

Prise en charge des dyslipidemies en 2016: on fait quoi du LDL ?

Professeur Atul PATHAK

apathak@clinique-pasteur.com

Clinique Pasteur
Université de Toulouse
INSERM 1048

Declaration de Relations Professionnelles

- Prise en charge de ma participation par les laboratoires El Kendi.

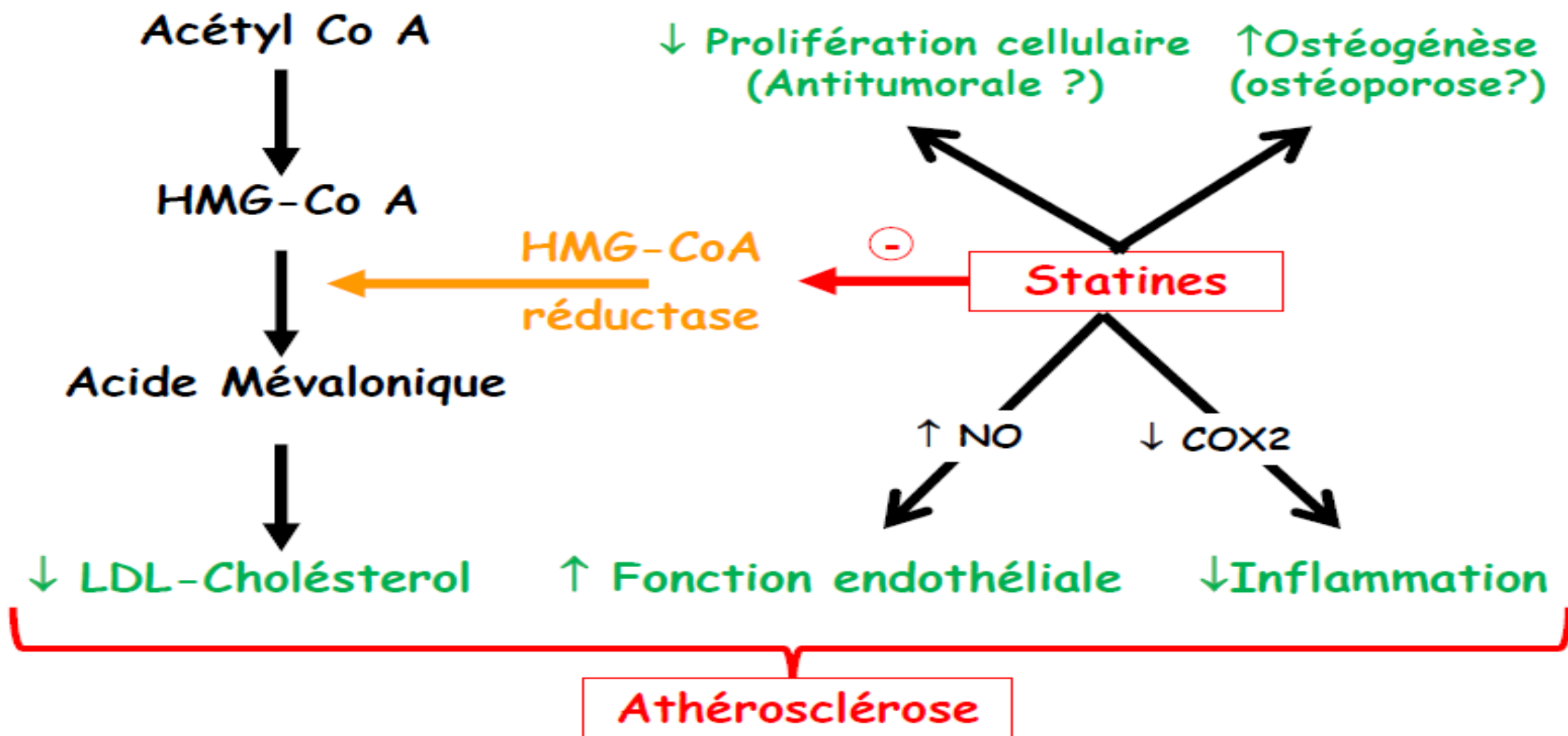
Clint Eastwood est le bon.....qui est la brute? Qui est le truand ?



Quel sont les questions en suspens ?

- Le LDL : est ce la bonne cible ?
- Le traitement par statine toujours d'actualité?
 - Laquelle, Chez qui, Quelle dose...
- Statine seule ou en association ?
- Les effets indésirables?
- Les nouveaux traitements.

Question 1: un mécanisme d'action simpliste ou simplificateur ?



Sur le plan pharmacodynamique

- L'effet sur le LDL prime
- La notion des effets pleiotropes n'a pas démontré un bénéfice clinique
- Message général pour tous les médicaments passés ou à venir

Question 2: quelle efficacité et comment l'évaluer?

Pathologies	Critères Intermédiaires	Critères Cliniques
HTA	PSA	AVC, IDM, Mortalité
Hypercholestérolémie	Cholestérolémie	IDM, Mortalité
Diabète	Glycémie, Hb glyquée	Microangiopathie Mortalité
Ostéoporose	Densité osseuse	Fractures (col, vertèbres)
Cancer	Taille de la tumeur	Survie (comment ?)
Hépatite C	Bio marqueurs périphériques	Fibrose hépatique Mortalité
Infarctus du myocarde	Hyperexcitabilité ventriculaire	Mort subite
Ménopause	Troubles métaboliques	Accidents cardiovasculaires

Question 2: quelle efficacité et comment l'évaluer?

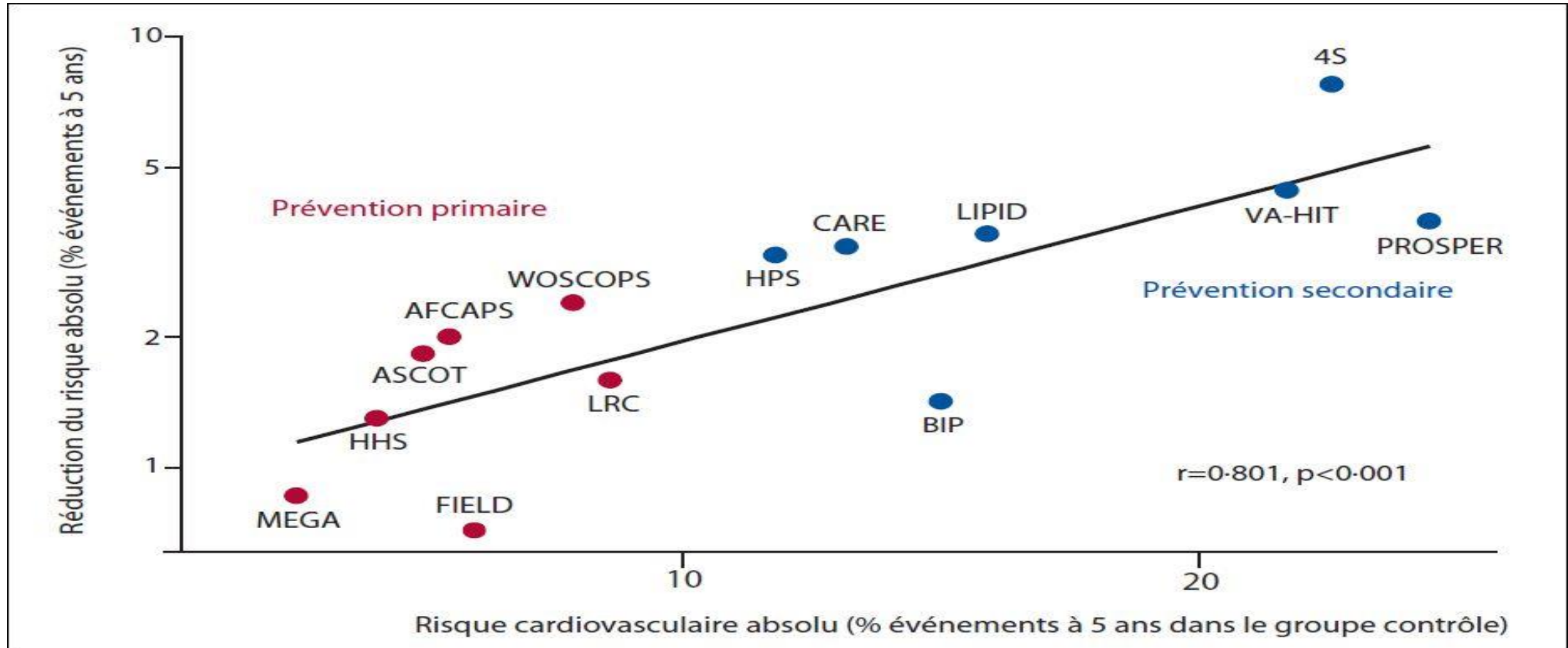


Synthèse prévention primaire

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Total Mortality	13	48060	Odds Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.86 [0.79, 0.94]
2 Total Number of CHD Events	14	48049	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.73 [0.67, 0.80]
3 Number of Fatal CHD Events	10	46094	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.82 [0.70, 0.96]
4 Number of Non-fatal CHD Events	11	40977	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.67 [0.59, 0.76]
5 Total Number of CVD Events	9	23805	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.75 [0.70, 0.81]
6 Number of Fatal CVD Events	5	34012	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.83 [0.72, 0.96]
7 Number of Non-fatal CVD Events	2	8696	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.77 [0.62, 0.96]
8 Total Number of Stroke Events	10	40295	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.78 [0.68, 0.89]
9 Number of Fatal Stroke Events	3	27238	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.63 [0.18, 2.23]
10 Number of Non-fatal Stroke Events	5	28097	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.69 [0.58, 0.83]
11 Total Number of Fatal and Non-fatal CHD, CVD and Stroke Events	4	35254	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.65 [0.58, 0.73]
12 Number of Study Participants who underwent Revascularisation	7	42403	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.62 [0.54, 0.72]

Question 2: quelle efficacité et comment l'évaluer?

Synthèse prévention secondaire



Question 4: les données des essais sont-elles transposables ?

- **En France ?**
 - Populations du Nord de l'Europe
 - Risque X 4
 - % Europe du Sud
 - Au Maghreb , peu d'études, niveau de risque (diabétique, Fast Food..)
- **Chez la femme?**
 - Peu représentées dans les essais cliniques
 - Représentent 48% des prescriptions en France
- **Chez le sujet âgé ?**
- **En fonction des situations cliniques ?**

Question 5: Quid du bon usage ?

➡ D'abord agir sans médicament !



Question 5: Quid du bon usage ?



31 à 51% des traités ne suivaient aucun régime avant instauration des statines (Assurance Maladie) !

	Male		Female		Total	
	n	%	n	%	n	%
Atorvastatin	1,746	58.9	1,221	41.1	2,967	32.8
Fluvastatin	469	55.0	384	45.0	853	9.4
Pravastatin	1,652	56.6	1,267	43.4	2,919	32.2
Rosuvastatin	417	60.7	270	39.3	687	7.6
Simvastatin	914	56.2	713	43.8	1,627	18.0
Total	4,781	52.8	3,585	47.2	9,053	100

50%

Question 6 : Que faire si on n'arrive pas à l'objectif ?

