



# Werkzaamheid en veiligheid van PCSK9-inhibitoren bij primaire en/of secundaire preventie van hart- en vaatziekten?

### Referentie

Schmidt AF, Carter JP, Pearce LS, et al. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2020, Issue 10. DOI: 10.1002/14651858.cd011748.pub3

### Duiding

Sophie Bragard, médecin généraliste  
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

## Klinische vraag

Wat is de werkzaamheid en veiligheid van PCSK9-inhibitoren bij de primaire en secundaire preventie van hart- en vaatziekten?

## Achtergrond

Alirocumab en evolocumab zijn monoklonale antilichamen tegen proproteïne convertase subtilisine/kexine type 9 (PCSK9), een enzym dat betrokken is bij de regulatie van LDL-cholesterolreceptoren in de lever. De huidige richtlijnen bevelen de toevoeging van een PCSK9-remmer vooral aan in het kader van secundaire preventie wanneer de streefwaarden voor cholesterol niet bereikt worden met een maximaal getolereerde dosis statine- en ezetimibe-therapie (1-4). PCSK9-inhibitoren zijn ook geïndiceerd voor de behandeling van familiale hypercholesterolaemie. Een gerandomiseerde studie die we in 2017 in Minerva besproken hebben, toonde een beperkt voordeel van de toevoeging van evolocumab ten opzichte van placebo op vlak van cardiovasculaire morbiditeit, zonder significant effect op mortaliteit (algemeen of cardiovasculair) over een mediane studieperiode van 26 maanden (5,6). In 2020 besprak Minerva de ODYSSEY OUTCOMES-studie. We kwamen tot het besluit dat in het kader van secundaire preventie bij patiënten met aanhoudende hoge cholesterolwaarden ondanks een maximaal getolereerde dosis statine (atorvastatine en rosuvastatine), het risico van overlijden door coronaire hartziekten en cardiovasculaire gebeurtenissen lager was bij patiënten onder behandeling met alirocumab (waarbij de dosis werd aangepast om een HDL-C tussen 25 en 50 mg/dl te bereiken) versus placebo (7,8). In 2020 bundelde de Cochrane Collaboration de huidige kennis over de veiligheid en werkzaamheid van PCSK9-remmers in een meta-analyse (9).

## Samenvatting

### Methodologie

Systematische review en meta-analyse.

### Geconsulteerde bronnen

- Embase (Ovid)
- MEDLINE
- Cochrane library
- clinicaltrials.gov
- World Health Organization
- International Clinical Trials Registry Platform
- U.S Food and Drugs Administration (FDA)

- Pharmaceutical company websites (Regeneron en Sanofi)
- ProQuest dissertations and theses (PQDT).

#### *Geselecteerde studies*

- inclusiecriteria:
  - parallele groepen en factorial design RCT's met een follow-up van tenminste 24 weken; RCT's kwamen in aanmerking als zij als full-text artikel of als abstract waren gepubliceerd; ook ongepubliceerde gegevens kwamen in aanmerking
  - interventie: alirocumab of evolocumab
  - comparator: placebo, statine en/of ezetimibe, of een combinatie van beide
- exclusiecriteria: cluster-RCT's, cross-over studies en niet-gerandomiseerde studies
- in totaal 24 studies waarvan 18 studies met alirocumab en 6 studies met evolocumab.

#### *Bestudeerde populatie*

- inclusie van patiënten ouder dan 18 jaar met of zonder voorgeschiedenis van hart- en vaatziekten, met normale of verhoogde cholesterolwaarden, al dan niet met comorbiditeiten, die in aanmerking kwamen voor PCSK9-monoklonale antilichamen voor de primaire en secundaire preventie van hart- en vaatziekten
- in totaal 60 997 deelnemers, waarvan 17 682 vrouwen (29%) (7 721 namen alirocumab en 9 961 evolocumab)
- 4 590 deelnemers hadden geen cardiovasculaire voorgeschiedenis (7,5%), 1 879 hadden familiale hypercholesterolemie (3%); 18 908 hadden type 2-diabetes (31%)
- blanken waren de belangrijkste etnische groep (50 804 deelnemers, 83%); alle studies includeerden deelnemers die in poliklinieken werden behandeld.

