

Alba Bofill Argilaguet
Sergi Ferré Quintero
Maria Guadalupe Miguel Ferreira Da Conceição

LA NOVA ERA DELS INHIBIDORS DE LA PCSK9: EFECTIVITAT ESPERADA EN EL RISC CARDIOVASCULAR

TREBALL DE FI DE GRAU

dirigit per la **Dra. Laura Canadell Vilarrasa**

Grau de Medicina



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Tarragona 2023

RESUM

S'ha realitzat un estudi a l'Hospital Universitari Joan 23 de Tarragona sobre l'ús d'inhibidors de PCSK9 (Alirocumab i Evolocumab) en pacients amb hipercolesterolèmia primària o dislipèmia mixta.

L'estudi analitza dades demogràfiques i clíniques, així com diferents resultats de salut, comparant-los amb dades obtingudes en altres centres de salut públics de Catalunya. L'avaluació del compliment del tractament s'ha diferenciat entre pacients tractats amb Alirocumab i Evolocumab, i s'ha atribuït una resposta favorable al tractament si s'ha aconseguit una reducció almenys del 30% en els nivells de cLDL.

En l'estudi es pot observar que les característiques inicials dels pacients en ambdós grups eren similars, però hi havia lleugeres diferències en l'edat i el sexe. El percentatge de pacients en el grup de prevenció primària era més elevat en el grup SISCAT que en el grup de l'Hospital Joan 23. A més, el grup de l'Hospital Joan 23 tenia un percentatge més elevat de pacients amb comorbiditats com ara hipertensió, diabetis, obesitat i tabaquisme, indicant una mostra més patològica amb un risc cardiovascular més elevat. No hi va haver diferències significatives en les taxes de resposta al tractament entre els dos grups, però l'estudi va demostrar una taxa de resposta més elevada en els pacients tractats amb Alirocumab que en aquells tractats amb Evolocumab.

Es van incloure en l'estudi un total de dades de 41 pacients (191 seguiments). L'edat mitjana dels pacients en el moment de començar el tractament era de 67 anys, amb 22 pacients homes (53,6%) i 19 pacients dones (46,3%). La majoria dels pacients (90%) van rebre prevenció secundària, i la resta va rebre prevenció primària. La condició clínica dels pacients era predominantment hipercolesterolèmia no familiar (HNF), amb un 68% dels pacients diagnosticats amb aquesta condició.

L'estudi també va avaluar diversos factors de risc per a malalties cardiovasculars, incloent la síndrome metabòlica, la malaltia vascular ateromatosa, la hipertensió i altres antecedents familiars de malaltia coronària isquèmica.

El 68% dels casos van ser tractats per HNF o DM, i el 32% per HFHe. La majoria dels pacients (76,9%) van rebre Alirocumab i el 62,5% dels pacients van rebre tractament amb Alirocumab o Evolocumab afegint-se a més estatines. L'estudi va excloure aquells pacients en els quals no va ser possible fer un seguiment durant un mínim de 2 mesos i aquells que van haver de discontinuar el tractament per diverses raons.

En resum, els iPCSK9 són un tractament que redueix els nivells de cLDL i el risc d'esdeveniments cardiovasculars en pacients amb teràpia hipolipemiant optimitzada. Aquestes recomanacions es basen en una estratègia per seleccionar els individus que poden beneficiar-se més i és sempre important realitzar una avaluació clínica individualitzada per a cada pacient. Finalment, cal destacar que els iPCSK9 són tractaments efectius i segurs en la població.

Paraules clau: inhibidors de PCSK9, risc cardiovascular, hipercolesterolèmia

AGRAÏMENTS

Agrair a la doctora Laura Canadell Vilarrasa:

La seva orientació, experiència i suport, que han estat fonamentals per assolir els resultats assolits.

El seu compromís i dedicació, així com la seva paciència i disposició mostrada des de l'inici.

Ha estat un honor tenir-la com a tutora en aquesta fita tan important que ens inicia a una professió única, ser metges i metgesses.

[ÍNDIX DE CONTINGUTS]

RESUM	2
AGRAÏMENTS.....	4
[ÍNDIX DE TAULES]	6
[ÍNDIX DE FIGURES]	7
ANTECEDENTS.....	8
OBJECTIUS	10
HIPÒTESI.....	10
METODOLOGIA.....	11
RESULTATS	12
Dades de seguiment i resultats en salut.....	15
Compliment de criteris i recomanacions de l'acord	17
Durada del tractament i motius de discontinuació	18
DISCUSSIÓ.....	19
CONCLUSIONS	23
BIBLIOGRAFIA	24

[ÍNDIX DE TAULES]

Taula 1. Edat i sexe dels pacients tractats	12
Taula 2. Objectiu terapèutic i condició clínica	13
Taula 3. Distribució dels factors de risc segons sexe	14
Taula 4. Resposta al tractament segons fàrmac, indicació i objectiu terapèutic	15
Taula 5. Percentatge de reducció del cLDL	16
Taula 6. Percentatge de reducció del cLDL	16
Taula 7. Percentatge de reducció del cLDL segons grup estatina	17
Taula 8. Compliment dels criteris d'ús	17
Taula 9. Tractament hipolipemiant previ	18
Taula 10. Distribució de la terapèutica hipolipemiant	19

[ÍNDIX DE FIGURES]

Figura 1. Distribució del grupo de prevenció_____12

ANTECEDENTS

La hipercolesterolèmia es produeix per un increment del perfil lipídic essencialment per cLDL. Aquesta acumulació, degut a la insolubilitat del colesterol en el plasma, produeix un dipòsit d'aquest en les artèries i les seves parets, provocant una obstrucció de la llum arterial, donant lloc a lesions ateroscleròtiques, essent aquestes les causants de l'augment del risc cardiovascular.

Segons la Sociedad Española de Cardiología, durant el 2020, s'ha estimat que un de cada dos adults presenta taxes de cLDL fora de rang, aquest escenari, el que motivaria la necessitat d'establir una prevenció i tractament d'aquesta entitat.

