

¿Son eficaces y seguros los inhibidores de PCSK9 en la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad cardiovascular?

Sabatine M, Giugliano R, Keech A, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;376:1713-22.

Análisis crítico: **Aleix Cases^{1,4}, Frederic Cofan^{1,4}, Emilio Ortega^{2,4}, Miquel Camafort^{3,4}**

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Clínic. Universitat de Barcelona. IDIBAPS. Barcelona

² Servicio de Endocrinología. Hospital Clínic. Universitat de Barcelona. IDIBAPS. Barcelona

³ Medicina Interna. Hospital Clínic. Universitat de Barcelona. IDIBAPS. Barcelona

⁴ Grupo de Trabajo de Riesgo Cardiovascular. Hospital Clínic. Barcelona

NefroPlus 2017;9(2):36-40

■ Objetivo

Evolocumab es un anticuerpo monoclonal de administración subcutánea que inhibe la proproteínconvertasa subtilisina-kexina tipo 9 (PCSK9) y reduce los valores de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) en aproximadamente un 60%, pero su beneficio en la prevención cardiovascular estaba aún por demostrar. El objetivo del estudio Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk (FOURIER) fue determinar la eficacia y seguridad de evolocumab en la prevención cardiovascular en pacientes con enfermedad aterosclerótica establecida que ya recibían tratamiento con estatinas.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. La mediana de seguimiento del estudio fue de 2,2 años. Registrado en ClinicalTrials.gov (NCT01764633).

■ Asignación

- Asignación aleatoria 1:1 a evolocumab o placebo mediante sistema computarizado central estratificado según valor de cLDL al final del período de cribado (< o ≥ 85 mg/dl) y región.

■ Enmascaramiento

- Doble ciego.

■ Ámbito

- Pacientes reclutados en 1.242 centros de 49 países.

■ Pacientes

- Se incluyeron 27.564 pacientes con edades comprendidas entre 40 y 85 años, con enfermedad aterosclerótica

establecida y estable (infarto de miocardio, ictus no hemorrágico o enfermedad arterial periférica sintomática) y al menos 1 factor de riesgo mayor o 2 menores, valores de cLDL ≥ 70 mg/dl (o bien colesterol no HDL [lipoproteínas de alta densidad] ≥ 100 mg/dl) en tratamiento con estatinas y valores de triglicéridos ≤ 400 mg/dl.

■ Criterios de exclusión (más relevantes)

- Infarto de miocardio o ictus en las 4 semanas previas.
- Clase funcional de la NYHA III o IV o fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 30%.
- Historia de ictus hemorrágico.
- Taquicardia ventricular no controlada o recurrente.
- Cirugía cardíaca programada dentro de los 3 meses desde la aleatorización.
- Hipertensión no controlada.
- Uso de inhibidores de CETP (proteína transferidora de ésteres de colesterol), mipomersen o lopitamida en los 12 meses previos
- Uso previo de inhibidores de PCSK9 diferentes de evolocumab o uso de evolocumab en las 12 semanas previas.
- Hiper- o hipotiroidismo no tratados o inadecuadamente controlados.
- Insuficiencia renal grave (FGe [filtrado glomerular estimado] < 20 ml/min/1,73 m²) en el cribado.

■ Intervención

Los pacientes se aleatorizaron a evolocumab a dosis de 140 mg cada 2 semanas o 420 mg al mes por vía subcutánea (según elección del paciente), frente a placebo.

■ Variables de resultado

La variable principal del estudio fue un compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, ictus, hospitalización por angina inestable o revascularización coronaria. La variable secundaria clave fue un com-

puesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus. Otras variables secundarias consideradas fueron: los componentes individuales del evento secundario clave; la muerte por cualquier causa; el evento compuesto de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca; la revascularización coronaria, y el ictus isquémico o accidente isquémico transitorio (AIT). Además, se analizó el evento compuesto del Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration (CTTC) de eventos coronarios mayores (muerte coronaria o infarto de miocardio no fatal), ictus o revascularización coronaria, así como subgrupos que incluyeron el compuesto de muerte coronaria, infarto de miocardio no fatal, ictus isquémico o revascularización coronaria urgente; el evento compuesto muerte coronaria, infarto de miocardio no fatal o ictus, y el evento compuesto de infarto de miocardio fatal y no fatal o ictus. La seguridad se evaluó mediante la recogida de efectos adversos de especial interés incluyendo: musculares, cataratas, del sitio de inyección, alérgicos o neurocognitivos, así como datos analíticos del laboratorio centralizado: cLDL y otros parámetros lipídicos (a los que los investigadores y pacientes estaban ciegos), análisis de funcionalismo hepático, creatinfosfocinasa, glucemia en ayunas, HbA1c (hemoglobina glucosilada) y anticuerpos antievolocumab.

