

VIÑETA DEL ENSAYO CLÍNICO:

**FOURIER: Morbimortalidad CV en pacientes con enfermedad CV, a cuyo tratamiento con estatinas se añade Evolocumab frente a Placebo, durante 26 meses.**

Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, on behalf of the FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2017 May 4;376(18):1713-1722.

**Abreviaturas:** CV: cardiovascular; DE: desviación estándar o típica; EA: efectos adversos; Hosp: hospitalización 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; rLDL: receptor de LDL en la superficie del hepatocito; 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; 3dNNT: los 3 destinos del NNT; 3tB: los 3 tiempos biográficos.

**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 0,74 (0,62-0,88), quiere decir RR 0,74 (IC 95%; 0,62-0,88).

**INTRODUCCIÓN:** En un esquema reduccionista idealizado, la proproteína convertasa subtilixina/kecina tipo 9 (PCSK9) en plasma se une al receptor del colesterol LDL (rLDL) de superficie del hepatocito. Tras la unión del colesterol LDL plasmático al rLDL/PCSK9 se internaliza en el hepatocito, y el complejo LDL-rLDL/PCSK9 llega a los lisosomas, liberando colesterol y degradando el rLDL cuando va unido a PCSK9. En ausencia de PCSK9, el rLDL tras su internalización no se degrada en los lisosomas y se transporta de nuevo a la membrana plasmática, donde se unirá a nuevas partículas de colesterol LDL que las internalizará y, por ello, disminuirá su concentración plasmática.

Evolocumab es un anticuerpo monoclonal que inhibe la PCSK9, facilitando por ello indirectamente el aclaramiento sanguíneo del col-LDL.

El estudio FOURIER se diseñó e implementó para comprobar si ese mecanismo farmacodinámico de evolocumab, además de reducir el col-LDL plasmático, también reduce los eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad cardiovascular.

**OBJETIVO:** Evaluar la morbilidad CV en pacientes con enfermedad CV, a cuyo tratamiento con estatinas se añade evolocumab frente a placebo, durante 26 meses de tratamiento y seguimiento.

**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<sup>1</sup>:** Se evaluaron los 13.784 y 13.780 pacientes asignados a evolocumab y placebo respectivamente, de 62,5 años (DE 9) de edad, con enfermedad cardiovascular, que fueron tratados y seguidos durante 26 meses. Las características sociodemográficas y clínicas que midieron los investigadores 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**).

<sup>1</sup> Hemos realizado los cálculos por incidencias acumuladas crudas (en RR, RAR y NNT) y también en tiempo hasta el evento (HR, RAR y NNT), y los resultados obtenidos son similares. Los mostramos por incidencias acumuladas porque la curva de Kaplan-Meier, para este tiempo de seguimiento, en este caso se puede asumir como una función lineal.

## VARIABLES DE RESULTADOS EN SALUD EXPERIENCIALES

1º No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en: **1) Mortalidad por todas las causas:** 3,2% vs 3,1%; **2) Mortalidad cardiovascular:** 1,8% vs 1,7%; **3) Hospitalización por Angina inestable:** 1,7% vs 1,7%.

2º Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de evolocumab frente a placebo en la incidencia de:

**1. Infarto agudo de miocardio:** Hubo un 3,4% de eventos con evolocumab frente a un 4,6% con placebo; RR 0,73 (0,65-0,82); RAR 1,24% (0,78% a 1,7%); **NNT 81 (59 a 129) en 26 meses.** La validez GRADE de esta evidencia la hemos graduado como ALTA-MODERADA.

Comparando las áreas bajo las curvas de la estimación puntual de una función de riesgo, si la asumimos como función lineal en el tiempo, hallamos los 791 días (26 meses) distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 768 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)** 18 días de *tiempo en estatus de Infarto agudo de miocardio, 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 = 81, encontramos que, de cada 81 pacientes tratados: **a)** 1 evitará el evento de Hospitalización por Infarto agudo de miocardio durante los 26 meses si los ochenta y uno se tratan con evolocumab, mientras ese 1 sufrirá el evento tras 14 meses si los ochenta y uno se tratan con el placebo; **b)** 77 se mantienen sin evento los 26 meses tanto con evolocumab como con placebo; y **c)** 3 tendrán el evento tras 9 meses con evolocumab y con placebo.

**2. Ictus:** Hubo un 1,5% de eventos con evolocumab frente a un 1,9% con placebo; RR 0,79 (0,66-0,95); RAR 0,4% (0,09% a 0,71%); **NNT 250 (142 a 1086) en 26 meses.** La validez GRADE de esta evidencia la hemos graduado como ALTA-MODERADA.