En relació a la hipercolesterolèmia, distingim tres entitats diferents amb un mateix denominador comú, l'augment de les xifres de cLDL.

En aquest sentit, per una banda, la hipercolesterolèmia primària (HP) englobaria aquells pacients en els que s'ha identificat algun factor genètic o bé, en absència d'aquest, es deu a una alteració en el nivell de transport de les lipoproteïnes, relacionant-se bàsicament amb l'existència de factors ambientals i estil de vida.

Ahora la HP, es subdivideix en HP no familiar (HNF) i la HP familiar (HPF), que a la vegada es diferencia en HPF heterozigota (HFHe) i homozigota (HFHo).

Per altra banda, en la hipercolesterolèmia secundària, podem identificar aquelles que es relacionen amb malalties renals, hepàtiques i endocrines.

Per últim, també cal diferenciar la hiperlipèmia mixta, en la que tant el colesterol (especialment de cVLDL i cLDL) com els triglicèrids (TG) es troben elevats.

En aquesta mateixa línia, segons la Guia de lípids i risc cardiovascular de l'Institut Català de la Salut, cal diferenciar les xifres objectiu de cLDL, ja que actualment, el valor de cLDL és el que s'estableix com a element de cribatge de la dislipèmia.

En la prevenció primària, en la que s'inclouen aquells pacients que no han patit un accident cardiovascular previ però mostren augment del perfil lipídic, el valor objectiu de cLDL <130mg/dL, considerant-se indicació de tractament valors >130mg/dL amb Regicor <10% o bé un Regicor ≥ 10% independentment del valor de cLDL.

Pel que fa a la prevenció secundària, cal diferenciar segons el tipus de risc del pacient; en els pacients que a continuació es detallen i que formen el grup de molt alt risc, l'objectiu de cLDL es troba per sota dels 70 mg/dL:

- Esdeveniments recurrents (> 1 episodi d'SCA, hospitalització o revascularització clínica isquèmica).
- Esdeveniments en més d'un territori vascular.
- Diabetis mellitus.
- MRC amb FGe inferior a 45 ml/min/1,73 m² o QAC ≥ 30 mg/g.
- Hipercolesterolèmia familiar.

Així mateix, en el cas que el pacient no presenti cap de les característiques anteriors, pot identificar-se com a hiperlipèmia amb un risc no molt alt, en el que el valor objectiu cal assolir una reducció del 50% dels nivells de cLDL inicials o un cLDL < 100 mg/dl.

Pel tractament de la hipercolesterolèmia primària, hipercolesterolèmia secundària i dislipèmia mixta el primer esglao terapèutic és l'establiment d'hàbits saludables i l'ús d'estatines, assolint dosis màximes per a un control de la hiperlipèmia exitós. Una vegada, assolides les dues premisses anteriors però en absència de control de la hiperlipèmia ja sigui en monoteràpia amb estatines o bé en combinació amb d'altres hipolipemians, així com la contraindicació o intolerància a dosis màximes d'estatines, recentment, s'han introduït en la terapèutica de la hiperlipèmia l'ús dels inhibidors de la proteïna convertasa subtilisina/kexinatipus 9 (PSCK9), com són l'Evolocumab i Alirocumab.

Els inhibidors PSCK9 són anticossos monoclonals IgG2 humà amb afinitat per unir-se selectivament a la PCSK9, evitant la degradació dels receptors de LDL, aconseguint una disminució dels nivells de cLDL plasmàtic.

Actualment, en relació a les indicacions dels iPSCK9, tant l'Alirocumab com l'Evolocumab, poden estar indicats en el cas que existeixi contraindicació o intolerància a les estatines o en els quals un tractament hipolipemiant intensiu, a dosis màximes, amb estatines (amb o sense uns altres hipolipemians, p.ex., ezetimiba) ha estat insuficient, una vegada descartada falta d'adherència al tractament i a les mesures higiènic-dietètiques, i que a més, compleixin alguna de les següents situacions:

- Pacients adults amb diagnòstic d'hipercolesterolèmia familiar heterozigòtica.
- Pacients amb cLDL >70 mg/dl en cas de malaltia vascular arterioescleròtica.
- Pacients amb cLDL >100 mg/dl en el cas que el pacient presenti diabetis.
- Pacients amb cLDL >130 mg/dl si hi ha altres factors de risc cardiovascular.
- Pacients amb cLDL >160 mg/dl si no existeixen altres factors de risc cardiovascular.
- Pacients adults amb hipercolesterolèmia primària no familiar o dislipèmia mixta primària que presentin malaltia vascular arterioescleròtica.

Un tret diferencial entre l'Alirocumab i l'Evolocumab, és la indicació de l'Evolocumab, que és l'únic iPSCK9 que ha estat testat en pacients ≥ 12 anys d'edat amb diagnòstic d'hipercolesterolèmia familiar homozigòtica que presentin una mutació del receptor LDL o una mutació del gen PCSK9, tot i que aquest, no s'ha estudiat en pacients amb insuficiència renal (eGFR < 30 mL/min/1,73m² o hepàtica greu) a diferència de l'Alirocumab en què existeix una experiència molt limitada en pacients amb insuficiència renal greu.

OBJECTIUS

- Identificar aquells pacients en tractament amb els inhibidors de la PSCK9 i examinar si aquests compleixen els criteris d'indicació terapèutica.
- Avaluar l'efectivitat i la seguretat del tractament amb els inhibidors de la PSCK9.
- Comparar si les dades d'efectivitat en la mostra de l'HJ23 són plasmables amb l'evidència actual.
- Exposar aquells pacients en els que no ha demostrat ser efectiu els inhibidors de la PSCK9, i establir la causalitat d'aquesta no efectivitat.

