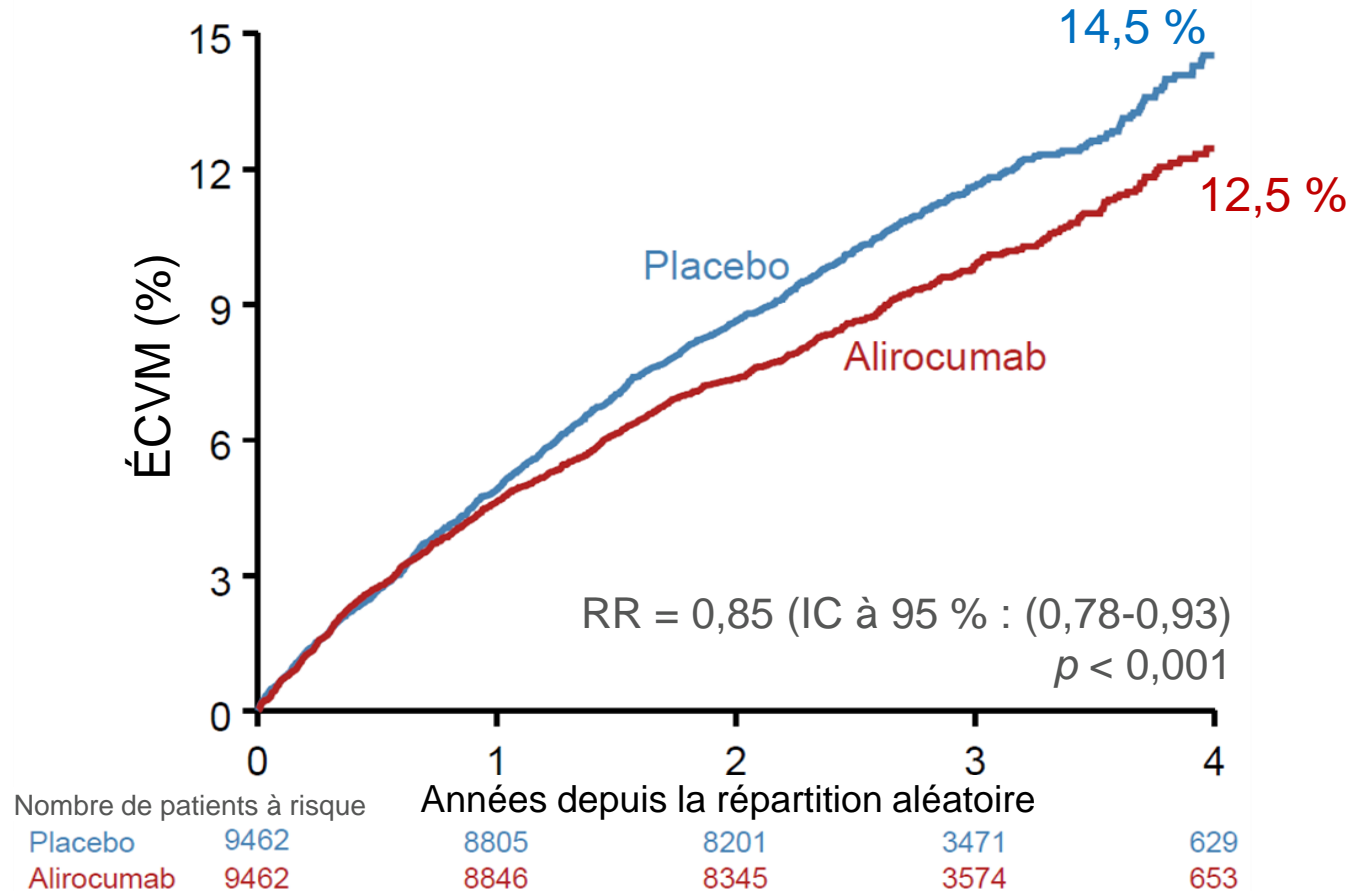


Principal critère d'évaluation secondaire

Décès d'origine CV, IM ou AVC



Odyssey-Outcomes: l'alirocumab a réduit le risque de récurrence d'événements cardiovasculaires



Critère d'évaluation principal

Critère composé comme suit :

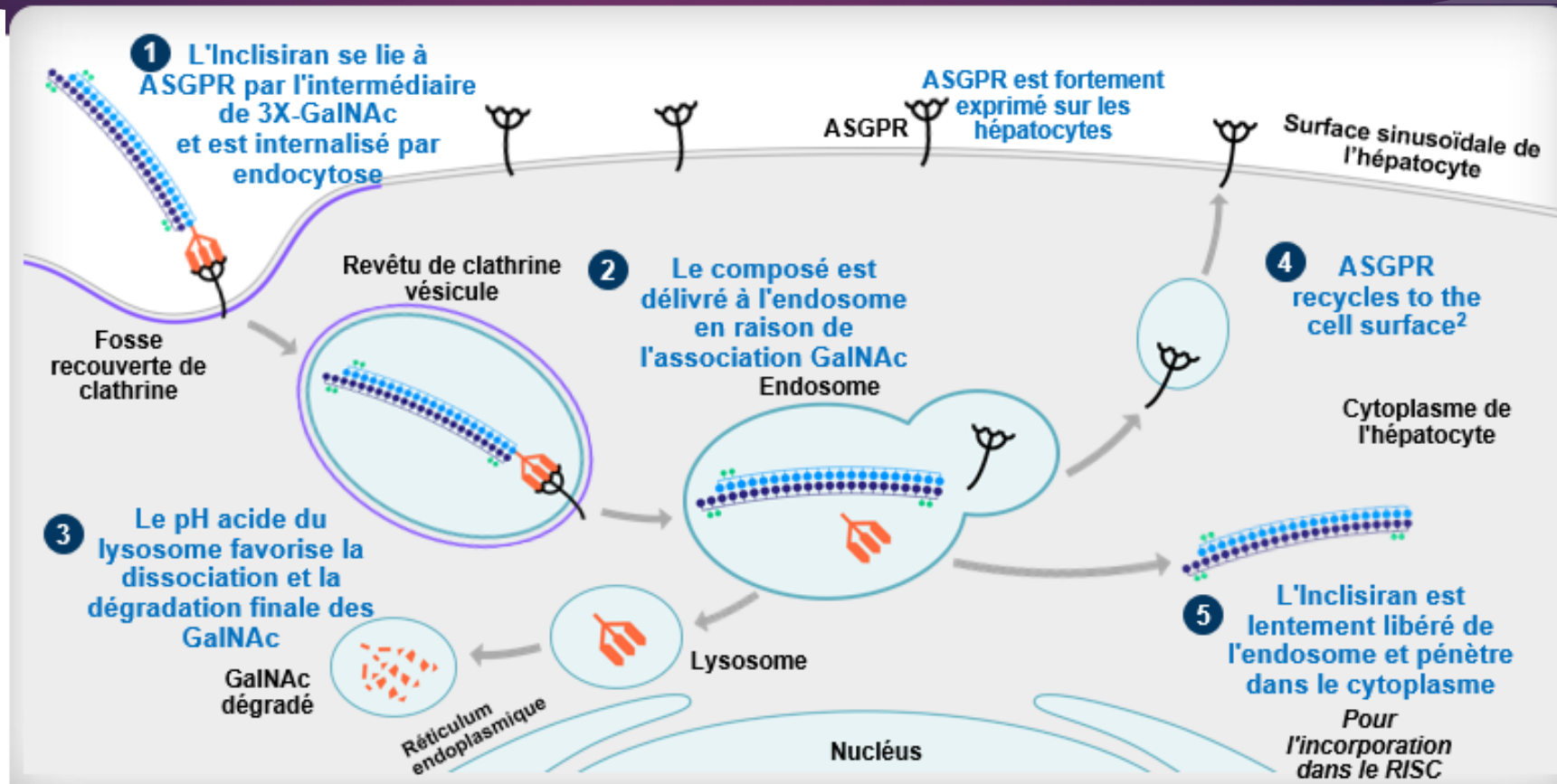
- Décès causé par une maladie coronarienne
- IM non mortel
- AVC mortel ou non mortel
- Angine instable nécessitant l'hospitalisation