Ne pas confondre objectif opératoire et objectif thérapeutique

➔ Des alternatives efficaces ? NON

- La seule alternative aux statines :

– Les RHD

Question 6 : Que faire si on n'arrive pas à l'objectif ?

Ne pas confondre objectif opératoire et objectif thérapeutique



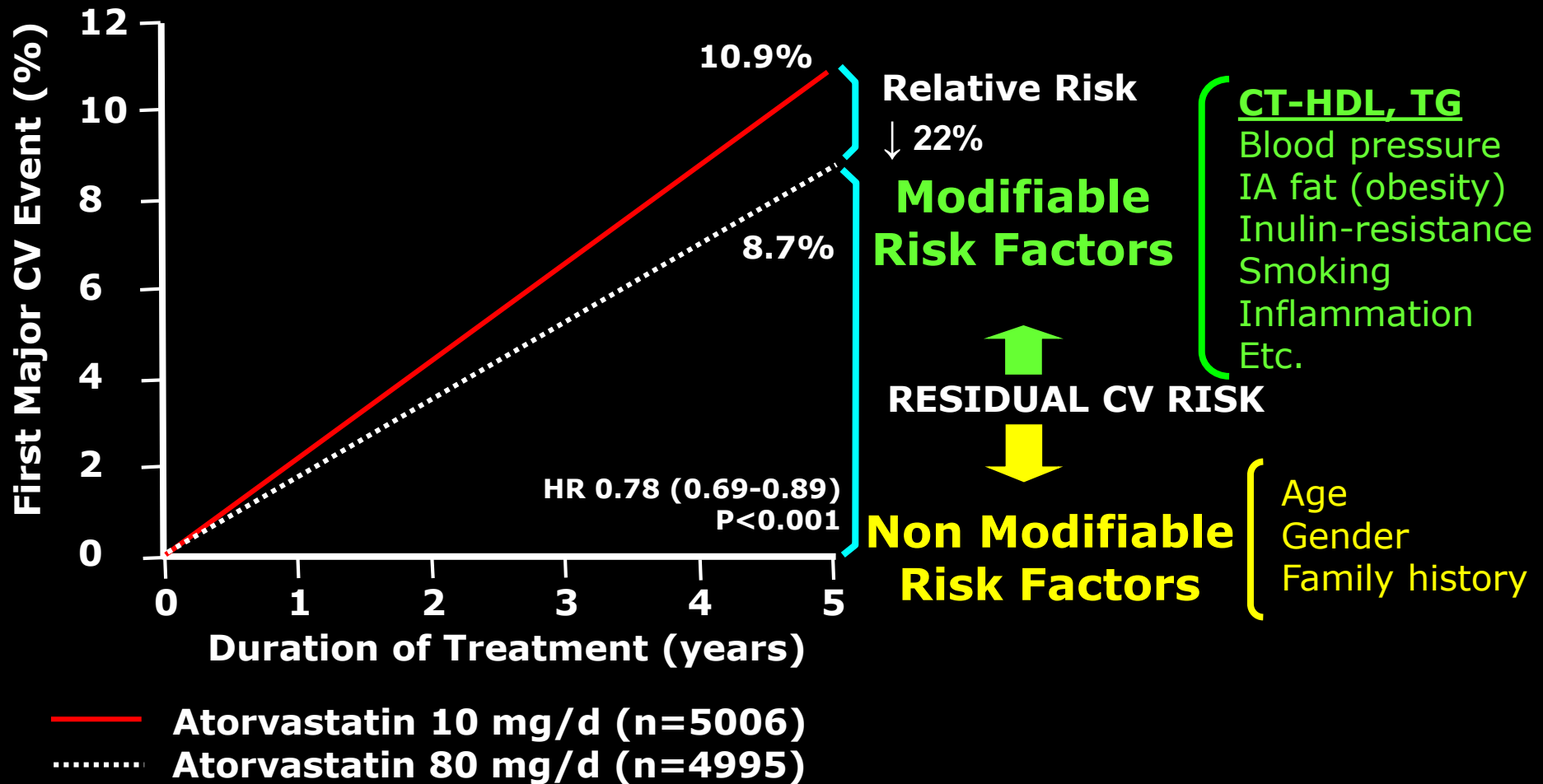
Des alternatives efficaces ? NON

- La seule alternative aux statines :

– Au delà des RHD augmenter les doses pour baisser davantage le LDL

TREATING TO NEW TARGETS (TNT)

Intensive LDL-C reduction and Residual Risk of Major Cardiovascular Events*

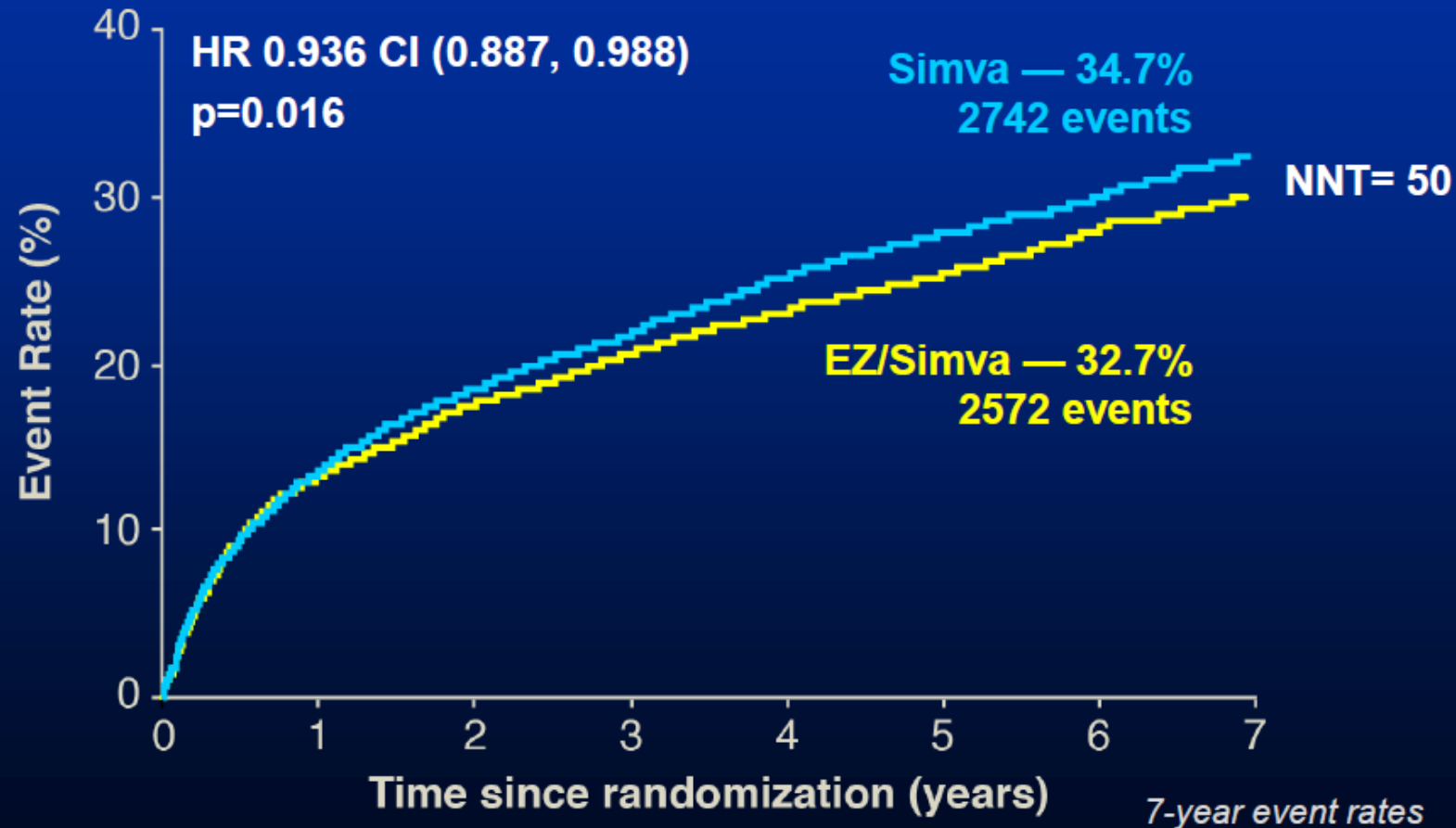


* CHD death, non-fatal MI, fatal and non-fatal stroke

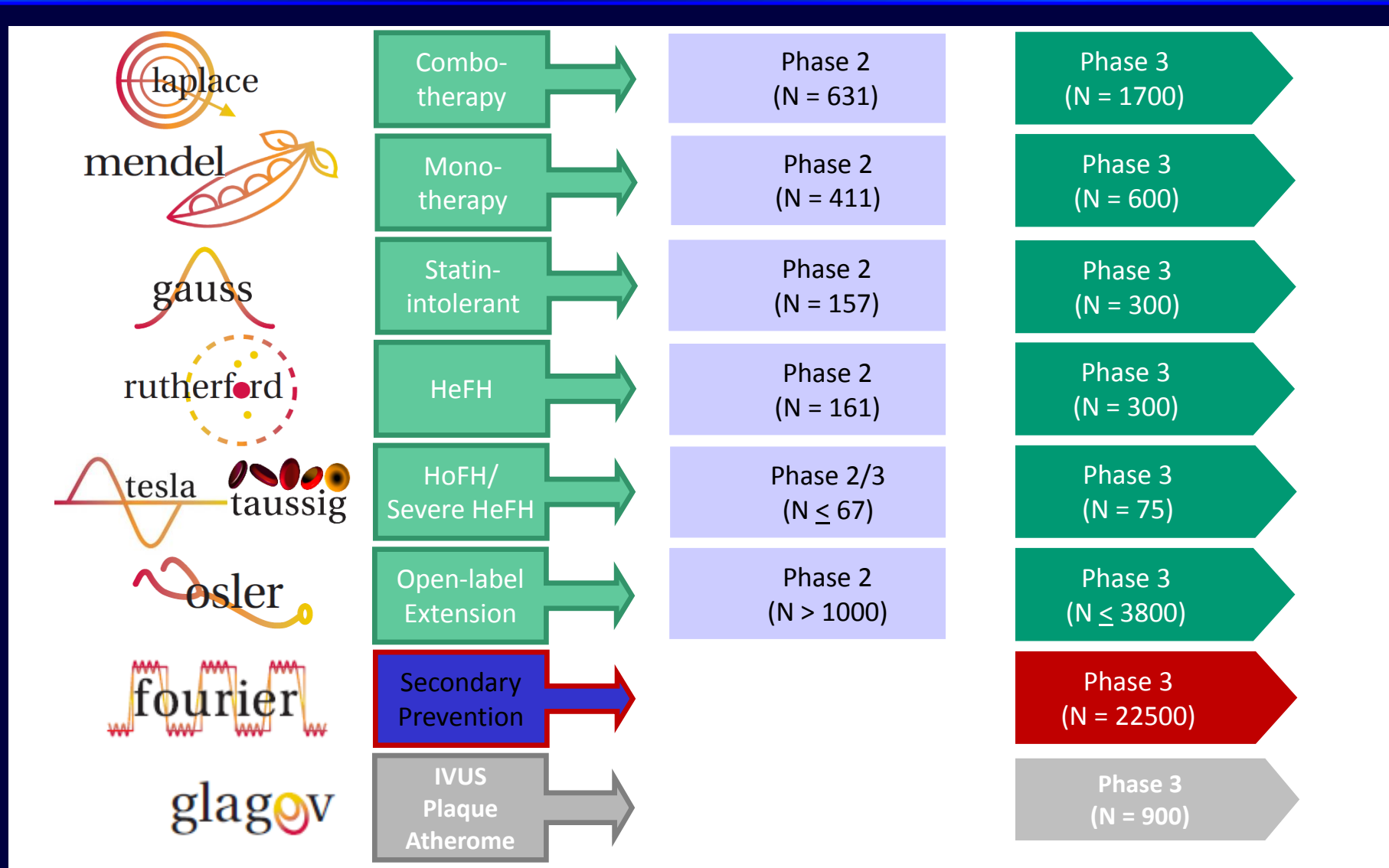
Les développements à venir donnent raison au tout LDL