■ Tamaño muestral



El cálculo del tamaño muestral se basó en la variable secundaria clave. Se estimó que se precisarían 1.630 eventos para conseguir una potencia estadística del 90%

para detectar una reducción relativa del riesgo del 15% con evolocumab.

■ Estadística

El análisis de eficacia primario se basó en el tiempo hasta la primera aparición de cualquier elemento de la variable principal. Si la probabilidad de esta variable era significativamente menor en el grupo evolocumab ($p < 0,05$), de forma jerárquica se analizarían la variable secundaria clave y después la muerte cardiovascular para un valor de significación $< 0,05$. Todos los análisis de eficacia se realizaron por intención de tratar. Los análisis de seguridad incluyeron a todos los pacientes que fueron aleatorizados y recibieron una dosis del agente de estudio. Para los análisis de riesgo relativo y valores de p para análisis del tiempo hasta el evento se utilizaron los análisis de Cox y *log-rank-test*, respectivamente.

■ Promoción

El estudio FOURIER fue financiado por el laboratorio Amgen, que proporcionó la medicación y se encargó de la recogida de datos. Un comité independiente, cuyos miembros desconocían la asignación y valores de colesterol, realizó la adjudicación de eventos clínicos y de nuevos casos de diabetes. El comité independiente, liderado por el TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) Study Group, se encargó de los análisis de datos y de los resultados obtenidos, independientemente del patrocinador, así como de la redacción del manuscrito para su publicación.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de la población

Se incluyeron en total 27.564 pacientes aleatorizados a evolocumab (13.784 pacientes) o placebo (13.780). La edad media era de 63 años, el 24,6% mujeres, el 81,1% tenía historia de infarto de miocardio, el 19,4%, de ictus no hemorrágico previo y el 13,2%, enfermedad vascular periférica. Un 69,3% recibía estatinas de alta intensidad y un 30,4%, estatinas de moderada intensidad. Un 5,2% recibía ezetimiba. La proporción de pacientes que recibían tratamientos de prevención secundaria era alta: el 92,3%, antiagregantes, el 75,6%, bloqueadores beta y el 78,2%, IECA (inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina) o ARA II (antagonista del receptor de la angiotensina II), un antialdosterónico o ambos. Los valores basales de cLDL fueron idénticos en ambos grupos.

Cambios en los valores de colesterol y otros parámetros lipídicos

Los valores de cLDL en los pacientes aleatorizados a evolocumab se redujeron desde una mediana de 92 a 30 mg/dl a las 48 semanas, una reducción del 59%, que se mantuvo en el tiempo. El cLDL se redujo a ≤ 70 , ≤ 40 y ≤ 25 mg/dl en el 87, 67 y 42% de los pacientes, respectivamente; frente al 18, 0,5 y 0,1%, respectivamente, del grupo tratado con placebo. También se observó mejoría de otros parámetros lipídicos (todos $p < 0,001$): colesterol no-HDL (el -51,2 frente al 0,4%), lipoproteína(a) (el -26,9 frente al 0%), Apo B (el -46 frente al 2,7%), cHDL (el 8,4 frente al 0,3%), colesterol total (el -35,5 frente al 0%), Apo A1 (el 6,5 frente al 2,0%) y triglicéridos (el -18,2 frente al 0,7%).

Resultados de las variables principal y secundaria clave

Al finalizar el período de seguimiento se observó una reducción relativa del riesgo del 15% de la variable principal con evolocumab, superando el 20% en la variable secundaria clave (muerte cardiovascular, infarto de miocardio o infarto cerebral), ambas significativas (tabla 1). Las curvas se separaron a lo largo del tiempo y los beneficios fueron consistentes en los diferentes subgrupos principales y para los diferentes cuartiles de cLDL basal.

