

ASOFARMA Journal Club



Análisis crítico
de la Evidencia

Dr Fernando Botto, MSc

Objetivos *Journal Club*

- Revisar juntos un artículo de investigación con información médica relevante
- Revisar los **aspectos metodológicos** evaluando la calidad o validez interna
- Discutir los resultados y su aplicación clínica o validez externa





ORIGINAL ARTICLE

Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease

Marc S. Sabatine, M.D., M.P.H., Robert P. Giugliano, M.D., Anthony C. Keech, M.D.,
Narimon Honarpour, M.D., Ph.D., Stephen D. Wiviott, M.D., Sabina A. Murphy, M.P.H.,
Julia F. Kuder, M.A., Huei Wang, Ph.D., Thomas Liu, Ph.D., Scott M. Wasserman, M.D.,
Peter S. Sever, Ph.D., F.R.C.P., and Terje R. Pedersen, M.D.,
for the FOURIER Steering Committee and Investigators*

NEJM, Marzo 2017

Estudio FOURIER

• INTRODUCCION

- Análisis de la evidencia existente
 - LDL como determinante de riesgo de la población
 - Target de LDL 70 mg/dL o menos?
 - Data clínica exploratoria con Inh PCSK9 bajando LDL aún más
 - Evolocumab
- **PREGUNTA** de la investigación / problema / objetivos
 - *Determina la arquitectura de la investigación, estrategia y la metodología*



La Pregunta de la investigación



PICOT

Population, Intervention, Control, Outcomes, Time

FOURIER Trial

“En pacientes con manifestaciones clínicas de Enf CV aterosclerótica medicados con estatinas en moderada o alta intensidad, puede el Evolocumab, comparado con placebo, reducir los eventos CV mayores en el seguimiento alejado ?”

DISEÑO: aleatorizado, controlado con placebo, internacional, multicéntrico, triple ciego

Inferencia estadística

Magnitud del efecto - moderado

- RR 0.80 o reducción del 20% del riesgo
- *Mortalidad del 10% baja a 8%*

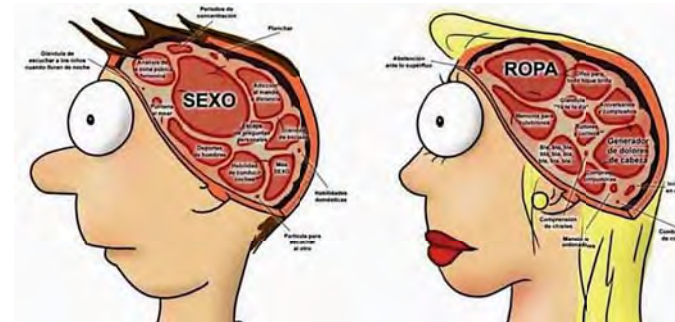
↑ Riesgo basal
↑ Adherencia
Optimizar Trat
↑ Detección eventos

$$\frac{\text{Señal}}{\text{Ruido}} \times \sqrt{n} = \text{Probabilidad (ó IC 95\%)}$$

- **Error por chance o azar (random error)**
- Tamaño de la muestra adecuado, grande
- **Error sistemático o bias**
- Diseño metodológico adecuado

Reducir fuentes de variabilidad

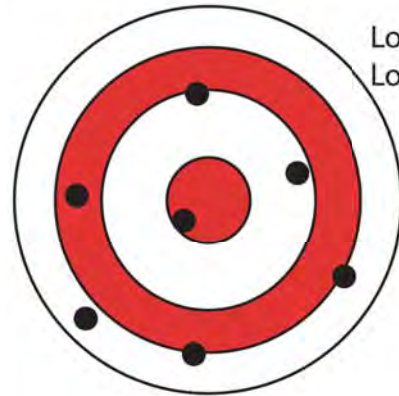
Métodos



- Reducir el **ERROR SISTEMÁTICO (BIAS)**
 - » Diseño e implementación
- Reducir el **ERROR ALEATORIO (CHANCE O AZAR)**
 - » Tamaño de la muestra



Precisión y exactitud



Low accuracy
Low precision



Low accuracy
High precision



High accuracy
Low precision



High accuracy
High precision

Precisión: grado por el cual el resultado se aproxima al mismo valor c/ vez que se mide

Exactitud: grado por el cual el resultado representa lo que realmente tiene que representar

Precisión y exactitud

	Precisión	Exactitud
Definición	Grado por el cual el resultado se aproxima al mismo valor cada vez que se mide	Grado por el cual el resultado representa lo que realmente tiene que representar
Evaluación	Corr. Intra e Inter-observ. - Concordancia %, Kappa, - Coef. de variabilidad	Comparación con referencia estandar
Importancia	Aumenta Poder estadístico	Aumenta Validez de las conclusiones
Generados por	Error aleatorio (chance Δ) - Observador - Sujeto - Instrumento	Error sistemático (bias) - Observador - Sujeto - Instrumento

La POBLACION del estudio

Especificación

- **Criterios de Inclusión** (según la Pregunta)

- Caract. demográficas Edad, sexo
- Caract. clínicas Pregunta
- Caract. temporales y geográficas Trade-off

Permitir generalización de conclusiones

Suficiente chance de eventos...adecuado poder

- **Criterios de Exclusión**

- Evitar pérdidas en seguimiento o abandono
- Adherencia
- Seguridad: evitar alto riesgo de efectos adversos
- Incapacidad de proveer buena información

Muestreo

- **Estrategia para seleccionar sujetos:** fácil y que logre representatividad

La POBLACION

Criterios de Inclusión



- 1. **Age:** 40 to 85 years old
- 2. **Clinical Atherosclerotic CV disease:** IAM, ACV no Hem, EVP
- 3. **Risk** (≥ 1 mayor o ≥ 2 menores):
 - Mayores: DBT, ≥ 65 a, tabaquismo, MI o ACV < 6 m, IAM o ACV o EVP si crit ingreso fue otro
 - Menores: Revasc coronaria, HDL < 40 H o < 50 M, CRP > 2 , LDL > 130 o no-HDL > 160 , Sme metabolico
- 4. **LDL > 70 o no-HDL > 100** bajo trat con **ESTATINAS** (alta o moderada intensidad = ATORVA ≥ 20 mg o equivalente)



La POBLACION del estudio

Criterios de Exclusión



- IAM o ACV < 4 meses
- CF 3-4 o Fey <30%
- Enf renal severa, Enf hepática severa
- Revasc coro planeada <3 meses
- Hipo o hipertiroidismo no/mal tratado
- Chance de embarazo
- CK x 5
- ...



