

ΠΜΣ ΣΤΗ ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΧΡΗΣΗΣ ΤΩΝ ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ
ΤΗΣ PCSK9 ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΥΨΗΛΟΥ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ
ΚΙΝΔΥΝΟΥ**

Του

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΤΖΙΟΜΑΛΟΣ

**Υποβλήθηκε ως αιτούμενο για την απόκτηση του μεταπτυχιακού
διπλώματος στη Διοίκηση Υπηρεσιών Υγείας**

Σεπτέμβριος 2019

© Κωνσταντίνος Τζιόμαλος του Αθανασίου, 2019

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος.

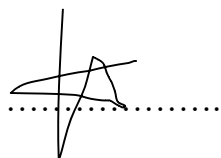
Απαγορεύεται η αντιγραφή, αποθήκευση και διανομή της παρούσας εργασίας, εξ ολοκλήρου ή τμήματος αυτής, για εμπορικό σκοπό. Επιτρέπεται η ανατύπωση, αποθήκευση και διανομή για σκοπό μη κερδοσκοπικό, εκπαιδευτικής ή ερευνητικής φύσης, υπό την προϋπόθεση να αναφέρεται η πηγή προέλευσης και να διατηρείται το παρόν μήνυμα.

Το περιεχόμενο αυτής της εργασίας δεν απηχεί απαραίτητα τις απόψεις του Τμήματος, του Επιβλέποντα, ή της Επιτροπής που την ενέκρινε.

Υπεύθυνη Δήλωση

Βεβαιώνω ότι είμαι συγγραφέας αυτής της εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης έχω αναφέρει τις όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε αυτές αναφέρονται ακριβώς είτε παραφρασμένες. Επίσης βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία προετοιμάστηκε από εμένα προσωπικά ειδικά για τις απαιτήσεις του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών στη Διοίκηση Υπηρεσιών Υγείας του Τμήματος Οργάνωσης και Διοίκησης Επιχειρήσεων του Πανεπιστημίου Μακεδονίας.

(υπογραφή)



Κωνσταντίνος Τζιόμαλος του Αθανασίου

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν την πρώτη αιτία θανάτου στις χώρες υψηλού εισοδήματος και η αυξημένη χοληστερόλη χαμηλής πυκνότητας (low-density lipoprotein cholesterol (LDL χοληστερόλη)) αποτελεί μείζονα τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνισή τους. Οι στατίνες αποτελούν θεραπεία πρώτης γραμμής για την ελάττωση των αυξημένων επιπέδων LDL χοληστερόλης αλλά έχουν πεπερασμένη αποτελεσματικότητα. Τα τελευταία χρόνια, μια νέα κατηγορία προστέθηκε στη θεραπευτική αντιμετώπιση της υπερχοληστερολαιμίας, οι αναστολείς της proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). Τα φάρμακα αυτά ελαττώνουν την LDL χοληστερόλη κατά 60% και επιφέρουν σημαντικές μειώσεις της καρδιαγγειακής νοσηρότητας. Ωστόσο, ένα σημαντικό μειονέκτημα των αναστολέων της PCSK9 είναι το υψηλό κόστος τους, καθώς το ετήσιο κόστος της αγωγής είναι περίπου 6.270€. Με βάση τα παραπάνω, είναι σαφές ότι η χορήγηση των αναστολέων της PCSK9 είναι μεν δαπανηρή αλλά αναμένεται να επιφέρει σημαντική ελάττωση του κινδύνου εμφάνισης εμφράγματος και ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, με αποτέλεσμα εξοικονόμηση πόρων από την μείωση των νοσηλειών και της αναπηρίας που επιφέρουν αυτά τα καρδιαγγειακά επεισόδια. Υπάρχουν λίγες μελέτες που εκτίμησαν τη σχέση κόστους/αποτελεσματικότητας των φαρμάκων αυτών και έδειξαν ότι είναι μη αποδεκτή. Ωστόσο, οι μελέτες αυτές πραγματοποιήθηκαν σε άλλες χώρες και τα ευρήματά τους δεν είναι άμεσα εφαρμόσιμα στην Ελλάδα. Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η οικονομική αξιολόγηση της χρήσης