Tabla 1. Eventos primarios y secundarios

| Evento | Evolocumab (n = 13.784) | Placebo (n = 13.780) | HR (IC del 95%) | |
|---|----------------------------|-------------------------|--------------------|---------|
| Evento primario | 1.344 (9,8%) | 1.563 (11,3%) | 0,85 (0,79-0,92) | < 0,001 |
| Evento clave secundario | 816 (5,9%) | 1.013 (7,4%) | 0,80 (0,73-0,88) | < 0,001 |
| Otros eventos | | | | |
| Muerte CV | 251 (1,8%) | 240 (1,7%) | 1,05 (0,88-1,25) | 0,62 |
| Por IM | 25 (0,18%) | 30 (0,22%) | 0,84 (0,49-1,42) | |
| Por ictus | 31 (0,22%) | 33(0,24%) | 0,94 (0,58-1,54) | |
| Otra causa CV | 195 (1,4%) | 177 (1,3%) | 1,10 (0,90-1,35) | |
| Mortalidad total | 444 (3,2%) | 426 (3,1%) | 1,04 (0,91-1,19) | 0,54 |
| IM | 468 (3,4%) | 639 (4,6%) | 0,73 (0,65-0,82) | < 0,001 |
| Hospitalización por angina inestable | 236 (1,7%) | 239 (1,7%) | 0,99 (0,82-1,18) | 0,89 |
| Ictus | 207 (1,5%) | 262 (1,9%) | 0,79 (0,66-0,95) | < 0,01 |
| Isquémico | 171 (1,2%) | 226 (1,6%) | 0,75 (0,62-0,92) | |
| Hemorrágico | 29 (0,21%) | 25 (0,18%) | 1,16 (0,68-1,98) | |
| Desconocido | 13 (0,09%) | 14 (0,1%) | 0,93 (0,44-1,97) | |
| Revascularización coronaria | 759 (5,5%) | 965 (7,0%) | 0,78 (0,71-0,86) | < 0,001 |
| Urgente | 403 (2,9%) | 547 (4,0%) | 0,73 (0,64-0,83) | |
| Electiva | 420 (3,0%) | 504 (3,7%) | 0,83 (0,73-0,95) | |
| Muerte CV o hospitalización por agudización de insuficiencia cardíaca | 402 (2,9%) | 408 (3,0%) | 0,98 (0,86-1,13) | 0,82 |
| Ictus isquémico o AIT | 229 (1,7%) | 295 (2,1%) | 0,77 (0,65-0,92) | 0,003 |
| Evento compuesto CTTC | 1271 (9,2%) | 1512 (11,0%) | 0,83 (0,77-0,9) | < 0,001 |

AIT: accidente isquémico transitorio; CTTC: Colesterol Treatment Trialists' Collaboration; CV: cardiovascular; IC: intervalo de confianza; HR: *hazard ratio*; IM: infarto de miocardio.

Dada la naturaleza jerárquica del análisis estadístico, los valores de p del objetivo primario y del objetivo secundario clave se consideran significativos, mientras que los otros valores de p deben considerarse exploratorios.

Resultados de las variables secundarias

Los beneficios de evolocumab se objetivaron en eventos no fatales con una reducción de riesgo absoluta de ictus del 0,4%, de infarto de miocardio del 1,2% o de revascularización del 1,5%. No hubo diferencias ni en mortalidad cardiovascular ni en mortalidad total entre los 2 grupos (tabla 1).

Efectos secundarios

No se observaron diferencias en las tasas de efectos adversos (totales, graves, atribuidos al fármaco o que llevaron a la retirada del fármaco de estudio) entre ambos grupos. Las tasas de eventos adversos musculares, cataratas, alteraciones neurocognitivas o ictus hemorrágico no difirieron entre ambos grupos. Las reacciones en el sitio de inyección, aunque raras, fueron más frecuentes en el grupo de evolocumab (el 2,1 frente al 1,6%), la mayoría se clasificaron como leves. Solo un 0,1% de los pacientes de cada grupo abandonaron la medicación por reacción en el sitio de inyección. Las tasas de reacciones alérgicas fueron similares en ambos grupos (el 3,1 frente al 2,9%). No se evidenciaron anticuerpos neutralizantes en los pacientes que recibieron evolocumab.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La inhibición de PCSK9 con evolocumab en un contexto de terapia con estatinas redujo los valores de cLDL a una mediana de 30 mg/dl y redujo el riesgo de eventos cardiovasculares. Estos resultados muestran que los pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica se benefician de la reducción de los valores de cLDL por debajo de los objetivos actuales.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El estudio FOURIER¹ demostró una reducción marcada, en línea con estudios previos, de los valores de cLDL con evolocumab en pacientes tratados con estatinas y con enfermedad cardiovascular establecida. Ello se tradujo en una reducción de eventos cardiovasculares en pacientes con concentraciones basales medias de cLDL de 92 mg/dl y que recibían otros fármacos para prevención secundaria en un alto porcentaje de casos. Este escenario se aleja de la realidad clínica, por lo que los beneficios de evolocumab en práctica clínica real podrían ser incluso superiores, especialmente tras periodos de tratamiento más prolongados. Como era esperable, el descenso de riesgo fue aumentando durante el seguimiento, y fue proporcional a la reducción de los valores de cLDL según el CTTC². Estos resultados reafirman la teoría lipídica como causa de enfermedad cardiovascular, y posicionan al cLDL (independientemente del fármaco usado en su reducción) como marcador de riesgo cardiovascular en contraposición a la política de “*treat-to-risk*” de algunas guías³. En este sentido, el estudio GLAGOV demostró una reducción del volumen de la placa aterosclerótica coronaria con evolocumab, incluso cuando los valores de cLDL basal eran inferiores a 70 mg/dl⁴.