HIPÒTESI

Els pacients de l'Hospital Universitari Joan 23 (HJ23) de Tarragona compleixen els criteris d'indicació terapèutica dels inhibidors de la PSCK9 i la resposta obtinguda en els pacients de la mostra de Tarragona segueix els resultats dels estudis pivotals i efectivitat esperada.

METODOLOGIA

Es realitza una selecció de les dades de pacients amb diagnòstic d'hipercolesterolèmia primària o dislipèmia mixta tractats iPSCK9, tant Alirocumab com Evolocumab a l'Hospital Universitari Joan 23 de Tarragona.

S'han analitzat les dades demogràfiques i clíniques, així com els resultats en salut, la variabilitat entre els centres del sistema Sanitari integral d'utilització pública de Catalunya (SISCAT) i inclosos al Registre de pacient i tractament (RPT) del CatSalut entre gener 2016 i abril del 2021, comparant amb les dades obtingudes al Hospital Universitari Joan 23 de Tarragona entre 2018 i 2022.

La valoració del compliment dels criteris d'inici al tractament s'ha diferenciat entre aquells tractats amb Alirocumab versus Evolocumab. En els pacients que han precisat canvi terapèutic, la valoració del compliment terapèutic s'ha realitzat en funció del compliment del tractament d'inici.

En relació als resultats, s'ha atribuït una resposta favorable al tractament en el supòsit que s'aconsegueixi una disminució $\geq 30\%$ dels nivells de cLDL de l'últim seguiment registrat respecte als nivells basals, sempre que hagi transcorregut un període mínim de 2 mesos. D'altra banda, s'ha considerat pacient no responedor aquells subjectes que o bé no han assolit el criteri de resposta anterior o bé han precisat de la discontinuació terapèutica.

Finalment, s'han exclòs de l'estudi i per tant, del corresponent anàlisi, aquells pacients en els que no ha estat possible fer un seguiment mínim de 2 mesos, així com aquells pacients que s'han vist obligats a discontinuar el tractament ens els supòsits següents: embaràs, inclusió en un assaig clínic, intervenció quirúrgica, comorbiditat que contraindica terapèutica amb iPSCK9 o bé interaccions farmacològiques amb aquests.

Les dades s'extreuen anonimitzades del portal de RPT del CatSalut, de manera que no és possible identificar al pacient amb la informació extreta. La informació extreta són tots els resultats de cada una de les variables requerides pel seguiment dels pacients durant el període de tractament.

RESULTATS

En l'estudi realitzat a l'Hospital Universitari Joan 23 de Tarragona s'han registrat les dades d'un total de 41 pacients (191 seguiments).

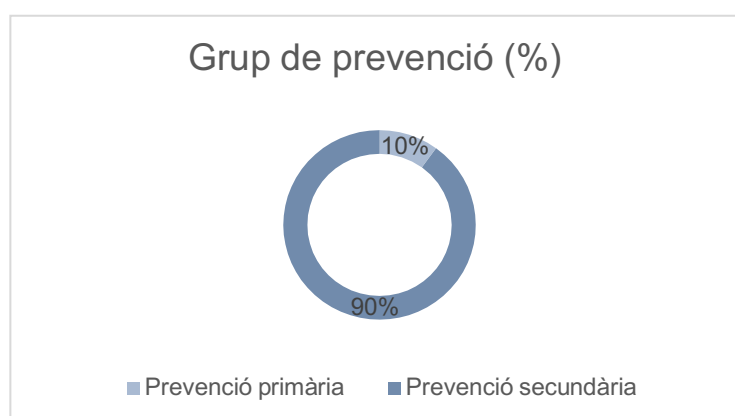
Es van revisar els criteris d'inici de tractament de 39 pacients, sense l'exclusió de cap d'ells. En començar el tractament amb iPCSK9, l'edat mitjana dels pacients era de 67 anys amb una desviació estàndard 8,45, edat mediana de 68 anys, del quals 22 dels pacients eren homes (53,6%) mentre que 19 pacients eren dones (46,3%).

Taula 1. Edat i sexe dels pacients tractats

	SISCAT			HJ23		
	Dona (N = 770)	Home (N = 1.144)	Total (N = 1.914)	Dona (N = 19)	Home (N = 22)	Total (N = 41)
Mitjana (anys)	61	58	60	67,73684211	66,36363636	67
Mediana (anys)	62	59	60	68	66,5	68
DE (anys)	11	11	11	54-82	50-80	50-82
Rang (anys)	11-88	22-89	11-89	7,093362353	9,589406132	8,44985207
Percentils						
25	55	51	53	65	57,5	61
50	62	59	60	68	66,5	68
75	69	66	68	72	75,75	74

En relació al grup de prevenció de la mostra estudiada, s'han inclòs un total de 4 (10%) pacients en el grup de prevenció primària, mentre que els pacients que han rebut prevenció secundària han estat 36 (90%).

Figura 1 . Distribució del grupo de prevenció



Taula 2. Objectiu terapèutic i condició clínica

	HJ23	SISCAT
OBJECTIU TERAPÈUTIC		
PREVENCIÓ PRIMÀRIA	10%	27% (HFHo)
PREVENCIÓ SECUNDÀRIA	90%	73%
CONDICIÓ CLÍNICA		
HNF	68%	55,3%
HFHe	32%	41,5%
HFHo		3,2%

Segons l'objectiu terapèutic de la mostra estudiada, en un 90% s'ha perseguit la prevenció secundària, mentre que en el 10% ha estat la prevenció primària.

Pel que fa la condició clínica, el 68% del pacients havien estat diagnosticats de HNF i el 32% restant de HFHe, sense pacients amb diagnòstic de HFHo.

A la taula 3 s'han identificat els factors de risc, en la que s'inclouen la síndrome metabòlica (35%), existència de malaltia vascular ateromatosa (90%), dins de la qual diferenciem cardiopatia isquèmica (90%), ictus isquèmic (12,5%) i malaltia vascular perifèrica. Altres factors de risc contemplats, han estat la hipertensió (67,5%), antecedents familiars de cardiopatia isquèmica (30%); Així doncs, a més de valorar els factors de risc de malaltia cardiovascular, s'han tingut en compte el sexe i l'edat, considerant-se factor de risc edat > 40 anys homes i > 45 anys en dones.