#### **Uitkomstmeting**

- primaire eindpunten zowel voor primaire als voor secundaire preventie:
  - samengesteld eindpunt van cardiovasculaire aandoeningen, zijnde urgente coronaire revascularisatie, instabiele angor, niet-fataal en fataal myocardinfarct, en overlijden als gevolg van hart- en vaatziekten
  - myocardinfarct
  - globale mortaliteit
  - myocardinfarct
  - beroerte
- secundaire eindpunten: ongewenste effecten, met name:
  - influenza
  - type 2-diabetes
  - kanker
  - hypertensie.

#### **Resultaten**

- voor de primaire eindpunten:
  - alirocumab versus placebo

| <b>Primair eindpunt</b>     | <b>risico van het ontwikkelen van cardiovasculaire aandoening</b> | <b>mortaliteit</b> | <b>myocardinfarct</b> | <b>beroerte</b> |
|-----------------------------|---|--------------------|-----------------------|-----------------|
| <b>RV</b>                   | -2%   | -1%                | -2%                   | 0%              |
| <b>OR</b>                   | 0,87  | 0,83               | 0,86                  | 0,73            |
| <b>95% BI</b>               | 0,80 tot 0,94   | 0,72 tot 0,96      | 0,79 tot 0,94         | 0,58 tot 0,91   |
| <b>Kwaliteit van bewijs</b> | hoog  | hoog               | hoog                  | hoog            |

|                          |        |        |        |        |
|--------------------------|--------|--------|--------|--------|
| <b>Aantal deelnemers</b> | 23 868 | 24 797 | 23 352 | 22 835 |
|--------------------------|--------|--------|--------|--------|

*RV: risicoverschil; OR: odds ratio; 95% BI: betrouwbaarheidsinterval*

- alirocumab versus actieve behandeling

| <b>Primair eindpunt</b>     | <b>risico van het ontwikkelen van cardiovasculaire aandoening</b> | <b>mortaliteit</b> | <b>myocardinfarct</b> | <b>beroerte</b> |
|-----------------------------|---|--------------------|-----------------------|-----------------|
| <b>RV</b>                   | 1%  | -1%                | 1%                    | 1%              |
| <b>OR</b>                   | 1,37  | 0,51               | 1,45                  | 0,85            |
| <b>95% BI</b>               | 0,65 tot 2,87   | 0,18 tot 1,40      | 0,64 tot 3,28         | 0,13 tot 5,61   |
| <b>Kwaliteit van bewijs</b> | laag  | laag               | laag                  | laag            |
| <b>Aantal deelnemers</b>    | 1 379   | 1 333              | 1 734                 | 1 734           |

*RV: risicoverschil; OR: odds ratio; 95% BI: betrouwbaarheidsinterval*

- evolocumab versus placebo

| <b>Primair eindpunt</b>     | <b>risico van het ontwikkelen van cardiovasculaire aandoening</b> | <b>mortaliteit</b> | <b>myocardinfarct</b> | <b>beroerte</b> |
|-----------------------------|---|--------------------|-----------------------|-----------------|
| <b>RV</b>                   | -2%   | -1%                | -1%                   | -1%             |
| <b>OR</b>                   | 0,84  | 1,04               | 0,72                  | 0,79            |
| <b>95% BI</b>               | 0,78 tot 0,91   | 0,91 tot 1,19      | 0,64 tot 0,82         | 0,65 tot 0,94   |
| <b>Kwaliteit van bewijs</b> | hoog  | hoog               | hoog                  | hoog            |
| <b>Aantal deelnemers</b>    | 29 432  | 29 432             | 29 432                | 28 531          |