El DISEÑO de la Investigación

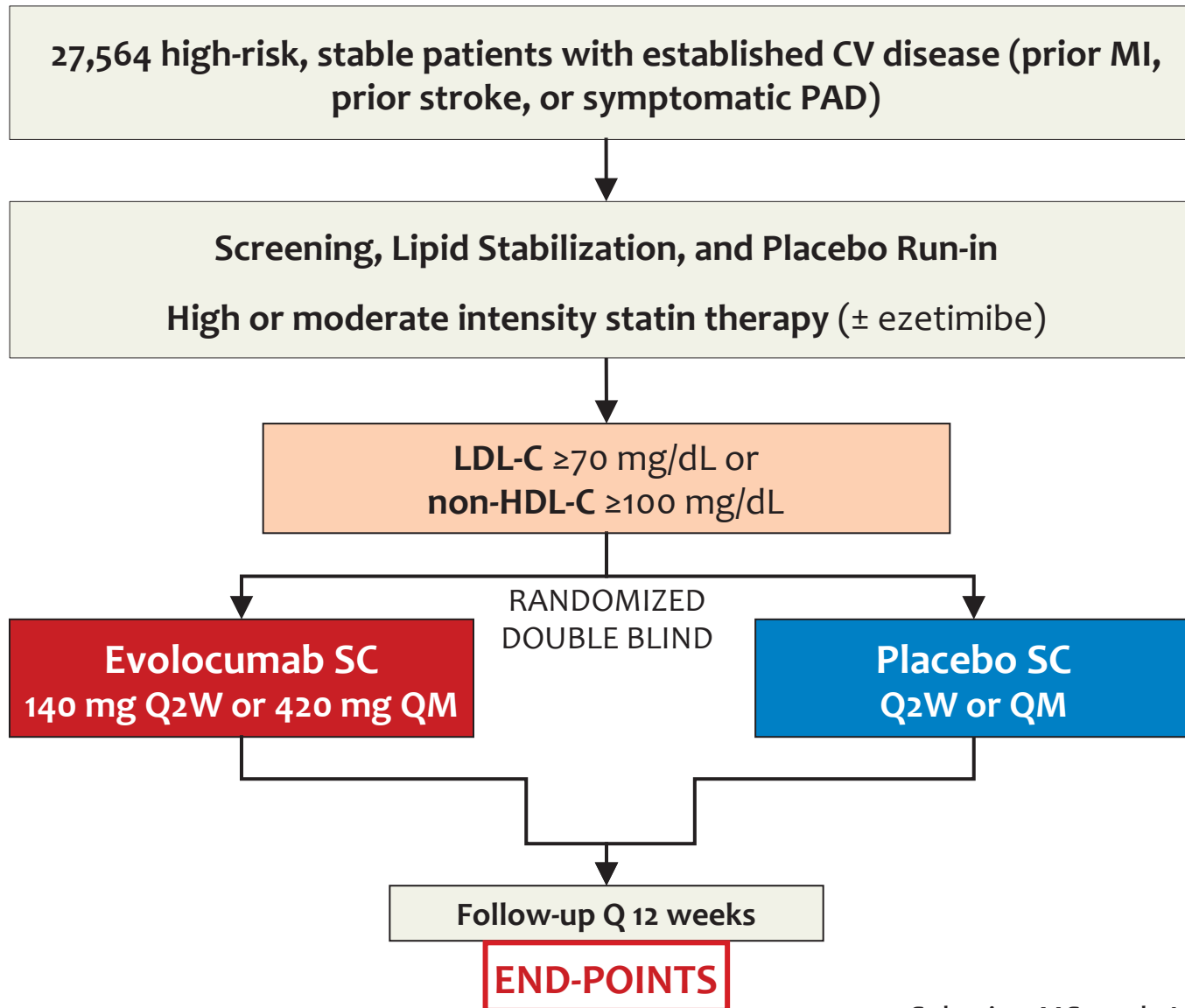


Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristics	Evolocumab (N=13,784)	Placebo (N=13,780)
Age — yr	62.5±9.1	62.5±8.9
Male sex — no. (%)	10,397 (75.4)	10,398 (75.5)
White race — no. (%) [†]	11,748 (85.2)	11,710 (85.0)
Weight — kg	85.0±17.3	85.5±17.4
Region		
North America	2,287 (16.6)	2,284 (16.6)
Europe	8,666 (62.9)	8,669 (62.9)
Latin America	913 (6.6)	910 (6.6)
Asia Pacific and South Africa	1,918 (13.9)	1,917 (13.9)
Type of atherosclerosis [‡]		
Myocardial infarction — no. (%)	11,145 (80.9)	11,206 (81.3)
Median time from most recent previous myocardial infarction (IQR) — yr	3.4 (1.0–7.4)	3.3 (0.9–7.7)
Nonhemorrhagic stroke	2686 (19.5)	2651 (19.2)
Median time from most recent previous stroke (IQR) — yr	3.2 (1.1–7.1)	3.3 (1.1–7.3)
Peripheral artery disease — no. (%)	1,858 (13.5)	1,784 (12.9)
Cardiovascular risk factors		
Hypertension — no./total no. (%)	11,045/13,784 (80.1)	11,039/13,779 (80.1)
Diabetes mellitus — no. (%)	5,054 (36.7)	5,027 (36.5)
Current cigarette use — no./total no. (%)	3854/13,783 (28.0)	3923/13,779 (28.5)
Statin use — no. (%) [§]		
High intensity	9,585 (69.5)	9,518 (69.1)
Moderate intensity	4,161 (30.2)	4,231 (30.7)
Low intensity, unknown intensity, or no data	38 (0.3)	31 (0.2)
Ezetimibe — no. (%)	726 (5.3)	714 (5.2)
Other cardiovascular medications — no./total no. (%)		
Aspirin, P2Y ₁₂ inhibitor, or both	12,766/13,772 (92.7)	12,666/13,767 (92.0)
Beta-blocker	10,441/13,772 (75.8)	10,374/13,767 (75.4)
ACE inhibitor or ARB, aldosterone antagonist, or both	10,803/13,772 (78.4)	10,730/13,767 (77.9)
Median lipid measures (IQR)		
LDL cholesterol — mg/dl	92 (80–109)	92 (80–109)
Total cholesterol — mg/dl	168 (151–188)	168 (151–189)
HDL cholesterol — mg/dl	44 (37–53)	44 (37–53)
Triglycerides — mg/dl	134 (101–183)	133 (99–181)
Lipoprotein(a) — nmol/liter	37 (13–166)	37 (13–164)

Tabla 1

Población

Artículos sobre Tratamiento

1- Que tan importante es el riesgo de Bias?

- a. Hubo balance pronóstico al inicio del estudio entre la intervención y el control?
- b. El balance pronóstico se mantuvo a lo largo del estudio?
- c. El balance pronóstico se mantuvo al final del estudio?

2- Cuáles son los Resultados?

- Que magnitud tuvo el efecto del tratamiento?
- Qué grado de precisión tuvo la estimación del efecto del tratamiento?

3- Cómo puedo aplicar estos resultados al cuidado de MI paciente?

Artículos sobre Tratamiento

1- Que tan importante es el riesgo de Bias?

a. Hubo balance pronóstico al inicio del estudio entre la intervención y el control?

- Los ptes fueron randomizados?
- Fue oculta la randomización? (“concealed”)
 - Pts mas enfermos a determinada rama. Bias
 - Estrategia: randomización remota.
- Los ptes de los grupos eran similares en cuanto a factores pronósticos?
 - Confundidores conocidos y NO CONOCIDOS !
 - Disbalance por “mala suerte” ? A menor tamaño muestral mayor probabilidad
 - Tabla 1 en ECR vs Observacionales, valor P

b. El balance pronóstico se mantuvo a lo largo del estudio?

- Fue ciego el estudio? (pacientes, investigadores y adjudicadores)

1- Qué tan importante es el riesgo de Bias?

a. Hubo balance pronóstico al inicio del estudio entre la intervención y el control?

- Los ptes fueron randomizados?
- Fue oculta la randomización? (“concealed”)
- Los ptes de los grupos eran similares en cuanto a factores pronósticos?