Taula 3. Distribució dels factors de risc segons sexe

	SISCAT			HJ23		
	Dona n (%)	Home n (%)	Total n (%)	Dona n (%)	Home n (%)	Total n (%)
Hipertensió	403 (52,3)	634 (55,4)	1.037 (54,2)	13(68.42)	14(66.67)	27(67.5)
Diabetis tipus 1 o 2	157 (20,4)	250 (21,9)	407 (21,3)	6(31.58)	7(33.33)	13(32.5)
Obesitat (IMC \geq 30 Kg/m ²)	202 (26,2)	284 (24,8)	486 (25,4)	12(63.16)	5(23.81)	17(42.5)
Tabaquisme	113 (14,7)	153 (13,4)	266 (13,9)	8(42.11)	14(66.67)	22(55)
Ant. familiars cardio. Isquèmica(anys <55 homes i <60 dones)	162 (21,0)	200 (17,5)	362 (18,9)	7(36.84)	5(23.81)	12(30)
cLDL < 100 mg/dl	44 (5,7)	98 (8,6)	142 (7,4)	4(21.05)	1(4.76)	5(12.5)
100 a 129 mg/dl	177 (23,0)	398 (34,8)	575 (30,0)	8(42.11)	11(52.38)	19(47.5)
130 a 159 mg/dl	204 (26,5)	317 (27,7)	521 (27,2)	4(21.05) ()	3(14.29)	7(17.5)
160 a 190 mg/dl	132 (17,1)	180 (15,7)	312 (16,3)	4(21.05)	4(19.05)	4(10)
\geq 190 mg/dl	213 (27,7)	151 (13,2)	364 (19,0)	4(21.05)	1(4.76)	5(12.5)
cHDL < 40 mg/dl	75 (9,7)	326 (28,5)	401 (21,0)	3(15.79)	10(47.62)	13(32.5)
Triglicèrids > 200 mg/dl	164 (21,3)	304 (26,6)	468 (24,5)	5(26.32)	5(23.81)	10(25)
FGe < 60 ml/min/1,73m ²	85 (11,0)	108 (9,4)	193 (10,1)	2(10.53)	3(14.29)	5(12.5)
Síndrome metabòlica	203 (26,4)	334 (29,2)	537 (28,1)	10(52.63)	4(19.05)	14(35)
Malaltia vascular ateromatosa:	464 (60,3)	923 (80,7)	1.387 (72,5)	17(89.47)	19(90.48)	36(90)
Cardiopatia isquèmica	335 (43,5)	809 (70,7)	1.144 (59,8)	17(89.47)	19(90.48)	36(90)
Ictus isquèmic	88 (11,4)	125 (10,9)	213 (11,1)	2(10.53)	3(14.29)	5(12.5)
Malaltia vascular perifèrica	128 (16,6)	218 (19,1)	346 (18,1)	5(26.32)	3(14.29)	8(20)
Total	770	1.144	1.914	19	21	40

cHDL: colesterol unit a lipoproteïnes d'alta densitat; cLDL: colesterol unit a lipoproteïnes de baixa densitat; FGe; filtrat glomerular

Els valors basals dels factors de risc emprats per valorar els criteris d'indicació dels pacients segons sexe es mostren a la taula 3. Destaquen la presència de malaltia vascular ateromatosa (90%) -entre elles la cardiopatia isquèmica (90%)- i la hipertensió (67,5%), tots ells més freqüents en homes.

El percentatge de dones amb nivells de cLDL \geq 190 mg/ml (21,05%) va ser superior al percentatge d'homes (4,76%). La majoria d'aquests pacients es tractaven per la HFHe (47,37% dones i 18,18% homes).

En 17 (41,5%) pacients es va registrar intolerància a estatines; 2 (11,8%) d'aquests n'estaven rebent alguna.

Un total de 30 (76,9%) pacients van iniciar tractament amb alirocumab i 9 (23,1%) amb evolocumab. El percentatge d'utilització d'aquests fàrmacs va ser diferent tant en la prevenció primària com en la prevenció secundària, ja que en el grup de prevenció primària un 75% va rebre alirocumab, respecte al 25% evolocumab, i això, va ser similar en el grup de prevenció secundària, en la que un 76% van utilitzar alirocumab i un 24% evolocumab.

En 25 (62,5%) pacients el tractament amb alirocumab o evolucumab es va iniciar afegint a estatines. El 13 (31,71%) utilitzaven estatines d'alta intensitat, 10 (24,39%) d'intensitat moderada i un 2 (4,88%) de baixa intensitat.

Dades de seguiment i resultats en salut

Durant el tractament, un 5% dels pacients va requerir un canvi de família farmacològica d'iPCSK9. Tanmateix, la totalitat dels pacients van mantenir la mateixa dosi i la mateixa estatina, durant tot l'estudi.

Dels pacients inicialment tractats amb ezetimiba, en cap dels casos es va retirar el tractament després d'assolir la reducció $\geq 30\%$ dels nivells cLDL, tot i que en l'acord es recomana que es suspengui el tractament amb ezetimiba un cop instaurat el tractament amb alirocumab o evolucumab.

Es van analitzar les dades de resposta al tractament de 39 pacients. Tal i com es pot observar en la taula 4, els 39 (100%) pacients, van mostrar una adherència als iPCSK9 completa, tot i que cal destacar que només 36 casos (92,3%) els nivells de cLDL van disminuir, i en 3 (8%) van augmentar, essent el motiu d'aquest augment del cLDL la discontinuïtat del tractament, per les següents causes: la alopecïa, xerosis i manca d'adherència al tractament.

