

Vermindert het toevoegen van evolocumab (een PCSK9-inhibitor) aan een statine het risico van cardiovasculaire gebeurtenissen?

Referentie

Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664

Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Klinische vraag

Verlaagt evolocumab (140 mg om de 2 weken of 420 mg per maand subcutaan) over een mediane periode van 26 maanden versus placebo het risico van cardiovasculaire gebeurtenissen bij patiënten met een atherosclerotische cardiovasculaire aandoening en een LDL-cholesterolgehalte van minstens 70 mg/dl onder behandeling met statine?

Achtergrond

De PCSK9-inhibitoren zijn monoklonale antilichamen gericht tegen het enzym proproteïne convertase subtilisin/kexin type 9 dat een rol speelt in de regulatie van de LDL-receptoren in de lever. Ze vormen een nieuwe klasse hypolipemiërende middelen. In de meeste studies zijn deze geneesmiddelen geëvalueerd als toevoeging aan statines met of zonder andere hypolipemiërende middelen. In België zijn momenteel 2 PCSK9-inhibitoren beschikbaar: alirocumab en evolocumab. Van beide geneesmiddelen is aangetoond dat ze leiden tot een daling van het LDL-cholesterolgehalte (1,2). De hier besproken FOURIER-studie (2017) is de eerste studie die het effect onderzoekt van evolocumab toegevoegd aan een statine op de preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: patiënten van 40 tot 85 jaar met een klinisch bewezen atherosclerotische cardiovasculaire aandoening (voorgeschiedenis van myocardinfarct, niet-hemorragisch CVA, symptomatisch perifeer arterieel lijden) en bijkomende kenmerken van verhoogd cardiovasculair risico; LDL-C \geq 70 mg/dl of HDL-C \leq 100 mg/dl onder optimale hypolipemiërende behandeling (bij voorkeur een krachtig statine of atorvastatine aan minstens 20 mg per dag of een equivalent hiervan) met of zonder ezetimibe
- de exclusiecriteria zijn alleen vermeld in de bijlagen van de publicatie; de belangrijkste van de 25 vermelde exclusiecriteria zijn: recent myocardinfarct of CVA (minder dan 4 weken), hartinsufficiëntie NYHA-III of IV, voorgeschiedenis van hemorragisch CVA, hartchirurgie of revascularisatie gepland binnen de 3 maanden; ongecontroleerde hypertensie, onbehandelde of ongecontroleerde dysthyroïdie, ernstige nierinsufficiëntie, voorgeschiedenis van erfelijke spieraandoeningen bij de patiënt of een familielid, kanker, majeure actieve infectie, belangrijke pathologie (hematologisch, renaal, metabolisch, gastro-intestinaal of endocrien), patiënten die waarschijnlijk het studieprotocol niet zullen volgen
- inclusie van 27 564 patiënten; gemiddelde leeftijd van 62,5 jaar (SD=9); 75,4% mannen; 63% Europeanen; 81,1% van de patiënten had een myocardinfarct in de voorgeschiedenis en 19,4% een niet-hemorragisch CVA; 80% van de patiënten had hypertensie en 37% diabetes; bijna

69,3% van de geïncludeerde patiënten gebruikte een krachtig statine, 30,4% minstens 20 mg per dag atorvastatine of een equivalent en 5,2% ezetimibe; 92,7% van de patiënten in de evolocumabgroep en 92% in de placebogroep nam aspirine of een ander antiaggregans, 75,6% een bèta-blokker en 78,2% een ACE-inhibitor, sartaan of aldosteronantagonist; bij de start van de studie bedroeg het mediane LDL-cholesterolgehalte 92 mg/dl.

Onderzoeksopzet

- gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multinationale studie (1 242 centra in 49 landen)
- behandeling: subcutane toediening van evolocumab (140 mg om de 2 weken of 420 mg per maand) (n=13 784) of van placebo (n=13 780)
- intention-to-treat-analyse, zonder **imputatie van ontbrekende gegevens**
- stratificatie in functie van de initiële LDL-C (<85 of ≥85 mg/dl) en studieregio
- mediane follow-up van 26 maanden
- **centrale toewijzing** van de gebeurtenissen.