Comparando las áreas bajo las curvas de la estimación puntual de una función de riesgo, si la asumimos como función lineal en el tiempo, hallamos los 791 días (26 meses) distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 782 días de *tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (tSLEv)* tanto con el control como con la intervención; **b)** 2 días de *Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv)* gracias a la intervención; y **c)** 8 días de *tiempo en estatus de Ictus, 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 = 250, encontramos que, de cada 250 pacientes tratados: **a)** 1 evitará el evento de Hospitalización por Ictus durante los 26 meses si los doscientos cincuenta se tratan con evolocumab, mientras ese 1 sufrirá el evento tras 14 meses si los doscientos cincuenta se tratan con el placebo; **b)** 245 se mantienen sin evento los 26 meses tanto con evolocumab como con placebo; y **c)** 4 tendrán el evento tras 10,5 meses con evolocumab y con placebo.

**3. Revascularización coronaria:** Hubo un 5,5% de eventos con evolocumab frente a un 7% con placebo; RR 0,79 (0,72-0,86); RAR 1,48% (0,91% a 2,05%); **NNT 67 (49 a 110) en 26 meses.** La validez GRADE de esta evidencia la hemos graduado como ALTA-MODERADA.

Comparando las áreas bajo las curvas de la estimación puntual de una función de riesgo, si la asumimos como función lineal en el tiempo, hallamos los 791 días (26 meses) distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 758 días de *tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (tSLEv)* tanto con el control como con la intervención; **b)** 6 días de *Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv)* gracias a la intervención; y **c)** 28 días de *tiempo en estatus de revascularización coronaria, 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 = 67, encontramos que, de

cada 250 pacientes tratados: **a)** 1 evitará el evento de Hospitalización por Revascularización coronaria durante los 26 meses si los sesenta y siete se tratan con evolocumab, mientras ese 1 sufrirá el evento tras 13 meses si los sesenta y siete se tratan con el placebo; **b)** 62 se mantienen sin evento los 26 meses tanto con evolocumab como con placebo; y **c)** 4 tendrán el evento tras 11 meses con evolocumab y con placebo.

### **Variables de resultados en salud NO experienciales<sup>2</sup>**

Se encontró diferencia estadísticamente significativa a favor de evolocumab en **[Muerte CV, Infarto de miocardio o Ictus]**, con un 5,9% frente a un 7,3% de primeros eventos; **NNT 69 (49 a 116) en 26 meses.**

No se encontró diferencia estadísticamente significativa en **[Muerte CV u Hospitalización por empeoramiento de insuficiencia cardíaca]**, con un 3% de primeros eventos en ambos grupos.

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

No se encontraron diferencias en: **1) EA graves:** 25% en ambos grupos; **2) EA que motivan abandono del tratamiento de estudio:** 1,5% en ambos grupos; **3) Efectos adversos musculares:** 3% vs 2,8%; **4) Rabdomiolisis:** 0,1% en ambos grupos; **5) Cataratas:** 1,7% en ambos grupos; **6) Diabetes de nueva aparición:** 4,9% vs 4,7%; **7) Neurológicos:** 1,5% en ambos grupos.

Se encontró diferencia estadísticamente significativa en contra de evolocumab en: **Reacciones en el lugar de inyección:** 2,1% vs 1,6%.

Es necesario añadir que los investigadores no informan de qué proporción de cada EA registrado se ha atribuido a los tratamientos estudiados.

Todos los datos de beneficios y efectos adversos pueden verse en detalle en las **tablas nnt (con los NNT)**; y en los **gráficos g (que cruzan “Los 3 tiempos biográficos (3tB)” con “Los 3 destinos del NNT (3dNNT)”**.

**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.

<sup>2</sup> Sánchez-Robles GA. *PUNTO DE VISTA: Las variables combinadas son conceptos oscuros y confusos, y no experienciales.* Web evalmed.es, 21-may-2021. Disponible en: <http://evalmed.es/2021/05/21/pv-las-variables-combinadas-son-no-experienciales/>

**Tabla nnt-1: Pacientes de 62 años (DE 9) con enfermedad cardiovascular establecida, en tratamiento con estatinas.**

ECA FOURIER, Media de seguimiento 26 meses	Evolocumab + Estatinas; Nº pacientes (%)  n= 13.784	Placebo + Estatinas; Nº pacientes (%)  n = 13.780	Medidas del efecto obtenidas por incidencias acumuladas			
			RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia

