

VIÑETA DEL ENSAYO CLÍNICO:

ODYSSEY OUTCOMES: Prevención de Eventos CV en pacientes con un síndrome agudo coronario en los 12 meses previos, que se están tratando con dosis altas de estatinas, a los que se añade Alirocumab o Placebo, durante 2,8 años.

Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, on behalf of the ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med. 2018 Nov 29;379(22):2097-2107.

Abreviaturas: **ACV:** accidente cerebrovascular; **CV:** cardiovascular; **DE:** desviación estándar o típica; **EA:** efectos adversos; **HR:** hazard ratio; **IC:** intervalo de confianza; **NNT:** número necesario a tratar para proteger a 1 paciente más que sin tratar; **RAR:** reducción absoluta del riesgo; **RR:** riesgo relativo (obtenido por incidencias acumuladas); **tS:** tiempo medio de supervivencia; **PtS:** prolongación del tiempo medio de supervivencia; **tSLEv:** tiempo medio de supervivencia libre de evento; **PtSLEv:** prolongación del tiempo medio de supervivencia libre de evento.

NOTA: Todos los intervalos de confianza (IC) que mostramos entre paréntesis están calculados para un nivel de confianza del 95%. Por ejemplo, si expresamos RR 0,99 (0,88-1,12), quiere decir RR 0,99 (IC 95%, 0,88-1,12).

INTRODUCCIÓN: A pesar de los tratamientos disponibles, los pacientes que han tenido un síndrome coronario agudo se encuentran con un riesgo elevado para un evento isquémico cardiovascular recurrente.

La pro-proteína convertasa subtilisina-kexina tipo 9 (PCSK9) promueve la degradación de los receptores de LDL, lo que disminuye la eliminación de LDL de la circulación. Los estudios han demostrado que las mutaciones que transmiten ganancia o pérdida de función de PCSK9 dan como resultado un nivel más alto o más bajo de colesterol LDL, respectivamente, lo que a su vez está asociado con un riesgo correspondiente más alto o más bajo de incidencia de enfermedad coronaria.

Estos hallazgos han llevado al desarrollo de anticuerpos monoclonales que bloqueen la PCSK9, con la intención de reducir así la degradación de los receptores de LDL, y de esta forma reducir en sangre el colesterol LDL. El presente estudio se ha diseñado e implementado para averiguar si alirocumab (un inhibidor de la PCSK9), en pacientes con un síndrome agudo coronario, añadido a la terapia hipolipemiente estándar, también se asocia con una disminución en la incidencia de enfermedad y mortalidad cardiovascular.

OBJETIVO: Evaluar la reducción de eventos cardiovasculares mayores y mortalidad cardiovascular en pacientes de 59 años (DE 9), con un síndrome agudo coronario en los 12 meses previos, que se están tratando de base con dosis altas de estatinas, a los que se añade alirocumab frente a placebo.

MÉTODOS: Ensayo clínico controlado aleatorizado y multicéntrico. Las variables de beneficios y daños añadidos se muestran en las **Tablas nnt-1 y nnt-2**.

RESULTADOS: Se evaluaron 18.924 pacientes (25% mujeres), de edad en el inicio 59 años (DE 9), con un síndrome agudo coronario en algún momento de los 12 meses previos, que fueron seguidos durante una mediana de 2,8 años. Las características sociodemográficas y clínicas en el inicio estaban equilibradas, tal como mostramos en el **suplemento 1**.

Dado que la verosimilitud de cada resultado está condicionado a la validez de la evidencia, nosotros la hemos graduado para todos los resultados obtenidos mediante un test basado en el sistema GRADE (**suplemento 2**).

Variables de resultados en salud experienciales¹

1º No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en: 1) **Mortalidad por causa cardiovascular**, 2) **Mortalidad por enfermedad coronaria**, 3) **Hospitalización por insuficiencia cardíaca**.

2º Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de alirocumab en la incidencia de:

1. Mortalidad por cualquier causa: Hubo un 3,5% de eventos con alirocumab vs un 4,1% con placebo; HR 0,85 (0,73-0,98); RAR 0,61% (0,08% a 1,1%); **NNT 164 (91 a 1232) en 2,8 años**. La validez de la evidencia GRADE de este resultado es ALTA-MODERADA.