Uitkomstmeting

- samengestelde primaire uitkomstmaat van majeure cardiovasculaire gebeurtenissen (eerste gebeurtenis): cardiovasculaire sterfte, myocardinfarct, CVA, hospitalisatie voor instabiele angor, coronaire revascularisatie
- belangrijkste secundaire uitkomstmaat: samengesteld eindpunt van cardiovasculaire sterfte, myocardinfarct of CVA
- veiligheid: ongewenste effecten en laboratoriumgegevens.

Resultaten

- 12,5% van de patiënten stopte vroegtijdig met de studie; gegevens na 2 jaar beschikbaar voor 94% van de patiënten
- samengestelde primaire uitkomstmaat van majeure cardiovasculaire gebeurtenissen: 9,8% van de patiënten in de evolocumabgroep versus 11,3% in de placebogroep (HR 0,85; 95% BI van 0,79 tot 0,92; p<0,001)
- secundaire uitkomstmaten:
 - belangrijkste secundaire uitkomstmaat (samengesteld eindpunt van cardiovasculaire sterfte, myocardinfarct of CVA): 5,9% van de patiënten in de evolocumabgroep versus 7,4% in de placebogroep (HR 0,80; 95% BI van 0,73 tot 0,88; p<0,001)
 - LDL-C: gemiddelde absolute risicoreductie na 48 weken van 56 mg/dl (95% BI van 55 tot 57) met evolocumab versus placebo tot een LDL-C van mediaan 30 mg/dl (95% BI van 19 tot 46) in de evolocumabgroep; de relatieve risicoreductie na 48 weken in de evolocumabgroep versus placebo bedroeg 59% (95% BI van 58 tot 60) (=percentage kleinste kwadraten gemiddelde)
 - geen verschil voor globale of cardiovasculaire mortaliteit
 - in de evolocumabgroep verminderde het risico van myocardinfarct, CVA of coronaire revascularisatie
- veiligheid: geen verschil tussen beide onderzoeksgroepen voor alle ongewenste effecten; ernstige ongewenste effecten leidden tot stopzetting van de studie bij 1,6% van de patiënten in de evolocumabgroep en bij 1,5% in de placebogroep; statistisch significant meer patiënten met reacties op de plaats van injectie in de evolocumabgroep; meer patiënten in de evolocumabgroep met ontstaan van diabetes (HR 1,05; 95% BI van 0,94 tot 1,17).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat in hun studie PCSK9-inhibitie met evolocumab toegevoegd aan statines het LDL-cholesterolgehalte vermindert tot een mediane waarde van 30 mg/dl en het risico van cardiovasculaire gebeurtenissen doet dalen. Deze bevindingen tonen aan dat patiënten met een

atherosclerotische cardiovasculaire aandoening baat hebben bij een vermindering van het LDL-cholesterolgehalte tot onder de huidige streefwaarden.

Financiering van de studie

Firma Amgen die evolocumab op de markt brengt, en die meewerkte aan het studieprotocol en verantwoordelijk was voor de gegevensverzameling.

Belangenconflicten van de auteurs

Alle auteurs verklaren ofwel werknemer te zijn van Amgen (3), ofwel vergoedingen te hebben ontvangen van Amgen voor deze studie (5) ofwel vergoedingen te hebben ontvangen van Amgen en/of andere farmaceutische firma's voor ander werk (allen behalve 2 werknemers van Amgen).

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Het uitvoerend comité van de studie werkte samen met de firma Amgen het studieprotocol uit. Amgen brengt evolocumab op de markt, financierde deze studie en vergoedde ook de meeste auteurs.

De randomisatiemethode via een centraal computersysteem lijkt correct. De auteurs stratificeerden de patiënten in functie van de initiële LDL-C (< of ≥ 85 mg/dl) en van de studieregio.

De auteurs vermelden dat ze hun analyses uitvoerden volgens het intention-to-treat-principe, maar ook dat ze de ontbrekende gegevens niet imputeerden.

De power van de studie (90%) is verrassend genoeg initieel berekend op basis van de belangrijkste secundaire uitkomstmaat (minstens 15% relatieve risicoreductie) en niet op basis van de primaire uitkomstmaat. In de bijlage van de publicatie verduidelijken de auteurs dat hun keuze overeenkomt met 99,8% power voor de primaire uitkomstmaat. De hazard ratio's zijn zoals aanbevolen berekend volgens het **Cox proportional hazards model**.

