

Artículo original

Número de pacientes candidatos a recibir inhibidores de la PCSK9 según datos de 2,5 millones de participantes de la práctica clínica real

Alberto Zamora^{a,b,c}, Luís Masana^{b,d}, Marc Comas-Cufí^{e,f}, Núria Plana^{b,d}, Àlex Vila^g, Maria García-Gil^{e,f}, Lia Alves-Cabratosa^{e,f}, Roberto Elosua^{h,i}, Jaume Marrugat^{h,i} y Rafel Ramos^{a,e,f,*}^a Laboratorio de Medicina Traslacional, Departamento de Ciencias Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de Girona, Girona, España^b Xarxa d'Unitats de Lípids de Catalunya (XULA), Girona, España^c Unidad de Lípidos, Hospital de Blanes, Blanes, Girona, España^d Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario San Joan de Reus, Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV), Universidad Rovira i Virgili, Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Reus, Tarragona, España^e Grup Investigació en Salut Cardiovascular de Girona (ISV-Girona), Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol), Girona, España^f Institut d'Investigació Biomèdica de Girona (IdIBGi), Institut Català de la Salut (ICS), Girona, España^g Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis, Hospital de Figueras, Figueras, Girona, España^h Registre Gironí del Cor (REGICOR), Grupo de Investigación en Epidemiología y Genética Cardiovascular (EGEC), Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona, Españaⁱ Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Barcelona, España

Historia del artículo:

Recibido el 21 de junio de 2017

Aceptado el 7 de noviembre de 2017

On-line el 11 de diciembre de 2017

Palabras clave:

Inhibidores de la PCSK9

Alirocumab/evolocumab

Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad

Indicación terapéutica

RESUMEN

Introducción y objetivos: Los inhibidores de la PCSK9 (iPCSK9) son fármacos hipolipemiantes eficaces y seguros pero con un elevado coste. El objetivo del estudio es estimar el número de pacientes candidatos a recibir iPCSK9 según los diferentes criterios publicados.**Métodos:** Los datos provienen del Sistema de Información para la Investigación en Atención Primaria. Se incluyó a pacientes de edad ≥ 18 años con al menos una determinación de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad entre 2006 y 2014 ($n = 2.500.907$). Los criterios de indicación terapéutica de iPCSK9 analizados fueron: Sistema Nacional de Salud, Sociedad Española de Arteriosclerosis, Sociedad Española de Cardiología, National Institute for Health and Care Excellence y Sociedad Europea de Cardiología/European Atherosclerosis Society Task Force. Se definió como tratamiento lipídico optimizado el que alcanzara una reducción del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad $\geq 50\%$ y un cumplimiento $> 80\%$.**Resultados:** En la población española de 18 o más años el número de posibles candidatos a recibir iPCSK9 en un escenario de tratamiento hipolipemiante óptimo oscila entre el 0,1 y el 1,7% según los diferentes criterios. El subgrupo con mayor porcentaje de candidatos sería el de los pacientes con hipercolesterolemia familiar, y el mayor número absoluto vendría de los pacientes en prevención secundaria.**Conclusiones:** El número de posibles candidatos a recibir iPCSK9 en condiciones de práctica clínica es muy alto y varía mucho según las recomendaciones de las diferentes sociedades científicas.

© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Number of Patients Eligible for PCSK9 Inhibitors Based on Real-world Data From 2.5 Million Patients

ABSTRACT

Introduction and objectives: PCSK9 inhibitors (PCSK9i) are safe and effective lipid-lowering drugs. Their main limitation is their high cost. The aim of this study was to estimate the number of patients eligible for treatment with PCSK9i according to distinct published criteria.**Methods:** Data were obtained from the Information System for the Development of Research in Primary Care. Included patients were equal to or older than 18 years and had at least 1 low-density lipoprotein cholesterol measurement recorded between 2006 and 2014 ($n = 2\,500\,907$). An indication for treatment with PCSK9i was assigned according to the following guidelines: National Health System, Spanish Society of Arteriosclerosis, Spanish Society of Cardiology, National Institute for Health and Care Excellence, and the European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force. Lipid-lowering treatment was defined as optimized if it reduced low-density lipoprotein levels by $\geq 50\%$ and adherence was $> 80\%$.

Keywords:

PCSK9 inhibitors

Alirocumab/evolocumab

Low-density lipoprotein cholesterol

Therapeutic indication

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2018.06.005>* Autor para correspondencia: Maluquer Salvador 11, 17002 Girona, España.
Correo electrónico: rramos.girona.ics@gencat.cat (R. Ramos).<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2017.11.006>

0300-8932/© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Results: Among the Spanish population aged 18 years or older, the number of possible candidates to receive PCSK9i in an optimal lipid-lowering treatment scenario ranged from 0.1% to 1.7%, depending on the guideline considered. The subgroup of patients with the highest proportion of potential candidates consisted of patients with familial hypercholesterolemia, and the subgroup with the highest absolute number consisted of patients in secondary cardiovascular prevention.

Conclusions: The number of candidates to receive PCSK9i in conditions of real-world clinical practice is high and varies widely depending on the recommendations of distinct scientific societies.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad
 ECV: enfermedad cardiovascular
 ESC/EAS: Sociedad Europea de Cardiología/*European Atherosclerosis Society*
 HF: hipercolesterolemia familiar
 iPCSK9: inhibidor de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9
 SIDIAP: Sistema de Información Para el Desarrollo de Investigación de Atención Primaria

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la mayor causa de muerte prematura y discapacidad en Europa¹. Un reciente metanálisis ha mostrado que, a mayor reducción de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), mayor beneficio cardiovascular². Solo un 25% de los pacientes con ECV³ y el 3,4% de los pacientes con hipercolesterolemia familiar (HF)⁴ alcanzan los objetivos lipídicos. Además, cerca del 5-20% de los pacientes tratados en condiciones de práctica clínica real y entorno al 2% en ensayos aleatorizados presentan intolerancia a estatinas⁵. Los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (iPCSK9) son fármacos capaces de disminuir hasta un 65% el cLDL y con buen perfil de seguridad⁶. El estudio FOURIER⁷ demostró que añadir evolocumab al tratamiento con estatinas reduce un 15% el riesgo relativo del objetivo primario del estudio. En unos meses, el estudio ODYSSEY Outcomes⁸ contribuirá a aclarar el papel del alicumab en pacientes con enfermedad coronaria.