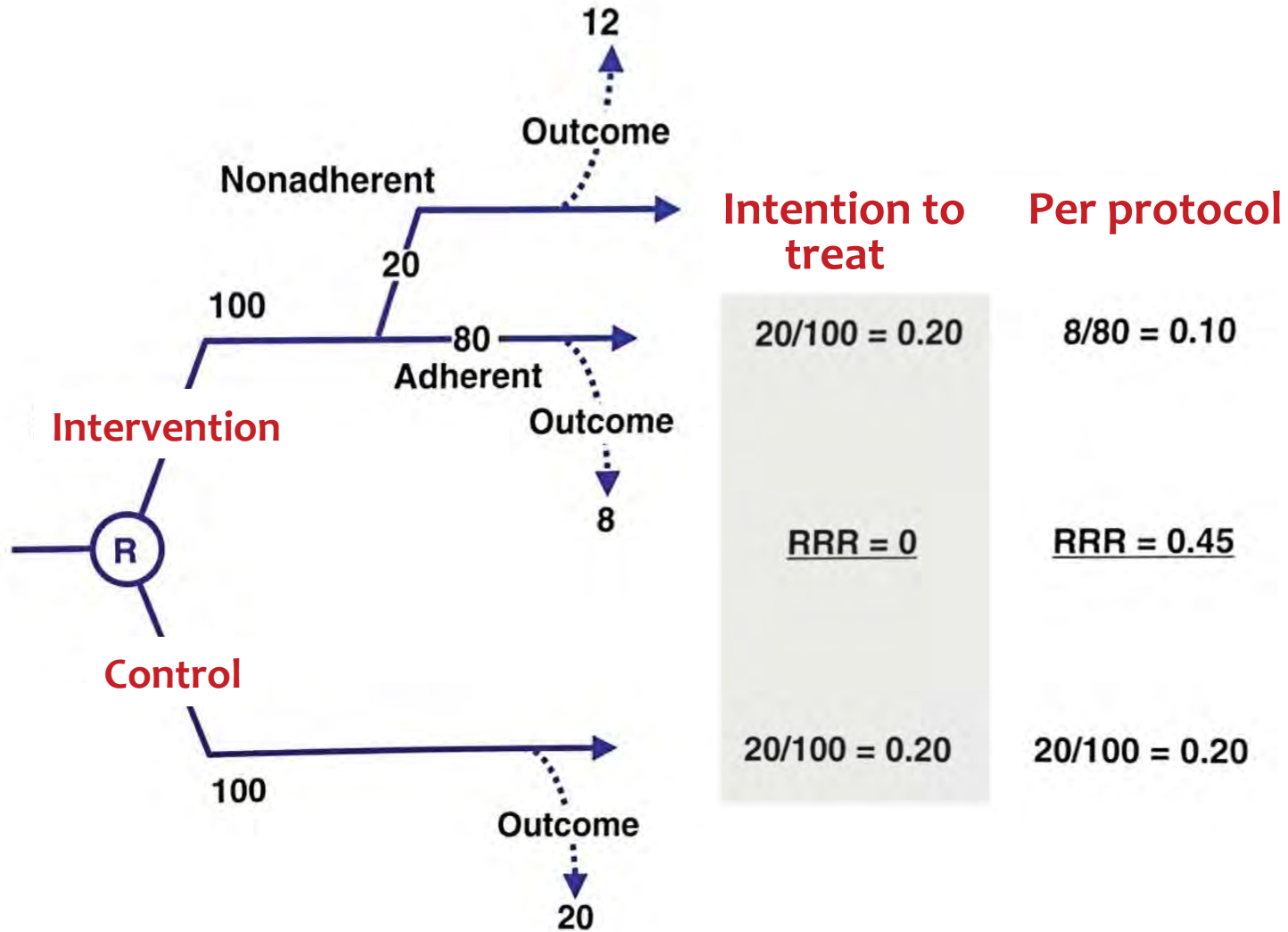
b. El balance pronóstico se mantuvo a lo largo del estudio?

- Fue ciego el estudio? (pacientes, investigadores y adjudicadores)

c. El balance pronóstico se mantuvo al final del estudio?

- El seguimiento fue completo?
 - Perdidos tienen diferente pronóstico (mejor o peor). ↑ bias
 - Peor escenario?
- Se analizaron los ptes en los grupos en los cuales fueron randomizados? (ITT, intention to treat)
- Fue el estudio detenido precozmente?

El principio de Intención de Tratar (ITT)



1- Qué tan importante es el riesgo de Bias?

a. Hubo balance pronóstico al inicio del estudio entre la intervención y el control?

- Los ptes fueron randomizados?
- Fue oculta la randomización? (“concealed”)
- Los ptes de los grupos eran similares en cuanto a factores pronósticos?

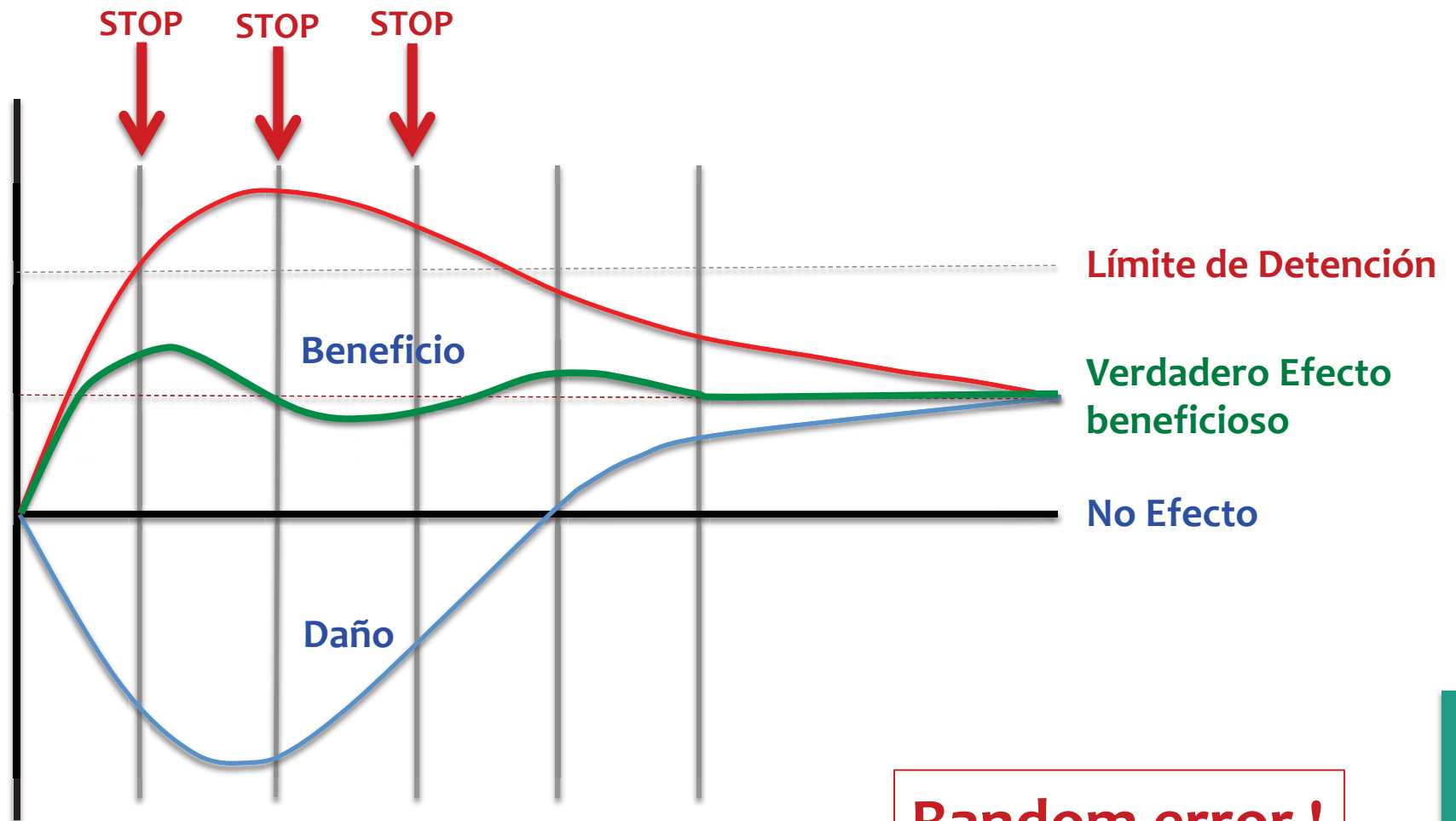
b. El balance pronóstico se mantuvo a lo largo del estudio?

- Fue ciego el estudio? (pacientes, investigadores y adjudicadores)

c. El balance pronóstico se mantuvo al final del estudio?

- El seguimiento fue completo?
 - Perdidos tienen diferente pronóstico (mejor o peor). ↑ bias
 - Peor escenario?
- Se analizaron los ptes en los grupos en los cuales fueron randomizados? (ITT, intention to treat)
- Fue el estudio detenido precozmente?