Comparando las áreas bajo las curvas de la estimación puntual de la supervivencia de Kaplan-Meier, hallamos los 3 años (1096 días) distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 1075 días de *tiempo medio de Supervivencia (tS)* tanto con el control como con la intervención; **b)** **2 días de Prolongación del tiempo medio de Supervivencia (PtS)** gracias a la intervención; y **c)** 19 días de *tiempo en estatus de muerte, y por tanto sin éxito* ni con la intervención ni con el control.

Al cruzar estos tres tiempos biográficos, con los tres destinos del NNT, que obtenemos mediante la Regla del 1, tomando sólo la estimación puntual NNT = 164, encontramos que, de cada 164 pacientes tratados: **a)** 1 evitará el evento de muerte durante los 3 años si los ciento sesenta y cuatro se tratan con la intervención, mientras ese 1 sufrirá el evento de muerte a los 2 años si los ciento sesenta y cuatro se tratan con el control; **b)** 157 se mantienen vivos durante 3 años tanto con intervención como con el control; y **c)** 6 tendrán el evento mortal a los 1,5 años tanto con la intervención como con el control.

2. Cualquier evento MAYOR de enfermedad coronaria: Hubo un 8,4% de eventos con alirocumab vs un 9,5% con placebo; HR 0,88 (0,8-0,96); RAR 1,09% (0,36% a 1,83%); **NNT 92 (55 a 276) en 2,8 años**. La validez de la evidencia GRADE de este resultado es ALTA-MODERADA.

Comparando las áreas bajo las curvas de la estimación puntual de la supervivencia de Kaplan-Meier, hallamos los 3 años (1096 días) distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 1035 días de *tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (tSLEv)* tanto con el control como con la intervención; **b)** **5 días de Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv)** gracias a la intervención; y **c)** 56 días de *tiempo con el Evento, y por tanto sin éxito* ni con la intervención ni con el control.

Al cruzar estos tres tiempos biográficos, con los tres destinos del NNT, que obtenemos mediante la Regla del 1, tomando sólo la estimación puntual NNT = 92, encontramos que, de cada 92 pacientes tratados: **a)** 1 evitará el evento de muerte durante los 3 años si los noventa y dos se tratan con la intervención, mientras ese 1 sufrirá el evento a los 2 años si los noventa y dos se tratan con el control; **b)** 85 se mantienen vivos durante 3 años tanto con intervención como con el control; y **c)** 8 tendrán el evento mortal a los 1,25 años tanto con la intervención como con el control.

3. Infarto de miocardio no fatal: Hubo un 6,6% de eventos con alirocumab vs un 7,6% con placebo; HR 0,86 (0,77-0,96); **NNT 97 (59 a 340) en 2,8 años**.

4. ACV isquémico fatal y no fatal: Hubo un 1,2% de eventos con alirocumab vs un 1,6% con placebo; HR 0,73 (0,57-0,93); **NNT 448 (272 a 1568) en 2,8 años**.

5. Angina inestable que requiere hospitalización: Hubo un 0,55% de eventos con alirocumab vs un 0,66% con placebo; HR 0,61 (0,41-0,92); **NNT 1130 (687 a 3955) en 2,8 años**.

¹ **Experiencial:** variable de resultado en salud cuya denominación es una inducción categórica que surge de un conjunto común de experiencias naturales de falta de salud, que las personas identifican específicamente (es decir como una especie con significado que está separada y no se con-funde con otra especie). Contrariamente, “Mortalidad cardiovascular o ictus” no puede ser percibido como una experiencia inconfundible que los humanos sienten e interpretan con un significado de hechos históricos compartidos, sino como dos experiencias específicas distintas que no se confunden cuando se comunican entre humanos.

VARIABLES DE RESULTADOS EN SALUD NO EXPERIENCIALES²

Se encontró diferencia estadísticamente significativa a favor de alirocumab en **[Muerte CV, IAM o ACV]**, con un 10,3% frente a un 10,9% de primeros eventos; **NNT 63 (42 a 127) en 2,8 años**.