Cardiovascular death, MI, documented unstable angina requiring rehospitalization, coronary revascularization (≥ 30 days), or stroke



Evolocumab (AMG 145): Programme PROFICIO



Alirocumab : ODYSSEY Phase 3 Clinical Trial

14 global phase 3 trials including >23,500 patients across >2,000 study centers

HeFH population	HC in high CV risk population	Additional populations
<p>Add-on to max-tolerated statin (± other LMT)</p> <p>ODYSSEY FH I (NCT01623115; EFC12492) LDL-C ≥ 70 mg/dL OR LDL-C ≥ 100 mg/dL N=471; 18 months</p> <p>ODYSSEY FH II (NCT01709500; CL1112) LDL-C ≥ 70 mg/dL OR LDL-C ≥ 100 mg/dL N=250; 18 months</p> <p>ODYSSEY HIGH FH (NCT01617655; EFC12732) LDL-C ≥ 160 mg/dL N=105; 18 months</p> <p>ODYSSEY OLE (NCT01954394; LTS 13463) Open-label study for FH from EFC 12492, CL 1112, EFC 12732 or LTS 11717 N≥1000; 30 months</p>	<p>Add-on to max-tolerated statin (± other LMT)</p> <p>ODYSSEY COMBO I (NCT01644175; EFC11568) LDL-C ≥ 70 mg/dL OR LDL-C ≥ 100 mg/dL N=306; 12 months</p> <p>*ODYSSEY COMBO II (NCT01644188; EFC11569) LDL-C ≥ 70 mg/dL OR LDL-C ≥ 100 mg/dL N=660; 24 months</p>	<p>ODYSSEY MONO (NCT01644474; EFC11716) Patients on no background LMTs LDL-C ≥ 100 mg/dL N=100; 6 months</p> <p>ODYSSEY ALTERNATIVE (NCT01709513; CL1119) Patients with defined statin intolerance LDL-C ≥ 70 mg/dL OR LDL-C ≥ 100 mg/dL N=250; 6 months</p>
		<p>ODYSSEY CHOICE I (NCT01926782; CL1308) LDL-C ≥ 70 mg/dL OR LDL-C ≥ 100 mg/dL N=700; 12 months</p>
		<p>ODYSSEY CHOICE II (NCT02023879; EFC13786) Patients not treated with a statin LDL-C ≥ 70 mg/dL OR LDL-C ≥ 100 mg/dL N=200; 6 months</p>
		<p>ODYSSEY OPTIONS I (NCT01730040; CL1110) Patients not at goal on moderate dose atorvastatin LDL-C ≥ 70 mg/dL OR LDL-C ≥ 100 mg/dL N=350; 6 months</p>
	<p>ODYSSEY LONG TERM (NCT01507831; LTS11717) LDL-C ≥ 70 mg/dL N=2,100; 18 months</p>	<p>ODYSSEY OPTIONS II (NCT01730053; CL1118) Patients not at goal on moderate dose rosuvastatin LDL-C ≥ 70 mg/dL OR LDL-C ≥ 100 mg/dL N=300; 6 months</p>
	<p>ODYSSEY OUTCOMES (NCT01663402; EFC11570) LDL-C ≥ 70 mg/dL N=18,000; 64 months</p>	



FH=familial hypercholesterolemia; HC=hypercholesterolemia; LMT=lipid-modifying therapy; OLE=open-label extension.

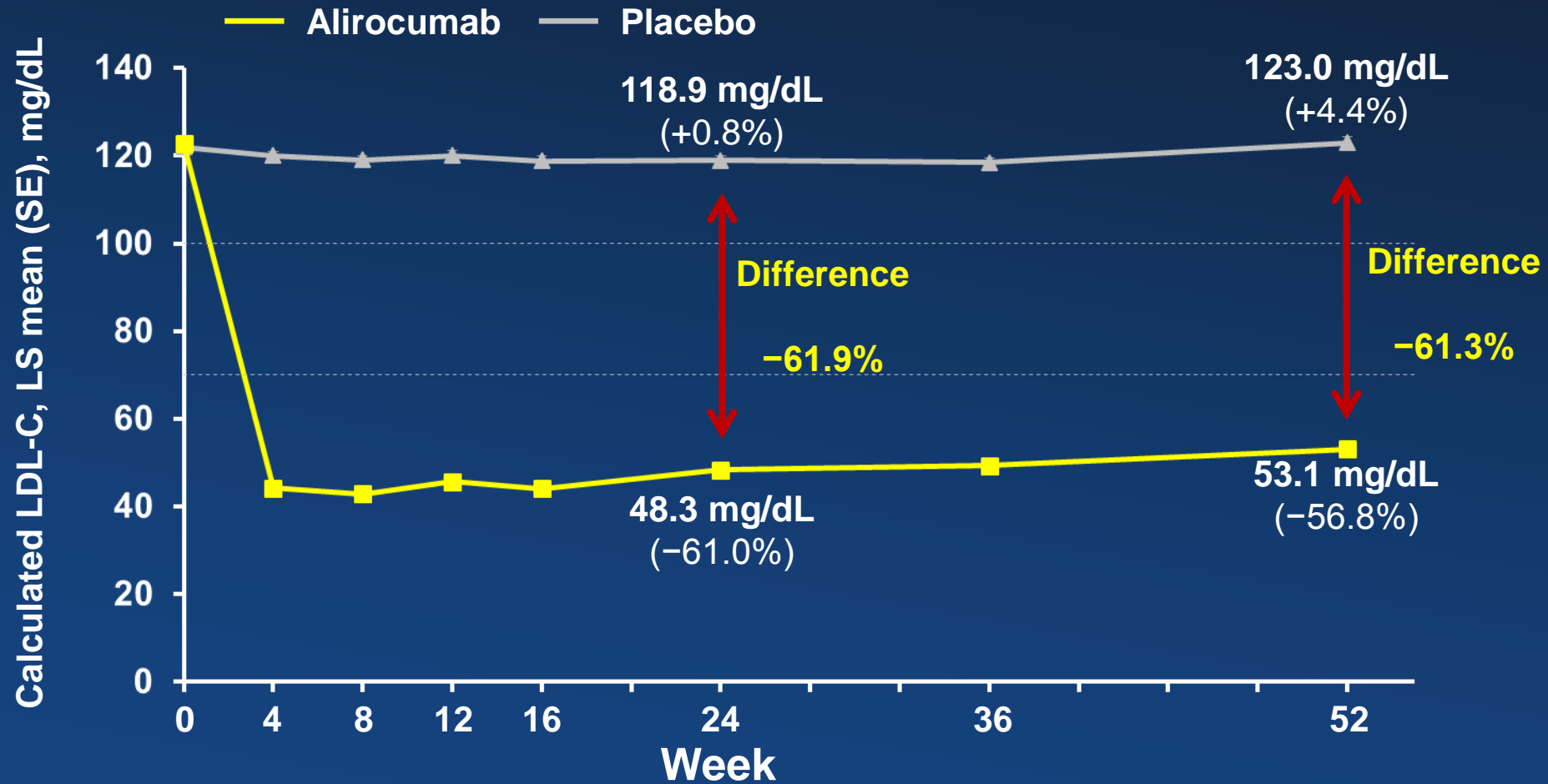
*For the ODYSSEY COMBO II other LMT not allowed at entry.

ClinicalTrials.gov. ODYSSEY Phase 3 Trials. <http://clinicaltrials.gov>. Accessed February 12, 2014.

Alirocumab Maintained Consistent LDL-C Reductions Over 52 Weeks

Achieved LDL-C Over Time

All patients on background of maximally tolerated statin ± other lipid-lowering therapy

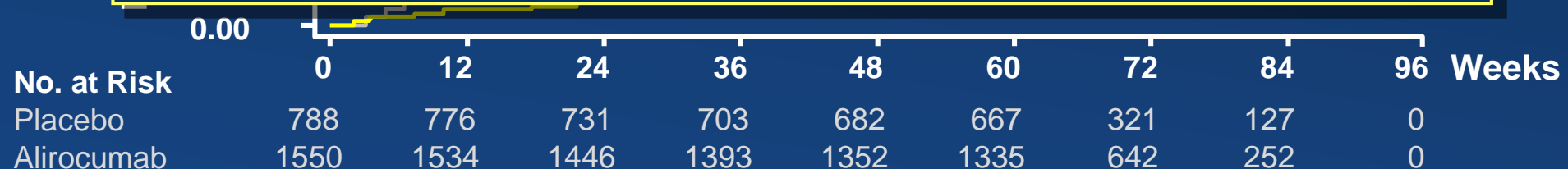


Post-hoc Adjudicated Cardiovascular TEAEs

(Same as primary endpoint of ongoing ODYSSEY OUTCOMES trial[†])