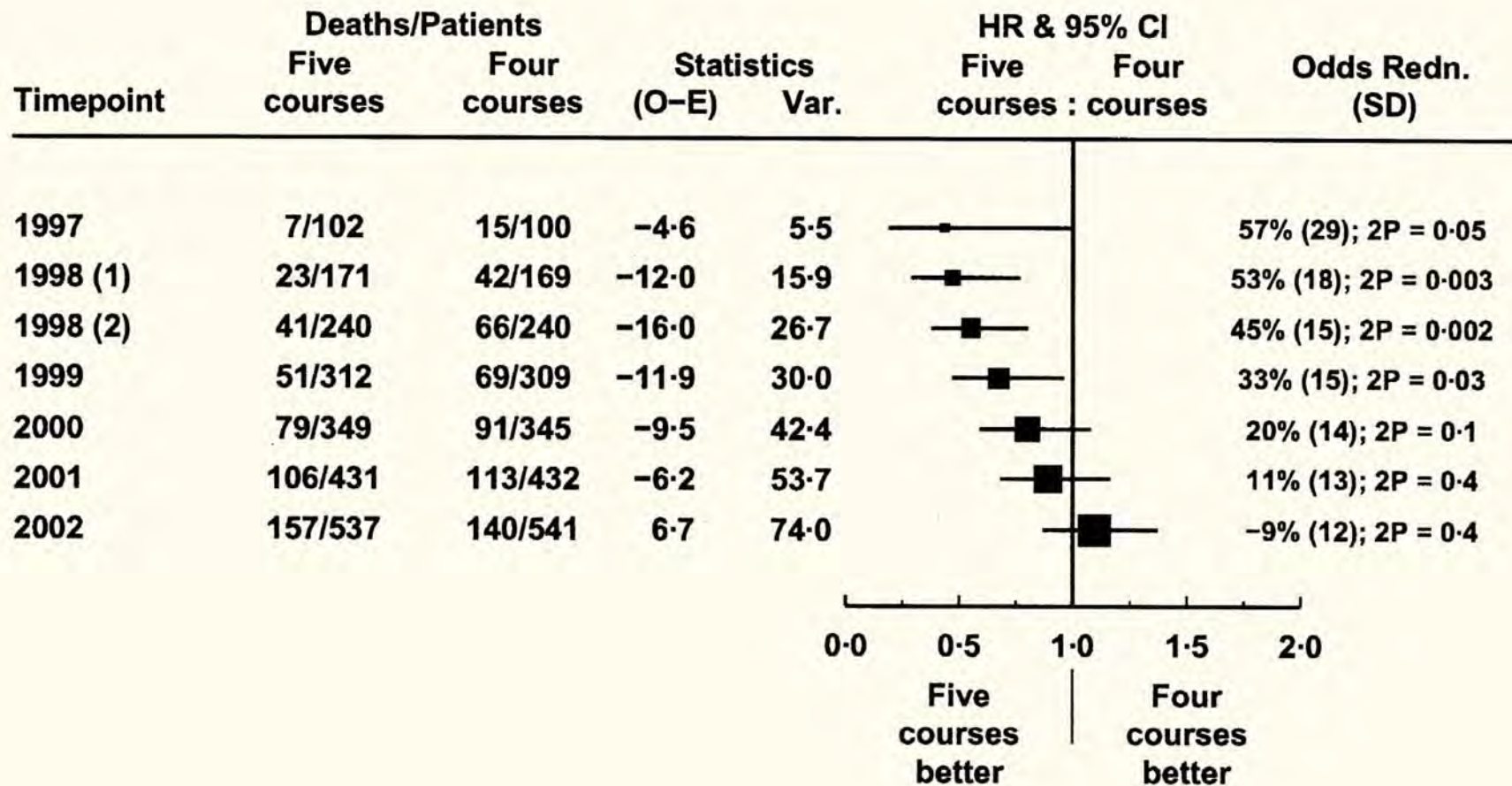
Detención precoz por beneficio



Random error !

Detención precoz por beneficio

ECR: n= 1078 pts con Leucemia Mieloide Aguda, 4 vs 5 cursos de quimioterapia

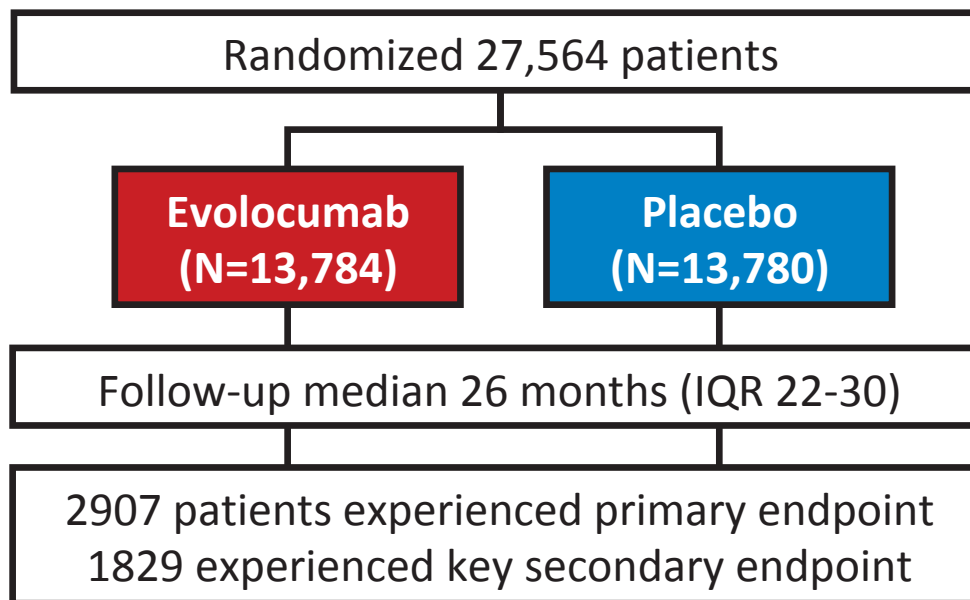


Tamaño de la muestra

- Basado en **PF secundario** (MCV + IAM + ACV)
- 2 % eventos x año en Trat estándar, x 43 meses de seguimiento
- 10% no compliance x año
- Reducción de riesgo del 15% (HR 0.85)
- 1.630 eventos, n= 27.500
- Poder 90%
- Alfa 2 colas, 0,05



Follow-up



Premature perm. drug discontinuation	5.6%/yr	5.8%/yr	12.5 %
Withdrew consent	0.29%/yr	0.35%/yr	0.7 %
Lost to follow-up	5 patients	13 patients	<0.1 %

Ascertainment for primary endpoint was complete for 99.5% of potential patient-years of follow up

