

EDITORIAL

Evaluación del coste-efectividad de la utilización de los inhibidores de PCSK9

Cost-effectiveness evaluation of the use of PCSK9 inhibitors

Fernando Civeira^{a,*} y Juan Pedro-Botet^b^a Hospital Universitario Miguel Servet, IIS Aragón, CIBERCV, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España^b Hospital Del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona; Institut Hospital Del Mar D'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona, España

Recibido el 10 de mayo de 2021; aceptado el 18 de mayo de 2021

La información acumulada en las últimas décadas gracias a múltiples estudios de los campos de la epidemiología, la genética, la biología celular y la investigación en modelos animales ha demostrado el papel del colesterol transportado en las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) como uno de los principales agentes etiológicos de las enfermedades cardiovasculares provocadas por la arteriosclerosis (ECVA) ¹. Los grandes ensayos clínicos randomizados (ECR) con estatinas en prevención primaria y secundaria y los más recientes IMPROVE-IT con ezetimiba ² y FOURIER ³, SPIRE ⁴ y ODYSSEY OUTCOMES ⁵ con inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) nos han proporcionado una enorme información de las posibilidades, pero también de las limitaciones del tratamiento hipolipemiente en la prevención cardiovascular. La consistencia en los resultados hace inexcusable la reducción del cLDL en grandes grupos de la población con riesgo de desarrollar ECVA, y son imprescindibles unas directrices claras en las que apoyarse los profesionales de la salud para ayudarles a definir a quién, cuándo, y cómo tratar.

La interpretación de los resultados de los ECR es relativamente sencilla, sin embargo, su aplicación práctica es

más difícil, como lo demuestra las diferencias de criterio de las recomendaciones de las principales sociedades científicas nacionales e internacionales, y, muy especialmente, en las indicaciones de los inhibidores de PCSK9 (iPCSK9) ^{6,7}.

A nuestro juicio debemos cambiar el modo en el que utilizamos los fármacos hipolipemiantes en la actualidad. La mayor parte de recomendaciones están basadas en la consecución de objetivos de cLDL olvidando que cualquier cifra es arbitraria y que el esfuerzo terapéutico para obtener un determinado objetivo es un factor clave a la hora de indicar un tratamiento.

La indicación de cualquier tratamiento, y muy especialmente de aquellos tratamientos de factores de riesgo prevalentes, orientados a la prevención y en muchos casos en sujetos asintomáticos, debe estar basada en tres factores: beneficio obtenido por la intervención, efectos adversos de la intervención, y esfuerzo económico, social y personal de la intervención. De este modo, una intervención como las estatinas de potencia intermedia de bajo precio, por ejemplo, la simvastatina, reúne todos los requisitos: es eficaz, con escasos efectos secundarios, es muy coste-efectiva por el bajo precio de la medicación, es fácil de implementar en la mayor parte de sistemas sanitarios con sus actuales estructuras sin costes adicionales, y de fácil cumplimiento por parte de una población bien informada. Pero no todos los tratamientos eficaces tienen este perfil. En ocasiones por precio, por efectos secundarios, o

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: civeira@unizar.es (F. Civeira).

por esfuerzo complementario no asumido por el sistema o por el individuo, un tratamiento eficaz, como puede ser un cambio de estilo de vida en el tratamiento de la obesidad y dislipemia, tiene un éxito muy pobre por el esfuerzo terapéutico que requieren ⁸.

Por ello tenemos que estratificar las intervenciones de acuerdo con criterios muchos más pragmáticos, y movernos con dos conceptos clave: el NNT (número necesario de pacientes a tratar para evitar un evento) y si el esfuerzo necesario para lograrlo compensa desde el punto de vista económico.

En el tratamiento de la hipercolesterolemia en la prevención cardiovascular tenemos, al menos, las siguientes evidencias:

- El beneficio es primordialmente dependiente de la reducción del cLDL ¹.
- El beneficio no es dependiente del tipo de fármaco o del mecanismo que dicho fármaco utiliza en la reducción de cLDL ⁹.
- La intensidad del beneficio a 5 años, puede ser calculado de forma precisa gracias al trabajo de la colaboración conocida como CTT (Cholesterol Treatment Trialists) sabiendo que cada 38,7 mg/dL de descenso en el cLDL logra una reducción del 21% de los episodios cardiovasculares ¹⁰.
- El beneficio relativo en la reducción de eventos es independiente de riesgo cardiovascular basal y de la concentración de cLDL si esta es superior a 50-70 mg/dL ¹⁰.
- No existe un umbral donde desaparezca el beneficio de la reducción de cLDL al menos hasta 25 mg/dL ³⁻⁵. Cuanto más bajo el cLDL mayor beneficio clínico.
- Los tres grupos farmacológicos con evidencias sólidas en la reducción de eventos: estatinas, ezetimiba y anticuerpos monoclonales anti PCSK9 son bien tolerados por la mayoría de los pacientes y la frecuencia de efectos secundarios no es sustancialmente diferente a placebo. La información sobre seguridad es muy sólida a largo plazo para estatinas, suficiente para ezetimiba, y limitada a 5 años para los iPCSK9.
- El cumplimiento terapéutico en los tres grupos es semejante con retiradas de fármacos en los ensayos clínicos inferiores a 5% al año.
- EL NNT de cada fármaco depende del riesgo absoluto del paciente a tratar, del descenso absoluto de cLDL que consigue el fármaco y de la concentración basal de cLDL previa al tratamiento.
- El esfuerzo de una intervención depende del NNT de la intervención para evitar un evento y del coste de su aplicación.
- Cada sistema sanitario debe decidir los recursos que quiere o puede pagar para evitar un evento.

En 2019 las Sociedades Europeas de Cardiología (ESC) y Aterosclerosis (EAS) publicaron sus recomendaciones de tratamiento de la dislipemia con dos hilos conductores principales: conocer el riesgo cardiovascular del paciente a tratar, y establecer el objetivo de cLDL de forma individualizada de acuerdo a ese riesgo calculado ⁷. El documento califica de muy alto riesgo a un grupo importante de pacientes entre los que incluye a toda la población con ECVA clínica o subclínica; cualquier sujeto con hiper-

colesterolemia familiar y ECVA o con un factor de riesgo cardiovascular; sujetos con riesgo SCORE a 10 años > 10%; pacientes con GFR <30 ml/min; o pacientes con diabetes con afectación de órgano diana, o >2 factores de riesgo, o diabetes tipo 1 de duración > 20 años. Es decir, en aquellos sujetos donde debemos estratificar de forma precisa el riesgo para conseguir ser eficientes, el documento los integra en un único grupo, les asigna un objetivo de cLDL <55 mg/dL, y recomienda usar iPCSK9 cuando no se consigue con estatinas de alta potencia y ezetimiba. Las recomendaciones de la ESC/EAS obvian aspectos imprescindibles como son el coste de la intervención y el NNT, que pueden hacerlas inasumibles con los actuales precios de los fármacos y la estructura de los sistemas sanitarios en la mayor parte de países ^{11,12}.

En 2018 se publicaron las recomendaciones de diferentes sociedades de EEUU involucradas en el riesgo cardiovascular ⁶. En ellas se hace una indicación mucho más moderada de los iPCSK9. En prevención primaria sólo considera con una indicación IIB, es decir puede considerarse, en sujetos con hipercolesterolemia familiar heterocigota entre 40-75 años con concentraciones de cLDL >100 mg/dL tras dosis máxima toleradas de estatinas potentes y ezetimiba. En prevención secundaria, con una recomendación IIA (es razonable), las indica en sujetos de muy alto riesgo, con cLDL >70 mg/dL tras dosis máxima tolerada de estatina potente y ezetimiba. Pero la definición de muy alto riesgo la limita a sujetos con ECVA recurrente o con un único episodio, pero con múltiples factores de riesgo cardiovascular.

Desde la Sociedad Española de Arteriosclerosis hemos propuesto recientemente unas indicaciones de prescripción de iPCSK9 valorando el NNT y por tanto el riesgo absoluto del paciente a tratar, el descenso absoluto de cLDL que vamos a conseguir, el tipo de intervención que estamos planteando, y la concentración basal de cLDL previa a la intensificación del tratamiento ¹³. De acuerdo al coste de otras intervenciones aceptadas en nuestro país establecimos como coste-efectivo y, por tanto, susceptible de indicación todo aquel NNT durante 5 años por debajo de 25. Lo que supone una cifra <100.000 euros por año de vida ganado ajustados por calidad [QALY] y un coste efectividad-incremental (ICER) <3 veces la renta per cápita española. Para el cálculo del NNT, utilizamos el beneficio en términos absolutos de los datos de los ensayos clínicos ODYSSEY OUTCOMES, FOURIER y SPIRE, así como los subanálisis de los resultados de dichos estudios en los diferentes subgrupos que se han venido publicando, extrapolando los resultados a 5 años. Resulta evidente que la estrategia propuesta por las sociedades científicas americanas se aproxima a dicho NNT y, sin embargo, las directrices europeas son difícilmente asumibles con el precio actual de los iPCSK9 y han demostrado no ser coste-efectivas. De acuerdo a este análisis los iPCSK9 serían coste-efectivos en prevención secundaria en sujetos con enfermedad estable si su cLDL se mantiene > 130 mg/dL; en presencia de diabetes con algún factor de riesgo, o sujetos sin diabetes > 2 factores de riesgo, o tras síndrome coronario agudo de menos de 1 año de evolución si cLDL >100 mg/dL; y por encima de 70 mg/dL en la enfermedad recurrente o multiviso, lipoproteína(a) elevada (>50 mg/dL), síndrome coronario agudo de menos de un año de evolución con diabetes, o enfermedad renal crónica con algún factor de riesgo adicional ¹⁴⁻¹⁶. En sujetos con hipercolesterolemia familiar, los iPCSK9 resultarían coste-efectivos con cLDL >160 mg/dL en ausencia de

