

VIÑETA DEL ENSAYO CLÍNICO:

PROMINENT: Mortalidad y morbilidad CV en pacientes con diabetes tipo 2 y triglicéridos de 200 a 500 mg/dl, y con o sin enfermedad cardiovascular, a cuyo tratamiento estándar se añade Pemafibrato frente a Placebo, durante 39 meses.

Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC, on behalf of the PROMINENT Investigators. Triglyceride Lowering with Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk. N Engl J Med. 2022 Nov 24;387(21):1923-1934.

Abreviaturas: CV: cardiovascular; EA: efecto/s adverso/s; HR: hazard ratio; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: intervalo de confianza; LSN: límite superior a la normalidad; Mort: mortalidad por cualquier causa; Mort CV: Mortalidad por causa cardiovascular; NNT: número necesario a tratar para evitar el evento en un 1 paciente más que sin tratar; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo (obtenido por incidencias acumuladas); tSEv: tiempo medio de supervivencia libre del evento que se está midiendo; PtSEv: prolongación del tiempo medio de supervivencia libre del evento que se está midiendo; 3tB: los 3 tiempos biográficos; 3dNNT: los 3 destinos del NNT.

NOTA: Todos los intervalos de confianza (IC) que mostramos entre paréntesis están calculados para un nivel de confianza del 95%, salvo que se indique expresamente otro. Por ejemplo, un RR 0,69 (0,59-0,81), quiere decir RR 0,69 (IC 95%, 0,59-0,81).

INTRODUCCIÓN: Los niveles séricos altos de triglicéridos se asocian con un mayor riesgo cardiovascular, pero no se sabe si reducir estos niveles con medicamentos se traducirá en una reducción de la incidencia de eventos cardiovasculares. El Pemafibrato es un ligando¹ del *receptor activado por el proliferador de peroxisoma alfa* (PPAR α) del núcleo, lo cual explica el mecanismo de acción que se traduce, entre otras acciones, en reducir los niveles de triglicéridos y mejorar los niveles de otros lípidos.

El ensayo PROMINENT se ha diseñado y llevado a cabo para averiguar si la adición de Pemafibrato al tratamiento estándar ofrece un mejor balance de beneficios y daños en pacientes diabéticos tipo 2 con niveles de triglicéridos de 200 a 500 mg/dl.

OBJETIVO: Comparar los primeros eventos de [Mortalidad CV, Infarto de miocardio, Ictus o Revascularización coronaria] en pacientes con DM2, TG 200-500 mg/dl, y con o sin Enfermedad CV aterosclerótica, a cuyo tratamiento estándar se añade Pemafibrato 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**.

RESULTADOS²: Se evaluaron los 5240 asignados al grupo de Pemafibrato y los 5257 asignados al grupo de Placebo tanto para las variables de eficacia como para las variables de seguridad, durante una media de 39 meses de seguimiento.

Los 6 factores clínicos (covariables) y 2 sociodemográficos que midieron los investigadores en el inicio (ver baseline) estaban equilibrados con este tamaño de muestra, tal como mostramos en el **suplemento 1**.

¹ Se refieren a este “ligando activador” del receptor (definición denotativa) como “modulador selectivo”, lo cual desborda la definición denotativa, atrayendo connotativamente ideas de conducta inteligente de una molécula.

² 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.

Dado que el tipo y grado de verdad³ de cada resultado concreto están condicionados a la validez con la que se ha obtenido, nosotros hemos estimado la validez con la que los investigadores han obtenido sus resultados, ayudándonos de un test basado en el sistema GRADE, modificado y adaptado por nosotros para ensayos clínicos del tipo que ahora estamos analizando (**suplemento 2**).

VARIABLES DE RESULTADOS EN SALUD EXPERIENCIALES

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, durante 39 meses de seguimiento, en las variables: **1) Mortalidad por todas las causas:** 7,9% vs 7,7%; **2) Mortalidad por causa cardiovascular:** 2,5% vs 2,5%; **3) Infarto de miocardio no fatal:** 3,9% vs 3,4%; **4) Ictus isquémico no fatal:** 1,8% vs 1,9%; **5) Revascularización coronaria:** 6,3% vs 6,5%; **6) Nueva aparición o empeoramiento de enfermedad arterial periférica:** 2,6% vs 3,0%.

La validez de la evidencia de los resultados de estas 6 variables la hemos estimado ALTA-MODERADA en la escala (alta, moderada, baja, muy baja) del test GRADE modificado y adaptado.

