

Costo-efficacia degli inibitori di PCSK9: revisione delle recenti evidenze

L'inibizione di PCSK9 attraverso anticorpi monoclonali rappresenta un nuovo approccio farmacologico per ridurre in modo massivo i livelli di colesterolo LDL e il rischio cardiovascolare. Gli anticorpi monoclonali diretti contro PCSK9 hanno dimostrato infatti di ridurre il colesterolo LDL (LDL-C) di un ulteriore 60% in aggiunta a dieta, statine ed ezetimibe. Questa terapia combinata consente di raggiungere gli obiettivi terapeutici in molti pazienti con ipercolesterolemia familiare (FH) e/o storia di malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD). Tuttavia, i prezzi molto alti di questi prodotti potrebbero ostacolarne l'adozione e l'utilizzo.

Molti articoli recentemente comparsi in letteratura hanno affrontato l'analisi della costo-efficacia di questi farmaci e alcune revisioni da poco pubblicate hanno valutato criticamente i risultati alla luce degli assunti di base nelle analisi e dei dati utilizzati per la costruzione dei modelli previsionali. Nonostante le valutazioni economiche pubblicate varino per stima di efficacia (LDL o esiti clinici), prospettiva economica (prospettiva sociale vs del pagatore), comparatore, base epidemiologica per il rischio di eventi CVD (dati dei registri nazionali, rischio cardiovascolare globale stimato, etc) e gruppi di pazienti, la maggior parte degli articoli conclude che gli inibitori PCSK9 non sono costo-efficaci per la gran parte dei gruppi di pazienti (data una soglia di US \$ 100.000 per anno di vita aggiustato per la qualità - QALY).

La costo-efficacia degli interventi per ridurre il rischio di CVD deve tenere conto delle conseguenze a lungo termine in costi e salute. Ciò significa che nessuno studio randomizzato da solo è sufficiente per valutare la costo-efficacia e che i responsabili politici devono basarsi su modelli matematici o numerici per prendere decisioni razionali. Per valutare il rapporto di costo-efficacia è perciò necessario effettuare una serie di assunti che influenzeranno i costi a lungo termine e la stima dell'efficacia.

Il fattore principale in molte valutazioni economiche è proprio la stima dell'efficacia. Per gli inibitori di PCSK9, l'efficacia è stata dimostrata per la prima volta in studi randomizzati controllati (RCT) che prevedevano la riduzione dell'LDL-C come endpoint primario. Successivamente, lo studio FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Patients with Elevated Risk) ha riportato un effetto su endpoint clinici 'hard' (come infarto miocardico e ictus) per uno degli inibitori PCSK9, e un altro RCT è stato recentemente presentato e sarà pubblicato a breve (ODYSSEY Outcomes).

L'impatto degli inibitori di PCSK9 in termini di efficacia può quindi essere modellizzato in termini di riduzione del livello di LDL-C o più direttamente in termini di rischio relativo di eventi CV risultanti dai trial clinici. Attualmente solo lo studio FOURIER ha riportato risultati relativi ad endpoint 'hard' valutati come esiti primari. Due gruppi di ricercatori che hanno analizzato la costo-efficacia degli inibitori PCSK9 hanno eseguito analisi aggiornate dopo la pubblicazione dello studio FOURIER.

Queste analisi indicano che la modellizzazione dell'efficacia degli inibitori PCSK9 basata solo su evidenze relative alla riduzione di LDL-C dà risultati più favorevoli, ovvero alta probabilità



di costo-efficacia e ICER (rapporto di costo efficacia incrementale) inferiori, rispetto alla modellizzazione basata su riduzioni effettive dei tassi di incidenza di infarto miocardico acuto e ictus. Gli ICER inferiori, quindi più favorevoli, sono il risultato dei maggiori effetti incrementali, quasi raddoppiati se basati sulla riduzione di LDL-C. Inoltre, nei modelli in cui non è stato assunto alcun effetto sulla mortalità CV (come indicato dallo studio FOURIER), gli ICER aumentavano significativamente. È importante notare che lo studio FOURIER ha avuto un tempo di follow-up relativamente breve rispetto al tempo necessario per sviluppare la malattia cardiovascolare. In assenza di RCT con follow-up più lungo, la validità della stima indiretta della riduzione del rischio CV in base alla riduzione del LDL-C può essere discutibile.