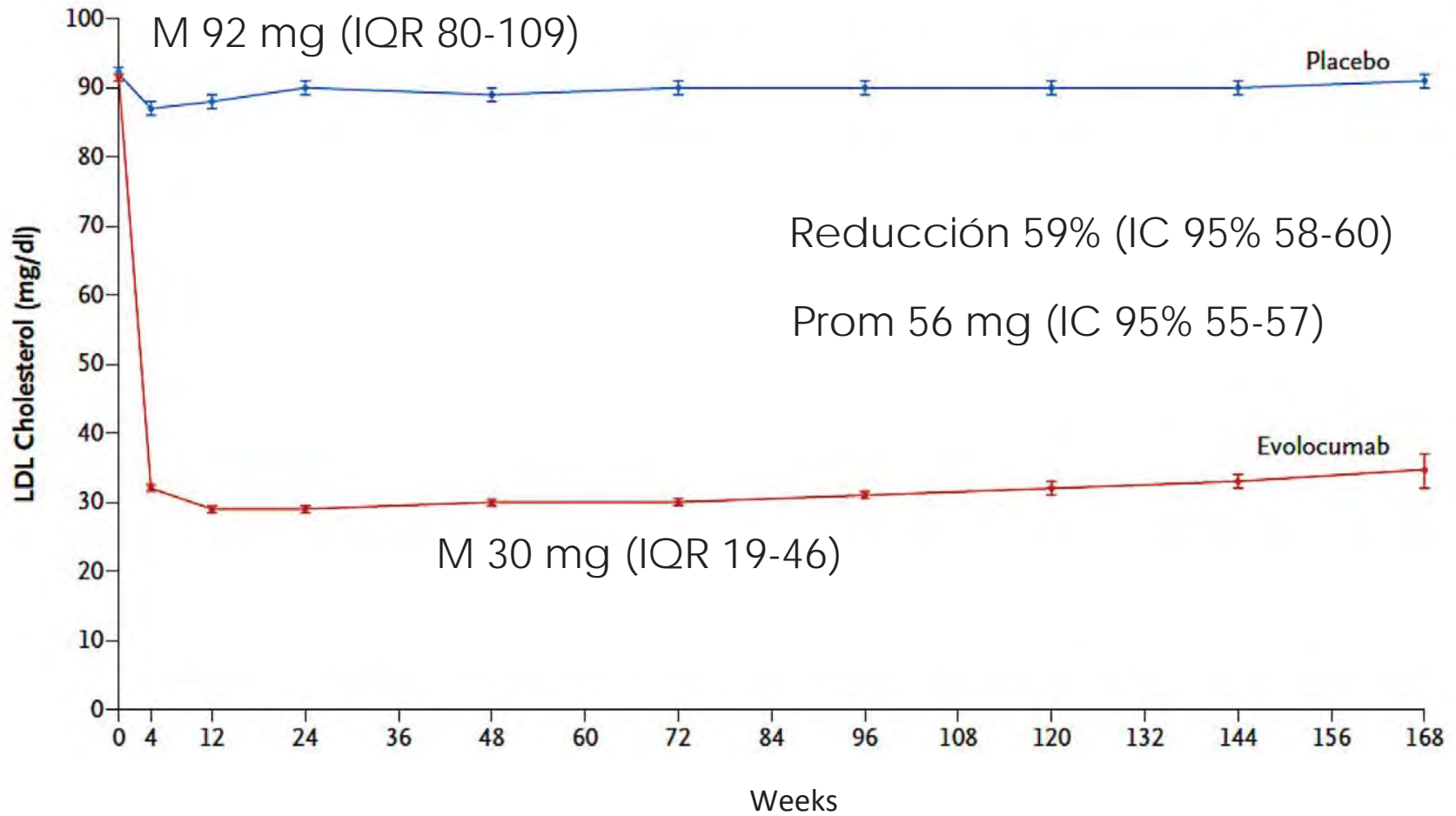
Detalles del tratamiento y análisis

- Aleatorizados 27.564 pts
 - (13.784 Evol y 13780 plac)
- 27.525 recibieron 1 o más dosis del trat
- Discontinuación prematura 12,5 %
- Retiro de consentimiento 0.7 %
- Pérdida en seguimiento <0.1 %
- Análisis del PF primario 99.5 %
- Mediana seguimiento 26 meses (IQR 22-30)

RESULTADOS



Evolución del LDL



Podríamos considerar esta data suficiente y considerar el ensayo POSITIVO?
(PF subrogante o intermedio)

Elementos CLAVE de los métodos

- Determinación del **Punto Final Primario**
 - Clínicos
 - Simples
 - Compuestos: evaluar componentes
 - Subrogantes (intermedios)
- Definiciones de los puntos finales

Puntos Finales Combinados *(necesidad?)*

- Los componentes tienen importancia similar para el pte?
 - IAM, ACV y Muerte
- Los componentes ocurrieron con una frecuencia similar?
 - IAM, ACV y Muerte vs IAM, ACV, Muerte y Reinternación

End point	Invasive (n=153)	Medical (n=148)	% Risk difference (95% CI)	Hazard ratio (95% CI)
Composite end point*	39 (25.5%)	95 (64.2%)	38.7 (27.9% to 48.5%)	0.31 (0.21 to 0.45)
Death	17	12	-3.0% (-9.9% to 3.8%)	1.51 (0.72 to 3.16)
Non-fatal myocardial infarction†	14	20		0.75 (0.36 to 1.55)
Admission for acute coronary syndrome†	28	106		0.19 (0.12 to 0.30)

*Mortality, non-fatal myocardial infarction, and hospital admission for acute coronary syndrome.

†The authors report number of events rather than patients.

Puntos Finales

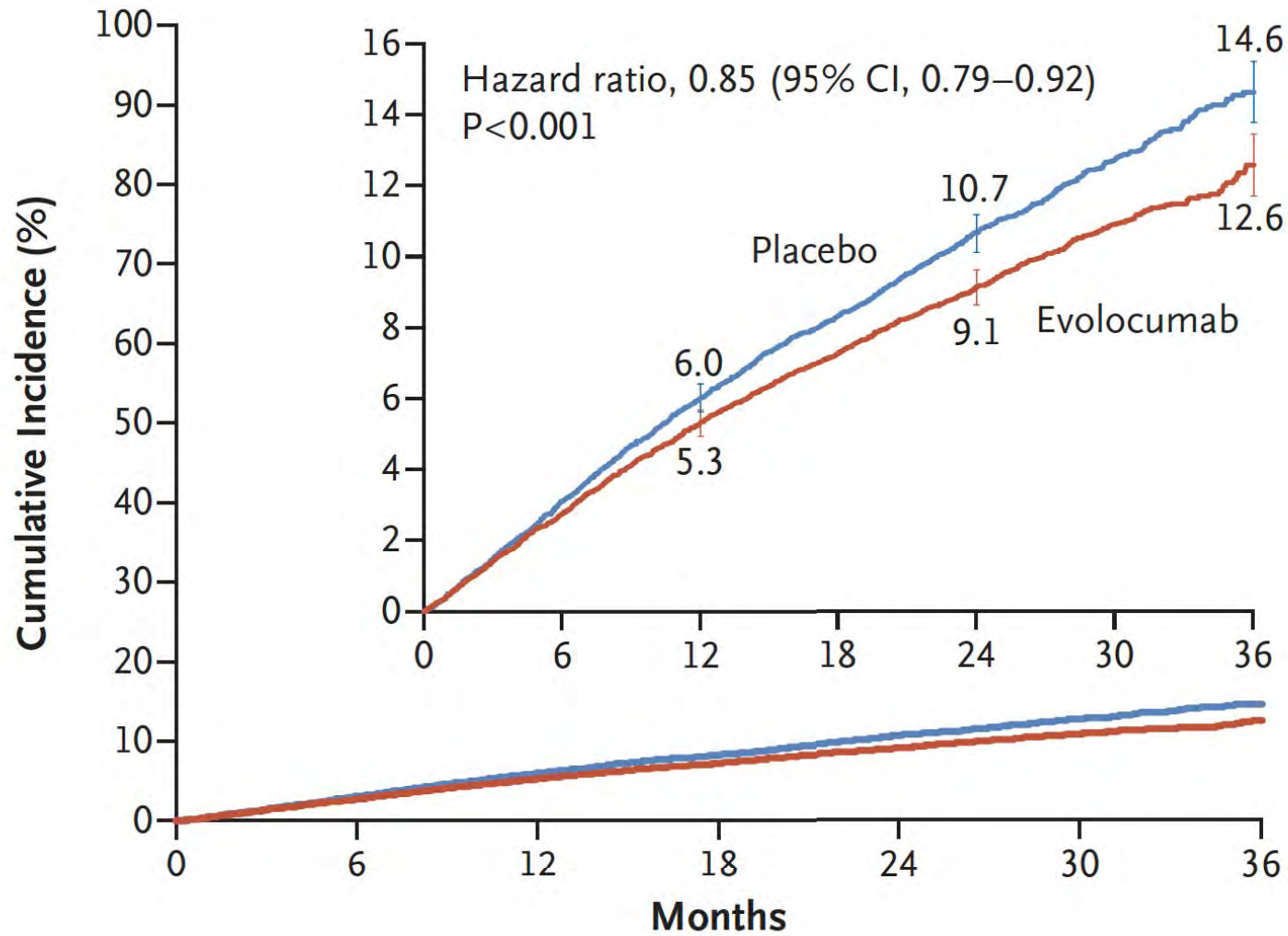
- **PF Primario de Eficacia (compuesto)**
 - Muerte CV + IAM + ACV + reinternación x AI + revascularización coronaria
- **PF Secundarios (compuestos)**
 - Muerte CV + IAM + ACV
- **Otros**
- **PF de Seguridad:**
 - Eventos adversos: musc, cataratas, sitio inyec, alergia, neurocognitivos
 - Laboratorio