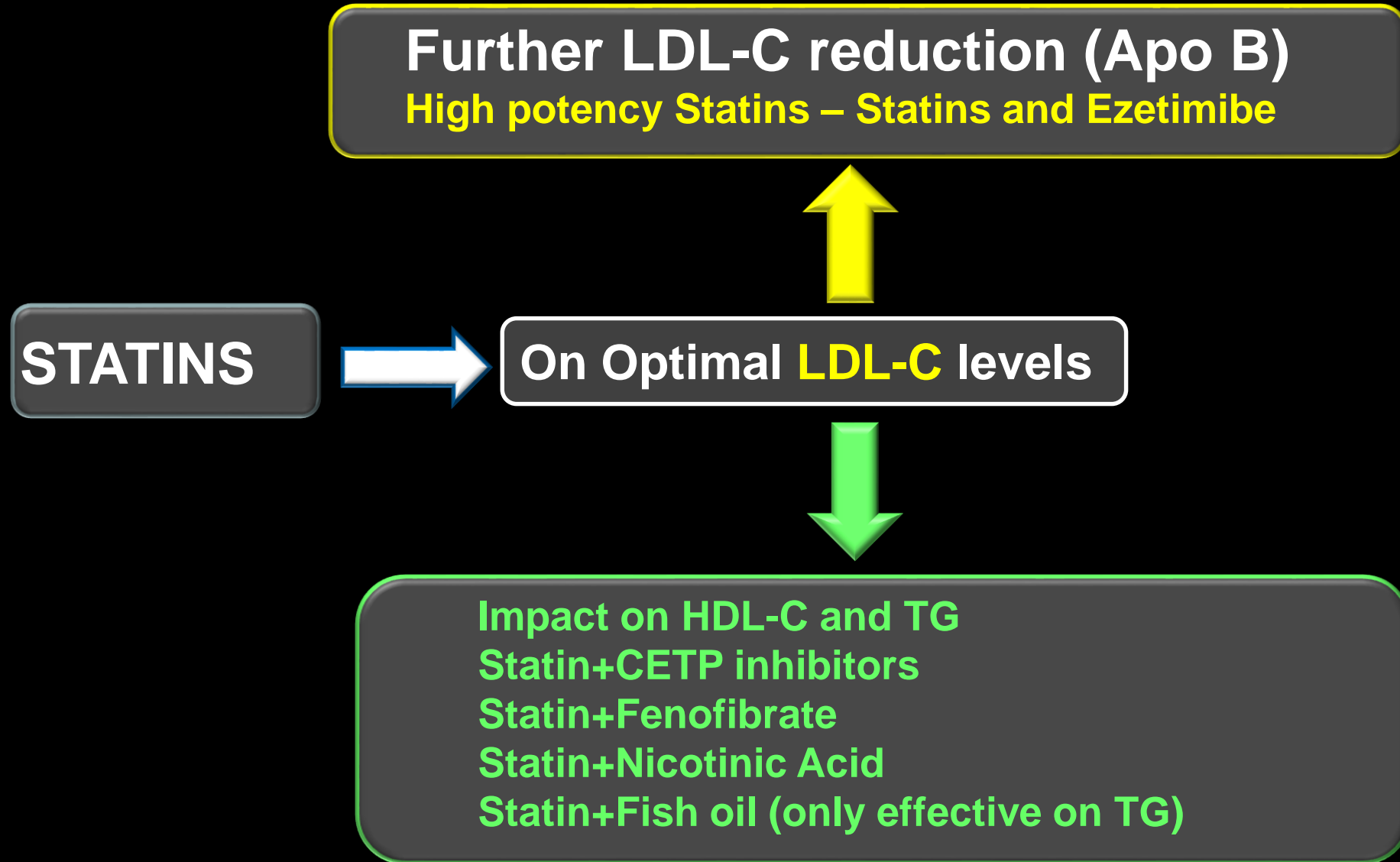
Kaplan-Meier Estimates for Time to First Adjudicated Major CV Event
Safety Analysis (at least 52 weeks for all patients continuing treatment, including 607 patients who completed W78 visit)

In one of the largest evaluations of patients with pharmacologically-induced LDL-C < 25 mg/dL, no safety signals were observed.

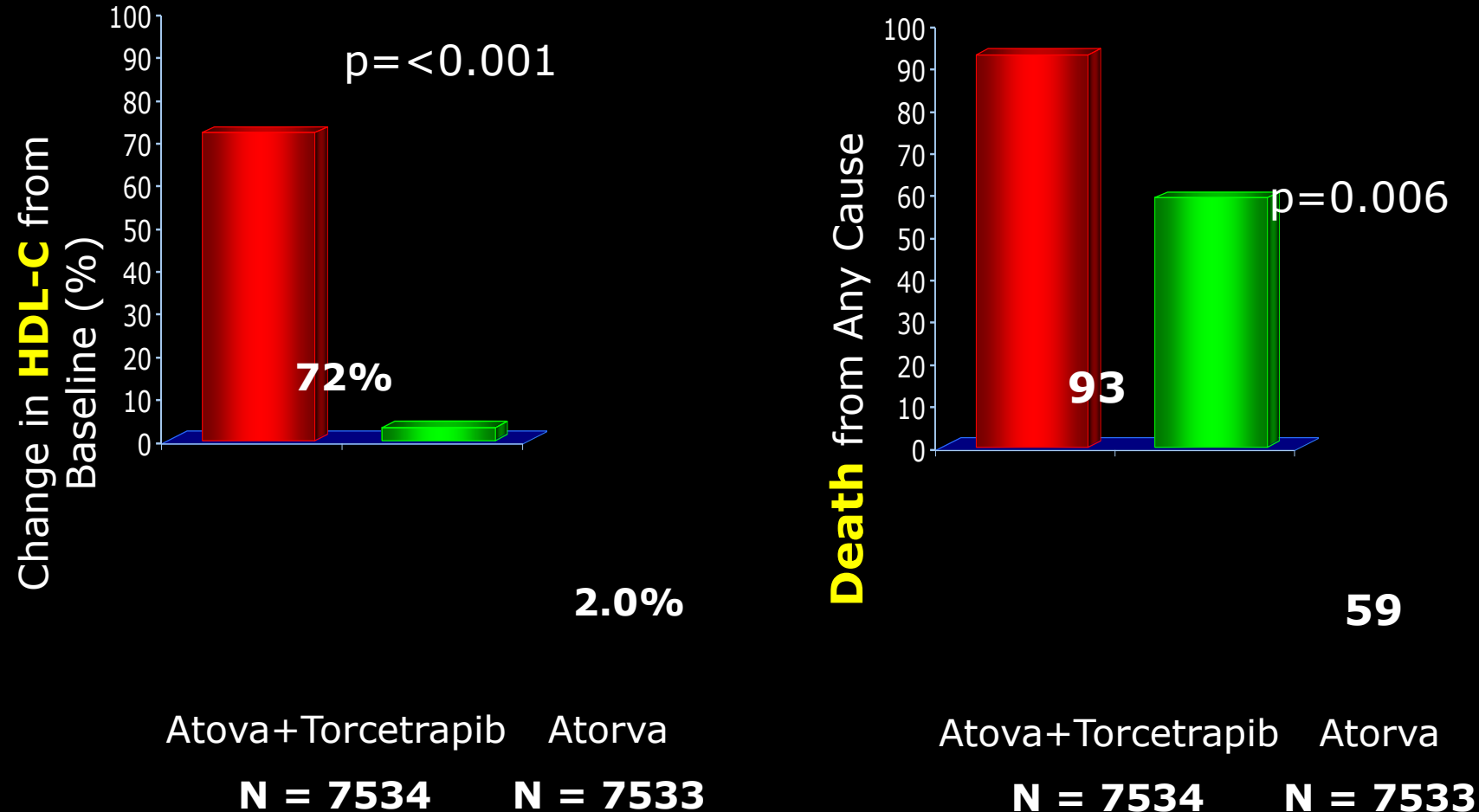


[†]Primary endpoint for the ODYSSEY OUTCOMES trial: CHD death, Non-fatal MI, Fatal and non-fatal ischemic stroke, Unstable angina requiring hospitalisation. LLT, lipid-lowering therapy

Les strategies en plus des statines



ILLUMINATE Trial: Effects of Torcetrapib in Patients at High Risk for Coronary Events



ILLUMINATE trial was terminated prematurely (median f-up 550 days) **because of an increased risk of death and cardiac events in patients receiving torcetrapib**

Fig AR0 5 Décembre 2006

Pfizer trébuche sur son futur anticholestérol

PHARMACIE

Le Torcetrapib, successeur du Lipitor, ne verra pas le jour. Un coup rude pour le laboratoire américain.

De notre correspondant à Washington

LE GÉANT mondial de la pharmacie, Pfizer, se retrouve brusquement privé du médicament qui devait remplacer son produit vedette, le Lipitor. Il y a une semaine seulement la firme new-yorkaise avait promis à ses actionnaires de demander le feu vert des autorités fédérales en 2007 en vue de commercialiser une nouvelle molécule, Torcetrapib, pour lutter plus efficacement contre le cholestérol. Or Pfizer vient d'abandonner Torcetrapib, constatant une proportion plus élevée que prévu de décès parmi les 15 000 patients volontaires qui en prenaient à titre expérimental. Le cours de Pfizer hier à New York a plongé de 10,66 % à 24,89 dollars.

Des acquisitions en vue

Lipitor représente aujourd'hui près de la moitié des 12 milliards de dollars de profits nets de Pfizer et un quart de son chiffre d'affaires. Ce médicament tombera dans le domaine public en 2011. Il deviendra alors un produit générique que d'autres laboratoires pourront commercialiser à bas prix. Son remplacement par un nouveau produit breveté, comme Torcetrapib, capa-

ble d'augmenter le « bon cholestérol », était jugé essentiel pour Pfizer qui avait investi un milliard de dollars dans son développement.

Aujourd'hui, 650 000 Américains meurent chaque année de maladies cardiaques. Ce chiffre serait réduit grâce à des médicaments capables de faire la distinction entre le bon et le mauvais cholestérol, au lieu comme Lipitor de réduire simultanément les deux types de protéines dans le sang.

D'autres groupes pharmaceutiques travaillent en ce moment sur des molécules concurrentes de Torcetrapib. Il s'agit du laboratoire suisse Roche et de l'américain Merck. Mais ils sont moins avancés dans leurs tests que Pfizer. Or c'est dans les phases finales de l'expérimentation de Torcetrapib que les effets secondaires dangereux sont apparus.

L'inquiétude à l'égard du laboratoire américain est d'autant plus grande que cinq autres médicaments importants verront leur brevet expirer en 2011. De fait, pour maintenir son rang de numéro un et préserver ses profits, la société va poursuivre la réduction de ses coûts. Faute de découvrir de nouveaux médicaments, Jeffrey Kindler, patron de Pfizer depuis juillet, envisage aussi de nouvelles acquisitions. La société dispose d'une trésorerie de 29 milliards de dollars dont plus de la moitié pourrait financer le rachat d'autres laboratoires.

