

De FOURIER-studie toont dat evolocumab (Repatha®), een PCSK9-inhibitor, een gunstig effect heeft op de cardiovasculaire morbiditeit, maar een kritische analyse is belangrijk

[Reeds verschenen in de rubriek "Goed om te weten" op onze website op 31/03/17]

De resultaten van de FOURIER-studie tonen bij patiënten met zeer hoog cardiovasculair risico die reeds optimaal werden behandeld (statine, en de meesten ook een antiaggregans, β -blokker...) een daling met 15% van de incidentie van cardiovasculaire events bij toevoegen van de PCSK9-inhibitor evolocumab. Een kritische analyse van de FOURIER-resultaten is evenwel belangrijk.

- De klinische betekenis van de cardiovasculaire winst is te relativiseren want ze is beperkt in absolute cijfers; de cardiovasculaire mortaliteit of globale mortaliteit werd niet beïnvloed, en er was geen 'trend' voor een dergelijk effect.
- De studieduur van iets meer dan 2 jaar is te kort om de winst en de veiligheid te beoordelen van een behandeling die vele jaren moet worden aangehouden.

De FOURIER-studie^{1,2} is de eerste gepubliceerde grootschalige studie met cardiovasculaire eindpunten met een PCSK9-inhibitor, met name evolocumab (Repatha®). De PCSK9-inhibitoren zijn een nieuwe klasse van hypolipemiërende middelen; op dit ogenblik zijn twee vertegenwoordigers van deze klasse in België gecommmercialiseerd: aliocumab (Praluent®) en evolocumab (Repatha®) [zie Repertorium hoofdstuk 1.12.7. en Folia oktober 2016].

Enkele methodologische gegevens over de FOURIER-studie

De FOURIER-studie is een gerandomiseerde, placebogecontroleerde dubbelblinde studie bij 27.564 patiënten met zeer hoog cardiovasculair risico: meer dan 80% had reeds een myocardinfarct doorgemaakt. Zo goed als alle patiënten werden behandeld met een statine: \pm 70% intensieve statinebehandeling; \pm 30% matig intensieve statinebehandeling. Het primaire eindpunt was een gecombineerd eindpunt van "cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarct, cerebrovasculair accident, hospitalisatie omwille van instabiele angor of coronaire revascularisatie". Het belangrijkste secundaire eindpunt was een gecombineerd eindpunt van "cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarct en cerebrovasculair accident". De dosering evolocumab bedroeg ofwel 140 mg s.c. om de twee weken ofwel 420 mg s.c. om de maand, naargelang de voorkeur van de patiënt. De mediane follow-upduur bedroeg 2,2 jaar.

- De gemiddelde leeftijd bedroeg 62,5 jaar (\pm 75% mannen; \pm 85% personen van het blanke ras).
- "Intensieve" statinebehandeling werd gedefinieerd als

dagdoses van \geq 40 mg atorvastatine; \geq 20 mg rosuvastatine of 80 mg simvastatine.

- "Matig intensieve" statinebehandeling werd gedefinieerd als dagdoses van 10 tot < 40 mg atorvastatine ; 5 tot < 20 mg rosuvastatine ; 20 tot < 80 mg simvastatine ; \geq 40 mg pravastatine ; \geq 40 mg lovastatine , 80 mg fluvastatine of \geq 2 mg pitavastatine.
- Ongeveer 5% van de patiënten werd ook behandeld met ezetimibe.
- Het merendeel van de patiënten werd ook behandeld met een antiaggregans (92,3%), een β -blokker (75,6%) en/of een ACE-inhibitor/sartaan/aldosteronantagonist (78,2%).