L'Inclisiran, un petit ARN interférent

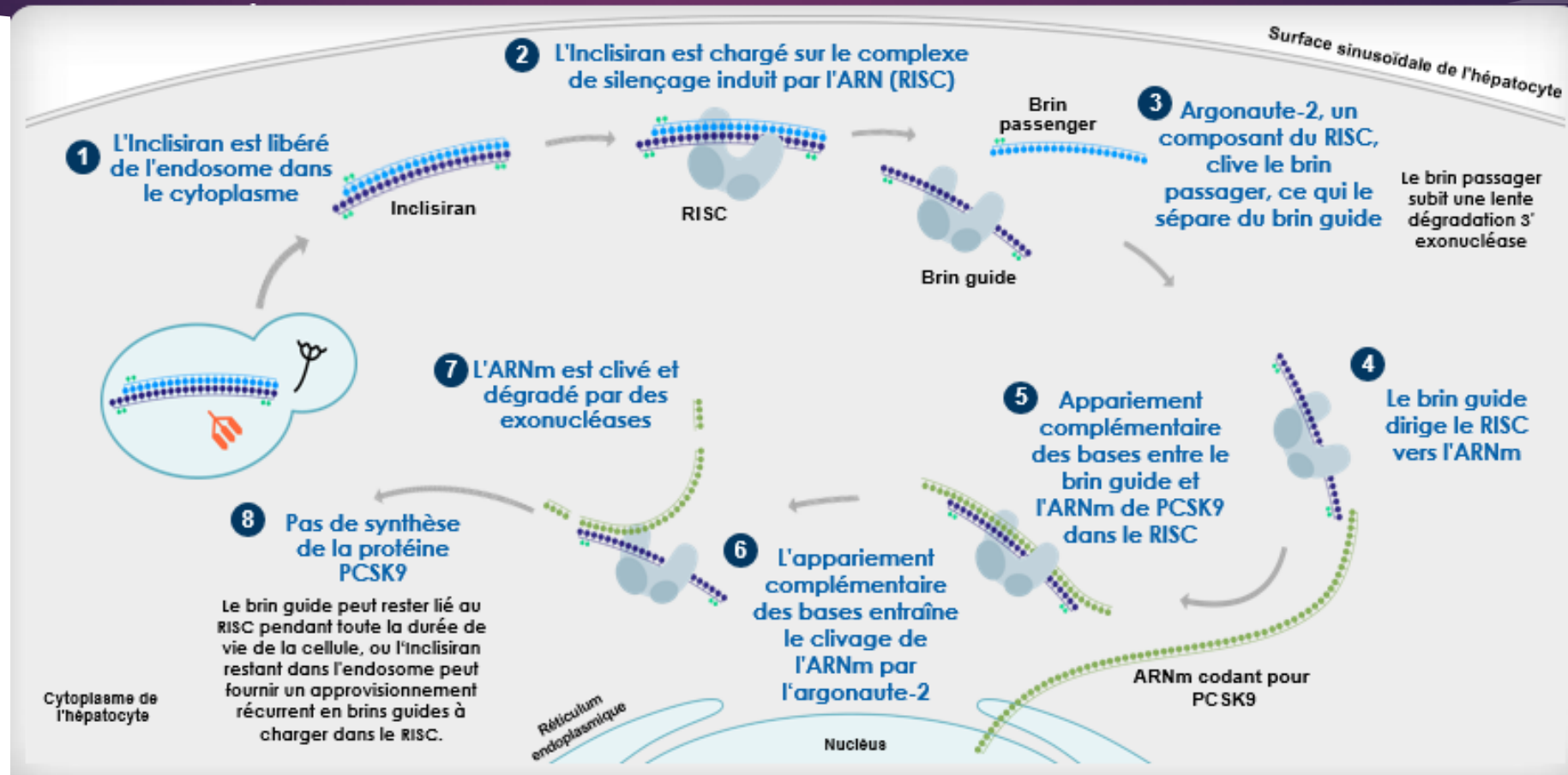
Le mécanisme d'action de l'Inclisiran:

La conjugaison des GalNAc permet une absorption rapide de l'Inclisiran dans les hépatocytes via le récepteur des asialoglycoprotéines (ASGPR)



La suite du mécanisme d'action de l'Inclisiran:

L'Inclisiran ordonne au RISC de cliver l'ARNm de la PCSK9, empêchant ainsi la production de la protéine PCSK9



*Les nucléotides réintègrent le pool hépatique ou sont éliminés dans la bile.

Programme de développement ORION

Étude (Pays)	Population	Dosage Inclisiran (mg)	Groupe de contrôle	#Total de patients	Période de traitement
Phase III					
ORION-11 (EU, SA)	MCVA et MCVA RE	300	Placebo	1617	18 mois
ORION-10 (US)	MCVA	300	Placebo	1561	18 mois
ORION-9 (US, EU, SA, CA)	HF Hétérozygote	300	Placebo	482	18 mois
ORION-8	Extension de ORION-9, -10, -11	300	Aucun	~3400	~48 mois
ORION-5	HF Homozygote	300	Placebo	~45	~24 mois
Phase IIIb					
ORION-4 (UK, US)	MCVA	300	Placebo	15,000	Événement, ≥5 ans médian de suivi
Phase II					
ORION-1 (US, EU, CA)	MCVA	Day 1 group: 200 300 500 Day 1, 90 group: 100 200 300	Placebo	501	12 mois
ORION-3 (US, EU, CA)	Extension	300	Evolocumab	371	36 mois
ORION-2 (US, EU, SA)	HF Homozygote (pilote)	300	Aucun	4	6 months
Phase I					
ORION-6 (US)	Hépatique	300	Aucun	28	6 mois
ORION-7 (NZ)	Rénale	300	Aucun	31	6 mois
ORION-12 (US)	T-QTc	900	Moxifloxacin, placebo	48	6 mois
ALN-PCSSC-001 (EU)	SAD/MD	SAD: 25 100 300, 500 800 MD: 125 250 300 500	Placebo	69	6 mois

ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; CA, Canada; EU, European Union; f-up, follow-up; HeFH, heterozygous familial hypercholesterolemia; HoFH, homozygous familial hypercholesterolemia; MD, multiple dose; NZ, New Zealand; RE, risk equivalents; SA, South America; SAD, single-ascending dose; T-QTc, thorough QT study; UK, United Kingdom; US, United States.