των αναστολέων της PCSK9 σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου. Αναπτύχθηκε οικονομικό μοντέλο ανάλυσης κόστους-αποτελεσματικότητας του συνδυασμού ατορβαστατίνης, μιας ισχυρής στατίνης, και της εβολοκουμάμπης (evolocumab), ενός αναστολέα PCSK9, έναντι του συνδυασμού ατορβαστατίνης και εικονικού φαρμάκου (placebo) σε ενήλικες ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου και επίπεδα LDL χοληστερόλης υψηλότερα από το στόχο παρά τη χορήγηση της μέγιστης ανεκτής δόσης ατορβαστατίνης. Ο δείκτης πρόσθετου κόστους-αποτελεσματικότητας του evolocumab σε συνδυασμό με τη βασική θεραπεία εκφρασμένος σε κερδισμένα ποιοτικώς σταθμισμένα έτη ζωής διαμορφώθηκε σε 674.769,98 € / ποιοτικώς σταθμισμένο έτος ζωής. Συνεπώς, η νέα αυτή θεραπεία έχει μη αποδεκτή σχέση κόστους/αποτελεσματικότητας. Η μείωση της τιμής των αναστολέων της PCSK9 και/ή η αυστηρή επιλογή των ασθενών που θα τους λάβουν είναι απαραίτητη για να καταστεί συμφέρουσα η νέα αυτή θεραπευτική προσέγγιση για την μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν την 1^η αιτία θανάτου στις χώρες υψηλού εισοδήματος [1]. Σύμφωνα με πρόσφατα στοιχεία από την Ευρώπη, το 40% των θανάτων στους άνδρες και το 49% των θανάτων στις γυναίκες οφείλεται σε στεφανιαία νόσο, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή άλλα καρδιαγγειακά νοσήματα [1]. Η αυξημένη χοληστερόλη χαμηλής πυκνότητας (low-density lipoprotein cholesterol (LDL χοληστερόλη)) αποτελεί μείζονα τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου για στεφανιαία νόσο και ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο [2,3]. Στην μελέτη INTERHEART, η οποία διενεργήθηκε σε 52 χώρες σε όλες τις ηπείρους και συμπεριέλαβε 15.152 ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου και 14.820 μάρτυρες χωρίς έμφραγμα του μυοκαρδίου, η υπερχοληστερολαιμία ευθυνόταν για το 49,2% του συνόλου των εμφραγμάτων [2]. Παρομοίως, στην μελέτη INTERSTROKE, η οποία διενεργήθηκε σε 32 χώρες σε όλες τις ηπείρους και συμπεριέλαβε 13.447 ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και 14.820 μάρτυρες χωρίς αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, η υπερχοληστερολαιμία ευθυνόταν για το 26,8% του συνόλου των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων [3].

Η ελάττωση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης με χορήγηση στατινών, οι οποίες χορηγούνται από του στόματος και ελαττώνουν την ηπατική παραγωγή χοληστερόλης, μειώνει σημαντικά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο [4]. Σε μετα-ανάλυση 26 μελετών σε 169.138 ασθενείς, για κάθε

ελάττωση της LDL-C κατά 39 mg/dl, οι στατίνες ελάττωσαν τη θνησιμότητα από στεφανιαία νόσο κατά 20%, τα θανατηφόρα ή μη αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια κατά 16% και την ολική θνησιμότητα κατά 10% [4]. Συνεπώς, αν ληφθεί υπόψη ότι η μέση συγκέντρωση LDL χοληστερόλης στο γενικό πληθυσμό είναι περίπου 130 mg/dl, η χορήγηση της μέγιστης δόσης των ισχυρότερων στατινών αναμένεται να ελαττώσει τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης κατά 70 mg/dl και συνεπώς αναμένεται να ελαττώσει τη θνησιμότητα από στεφανιαία νόσο κατά 36%, τα θανατηφόρα ή μη αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια κατά 30% και την ολική θνησιμότητα κατά 18% [4]. Επιπλέον, οι στατίνες είναι εξαιρετικά ασφαλή φάρμακα, ακόμη και στις μέγιστες δόσεις [4]. Με βάση τα ευρήματα αυτά, οι στατίνες αποτελούν το φάρμακο εκλογής για την επίτευξη των στόχων της LDL χοληστερόλης [5].