*RV: risicoverschil; OR: odds ratio; 95% BI: betrouwbaarheidsinterval*

- evolocumab versus actieve behandeling

| <b>Primair eindpunt</b>     | <b>risico van het ontwikkelen van cardiovasculaire aandoening</b> | <b>mortaliteit</b> | <b>myocardinfarct</b> | <b>beroerte</b>      |
|-----------------------------|---|--------------------|-----------------------|----------------------|
| <b>RV</b>                   | -1%   | 1%                 | 1%                    | onvoldoende gegevens |
| <b>OR</b>                   | 0,66  | 0,43               | 0,66                  | onvoldoende gegevens |
| <b>95% BI</b>               | 0,14 tot 3,04   | 0,14 tot 1,30      | 0,23 tot 1,85         | onvoldoende gegevens |
| <b>Kwaliteit van bewijs</b> | zeer laag   | zeer laag          | zeer laag             | onvoldoende gegevens |
| <b>Aantal deelnemers</b>    | 218   | 5223               | 5003                  | onvoldoende gegevens |

*RV: risicoverschil; OR: odds ratio; 95% BI: betrouwbaarheidsinterval*

- voor de secundaire eindpunten - veiligheid:
  - alirocumab versus placebo

| Secundair eindpunt   | influenza     | hypertensie   | type 2-diabetes | risico van kanker |
|----------------------|---------------|---------------|-----------------|-------------------|
| OR                   | 1,09          | 0,92          | 0,96            | 0,88              |
| 95% BI               | 0,83 tot 1,42 | 0,72 tot 1,18 | 0,86 tot 1,07   | 0,61 tot 1,26     |
| Kwaliteit van bewijs | niet vermeld  | niet vermeld  | niet vermeld    | niet vermeld      |
| Aantal deelnemers    | 23 964        | 24 347        | 22 306          | 3 806             |

- alirocumab versus actieve behandeling

| Secundair eindpunt   | influenza     | hypertensie   | type 2-diabetes | risico van kanker |
|----------------------|---------------|---------------|-----------------|-------------------|
| OR                   | 1,72          | 1,01          | 0,28            | 1,08              |
| 95% BI               | 0,91 tot 3,25 | 0,57 tot 1,79 | 0,05 tot 1,55   | 0,43 tot 2,69     |
| Kwaliteit van bewijs | niet vermeld  | niet vermeld  | niet vermeld    | niet vermeld      |
| Aantal deelnemers    | 1 483         | 1 630         | 660             | 22                |

- evolocumab versus placebo

| Secundair eindpunt   | influenza     | hypertensie | type 2-diabetes | risico van kanker |
|----------------------|---------------|-------------|-----------------|-------------------|
| OR                   | 1,21          | /           | 1,05            | /                 |
| 95% BI               | 0,69 tot 2,11 | /           | 0,94 tot 1,17   | /                 |
| Kwaliteit van bewijs | niet vermeld  | /           | niet vermeld    | /                 |
| Aantal deelnemers    | 901           | /           | 29 433          | /                 |

- evolocumab versus actieve behandeling

| Secundair eindpunt   | influenza     | hypertensie    | type 2-diabetes | risico van kanker |
|----------------------|---------------|----------------|-----------------|-------------------|
| OR                   | 1,22          | 1,51           | 3,52            | /                 |
| 95% BI               | 0,88 tot 1,70 | 0,06 tot 37,04 | 0,18 tot 68,33  | /                 |
| Kwaliteit van bewijs | niet vermeld  | niet vermeld   | niet vermeld    | /                 |
| Aantal deelnemers    | 5 223         | 5 005          | 5 005           | /                 |