PIERRE-YVES DUGUA

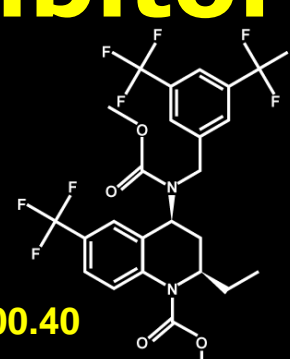
CETP Inhibitors

Molecular weight

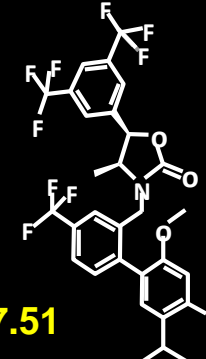
389.60



600.40



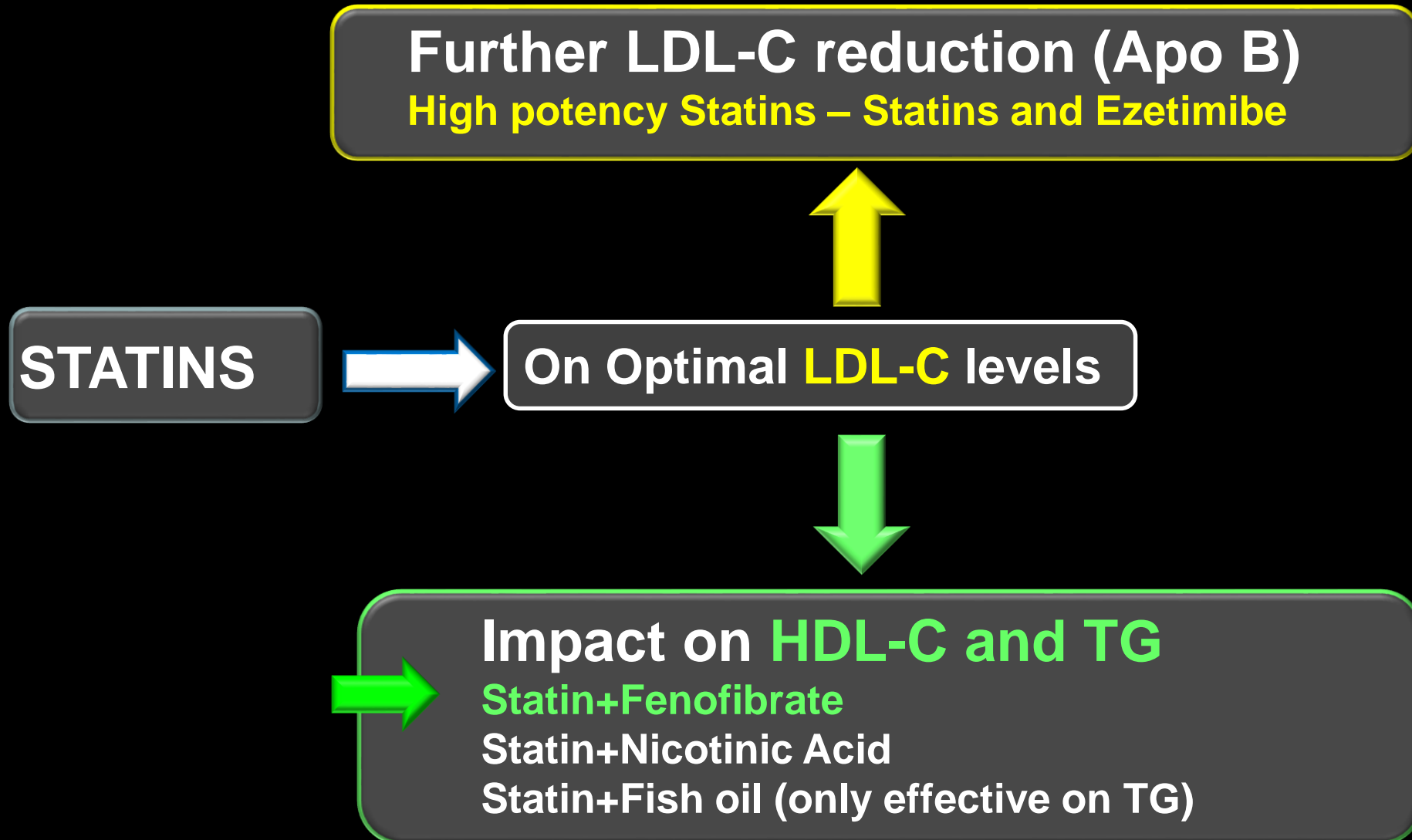
637.51



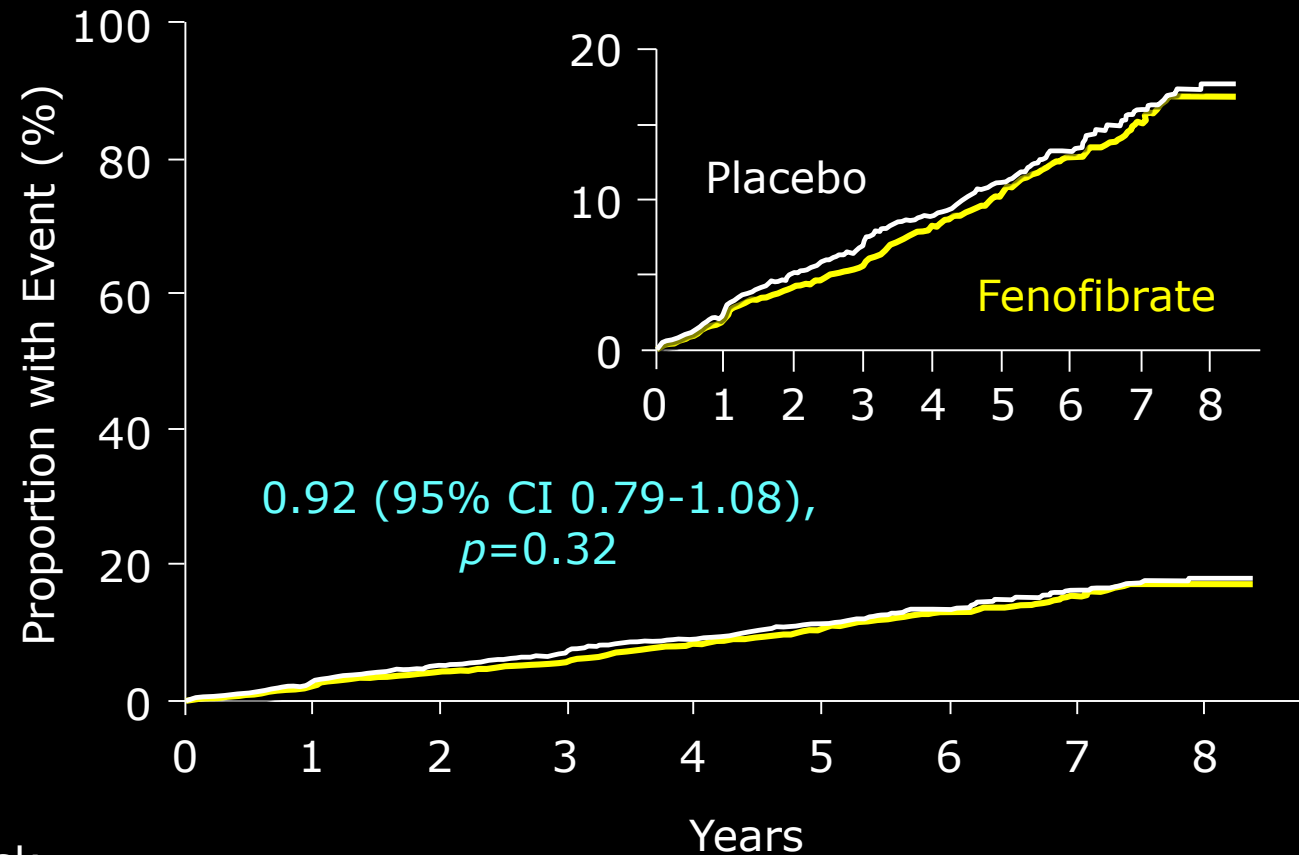
	Dalcetrapib	Torcetrapib	Anacetrapib
CETP binding site	Cys 46 residue ¹	Helices at the end of the C helices ²	? (Similar to torcetrapib) ³
CETP inhibition	72% ⁴	90% ⁶	90% ³
LDL-C levels	No effect ⁴	25% decrease ⁶	35-40% decrease
HDL-C levels	26.5% increase ⁴	129% increase ⁶	129% ⁷ increase
Blood pressure increase	<p>May 7th, 2012 Roche stopped dalOUTCOMES phase III trial due to lack of clinical meaningful results. Dal-HEART stopped as well!</p>		No ³
Increases aldosterone	<p>terminated prematurely because of increased risk of death and cardiac events in patients receiving torcetrapib</p>		No ¹⁰

¹Okamoto et al. *Nature*. 2000;406:203-207; ²Clark et al. *J Lipid Res*. 2006;47:537-552; ³Masson D. *Curr Opin Invest Drugs*. 2009;10:980-987; ⁴Ranalletta et al. *J Lipid Res*. 2010; in press; ⁵de Grooth et al. *Circulation*. 2002;105:2159-2165; ⁶Clark et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:490-497; ⁷Krishna et al. *Lancet*. 2007;370:1907-1914; ⁸Stein et al. *Am J Cardiol*. 2009;104:82-91; ⁹Barter et al. *N Engl J Med*. 2007;357:2109-2122; ¹⁰Forrest et al. *Br J Pharmacol* 2008;154:1465-1473

Les médicaments en plus des statines



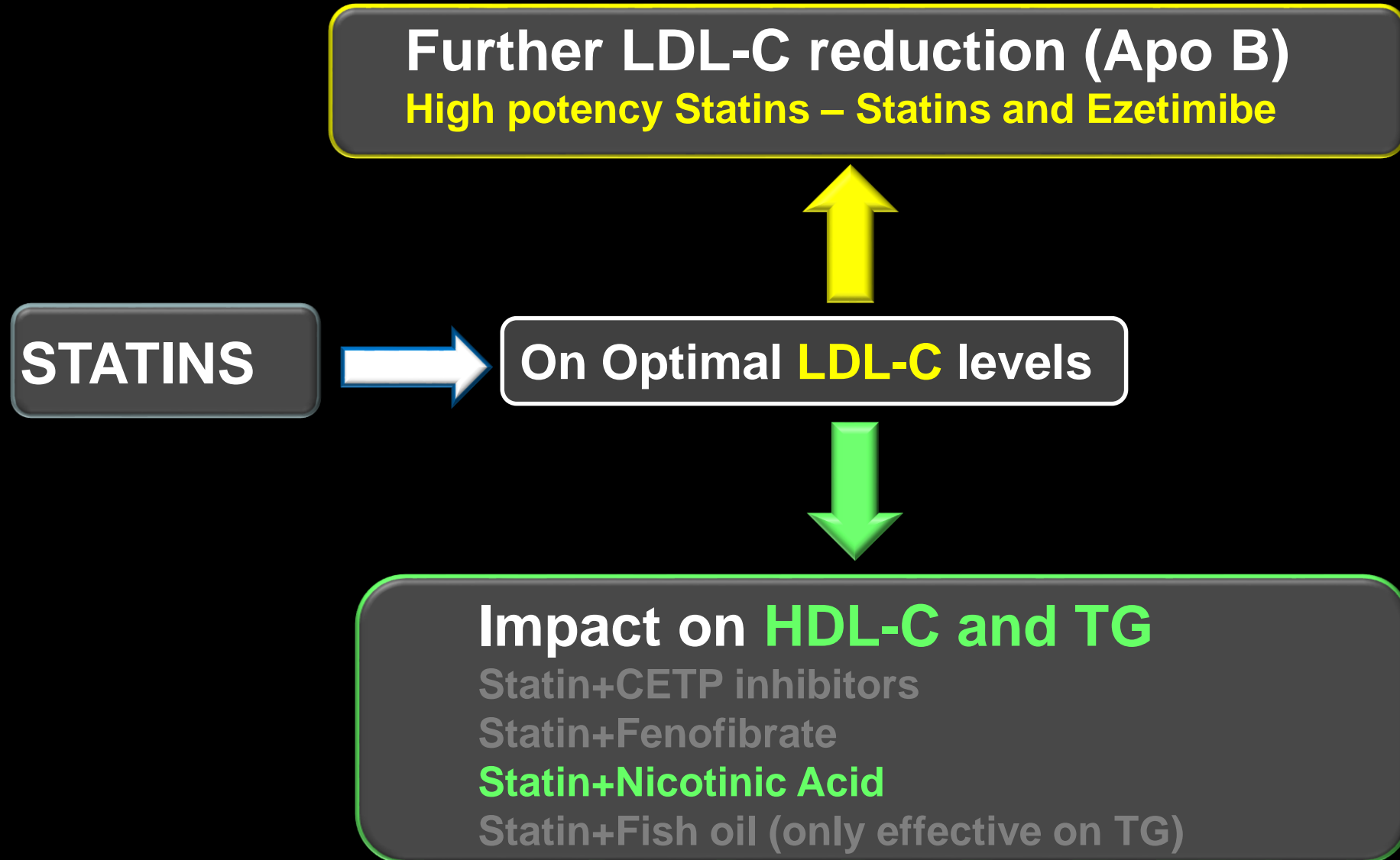
ACCORD: Primary endpoint Major CV events (overall population)