De systematische review van de Cochrane Collaboration (2017) over het effect van PCSK9-inhibitoren voor primaire en secundaire preventie van cardiovasculair lijden besluit dat de methodologische kwaliteit van de FOURIER-studie goed is, maar dat de financiering door de producent van evolocumab een beperking vormt (3).

Interpretatie van de resultaten

De deelnemers aan deze studie zijn patiënten met een (zeer) hoog cardiovasculair risico: voorgeschiedenis van cardiovasculaire gebeurtenissen en bovendien ook cardiovasculaire risicofactoren (80% had hypertensie, 37% diabetes en 28 tot 29% rookte actief). Naast hun hypolipemiërende behandeling kregen de deelnemers ook antiaggregantia, bèta-blokkers en ACE-inhibitoren (of een sartaan).

De auteurs vermelden dat de effectgrootte van de primaire en van de belangrijkste secundaire uitkomstmaat volgens hun berekening toeneemt met de tijd en dus verhoogt na 1 jaar behandeling. Het positieve effect bleef consistent in de verschillende subgroepanalyses (in functie van leeftijd, geslacht, type cardiovasculaire aandoening, initiële LDL-C, intensiteit van de statinebehandeling of dosering van evolocumab).

In hun bespreking vermelden de auteurs dat 74 patiënten gedurende 2 jaar behandeld moeten worden om 1 supplementair geval van cardiovasculaire sterfte, myocardinfarct of CVA te vermijden. Bij dit NNT geven ze echter geen betrouwbaarheidsinterval. Op basis van tabel 2 in de publicatie berekenden we zelf een 95% betrouwbaarheidsinterval van 50 tot 119.

Zoals in de meeste studies met andere PCSK9-inhibitoren (alirocumab), zijn ook in deze studie de deelnemers gemiddeld jonger dan 63 jaar (4).

Ongewenste effecten

Op het vlak van ongewenste effecten van evolocumab is deze studie geruststellend: alleen reacties op de plaats van injectie komen frequenter maar zelden voor in vergelijking met placebo. Het aantal en

het type exclusiecriteria (*zie samenvatting*) geven aan dat het hier gaat om een duidelijk selecte groep patiënten. In de dagelijkse praktijk zou de incidentie van ongewenste effecten heel anders kunnen zijn. Volgens de Samenvatting van de Productkenmerken (SPK) zijn volgende ongewenste effecten het meest vastgesteld in studies: nasofaryngitis, infecties van de bovenste luchtwegen, misselijkheid, rugpijn en artralgie.

In een open studie over het effect van evolocumab op langere termijn (tot 4 jaar) stellen de auteurs geen toename vast van de ongewenste effecten bij een langdurige behandeling (5).

Na toediening van evolocumab is in zeldzame gevallen ontwikkeling van bindende antilichamen vastgesteld, zonder positieve test voor neutraliserende antilichamen en zonder effect op de veiligheid van het geneesmiddel. Het EMA heeft gevraagd om dit aspect aandachtig op te volgen (Risk Management Plan in het European Public Assessment Report (EPAR)).

Volgens een netwerk meta-analyse kunnen PCSK9-inhibitoren het risico van neurocognitieve aandoeningen verhogen (6).

In 2017 werden de resultaten gepubliceerd van de SPIRE-studies over het effect van het gehumaniseerd monoklonaal antilichaam bococizumab, een andere PCSK9-inhibitor (7). Ongewenste effecten kwamen meer voor in de bococizumabgroep dan in de placebogroep, maar het verschil was alleen statistisch significant voor reacties op de plaats van injectie. De SPIRE-studies zijn vroegtijdig afgebroken wegens de ontwikkeling van neutraliserende antilichamen bij behandeling met bococizumab (8).

Resultaten in perspectief

De auteurs besluiten dat hun resultaten aantonen dat patiënten met een atherosclerotische cardiovasculaire aandoening baat hebben bij een vermindering van het LDL-cholesterolgehalte tot onder de huidige streefwaarden. Die redenering is volgens ons niet correct. Net zoals bij de statines blijft het hypothetisch om een klinisch voordeel toe te kennen aan alleen het verlagen van het LDL-cholesterolgehalte... al moeten we toegeven dat het LDL-cholesterolgehalte momenteel de enige beschikbare, objectieve parameter is om het effect van deze hypolipemiërende geneesmiddelen te evalueren.