### Besluit van de auteurs

Er bestaat sterk bewijs om PCSK9-monoklonale antilichamen voor te schrijven aan mensen die niet in aanmerking komen voor andere lipidenverlagende geneesmiddelen, of aan mensen die hun streefwaarden voor lipiden niet kunnen bereiken met meer gebruikelijke behandelingen. Het bewijs voor de werkzaamheid van PCSK9-remmers in vergelijking met een actieve behandeling is veel zwakker ((zeer) lage zekerheid van bewijs) en we weten niet of deze moleculen effectief als vervangende therapie gebruikt kunnen worden. Bovendien waren de meeste beschikbare studies bij voorkeur gericht op mensen met hart- en vaatziekten of met een hoog cardiovasculair risico, en is het

bewijs zwak voor patiënten met een laag of gemiddeld risico. Tot slot zijn er zeer weinig betrouwbare gegevens beschikbaar over potentiële veiligheidsproblemen met evolocumab en alirocumab. Hoewel de huidige systematische review hierover geen negatieve uitspraken doet, is er ook geen bewijs van het tegendeel. Dat suggereert dat men eerst alternatieve lipidenverlagende therapieën moet overwegen alvorens PCSK9-remmers voor te schrijven.

### **Financiering van de studie**

Deze studie werd gefinancierd door het National Institute for Health Research (Verenigd Koninkrijk) en werd mee ondersteund door de Cochrane infrastructuur.

### **Belangenconflicten van de auteurs**

Eén auteur ontving onafhankelijke financiering van Servier voor de ontwikkeling van een genetisch gestuurd validatieplatform voor geneesmiddelen (Servier produceert geen PCSK9-monoklonale antilichamen); de andere auteurs meldden geen belangenconflicten; één auteur is lid van het organisatiecomité van het Genetics of Subsequent Coronary Heart Disease Consortium en het Heart Failure Molecular Epidemiology for Therapeutic Targets Consortium (HERMES), dat meer dan 20 cohorten omvat.

## **Bespreking**

### **Beoordeling van de methodologie**

Deze systematische review werd uitgevoerd volgens de richtlijnen van de Cochrane Collaboration. Het zoeken en beoordelen van artikels werd uitgevoerd door twee onafhankelijke auteurs. Een derde auteur werd aangewezen om meningsverschillen op te lossen. Er werd gezocht in verschillende databanken en ook niet-gepubliceerde studies werden geïncludeerd. Bij het ontbreken van gegevens werd contact opgenomen met de auteurs. De zoekstrategieën worden in detail beschreven in de bijlage van het artikel, alsook in een PRISMA-stroomdiagram. Alleen artikels gepubliceerd vanaf 2017 werden geïncludeerd. De geïncludeerde studies waren RCT's met een minimale follow-up van 24 weken. De inclusiecriteria voor de deelnemers waren niet specifiek en weinig restrictief. De primaire en secundaire eindpunten werden gedetailleerd beschreven. Men beoordeelde het risico van bias met behulp van de Cochrane Risk of Bias Tool. Voor de meeste studies oordeelde men dat het risico van bias laag was. Hierop vormden de twee open-label "OSLER" studies een uitzondering. Voor deze studies besloot men dat het risico van bias hoog was (hoog risico van performance bias, hoog risico van detectiebias en risico van allocation bias). Voor de resultaten waarbij men 10 of meer studies samenvoegde, werd rapporteringsbias onderzocht met funnel plots. De kwaliteit van het bewijs werd voor elke uitkomstmaat afzonderlijk beoordeeld met behulp van GRADE. Men beoordeelde heterogeniteit met de  $I^2$ -test. LDL-C waarden werden niet in deze meta-analyse opgenomen omdat de auteurs de noodzaak daarvan niet inzagen. Andere grote meta-analyses hadden zich reeds over dat onderwerp gebogen en de resultaten vertoonden weinig variatie.