Efectos adversos (EA) registrados, no incluidos en las variables primarias ni secundarias

No se encontraron diferencias en: **a) Cualquier EA que conduce a la muerte: 2% vs 2%; b) Cualquier EA que motiva abandono del tratamiento: 4% vs 4%; c) Incidencia nueva de diabetes en los pacientes sin diabetes en el inicio: 10% vs 10%.**

Se encontró diferencia estadísticamente significativa a favor de alirocumab en: **a) EA que amenaza la vida o el funcionamiento del paciente ("serious"): 23% vs 25%; b) Empeoramiento de la diabetes en los pacientes con diabetes en el inicio: 19% vs 21%.**

Se encontró diferencia estadísticamente significativa en contra de alirocumab en: **a) Reacción en el lugar de la inyección: 4% con alirocumab vs 2% con placebo.**

Es necesario añadir que los investigadores no informan de qué proporción de cada EA registrado se ha atribuido al fármaco de investigación, lo cual exige una investigación ulterior más profunda que el mero registro.

Todos los datos de beneficios y efectos adversos pueden verse en detalle en las **tablas nnt** (con los NNT); **tablas t** (con los tres tiempos biográficos); y **gráficos g** (que cruzan los tres tiempos biográficos con los tres destinos del NNT).

CONCLUSIONES del/la evaluador/a de la Oficina Eval Mtos: En pacientes de 59 años (DE 9), con un síndrome agudo coronario surgido en algún momento en los 12 meses previos, que se tratan de base con dosis altas de estatinas, a los que se añade alirocumab frente a placebo durante 2,8 años de tratamiento y seguimiento:

1º No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en: 1) **Mortalidad por causa cardiovascular**; 2) **Mortalidad por enfermedad coronaria**; 3) **Hospitalización por insuficiencia cardíaca**. Validez de la evidencia alta-moderada.

2º Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de alirocumab, en: a) **Mortalidad por cualquier causa:** con un **NNT 164 (91 a 1232) en 2,8 años**, y una *PtS* de 2 días en 2,8 años; b) **Cualquier evento MAYOR de enfermedad coronaria:** **NNT 92 (55 a 276) en 2,8 años**, y una *PtS_{LEV}* de 5 días en 2,8 años; c) **Infarto de miocardio no fatal:** **NNT 97 (59 a 340) en 2,8 años**; d) **ACV isquémico fatal y no fatal:** **NNT 232 (145 a 896) en 2,8 años**; e) **Angina inestable que requiere hospitalización:** **NNT 405 (268 a 1977) en 2,8 años**. Validez de la evidencia alta-moderada.

3º En los efectos adversos registrados, sin informar en qué proporción se atribuyó a los fármacos de investigación, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en: a) **EA "serious" (amenaza la vida o el funcionamiento del paciente): 23%** con alirocumab frente al **25%** con placebo; b) **Empeoramiento de la diabetes en los pacientes con diabetes en el inicio: 19%** vs

² **NO experiencial:** variable de resultado en salud que es un constructo cuyo conjunto en bloque NO surge de un conjunto común de experiencias naturales de falta de salud, que las personas identifican específicamente (es decir como una especie con significado que está separado y no se con-funde con otra especie). A pesar de su inespecificidad experiencial, tal constructo puede ser válido y estar justificado con fines metodológicos de investigación científica.

21%. No se encontraron diferencias en: **Cualquier EA que conduce a la muerte, Incidencia nueva de diabetes en los pacientes sin diabetes en el inicio.** Validez de la evidencia moderada-baja.

Hoja de información al usuario (FACT BOX): Para ayuda a la toma de decisiones con usuarios mostramos los resultados de beneficios y efectos adversos en un Fact Box a derecha de nuestras tablas de resultados.

Tabla nnt-1: Pacientes de 59 años (DE 9), con un síndrome agudo coronario en los 12 meses previos, que se están tratando con dosis altas de estatinas.