No obstante, el coste de los iPCSK9 por el momento es una importante limitación para un uso amplio. Estas consideraciones han llevado al Ministerio de Sanidad, Asuntos Sociales e Igualdad^{9,10} y la SEA (Sociedad Española de Arteriosclerosis)¹¹, la SEC (Sociedad Española de Cardiología)¹², el NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*)^{13,14} y la Sociedad Europea de Cardiología/*European Atherosclerosis Society* (ESC/EAS) *Task Force*¹⁵ a establecer unas indicaciones de uso.

El objetivo del presente trabajo es estimar el número y el tipo de pacientes candidatos a recibir iPCSK9 en nuestro medio, con una base de datos poblacional de 2.500.907 pacientes, en función de diversos criterios de indicación.

MÉTODOS

Estudio observacional que utiliza el Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria (SIDIAP), base de datos clínicos de registros longitudinales

anónimos de 6.177.972 pacientes entre 2006 y 2014. El SIDIAP incluye información sobre la actividad clínica de 3.414 médicos de 274 centros de atención primaria del Institut Català de la Salut, entidad pública que da cobertura sanitaria al 85% de la población de Cataluña¹⁶. Incluye diagnósticos (Clasificación Internacional de Enfermedades [CIE-10]), información de alta hospitalaria (CIE-9/10), laboratorio y medicamentos dispensados por farmacias. La calidad de los datos del SIDIAP para estudiar la epidemiología de las ECV está documentada¹⁷. El Comité de Ética e Investigación Clínica del Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària, aprobó el estudio.

En el estudio se incluyeron todos los registros del SIDIAP de los individuos de edad ≥ 18 años vivos en diciembre de 2014 y con al menos una determinación de cLDL entre 2006 y 2014. Se excluyó a los pacientes con antecedentes de hipotiroidismo, síndrome nefrótico o triglicéridos basales ≥ 400 mg/dl.

Variables

Se consideró que los participantes recibían terapia hipolipemiente si estaba registrada al menos una retirada de estatina o ezetimiba de la oficina de farmacia en los 6 meses previos a la determinación de cLDL y no tratado en caso contrario. Para calcular el valor basal previo al inicio del tratamiento en los pacientes que estaban tomando hipolipemiantes, se utilizó un algoritmo con 10 posibles imputaciones según la metodología descrita por Jorgensen et al.¹⁸ (*anexo 1 del material suplementario*). Las copias de imputación se resumieron según las reglas de Rubin, con el fin de corregir la variación existente en cada imputación. Se realizó un análisis de sensibilidad de los resultados realizando 20 imputaciones y también otro análisis con los individuos con datos completos. La adherencia al tratamiento se calculó mediante la *medication possession ratio*: proporción de días de un periodo de 6 meses que quedan cubiertos por la dispensación de tratamiento hipolipemiente observada en la farmacia. Los tratamientos hipolipemiantes se clasificaron en función de su capacidad para reducir el cLDL: baja, $< 30\%$; moderada, $30-50\%$; alta, $50-60\%$ y muy alta, $> 60\%$ (*anexo 2 del material suplementario*).

Se consideró tratamiento lipídico optimizado cuando la potencia hipolipemiente fuera $\geq 50\%$ y la adherencia, $> 80\%$.

Se definió fenotipo de HF considerando los puntos de corte de cLDL ajustados por edad definidos previamente en población adulta española: $\geq 18-30$ años, > 230 mg/dl; $31-39$ años, > 238 mg/dl; $40-48$ años, > 260 mg/dl, y > 49 años, > 255 mg/dl¹⁹.

El diagnóstico de ECV (enfermedad arterial periférica, enfermedad coronaria e ictus isquémico y la presencia de diabetes mellitus, hipertensión, hipercolesterolemia y tabaquismo) se determinó a partir de la CIE-10 y la CIE-9 en los registros de atención primaria y hospitalaria. Los criterios utilizados para la definición de candidatos a uso de iPCSK9 según los diferentes organismos del SNS (Sistema Nacional de Salud)^{9,10}, SEA¹¹, SEC¹², NICE^{13,14} y ESC/EAS *Task Force*¹⁵ se señalan en la *tabla 1*. Se

incluyeron solo las indicaciones financiadas por el SNS^{9,10}. Se calculó el número de pacientes candidatos a iPCSK9 en el escenario real y en un escenario de tratamiento optimizado aplicando a todos los pacientes la reducción de cLDL observada en los optimizados. También se calculó el porcentaje total de pacientes candidatos a iPCSK9 en la población de estudio y en la española en un escenario supuesto en el que se aplica una reducción del 50% de cLDL respecto al valor basal.

Análisis estadístico

Los resultados se expresan como porcentajes (variables categóricas) y medias (variables continuas). En los pacientes con tratamiento lipídico de los que no se disponía un valor de cLDL previo al tratamiento, se utilizó un algoritmo con 10 posibles imputaciones según la metodología descrita por Jorgensen et al.¹⁸ para estimar el valor antes del tratamiento. Las variables incluidas en el modelo de imputación fueron: edad, sexo, dosis y tipo de hipolipemiente y adherencia al tratamiento (anexo 1 del material suplementario). Para realizar la proyección a escala nacional de los candidatos a iPCSK9, se estimó la prevalencia de ECV a partir de la población diagnosticada/población asignada en la base del SIDIAP (independientemente de que los pacientes tuvieran analítica registrada), y para la prevalencia de HF, se extrapoló la observada en nuestro estudio. El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando *R-software*.

RESULTADOS

Se registró al menos una medición de cLDL de 2.764.917 personas. De estos, 2.500.907 pacientes cumplían todos los

criterios de inclusión. En la figura 1 se muestra el diagrama de flujo del estudio. Se identificó a 14.458 participantes con fenotipo HF y 207.411 con ECV.