L'Inclisiran a été étudié chez > 3500 patients, notamment lors de trois études déterminantes de phase III

Orion
9

- Critères d'admissibilité**
- 18 ans ou plus
 - Dose maximale de statine, mais avec intolérance documentée à ≥ 2 statines différentes
 - Dose stable d'hypolipidémiant ≥ 30 jours avant

- **Hypercholestérolémie familiale (HF)***
- **Stable avec une alimentation faible en lipides**
- **C-LDL $\geq 2,6$ mmol/L**

Paramètres d'évaluation principaux :

Orion
10

- Critères d'exclusion**
- Classe IV de la NYHA
 - Arythmie cardiaque non maîtrisée
 - Hypertension grave non maîtrisée
 - **Maladie hépatique évolutive**
 - **Traitement (dans les 90 jours suivant la sélection) par des anticorps monoclonaux anti-PCSK9**

- **MCVA** (MC, MCV, AP)
- **C-LDL $\geq 1,8$ mmol/L**

Pourcentage de variation du taux de C-LDL corrigé en fonction du placebo, entre le début de l'étude et le jour 510

Orion
11

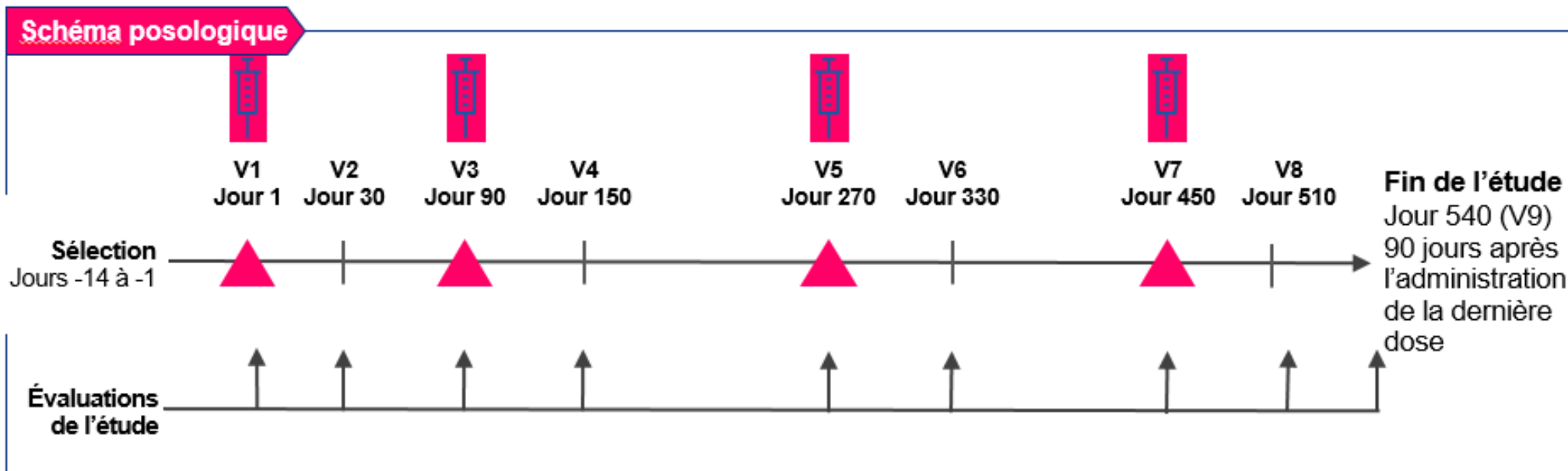
- **MCVA** (MC, MCV, AP)
- **Équivalents de risque de MCVA** (diabète de type 2 | risque à 10 ans ≥ 20 % | HF hétérozygote*)
- **C-LDL $\geq 1,8$ mmol/L / $\geq 2,6$ mmol/L chez les patients qui présentent des équivalents de risque**

Pourcentage de variation du taux de C-LDL, corrigé en fonction du temps, entre le début de l'étude et le jour 90 à 540

* D'après l'analyse génétique ou les critères de Simon Broome. Ray KK *et al.* *N Engl J Med* 2020;382:1507-19; Raal FJ *et al.* *N Engl J Med* 2020;382:1520-30

Plan des études : ORION-9, ORION-10 et ORION-11 de phase III

- ▶ Études comparatives avec placebo de 18 mois, à répartition aléatoire et à double insu
Répartition aléatoire selon un rapport de 1:1; inclisiran à 300 mg* vs placebo – en plus de la dose maximale tolérée de statines