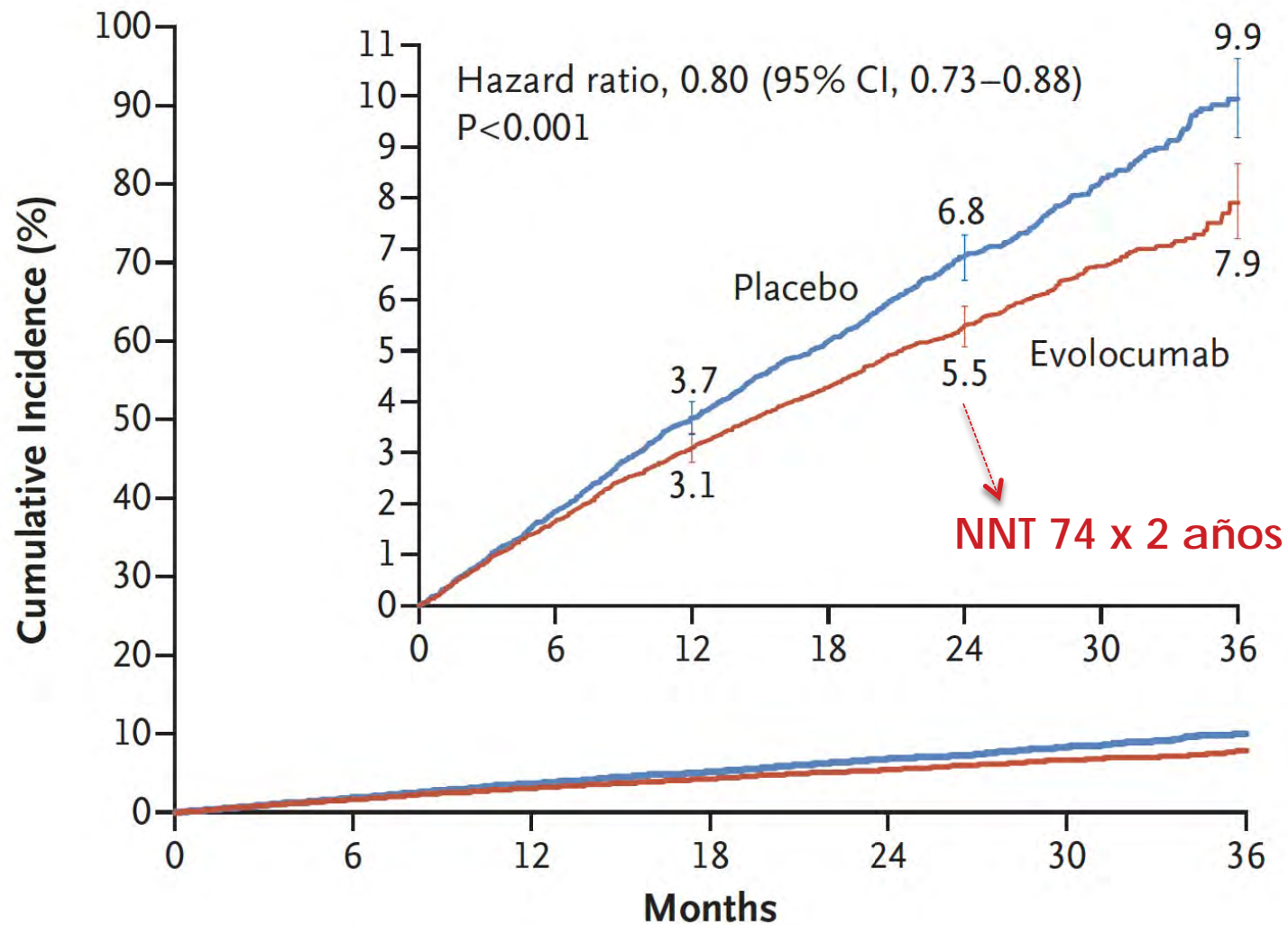
Puntos Finales

	Evolocumab (N=13,784)	Placebo (N=13,780)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value*
<i>no. of patients (%)</i>				
Primary end point: cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, hospitalization for unstable angina, or coronary revascularization	1344 (9.8)	1563 (11.3)	0.85 (0.79–0.92)	<0.001
Key secondary end point: cardiovascular death, myocardial infarction, or stroke	816 (5.9)	1013 (7.4)	0.80 (0.73–0.88)	<0.001
Other end points				
→ Cardiovascular death	251 (1.8)	240 (1.7)	1.05 (0.88–1.25)	0.62
Due to acute myocardial infarction	25 (0.18)	30 (0.22)	0.84 (0.49–1.42)	
Due to stroke	31 (0.22)	33 (0.24)	0.94 (0.58–1.54)	
Other cardiovascular death	195 (1.4)	177 (1.3)	1.10 (0.90–1.35)	
Death from any cause	444 (3.2)	426 (3.1)	1.04 (0.91–1.19)	0.54
→ Myocardial infarction	468 (3.4)	639 (4.6)	0.73 (0.65–0.82)	<0.001
Hospitalization for unstable angina	236 (1.7)	239 (1.7)	0.99 (0.82–1.18)	0.89
→ Stroke	207 (1.5)	262 (1.9)	0.79 (0.66–0.95)	0.01
Ischemic	171 (1.2)	226 (1.6)	0.75 (0.62–0.92)	
Hemorrhagic	29 (0.21)	25 (0.18)	1.16 (0.68–1.98)	
Unknown	13 (0.09)	14 (0.10)	0.93 (0.44–1.97)	
Coronary revascularization	759 (5.5)	965 (7.0)	0.78 (0.71–0.86)	<0.001
Urgent	403 (2.9)	547 (4.0)	0.73 (0.64–0.83)	
Elective	420 (3.0)	504 (3.7)	0.83 (0.73–0.95)	
Cardiovascular death or hospitalization for worsening heart failure	402 (2.9)	408 (3.0)	0.98 (0.86–1.13)	0.82
Ischemic stroke or transient ischemic attack	229 (1.7)	295 (2.1)	0.77 (0.65–0.92)	0.003
CTTC composite end point†	1271 (9.2)	1512 (11.0)	0.83 (0.77–0.90)	<0.001

PF primario



PF secundario: MCV + IAM + ACV



Seguridad



Outcome	Evolocumab (N=13,769)	Placebo (N=13,756)
Adverse events — no. of patients (%)		
→ Any	10,664 (77.4)	10,644 (77.4)
Serious	3410 (24.8)	3404 (24.7)
Thought to be related to the study agent and leading to discontinuation of study regimen	226 (1.6)	201 (1.5)
Injection-site reaction*	296 (2.1)	219 (1.6)
Allergic reaction	420 (3.1)	393 (2.9)
Muscle-related event	682 (5.0)	656 (4.8)
Rhabdomyolysis	8 (0.1)	11 (0.1)
Cataract	228 (1.7)	242 (1.8)
Adjudicated case of new-onset diabetes†	677 (8.1)	644 (7.7)
→ Neurocognitive event	217 (1.6)	202 (1.5)
Laboratory results — no. of patients/total no. (%)		
Aminotransferase level >3 times the upper limit of the normal range	240/13,543 (1.8)	242/13,523 (1.8)
Creatine kinase level >5 times the upper limit of the normal range	95/13,543 (0.7)	99/13,523 (0.7)

Artículos sobre Tratamiento

2- Cuáles son los Resultados?

- Que magnitud tuvo el Efecto del tratamiento?
- Qué grado de precisión tuvo la estimación del Efecto del tratamiento?

3- Cómo puedo aplicar estos resultados al cuidado de MI paciente?