Taula 4. Resposta al tractament segons fàrmac, indicació i objectiu terapèutic

Fàrmac	SISCAT						Total n/N (%)
	HFHe		HFHo		HNF o DM		
	Prevençió primària n/N (%)	Prevençió secundària n/N (%)	Prevençió primària n/N (%)	Prevençió secundària n/N (%)	Prevençió primària * n/N (%)	Prevençió secundària n/N (%)	
Alirocumab	153/183 (83,6)	122/161 (75,7)	-	-	14/21 (66,7)	373/480 (77,7)	662/845 (78,3)
Evolucumab	137/189 (72,5)	135/162 (83,3)	20/29 (69,0)	19/26 (73,1)	13/21 (61,9)	268/344 (77,9)	592/771 (76,8)
Total	290/372 (78,0)	257/323 (79,5)	20/29 (69,0)	19/26 (73,1)	27/42 (64,3)	641/824 (77,8)	1.254/1.616 (77,6)

Fàrmac	HJ23						Total n/N (%)
	HFHe		HFHo		HNF o DM		
	Prevençió primària n/N (%)	Prevençió secundària n/N (%)	Prevençió primària n/N (%)	Prevençió secundària n/N (%)	Prevençió primària * n/N (%)	Prevençió secundària n/N (%)	
Alirocumab	2/3 (66,7)	8/10 (80,0)	-	-	-	13/16 (81,3)	24/30 (80,0)
Evolucumab	1/1 (100,0)	- (-)	-	-	-	7/11 (63,6)	8/12 (66,7)
Total	3/4 (75,0)	8/10 (80,0)	-	-	1/1 (100,0)	20/24 (83,3)	32/39 (82,1)

A la taula 4 s'observa la resposta al tractament segons el fàrmac, la seva indicació i l'objectiu terapèutic. La proporció de respostes, de reducció (>30%), va ser del 82,1% (n=32).

La disminució dels nivells de cLDL respecte als valors basals ha estat <30% en 6 (15%), entre 30% i 50% en 19 (50%) casos i >50% en 14 (35%) casos.

Així doncs, tal i com es pot observar en la taula 5, en el darrer seguiment disponible dels pacients, els nivells de cLDL han estat <20 mg/dl en 3 (7,7%) casos, entre 20 i 49 mg/dl en 9 (23,1%) casos, entre 50 i 69 mg/dl en 11 (28,2%), entre 70 i 99 mg/dl en 9 (23,1%), entre 100 i 129 mg/dl en 4 (10,3%), ≥ 130 mg/dl en 1 (2,6%) i en 2 (5,1%) casos no s'ha obtingut dades de cLDL.

Taula 5. Percentatge de reducció del cLDL

	HJ23	SISCAT
DISMINUCIÓ LDL	92,5% (3p)	90,2%
% DISMINUCIÓ LDL	<30% : 15% 30-50% : 50% >50%: 35%	<30% : 11,6% 30-50% : 22,8% >50%: 65,5%
NIVELLS LDL	<20 mg/dL : 7,7% 20-49 mg/dL : 23,1 % 50-69 mg/dL: 28,2 % >70 mg/dL: 41,1%	<20 mg/dL : 4,4 % 20-49 mg/dL : 31,3 % 50-69 mg/dL: 22,6 % >70 mg/dL: 41,7%

Un altre aspecte a destacar, és el percentatge de reducció del cLDL en funció dels pacients que reben estatines o no (taula 6); s'observa que en el grup que combina estatines amb iPCSK9 s'observa una reducció del cLDL de 84 ± 37 mg/dL ($56 \pm 38\%$) mentre que en el grup que només és tractat amb iPCSK9 ha mostrat una reducció del cLDL similar 72 ± 33 mg/dL ($52 \pm 21\%$).

Taula 6. Percentatge de reducció del cLDL

PCSK9	n	LDL inicial	LDL final	Reducció LDL	% reducció LDL	ESTATINES	TTO
AMB ESTATINES	25 (62,5%)	131 mg/dL (+/- 37)	51 mg/dL (+/- 15)	84 mg/dL (+/- 37)	56% (+/- 38)	Atorvastatina (40%) Rosuvastatina (52%) Pitavastatina (8%)	Alirocumab 83% Evolocumab 16,6%
SENSE ESTATINES	15 (36,6%)	145 mg/dL (+/- 49)	67 mg/dL (+/- 25)	72 mg/dL (+/- 33)	52% (+/- 21)	-	Alirocumab 60% Evolocumab 40%

En general, l'ús d'estatines en els pacients inclosos a l'Hospital Joan XXIII va ser d'un 62,5%.

La mitjana dels nivells de cLDL basals dels pacients tractats amb iPCSK9 i amb estatines era de 131 mg/dl, i els tractats únicament amb iPCSK9 de 145 mg/dl. Les concentracions de cLDL finals són de 51 mg/dl i 67 mg/dl respectivament.

En la taula 7, s'observa que en el subgrup que han combinat estatines amb iPCSK9, el percentatge de reducció del cLDL ha estat similar independentment de la potència de l'estatina.

Taula 7. Percentatge de reducció del cLDL segons grup estatina

ESTATINA	n	LDL inicial	LDL final	Reducció LDL	% reducció LDL	iPCSK9
ATORVASTATINA 80 MG	10	119 mg/dL (+/- 22)	55 mg/dL (+/- 15)	73 mg/dL (+/- 36)	62% (+/- 32)	Alirocumab 70% Evolocumab 30%
ROSUVASTATINA 20 MG	13	139 mg/dL (+/- 35)	63 mg/dL (+/- 52)	67 mg/dL (+/- 58)	67% (+/- 34)	Alirocumab 92% Evolocumab 8%
PITAVASTATINA	2	197 mg/dL (+/- 41)	68 mg/dL (+/- 17)	118 mg/dL (+/- 75)	60% (+/- 21)	Alirocumab 100%

El percentatge de disminució de cLDL dels pacients amb iPCSK9 i els que s'ha afegit a més, atorvastatina 80 mg ha estat de 62%, amb rosuvastatina 20 mg ha estat del 67% i amb la pitavastatina del 60%.