Respecto a la seguridad, no se apreció ninguna señal de preocupación durante el seguimiento, ni un mayor riesgo de hiperglucemia, diabetes de novo, cataratas, ictus hemorrágico, afectación osteomuscular o neurocognitiva. Este último aspecto se confirmó en el estudio EBBINGHAUS⁵, que no objetivó ningún signo de alteración neurocognitiva con evolocumab tras evaluar 4 medidas de funcionamiento cognitivo, un cuestionario de cognición cumplimentado por el paciente e informes de los investigadores, incluso en pacientes con valores de cLDL muy bajos, aunque ello deberá confirmarse en estudios a largo plazo. Otro aspecto relevante fue la baja antigenicidad de evolocumab, ya que no se registró un aumento de reacciones alérgicas ni la aparición de anticuerpos neutralizantes, a diferencia de lo observado con bocozizumab, un anticuerpo humanizado (evolocumab es totalmente humano), que perdía eficacia hipolipemiente con el tiempo por aparición de anticuerpos neutralizantes, lo que ha llevado al laboratorio a suspender el programa de su desarrollo⁶.

El impacto clínico de evolocumab se produjo a expensas de una reducción de eventos no fatales, como el riesgo de infarto de miocardio o de ictus, sin beneficio sobre la mortalidad cardiovascular, ni la mortalidad total. La ausencia de beneficio en la mortalidad puede ser atribuible al escaso tiempo de seguimiento, ya que los beneficios de la reducción de cLDL se apreciarían con el tiempo, como han demostrado estudios previos con otros hipolipemiantes, así como al valor basal de cLDL y a la alta protección cardiovascular de los pacientes incluidos. Respecto al coste-eficacia, el estudio sitúa su NNT (número necesario para tratar), basado en la reducción absoluta de riesgo, en 74 para prevenir un evento cardiovascular y, por tanto, al precio actual, su coste es elevado. Los subanálisis posteriores para identificar qué subgrupos de pacientes pueden beneficiarse más, los estudios de coste-efectividad en marcha y el estudio ODISSEY Outcomes con alirocumab en una población diferente ayudarán a clarificar estos aspectos.

El tratamiento con evolocumab redujo significativamente los valores de Lp(a), un reconocido y emergente factor de riesgo cardiovascular⁷, para el que hasta ahora no había tratamiento. El posible beneficio adicional de su reducción será motivo de análisis futuros.

Finalmente, no hay todavía subanálisis sobre su posible beneficio en pacientes renales, y los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada o terminal fueron excluidos en este estudio.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

El tratamiento con evolocumab añadido al tratamiento con estatinas en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida reduce los valores de cLDL en un 59% con un buen perfil de seguridad, y ello se asocia con una reducción del riesgo cardiovascular. Estos resultados refuerzan la hipótesis lipídica del colesterol con una nueva estrategia farmacológica y muestran que los pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica pueden obtener beneficio de la reducción de los valores de cLDL por debajo de los objetivos actuales.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Inhibidores de PCSK9 y morbimortalidad cardiovascular

Subespecialidad: Riesgo cardiovascular

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Mortalidad cardiovascular. Infarto de miocardio. Ictus. Revascularización coronaria. Prevención secundaria. Inhibidores de PCSK9. Estatinas. cLDL. Lipoproteína(a)

NIVEL DE EVIDENCIA: Alto

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Fuerte

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sabatine M, Giugliano R, Keech A, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713-22.
2. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38:2459-72.
3. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S1-45.
4. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, Ballantyne CM, Cho L, Kastelein JJ, et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316:2373-84.
5. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, Kurtz C, Im K, Kanevsky E, et al; EBBINGHAUS Investigators. Cognitive Function in a Randomized Trial of Evolocumab. *N Engl J Med*. 2017;377:633-43.
6. Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, Brunell R, Curto M, Civeira F, et al; SPIRE Cardiovascular Outcome Investigators. Cardiovascular Efficacy and Safety of Bococizumab in High-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2017;376:1527-39.
7. Gencer B, Kronenberg F, Stroes ES, Mach F. Lipoprotein(a): the revenant. *Eur Heart J*. 2017;38:1553-60.