Ωστόσο, οι στατίνες έχουν πεπερασμένη υπολιπιδαιμική ισχύ [6]. Η μέγιστη αναμενόμενη ελάττωση της LDL χοληστερόλης με τις μέγιστες ανεκτές δόσεις των ισχυρότερων στατινών (ατορβαστατίνη 80 mg ημερησίως και ροσουβαστατίνη 40 mg ημερησίως) είναι περίπου 55% [6]. Σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες, σε ασθενείς με πολύ υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο (δηλαδή με τεκμηριωμένη καρδιαγγειακή νόσο, κλινικά (στεφανιαία νόσος, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή περιφερική αρτηριακή νόσος) ή απεικονιστικά (σημαντική στεφανιαία αθηροσκλήρωση ή καρωτιδική πλάκα), ή με σακχαρώδη διαβήτη και βλάβη οργάνων-στόχων (π.χ. λευκωματινουρία) ή ένα ή περισσότερους μείζονες παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (π.χ. κάπνισμα, υπέρταση), ή με χρόνια νεφρική

νόσο σταδίου 4-5 (ρυθμός σπειραματικής διήθησης $< 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$), ή με υπολογιζόμενο 10ετή κίνδυνο θανάτου από καρδιαγγειακή νόσο με βάση το SCORE $> 10\%$) ο στόχος της LDL χοληστερόλης είναι $< 55 \text{ mg/dl}$ [5]. Σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου (δηλαδή με σακχαρώδη διαβήτη χωρίς βλάβη οργάνων-στόχων και χωρίς συνοδούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, ή με χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 3 (ρυθμός σπειραματικής διήθησης $30-60 \text{ ml/min/1,73m}^2$), ή με ένα μεμονωμένο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου αλλά ιδιαίτερα παθολογικό, ή με υπολογιζόμενο 10ετή κίνδυνο θανάτου από καρδιαγγειακή νόσο με βάση το SCORE $5-9\%$) ο στόχος της LDL χοληστερόλης είναι $< 70 \text{ mg/dl}$ [5]. Τέλος, σε ασθενείς μέτριου καρδιαγγειακού κινδύνου (δηλαδή με υπολογιζόμενο 10ετή κίνδυνο θανάτου από καρδιαγγειακή νόσο με βάση το SCORE $1-4\%$) ο στόχος της LDL χοληστερόλης είναι $< 100 \text{ mg/dl}$ [5]. Συνεπώς, σε ασθενείς με πολύ υψηλό ή και υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο και υψηλά αρχικά επίπεδα LDL χοληστερόλης, είναι συχνά ανέφικτη η επίτευξη των στόχων της LDL χοληστερόλης με μονοθεραπεία με στατίνη [7]. Στους ασθενείς αυτούς, οι θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν τη χορήγηση εξετιμίμπης και τη χορήγηση αναστολέων της proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) [5].

Η εξετιμίμπη χορηγείται από του στόματος και δρα μέσω ελάττωσης της εντερικής απορρόφησης χοληστερόλης [8]. Επιπλέον, στην μελέτη IMPROVE-IT, η οποία συμπεριέλαβε 18.144 ασθενείς με πρόσφατο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, η χορήγηση συνδυασμού σιμβαστατίνης και εξετιμίμπης ελάττωσε

τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων κατά 6,4% περισσότερο από την μονοθεραπεία με σιμβαστατίνη [8]. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι η επίδραση του συνδυασμού εξετιμίμπης και στατίνης στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα δεν έχει συγκριθεί με την επίδραση της μονοθεραπείας με στατίνη σε άλλους πληθυσμούς και συνεπώς δεν είναι γνωστό αν τα ευεργετικά αυτά αποτελέσματα θα παρατηρηθούν και σε άλλες ομάδες ασθενών (π.χ. με σταθερή στεφανιαία νόσο ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο). Επιπλέον, η εξετιμίμπη έχει σχετικά ασθενή υπολιπιδαιμική δράση, καθώς η προσθήκη της σε στατίνη επιφέρει επιπλέον ελάττωση της LDL χοληστερόλης κατά 24% [9].

Όπως ήδη αναφέρθηκε, σε ασθενείς που δεν πετυχαίνουν το στόχο της LDL χοληστερόλης παρά τη χορήγηση της μέγιστης ανεκτής δόσης ισχυρών στατινών, θα μπορούσε να προστεθεί στη θεραπευτική αγωγή αναστολέας της PCSK9. Τα φάρμακα αυτά είναι μονοκλωνικά αντισώματα έναντι της PCSK9, η οποία συνδέεται με τον υποδοχέα της LDL χοληστερόλης και τον μεταφέρει ενδοκυτταρίως για αποδόμηση. Συνεπώς, η χορήγηση των αναστολέων της PCSK9 επιτρέπει την παρατεταμένη παραμονή του υποδοχέα της LDL χοληστερόλης στην επιφάνεια του ηπατοκυττάρου με συνέπεια την αυξημένη πρόσληψη LDL χοληστερόλης από την κυκλοφορία και την ελάττωση των επιπέδων της στο αίμα. Πράγματι, πολλές μελέτες σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία ή με δυσανεξία στις στατίνες έδειξαν ότι οι αναστολείς της PCSK9 είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με στατίνη ελαττώνουν την LDL