Compliment de criteris i recomanacions de l'acord

Segons les dades enregistrades, i que es mostren a la taula 8, 29 (74%) dels pacients compleixen amb tots els criteris clínics establerts a l'acord d'harmonització mentre que els 10 (26%) pacients restants, no complien els criteris de l'acord d'indicació i finançament.

Taula 8. Compliment dels criteris d'ús

	HJ23	SISCAT
COMPLIMENT DELS ACORDS D'INDICACIÓ I FINANÇAMENT	74%	73%
NO COMPLIMENT	-10 % Prevenció primària -72 %: LDL < valor recomanat 72% -4 % Simultaneïtat de motius	33% Prevenció primària de DM 66% LDL < valor recomanat
GRAU D'ADHERÈNCIA A iPCSK9	100% (25 %)	72-75%

Dels 33,5 (34) (86%) casos d'incompliment, 53 (10,8%) corresponien a pacients que van iniciar tractament per la HNF o DM en prevenció primària (no indicada), en 342 (69,7%) les concentracions de cLDL van ser menors a les recomanades a l'acord, en 67 (13,6%) l'adherència al tractament amb estatines va ser menor del 100%, en 7 (1,4%) la teràpia utilitzada no va ser l'òptima i en 22 (4,5%) es van donar simultàniament més d'un d'aquests motius.

El percentatge de compliment dels pacients tractats amb Alirocumab va ser del 64,1% (n = 25) i d'Evolocumab del 28,2% (n = 11).

En la mostra estudiada, es va observar un 36,6% d'intolerància a les estatines, mentre que el 64,4% del pacients han estat tractats amb estatines, destacant que el 93% dels pacients tractats amb estatines, es va optar per aquelles d'alta intensitat, a més del iPCSK9.

Dins del grup de pacients tractats amb estatines i iPCSK9 destacar que el 70% dels pacients que se'ls ha seguit han estat tractats amb Alirocumab mentre que el 30% d'aquests ho han fet amb amb Evolocumab.

Per últim, destacar que el 62,5% del pacients estudiats, van ser tractats a més de l'estatina i l'iPCSK9 amb Ezetimiba

Taula 9. Tractament hipolipemiant previ

	HJ23	SISCAT
INTOLERÀNCIA A ESTATINES	36,6%	47,6% (però 33,7% en rebien)
INICI iPCSK9	ALIROCUMAB 70 % EVOLOCUMAB 30 %	ALIROCUMAB 52% EVOLOCUMAB 48%
iPCSK9 + estatines + ezetimiba	64,4% amb estatines 93% estatines alta intensitat 62,5% amb ezetimiba	68% amb estatines 79% estatines alta intensitat 93% amb ezetimiba

Durada del tractament i motius de discontinuació

La durada mitjana dels tractaments (DE) va ser de (31 ± 20) mesos, amb una durada mínima de 11 mesos i màxima de 51 mesos.

Només es va registrar el motiu de discontinuació en 3 casos (8%). Els principals motius van ser els efectes adversos (n = 2), i la manca d'adherència al tractament que podia comprometre l'efectivitat (n = 1).

En relació a la reposta al tractament, en la mostra estudiada, només es va requerir un canvi en la família del iPCSK9 en un 5% del casos, sense necessitat de canviar d'estatina ni suspensió de la Ezetimiba.

Taula 10. Distribució de la terapèutica hipolipemiant

	HJ23	SISCAT
CANVI DE FÀRMAC iPCSK9	5%	3,2%
CANVI D'ESTATINES	0%	48% sense canvis 12% disminució dosis 2,2% increment dosis
SUSPENSÍO EZETIMIBA	0%	30%

DISCUSSIÓ

Les característiques basals avaluades pels pacients tractats al SISCAT amb alirocumab i evolocumab per la HPDM i la HFHo van ser similars a les dades dels pacients tractats a l'Hospital Joan 23.

En relació al perfil de pacients inclosos en el nostre estudi, existeixen discretes diferències pel que fa a l'edat i el sexe. En la mostra de l'Hospital Joan 23 de Tarragona, la distribució segons el sexe s'ha mantingut similar, tot i que en el nostre estudi s'ha observat un increment en l'edat mitjana dels pacients, que ha estat 67 (8,45) anys d'edat, ja que no disposem de pacients amb HPF.

Pel que respecta al grup de prevenció, l'objectiu de prevenció primària representa un 10% mentre que el grup de prevenció secundària un 90%. A diferència dels pacients tractats al SISCAT, tot i que també el grup majoritari ha estat el de prevenció secundària, s'ha observat un menor percentatge, amb un increment de 3 vegades més el grup de prevenció primària; aquest fet podria explicar que els resultats en la millora del cLDL pugui ser més significativa degut a l'absència d'un esdeveniment aterotrombòtic previ.

En aquest mateix sentit, la condició clínica en el cas dels pacients tractats a l'Hospital Joan 23, representa el major percentatge de pacients en la Hipercolesterolèmia No Familiar (HNF), tot i que un tret diferencial, és la no incorporació en el nostre estudi dels pacients amb Hipercolesterolèmia Familiar Homozigota (HFHo), ja que aquests són seguits i tractats a la unitat de lípids externa.

En referència als factors de risc, en la mostra observada a l'HJ23 s'ha observat un major percentatge de pacients hipertensos, diabètics, obesos i tabaquisme, el que es tradueix en una mostra més patològica i per tant amb un major risc cardiovascular, independentment del sexe. Cal destacar que pel que fa al sexe femení s'observa una disparitat en el percentatge de dones obeses. L'obesitat femenina en les pacients del SISCAT era del 26,2% mentre que en les pacients tractades al HJ23 era d'un 63,16%. A més, s'hi suma que la mostra femenina de l'HJ23 és molt més fumadora, i el paper de la deshabitució del tabac es inexistent. Aquest fet podria explicar-se pel protagonisme dels programes de deshabitució del tabac en els centres del SISCAT.