En el total de la población de estudio, los valores imputados de la variable cLDL sin el efecto del tratamiento fueron del 43,3% de los individuos que recibían tratamiento. La media del cLDL antes del tratamiento era 166 mg/dl y la media de cLDL observado (tratados y no tratados), 110 mg/dl. La potencia hipolipemiente media utilizada fue del 32,6% y la adherencia medida presentó una *medication possession ratio* del 71,3% (tabla 2).

El número de candidatos, según los diferentes criterios, se muestra por subgrupos de pacientes y en función del tratamiento en la tabla 3.

En la tabla 4 se muestra el número de pacientes candidatos en un escenario de tratamiento optimizado. Aproximadamente la mitad de los candidatos a tratamiento con iPCSK9 tienen fenotipo de HF según los criterios de la SEA¹¹ y el NICE^{13,14}. Según los criterios ESC/EAS *Task Force*¹⁵ y en mayor medida el SNS^{9,10} y la SEC¹², más del 75% de los candidatos son pacientes en prevención secundaria.

Para la estimación de los pacientes candidatos a tratamiento con iPCSK9 en población española de edad ≥ 18 años, la prevalencia de ECV observada en la población asignada en todo el conjunto de datos de SIDIAP era del 6,2%. La prevalencia de HF, del 0,53%. En un escenario de tratamiento optimizado, los criterios del SNS^{9,10} serían los que indicarían más candidatos a tratamiento con iPCSK9, el 1,7% de la población española de 18 o más años. Los criterios del NICE^{13,14} serían los más restrictivos, con el 0,1% (tabla 5).

La optimización del tratamiento lipídico implica muy importantes reducciones del número de candidatos al tratamiento, hasta

Tabla 1
Criterios del SNS, la SEA, la SEC, el NICE y el ESC/EAS *Task Force* para el uso de inhibidores de la PCSK9

	SNS	SEA	SEC	NICE	ESC/EAS <i>Task Force</i>
HF sin ECV	cLDL > 100 mg/dl	cLDL > 130 mg/dl si alto riesgo ^a cLDL > 160 mg/dl si bajo riesgo	cLDL > 130 mg/dl	cLDL > 193 mg/dl	cLDL > 175 mg/dl si alto riesgo ^b cLDL > 200 mg/dl si bajo riesgo
HF con ECV	cLDL > 100 mg/dl	cLDL > 100	cLDL > 70 mg/dl	cLDL > 135 mg/dl	cLDL > 100 mg/dl si alto riesgo ^c cLDL > 140 mg/dl si bajo riesgo
Sin HF ni ECV	No financiado	cLDL > 130 mg/dl si alto riesgo ^d cLDL > 190 mg/dl si bajo riesgo	cLDL > 130 mg/dl si alto riesgo ^e	No recomendado	cLDL > 140 mg/dl si alto riesgo ^f
Sin HF con ECV	cLDL > 100 mg/dl	cLDL > 100 mg/dl con ECV de alto riesgo ^g cLDL > 130 mg/dl bajo riesgo	cLDL < 70 mg/dl ^h cLDL > 100 mg/dl si estable	cLDL > 135 mg/dl si alto riesgo ⁱ cLDL > 155 mg/dl en bajo riesgo	cLDL > 100 mg/dl si alto riesgo ^j cLDL > 140 mg/dl si bajo riesgo

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; ECV: enfermedad dardiocvascular; ESC/EAS: Sociedad Europea de Cardiología/*European Atherosclerosis Society*; HF: hipercolesterolemia familiar; NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; PCSK9 proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9; SEA: Sociedad Española de Arteriosclerosis; SEC: Sociedad Española de Cardiología; SNS: Sistema Nacional de Salud.

^a Alto riesgo en HF en prevención primaria SEA: pacientes mayores de 40 años con otros factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, diabetes mellitus, tabaquismo).

^b Alto riesgo en HF en prevención primaria ESC/EAS *Task Force*: pacientes con hipertensión arterial o diabetes mellitus.

^c Alto riesgo en HF en prevención secundaria ESC/EAS *Task Force*: si ECV progresiva (eventos de repetición o necesidad de repetir revascularización).

^d Alto riesgo en prevención primaria sin HF SEA: presencia de diabetes mellitus más 2 factores de riesgo cardiovascular o albuminuria o filtrado glomerular < 45 ml/min/1,73 m².

^e Alto riesgo en prevención primaria sin HF SEC: diabetes mellitus tipo 2 o tipo 1 con lesión en órgano diana, filtrado glomerular estimado < 60 ml/min/1,73 m² o SCORE > 10%.

^f Alto riesgo en prevención primaria sin HF ESC/EAS *Task Force*: diabetes mellitus tipo 2 con lesión en órgano diana u otro factor de riesgo.

^g Alto riesgo en prevención secundaria sin HF SEA: si ECV inestable o progresiva (eventos de repetición o necesidad de repetir revascularización) o presencia de diabetes mellitus.

^h Alto riesgo en prevención secundaria sin HF SEC: ECV inestable, recidivante (eventos de repetición o necesidad de repetir revascularización) o reciente (< 12 meses).

ⁱ Alto riesgo en prevención secundaria sin HF NICE para ECV: ECV inestable o progresiva (eventos de repetición o necesidad de repetir revascularización) o reciente (< 12 meses).

^j Alto riesgo en prevención secundaria sin HF ESC/EAS *Task Force*: ECV progresiva (eventos de repetición o necesidad de repetir revascularización).