**Variables experienciales**

Mortalidad por cualquier causa	444 (3,22%)	426 (3,09%)	1,04 (0,91-1,19)	-0,13% (-0,54% a 0,28%)	-771 (352 a -184)	8,94%
Mortalidad cardiovascular (CV)	251 (1,82%)	240 (1,74%)	1,05 (0,88-1,25)	-0,08% (-0,39% a 0,23%)	-1261 (427 a -255)	7,18%
Mortalidad CV por IAM	25 (0,18%)	30 (0,22%)	0,83 (0,49-1,42)	0,04% (-0,07% a 0,14%)	2752 (692 a -1362)	9,96%
Mortalidad CV por Ictus	31 (0,22%)	33 (0,24%)	0,94 (0,58-1,53)	0,01% (-0,1% a 0,13%)	6859 (762 a -974)	4,38%
Mortalidad CV por otras causas	195 (1,41%)	177 (1,28%)	1,1 (0,9-1,35)	-0,13% (-0,4% a 0,14%)	-768 (695 a -248)	15,31%
Infarto agudo de miocardio (IAM)	468 (3,4%)	639 (4,64%)	0,73 (0,65-0,82)	1,24% (0,78% a 1,7%)	81 (59 a 129)	99,95%
Ictus	207 (1,5%)	262 (1,9%)	0,79 (0,66-0,95)	0,4% (0,09% a 0,71%)	250 (142 a 1086)	72,73%
Revascularización Coronaria	759 (5,51%)	963 (6,99%)	0,79 (0,72-0,86)	1,48% (0,91% a 2,05%)	67 (49 a 110)	99,91%
Hosp Angina inestable	236 (1,71%)	239 (1,73%)	0,99 (0,83-1,18)	0,02% (-0,29% a 0,33%)	4491 (302 a -349)	3,45%

**Variables NO experienciales**

[Mort CV, IAM o Ictus] = morCviamictus	813 (5,9%)	1013 (7,35%)	0,8 (0,73-0,88)	1,45% (0,87% a 2,04%)	69 (49 a 116)	99,81%
[Mort CV, IAM, Ictus, Hosp Anglnest o RevasCoron]	1344 (9,75%)	1563 (11,34%)	0,86 (0,8-0,92)	1,59% (0,87% a 2,32%)	63 (43 a 115)	99,04%
[Mort CV u Hosp por empeoramiento de insuficiencia cardiaca] =morCvinsucar	402 (2,92%)	408 (2,96%)	0,99 (0,86-1,13)	0,04% (-0,36% a 0,44%)	2253 (225 a -282)	4,08%

Abreviaturas: CV: cardiovascular; Hosp Anglnest: hospitalización por angina inestable; IAM: infarto agudo de miocardio; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; 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.

Hoja información al usuario (FACT BOX)		tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (tSLEv) sin la intervención	Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv) por la intervención	Resto de tiempo sin éxito durante todo el tiempo de seguimiento	Total del tiempo medio de seguimiento
Evolocumab + Estatinas	Placebo + Estatinas				

