

PHARM *Astuce*

Le Réseau Québécois des Pharmaciens GMF

Vol. 04 No. 07

L'inclisiran: la nouvelle recrue des hypolipémiants

L'inclisiran est un petit acide ribonucléique interférent (pARNi) inhibiteur de la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9), commercialisé sous le nom de Leqvio^{MC} et approuvé au Canada en 2021 pour le traitement de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou d'une maladie cardiovasculaire (CV) athéroscléreuse clinique, en complément à un régime alimentaire et à une statine à la dose maximale tolérée.¹ Le prix d'une seringue pré-remplie de 284mg est d'environ 2800\$.²

Trois études de phase 3 randomisées contrôlées à double insu financées par le fabricant ont comparé une dose sous-cutanée d'inclisiran 284mg aux jours 1, 90, 270, 450 à un placebo.³⁻⁵ L'étude ORION-9 incluait des participants avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote et LDL $\geq 2,6$ mmol/L.⁴ Pour ce qui est d'ORION-10, les participants avaient tous un antécédent de maladie CV et des LDL $\geq 1,8$ mmol/L.⁵ Les participants d'ORION-11 avaient un antécédent CV ou des facteurs de risques CV (diabète, hypercholestérolémie familiale, score Framingham $\geq 20\%$).⁵ Les sujets éligibles d'ORION-11 avec maladie CV devaient avoir des LDL $\geq 1,8$ mmol/L alors que ceux avec facteurs de risque CV devaient avoir des LDL $\geq 2,6$ mmol/L.⁴ Dans toutes les études, les participants étaient sur la dose maximale de statine tolérée.³ Au total, 3660 participants (âge moyen 64 ans, 92% sous statine, 14% sous ezetimibe, LDL moyen $\sim 2,8$ mmol/L) ont été suivis durant 18 mois.³

- Diminution des LDL de 51% à 18 mois avec l'inclisiran vs le placebo (IC95% -53% à -48%)
- Aucune différence sur la mortalité (1,5% dans les deux groupes)
- Aucune donnée sur les événements cardiovasculaires.

La tolérance générale était similaire dans les deux groupes. Des effets indésirables menant à l'arrêt du traitement ont été rapportés chez 3% et 2% des patients sous inclisiran et placebo respectivement. La différence entre le nombre d'effets indésirables sérieux rapporté était non significative entre les groupes (20% inclisiran vs 23% placebo). Les participants recevant l'inclisiran ont toutefois présenté plus de réactions au site d'injection (5% inclisiran vs 1% placebo) et plus de bronchites (4% inclisiran vs 3% placebo).³

Notre Avis

L'ajout d'inclisiran à une statine permet une baisse significative des niveaux de LDL chez les adultes atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou à risque cardiovasculaire élevé, en plus de présenter un profil d'innocuité favorable et une administration aux 6 mois. Cependant, son coût élevé et l'absence de données démontrant un quelconque bénéfice clinique rendent actuellement son utilisation douteuse. Il faudra attendre la publication d'études se penchant sur ces issues et sur la sécurité à plus long terme afin de déterminer le réel potentiel de cette molécule pour nos patients. L'étude ORION-4 est d'ailleurs en cours et vise à évaluer l'incidence des événements CV et la sécurité de l'inclisiran sur une période de 5 ans.⁶

Références

1. Novartis pharmaceuticals Canada Inc. Leqvio^{MP}. Monographie de produit. 23 juillet 2021.
2. CADTH Reimbursement Review : Inclisiran. Avril 2022. En ligne : <https://www.cadth.ca/inclisiran>
3. Wright RS, Ray KK, Raal FJ, et coll. J Am Coll Cardiol. 2021;77(9):1182-93.
4. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, et coll. N Engl J Med. 2020;382(16):1520-1530.
5. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et coll. N Engl J Med. 2020;382(16):1507-1519.
6. NCT03705234. ORION-4. ClinicalTrials.gov. En ligne : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03705234>

Rédigé par Chantal Morin, BPharm et Anne-Sophie Lamoureux, PharmD