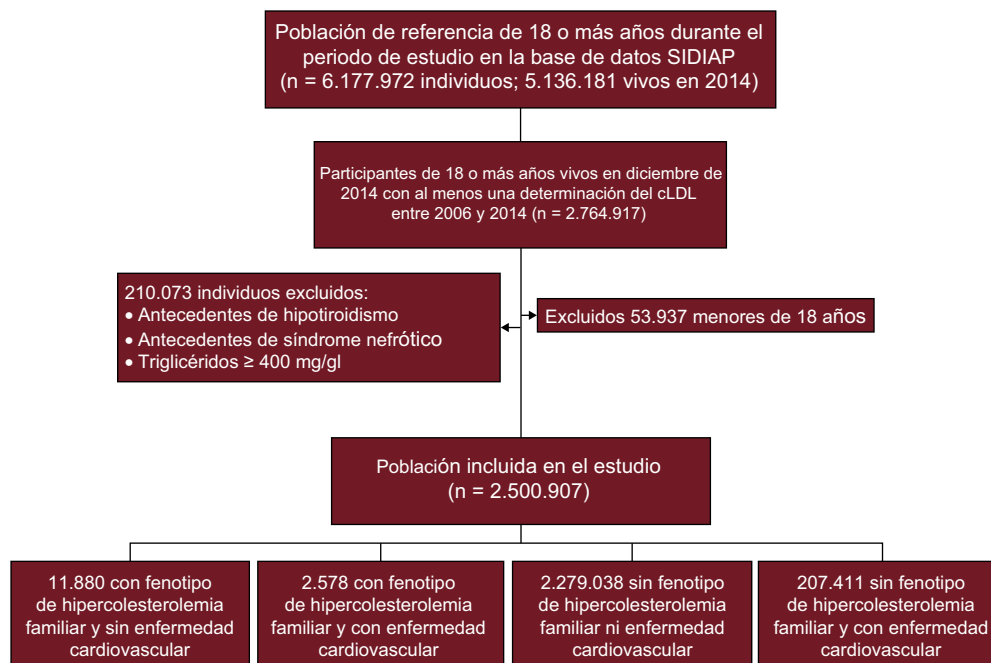


Figura 1. Diagrama resumen de la selección de participantes en el estudio. cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; SIDIAP: Sistema de Información Para el Desarrollo de Investigación de Atención Primaria.

la mitad de los candidatos en la mayoría de los criterios, que es máxima en el caso del criterio del SNS^{9,10} (que pasa del 3,26 al 1,67% de la población) y mínima en el caso del NICE^{13,14} (que pasa del 0,60 al 0,11% de la población) (tabla 5).

En el escenario supuesto de una reducción de cLDL del 50% respecto al valor basal, el grupo de pacientes candidatos a iPCSK9 se redujo considerablemente respecto al escenario basado en las reducciones de cLDL observadas en la práctica clínica real, entre el 0,89% según el SNS y el 0,04% del NICE (anexo 3 del material suplementario).

En la figura 2 se muestra la distribución de la población en función de los valores de cLDL en condiciones de práctica clínica real. El 77,4% de los pacientes con HF sin ECV, el 44,9% de los pacientes con HF y ECV y el 17,2% de los pacientes con ECV sin HF presentaban valores de cLDL > 130 mg/dl. En la figura 3 se muestra la misma distribución, pero incluyendo solo a los pacientes que recibían tratamiento optimizado. En este caso, el 51,4% de los pacientes con HF sin ECV, el 25,2% de los pacientes con HF y ECV y el 3,3% de los pacientes con ECV sin HF presentaban valores de cLDL > 130 mg/dl. En condiciones de práctica clínica real, entre los pacientes con ECV sin HF, el 44,5% está por encima de 100 mg/dl, mientras que el 81,7% está por encima de 70 mg/dl.

El análisis de sensibilidad de los resultados realizando 20 imputaciones no mostró diferencias relevantes en los resulta-

dos, la definición de las poblaciones, los valores de cLDL ni el porcentaje de candidatos a tratamiento con iPCSK9 (anexo 4 del material suplementario). El análisis con datos completos mostró valores de cLDL inferiores y un menor porcentaje de candidatos a tratamiento con iPCSK9 (anexo 5 del material suplementario).

DISCUSIÓN

El presente estudio analiza con base en datos de la práctica clínica real en España el número de pacientes candidatos a recibir iPCSK9 considerando los diferentes criterios de indicación. Entre los diferentes criterios analizados, se observaron diferencias muy importantes en el número de candidatos, entre el 0,1 y el 1,7% de la población de edad ≥ 18 años, así como en el tipo de paciente candidato. El objetivo de cLDL exigido en cada criterio explica en gran medida estas diferencias. La optimización del tratamiento hipolipemiente reduciría de manera importante el número de candidatos. Si la optimización llegara a obtener en todos los individuos una reducción del 50% del cLDL basal, la reducción sería muy relevante.

En el subgrupo de pacientes con fenotipo de HF en prevención primaria, el número de pacientes candidatos tras optimizar el tratamiento se situaría entre el 9% del NICE^{13,14} y el 86% del

Tabla 2

Tiempo entre el inicio del tratamiento hipolipemiente y la determinación del cLDL, valores de cLDL antes y durante el tratamiento, potencia hipolipemiente media utilizada, porcentaje de terapia combinada (estatina + ezetimiba) y adherencia media en toda la población y en cada subgrupo

Situación clínica	Tiempo inicio de tratamiento-determinación de cLDL (años)	cLDL antes del tratamiento (mg/dl)	cLDL con tratamiento (mg/dl)	Potencia hipolipemiente media utilizada (%)	Tratamiento combinado estatina + ezetimiba (%)	Adherencia (MPR, %)
Población total	6,5 [3,4-9,0]	166	110	32,6	0,9	71,3
Individuos con HF sin ECV	7,4 [4,0-9,1]	285	165	41,9	2,6	66,2
Individuos con HF con ECV	8,3 [5,3-9,4]	287	143	49,5	6,6	69,6
Individuos sin HF con ECV	7,3 [4,1-9,2]	148	93	35,5	1,9	73,0

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; ECV: enfermedad cardiovascular; HF: hipercolesterolemia familiar; MPR: medication possession ratio. Salvo otra indicación, los valores expresan mediana [intervalo intercuartílico].