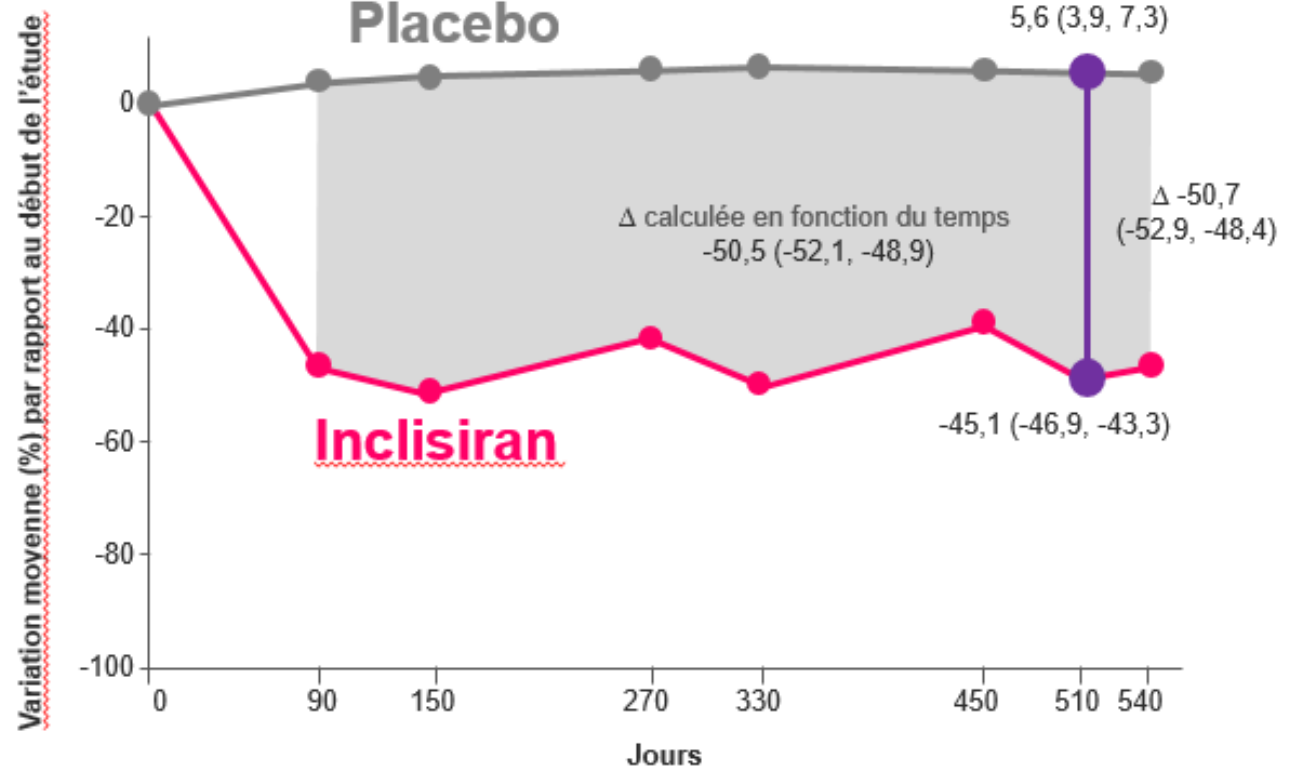


*300 mg de sel de sodium d'inclisiran; équivalent de 284 mg d'inclisiran. V : visite clinique. 1. Raal FJ *et al. N Engl J Med.* 2020;382:1520–30; 2. Raal FJ *et al. N Engl J Med.* 2020;382:1520–30 [annexe supplémentaire]; 3. Ray KK *et al. N Engl J Med.* 2020;382:1507–19; 4. Ray KK *et al. N Engl J Med.* 2020;382:1507–19 [annexe supplémentaire].

Analyse groupée des études de phase III ORION : l'Inclisiran en appoint aux statines a réduit les événements CV chez les personnes atteintes d'une MCVA stable

Paramètres d'évaluation principaux :

- Pourcentage de variation du taux de C-LDL corrigé en fonction du placebo, entre le début de l'étude et le jour 510
- Pourcentage de variation du taux de C-LDL, corrigé en fonction du temps, entre le début de l'étude et le jour 90 à 540



Analyse groupée des études de phase III ORION : le profil d'innocuité de l'Inclisiran était similaire à celui du placebo

Effet indésirable survenu en cours de traitement (EIT)	Placebo		Inclisiran	
Population évaluable sur le plan de l'innocuité – EI signalés chez ≥ 5 % patients	N = 1822		N = 1833	
Patients ayant présenté au moins 1 EIT	1409	(77,3 %)	1430	(78,0 %)
Effets indésirables liés au diabète	207	(11,4 %)	212	(11,6 %)
Rhinopharyngite	134	(7,4 %)	140	(7,6 %)
IVRS	103	(5,7 %)	105	(5,7 %)
Hypertension	104	(5,7 %)	104	(5,7 %)
Arthralgie	72	(4,0 %)	91	(5,0 %)
EIT au point d'injection défini dans le protocole	12	(0,7 %)	91	(5,0 %)

Analyse groupée des études de phase III ORION : le profil d'innocuité de l'Inclisiran était similaire à celui du placebo

Effets indésirables graves survenus en cours de traitement	Placebo		Inclisiran	
Population évaluable sur le plan de l'innocuité	N = 1822		N = 1833	
Patients ayant présenté au moins 1 EIT grave	419	(23,0 %)	374	(20,4 %)
Décès toutes causes confondues	27	(1,5 %)	27	(1,5 %)
Nouveau cancer, aggravation d'un cancer ou cancer récurrent	49	(2,7 %)	44	(2,4 %)
Fonction hépatique				
Alanine aminotransférase > 3 fois la LSN	7	(0,4 %)	9	(0,5 %)
Aspartate aminotransférase > 3 fois la LSN	10	(0,5 %)	8	(0,4 %)
Phosphatase alcaline > 2 fois la LSN	5	(0,3 %)	8	(0,4 %)
Bilirubine > 2 fois la LSN	14	(0,8 %)	14	(0,8 %)
Fonction rénale : créatinine > 177 µmol/L	42	(2,3 %)	36	(2,0 %)
Muscles : créatine kinase > 5 fois la LSN	22	(1,2 %)	24	(1,3 %)
Hématologie : numération plaquettaire < 75 X10 ⁹ /L	2	(0,1 %)	1	(0,1 %)
EIT ayant entraîné l'abandon du médicament	35	(1,9 %)	45	(2,5 %)

Analyse groupée des études de phase III ORION : efficacité de l'Inclisiran sur le bilan lipidique

Variation moyenne (%) entre le début de l'étude et le jour 510	Placebo	Inclisiran	Valeur de p
	N = 1827	N = 1833	
PCSK9	+ 15,9	- 65,0	< 0,001
Cholestérol total	+ 3,0	- 29,5	< 0,001
C-non HDL	+ 3,7	- 42,6	< 0,001
ApoB	+ 1,7	- 40,0	< 0,001
Lp(a) (jour 540)	+ 0,7	- 19,5	< 0,0001 ¹

Test non paramétrique; sans imputation.

Wright RS *et al.* *J Am Coll Cardiol.* 2021;77:1182-1193; Wright RS *et al.* Réunion virtuelle de 2020 de l'ACC et du WCC. 28-30 mars 2020.