3	3
---	---

1,8	1,8
-----	-----

0,2	0,2
-----	-----

0,2	0,2
-----	-----

1,3	1,3
-----	-----

3,4	4,6
-----	-----

1,5	1,9
-----	-----

5,5	7,0
-----	-----

2	2
---	---

6	7
---	---

10	11
----	----

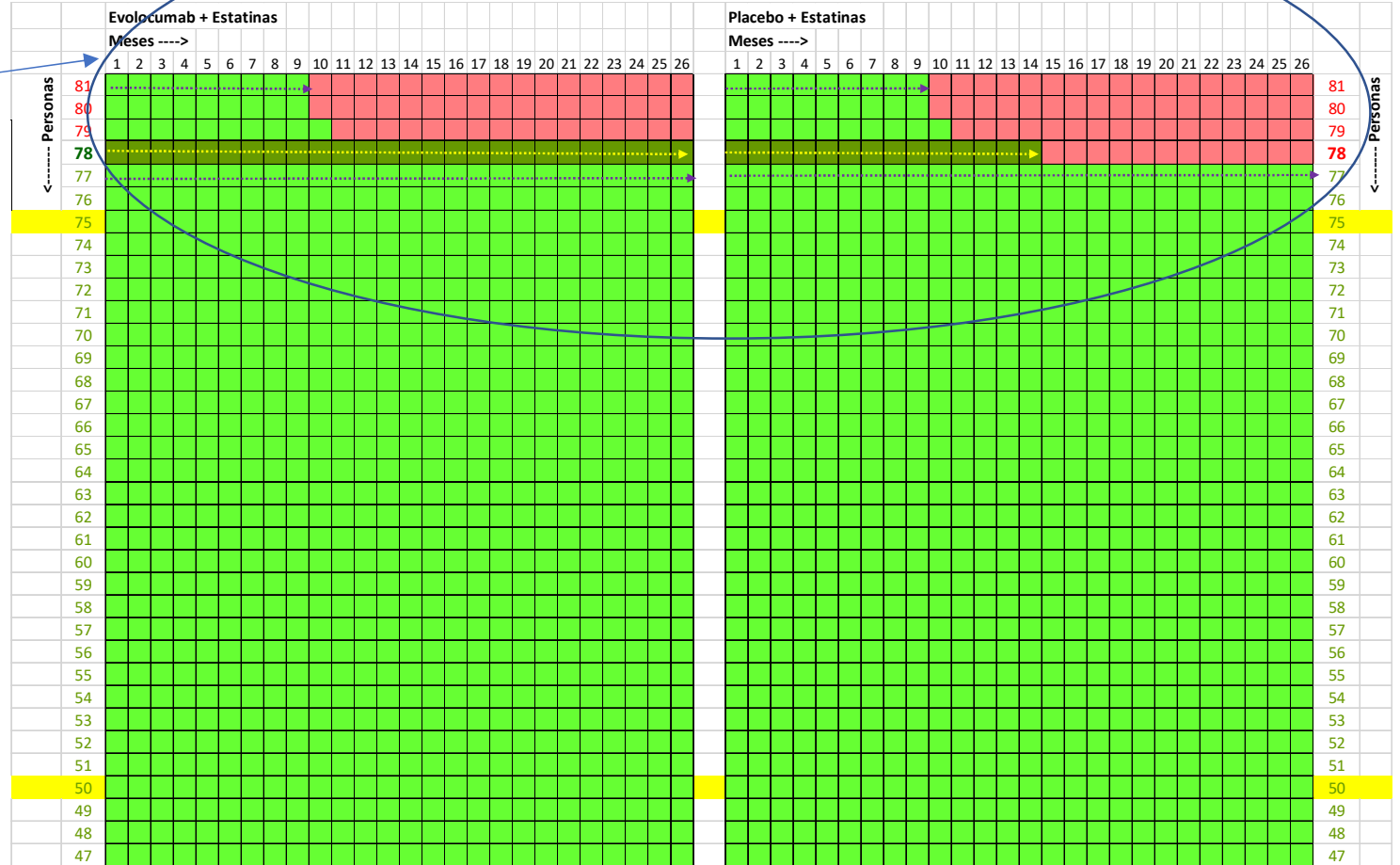
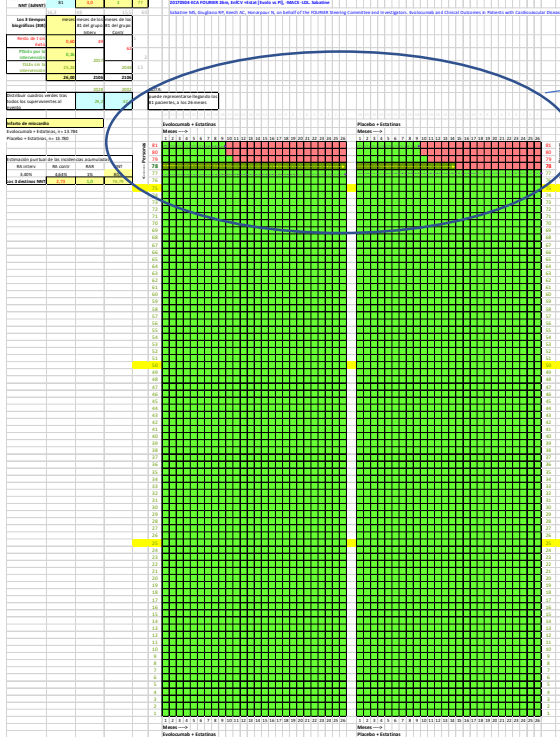
3	3
---	---