Tabla 3

Número y porcentaje de pacientes candidatos a inhibidores de la PCSK9 en la población del estudio en condiciones de práctica clínica real con y sin tratamiento hipolipemiante optimizado en función de los diferentes criterios

	SNS	SEA	SEC	NICE	ESC/EAS Task Force
<i>Individuos con HF sin ECV^a (n = 11.880)</i>					
Tratamiento optimizado ^b (n = 1.020)	875 (85,8)	513 (50,3)	586 (48,1) (N = 1.219) ^a	92 (9,0)	128 (12,5)
Tratamiento sin optimizar ^b (n = 10.860)	10.443 (96,2)	8.560 (78,8)	9.011 (78,4) (N = 11.495) ^a	4.023 (37,1)	4.378 (40,3)
<i>Individuos con HF con ECV^a (n = 2.578)</i>					
Tratamiento optimizado ^b (n = 860)	556 (64,7)	556 (64,7)	640 (96,8) (N = 661) ^a	182 (21,1)	215 (25,0)
Tratamiento sin optimizar ^b (n = 1.718)	1.461 (85,0)	1.461 (85,0)	1.069 (98,7) (N = 1.083) ^a	859 (50,0)	868 (50,5)
<i>Individuos sin HF con ECV^a (n = 207.411)</i>					
Tratamiento optimizado ^b (n = 27.810)	5.495 (19,8)	983 (3,5)	5.753 (27,3) (N = 21.043) ^a	206 (0,7)	1.405 (5,1)
Tratamiento sin optimizar ^b (n = 179.601)	86.730 (48,3)	36.073 (20,1)	48.039 (47,0) (N = 102.292) ^a	13.395 (7,5)	29.003 (16,2)

ECV: enfermedad cardiovascular; ESC/EAS: Sociedad Europea de Cardiología/*European Atherosclerosis Society*; HF: hipercolesterolemia familiar; MPR: *medication possession ratio*; NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; PCSK9: proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9; SEA: Sociedad Española de Arteriosclerosis; SEC: Sociedad Española de Cardiología; SNS: Sistema Nacional de Salud.

Los valores expresan n (%).

^a En el criterio SEC, solo se considera la enfermedad coronaria.

^b Estatina con capacidad reductora > 50% y MPR > 80%. El resto, no optimizado.

Tabla 4

Número y porcentaje de pacientes candidatos a inhibidores de la PCSK9 en la población del estudio en los diferentes subgrupos con tratamiento hipolipemiante optimizado^a en función de los diferentes criterios

	SNS	SEA	SEC ^b	NICE	ESC/EAS Task Force
Individuos con HF sin ECV ^b (n = 11.880)	10.196 (85,8)	6.916 (49,8)	6.109 (48,1) (N = 12.714) ^b	1.069 (9,0)	1.484 (12,5)
Individuos con HF con ECV ^b (n = 2.578)	1.668 (64,7)	1.668 (64,7)	1.687 (96,8) (N = 1.744) ^b	544 (21,1)	603 (23,4)
Individuos sin HF con ECV ^b (n = 207.411)	40.980 (19,8)	7.958 (3,8)	30.186 (24,5) (N = 123.317) ^b	1.618 (0,8)	7.591 (3,7)

ECV: enfermedad cardiovascular; ESC/EAS: Sociedad Europea de Cardiología/*European Atherosclerosis Society*; HF: hipercolesterolemia familiar; MPR: *medication possession ratio*; NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; PCSK9: proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9; SEA: Sociedad Española de Arteriosclerosis; SEC: Sociedad Española de Cardiología; SNS: Sistema Nacional de Salud.

Los valores expresan n (%).

^a Estatina con capacidad reductora > 50% y MPR > 80%. El resto, no optimizado.

^b En el criterio SEC, solo se considera la enfermedad coronaria como ECV.

SNS^{9,10}; para el subgrupo de HF en prevención secundaria, entre el 21% del NICE^{13,14} y el 97% de SEC¹², y en pacientes con ECV sin HF, entre el 0,8% del NICE^{13,14} y el 20% del SNS^{9,10}. El porcentaje de pacientes candidatos en población con HF según criterios ESC/EAS Task Force¹⁵ obtenido en nuestro estudio (el 12% en prevención primaria y el 23% en prevención secundaria) concuerda con lo publicado por el registro de HF de la SEA²⁰. Gran parte de las diferencias entre criterios, especialmente en pacientes con HF en prevención primaria, se deben al umbral de cLDL que indica el

Tabla 5

Porcentaje total de pacientes candidatos a inhibidores de la PCSK9 en la población española en escenario real y en escenario de tratamiento optimizado^a y número de pacientes que se evita tratar con inhibidores de la PCSK9 tras optimizar el tratamiento

N = 38.102.546	Escenario real, n (%)	Escenario con tratamiento optimizado, n (%)	Pacientes que se evita tratar al optimizar tratamiento, n (%)
SNS	1.240.526 (3,26)	634.440 (1,67)	606.087 (1,59)
SEA	579.423 (1,52)	196.357 (0,52)	383.066 (1,01)
SEC	752.959 (1,98)	433.971 (1,14)	318.988 (0,84)
NICE	228.726 (0,60)	41.570 (0,11)	187.156 (0,49)
ESC/EAS Task Force	426.958 (1,12)	116.755 (0,31)	310.203 (0,81)

ESC/EAS: Sociedad Europea de Cardiología/*European Atherosclerosis Society*; MPR: *medication possession ratio*; NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; PCSK9: proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9; SEA: Sociedad Española de Arteriosclerosis; SEC: Sociedad Española de Cardiología; SNS: Sistema Nacional de Salud.

^a Estatina con capacidad reductora > 50% y MPR > 80%.

tratamiento, y hay considerables incrementos al pasar de 130 a 100 y de 100 a 70 mg/dl. El 63,8% de los pacientes con ECV sin HF tienen valores de cLDL entre 70 y 130 mg/dl. En nuestra población, pasar de un umbral de cLDL de 100 a 70 mg/dl implica doblar el número de pacientes candidatos (figura 2 y figura 3). En el estudio FOURIER, el 67% de los pacientes en tratamiento con evolocumab alcanzaron cifras de cLDL < 40 mg/dl y el 42%, < 25 mg/dl, y el riesgo absoluto de ECV pasó del 11,3 al 9,8%⁷. Hay que señalar que, a igualdad de cLDL, los pacientes con HF tienen hasta 4 veces más riesgo de ECV que sin HF²¹. Es fundamental determinar cuál es el umbral óptimo de cLDL y los criterios de mal pronóstico para indicar iPCSK9 a cada subgrupo de pacientes para que se pueda destacar una u otra recomendación. Los investigadores del *Safe-Heart* han desarrollado la primera ecuación que puede ayudar a una mejor predicción del riesgo de ECV en la HF²². La enfermedad coronaria reciente, difusa, de imposible revascularización o progresiva indica mal pronóstico en pacientes en prevención secundaria²³.