Résumé de l'analyse groupée des études de phase III ORION

Efficacité

- Les paramètres principaux et secondaires ont été atteints
- Paramètres d'évaluation principaux :
 - ↓ 55 % (valeurs observées) et 51 % (avec imputation) après 17 mois (jour 510)
 - ↓ 52 % (valeurs observées) et 51 % (avec imputation) après 3-18 mois (jours 90 à 540)
- Les réductions étaient comparables dans les sous-populations
- Accompagnées d'un abaissement considérable des concentrations de PCSK9, de C-non HDL, d'ApoB et de Lp(a)

Innocuité et tolérabilité

- Le profil d'innocuité de l'inclisiran était similaire à celui du placebo
- Aucune variation indésirable des marqueurs de laboratoire

Ensemble exploratoire d'événements CV moins fréquent avec l'inclisiran que le placebo

Analyse groupée des études de phase III ORION : Conclusions et répercussions

**L'Inclisiran est
une approche
novatrice visant
à réduire le taux
de C-LDL**

- ▶ Administré 2 fois par année en appoint aux traitements oraux à la dose maximale tolérée, il entraîne une réduction robuste et durable du taux de C-LDL sur 18 mois
- ▶ Ses effets ont été comparables chez les patients atteints d'HF hétérozygote, de MCVA ou présentant un risque équivalent à celui de la MCVA
- ▶ Le profil d'innocuité de l'Inclisiran était similaire à celui du placebo dans une population exposée à un risque élevé

L'Inclisiran (LEQVIO™)
reçoit un avis de
conformité de Santé
Canada le 27 juillet
2021

INDICATION:

Hypercholestérolémie primaire

LEQVIO est indiqué chez l'adulte en complément de changements des habitudes de vie, notamment le régime alimentaire, afin de réduire davantage le taux de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (C-LDL) chez les personnes présentant l'une ou l'autre des affections suivantes et prenant la dose maximale tolérée d'une statine, avec ou sans autre traitement de réduction du taux de C-LDL :

- **Hypercholestérolémie familiale (HF) hétérozygote; ou**
- **Hypercholestérolémie non familiale avec maladie cardiovasculaire athéroscléreuse.**

L'effet de LEQVIO sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a pas été établi.

Inclisiran: Dosage & Administration

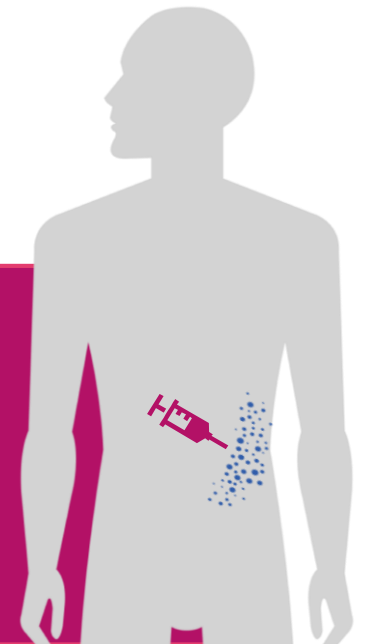
Formes posologiques & concentrations

- ▶ 1,5 mL de solution contenant 284 mg d'Inclisiran (équivalent à 300 mg d'inclisiran sodique)
- ▶ Dose unique présentée dans une seringue pré-remplie
- ▶ Entreposée à température ambiante

Administration

- ▶ Injection sous-cutanée (sous la peau) dans l'abdomen (ventre)
- ▶ Par un professionnel de la santé

Schéma posologique





D'autres traitements biologiques émergents

Inhibition de la protéine 3 analogue à l'angiopoïétine (ANGPTL3)

Evinacumab

EVKEEZA™

Approbation initiale aux États-Unis Février 2021

Indication: Comme complément à d'autres traitements visant à abaisser le taux de cholestérol à lipoprotéines de basse densité (LDL-C), chez des patients adultes et pédiatriques âgés de 12 ans et plus atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote.

Étude

Intervention Phase III (ELIPSE)

Derniers résultats publiés

18 Mai 2021

Structure chimique du produit

mAb Anticorps monoclonal dirigé contre la protéine 3 analogue à l'angiopoïétine (ANGPTL3).
ANGPTL3 est un inhibiteur de la lipoprotéine et de la lipase endothéliale.

Mécanisme d'action

Inversion de l'inhibition de la LPL induite par ANGPTL3.
Les variants de perte de fonction d'ANGPTL3 et l'inhibition pharmacologique d'ANGPTL3 réduisent les taux de cholestérol LDL indépendamment du récepteur LDL.

Cible

La protéine ANGPTL3 circulante

Administration

15 mg/kg, administrée par perfusion intraveineuse (IV) une fois par mois (toutes les 4 semaines).

Résultats

Réduction du taux de C-LDL de près de 50 % par rapport au placebo chez les patients atteints de HF homozygote recevant une dose maximale d'un traitement hypolipidémiant avec ou sans aphaïrèse, indépendamment de l'âge et quel que soit leur degré de fonctionnalité des récepteurs LDL.
Réduction du taux de cholestérol HDL de 30% par rapport au placebo.
Les événements indésirables étaient similaires dans les deux groupes.

En développement...

- Efficacité et innocuité de l'Evinacumab chez les patients adultes atteints d'hypertriglycéridémie sévère pour la prévention de la pancréatite aiguë récurrente.
- Efficacité et innocuité de l'Evinacumab chez les enfants atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote.
- Efficacité et innocuité à long terme de l'Evinacumab chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote.

Inhibition de la protéine 3 analogue à l'angiopoïétine (ANGPTL3)

Vupanorsen

Waylivra™ (anciennement connu sous le nom de IONIS-ANGPTL3-LRx et AKCEA-ANGPTL3-LRx)

Refusé par la FDA en Mai 2019. Approbation en Europe en Mai 2019.

Indication: Comme complément d'un ajustement au régime alimentaire et d'un traitement par TG, chez les patients adultes atteints (génétiquement confirmé) du syndrome de chylomicronémie familiale.

Étude

Intervention Phase I & II

Derniers résultats publiés

19 Novembre 2020, 7 Janvier 2021, 1 Février, 16 Février 2021

Structure chimique du produit

ASO Antisense expérimental conjugué à un ligand conçu pour réduire la protéine 3 analogue à l'angiopoïétine (ANGPTL3).

ANGPTL3 est un inhibiteur de la lipoprotéine et de la lipase endothéliale.

Mécanisme d'action

Réduction des taux plasmatiques d'ANGPTL3 dans le but d'abaisser les taux plasmatiques de TG et autres lipides.

Les variants de perte de fonction d'ANGPTL3 et l'inhibition pharmacologique d'ANGPTL3 réduisent les taux de cholestérol LDL indépendamment du récepteur LDL.

Cible

La protéine ANGPTL3 circulante

Administration

Dose initiale 285 mg solution injectable sous-cutanée en seringue pré-remplie, une fois par semaine pendant 3 mois. Après 3 mois, la fréquence de la dose doit être réduite à 285mg toutes les 2 semaines.

Résultats






Réduction des TG jusqu'à 53 % (réduction moyenne de 44 % par rapport au placebo). Réductions statistiquement significatives, en fonction de la dose, par rapport au placebo, de l'ANGPTL3 (62 %), du cholestérol à lipoprotéines de très basse densité (VLDL) (38 %), du cholestérol total (19 %) et du cholestérol à lipoprotéines de non-haute densité (non-HDL) (18 %). Aucun effet sur les paramètres glycémiques et aucune diminution de la stéatose hépatique. Un profil de tolérance et de sécurité favorable. Les effets indésirables les plus fréquents liés au traitement ont été les réactions au site d'injection, qui étaient pour la plupart légères.

