

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-studie<sup>4</sup>, 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-studie<sup>2</sup> 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-inhibitoren<sup>3</sup>.

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.

### 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.

De huidige Amerikaanse richtlijn<sup>4</sup> 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 richtlijn<sup>7</sup> 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.

## 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.