ORION-4 (HPS-4/TIMI 65) : inclisiran et événements cardiovasculaires

Fiche de lecture – article de conception d'essai, sans résultats d'efficacité (résultats attendus début 2027).

Référence : Mafham MM, Zayed MG, Collins R, Sabatine MS, et al. HPS-4/TIMI 65/ORION-4 : A double-blind randomized placebo-controlled trial assessing the effects of inclisiran on clinical outcomes among people with atherosclerotic cardiovascular disease: trial design, recruitment, and baseline characteristics. *Am Heart J* 2027;303:107546. DOI

Registre : ClinicalTrials.gov NCT03705234 – EudraCT 2017-005066-22

En bref

- Premier essai de morbi-mortalité de grande taille d'un siRNA (inclisiran, cible la production hépatique de PCSK9).
- 16 124 patients athéroscléreux randomisés au Royaume-Uni et aux États-Unis (2019-2023).
- Suivi médian ≥ 5 ans et ≥ 1 700 MACE : résultats attendus **début 2027**.

Contexte

- Malgré les statines, le risque résiduel reste important en prévention secondaire.
- Les anticorps anti-PCSK9 (évolocumab, alirocumab) baissent le LDL-C de 50 à 60 %, mais nécessitent une auto-injection toutes les 2 à 4 semaines et une chaîne du froid.
- L'inclisiran est un siRNA couplé à du GalNAc (ciblage hépatocytaire) : effet prolongé, entretien **2 fois par an**.
- ORION-10 et ORION-11 : baisse du LDL-C d'environ 50 % à 18 mois, seul effet indésirable notable : réactions au site d'injection (2 à 5 %). Ces essais n'avaient pas la puissance pour juger les événements cliniques.

Schéma de l'étude

Élément	Détail
Design	Randomisation 1:1, double aveugle, contre placebo
Traitement	Inclisiran sodique 300 mg (équivalent 284 mg d'inclisiran) SC à J0, ~3 mois, puis ~tous les 6 mois
Population	Maladie athéroscléreuse : antécédent d'IDM, d'AVC ischémique, ou d'AOMI avec revascularisation / chirurgie d'anévrisme aortique
Âge	Hommes ≥ 40 ans (initialement ≥ 55 ans), femmes ≥ 55 ans
Critère principal	MACE : décès coronaire, IDM, AVC ischémique (fatal ou non), revascularisation coronaire urgente
Critères secondaires	(1) MACE chez les patients sous statine haute intensité ; (2) décès coronaire ou IDM ; (3) décès cardiovasculaire

Élément	Détail
Analyse	Intention de traiter, log-rank, rapport de taux d'événements avec IC à 95 %
Durée	Médiane ≥ 5 ans et ≥ 1 700 MACE
Promoteurs	Université d'Oxford (CTSU, responsable des analyses) et Novartis (responsable réglementaire), avec le TIMI Study Group (Boston)

Particularités méthodologiques

- **Dépistage sur le cholestérol total** au point de service (Cardiocheck PA, non à jeun). Seuil abaissé de ≥ 155 à ≥ 135 mg/dL (juillet 2021), puis ≥ 116 mg/dL (juin 2022) pour faciliter le recrutement.
- **Run-in** d'environ 8 semaines sous placebo en simple aveugle, pour écarter les patients peu observants.
- Randomisation par **minimisation** (âge, sexe, type de maladie, diabète, statine, tabac, origine ethnique), avec élément aléatoire (probabilité 0,9).
- Événements adjudiqués à Oxford, en aveugle du traitement et des taux de lipides.
- Analyse de sensibilité prévue sur la modification du seuil de cholestérol.

Hypothèses de puissance

- LDL-C initial supposé : 100 mg/dL ; observance 90 % ; baisse attendue du LDL-C vs placebo : ~45 mg/dL.
- Réduction attendue des MACE : environ un quart sur 5 ans (extrapolée des essais de statines).
- Taux de MACE sous placebo : 2,7 %/an (d'après REVEAL).
- Environ 15 000 patients : puissance > 99 % (P < 0,01 bilatéral).

Recrutement

- 33 461 patients vus en dépistage (206 centres) : 28 517 au Royaume-Uni (112 centres) et 4 944 aux États-Unis (94 centres).
- 14 892 (45 %) non inclus en run-in, dont 83 % de ces exclusions pour un cholestérol de dépistage sous le seuil.
- 18 569 entrés en run-in ; 2 173 (12 %) exclus avant la randomisation, surtout par refus de poursuivre.
- 16 396 vus à la visite de randomisation ; **16 124 randomisés** (13 190 au Royaume-Uni, 2 934 aux États-Unis).
- Un seul interim d'efficacité en 2025 : le comité de surveillance n'a recommandé ni arrêt ni modification du protocole.

Caractéristiques à l'inclusion

Caractéristique	Total (N = 16 124)
Âge moyen (écart-type)	70 (8) ans
Femmes	4 865 (30 %)
Origine ethnique blanche	96 %
Cardiopathie coronaire	78 %

Caractéristique	Total (N = 16 124)
AVC ischémique	22 %
AOMI revascularisée	15 %
Diabète	23 %
Statine haute intensité	53 %
Statine intensité modérée ou faible	33 %
Aucune statine	15 %
Ézétimibe	8 %
LDL-C moyen (écart-type)	96 (32) mg/dL
Apo B moyenne	87 mg/dL
Antiplaquettaire	79 %
IEC ou ARA2	67 %
Bêtabloquant	58 %

LDL-C selon le traitement :

- Statine haute intensité : 87 mg/dL
- Statine d'intensité modérée ou faible : 93 mg/dL
- Sans statine : 133 mg/dL

Les patients américains sont plus jeunes, plus souvent des femmes (42 % contre 27 %), plus diabétiques (37 % contre 20 %) et ont un LDL-C moyen plus élevé (105 contre 94 mg/dL).

Perspectives

- L'essai permettra d'évaluer l'inclisiran en ajout à des traitements variés, y compris chez des patients déjà bien contrôlés et chez ceux sans statine.
- L'essai Novartis **VICTORION-2 PREVENT** (NCT05030428, environ 17 000 patients, 49 pays) a un design proche, résultats attendus fin 2027. Une méta-analyse prospective sur données individuelles des deux essais est prévue (mortalité CV, sous-groupes, tolérance).

Conflits d'intérêts

Étude financée par Novartis (subvention à l'Université d'Oxford et au TIMI Study Group) ; Novartis fournit le médicament et le placebo. Les auteurs d'Oxford (NDPH) déclarent ne percevoir aucun honoraire personnel de l'industrie. Plusieurs co-auteurs déclarent des liens avec l'industrie (détails dans l'article).

Mots-clés

inclisiran, siRNA, PCSK9, LDL-C, prévention secondaire, essai de morbi-mortalité, ORION-4, VICTORION-2 PREVENT

From:
https://clementbecle.fr/ - **cb_cardio**

Permanent link:
https://clementbecle.fr/doku.php?id=design

Last update: **2026/11/23 10:18**