En aquest mateix sentit, també s'ha observat diferent distribució de la presència de síndrome metabòlica, en el cas dels pacients HJ23, el 52,63% de les dones i el 19,05% en el cas dels homes, mentre que en els pacients tractats al SISCAT ha estat de 26,4% i 29,2% respectivament.

En referència a la distribució dels nivells de cLDL basals, la major diferència s'observa en el rang de 100-129 mg/dL, ja que en aquest subgrup és on es troba gairebé el 50% de la mostra estudiada; així mateix, pel que fa al perfil lipídic, els nivells de cHDL i triglicèrids s'han mantingut més o menys similars respecte a la mostra de referència.

En relació a la comorbiditat observada, la presència d'insuficiència renal ($FG < 60 \text{ ml/min/1,732}$) és semblant entre els grups comparats, però sí que s'observen grans diferències en la malaltia vascular ateromatosa, concretament, la presència de cardiopatia isquèmica, present en el 90% dels pacients de l'HJ23, especialment en les dones (89,47%).

Pel que fa a la resposta al tractament amb els iPCSK9, i tenint present els trets diferencials dels grups de pacients tractats al SISCAT i a l'HJ23, no s'han observat diferències significatives pel que fa a la taxa de resposta entre els dos grups a estudi; en aquest mateix sentit, en la mostra objecte d'estudi, s'ha observat una taxa de resposta global del 82,1%, observant-se una major taxa de resposta en aquells tractats amb Alirocumab, sent la resposta amb Alirocumab un 80% i un 66,7% amb Evolocumab.

En relació al percentatge de reducció del cLDL, trobem una disminució del colesterol LDL semblant en els dos grups de pacients que es troba al voltant del 90%. Tot i que cal destacar, la pèrdua de 3 pacients en l'estudi del nostre hospital, com s'ha comentat ja anteriorment, com a conseqüència d'efectes secundaris.

En els percentatges de disminució de cLDL sí que trobem diferències significatives, la meitat de la mostra del nostre hospital ha presentat una reducció d'entre el 30-50% mentre que a nivell del SISCAT la majoria dels pacients, un 65,5%, ha tingut una disminució dels nivells de més del 50%.

Pel que fa als nivells de cLDL inicial dels pacients del HJ23 i del SISCAT segueixen una distribució semblant en els diferents grups.

Finalment, és important definir el millor abordatge a seguir en cada pacient sempre fent ús de les guies terapèutiques i millorant la formació dels facultatius implicats en el tractament dels malalts d'alt risc cardiovascular.

A més, seria beneficiós establir protocols de seguiment coordinats dels pacients en tractament amb iPCSK9 per tal de poder actuar quan no s'assoleixen els nivells objectiu.

També en aquest procés és necessari planificar l'estratègia segons el colesterol LDL inicial i el valor objectiu que es vol assolir, segons la Societat Espanyola de Cardiologia, i portar a terme una estratègia de màxims (en un sol pas).

Destacar a més, la possibilitat de l'inici precoç amb iPCSK9 com a tractament previ segons els nivells de cLDL basals. Aquest tractament es pot associar amb estatines d'alta potència com Atorvastatina (40 i 80 mg) i Rosuvastatina (20 mg). Tampoc és necessari associar Ezetimibe per prescriure iPCSK-9.

D'altra banda, s'hauria de millorar la identificació de la hipercolesterolèmia heterozigota per tal de poder donar als pacients el tractament més adequat.

Pel que respecta al compliment de criteris d'ús dels iPCSK9, un 74% dels pacients de l'HJ23 tractats amb iPCSK9 complien els criteris establerts en l'acord d'indicació i finançament, proporció similar també en els pacients tractats al SISCAT. Cal destacar que el 26% restant, i per tant, no complidors dels criteris d'indicació i finançament d'iPCSK9 en els tractats al nostre hospital, un 72% s'ha atribuït a un cLDL < al valor recomanat mentre que un 10% dels no complidors es deu a pacients que han rebut tractament amb iPCSK9 en prevenció primària. Una realitat destacable i per tant significativa, és el grau d'adherència en els pacients inclosos en la nostra mostra, és l'assoliment d'una taxa d'assoliment total, a diferència dels pacients tractats al SISCAT en la que es va observar un percentatge d'adherència entre 72-75% dels pacients seguits.

La durada del tractament observada en els pacients de HJ23 ha comprès una durada mínima d'11 mesos i una durada màxima de 51, essent la DE 31 ± 20 mesos. En aquest mateix sentit, només 3 pacients van veure's obligats a discontinuar el tractament amb iPCSK9, 2 d'ells deguts als efectes adversos farmacològics i 1 d'ells a la manca d'adherència als iPCSK9.

Tenint en compte que els candidats a prevenció secundària havien d'estar tractats amb estatines d'alta intensitat a dosis màximes tolerades amb bona adherència o presentessin intolerància o contraindicació a les estatines per tal poder ser tractats amb iPCSK9, l'inici dels iPCSK9 en un 36,6% dels pacients de l'HJ23 va ser motivada per no tolerar les estatines, percentatge similar en els tractats al SISCAT; aquest fet permet afirmar que una de les principals indicacions en la mostra estudiada ha estat la intolerància a les estatines, essent aquest un dels criteris de indicació i finançament dels iPCSK9.

D'altra banda, cal destacar que la proporció de pacients que han rebut tripleteràpia han estat les esperades en comparació als pacients tractats al SISCAT: el 64,4% dels pacients rebien biteràpia amb estatines, dels quals un 93% d'aquests eren tractats amb estatines d'alta intensitat. A més, un fet distintiu ha estat que en la mostra observada a l'HJ23, només un 62,5% també rebien tractament amb Ezetimiba, a diferència dels pacients del SISCAT que un 93% rebien tractament amb Ezetimiba a més d'estatines i inici de iPCSK9.