factores de riesgo importantes, >130 mg/dL en presencia de múltiples factores de riesgo; >100 mg/dL si diabetes asociada; o bien >70 mg/dL si se encontraran en prevención secundaria. Nuestro análisis también mostró que los iPCSK9 serían coste-efectivos en sujetos en prevención primaria con diabetes y enfermedad renal crónica (filtrado glomerular (GFR) <60 mL/min) con cLDL >130 mg/dL, aunque este supuesto no está contemplado entre los requisitos de financiación de nuestro Sistema Nacional de Salud.

El cLDL cuanto más bajo mejor en la prevención cardiovascular, pero no a cualquier precio. La inhibición de PCSK9 es una herramienta hipolipemiente muy potente, eficaz, efectiva, segura, sin apenas efectos secundarios y muy bien aceptada por los pacientes, que desgraciadamente, al menos por el momento, no podemos utilizar en todos los pacientes que pudieran beneficiarse de ella para poder ser eficientes. Son solo los pacientes de mayor riesgo cardiovascular y con concentraciones inaceptables de cLDL los que son susceptibles de estos fármacos en la actualidad; pero, no nos cabe duda, de que tienen un gran futuro y que sus indicaciones se irán ampliando en los próximos años.

Conflictos de interés

FC y JP-B declaran haber recibido honorarios por asesoría científica y conferencias de Sanofi y Amgen.

Bibliografía

1. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38:2459–72.
2. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al., IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387–97.
3. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al., FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713–22.
4. Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, Brunell R, Curto M, Civeira F, et al. SPIRE Cardiovascular Outcome Investigators Cardiovascular Efficacy and Safety of Bococizumab in High-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2017;376:1527–39.
5. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al., ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379:2097–107.
6. 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: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139:e1082–143.
7. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al., ESC Scientific Document Group. 2019. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41:111–88.
8. Look AHEAD, Research Group, Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369:145–54.
9. Robinson JG, Wang S, Smith BJ, Jacobson TA. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:316–22.
10. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267–78.
11. Olry de Labry Lima A, Gimeno Ballester V, Sierra Sánchez JF, Matas Hoces A, González-Outón J, Alegre Del Rey EJ. Cost-effectiveness and Budget Impact of Treatment with Evolocumab Versus Statins and Ezetimibe for Hypercholesterolemia in Spain. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018;71:1027–35.
12. Kazi DS, Penko J, Coxson PG, Moran AE, Ollendorf DA, Tice JA, et al. Updated Cost-effectiveness Analysis of PCSK9 Inhibitors Based on the Results of the FOURIER Trial. *JAMA*. 2017;318:748–50.
13. Ascaso JF, Civeira F, Guijarro C, López Miranda J, Masana L, Mostaza JM, et al. Indications of PCSK9 inhibitors in clinical practice Recommendations of the Spanish Society of Arteriosclerosis (SEA), 2019. *Clin Investig Arterioscler*. 2019;31:128–39.
14. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, Giugliano RP, Deedwania P, De Ferrari GM, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:941–50.
15. Schwartz GG, Gabriel Steg P, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Goodman SG, et al., ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Clinical Efficacy and Safety of Alirocumab After Acute Coronary Syndrome According to Achieved Level of Low-Density Lipoprotein Cholesterol: A Propensity Score-Matched Analysis of the ODYSSEY OUTCOMES Trial. *Circulation*. 2021;143:1109–22.
16. Bhatt DL, Briggs AH, Reed SD, Annemans L, Szarek M, Bittner VA, et al., ODYSSEY OUTCOMES Investigators. Cost-Effectiveness of Alirocumab in Patients With Acute Coronary Syndromes: The ODYSSEY OUTCOMES Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:2297–308.