VARIABLES DE RESULTADOS EN SALUD NO EXPERIENCIALES⁴

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, durante 39 meses de seguimiento, en las variables: **1) 1^{er} evento de [Mortalidad CV, Infarto agudo de miocardio, o Ictus]:** 7,2% vs 7,1%; **2) 1^{er} evento de [Mortalidad CV, Infarto agudo de miocardio, Ictus, o Revascularización coronaria]:** 10,9% vs 10,6%.

Efectos adversos (EA) informados por los investigadores

1. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en: **a)** Cualquier EA “serious” (grave) (37%); **b)** Cualquier EA musculoesquelético (31%); **c)** Miopatía (0,5%); **d)** Rabdomiolisis (0,06%); **e)** Proteinuria (2%); **f)** Nefropatía diabética (15%); **g)** AST > 3 LSN (0,6%); **h)** ALT > 3 LSN (0,7%); **i)** Colelitiasis (2%); **j)** Pancreatitis aguda (0,5%); **k)** Fibrilación auricular (4%); **l)** Neuropatía diabética (5%); **m)** Retinopatía diabética (3%).

2. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de Pemafibrato en: **a)** Cualquier EA hepático (4% vs 5%); **b)** Hígado graso no alcohólico (3% vs 3,8%).

3. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en contra de Pemafibrato en: **a)** Cualquier EA renal (28% vs 26%); **b)** Enfermedad renal crónica (3% vs 2%); **c)** Fallo renal agudo (3% vs 2%); **d)** Tromboembolismo venoso (1,4% vs 0,7%); **e)** Trombosis pulmonar (0,8% vs 0,4%); **f)** Trombosis venosa profunda (0,9% vs 0,4%).

La validez de la evidencia de los resultados de todos estos efectos adversos informados estimado MODERADA en la escala (alta, moderada, baja, muy baja) del test GRADE modificado y adaptado.

Es necesario añadir que los investigadores no informan de qué proporción de cada EA informado se ha relacionado con los tratamientos estudiados (**tabla nnt-2**).

³ Sánchez-Robles GA. PUNTO DE VISTA: De qué clases de evidencias o verdades hablamos cuando hablamos de “Medicina Basada en la Evidencia”. Web evalmed, 3-ago-2022. Disponible en: <http://evalmed.es/2022/08/03/pv-de-que-clases-de-evidencias-o-verdades-hablamos/>

⁴ 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/>

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 en nuestras tablas de resultados.

Tabla nnt-1: Pacientes de 64 años (IQR, 58-70) con DM2, Triglicéridos 200-500 mg/dl, y colesterol HDL ≤ 40 m/dl, un 67% de los cuales con Enfermedad CV aterosclerótica.						
ECA PROMINENT, media de seguimiento 39 meses (38,9 en Mort y 39 en Mort CV)	Tto estándar + Pema fibrato, n _i = 5240	Tto estándar + Placebo, n _c = 5257	Medidas del efecto obtenidas por incidencias acumuladas			
	Nº Eventos crudos (%)	Nº Eventos crudos (%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%) en 39 meses	Potencia

Variables experienciales

Mortalidad por todas las causas	414/5240 (7,9%)	399/5257 (7,59%)	1,04 (0,91-1,19)	-0,31% (-1,33% a 0,71%)	-322 (140 a -75)	8,63%
Mortalidad por causa cardiovascular	133/5240 (2,54%)	133/5257 (2,53%)	1 (0,79-1,27)	-0,01% (-0,61% a 0,6%)	-12183 (168 a -163)	2,66%
Infarto de miocardio no fatal	205/5240 (3,91%)	178/5257 (3,39%)	1,16 (0,95-1,41)	-0,53% (-1,25% a 0,2%)	-190 (511 a -80)	30,08%
Ictus isquémico no fatal	95/5240 (1,81%)	104/5257 (1,98%)	0,92 (0,7-1,21)	0,17% (-0,36% a 0,69%)	605 (145 a -276)	9,03%
Revascularización coronaria	334/5240 (6,37%)	344/5257 (6,54%)	0,97 (0,84-1,13)	0,17% (-0,77% a 1,11%)	590 (90 a -129)	5,41%
Nueva aparición o empeoramiento de enfermedad arterial periférica	136/5240 (2,6%)	158/5257 (3,01%)	0,86 (0,69-1,08)	0,41% (-0,23% a 1,04%)	244 (96 a -443)	24,61%