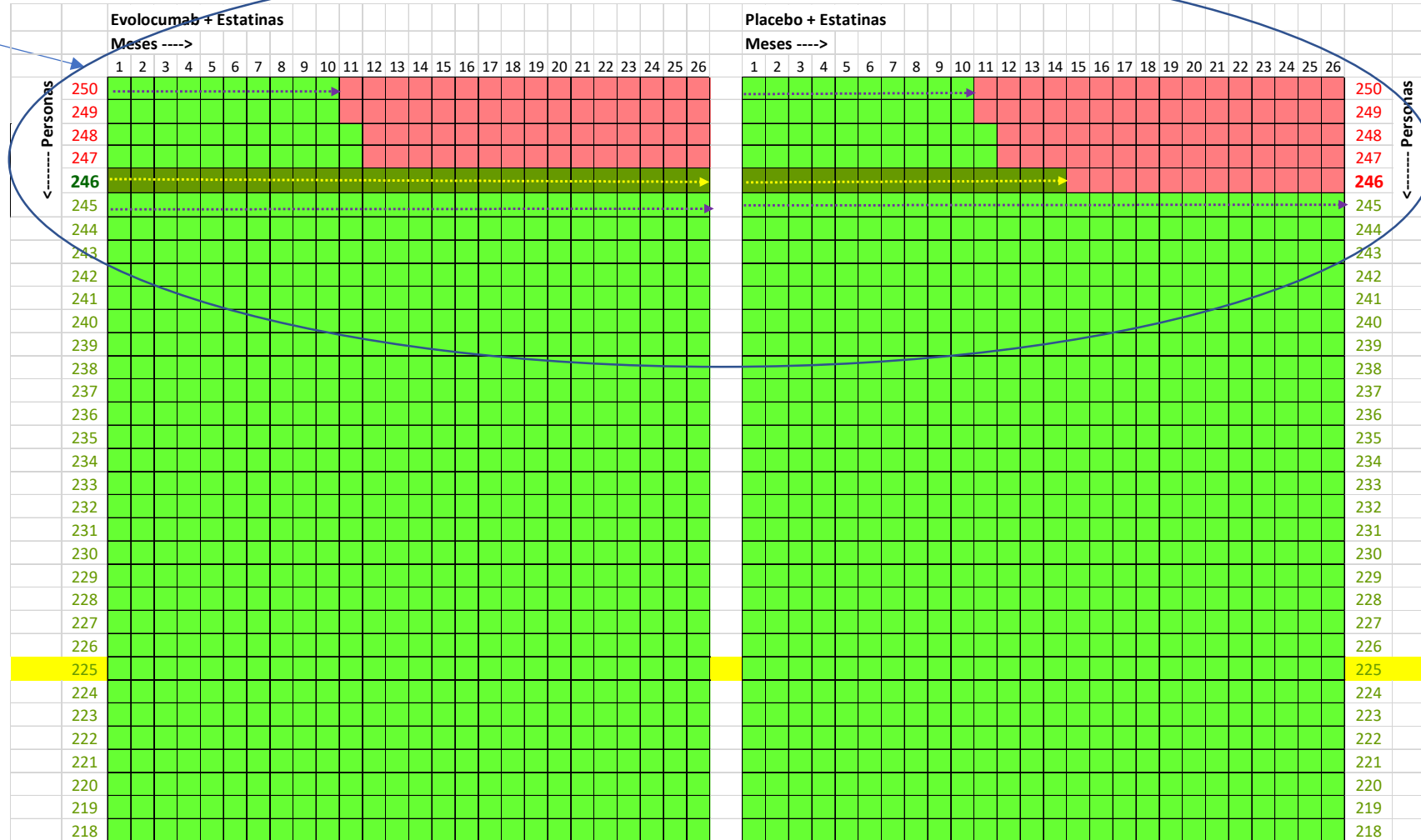
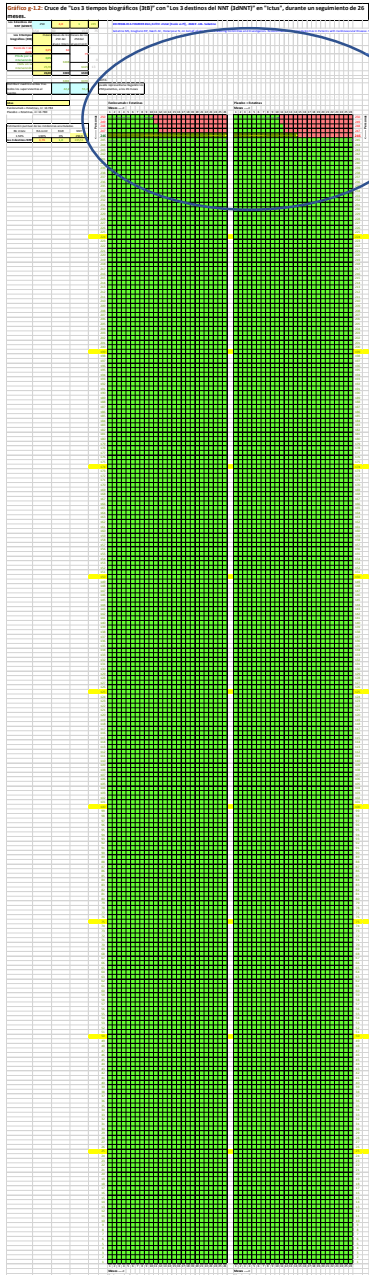
25,24	0,16	0,60	26,00	meses
25,70	0,05	0,25	26,00	meses
24,90	0,19	0,91	26,00	meses