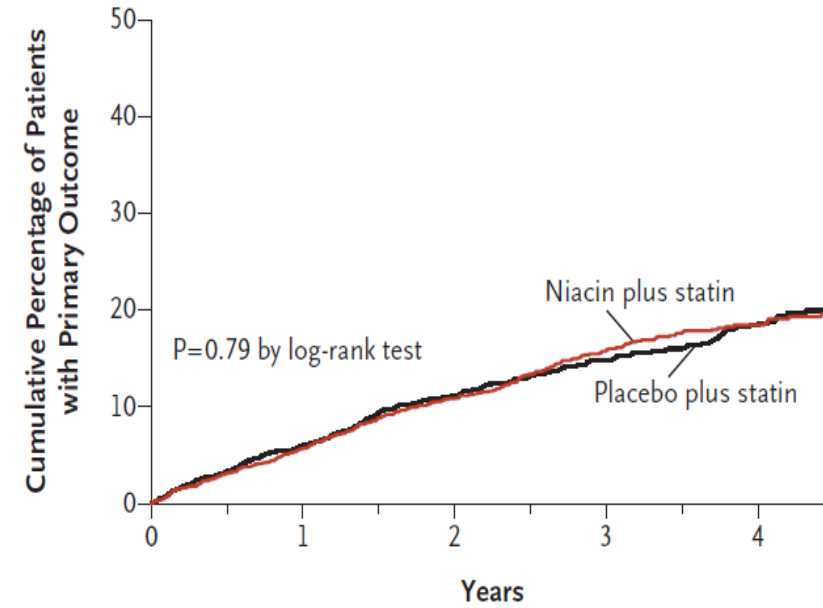
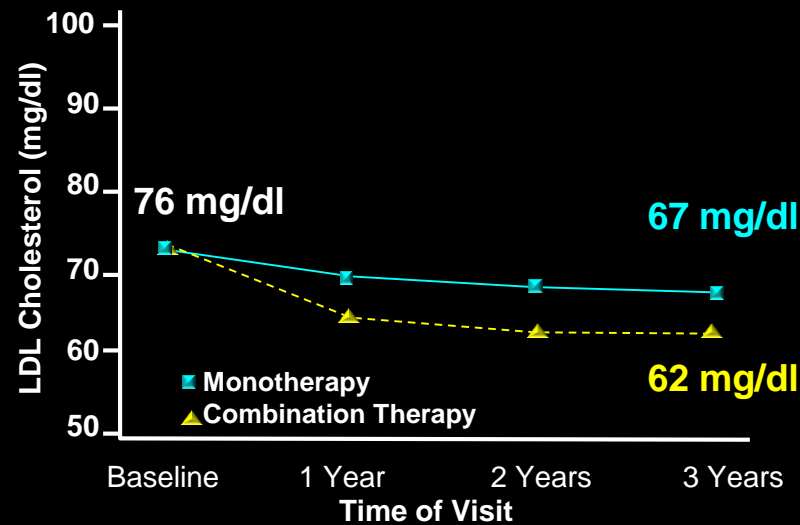
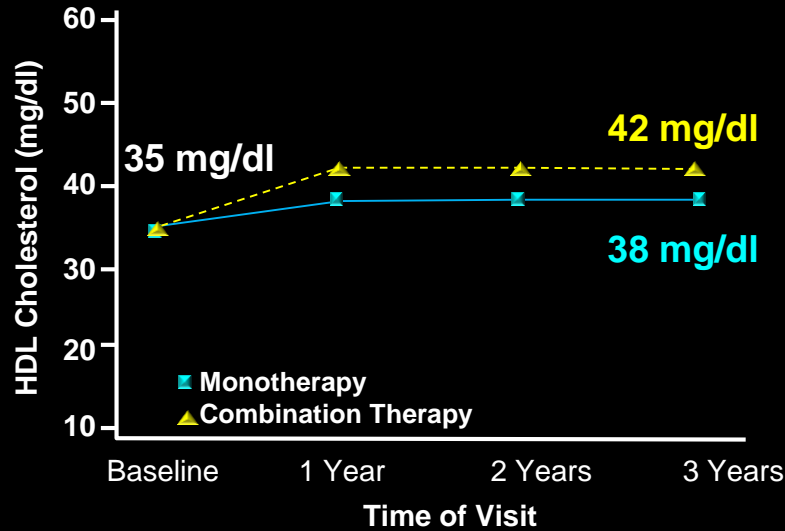
No. At Risk									
Fenofibrate	2765	2644	2565	2485	1981	1160	412	249	137
Placebo	2753	2634	2528	2442	1979	1161	395	245	131

Major CV events defined as CV death, nonfatal MI and nonfatal stroke

Les strategies en plus des statines



AIM-HIGH: Lipid Parameters and Primary End Point



No. at Risk	0	1	2	3	4
Placebo plus statin	1696	1581	1381	910	436
Niacin plus statin	1718	1606	1366	903	428

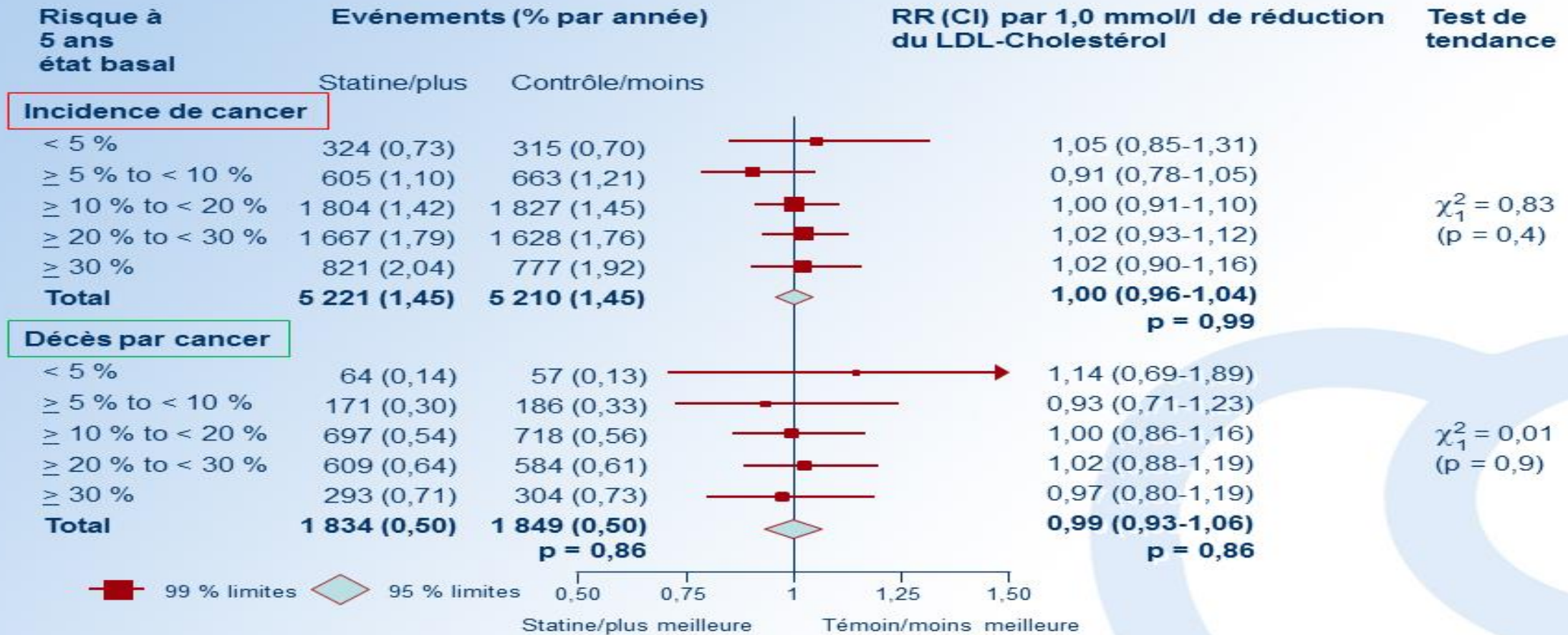
The on-treatment difference in **HDL-C** between groups was **only 4 mg/dl**

The on-treatment difference in **LDL-C** between groups was **only 5 mg/dl**

**Donc alternative pas possible,
combinaison pas efficace
on en revient à une baisse du LDL par statine
*(anti PCSK 9 pas d'études de morbi –mortalité)***

Question 6: quel est le rapport bénéfique /risque ?

Méta-analyse sur les statines Effets sur le risque de cancer en fonction du niveau de risque



Question 6: quel est le rapport bénéfice /risque ?

➔ Statines et risque diabétogène

- **Essais cliniques**
 - **JUPITER**
 - $RR = 1,25^*$ de nouveaux diabètes sous rosuvastatine
 - **PROSPER**
 - $OR = 1,32^*$ sous pravastatine
 - **WOSCOP**
 - $OR = 0,70^*$ sous pravastatine
 - **Méta analyses**
 - Association*

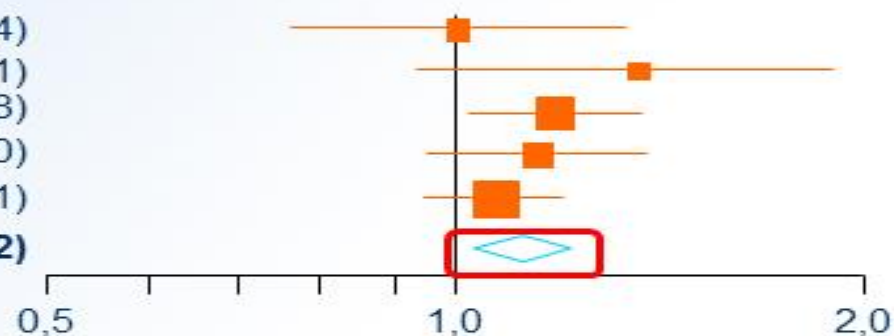
Méta-analyse décrivant le lien entre statines à dose élevée ou modérée sur la survenue de diabète ou de premier événement CV majeur

Cas/Total, Nb. (%)

Apparition de diabète

	Dose élevée	Dose modérée	OR (IC 95 %)
PROVE-IT-TIMI 22, 2004	101/1 707 (5,9)	99/1 688 (5,9)	1,01 (0,76-1,34)
A to Z, 2004	65/1 768 (3,7)	47/1 736 (2,7)	1,37 (0,94-2,01)
TNT, 2005	418/3 798 (11,0)	358/3 797 (9,4)	1,19 (1,02-1,38)
IDEAL, 2005	240/3 737 (6,4)	209/3 724 (5,6)	1,15 (0,95-1,40)
SEARCH, 2010	625/5 398 (11,6)	587/5 399 (10,9)	1,07 (0,95-1,21)
Odds ratio poolés	1 449/16 408 (8,8)	1 300/16 344 (8,0)	1,12 (1,04-1,22)