En développement...

- L'étude BROADEN : Une étude de Phase III chez des patients atteints de lipodystrophie partielle familiale.

Principales caractéristiques ASO et pARNi (1/2)






Une comparaison ASO et pARNi¹

	ASO	pARNi
 <p>Structure chimique du produit</p>	<p>Oligonucléotides monocaténares modifiés de type ADN/ARN Un espace central d'ADN est flanqué de 2'MOE ou d'autres modifications (2'-O-Me, cET, LNA) dans les ailes. Contient un nombre variable de liaisons PS</p>	<p>ARN modifié double brin*. Contient à la fois un brin guide (fraction pharmacologiquement active) et un brin passager (dispositif d'administration du médicament)² avec des modifications 2'-O-Me, 2`MOE ou 2'-F. Contient un nombre variable de liaisons PS</p>
 <p>Longueur de la séquence</p>	<p>~13–20 nucleotides</p>	<p>40–44 nucleotides, y compris le brin sensé</p>
 <p>Distribution de plasma/tissus</p>	<p>Fixe les protéines dans le sérum, la membrane cellulaire et à l'intérieur des cellules</p>	<p>Rapidement excrété sauf s'il est injecté dans des véhicules ou s'il contient une partie ciblant le foie.</p>
 <p>Spécificité de cible</p>	<p>Élevé</p>	<p>Élevé[†]</p>
 <p>Mécanisme de liaison à l'ARNm</p>	<p>Interactions Watson-Crick</p>	<p>Interactions Watson-Crick</p>

2'-F, 2'-fluoro; 2'-O-Me, 2'-O-methyl; 2'-MOE, 2'-O-methoxyethyl; ASO, antisense oligonucleotides; cET, constrained ethyl; LNA, locked nucleic PS, phosphorothioate bonds; RNase H1, ribonuclease H1; siRNA, small interfering RNAs 1. Tsimikas. Curr Opin Lipidol. 2018;29(6):459-466; 2. Crooke, et al. Cell Metab. 2018;27(4):714-739.

Principales caractéristiques ASO et pARNi (2/2)

Une comparaison ASO et pARNi¹

	ASOs	pARNi
 <p>Mécanisme d'action</p>	<p>Dégradation de l'ARN cible par la RNase H1, blocage stérique du traitement de l'ARN (altération de l'épissage, blocage de la traduction)</p>	<p>Dégradation de l'ARN cible par le complexe RISC-Ago2</p>
 <p>Localisation de l'activité</p>	<p>Nucléus et cytoplasme</p>	<p>Cytoplasme</p>
 <p>Mode d'administration</p>	<p>Solution saline - sous-cutanée</p>	<p>Liposomes (nécessite des stéroïdes d'appoint); solution saline - sous-cutanée, autres</p>
 <p>Ciblage au foie</p>	<p>GalNAc</p>	<p>GalNAc</p>
 <p>Absorption/demi-vie/élimination</p>	<p>Absorption rapide, demi-vie de distribution inférieure à 1 h, demi-vie hépatocytaire de 2 à 4 semaines, élimination par les exonucléases et les endonucléases</p>	<p>Absorption rapide, demi-vie de distribution inférieure à 1 h, demi-vie hépatocytaire de 2 à 4 semaines, élimination par les exonucléases et les endonucléases.</p>

Thérapies ciblant la lipoprotéine (a)

Pelacarsen

Anciennement connu sous le nom de ISIS 681257, IONIS-APO(a)-L Rx, AKCEA-APO (a)-L Rx et TQJ230

Utilisation n'est pas encore approuvée dans aucun pays.

La Lp(a) est une particule de type LDL dans laquelle l'apo-B100 est liée de manière covalente à l'apo(a) par une liaison disulfure. La Lp(a) élevée est un facteur de risque indépendant, génétique et probablement causal pour les MCVA, sans influence significative de l'alimentation ou de l'environnement.

Étude

Intervention Phase I & II

Derniers résultats publiés

5 Avril 2018, 5 Décembre 2018, 22 Mai 2019, 30 Octobre 2020

Structure chimique du produit

ASO Oligonucléotides monocaténaires modifiés de type ADN/ARN

Un espace central d'ADN est flanqué de 2'MOE ou d'autres modifications (2'-O-Me, cET, LNA) dans les ailes. Contient un nombre variable de liaisons PS.

Mécanisme d'action

Dégradation de l'ARN cible par la RNase H1, blocage stérique du traitement de l'ARN (altération de l'épissage, blocage de la traduction).

TQJ230 utilise une nouvelle approche ciblant l'ARN pour inhiber la synthèse de protéines, supprimer la production de Lp(a) et ainsi réduire les taux élevés de Lp(a). La partie GalNAc agit comme un ligand pour l'ASGPR dans les hépatocytes, ce qui permet l'absorption sélective du TQJ230 par le foie.

Dans les hépatocytes, TQJ230 se lie sélectivement à une région couvrant le site d'épissage de l'exon 24-25 de l'ARNm de l'apo(a).

La RNase H1 clive l'ARNm de l'apo(a) dans l'hétéroduplex ASO-ARN, empêchant ainsi la synthèse de la protéine apo(a)1 et réduisant les niveaux de Lp(a) circulante.

Cible

GalNAc

Administration

Solution saline - sous-cutanée. Régimes à doses multiples.

Résultats

- Augmentations proportionnelles à la dose de la concentration plasmatique maximale (Cmax) et de l'AUC dans la gamme de doses de 20 mg à 60 mg chez des participants sains et des patients présentant une Lp(a) élevée et une MCVA.
- Les concentrations plasmatiques minimales de TQJ230 ont atteint l'état d'équilibre en 6 mois avec une accumulation correspondant à la demi-vie d'élimination terminale d'environ 3 à 7 semaines.
- L'administration de TQJ230 a entraîné une réduction significative, proportionnelle à la dose, du taux de Lp(a) (jusqu'à 90 %).
- Aucune modification cliniquement significative de la pharmacocinétique ou de la pharmacodynamique de la warfarine et du clopidogrel n'a été observée lors de l'administration simultanée de TQJ230 dans ces études d'interactions médicamenteuses.

En développement...

- L'étude HORIZON en cours évalue l'impact de l'abaissement de la lipoprotéine (a) avec TQJ230 sur les événements cardiovasculaires majeurs chez les patients atteints de MCV (Lp(a)HORIZON).