24,86	0,19	0,96	26,00	meses
24,32	0,21	1,47	26,00	meses

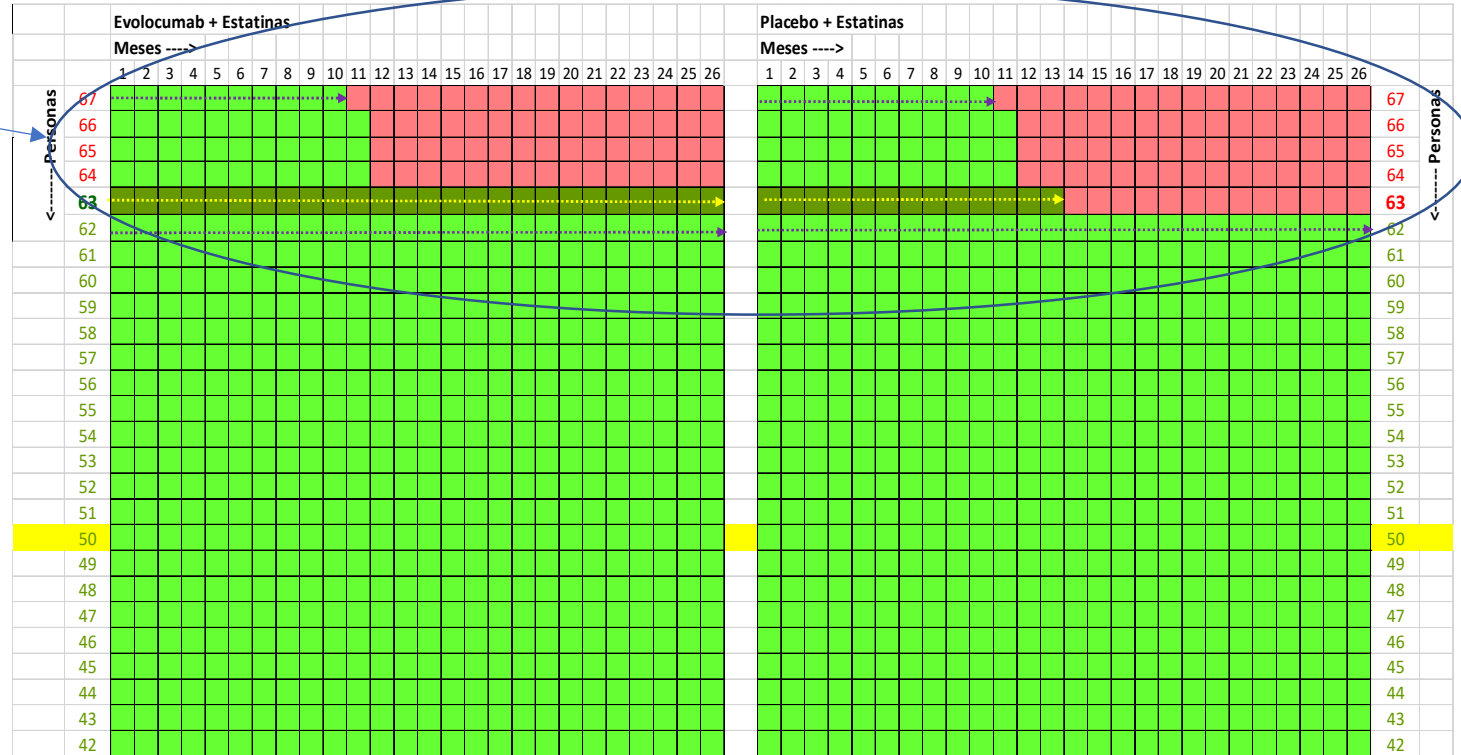
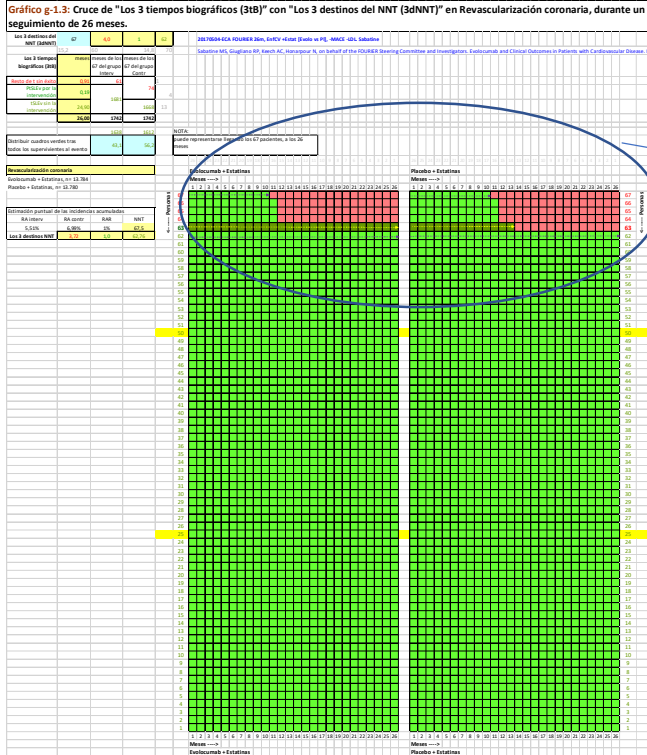
# Infarto agudo de miocardio