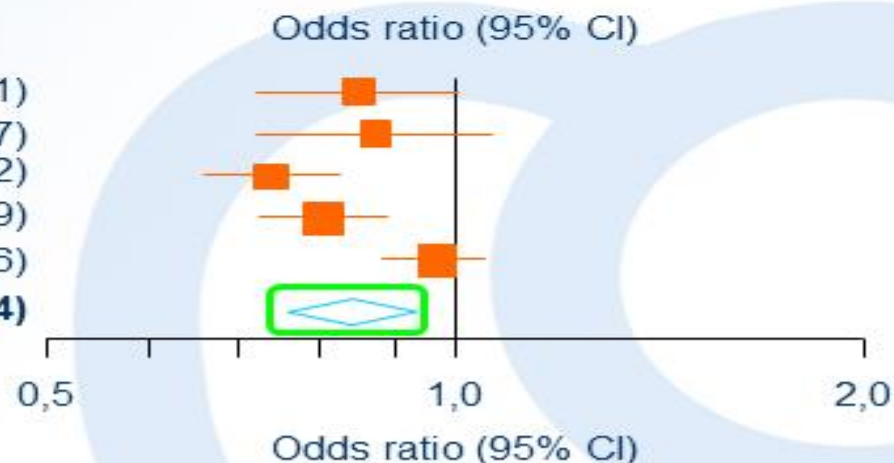
Hétérogénéité : $I^2 = 0\%$; $p = 0,60$



Événement CV

	Dose élevée	Dose modérée	OR (IC 95 %)
PROVE-IT-TIMI 22, 2004	315/1 707 (18,4)	355/1 688 (21,0)	0,85 (0,72-1,01)
A to Z, 2004	212/1 768 (12,0)	234/1 736 (13,5)	0,87 (0,72-1,07)
TNT, 2005	647/3 798 (17,0)	830/3 797 (21,9)	0,73 (0,65-0,82)
IDEAL, 2005	776/3 737 (20,8)	917/3 724 (24,6)	0,80 (0,72-0,89)
SEARCH, 2010	1 184/5 398 (21,9)	1 214 (5 399 (22,5)	0,97 (0,88-1,06)
Odds ratio poolés	3 134/16 408 (19,1)	3 550/16 344 (21,7)	0,84 (0,75-0,94)

Hétérogénéité: $I^2 = 74\%$; $p = 0,004$



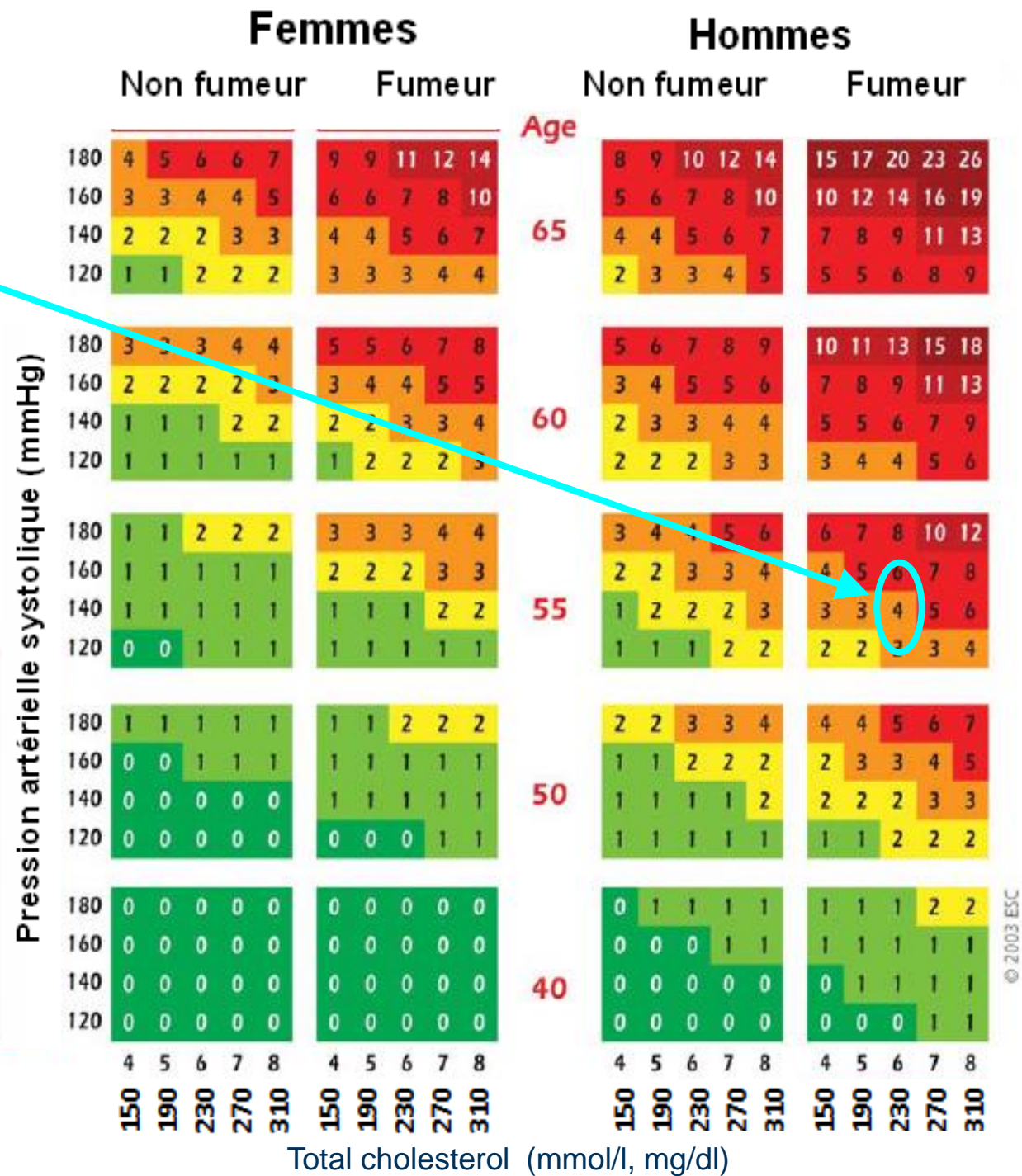
(par an)

NNT
NNH

155 pour événements CV
498 pour apparition de diabète

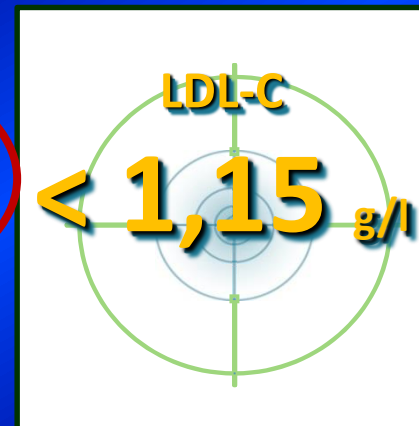
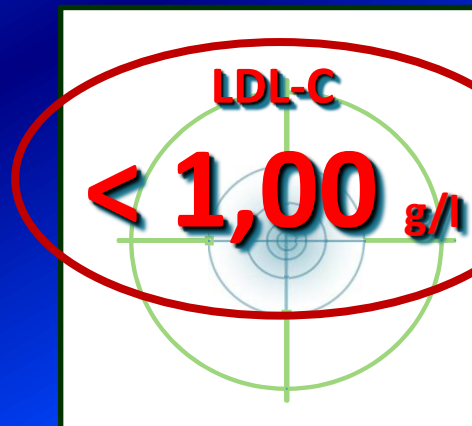
Calcul SCORE

Homme 55 ans
Fumeur
TA : 145 / 85 mm Hg
CT : 2,35 g/L
HDL-C : 0,33 g/L
TG : 2,25 g/L
LDL-C : 1,57 g/L
Glyc : 1,07 g/L
IMC : 30,5 kg/m²
Tour Taille : 112 cm

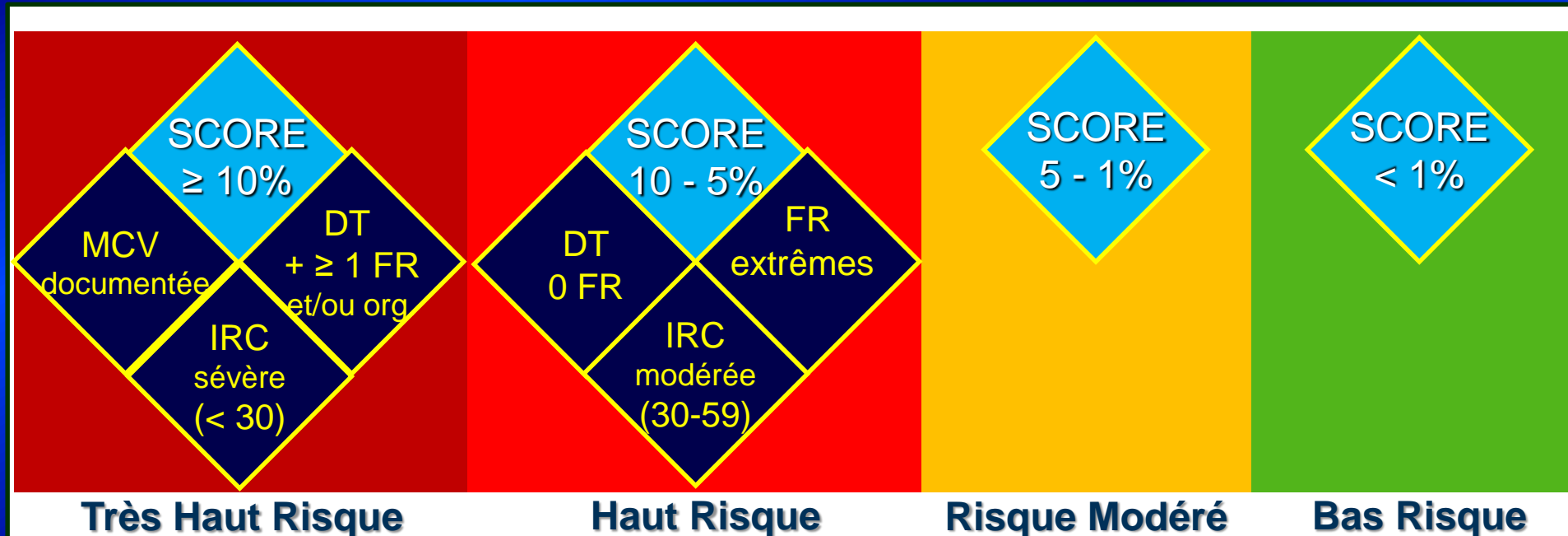


Total cholesterol (mmol/l, mg/dl)

Quel est l'objectif LDL-C ?