El tipo de pacientes también varía entre criterios. La mayoría de los pacientes con HF estarían tratados según el SNS^{9,10}, la SEA¹¹ y especialmente la SEC¹², que se centra en pacientes con HF y enfermedad coronaria. Los criterios que tratarían a más pacientes con ECV sin HF serían los de la SEC¹² y ESC/EAS Task Force¹⁵.

Otra consideración es que el impacto del colesterol difiere entre enfermedad coronaria y otras manifestaciones de la ECV²⁴. Las recomendaciones de la Sociedad Española de Cardiología¹² son exclusivamente para pacientes con enfermedad coronaria.

Otro aspecto que considerar es la falta de estudios sobre el beneficio cardiovascular asociado con las reducciones extremas del cLDL para los pacientes mayores de 75 años en prevención

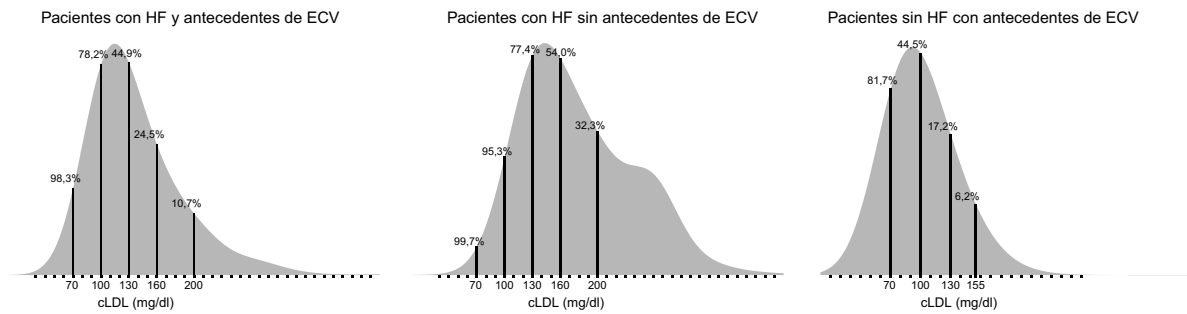


Figura 2. Distribución de la población en función de los valores de cLDL en condiciones de práctica clínica real. cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; ECV: enfermedad cardiovascular; HF: hipercolesterolemia familiar.

primaria²⁵. Ninguna de las directrices hace referencia a posibles límites de edad.

Un reciente metanálisis sitúa el control lipídico en población española alrededor del 15% en prevención secundaria y hasta un 65% en prevención primaria, y detecta —como en nuestro trabajo— una infrautilización del tratamiento de alta intensidad y del uso combinado con ezetimiba²⁶. Por otro lado, uno de los grandes retos al optimizar el uso racional de los iPCSK9 será evitar el sobrediagnóstico de intolerancia a estatinas⁵. El uso de sistemas electrónicos en la toma de decisiones puede mejorar el número de pacientes bien controlados²⁷. En el presente trabajo, al simular un escenario con el tratamiento lipídico optimizado, el porcentaje de pacientes candidatos a iPCSK9 según criterios de la SEC¹² se reduciría 1,7 veces.

Si se consiguiera en todos los individuos una reducción del 50% del cLDL basal, el porcentaje de según los criterios de la SEC se reduciría 2,7 veces (anexo 3 del material suplementario).

En un trabajo reciente, Cannon et al.²⁸ han creado un modelo de simulación de candidatos a recibir iPCSK9 de población americana con ECV sin HF, a base de ajustes sucesivos de la dosis y la potencia de los hipolipemiantes y con objetivo de cLDL < 70 mg/dl. Estiman un porcentaje de candidatos del 14%, inferior al 24,5% estimado en nuestra población según los criterios de la SEC¹³, que también marcan un objetivo del cLDL < 70 mg/dl. Estas diferencias se explicarían principalmente por el modelo de simulación empleado. En el mismo artículo se plantean escenarios simulados diferentes y el porcentaje de candidatos a recibir iPCSK9 varía del 6 al 28%. El escenario de simulación se basa en los efectos observados en la práctica clínica real en pacientes optimizados, y desde nuestro punto de vista, este supuesto es más plausible que suponer que el efecto será óptimo y lineal en todos los individuos. En nuestro escenario alternativo de reducción del 50% del cLDL (anexo 3 del material suplementario) los candidatos según el mismo criterio serían el 10,9%.

Dado que la prevalencia del fenotipo de HF en nuestro medio es cercana al 0,5%²⁹ y que precisa tratamiento crónico, indicado a edades tempranas, el impacto directo de los iPCSK9 en el sistema sanitario puede ser importante. Hasta la fecha los estudios de

coste-efectividad muestran resultados heterogéneos. Un trabajo reciente señala que el número de pacientes que es necesario tratar con iPCSK9 para evitar 1 evento cardiovascular en pacientes en muy alto riesgo con un objetivo de cLDL < 70 mg/dl se situaría en torno a 50 a los 5 años de tratamiento³⁰. Otro trabajo ha mostrado que añadir evolocumab al tratamiento con estatinas y ezetimiba de los pacientes con HF puede ser una medida coste-efectiva³¹. Un estudio reciente en Estados Unidos concluye que el tratamiento con iPCSK9 debería reducir su coste en torno al 70% para ser coste-efectivo³². Otro estudio en población noruega ha estimado que los iPCSK9 serían coste-efectivos únicamente en prevención secundaria en población de edad avanzada de muy alto riesgo³³. El único estudio en población española publicado hasta la fecha ha mostrado que el evolocumab puede ser coste-efectivo en población con HF y pacientes en prevención secundaria, con un incremento de la razón coste-efectividad de 30.893 euros y dentro de los umbrales marcados como coste-efectivos en población española³⁴. No obstante, habrá que esperar a futuros trabajos de coste-efectividad sobre los resultados de los estudios FOURIER⁸ y ODYSSEY Outcomes⁸. También serán necesarios futuros trabajos para estratificar el riesgo dentro de cada subgrupo.