En aquesta mateixa línia, un fet no observat als pacients de l'HJ23, és la necessitat de canvi d'estatines, al contrari del que sí que ha succeït al SISCAT, on un 12% dels pacients van requerir una disminució de la dosi d'estatina i un 2,2% un increment d'aquest; tanmateix, en aquesta mateixa mostra també es va haver de finalitzar en un 30% dels pacients el tractament amb Ezetimiba.

Una particularitat dels pacients de l'HJ23 és que se'ls ha mantingut la prescripció d'estatines al llarg de l'estudi mentre que, als del SISCAT se'ls hi han anat retirant a mesura que baixaven els valors del cLDL.

Finalment, i en relació a la resposta al tractament, tal i com ja s'ha comentat anteriorment, cal destacar que tot i que un 70% dels pacients observats al HJ23 es va iniciar en un 70% Alirocumab i un 30% Evolocumab, només un 5% dels pacients van precisar un canvi de iPCSK9 degut principalment als efectes secundaris patits.

CONCLUSIONS

Els iPCSK9 són una nova opció terapèutica que permet una reducció significativa dels valors de cLDL i del risc d'esdeveniments cardiovasculars en pacients ja tractats amb teràpia hipolipemiant optimitzada.

Aquestes recomanacions per a la utilització dels iPCSK9 en la pràctica clínica són el resultat d'un treball multidisciplinar, intentant integrar una estratègia per seleccionar la seva administració als pacients que més puguin beneficiar-se, és a dir, aquells que tenen al mateix temps un major risc i valors absoluts de cLDL més elevats. D'aquesta manera, es pot concloure que l'eficàcia d'aquests fàrmacs roman en una bona adherència al tractament per part dels pacients.

A més, cal destacar que a l'HJ23 no s'ha produït cap esdeveniment cardiovascular al llarg del seguiment dels diferents pacients però, es parteix d'una mostra molt més petita en comparació a la del SISCAT.

Com en totes les recomanacions, la seva aplicació en la pràctica clínica no substitueix l'avaluació clínica individualitzada de cada pacient.

Per últim, destacar que tots els pacients tractats a HJ23 responen als criteris d'inclusió marcats pel CatSalut i que els iPCSK9 són tractaments efectius i segurs en la població.

BIBLIOGRAFIA

- Acord de la Comissió Farmacoterapèutica de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatoria sobre l'ús d'alirocumab per al tractament de pacients adults amb hipercolesterolèmia primària (familiar heterozigòtica i no familiar) o dislipidèmia mixta. Barcelona. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2019. Disponible a: https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/alirocumab/acord-CFT-SISCAT-alirocumab.pdf
- Acord de la Comissió Farmacoterapèutica de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatoria sobre l'ús d'evolocumab per al tractament de pacients adults amb hipercolesterolèmia primària (familiar heterozigòtica i no familiar) o dislipidèmia mixta i el tractament de pacients adults amb hipercolesterolèmia familiar homozigòtica. Barcelona. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2019. Disponible a: https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/evolocumab/acord-CFT-SISCAT-evolocumab-hipercolesterolemia.pdf
- Ascaso JF, et al. Indicaciones de los inhibidores de PCSK9 en la práctica clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA), 2019. Clin Investig Arterioscler. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2019.04.002>
- Bays H, et al. Alirocumab as Add-On to Atorvastatin Versus Other Lipid Treatment Strategies: ODYSSEY OPTIONS I Randomized Trial. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100(8):3140-8.
- Blom DJ, et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. N Engl J Med 2014; 370 (19):1809-19.
- Cannon CP, et al. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. Eur Heart J 2015; 36(19):1186-94.
- Farnier M, et al. Efficacy and safety of adding alirocumab to rosuvastatin versus adding ezetimibe or doubling the rosuvastatin dose in high cardiovascular-risk patients. The ODYSSEY OPTIONS II randomized trial. Atherosclerosis 2015; 244: 138-146.

- Ginsberg HN, et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia and LDL-C of 160 mg/dl or Higher. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2016; 30(5):473-483.
- Informe tècnic del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatòria sobre l'ús d'alirocumab per al tractament de pacients adults amb hipercolesterolèmia primària (familiar heterozigòtica i no familiar) o dislipidèmia mixta. Barcelona. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2019. Disponible a: https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/alirocumab/informe-CAMH-alirocumab.pdf
- Informe tècnic del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatòria sobre l'ús d'evolocumab per al tractament de pacients adults amb hipercolesterolèmia primària (familiar heterozigòtica i no familiar o dislipidèmia mixta i el tractament de pacients adults amb hipercolesterolèmia familiar homozigòtica. Barcelona. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2019. Disponible a: https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/evolocumab/Informe-tecnic-CAMHDA-evolocumab.pdf
- Kastelein JJ, et al. Efficacy and safety of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia not adequately controlled with current lipid-lowering therapy: design and rationale of the ODYSSEY FH studies. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2014; 28(3):281-9.
- Kastelein, JJ, et al. Odyssey FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia, *Eur. Heart J.* 2015; 36 (43):2996-3003.
- Kereiakes DJ, et al. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: The ODYSSEY COMBO I study. *Am Heart J* 2015;169(6):906-15.
- Koren MJ, et al. Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: the MENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63 (23): 2531-40

- Moriarty PM, et al. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *Journal of Clinical Lipidology* (2015) 9, 758–769.
- Raal FJ, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385 (9965): 341-350.
- Raal FJ, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385 (9965): 331-40.
- Robinson JG, et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate-or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311 (18): 1870-82.
- Robinson JG, et al. ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372(16):1489-99.
- Roth EM, et al. ODYSSEY MONO: effect of alirocumab 75 mg subcutaneously every 2 weeks as monotherapy versus ezetimibe over 24 weeks. *Future Cardiol* 2015; 11(1):27-37.
- Sabatine MS, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372:1500-9.
- Schwartz et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *NEJM* 2018.
- Stroes E, et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63 (23): 2541-8.