De belangrijkste resultaten van de FOURIER-studie

- Evolocumab verminderde op statistisch significante wijze de incidentie van het **primaire eindpunt**: 9,8% (evolocumab) versus 11,3% (placebo); relatief risico van 0,85 [95%-BI 0,78 tot 0,92]; *Number Needed to Treat* (NNT) van 63 over 2,2 jaar (mediane follow-up), d.w.z. dat 63 patiënten gedurende 2,2 jaar (mediane follow-up) moesten worden behandeld met evolocumab om één extra event te vermijden. De daling van het primaire eindpunt was te wijten aan een effect op niet-fatale events (zie hieronder).
- Evolocumab verminderde op statistisch significante wijze de incidentie van het **belangrijkste secundaire eindpunt**: 5,9% (evolocumab) versus 7,4% (placebo); relatief risico van 0,80 [95%-BI 0,73 tot 0,88]; NNT van 70 over 2,2 jaar (mediane follow-up).
- Analyse van de andere secundaire eindpunten toont een gunstig effect van evolocumab op de incidentie van myocardinfarct, cerebrovasculair accident en coronaire revascularisatie. Er was geen effect op de incidentie van cardiovasculaire mortaliteit, globale mortaliteit of hospitalisatie omwille van instabiele angor.
- Evolocumab verminderde het LDL-cholesterol met gemiddeld 59% ten opzichte van placebo: van 92 mg/dl (mediaanwaarde) bij de start van de studie naar 30 mg/dl (mediaanwaarde) na 48 weken.
 - Deze procentuele daling komt overeen met wat in eerdere studies met evolocumab werd gezien (Osler-studies).
 - Bij 42% van de patiënten op evolocumab werden LDL-waarden van 25 mg/dl of lager bereikt (tegenover 0,1% in de placebogroep).
- Qua ongewenste effecten traden enkel reacties ter hoogte van de injectieplaats frequenter op met evolocumab dan met placebo : 2,1% versus 1,6%. Er werd geen verschil gezien in de incidentie van allergische reacties, spierproblemen, cataract, diabetes of neurocognitieve events. Bij 0,3% van de patiënten ontwikkelden zich antilichamen, maar het ging niet om neutraliserende antilichamen.

Commentaar van het BCFI

De resultaten van de FOURIER-studie tonen bij patiënten met zeer hoog cardiovasculair risico die reeds optimaal werden behandeld (statine, en de meesten ook een antiaggregans, β -blokker...) een daling met 15% van de incidentie van cardiovasculaire events bij toevoegen van de PCSK9-inhibitor evolocumab. Een kritische analyse van de FOURIER-resultaten is evenwel belangrijk.

- De cardiovasculaire winst van evolocumab is statistisch significant, maar in absolute cijfers beperkt. De daling van het primaire eindpunt is daarenboven te wijten aan een daling van de incidentie van niet-fatale events. Cardiovasculaire mortaliteit of globale mortaliteit werd niet beïnvloed door evolocumab, en er was geen sprake van een 'trend' voor een dergelijk effect. Dit relativeert dan ook de klinische betekenis van deze winst.
- De mediane follow-up bedroeg 2,2 jaar, wat kort is om de winst te evalueren van een behandeling die in de realiteit over vele jaren loopt. Het blijft daarenboven de vraag wat de langetermijnveiligheid zal zijn van blootstelling aan een monokonaal antilichaam of aan zeer lage LDL-cholesterolwaarden gedurende vele jaren (een negatief effect op de neurocognitieve functies wordt bijvoorbeeld gevreesd). De FOURIER-studie toont een gunstig veiligheidsprofiel, maar het is zeer belangrijk om meer gegevens te verzamelen over een langere behandelingsperiode.
- Deze studie met evolocumab laat niet toe een uitspraak te doen over de werkzaamheid op cardiovasculaire eindpunten of de veiligheid van andere PCSK9-inhibitoren. Recent werd de ontwikkeling van bococizumab, een PCSK9-inhibitor die niet vergund is, stopgezet omwille van de ontwikkeling van neutraliserende antilichamen bij een belangrijk deel van de patiënten^{3,4}. De gegevens wijzen niet op de ontwikkeling van dergelijke neutraliserende antilichamen voor evolocumab⁴ of alirocumab⁵.