Variables NO experienciales

1 ^{er} evento de [Mort CV, Infarto de miocardio o Ictus] MortCvamictus	381/5240 (7,27%)	376/5257 (7,15%)	1,02 (0,89-1,17)	-0,12% (-1,11% a 0,87%)	-843 (115 a -90)	4,23%
1 ^{er} evento de [Mort CV, Infarto de miocardio, Ictus o Revascularización coronaria] MortCvamictus-recor	572/5240 (10,92%)	560/5257 (10,65%)	1,02 (0,92-1,14)	-0,26% (-1,45% a 0,92%)	-379 (108 a -69)	6,37%

Abreviaturas: CV: cardiovascular; IC: intervalo de confianza; Mort: mortalidad por cualquier causa; Mort CV: Mortalidad por todas las causas; 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); Tto estándar: tratamiento estándar.

Hoja información al usuario (FACT BOX)	
Nº de pacientes con evento en 39 meses por cada 100 tratados con:	
Pema fibrato	Placebo

Tabla 3tB-1: Los 3 tiempos biográficos de cada variable, asumiendo que la incidencia asciende linealmente a lo largo del tiempo.			
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 medio sin éxito durante todo el tiempo de seguimiento	Total del tiempo medio de seguimiento

8	8	37,6	0	1,5	39	meses
3	3	38,5	0	0,5	39	meses
4	4	38,4	0	0,7	39	meses
2	2	38,6	0	0,4	39	meses
6	6	37,7	0	1,3	39	meses
3	3	38,3	0	0,6	39	meses
7	7	37,6	0	1,4	39	meses
11	11	37,0	0	2,1	39	meses

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

ECA PROMINENT, media de seguimiento 39 meses (38,9 en Mort y 39 en Mort CV)	Tto estándar + Pema fibrato, n _i = 5240	Tto estándar + Placebo, n _c = 5257	Medidas del efecto obtenidas por incidencias acumuladas			
	Nº Eventos crudos (%)	Nº Eventos crudos (%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%) en 39 meses	Potencia

Hoja información al usuario (FACT BOX)	
Nº de pacientes con evento en 39 meses por cada 100 tratados con:	
Pema fibrato	Placebo

EFECTOS ADVERSOS (EA) sin especificar los atribuidos a los tratamientos estudiados