Tutti i risultati delle analisi di costo-efficacia degli inibitori di PCSK9 sono risultati altamente sensibili alle variazioni di prezzo, tanto che riduzioni significative dei prezzi portavano a importanti riduzioni degli ICER e aumento della probabilità di costo-efficacia. Tuttavia, nella maggior parte delle analisi erano necessari sconti di prezzo dell'ordine del 50-70% affinché gli inibitori di PCSK9 potessero essere considerati costo-efficaci (entro le soglie dichiarate, ad esempio US \$ 100.000 negli Stati Uniti). Il trattamento con inibitori PCSK9 è assunto come trattamento a lungo termine da tutte le analisi e gli orizzonti temporali sono universalmente piuttosto lunghi. Non sorprende quindi che l'accumulo di costi nei molti anni di trattamento abbia un forte effetto sui risultati di costo-efficacia. Questo è, ad esempio, il motivo per cui una delle analisi rileva che l'inizio del trattamento nei pazienti più anziani è più conveniente: questi pazienti hanno davanti a sé meno anni di trattamento e i loro livelli di rischio assoluto sono generalmente più alti.

Un altro punto critico è il rischio a breve e a lungo termine degli eventi CVD nel gruppo di pazienti che si intende studiare. Le analisi hanno generalmente studiato pazienti con CVD o FH. Sebbene ciascuna di queste popolazioni sia composta da un numero di individui con l'altra condizione (cioè la popolazione CVD comprende anche alcuni pazienti con FH e la popolazione FH comprende anche alcuni pazienti con CVD), solo raramente è stato esplicitamente modellizzato il rischio comune di avere queste due con-

dizioni contemporaneamente. Un'analisi che ha considerato esplicitamente la condizione di FH separatamente e in combinazione con CVD mostra che nei pazienti con entrambe le condizioni si ha maggiore costo-efficacia rispetto ai pazienti con FH senza una CVD stabilita.

Un altro fattore importante può essere la varietà degli eventi clinici che vengono considerati nei modelli: più sono rilevanti gli eventi inclusi (ad esempio, insufficienza cardiaca o angina), maggiore è il beneficio stimato in quanto tali benefici aggiuntivi e costi evitati non comportano costi aggiuntivi di trattamento. I pazienti che manifestano eventi CVD ricorrenti nonostante il trattamento intensivo massimale presentano un rischio considerevolmente più elevato rispetto a quelli che hanno avuto un solo evento. Inoltre, l'aterosclerosi avanzata nei pazienti giovani è in genere più aggressiva rispetto ai pazienti più anziani. È possibile che la modellizzazione più mirata di gruppi come questi potrebbe produrre risultati di costo-efficacia più favorevoli.

In conclusione, allo stato attuale gli inibitori di PCSK9 sono costosi e vengono utilizzati in modo modesto. I pazienti con il più alto rischio di CVD sono probabilmente il target primario di questi farmaci, in particolare pazienti che non riescono a raggiungere livelli accettabili di LDL-C con altri farmaci e hanno FH, CVD conclamata o entrambi. Nel breve termine, il numero di pazienti per i quali gli inibitori PCSK9 sono considerati costo-efficaci rimarrà verosimilmente piccolo. È improbabile che questi numeri si espandano a meno che i prezzi non si abbassino considerevolmente. Con due inibitori PCSK9 disponibili al momento, e altre opzioni in valutazione nei trial clinici, la riduzione del prezzo è uno scenario probabile nei prossimi anni.

Manuela Casula, Alberico L. Catapano

Società Italiana di Terapia Clinica e Sperimentale

BIBLIOGRAFIA

Korman MJ, Retterstøl K, Kristiansen IS, Wisløff T. Are PCSK9 inhibitors cost effective? *Pharmacoeconomics* 2018, May 18. doi: 10.1007/s40273-018-0671-0.

Shah P. Economic evaluation of the PCSK9 inhibitors in prevention of the cardiovascular diseases. *Curr Cardiol Rep* 2018; 20: 51.