De significante vorming van neutraliserende antilichamen door bococizumab is mogelijk te verklaren door het feit dat bococizumab een gehumaniseerd (maar niet volledig humaan) antilichaam is. Alirocumab en evolocumab zijn volledig humane antilichamen.

- De PCSK9-inhibitoren werden niet direct vergeleken met statines. Een indirecte vergelijking van de FOURIER-resultaten met de resultaten van de in 2010 verschenen meta-analyse over statines [zie [Folia februari 2011](#)] toont het volgende.
 - Met statines aan hun standaarddosis wordt ten opzichte van placebo een daling met ongeveer 20% gezien van de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Bij patiënten met hoog cardiovasculair risico wordt met een hoge dosis van een statine, ten opzichte van het gebruik van de standaarddosis, een daling met 15% gezien van de cardiovasculaire

morbiditeit, zonder effect evenwel op de (cardiovasculaire) mortaliteit. Deze daling van de cardiovasculaire morbiditeit met een hoge dosis van een statine is te vergelijken met de daling bekomen met evolocumab in de FOURIER-studie.

- Het intensief verlagen van de LDL-cholesterolwaarden met een hoge dosis van een statine of met evolocumab bij een populatie met zeer hoog cardiovasculair risico vertaalt zich dus wel in een bijkomende winst op de cardiovasculaire morbiditeit maar er is tot op heden geen evidentie van een bijkomende winst op de (cardiovasculaire) mortaliteit. Dit is een belangrijk gegeven, gezien de onzekerheden op lange termijn van zeer lage cholesterolwaarden en de grote meerkost van een behandeling met evolocumab.

Ter vergelijking: de dagelijkse kostprijs van een behandeling met evolocumab bedraagt 13,8 euro of 20,6 euro (afhankelijk van de dosering), terwijl de dagelijkse kostprijs van een generisch statine ongeveer 25 eurocent bedraagt.

- Ten slotte moet benadrukt worden dat de geneesmiddelen gebruikt in de cardiovasculaire preventie moeten beschouwd worden als één element binnen een globaal cardiovasculair preventiebeleid, en dat een wijziging van de levensstijl, zoals stoppen met roken, meer lichaamsbeweging en gezonde voeding daarbij voorrang zouden moeten krijgen. Gegevens uit bv. de EUROASPIRE-studies tonen aan dat ook na myocardinfarct nog zeer veel patiënten deze doelstellingen niet halen.
- Evolocumab (Repatha®) en alirocumab (Praluent®) worden terugbetaald onder specifieke voorwaarden (alleen bepaalde patiënten met heterozygote familiale hypercholesterolemie). De FOURIER-studie met evolocumab gaat over een veel bredere patiëntenpopulatie dan louter patiënten met heterozygote familiale hypercholesterolemie.

Specifieke bronnen

- 1 Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. NEJM (early online op 17 maart 2017) (doi: [10.1056/NEJMoa1615664](#))
- 2 Dullaart RPF. Editoriaal. PCSK9 Inhibition to Reduce Cardiovascular Events. NEJM (early online op 17 maart 2017) (doi: [10.1056/NEJMe1703138](#))
- 3 Ridker PM, Tardif J-C, Amarenco P, Duggan W, Glynn RJ et al. LipidReduction Variability and Antidrug-Antibody Formation with Bococizumab. NEJM (early online op 17 maart 2017) (doi: [10.1056/NEJMoa1614062](#))
- 4 Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, Brunell R, Curto M et al. Cardiovascular Efficacy and Safety of Bococizumab in High-Risk Patients. NEJM (early online op 17 maart 2017) (doi: [10.1056/NEJMoa1701488](#))
- 5 Roth EM, Goldberg AC, Catapano AL, Torri A, Yancopoulos GD et al. Correspondence. Antidrug Antibodies in Patients Treated with Alirocumab. NEJM (early online op 17 maart 2017) (doi: [10.1056/NEJMc1616623](#))