Thérapies ciblant la lipoprotéine (a)

Nom du traitement ciblant la Lp(a)	Mécanisme d'action	Modalité / Principe d'action	Dosage et Administration
AMG-890 (Olpasiran)	Inhibiteur Apo(a)	GalNAc-pRNAi	SC ; peut-être une fois tous les 3/6 mois
SLN360	Inhibiteur Apo(a)	GalNAc-pRNAi	SC; information sur la posologie non disponible
Orficumab	Inhibiteur OxLDL	Anticorps monoclonal	IV / SC; information sur la posologie non disponible

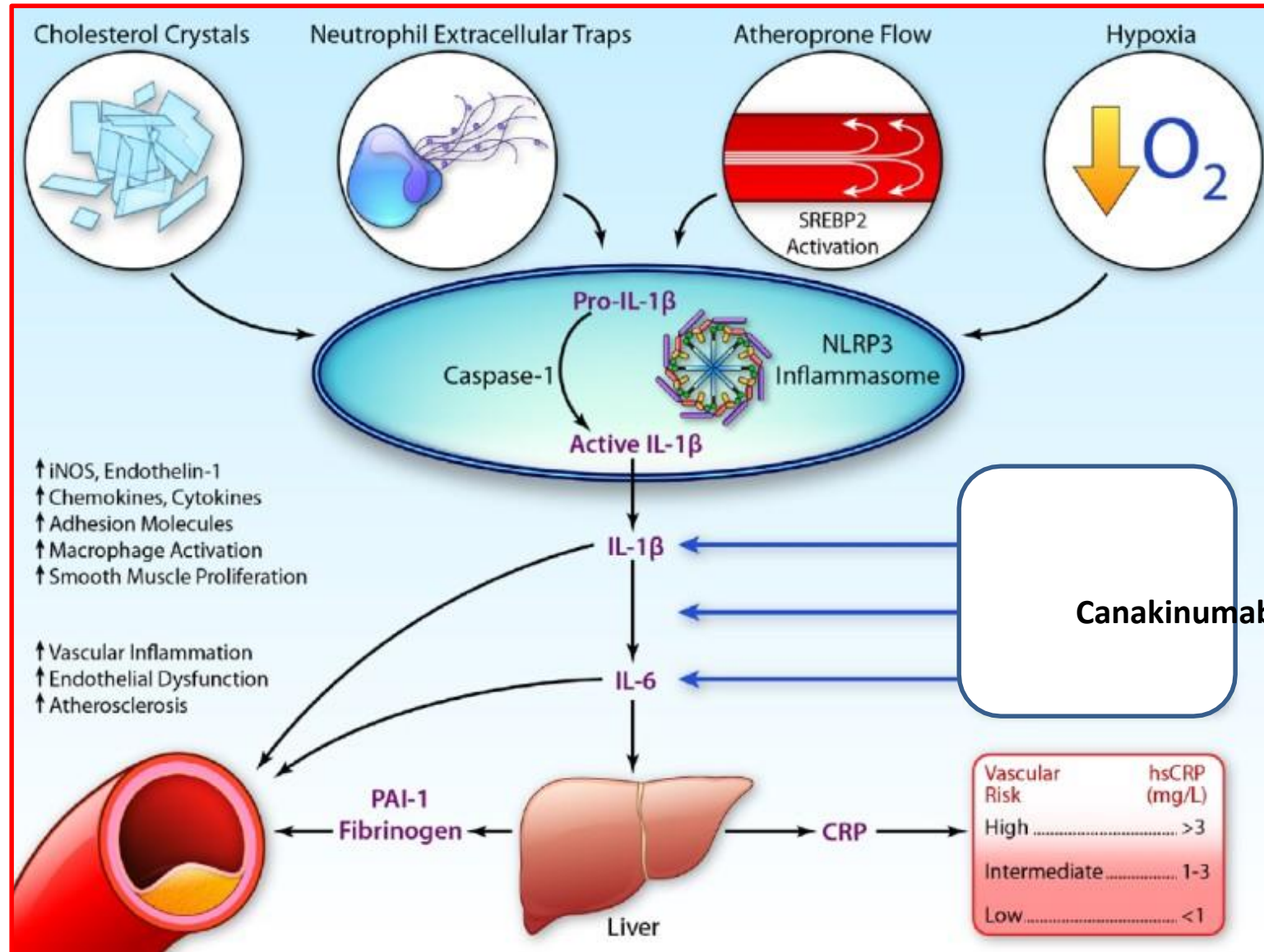


Traitement anti-inflammatoire de la MCAS

Canakinumab

- **High-affinity human monoclonal anti-human interleukin-1b (IL-1b) antibody currently indicated for the treatment of IL-1b driven inflammatory diseases (Cryopyrin-Associated Period Syndrome [CAPS], Muckle-Wells Syndrome)**
- **Designed to bind to human IL-1b and functionally neutralize the bioactivity of this pro-inflammatory cytokine**
- **Long half-life (4-8 weeks) with CRP and IL-6 reduction for up to 3 months**

From CRP to IL-6 to IL-1: Moving Upstream to Identify Novel Targets for Atheroprotection