χοληστερόλη κατά 60% [10-18]. Τα φάρμακα αυτά χορηγούνται με υποδόρια ένεση από τον ίδιο τον ασθενή κάθε 15 μέρες [10-18]. Σε μεγάλες, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, τα φάρμακα αυτά επέφεραν σημαντικές ελαττώσεις της καρδιαγγειακής νοσηρότητας όταν χορηγήθηκαν σε ασθενείς που λάμβαναν στατίνη [19,20]. Πιο συγκεκριμένα, στην μελέτη FOURIER, η οποία συμπεριέλαβε 27.564 ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο (έμφραγμα μυοκαρδίου, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή συμπτωματική περιφερική αρτηριακή νόσο) και επίπεδα LDL χοληστερόλης > 70 mg/dl παρά τη χορήγηση στατίνης, η χορήγηση συνδυασμού στατίνης και evolocumab, ενός αναστολέα της PCSK9, ελάττωσε τη συχνότητα εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου και ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου κατά 27% και κατά 25% αντίστοιχα σε σύγκριση με τη χορήγηση μονοθεραπείας με στατίνη ενώ η ολική θνητότητα δε διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων [19]. Παρομοίως, στην μελέτη ODYSSEY OUTCOMES, η οποία συμπεριέλαβε 18.924 ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύμβαμα εντός του τελευταίου έτους και επίπεδα LDL χοληστερόλης > 70 mg/dl παρά τη χορήγηση στατίνης, η χορήγηση συνδυασμού στατίνης και alirocumab, ενός άλλου αναστολέα της PCSK9, ελάττωσε τη συχνότητα εμφράγματος του μυοκαρδίου και ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου κατά 14% και κατά 27% αντίστοιχα σε σύγκριση με τη χορήγηση μονοθεραπείας με στατίνη [20]. Επιπλέον, στην μελέτη αυτή διαπιστώθηκε ελάττωση της ολικής θνησιμότητας στους ασθενείς που έλαβαν το συνδυασμό στατίνης και alirocumab [20]. Ωστόσο, ένα

σημαντικό μειονέκτημα των αναστολέων της PCSK9 είναι το υψηλό κόστος τους, καθώς το ετήσιο κόστος της αγωγής είναι περίπου 6.270€.

Με βάση τα παραπάνω, είναι σαφές ότι η χορήγηση των αναστολέων της PCSK9 είναι μεν δαπανηρή αλλά αναμένεται να επιφέρει σημαντική ελάττωση του κινδύνου εμφάνισης εμφράγματος και ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, με αποτέλεσμα εξοικονόμηση πόρων από την μείωση των νοσηλείων, των απαιτούμενων θεραπευτικών παρεμβάσεων (στεφανιαία αγγειοπλαστική, αορτοστεφανιαία παράκαμψη, θρομβόλυση) και της αναπηρίας που επιφέρουν αυτά τα καρδιαγγειακά επεισόδια.. Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η οικονομική αξιολόγηση της χρήσης των αναστολέων της PCSK9 σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, καθώς η επίδραση των φαρμάκων αυτών στα καρδιαγγειακά συμβάματα έχει εκτιμηθεί μόνο σε ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο και τα οφέλη τους αναμένεται να είναι μεγαλύτερα σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, καθώς η ελάττωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων είναι μεγαλύτερη στους ασθενείς αυτούς.

