

Folia Pharmacotherapeutica februari 2019

Gunstige effecten op cardiovasculaire eindpunten met de PCSK9-inhibitor alirocumab (Praluent®) in de ODYSSEY OUTCOMES-studie: een kritische analyse is belangrijk

De resultaten van de ODYSSEY OUTCOMES-studie met de hypolipemiërende PCSK9-remmer alirocumab liggen in dezelfde lijn als deze van de FOURIER-studie met evolocumab: ze tonen bij patiënten met een voorafgaand acuut coronair syndroom onder intensieve statinebehandeling een daling van 15% van de incidentie van cardiovasculaire events bij toevoegen van alirocumab aan de statinebehandeling.

De winst is echter beperkt in absolute cijfers en de klinische relevantie ervan is onduidelijk. Anders dan in de FOURIER-studie, wordt nu wel een gunstig effect gezien op globale mortaliteit, maar niet op cardiovasculaire mortaliteit. Achteraf uitgevoerde subgroepanalyses tonen enkel een significant effect bij patiënten met hoog LDL-cholesterol (>100 mg/dL). Verder onderzoek is nodig om te bepalen welke patiëntengroepen het meest gebaat zijn bij deze dure behandeling. De kosteneffectiviteit van een behandeling met PCSK9-inhibitoren ligt ver boven wat dikwijls als maatstaf gehanteerd wordt voor "goede kosteneffectiviteit" (50.000\$ per gewonnen QALY). De gemiddelde studieduur van 2,8 jaar is te kort om de winst en veiligheid op lange termijn te beoordelen van een behandeling die vele jaren moet worden aangehouden.

Recent werden de resultaten van de ODYSSEY OUTCOMES-studie⁴, de tweede grootschalige studie met cardiovasculaire eindpunten met een hypolipemiërende PCSK9-inhibitor, gepubliceerd. In deze studie werd het effect van het toevoegen van alirocumab (Praluent®) aan een statinebehandeling onderzocht ten opzichte van toevoegen van placebo bij patiënten die het voorafgaande jaar een acuut coronair syndroom doormaakten en onvoldoende daling van de LDL-concentratie bekwamen met een intensieve statinebehandeling. De resultaten liggen in dezelfde grootte-orde als deze van de FOURIER-studie² met evolocumab (Repatha®) [zie Folia juli 2017]: een significante daling van 15% van de incidentie van cardiovasculaire events na een gemiddelde follow-up van 2,8 jaar bij toevoegen van alirocumab. Hoewel er geen significante daling was van de coronaire en cardiovasculaire mortaliteit, was er toch een significante daling van de algemene mortaliteit.

In de publicatie en zelfs in het abstract wijzen de auteurs op niet vooraf gespecificeerde subgroepanalyses die aantonen dat het gunstige effect van alirocumab meer uitgesproken was bij patiënten die bij aanvang een LDL-cholesterol van meer dan 100 mg/dL hadden. Opmerkelijk, maar nergens in de publicatie door de auteurs vermeld, is dat in diezelfde subgroepanalyses de verschillen tussen alirocumab en placebo niet statistisch significant waren bij patiënten die bij aanvang een LDL-cholesterol hadden van minder dan 80 mg/dL of tussen 80 en 100 mg/dL, zowel voor het primaire als voor de secundaire eindpunten. Verder onderzoek is nodig om te bepalen welke patiëntengroepen het meest gebaat zijn bij een behandeling met PCSK9-inhibitoren³.

De frequentie van het optreden van ongewenste effecten was vergelijkbaar in beide groepen met uitzondering van lokale reacties ter hoogte van de injectieplaats, die frequenter optraden met alirocumab dan met placebo.



De ODYSSEY OUTCOMES-studie includeerde 18.924 patiënten die in de periode van 1-12 maanden voorafgaand aan inclusie een acuut coronair syndroom doormaakten (83% AMI, 17% onstabiele angina) en die onvoldoende daling van de cholesterolwaarden in het bloed hadden (LDL \geq 70 mg/dL of non-HDL \geq 100 mg/dL of apoB \geq 80 mg/dL) na minstens 2 weken stabiele intensieve statinebehandeling (atorvastatine 40-80 mg of rosuvastatine 20-40 mg) of statine aan maximaal getolereerde dosis. 89% van de geïncludeerde patiënten kreeg intensieve statinebehandeling en slechts 3% van de patiënten nam ook ezetimibe. De gemiddelde leeftijd bedroeg 58,5 jaar; 75% waren mannen en 80% waren Kaukasisch. De dosis alirocumab bedroeg 75 mg/2 weken; er werden dosisaanpassingen doorgevoerd op geleide van de LDL-waarden (streefdoel: 25-50mg/dL), zonder de blinding te doorbreken; bij herhaaldelijke LDL-bepalingen $<$ 15 mg/dL werd alirocumab vervangen door placebo, eveneens zonder de blinding en de allocatie te doorbreken (bij 7,7% van de patiënten in de alirocumab-groep).