Fortalezas y limitaciones

El tamaño de la muestra y la visión basada en datos del mundo real son fortalezas del estudio. También es una fortaleza la representatividad poblacional; prueba de ello es que en el análisis de casos completos se observa un menor porcentaje de candidatos a tratamiento con iPCSK9, ya que se incluiría solo a los pacientes más jóvenes y que han iniciado tratamiento más recientemente (anexo 5 del material suplementario).

Como limitaciones hay que destacar que la población estudiada incluyó a todos los individuos que se realizaron una prueba de cLDL en un periodo de 8 años, lo que representa aproximadamente un 57% de la población general de 18 o más años y el 70% de los de 45 o

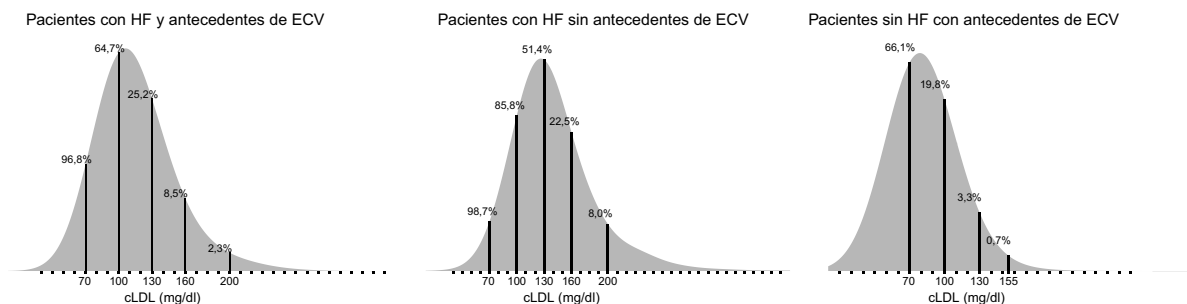


Figura 3. Distribución de la población en función de los valores de cLDL en los pacientes que reciben tratamiento optimizado. cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; ECV: enfermedad cardiovascular; HF: hipercolesterolemia familiar.

más. Por lo tanto, no se puede descartar algún sesgo de selección, especialmente en las edades más jóvenes. Por otro lado, el método diagnóstico basado en el fenotipo de HF puede haber sobrestimado su prevalencia real, especialmente debido a casos de hipercolesterolemia poligénica, aunque serían igualmente candidatos a iPCSK9. Otra limitación es que no se dispuso de datos sobre lipoproteína(a) y los antecedentes familiares de ECV. En el presente trabajo no se pudo evaluar cuál sería el posible impacto de la intolerancia a las estatinas en la prescripción de iPCSK9. Otro aspecto que cabe considerar es el infradiagnóstico de la falta de adherencia al tratamiento hipolipemiente, al medirlo únicamente por la retirada de los fármacos de las oficinas de farmacia.

CONCLUSIONES

El número de posibles candidatos a recibir iPCSK9 en condiciones de práctica clínica es muy alto y varía mucho según las recomendaciones de las diferentes sociedades científicas, entre el 0,1 y el 1,7% de la población española de edad ≥ 18 años. El objetivo de cLDL exigido en cada criterio explica en gran medida estas diferencias. El tipo de pacientes también es heterogéneo entre criterios. El subgrupo con mayor porcentaje de posibles candidatos sería el de los pacientes con HF y ECV, aunque en números absolutos el grupo que más casos aporta es el de pacientes en prevención secundaria sin HF. Un tratamiento hipolipemiente intensivo, con estatinas en altas dosis y terapia combinada con ezetimiba, reduciría de manera muy considerable el número de candidatos a iPCSK9.

FINANCIACIÓN

Ministerio de Economía a través del Instituto de Salud Carlos III (Red de Investigación Cardiovascular-Programa HERACLES RD12/0042 y redIAPP [Red de Investigación en Actividades Preventivas y Promoción de la Salud] RD12/0007) y Fondo Europeo de Desarrollo Regional, CIBER de Enfermedades Cardiovasculares. La Generalitat de Catalunya a través de l'Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris de Recerca (2014 SGR 240) y (2014 SGR 902) y a través de l'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya, Pla Estratègic de Recerca i Innovació en Salut (SLT002/16/00145).

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- En el tratamiento lipídico de los pacientes con alto o muy alto riesgo cardiovascular, hay necesidades no cubiertas.
- La comercialización de los nuevos iPCSK9 constituye una etapa prometedora en el tratamiento lipídico.
- En nuestro medio existen diferentes directrices provenientes de sociedades científicas para indicar iPCSK9.
- Se desconoce el impacto real de los iPCSK9 en condiciones de práctica clínica real en función de las diferentes directrices.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Una visión general del grado de control y uso de las terapias hipolipemientes para pacientes con alto riesgo cardiovascular en condiciones de práctica clínica real.
- La proporción de la población y el tipo de pacientes con indicación de iPCSK9 según los criterios de diferentes sociedades científicas u organismos científicos.

CONFLICTO DE INTERESES

N. Plana ha realizado ponencias financiadas por Alexion, Amgen, Ferrer, MSD y Sanofi y asistencias a reuniones científicas financiadas por Amgen y Rovi. L. Masana ha realizado ponencias financiadas por Amgen, MSD y Sanofi. À. Vila ha realizado ponencias financiadas por Ferrer, Sanofi y Esteve y asistencias a reuniones científicas financiadas por Amgen y Ferrer.

MATERIAL SUPLEMENTARIO



Se puede consultar material suplementario a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2017.11.006>.