Gráfico g-1.1: Cruce de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" con "Los 3 destinos del NNT (3dNNT)" en "Infarto de miocardio", durante un seguimiento de 26 meses.

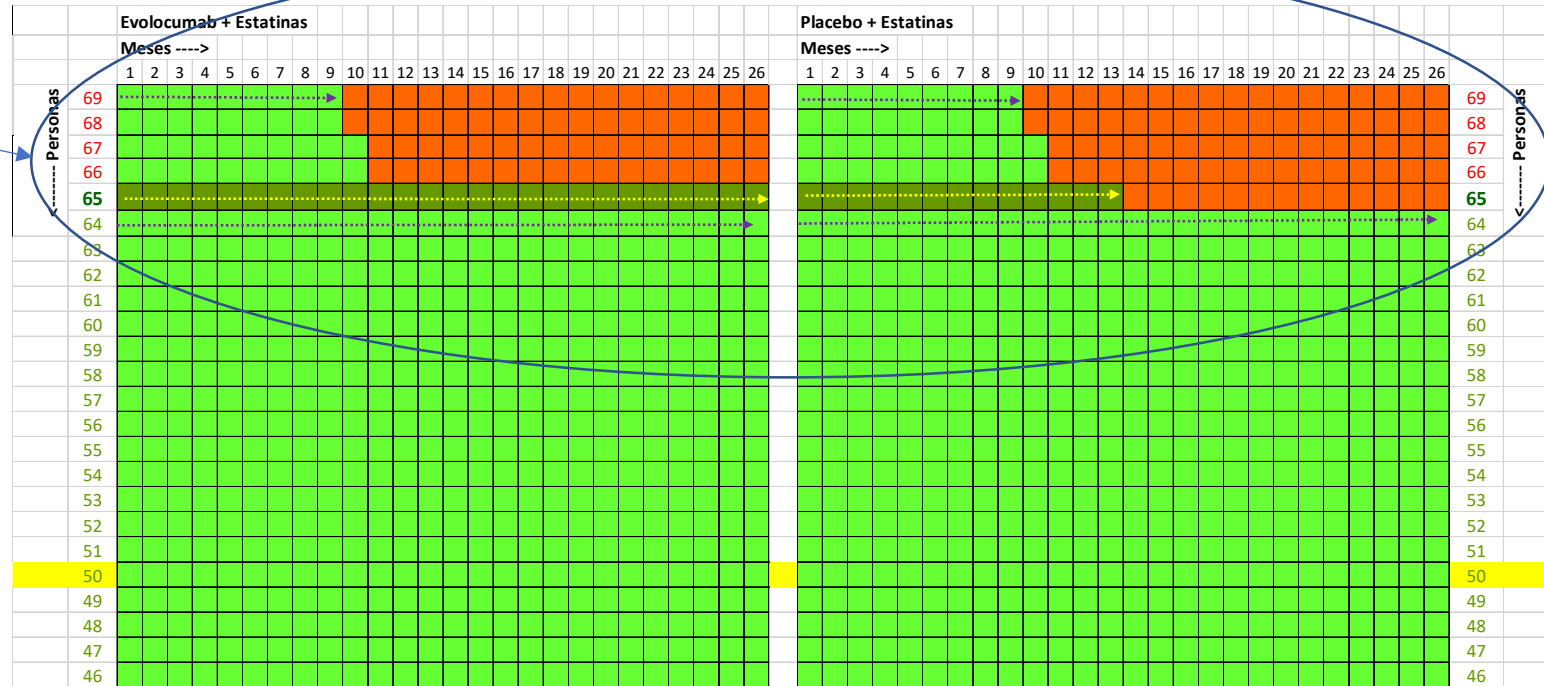




# Revascularización coronaria



# 1<sup>er</sup> evento de [Mort CV, IAM o Ictus]





**Tabla nnt-2: EFECTOS ADVERSOS ACUMULADOS MÁS RELEVANTES INFORMADOS POR LOS INVESTIGADORES**

ECA FOURIER, Media de seguimiento 26 meses	Evolocumab + Estatinas; Nº pacientes (%) n= 13.769	Placebo + Estatinas; Nº pacientes (%) n = 13.756	Medidas del efecto obtenidas por incidencias acumuladas			
			RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia
Cualquier evento adverso	10664 (77,45%)	10664 (77,52%)	1 (0,99-1,01)	0,07% (-0,91% a 1,06%)	1366 (94 a -109)	3,48%
Eventos adversos "serious" graves	3410 (24,77%)	3404 (24,75%)	1 (0,96-1,04)	-0,02% (-1,04% a 1%)	-4947 (100 a -96)	2,74%
Provoca exclusión del estudio por ser atribuido al fármaco en estudio	226 (1,64%)	201 (1,46%)	1,12 (0,93-1,36)	-0,18% (-0,47% a 0,11%)	-555 (881 a -211)	22,65%
Reacciones en el lugar de inyección	296 (2,15%)	219 (1,59%)	1,35 (1,14-1,61)	-0,56% (-0,88% a -0,24%)	<b>-179 (-425 a -114)</b>	92,71%
Efectos adversos musculares	420 (3,05%)	393 (2,86%)	1,07 (0,93-1,22)	-0,19% (-0,59% a 0,21%)	-517 (482 a -168)	15,57%
Rabdomiolisis	8 (0,06%)	11 (0,08%)	0,73 (0,29-1,81)	0,02% (-0,05% a 0,09%)	4574 (1130 a -2105)	10,21%
Cataratas	228 (1,66%)	242 (1,76%)	0,94 (0,79-1,13)	0,1% (-0,2% a 0,41%)	968 (244 a -490)	9,71%