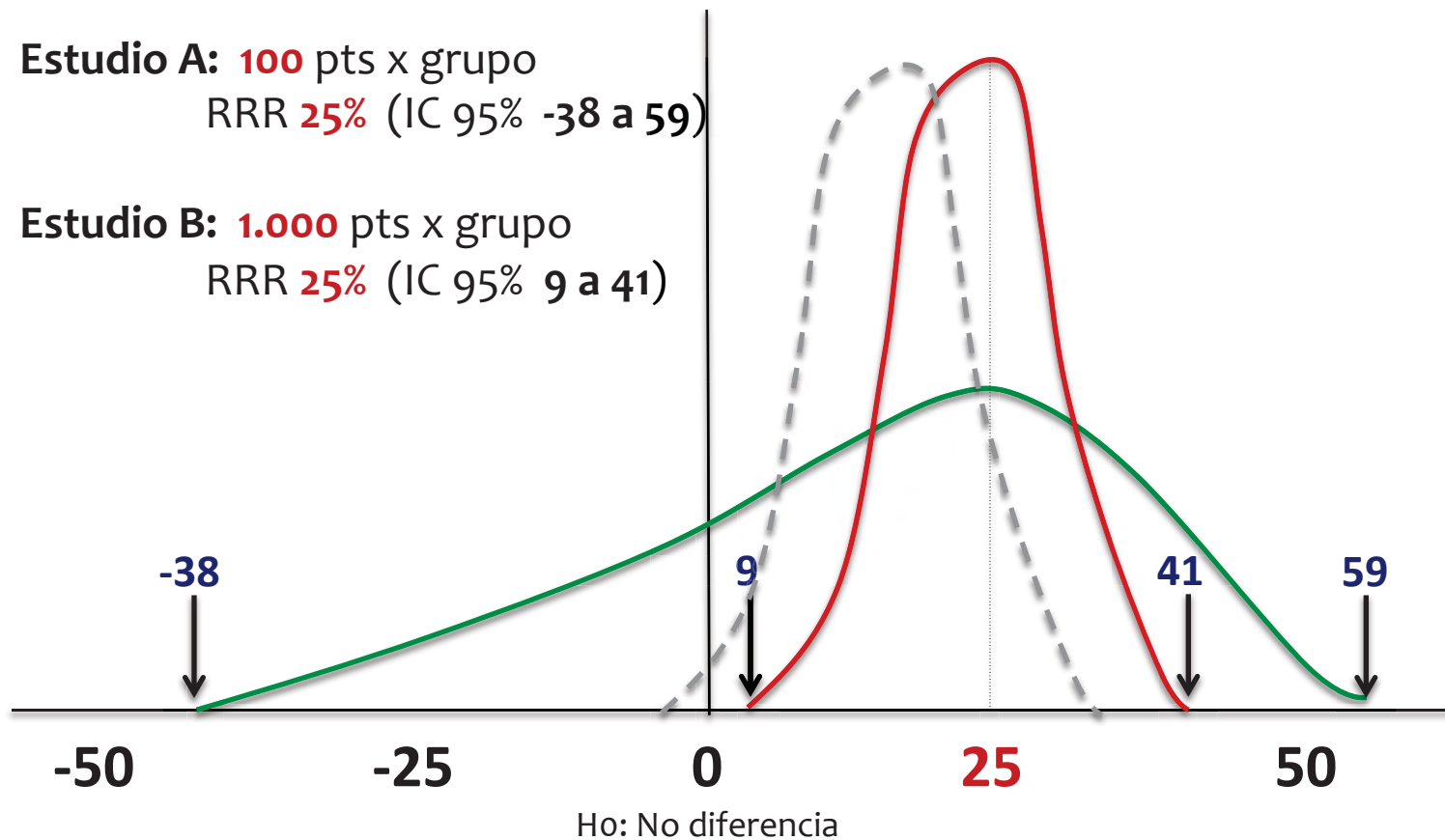
- Los pacientes del estudio fueron similares a MI pte?
- Se consideraron todos los eventos importantes para MI pte?
- Los probables beneficios del tratamiento, justifican los potenciales efectos adversos y el costo?

Precisión de la estimación del Efecto del tratamiento

Intervalo de Confianza del 95%

Estudio A: **100** pts x grupo
RRR **25%** (IC 95% -38 a 59)

Estudio B: **1.000** pts x grupo
RRR **25%** (IC 95% 9 a 41)



A > tamaño muestral, y > nro eventos, se logra MAYOR PRECISIÓN
(IC más angostos)

PRAMI Trial

Table 3. Prespecified Clinical Outcomes.*

Outcome	Preventive PCI (N = 234)	No Preventive PCI (N = 231)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	<i>no. of events</i>			
Primary outcome				
Death from cardiac causes, nonfatal myocardial infarction, or refractory angina†	21	53	0.35 (0.21–0.58)	<0.001
Death from cardiac causes or nonfatal myocardial infarction†	11	27	0.36 (0.18–0.73)	0.004
Death from cardiac causes	4	10	0.34 (0.11–1.08)	0.07
Nonfatal myocardial infarction	7	20	0.32 (0.13–0.75)	0.009
Refractory angina	12	30	0.35 (0.18–0.69)	0.002
Secondary outcomes				
Death from noncardiac causes	8	6	1.10 (0.38–3.18)	0.86
Repeat revascularization	16	46	0.30 (0.17–0.56)	<0.001

* All patients underwent infarct-artery PCI.

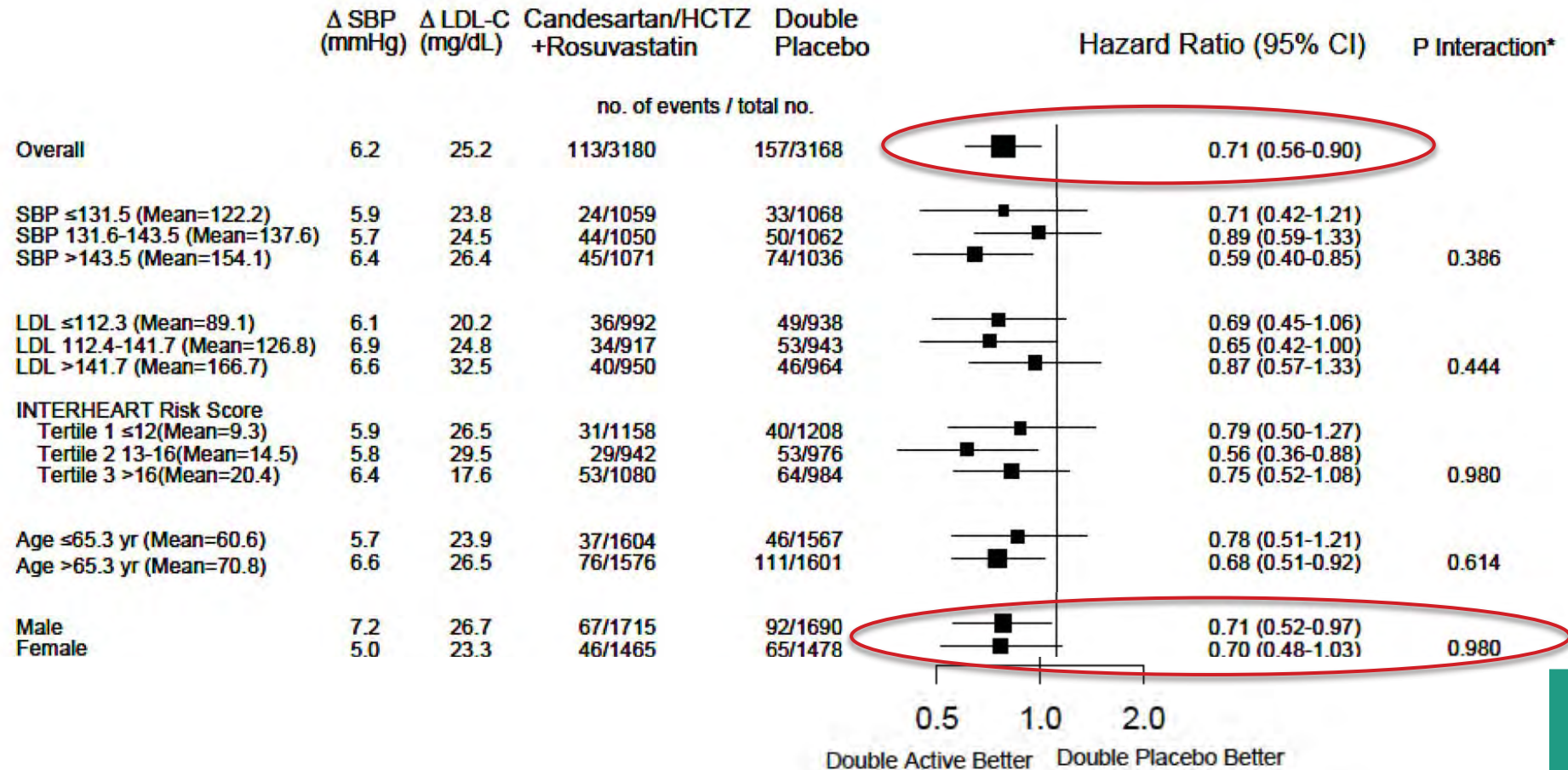
† Only the first event per patient is listed.