Twee grote studies domineren deze meta-analyse omwille van het grote aantal deelnemers (Odyssey en Fourier). Beide studies zijn RCT's uitgevoerd in het kader van secundaire preventie. In de Fourier-studie was het cardiovasculaire voordeel van evolocumab statistisch significant, maar beperkt in absolute aantallen; cardiovasculaire mortaliteit of globale mortaliteit werd niet beïnvloed door evolocumab (10). In de Odyssey-studie namen de auteurs geen significante vermindering van de coronaire en cardiovasculaire mortaliteit waar, maar wel een vermindering van de globale mortaliteit (11).

### **Beoordeling van de resultaten**

De studies verschilden sterk op vlak van in- en exclusiecriteria voor deelnemers, alsook wat betreft de verschillende lipidenverlagende behandelingen die de deelnemers bij aanvang van de studies gebruikten. Daardoor is het onmogelijk een nauwkeurig beeld te krijgen van de studiestudiepopulatie. Deze systematische review van de Cochrane Collaboration onderzoekt twee klinische vragen: 1/ PCSK9-

inhibitoren als aanvulling bij een goed getolereerde maximale cholesterolverlagende therapie; 2/ PCSK9-inhibitoren ter vervanging van de aanbevolen cholesterolverlagende geneesmiddelen. Er is sterk bewijs voor het voorschrijven van een PCSK9-inhibitor in het kader van secundaire preventie bij patiënten die al behandeld worden met statines/ezetimibe en de cholesterolstreefwaarden niet behalen. De klinische relevantie van het cardiovasculaire voordeel in absolute termen is nochtans beperkt. De meeste studies in deze meta-analyse vergelijken PCSK9-inhibitoren met placebo.

Enkele studies vergeleken PCSK9-inhibitoren met andere actieve behandelingen. Gezien de beperking in gegevens besloten de auteurs alle actieve behandelingen samen te voegen (statines, fibraten). Wegens het kleine aantal gebeurtenissen en de opzet van de studies zag men geen beschermend effect van PCSK9-inhibitoren in vergelijking met actieve behandelingen. Cardiovasculaire mortaliteit of globale mortaliteit werd niet beïnvloed. De kwaliteit van het bewijs was echter te laag om deze gegevens naar de praktijk te vertalen. Het kleine aantal beschikbare studies verklaart waarschijnlijk het ontbreken van heterogeniteit tussen deze studies. De kosten van PCSK9-inhibitoren moeten worden afgewogen tegen hun voordeel. Een kosten-batenstudie uit 2017 besloot namelijk dat de prijs van PCSK9-inhibitoren met meer dan twee derde zou moeten worden verlaagd om algemeen aanvaarde drempelwaarden voor kosteneffectiviteit te bereiken (12).

Uit de in deze meta-analyse gepubliceerde studies kan, door het kleine aantal gebeurtenissen en de lage kwaliteit van het bewijs, niet worden besloten dat PCSK9-inhibitoren ongewenste effecten hebben op vlak van influenza, type 2-diabetes, hypertensie, diagnose van kanker. De minimale duur van de follow-up was 24 maanden, wat onvoldoende is om het nut en de veiligheid te beoordelen van een behandeling die op lange termijn volgehouden moet worden. We moeten erop wijzen dat alle geselecteerde studies, op één na, zijn gefinancierd door de farmaceutische industrie. Tot slot moeten we eraan herinneren dat cholesterolaemie slechts een van de cardiovasculaire risicofactoren is en dat ook vele andere factoren een rol spelen (met name arteriële hypertensie, gewicht en levensstijl). Een voorzichtige en kritische houding ten aanzien van deze resultaten is dus geboden.

### **Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?**

In Europa wordt aanbevolen een PCSK9-inhibitor in kader van secundaire preventie op te starten bij alle patiënten met een LDL-C gehalte  $>1,4$  mmol/l ondanks behandeling met statine en ezetimibe in maximaal getolereerde dosis en bij patiënten met mogelijke familiale hypercholesterolaemie bij gelijktijdige aanwezigheid van een belangrijke risicofactor wanneer het LDL-C  $\geq 1,4$  mmol/l blijft ondanks behandeling met statine en ezetimibe in maximaal getolereerde dosis (4).