ECA ODYSSEY OUTCOMES, mediana de seguimiento 2,8 años	Estatinas + Alirocumab, n= 9462	Estatinas + Placebo, n= 9462	Medidas del efecto, calculadas desde los HR ajustados obtenidos por los investigadores		
	Nº eventos ajustados (%)	Nº eventos crudos (%)	HR (IC 95%)	RAR (IC 95%) en 2,8 años	NNT (IC 95%) en 2,8 años

VARIABLES DE BENEFICIOS

Mortalidad por cualquier causa	3,5%	4,1%	0,85 (0,73-0,98)	0,61% (0,08% a 1,1%)	164 (91 a 1232)
Mortalidad por causa cardiovascular	2,5%	2,9%	0,88 (0,74-1,05)	0,34% (-0,14% a 0,74%)	295 (136 a -709)
Mortalidad por enfermedad coronaria	2,2%	2,4%	0,92 (0,76-1,11)	0,19% (-0,25% a 0,56%)	539 (179 a -393)
IAM no fatal	6,6%	7,6%	0,86 (0,77-0,96)	1,03% (0,29% a 1,7%)	97 (59 a 340)
ACV isquémico fatal o no fatal	1,4%	1,6%	0,86 (0,77-0,96)	0,22% (0,06% a 0,37%)	448 (272 a 1568)
Angina inestable que requiere hospitalización	0,6%	0,6%	0,86 (0,77-0,96)	0,09% (0,03% a 0,15%)	1130 (687 a 3955)
Hospitalización por insuficiencia cardíaca	1,9%	1,9%	0,98 (0,79-1,2)	0,04% (-0,37% a 0,39%)	2668 (254 a -267)
Cualquier evento MAYOR de enfermedad coronaria	8,4%	9,5%	0,88 (0,8-0,96)	1,09% (0,36% a 1,83%)	92 (55 a 276)
[Mort CV, IAM o ACV]	10,3%	11,9%	0,86 (0,79-0,93)	1,58% (0,78% a 2,38%)	63 (42 a 127)
Mortalidad por enfermedad coronaria, IAM no fatal, ACV isquémico fatal o no fatal, o Angina inestable que requiere hospitalización	9,5%	11,1%	0,85 (0,78-0,93)	1,59% (0,74% a 2,33%)	63 (43 a 136)

Abreviaturas: ACV: accidente cerebrovascular; CV: cardiovascular; DE: desviación estándar; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; IAM: infarto agudo de miocardio; NNT: número necesario a tratar con la intervención para evitar 1 evento más que con el control; Mort CV: mortalidad por causa cardiovascular; RevasCoron: revascularización coronaria; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; SAC: síndrome agudo coronario.

Hoja información al usuario (FACT BOX)	
Nº de pacientes con evento en 2,8 años por cada 100 tratados con:	
Alirocumab	Placebo

3,5	4,1
3	3
2	2
7	8
1,4	1,6
0,55	0,63
2	2
8	9
10,3	11,9
9,5	11,1

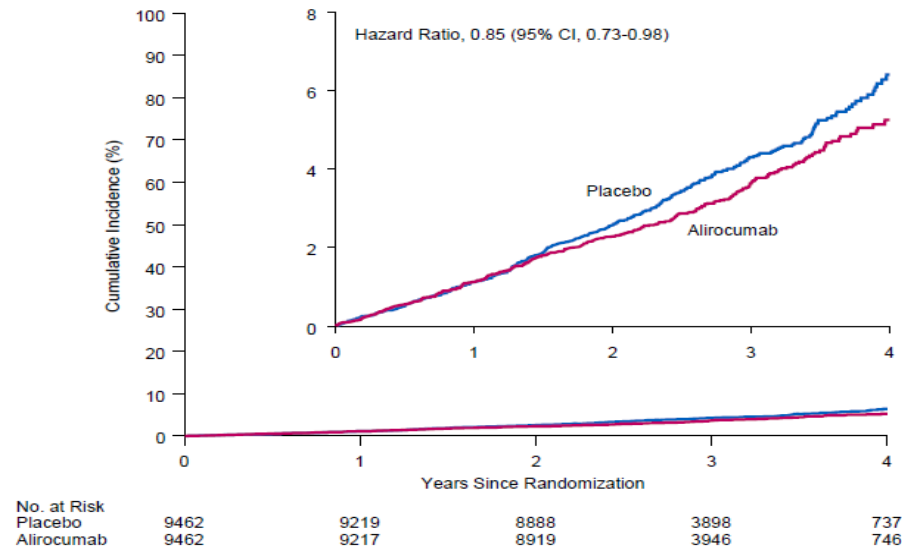
Mortalidad por cualquier causa

Tabla t-1 : Cálculo de la "Prolongación del Tiempo de Supervivencia" (PtS) por las áreas bajo las curvas