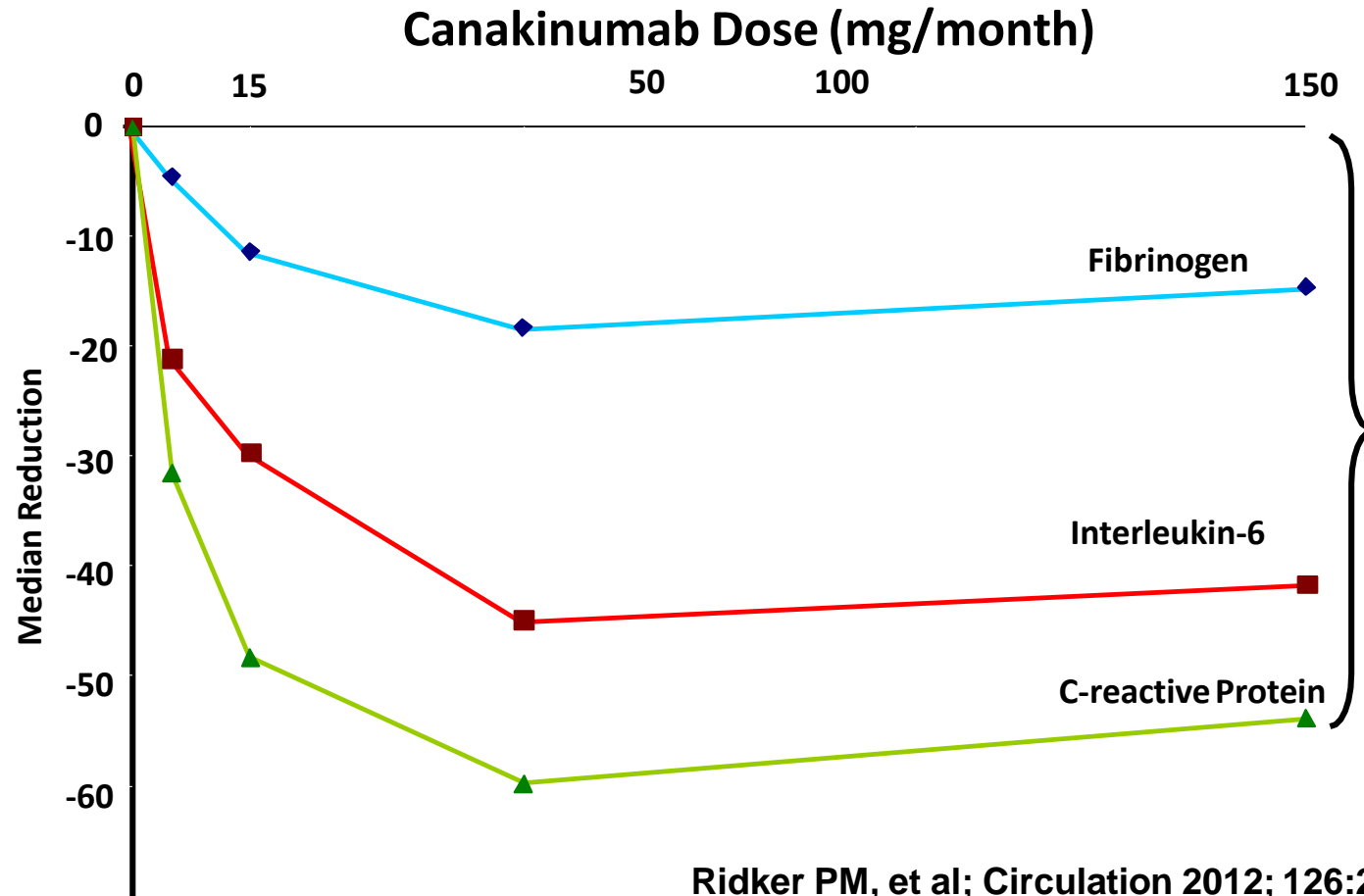


Ridker PM. Circ Res 2016;118:145-156.

Ridker ESC 2017

Effects of Interleukin-1 β Inhibition With Canakinumab on Hemoglobin A1c, Lipids, C-Reactive Protein, Interleukin-6, and Fibrinogen

A Phase IIb Randomized, Placebo-Controlled Trial



Ridker PM, et al; Circulation 2012; 126:2739-2748

Anti-Inflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease



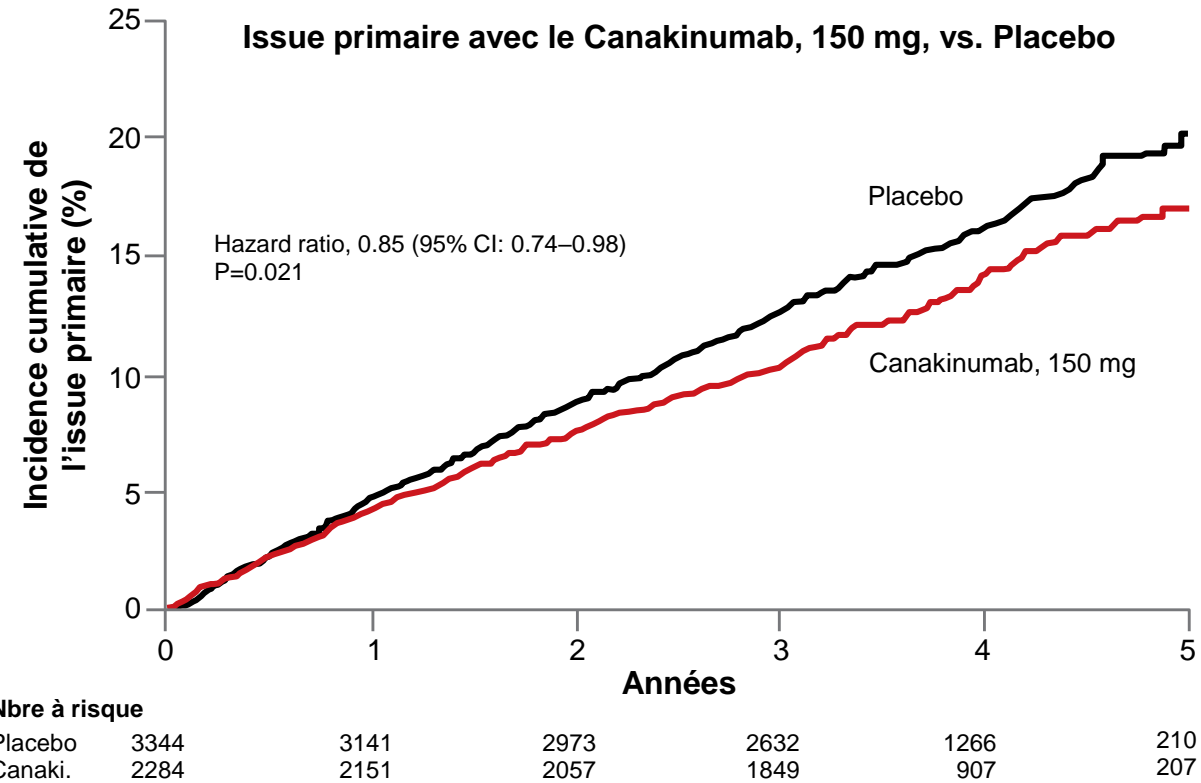
Paul M Ridker, MD, MPH

Eugene Braunwald Professor of Medicine Brigham and Women's Hospital,
Harvard Medical School, Boston MA, USA



on behalf of the worldwide investigators and participants in the
Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS)

Cantos - Résultats d'efficacité



	Taux événements		RRR	RRA	Valeur p	NNT*
	Cana 150 / 3 mois	Placebo				
Issue** Primaire	3.86%	4.50%	15%	0.64%	0.021	157
AVC	0.74%	0.74%	2%	0%	NS	---
Mortalité CV	1.44%	1.26%	12%	0.18%	NS	---
IM	2.43%	1.90%	24%	0.53%	0.005	187
Mortalité Total	2.97%	2.73%	8%	0.24%	NS	---

*NNT pour une durée médiane de l'étude de 3.7 ans

** AVC ou Décès CV ou IM

Résumé

- ▶ Les anticorps monoclonaux inhibant le PCSK9 sont indiqués chez les patients coronariens dont le LDL-C > 1.8 et/ou apo B >0.7 et/ou non-HDL >2.4
- ▶ L'Inclisiran est un petit ARN interférent la production des PCSK9 a/n hépatique
 - ▶ Les études d'événements cardiovasculaires sont à venir
- ▶ D'autres thérapies (Ac monoclonaux, ARNm) inhibant l'ANGPTL3 permettent de traiter l'hypercholestérolémie et l'hypertriglycéridémie par activation de la lipoprotéine lipase
- ▶ Des thérapies visant la Lp(a) sont également en cours de développement (sRNAi, Ac monoclonaux). Un seuil de Lp(a) > 100 nmol/l (50 mg/dl) est jugé élevé.

Merci