Diabetes de nueva aparición	677 (4,92%)	644 (4,68%)	1,05 (0,95-1,17)	-0,24% (-0,74% a 0,27%)	-425 (370 a -135)	14,75%
Neurológicos	217 (1,58%)	202 (1,47%)	1,07 (0,89-1,3)	-0,11% (-0,4% a 0,18%)	-930 (546 a -251)	10,91%

**Resultados de Laboratorio**

Niveles de transaminasas > 3 LSN	240/13543 (1,77%)	242/13523 (1,79%)	0,99 (0,83-1,18)	0,02% (-0,3% a 0,33%)	5744 (300 a -335)	3,20%
Niveles de CPK > 5 LSN	95/13543 (0,7%)	99/13523 (0,73%)	0,96 (0,72-1,27)	0,03% (-0,17% a 0,23%)	3266 (429 a -580)	4,83%

(\* ) La FDA define un evento adverso grave (serious adverse event, SAE) cuando el resultado del paciente es uno de los siguientes: 1) Mortalidad; 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.

Abreviaturas: **IC 95%:** intervalo de confianza al 95%; **LSN:** límite superior a la normalidad en las pruebas de laboratorio; **NNT:** número necesario a tratar con la intervención para evitar 1 evento más que con el control; **RAR:** reducción absoluta del riesgo; **RR:** riesgo relativo.

**Hoja información al usuario (FACT BOX)**

Nº de pacientes con evento en 26 meses por cada 100 tratados con:

Evolocumab + Estatinas	Placebo + Estatinas
------------------------	---------------------

77	77
<b>25</b>	<b>25</b>
<b>2</b>	<b>2</b>
<b>2,1</b>	<b>1,6</b>
<b>3</b>	<b>3</b>
<b>0,1</b>	<b>0,1</b>
<b>2</b>	<b>2</b>
<b>5</b>	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>2</b>

<b>2</b>	<b>2</b>
<b>1</b>	<b>1</b>