En un área de: 3 años	Alirocumab, n= 9462	Placebo, n=9462	Dif Medias = PtSLEv, años	Dif Medias = PtSLEv, días
	Media t con Ev, años	Media t con Ev, años		
Mortalidad cualquier causa	0,05	0,06	0,01	2,0

Abreviaturas: t con Ev: tiempo medio que permanecen con evento; tS: tiempo medio de supervivencia; PtS: prolongación del tiempo medio de supervivencia.

G. All-cause death



	años		días
Resto de t sin éxito	0,05	1,7%	19
PtS por la intervención	0,01	0,2%	2
tS sin la intervención	2,94	98,1%	1.075
	3,00		1.096

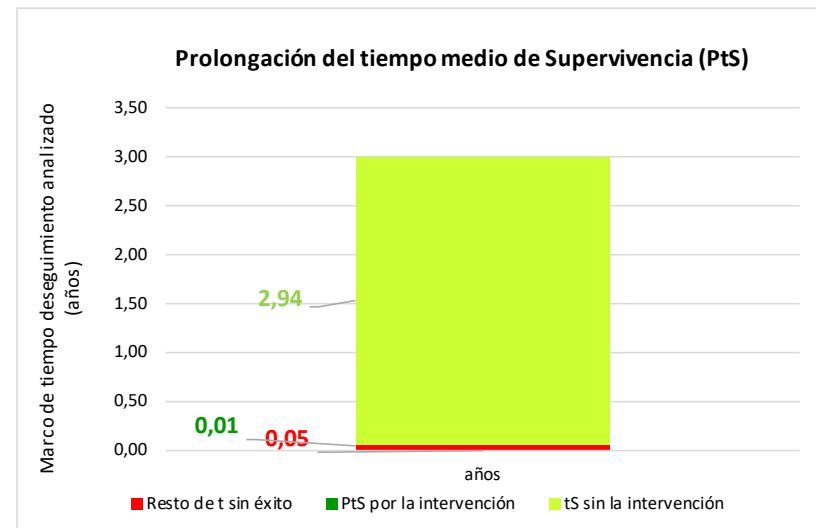


Gráfico g-1: Cruce de PtS x Rg 1 en Supervivencia Global a los 3 años

NNT	164	6	1	157
años		años de los 164 del grupo Interv	años de los 164 del grupo Contr	
Resto de t sin éxito	0,05	8,5	9,4	
PtS por la intervención	0,01			
tS sin la intervención	2,94	483	483	
	3,00	492	492	

Distribuir cuadros verdes tras todos los supervivientes al evento	474	471
	9,5	11,6

NOTA:

puede representarse llegando los 164 pacientes, a los 3 años

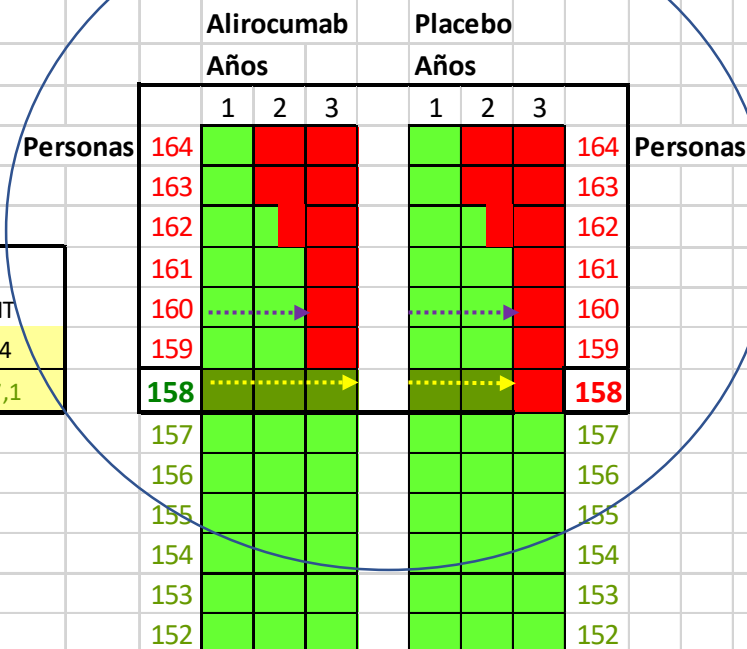
Mortalidad por cualquier causa

Alirocumab, n= 9462

Placebo, n= 9462

En 3 años por HR

RA interv	RA contr	RAR	NNT
3,53%	4,14%	0,61%	164
destinos NNT	5,8	1,0	157,1



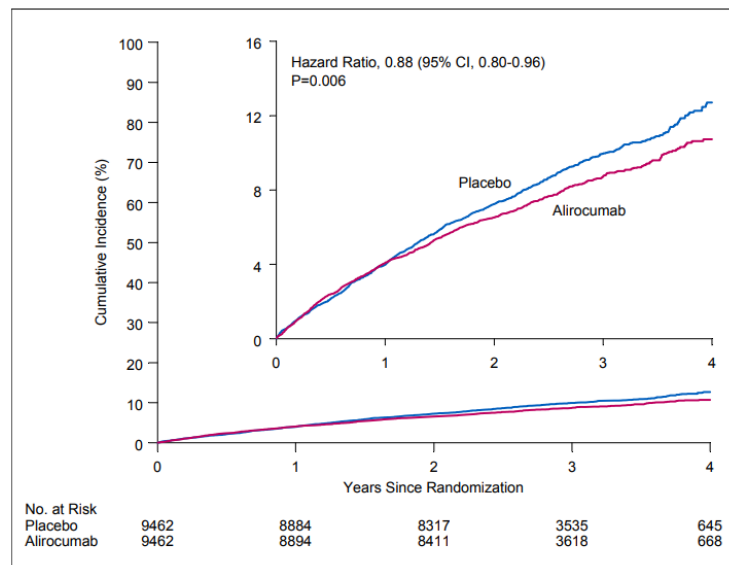
Evento mayor de enfermedad coronaria

Tabla t-2: Cálculo de la "Prolongación del tiempo de Supervivencia Libre de Evento" (PtSLEv) por las áreas bajo las curvas

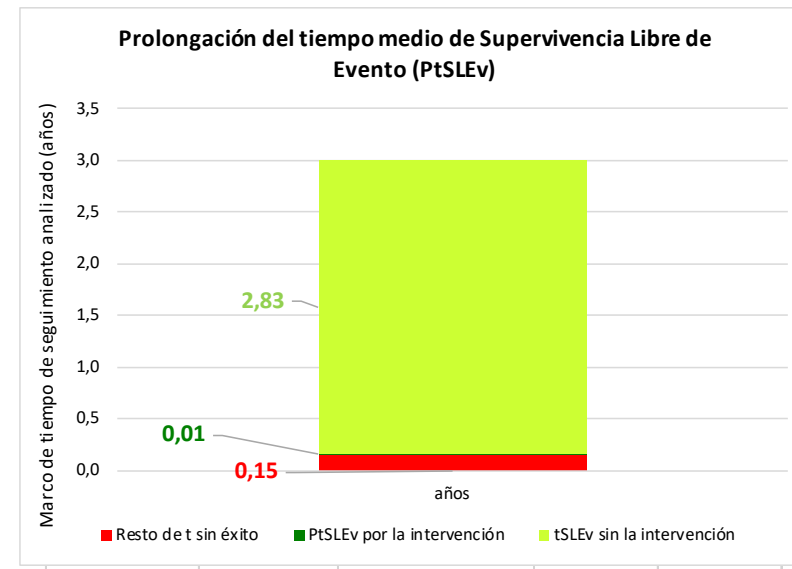
En un área de: 3 años	Alirocumab, n= 9462	Placebo, n= 9462	Dif Medias = PtSLEv, años	Dif Medias = PtSLEv, días
	Media t con Ev, años	Media t con Ev, años		
Evento mayor de enfermedad coronaria	0,15	0,17	0,01	5,0

Abreviaturas: t con Ev: tiempo medio que permanecen con evento; tSLEv: tiempo medio de supervivencia libre de evento; PtSLEv: prolongación del tiempo medio de supervivencia libre de evento.

