



## CONGRESO EUROPEO DE CARDIOLOGÍA

### Estudio FOURIER-OLE

La terapia a largo plazo con Evolocumab genera a una mayor reducción de los eventos cardiovasculares

Los resultados del estudio **FOURIER – OLE** [FOURIER *open-label extension program* (FOURIER-OLE)] <sup>(1)</sup> fueron presentados en el Congreso Anual de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) 2022 y se publicaron simultáneamente en la revista *Circulation* <sup>(1)</sup>. Éste mostró que la reducción del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDLc) a largo plazo con evolocumab (anticuerpo monoclonal que inhibe al PCSK9) es segura, bien tolerada y efectiva. Reduce aún más los eventos cardiovasculares (CV) en comparación con un tratamiento más breve.

En el ensayo original FOURIER se randomizaron 27.564 pacientes con enfermedad aterosclerótica cardiovascular (EACV) y valores  $\geq 70$  mg/dl de LDLc con estatinas (mediana de 91 mg/dl, 2.4 mmol/l), a evolocumab versus placebo. El tratamiento con el inhibidor de PCSK9 evolocumab, disminuyó los niveles de LDLc a una mediana de 30 mg/dl (0,78 mmol/l) y redujo el riesgo combinado de eventos CV en 15-20% durante una mediana de 2,2 años, sin cambios en la mortalidad <sup>(2)</sup>.

Pacientes en sitios seleccionados de Estados Unidos y Europa que completaron FOURIER, fueron seleccionados para recibir evolocumab para realizar el estudio abierto de extensión (**FOURIER-OLE**). Se inscribieron a 6635 pacientes (3355 que habían sido asignados al azar a evolocumab y 3280 a placebo en FOURIER). La edad media fue 62 años,  $\frac{3}{4}$  eran hombres y  $\frac{1}{3}$  diabéticos. Todos los pacientes del estudio FOURIER-OLE se auto inyectaron evolocumab subcutáneo (140 mg cada 2 semanas o 420 mg por mes) a elección.

Los controles clínicos y de lípidos fueron a las 12 semanas y luego cada 24 semanas. La mediana de seguimiento en el estudio de extensión fue de 5,0 años, siendo la exposición máxima a evolocumab en FOURIER más FOURIER-OLE de 8,4 años. El objetivo principal fue informar la seguridad y tolerabilidad a largo plazo del fármaco y los eventos CV adversos combinados (muerte CV, infarto de miocardio (IAM), accidente cerebrovascular (ACV), angina inestable o revascularización miocárdica).

A las 12 semanas en FOURIER-OLE, la mediana de LDLc fue de 30 mg/dl y el 63 % de los participantes alcanzó un LDLc <40 mg/dl con evolocumab. Estos niveles se mantuvieron a lo largo de todo el estudio y fueron menores a los valores recomendados por las guías de prevención de ESC y de manejo del colesterol de AHA/ACC <sup>(3,4)</sup>. Por esta razón es importante, el hecho de que haya demostrado ser seguro y bien tolerado. La incidencia de eventos adversos graves con niveles tan bajos y persistentes de LDLc (eventos relacionados con los músculos, diabetes de nueva aparición, ACV hemorrágico, cataratas y eventos neurocognitivos) vinculados al tratamiento con evolocumab a largo plazo, no excedieron a la de los pacientes tratados con placebo durante el estudio principal y no aumentaron con el tiempo.

Durante FOURIER-OLE, los pacientes originalmente aleatorizados en el ensayo principal a evolocumab versus (vs) placebo tuvieron un 15 % menos de riesgo de muerte CV, IAM, ACV, hospitalización por angina inestable o revascularización coronaria (15.4% vs 17.5%; cociente de riesgo [hazard ratio, HR] 0,85; intervalo de confianza [IC] del 95% 0,75–0,96; p=0,008). Tuvieron 20% menos riesgo de muerte CV, IAM o ACV (9.7% vs 11.9%; HR 0,80; IC del 95% 0,68–0,93; p=0,003) y un 23% menos de riesgo de muerte CV (3.32% vs 4.45%; HR 0,77; IC 95% 0,60-0,99; p=0,04).

Estos hallazgos son consistentes con dos fenómenos observados en tratamientos para bajar intensamente el LDLc con estatinas en forma prolongada <sup>(5)</sup> (mediana de seguimiento de 4 a 5 años), los cuales demostraron un “**efecto de retraso**” (el beneficio clínico aumenta con el tiempo) y un “**efecto de legado**” (el beneficio clínico persiste más allá de la finalización del estudio original durante el período de extensión). Esto se explica porque el descenso sostenido del LDLc en sangre previene la formación de placa, cambia el fenotipo de la placa a formas más estables y previene la progresión de ésta, con el consiguiente beneficio clínico.

El inicio precoz de evolucumab se asocia con una acumulación continua del beneficio CV (que incluye la muerte cardíaca), a lo largo de los años. Esto sería un argumento para iniciar precozmente su tratamiento logrando marcadas y sostenidas disminuciones de LDLc para maximizar los beneficios.

El estudio FOURIER-OLE incluyó a pacientes con la exposición más larga a un inhibidor de PCSK9 hasta el momento. La reducción del LDLc a largo plazo con evolucumab fue segura y bien tolerada durante más de ocho años y condujo a reducciones adicionales en los eventos CV en comparación con el inicio tardío del tratamiento. Estos datos brindan más apoyo a las pautas que recomiendan la terapia para reducir los lípidos con inhibidores de PCSK9 y apuntar a niveles muy bajos de LDLc.

Autora



**Dra. Carolina Artucio, FSSC**

Cardióloga Intervencionista

Magister en Dirección de Empresas de Salud

Miembro senior del staff del Instituto de Cardiología Intervencionista, Montevideo, Uruguay

Cardióloga asesora de la Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular, Uruguay

Miembro Titular de la Sociedad Uruguaya de Cardiología (SUC)

Expresidenta fundadora del Comité de Cardiopatía en la Mujer – SUC (2013-2015)

Secretaria del Consejo de Cardiopatía en la Mujer, SIAC (2022-2023)

## Bibliografia

1. O'Donoghue ML, Giugliano RP, Wiviott SD, Atar D, Keech AC, Kuder JF, et al. Long-Term Evolocumab in Patients with Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease  
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061620>*Circulation*. 2022
2. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR, Committee FS, for the FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713-1722. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1615664>
3. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. Halvorsen, F D Richard Hobbs 5, Monika Hollander, Ewa A Jankowska, Matthias Michal. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice *Eur Heart J*. 2021 Sep 7;42(34):3227-3337.  
DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484
4. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018  
AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA  
Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A  
Report of the American College of Cardiology/American Heart Association  
Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139:e1046-  
e1081.
5. Cholesterol Treatment Trialists C, Baigent C, Blackwell L, Emberson J,  
Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R.  
Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-  
analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*.  
2010;376:1670-1681.