Het primaire eindpunt was een gecombineerd eindpunt van coronaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct, fataal en niet-fataal ischemisch CVA en hospitalisatie omwille van onstabiele angor. Alirocumab verminderde op statistisch significante wijze de incidentie van dit primaire eindpunt: 9,5% (alirocumab) versus 11,1% (placebo); relatief risico van 0,85 [95%-BI 0,78-0,93]. Dit levert een NNT van 63 op 2,8 jaar; de auteurs berekenen op basis van de Kaplan-Meier curves een NNT van 49 op 4 jaar.

Analyse van de secundaire eindpunten toont een gunstig effect van alirocumab op de incidentie van myocardinfarct, CVA, onstabiele angor en coronaire revascularisatie, maar niet op coronaire of totale cardiovasculaire mortaliteit. Op de globale mortaliteit wordt dan weer wel een gunstig effect gezien van alirocumab ten opzichte van placebo: 3,5% (alirocumab) versus 4,1% (placebo); relatief risico van 0,85 [95%-BI 0,73-0,98]. De auteurs ondernemen geen poging om deze bevinding te verklaren. Qua ongewenste effecten traden enkel reacties ter hoogte van de injectieplaats frequenter op met alirocumab dan met placebo: 3,8% vs 2,1%. Er werd geen verschil gezien in de incidentie van allergische reacties, cataract, diabetes, leverstoornissen of neurocognitieve problemen. Bij 0,7% van de patiënten ontwikkelden zich antilichamen; bij 0,5% van de patiënten ging het bovendien om neutraliserende antilichamen (ter vergelijking: met alirocumab in de FOURIER studie ontwikkelden zich bij 0,3% van de patiënten antilichamen, maar ging het niet om neutraliserende antilichamen).

Commentaar van het BCFI

Net zoals in de FOURIER-studie, is de cardiovasculaire winst met alirocumab statistisch significant, maar in absolute cijfers beperkt; het effect op (cardiovasculaire) mortaliteit blijft onduidelijk. De duur van follow up is ook in deze studie te kort om de winst en veiligheid op lange termijn te beoordelen van een behandeling die vele jaren moet worden aangehouden.

De hoge prijs van de PCSK9-inhibitoren (5.000-5.700€/jaar) blijft een groot struikelblok.



Amerikaanse kosteneffectiviteitsanalyses berekenen dat de kostprijs per gewonnen QALY van een behandeling met de PCSK9-inhibitoren ongeveer 150.000-450.000\$ bedraagt, ver boven de grens van "goede kosteneffectiviteit" (50.000\$ per gewonnen QALY)^{4,6}. Recent werd in Amerika de prijs door de producenten van beide PCSK9-inhibitoren met 60% verlaagd³, maar zelfs dan wordt de grens van 50.000\$/QALY niet gehaald. Europese gezondheidseconomen pleiten voor een "highest risk-highest benefit"-strategie, waarbij deze dure geneesmiddelen voorbehouden worden voor de patiënten met het hoogste cardiovasculaire risico die er het meeste voordeel uit kunnen halen⁶. De huidige prijzen in België zijn vergelijkbaar met de Amerikaanse prijzen na de prijsdaling. Er is in België momenteel enkel terugbetaling voor de PCSK9-inhibitoren voor patiënten met familiale hypercholesterolemie.

De huidige Amerikaanse richtlijn⁴ verkiest bij patiënten met zeer hoog cardiovasculair risico en onvoldoende LDL-cholesteroldaling onder intensieve statinebehandeling in eerste instantie de toevoeging van ezetimibe en ziet de PCSK9-inhibitoren pas als een tweede optie. De Europese richtlijn⁷ beschouwt deze "ezetimibe first"-strategie ook als een goede optie, maar stelt dat bij patiënten met een

hoog LDL-cholesterol, die dus een grote LDL-cholesteroldaling (>50%) moeten bekomen, de PCSK9-inhibitoren ook zonder voorafgaand ezetimibegebruik aan een statinebehandeling mogen toegevoegd worden. Nochtans zijn deze strategieën niet ondersteund door gegevens uit gerandomiseerd of vergelijkend onderzoek.