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

Υπάρχουν λίγες μελέτες που επιχείρησαν να εκτιμήσουν τη σχέση κόστους/αποτελεσματικότητας της θεραπείας με αναστολείς της PCSK9. Σε μια από τις πρώτες μελέτες που διενεργήθηκε στις ΗΠΑ, το επιπρόσθετο κόστος της αγωγής με αναστολείς της PCSK9 για κάθε ποιοτικά σταθμισμένο έτος ζωής από την οπτική του συστήματος υγείας σε ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο (έμφραγμα μυοκαρδίου, στηθάγχη ή ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) ήταν 414.000\$ [21]. Σε ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, το επιπρόσθετο κόστος της αγωγής με αναστολείς της PCSK9 για κάθε ποιοτικά σταθμισμένο έτος ζωής ήταν σχετικά χαμηλότερο (304.000\$) [21]. Επιπλέον, αν οι αναστολείς PCSK9 χορηγούνται εφόρου ζωής, επιπρόσθετο κόστος της αγωγής με αναστολείς της PCSK9 για κάθε ποιοτικά σταθμισμένο έτος ζωής ελαττωνόταν [21]. Οι συγγραφείς υποστήριξαν ότι το μηνιαίο κόστος της αγωγής με αναστολείς της PCSK9 θα έπρεπε να ελαττωθεί κατά 70% προκειμένου η αγωγή αυτή να έχει αποδεκτή σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας, δηλαδή το επιπρόσθετο κόστος για κάθε ποιοτικά σταθμισμένο έτος ζωής να είναι < 100.000\$ [21]. Ωστόσο, η μελέτη αυτή έχει κάποιους σημαντικούς περιορισμούς. Πρώτον, το μηνιαίο κόστος της αγωγής με αναστολείς της PCSK9 είναι υψηλότερο στις ΗΠΑ σε σύγκριση με την Ελλάδα (14.350\$ έναντι 6.900\$). Δεύτερον, τα κόστη νοσηλείας και παρεμβάσεων για ασθενείς που υφίστανται έμφραγμα μυοκαρδίου ή ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο είναι υψηλότερα στις ΗΠΑ σε σύγκριση με την

Ελλάδα. Οι δύο αυτές διαφορές αναμένεται να καταστήσουν τη σχέση κόστους/αποτελεσματικότητας της αγωγής με αναστολείς της PCSK9 πιο ευνοϊκή στην Ελλάδα. Ωστόσο, το ακαθάριστο κατά κεφαλή εθνικό προϊόν των ΗΠΑ είναι υψηλότερο της Ελλάδας (54.541\$ έναντι 23.558\$). Συνεπώς, καθώς η σχέση κόστους/αποτελεσματικότητας κρίνεται αποδεκτή όταν το επιπρόσθετο κόστος για κάθε ποιοτικά σταθμισμένο έτος ζωής είναι μικρότερο από το τριπλάσιο του ακαθάριστου κατά κεφαλή εθνικού προϊόντος, το κόστος αυτό είναι σημαντικά χαμηλότερο στην Ελλάδα σε σύγκριση με τις ΗΠΑ (περίπου 70.000\$). Με βάση τους παραπάνω περιορισμούς, είναι σαφές ότι τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής δεν μπορούν να εφαρμοστούν με απόλυτη αξιοπιστία στην ελληνική πραγματικότητα.

Ένας επιπλέον περιορισμός της ανωτέρω μελέτης ήταν ότι όταν δημοσιεύτηκε, δεν ήταν γνωστά τα αποτελέσματα των μεγάλων πολυκεντρικών μελετών (FOURIER και ODYSSEY OUTCOMES) που εκτιμούσαν την επίδραση των αναστολέων της PCSK9 στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Οι συγγραφείς υπέθεσαν ότι για την ίδια ελάττωση της LDL χοληστερόλης, οι αναστολείς της PCSK9 θα ελαττώσουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων εξίσου με τις στατίνες [21,22]. Μετά τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων της μελέτης FOURIER [19], οι συγγραφείς πραγματοποίησαν νέα ανάλυση του κόστους/αποτελεσματικότητας των αναστολέων της PCSK9 [23]. Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια, δηλαδή το επιπρόσθετο κόστος της αγωγής με αναστολείς της PCSK9 για κάθε ποιοτικά σταθμισμένο έτος ζωής από την