B. Major coronary heart disease event



	años	%	días
Resto de t sin éxito	0,15	5,1%	56
PtSLEv por la intervención	0,01	0,5%	5
tSLEv sin la intervención	2,83	94,4%	1.035
Total	3,00		1.096



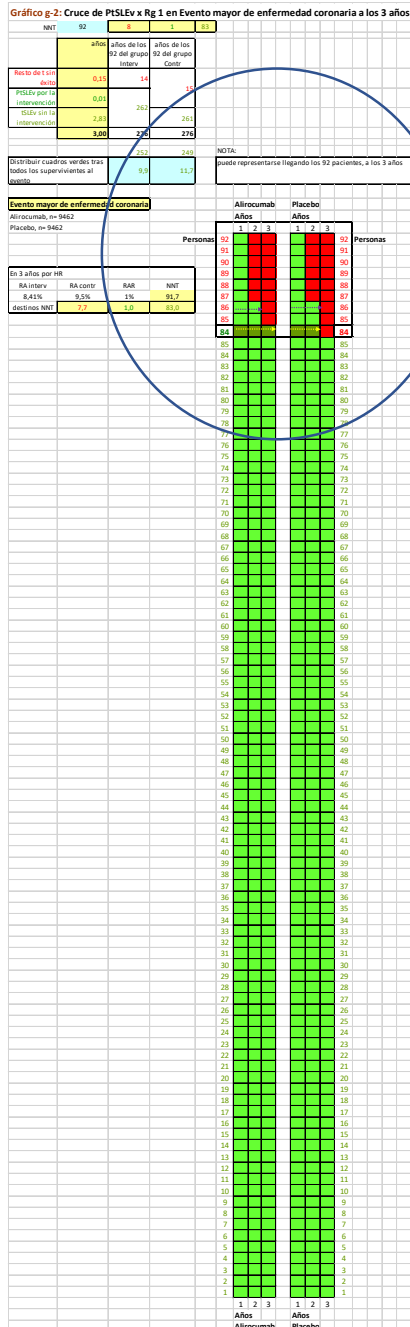


Gráfico g-2: Cruce de PtSEv x Rg 1 en Evento mayor de enfermedad coronaria a los 3 años

NNT	92	8	1	83
años	años de los 92 del grupo Interv		años de los 92 del grupo Contr	
Resto de t sin éxito	0,15	14		15
PtSEv por la intervención	0,01		262	
tSEv sin la intervención	2,83			261
	3,00	276		276

Distribuir cuadros verdes tras todos los supervivientes al evento	252	249
	9,9	11,7

NOTA:
puede representarse llegando los 92 pacientes, a los 3 años

Evento mayor de enfermedad coronaria

Alirocumab, n= 9462
Placebo, n= 9462

En 3 años por HR			
	RA interv	RA contr	RAR
	8,41%	9,5%	1%
destinos NNT	7,7	1,0	83,0