De recente Amerikaanse lipidenrichtlijn⁴ verkiest de toevoeging van ezetimibe boven de toevoeging van PCSK9-inhibitoren, wanneer in secundaire cardiovasculaire preventie bij patiënten met een zeer hoog cardiovasculair risico er onvoldoende LDL-daling bekomen wordt (LDL-cholesterol \geq 70 mg/dL) met statinetherapie aan maximale intensiteit of maximaal getolereerde dosis, met als argumenten de hoge kostprijs van de PCSK9-inhibitoren, de beschikbaarheid van generieken van ezetimibe, het gebruiksgemak (orale toediening voor ezetimibe vs subcutane injectie voor de PCSK9-inhibitoren) en onzekerheid over de veiligheid van de PCSK9-inhibitoren op lange termijn. Wanneer ook met de combinatie statine-ezetimibe onvoldoende daling van het LDL-cholesterol bekomen wordt, wordt toevoegen van een PCSK9-inhibitor aangeraden. In afwezigheid van atherosclerotische cardiovasculaire aandoeningen (primaire preventie) wordt het gebruik van PCSK9-inhibitoren niet aangeraden, tenzij bij personen met ernstige primaire hypercholesterolemie. Deze “ezetimibe first”-strategie is ook volgens de Europese consensus⁷ over de plaats van de PCSK9-inhibitoren een logische keuze, waar evenwel van afgeweken kan worden bij individuele patiënten, in functie van een klinische inschatting van een zeer hoog cardiovasculair risico, of op basis van lokale afspraken. Gebruik van een PCSK9-inhibitor wordt hier voorbehouden voor patiënten met zeer hoog cardiovasculair risico (waaronder verstaan wordt: patiënten met vastgestelde atherosclerotische cardiovasculaire aandoeningen of patiënten met diabetes en orgaanschade of aanwezigheid van een majeure cardiovasculaire risicofactor) bij wie het LDL-cholesterol, ondanks intensieve statinetherapie of statinetherapie aan de maximaal getolereerde dosis al dan niet in associatie met ezetimibe, hoger blijft dan 140 mg/dL (of 100 mg/dL in aanwezigheid van bijkomende aanwijzingen voor een zeer hoog cardiovasculair risico zoals snelle progressie van het cardiovasculaire risico, diabetes mellitus of multivessel disease). Dit wordt gemotiveerd vanuit de overweging dat deze patiënten vaak een daling van het LDL-cholesterol van meer dan 50% moeten bekomen, wat met toevoegen van ezetimibe (gemiddelde daling van het LDL-cholesterol met 19-23%) niet mogelijk wordt geacht. De “ezetimibe first”-strategie wordt niet ondersteund door gegevens uit gerandomiseerd onderzoek. In de FOURIER- en ODYSSEY OUTCOMES-studies gebruikte slechts 3-5% van de patiënten ezetimibe. Ook is er geen gerandomiseerd onderzoek dat het toevoegen van ezetimibe aan een onvoldoende effectieve statinebehandeling direct vergelijkt met het toevoegen van een PCSK9-inhibitor aan deze behandeling.

Specifieke bronnen

- 1 Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379: 2097-107. doi: 10.1059/NEJMoa1801174.
- 2 Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713-22. doi: 10.1056/NEJMoa165664.
- 3 Burnett JR, Hooper AJ. PCSK9 – A journey to cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2018; 379: 2161-2. doi: 10.1056/NEJMe1813758.
- 4 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. *J Am Coll Cardiol* (early online op 10 november 2018). doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.003.
- 5 Zur Kosten-Effektivität der Cholesterinsenkung mit PCSK9-Hemmern. *Arzneimittelbrief* 2018, 52, 08.
- 6 Annemans L, Packard CJ, Briggs A, Ray KK. ‘Highest risk-highest benefit’ strategy: a pragmatic, cost-effective approach to targeting use of PCSK9 inhibitor therapies. *Eur Heart J* 2018; 39: 2546-50. doi: 10.1093/eurheartj/ehx710.
- 7 2017 Update of European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2018; 39: 1131-43. doi: 10.1093/eurheartj/ehx549.

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.