Cualquier EA serious (grave) (*)	1970/5240 (37,6%)	1914/5257 (36,41%)	1,03 (0,98-1,09)	-1,19% (-3,03% a 0,66%)	-84 (152 a -33)	24,17%
Cualquier EA musculoesquelético	1605/5240 (30,63%)	1693/5257 (32,2%)	0,95 (0,9-1,01)	1,57% (-0,2% a 3,35%)	63 (30 a -501)	41,22%
<i>Miopatía</i>	22/5240 (0,42%)	35/5257 (0,67%)	0,63 (0,37-1,07)	0,25% (-0,05% a 0,53%)	407 (188 a -2025)	40,30%
<i>Rabdomiolisis</i>	4/5240 (0,08%)	2/5257 (0,04%)	2,01 (0,37-10,95)	-0,04% (-0,15% a 0,08%)	-2612 (1181 a -670)	12,73%
Cualquier EA renal	1463/5240 (27,92%)	1347/5257 (25,62%)	1,09 (1,02-1,16)	-2,3% (-3,99% a -0,6%)	-44 (-165 a -25)	75,73%
<i>Enfermedad renal crónica</i>	180/5240 (3,44%)	117/5257 (2,23%)	1,54 (1,23-1,94)	-1,21% (-1,84% a -0,57%)	-83 (-176 a -54)	96,22%
<i>Fallo renal agudo</i>	160/5240 (3,05%)	106/5257 (2,02%)	1,51 (1,19-1,93)	-1,04% (-1,64% a -0,43%)	-96 (-234 a -61)	92,23%
<i>Proteinuria</i>	110/5240 (2,1%)	101/5257 (1,92%)	1,09 (0,84-1,43)	-0,18% (-0,72% a 0,36%)	-562 (274 a -139)	9,50%
<i>Nefropatía diabética</i>	848/5240 (16,18%)	779/5257 (14,82%)	1,09 (1-1,19)	-1,36% (-2,75% a 0,02%)	-73 (4990 a -36)	48,88%
Cualquier EA hepático	219/5240 (4,18%)	265/5257 (5,04%)	0,83 (0,7-0,99)	0,86% (0,06% a 1,66%)	116 (60 a 1804)	55,74%
<i>AST > 3 LSN</i>	25/5240 (0,48%)	39/5257 (0,74%)	0,64 (0,39-1,06)	0,26% (-0,05% a 0,57%)	378 (177 a -2152)	41,39%
<i>ALT > 3 LSN</i>	27/5240 (0,52%)	42/5257 (0,8%)	0,64 (0,4-1,04)	0,28% (-0,04% a 0,6%)	353 (168 a -2595)	43,58%
<i>Hígado graso no alcohólico</i>	155/5240 (2,96%)	200/5257 (3,8%)	0,78 (0,63-0,96)	0,85% (0,15% a 1,54%)	118 (65 a 668)	66,96%
Otros EA predefinidos en el protocolo						
<i>Colelitiasis</i>	125/5240 (2,39%)	119/5257 (2,26%)	1,05 (0,82-1,35)	-0,12% (-0,7% a 0,46%)	-821 (218 a -143)	6,11%
<i>Pancreatitis aguda</i>	26/5240 (0,5%)	28/5257 (0,53%)	0,93 (0,55-1,59)	0,04% (-0,25% a 0,32%)	2744 (314 a -404)	4,47%
<i>Fibrilación auricular</i>	220/5240 (4,2%)	209/5257 (3,98%)	1,06 (0,88-1,27)	-0,22% (-0,98% a 0,54%)	-449 (186 a -102)	8,33%
<i>Tromboembolismo venoso</i>	71/5240 (1,35%)	35/5257 (0,67%)	2,04 (1,36-3,05)	-0,69% (-1,07% a -0,29%)	-145 (-342 a -93)	94,19%
<i>Trombosis pulmonar</i>	40/5240 (0,76%)	19/5257 (0,36%)	2,11 (1,22-3,64)	-0,4% (-0,69% a -0,1%)	-249 (-1017 a -145)	78,65%
<i>Trombosis venosa profunda</i>	45/5240 (0,86%)	19/5257 (0,36%)	2,38 (1,39-4,06)	-0,5% (-0,79% a -0,18%)	-201 (-552 a -126)	90,54%
<i>Neuropatía diabética</i>	266/5240 (5,08%)	287/5257 (5,46%)	0,93 (0,79-1,09)	0,38% (-0,47% a 1,24%)	261 (81 a -211)	13,97%
<i>Retinopatía diabética</i>	140/5240 (2,67%)	161/5257 (3,06%)	0,87 (0,7-1,09)	0,39% (-0,25% a 1,03%)	256 (97 a -396)	22,35%

37	37
31	31
0,5	0,5
0,06	0,06
28	26
3	2
3	2
2	2
15	15
4	5
0,6	0,6
0,7	0,7
3,0	3,8
2	2
0,5	0,5
4	4
1,4	0,7
0,8	0,4
0,9	0,4
5	5
3	3

(*) 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: CV: cardiovascular; EA: efecto/s adverso/s; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; LSN: límite superior a la normalidad; 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.

Tabla DifMed-1: Cambios de las medias en las variables intermedias desde el inicio hasta los 4 meses de seguimiento (tabla 2, pág 1928)

	Tto estándar + Pema fibrato, n_i = 5240	Tto estándar + Placebo, n_c = 5257
	Concentración en sangre, Media	Concentración en sangre, Media
Triglicéridos, mg/dl		
En el inicio del ensayo (T0)	273	269
A los 4 meses (T4)	189	254
Colesterol VLDL, mg/dl		
En el inicio del ensayo (T0)	49	49
A los 4 meses (T4)	31	43
Colesterol remanente (Col-total - Col-LDL - Col-HDL), mg/dl		
En el inicio del ensayo (T0)	47	47
A los 4 meses (T4)	32	39
Apolipoproteína C-III, mg/dl		
En el inicio del ensayo (T0)	15	15
A los 4 meses (T4)	11	15
Colesterol total, mg/dl		
En el inicio del ensayo (T0)	161	161
A los 4 meses (T4)	162	158
Colesterol HDL, mg/dl		
En el inicio del ensayo (T0)	33	33
A los 4 meses (T4)	36	34
Colesterol LDL, mg/dl		
En el inicio del ensayo (T0)	79	78
A los 4 meses (T4)	91	80
Apolipoproteína B, mg/dl		
En el inicio del ensayo (T0)	90	89
A los 4 meses (T4)	93	87