Análisis de Subgrupos: **diferencia por azar o real ?**

- Análisis pre-especificado (y la dirección) previo al análisis ?
 - Post-randomización? >>> poco confiable, nueva hipótesis
- Muchos o pocos análisis de subgrupos propuestos?
 - Frecuentemente no se sabe. Ojo, medicina molecular
- Puede el azar explicar la diferencia de subgrupo? (o no dif.)
 - Diferente tamaño muestral
 - Diferente cantidad eventos >>> Test de interacción (<0.001 !!)
- Existe fuerte racionalidad biológica que apoya el aparente efecto de subgrupo?
 - AAS reduce el ACV en hombres vs mujeres?
 - Otros estudios, relación con subrogantes

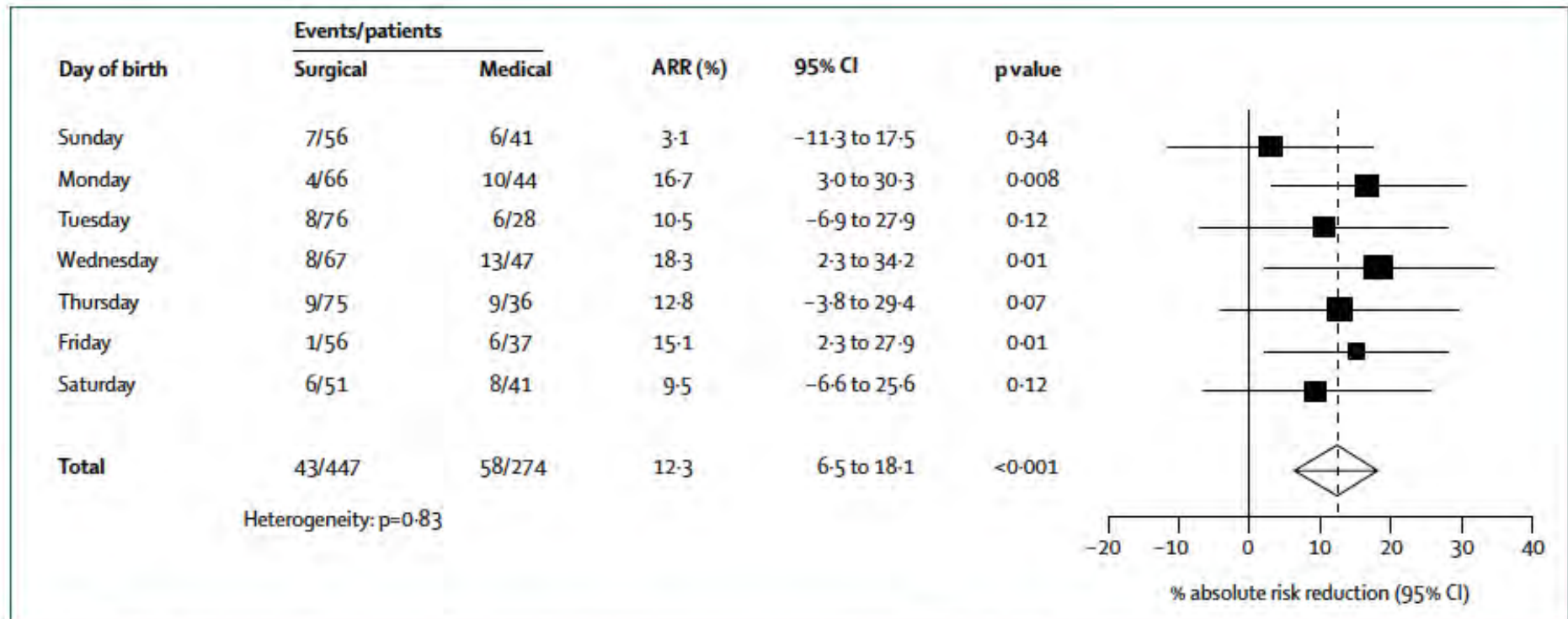
Análisis de Subgrupos (pre-especificados)

HOPE-3

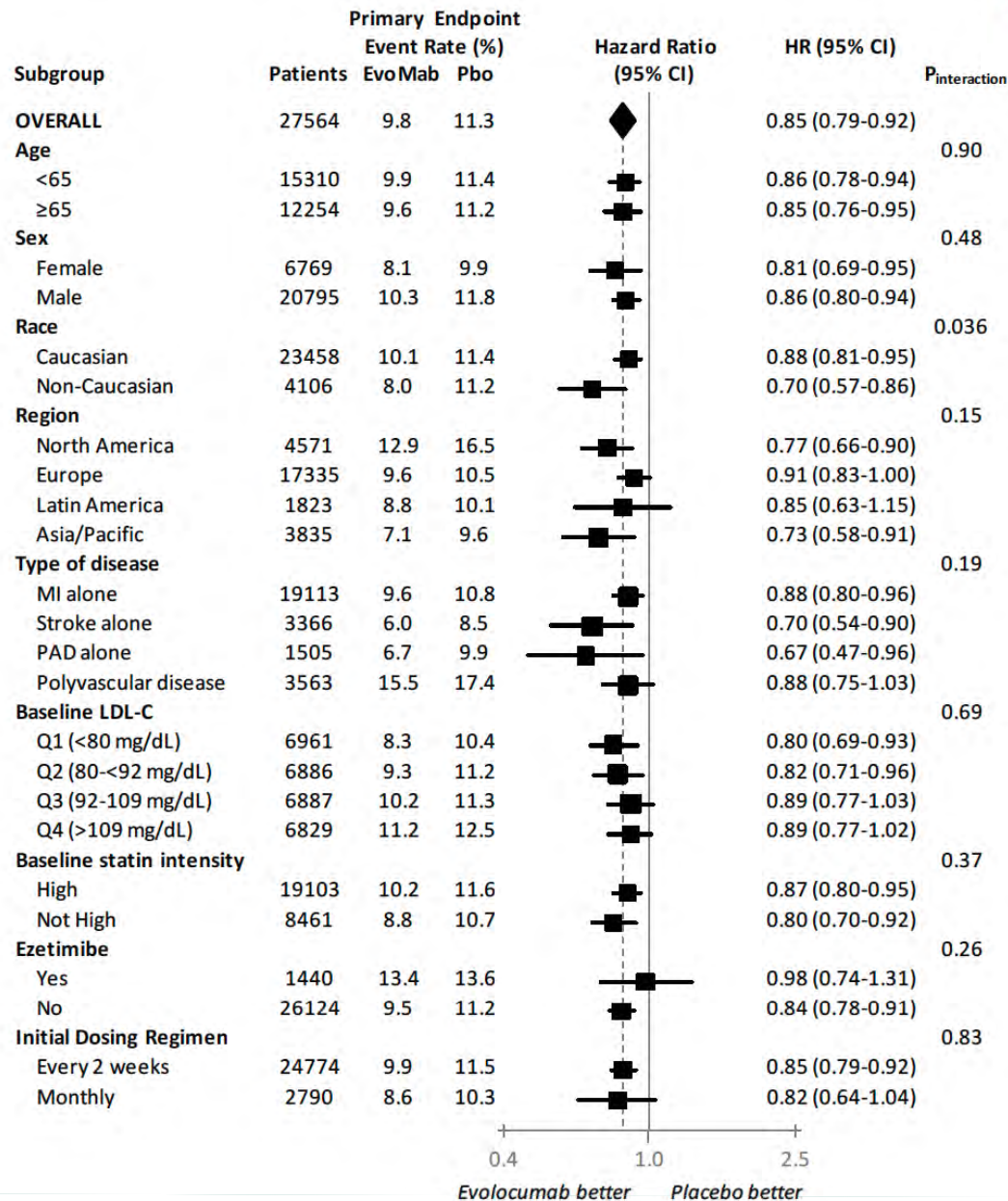


Subgrupos

Endarterectomía carotídea, lesiones >70% Sintomáticas
Días de la semana



Análisis de Subgrupos



Metodología de FOURIER



- Aleatorización x sistema internet, oculto ?, estr centros **SI**
- Triple ciego **SI**
 - Pacientes **CIEGOS**
 - Investigadores **CIEGOS**
 - Adjudicadores **CIEGOS**
- Seguimiento 26 meses mediana (planeado x eventos)
- Analisis por Intención de Tratar (ITT): **SI**
- Límites para detención (Lan-DeMets): **NO, pero no detenido**
- Análisis pre-especificado de Subgrupos: **NO ?**



Artículos sobre Tratamiento

2- Cuáles son los Resultados?

- Que magnitud tuvo el Efecto del tratamiento?
- Qué grado de precisión tuvo la estimación del Efecto del tratamiento?

3- Cómo puedo aplicar estos resultados al cuidado de MI paciente?

- Los pacientes del estudio fueron similares a MI pte?
- Se consideraron todos los eventos importantes para MI pte?
- Los probables beneficios del tratamiento, justifican los potenciales efectos adversos y el costo?

Lower LDL-C Is Better



Patients divided by quartile of baseline LDL-C and by treatment arm