In Amerikaanse richtlijnen vind men het rationeel om een PCSK9-inhibitor op te starten in het kader van secundaire preventie en bij patiënten met een zeer hoog risico als gevolg van een LDL-C  $\geq 1,8$  mmol/l ondanks behandeling met een maximaal getolereerde dosis statine en ezetimibe, alsook bij patiënten met mogelijke familiale hypercholesterolaemie die meerdere bijkomende risicofactoren hebben en een LDL-C  $\geq 2,6$  mmol/l onder behandeling met een maximaal getolereerde dosis statine en ezetimibe (4).

## **Besluit van Minerva**

Deze methodologisch correct uitgevoerde systematische review met meta-analyse van de Cochrane Collaboration toont aan dat er sterk bewijs bestaat voor het aanbevelen van PCSK9-inhibitoren (evolocumab en alirocumab) bij mensen die hun streefwaarden voor lipiden niet kunnen bereiken onder een correcte lipidenverlagende therapie aan maximaal getolereerde dosis. De klinische relevantie van het cardiovasculaire voordeel moet echter worden gerelativeerd, omdat de absolute winst beperkt is. Er is gebrek aan bewijs over de werkzaamheid van PCSK9-inhibitoren ter vervanging van andere cholesterolverlagende middelen. In dit verband kunnen dus geen duidelijke aanbevelingen geformuleerd worden. Ten slotte zijn er zeer weinig betrouwbare gegevens over mogelijke veiligheidsproblemen.

## Referenties

1. Gabet A, Lamarche-Vadel A, Chin F, Olié V. Disparités régionales de la mortalité prématurée par maladie cardiovasculaire en France (2008-2010) et évolutions depuis 2000-2002. *Bull Epidemiol Hebd* 2014;26:430-8.
2. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines [published correction: *J Am Coll Cardiol* 2019;73:3234-7]. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:3168-209. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.002
3. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk [published correction: *Eur Heart J* 2020;41:4255]. *Eur Heart J* 2020;41:111-88. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455
4. Butty A, Rodondi N, Nanchen D. Nouvelles recommandations européennes et américaines pour les dyslipidémies : similitudes et différences. *Rev Méd Suisse* 4/03/2020. DOI: 10.53738/REVMED.2020.16.684.0438
5. Chevalier P. Vermindert het toevoegen van evolocumab (een PCSK9-inhibitor) aan een statine het risico van cardiovasculaire gebeurtenissen? *Minerva* 2017;16(9):231-5.
6. 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
7. Sculier JP. Het nut van de toevoeging van alirocumab (anti-PCSK9) aan een optimale cholesterolverlagende behandeling na een acuut coronair syndroom. *Minerva Duiding* 01/02/2020.
8. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097-107. DOI: 10.1056/NEJMoa1801174
9. Schmidt AF, Carter JP, Pearce LS, et al. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2020, Issue 10. DOI: 10.1002/14651858.cd011748.pub3
10. Kazi DS, Penko J, Coxson PG, et al. Updated cost-effectiveness analysis of PCSK9 inhibitors based on the results of the FOURIER trial. *JAMA* 2017;318:748-50. DOI: 10.1001/jama.2017.9924
11. Gunstige effecten op cardiovasculaire eindpunten met de PCSK9-inhibitor alirocumab (Praluent®) in de ODYSSEY OUTCOMES-studie: een kritische analyse is belangrijk. *Folia Pharmacotherapeutica* februari 2019.
12. De FOURIER-studie toont dat evolocumab (Repatha®), een PCSK9-inhibitor, een gunstig effect heeft op de cardiovasculaire morbiditeit, maar een kritische analyse is belangrijk. *BCFI. Folia Pharmacotherapeutica* juli 2017.