Pas de Statine
(sauf si LDL-C très élevé)





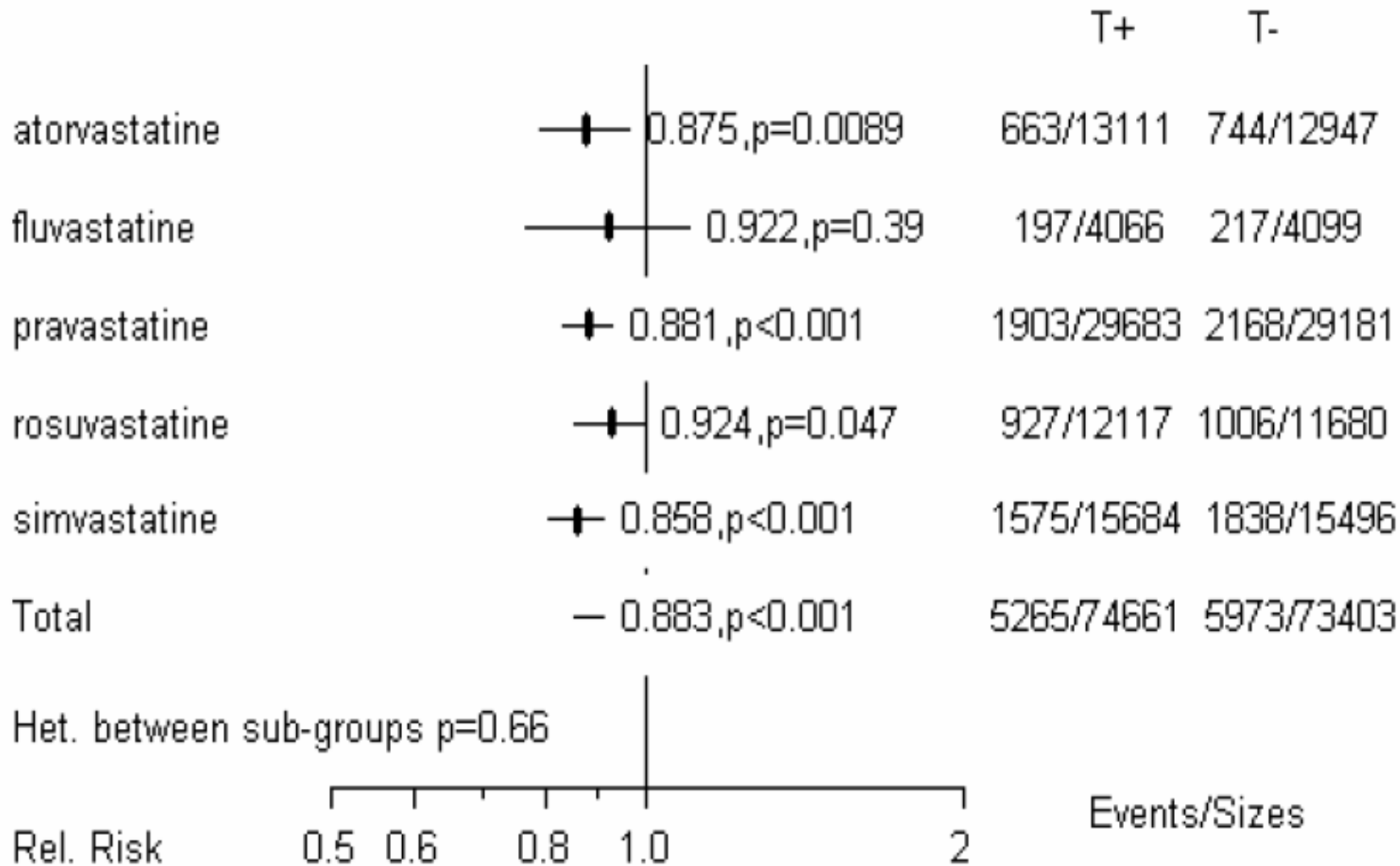
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**EVALUATION DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ
ANALYSE MÉDICO-ÉCONOMIQUE**

**Efficacité et efficacité des
hypolipémiants
Une analyse centrée sur les statines**

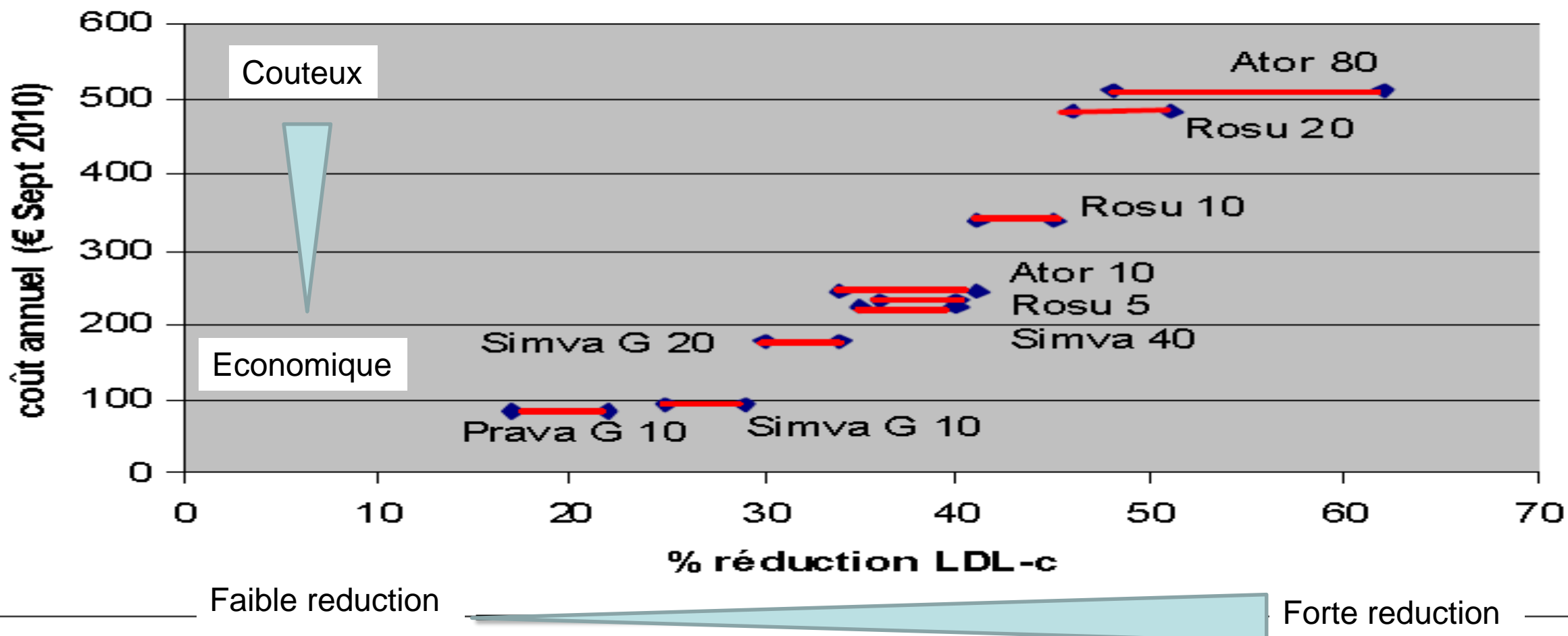
**Juillet 2010
Mise à jour Septembre 2010**

Efficacité sur la mortalité toutes causes

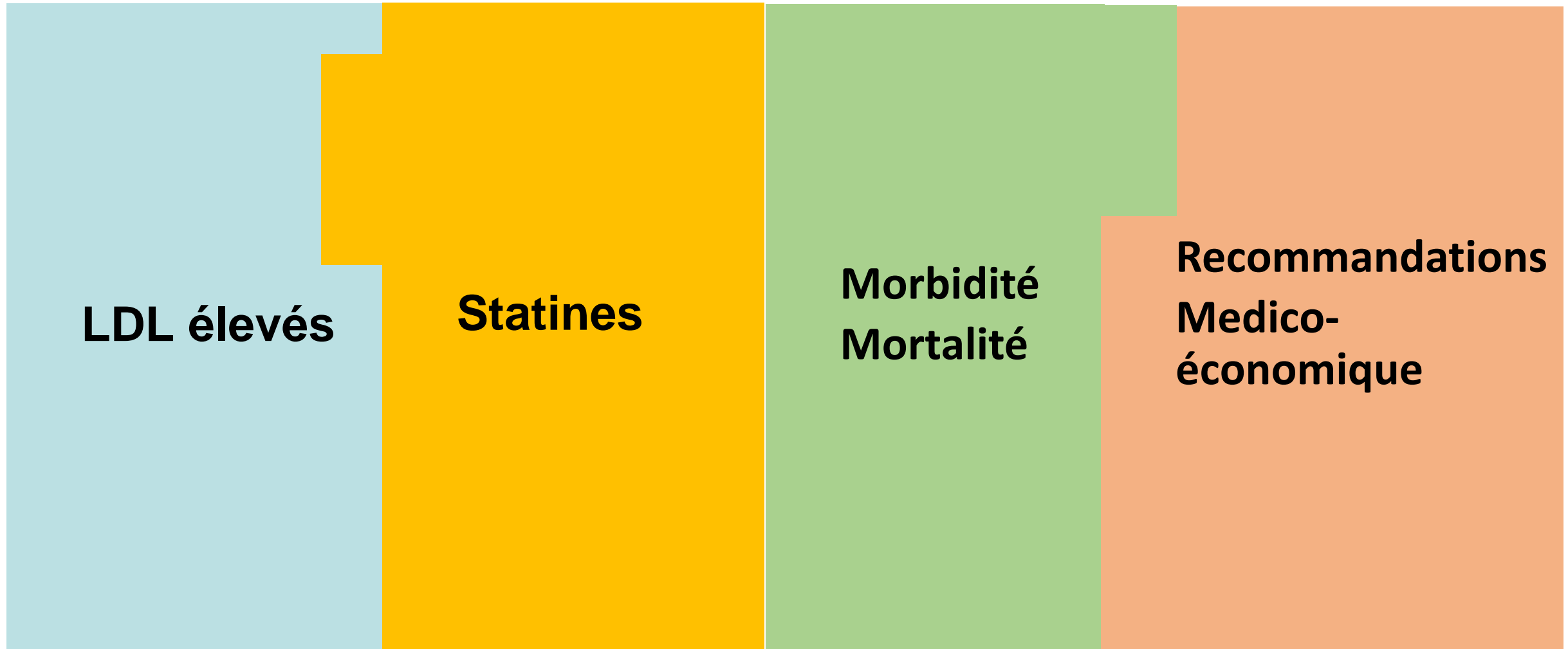


Efficiences des Statines: quel prix êtes vous prêt à mettre pour baisser le LDL?

Représentation graphique des molécules les plus efficaces (€ sept 2010)



Prise en charge des dyslipidémies athérogènes : un puzzle simplifié.



Au total, augmentation des doses de statine pour contrôler le LDL- Cholestérol et seulement statines

...

- Cible reconnue
 - ***Uniquement le LDL***
- Efficacité pharmacodynamique
 - ***Réduction par statine, à la bonne dose***
- Bénéfice dans les essais cliniques
 - ***Pour les statines en prévention I et II***
- Risque maîtrisés
 - ***Effets indésirables, connus et attendus***
- Solution efficiente
 - ***Balance Benefice/ risque / economie en faveur.***