BIBLIOGRAFÍA

1. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*. 2016;253:281-344.
2. Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions—a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2016;316:1289-1297.
3. Galve E, Cordero A, Cequier A, Ruiz E, González-Juanatey JR. Degree of Lipid Control in Patients with Coronary Heart Disease and Measures Adopted by Physicians, REPAR Study. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:931-938.
4. Perez de Isla L, Alonso R, Watts GF, et al. Attainment of LDL-cholesterol treatment goals in patients with familial hypercholesterolemia: 5-year SAFEHEART registry follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1278-1285.
5. Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, et al. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non randomised non-blind extension phase. *Lancet*. 2017;389:2473-2481.
6. Whyne Jr TF. Defining the role of PCSK9 inhibitors in the treatment of hyperlipidemia. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2016;16:83-92.
7. Sabatine M, Giugliano R, Keech A, et al. for the FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713-1722.
8. ClinicalTrials.gov. ODYSSEY Outcomes: Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab [consultado 31 oct 2017]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01663402>.
9. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico PT-EVOLOCUMAB/V1/03032016. Informe de Posicionamiento Terapéutico de evolocumab (Repatha®) en hipercolesterolemia. Fecha de publicación: 22 de marzo de 2016 [consultado 31 oct 2017]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-evolocumab-repatha.pdf>.
10. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico PT-ALIROCUMAB/V1/22042016. Informe de Posicionamiento Terapéutico de alirocumab (Praluent®) en hipercolesterolemia. Fecha de publicación: 22 de abril de 2016 [consultado 31 oct 2017]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-alirocumab-praluent-hipercolesterolemia.pdf>.
11. Masana L, Ascaso JF, Civeira F, et al. Sociedad Española de Arteriosclerosis [Consensus document of the Spanish Society of Arteriosclerosis on indications of inhibitors of PCSK9]. *Clin Investig Arterioscler*. 2016;28:164-165.
12. Anguita M, Castro A, Cordero A, et al. Challenges in Oral Lipid-lowering Therapy: Position Document of the Spanish Society of Cardiology. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:1083-1087.
13. National Institute for Health and Care Excellence. Alirocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia. Publicado 22 junio de 2016. [consultado 31 oct 2017]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta393>.
14. National Institute for Health and Care Excellence. Next Evidence-based recommendations on evolocumab (Repatha) for treating primary hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia in adults. Publicado 22 de junio de 2016. [consultado 31 oct 2017]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta394>.
15. Landmesser U, Chapman MJ, Farnier M, et al. European Society of Cardiology (ESC); European Atherosclerosis Society (EAS), European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2017;38:2245-2255.

16. García-Gil M, Herosilla E, Prieto-Alhambra D, et al. Construction and validation of a scoring system for the selection of high-quality data in a Spanish population primary care database (SIDIAPI). *Inform Prim Care*. 2011;19:135–145.
17. Ramos R, Balló E, Marrugat J, et al. Validity for Use in Research on Vascular Diseases of the SIDIAPI (Information System for the Development of Research in Primary Care): the EMMA study. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:29–37.
18. Jorgensen NW, Sibley CT, McClelland RL. Using imputed pre-treatment cholesterol in a propensity score model to reduce confounding by indication: results from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *BMC Med Res Methodol*. 2013;13:81.
19. Civeira F, Ros E, Jarauta E, et al. Comparison of genetic versus clinical diagnosis in familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2008;102:1187–1193.
20. Masana L, Plana N, Pérez-Calahorra S, et al. Dyslipidemia Registry of the Spanish Arteriosclerosis Society, How many familial hypercholesterolemia patients are eligible for PCSK9 inhibition? *Atherosclerosis*. 2017;262:107–112.
21. Khera AV, Won HH, Peloso GM, et al. Diagnostic yield and clinical utility of sequencing familial hypercholesterolemia genes in patients with severe hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2578–2589.
22. Pérez de Isla L, Alonso R, Mata N, et al. SAFEHEART Investigators. Predicting cardiovascular events in familial hypercholesterolemia: The SAFEHEART Registry. *Circulation*. 2017;135:2133–2144.
23. Abu-Assi E, López-López A, González-Salvado V, et al. The Risk of Cardiovascular Events After an Acute Coronary Event Remains High, Especially During the First Year, Despite Revascularization. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:11–18.
24. Chou R, Dana T, Blazina I, Daeges M, Jeanne TL. Statins for prevention of cardiovascular disease in adults: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2016;316:2008–2024.
25. Barry AR, O'Neill DE, Graham MM. Primary prevention of cardiovascular disease in older adults. *Can J Cardiol*. 2016;32:1074–1081.
26. De la Sierra A, Pintó X, Guisjarro C, et al. Treatment, and control of hypercholesterolemia in high cardiovascular risk patients: evidences from a systematic literature review in Spain. *Adv Ther*. 2015;32:944–961.
27. Zamora A, Carrion C, Vázquez-Oliva G, Paluzie G, Martín-Urda A, Elosua R. Theoretical Impact on Coronary Disease of Using a Computerized Clinical Decision Support System in the Prescription of Lipid-lowering Treatment. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:70–81.
28. Cannon CP, Khan I, Klimchak AC, Reynolds MR, Sanchez RJ, Sasiela WJ. Simulation of lipid-lowering therapy intensification in a population with atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA Cardiol*. 2017;2:959–966.
29. Zamora A, Masana L, Comas-Cufí M, et al. Familial hypercholesterolemia in a European Mediterranean population. Prevalence and clinical data from 2.5 million primary care patients. *J Clin Lipidol*. 2017;11:1013–1022.
30. Robinson JG, Huijgen R, Ray K, Persons, Kastelein JJ, Pencina MJ. Determining when to add nonstatin therapy: a quantitative approach. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2412–2421.
31. Gandra SR, Villa G, Fonarow GC, et al. Cost-effectiveness of LDL-C lowering with evolocumab in patients with high cardiovascular risk in the United States. *Clin Cardiol*. 2016;39:313–320.
32. Arrieta A, Page TF, Veledar E, Nasir K. Economic evaluation of PCSK9 inhibitors in reducing cardiovascular risk from health system and private payer perspectives. *PLoS One*. 2017;12:e0169761.
33. Korman M, Wisløff T. Modelling the cost-effectiveness PCSK9 inhibitors vs. ezetimibe through LDL-C reductions in a Norwegian setting. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2017. <http://dx.doi.org/10.1093/ehjcvp/pxx010>
34. Villa G, Lothgren M, Kutikova L, et al. Cost-effectiveness of evolocumab in patients with high cardiovascular risk in Spain. *Clin Ther*. 2017;39:771–786.