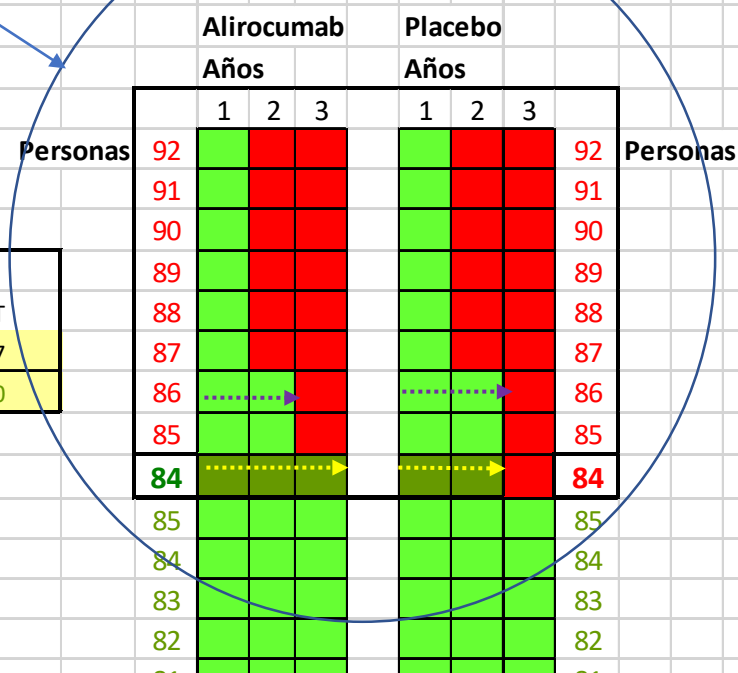


Tabla nnt-2: EFECTOS ADVERSOS						
ECA ODYSSEY OUTCOMES, mediana de seguimiento 2,8 años	Estatinas + Alirocumab, n= 9451	Estatinas + Placebo, n= 9443	Medidas del efecto obtenidas por incidencias acumuladas, en 2,8 años			
	Nº Eventos crudos (%)	Nº Eventos crudos (%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%) en 2,8 años	NNT (IC 95%) en 2,8 años	Potencia
Cualquier evento adverso	7165/9451 (75,81%)	7282/9443 (77,12%)	0,98 (0,97-1)	1,3% (0,09% a 2,51%)	77 (40 a 1065)	56,02%
Cualquier EA que amenaza la vida o el funcionamiento del paciente ("serious" *)	2205/9451 (23,33%)	2350/9443 (24,89%)	0,94 (0,89-0,99)	1,56% (0,34% a 2,78%)	64 (36 a 298)	70,51%
Cualquier evento adverso que conduce a la muerte	181/9451 (1,92%)	222/9443 (2,35%)	0,81 (0,67-0,99)	0,44% (0,02% a 0,85%)	229 (118 a 4807)	54,5%
Cualquier evento adverso que origina el abandono del tratamiento	343/9451 (3,63%)	324/9443 (3,43%)	1,06 (0,91-1,23)	-0,2% (-0,73% a 0,33%)	-505 (303 a -138)	11,08%
Incidencia nueva de diabetes en los pacientes sin diabetes en el inicio	648/6763 (9,58%)	676/6696 (10,1%)	0,95 (0,86-1,05)	0,51% (-0,49% a 1,52%)	195 (66 a -203)	16,88%
Empeoramiento de la diabetes en los pacientes con diabetes en el inicio	506/2688 (18,82%)	583/2747 (21,22%)	0,89 (0,8-0,99)	2,4% (0,27% a 4,53%)	42 (22 a 365)	59,83%
Ictus hemorrágico	9/9451 (0,1%)	16/9443 (0,17%)	0,56 (0,25-1,27)	0,07% (-0,04% a 0,18%)	1348 (550 a -2459)	28,88%
Trastornos neurocognitivo	143/9451 (1,51%)	167/9443 (1,77%)	0,86 (0,69-1,07)	0,26% (-0,11% a 0,62%)	391 (162 a -910)	28,16%
Trastornos hepáticos	500/9451 (5,29%)	534/9443 (5,65%)	0,94 (0,83-1,05)	0,36% (-0,29% a 1,01%)	274 (99 a -351)	19,53%
Cataratas	120/9451 (1,27%)	134/9443 (1,42%)	0,89 (0,7-1,14)	0,15% (-0,18% a 0,48%)	670 (209 a -549)	14,26%
Reacción local en el sitio de la inyección	360/9451 (3,81%)	203/9443 (2,15%)	1,77 (1,5-2,1)	-1,66% (-2,14% a -1,17%)	-60 (-85 a -47)	100%

(*) La FDA define un evento adverso grave (serious adverse event, SAE) cuando el resultado del paciente es uno de los siguientes: 1) Muerte; 2) Amenaza de la vida; 3) Hospitalización (inicial o prolongada); 4) Discapacidad o cambios significativos, persistentes o permanentes, deterioro, daño o interrupción en la función o en la estructura del cuerpo del paciente, actividades físicas o calidad de vida; 5) Anomalía congénita; o 6) Requiere intervención para prevenir un empeoramiento o daño permanentes.

Hoja información al usuario (FACT BOX)	
Nº de pacientes con evento en 2 años por cada 100 tratados con:	
Alirocumab	Placebo
76	77
23	25
2	2
4	4
10	10
19	21
0,1	0,1
2	2
5	5
1	1
4	2