De auteurs van de systematische review van de Cochrane Collaboration (2017) includeerden 20 studies over het effect van de PCSK9-inhibitoren alirocumab, bococizumab en evolocumab (onder andere de hier besproken RCT) (3). Ze besluiten dat PCSK9-inhibitoren maar leiden tot een bescheiden daling van de absolute risico's (dikwijls minder dan 1%), dat er weinig of geen verschil is voor mortaliteit en dat de kwaliteit van de bewijskracht versus andere actieve behandelingen gering tot zeer gering is.

In de historische 4S-studie over het effect van simvastatine in secundaire preventie (na een infarct, in realiteit dus in tertiaire preventie) kwam men tot een NNT over 5,4 jaar van 30 voor globale mortaliteit en van 10 voor globale mortaliteit en alle atherosclerotische cardiovasculaire aandoeningen (9). In de hier besproken FOURIER-studie bedraagt de NNT echter 74 over 2 jaar voor de samengestelde primaire uitkomstmaat van cardiovasculaire sterfte, myocardinfarct of CVA, terwijl de dagelijkse kostprijs van evolocumab in België 75 maal hoger ligt dan deze van simvastatine aan een dosis van 40 mg per dag. Deze (zeer) korte studie toont geen voordeel aan van evolocumab op het vlak van globale of cardiovasculaire mortaliteit.

Besluit van Minerva

Deze RCT is van goede methodologische kwaliteit en includeert een groot aantal patiënten met een zeer hoog cardiovasculair risico (met antecedenten van atherosclerotische gebeurtenissen en met risicofactoren) die behandeld worden met statines en andere cardiovasculaire geneesmiddelen (antiaggregantia, bèta-blokkers, ACE-inhibitoren of sartanen,...). Het toevoegen van evolocumab versus placebo aan deze behandelingen gedurende mediaan 26 maanden heeft een beperkt effect op cardiovasculaire morbiditeit, maar geen effect op globale of cardiovasculaire mortaliteit.

Voor de praktijk

Volgens de richtlijn van de European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society (ESC/EAS 2016) kan men, op basis van expertenconsensus, PCSK9-inhibitoren in overweging nemen om het cholesterolgehalte te verlagen bij patiënten met een zeer hoog cardiovasculair risico en met een aanhoudend hoog LDL-cholesterolgehalte ondanks behandeling met de maximaal verdragen dosis statine in associatie met ezetimibe, of bij patiënten met statine-intolerantie (10). De hier besproken FOURIER-studie toont aan dat het toevoegen van evolocumab aan een optimale medicamenteuze behandeling in beperkte mate de cardiovasculaire morbiditeit doet dalen en geen bewezen effect heeft op mortaliteit bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico. De studie was te kort om het reële klinische nut (werkzaamheid en veiligheid) te kunnen evalueren van dit type behandeling.

Merkmamen

- evolocumab: Repatha®
- alirocumab: Praluent®

Referenties

1. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al; ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1489-99. DOI: 10.1056/NEJMoa1501031
2. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al; Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1500-9. DOI: 10.1056/NEJMoa1500858
3. Schmidt AF, Pearce LS, Wilkins JT, et al. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.CD011748.pub2
4. Jones PH, Bays HE, Chaudhari U, et al. Safety of alirocumab (a PCSK9 monoclonal antibody) from 14 randomized trials. *Am J Cardiol* 2016;118:1805-11. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.08.072
5. Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RP, et al. Long-term low-density lipoprotein cholesterol-lowering efficacy, persistence, and safety of evolocumab in treatment of hypercholesterolemia: results up to 4 years from the open-label OSLER-1 Extension Study. *JAMA Cardiol* 2017;2:598-607. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.0747
6. Lipinski MJ, Benedetto U, Escarcega RO, et al. The impact of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolaemia: a network meta-analysis. *Eur Heart J* 2016;37:536-45. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv563
7. Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, et al; SPIRE Cardiovascular Outcome Investigators. Cardiovascular efficacy and safety of bococizumab in high-risk patients. *N Engl J Med* 2017;376:1527-39. DOI: 10.1056/NEJMoa1701488
8. Ridker PM, Tardif JC, Amarenco P, et al ; SPIRE Investigators. Lipid-reduction variability and antidrug-antibody formation with bococizumab. *N Engl J Med* 2017;376:1517-26. DOI: 10.1056/NEJMoa1614062
9. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(94)90566-5
10. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis* 2016;253:281-344. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.018