οπτική του συστήματος υγείας σε ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο ήταν 450.000\$ και το μηνιαίο κόστος της αγωγής με αναστολείς της PCSK9 θα έπρεπε να ελαττωθεί κατά 71% προκειμένου η αγωγή αυτή να έχει αποδεκτή σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας, δηλαδή το επιπρόσθετο κόστος για κάθε ποιοτικά σταθμισμένο έτος ζωής να είναι $< 100.000\$$ [22]. Θα πρέπει να τονιστεί ότι η εκτίμηση αυτή για το επιπρόσθετο κόστος της αγωγής με αναστολείς της PCSK9 για κάθε ποιοτικά σταθμισμένο έτος ζωής βασίζεται στην υπόθεση ότι τα φάρμακα αυτά θα ελαττώσουν το θάνατο από καρδιαγγειακά αίτια με άμεσο τρόπο, και όχι μόνο εμμέσως μέσω της ελάττωσης της συχνότητας εμφάνισης μη θανατηφόρων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου και ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων [24]. Η παραδοχή αυτή βασίζεται στην υπόθεση ότι η αιτία που δεν παρατηρήθηκε ελάττωση του κινδύνου θανάτου από καρδιαγγειακή νόσο στους ασθενείς που έλαβαν αναστολείς της PCSK9 στην μελέτη FOURIER ήταν η μικρή διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών (2,2 έτη). Ωστόσο, αν θεωρηθεί ότι πράγματι οι αναστολείς PCSK9 δεν ελαττώνουν την καρδιαγγειακή θνησιμότητα με άμεσο τρόπο αλλά μόνο εμμέσως, δηλαδή λόγω της πρόληψης της εμφάνισης μη θανατηφόρων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου και ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων, το επιπρόσθετο κόστος της αγωγής με αναστολείς της PCSK9 για κάθε ποιοτικά σταθμισμένο έτος ζωής θα διαμορφωνόταν στα 1.795.000\$ [22]. Επιπλέον, η επικαιροποιημένη αυτή ανάλυση έχει τους ίδιους περιορισμούς με την προηγούμενη αναφορικά με τη δυνατότητα να γενικευθεί σε άλλους πληθυσμούς εκτός των ΗΠΑ.

Αντίστοιχα ήταν τα αποτελέσματα και μιας άλλης μελέτης από τις ΗΠΑ, σύμφωνα με την οποία το επιπρόσθετο κόστος της αγωγής με αναστολείς της PCSK9 για κάθε ποιοτικά σταθμισμένο έτος ζωής ήταν 337.729\$ [25]. Οι συγγραφείς ανέφεραν ότι για να καταστεί η θεραπεία αυτή αποδεκτή αναφορικά με τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας, θα πρέπει να μειωθεί η τιμή της κατά 62%. Ένα πλεονέκτημα και αυτής της μελέτης ήταν ότι τα αποτελέσματά της στηρίχτηκαν στα ευρήματα της μελέτης FOURIER. Ωστόσο, η μελέτη αυτή έχει το μειονέκτημα ότι υπέθεσε ότι το κόστος των αναστολέων της PCSK9 θα ελαττωθεί μετά τη λήξη της πατέντας (μετά από 12 έτη) κατά 43%, που αντιστοιχεί στο μέσο ποσοστό μείωσης της τιμής των φαρμάκων μετά τη λήξη της πατέντας. Ωστόσο, μια τέτοια μείωση δεν είναι πιθανή για τα φάρμακα αυτά, καθώς η παρασκευή αντιγράφων (βιο-ομοειδών) είναι δαπανηρή και τεχνικά απαιτητική [26]. Αντίθετα, οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι αν δεν ελαττωθεί η τιμή των φαρμάκων αυτών μετά τη λήξη της πατέντας του, το επιπρόσθετο κόστος της αγωγής με αναστολείς της PCSK9 για κάθε ποιοτικά σταθμισμένο έτος ζωής θα αυξανόταν κατά 47% και θα διαμορφωνόταν στα 496.639\$ [25]. Επιπλέον, ένα ακόμη μειονέκτημα της μελέτης ήταν ότι το προεξοφλητικό επιτόκιο ορίστηκε ως 3%, δηλαδή χαμηλότερο από το συνήθη ορισμό (3,5%).

Σε μια άλλη μελέτη που διενεργήθηκε στις ΗΠΑ κι επίσης στηρίχτηκε στα αποτελέσματα της μελέτης FOURIER, τα ευρήματα ήταν παρόμοια με των προηγούμενων, δηλαδή το επιπρόσθετο κόστος της αγωγής της αγωγής με αναστολείς της PCSK9 από την οπτική του συστήματος υγείας για κάθε

κερδισμένο, ποιοτικά σταθμισμένο έτος ζωής ήταν 268.637\$ [27]. Το ενδιαφέρον εύρημα αυτής της μελέτης είναι ότι οι συγγραφείς εκτίμησαν τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης με βάση τα οποία η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας της θεραπείας με αναστολείς της PCSK9 θα ήταν αποδεκτή. Πρέπει να σημειωθεί ότι στην Ελλάδα, προϋπόθεση για να εγκριθεί η αγωγή με αναστολείς της PCSK9 είναι οι ασθενείς να έχουν επίπεδα LDL χοληστερόλης > 100 mg/dl παρά την αγωγή με την μέγιστη δόση ισχυρής στατίνης μόνο ή σε συνδυασμό με εξετιμίμπη. Οι συγγραφείς υπολόγισαν ότι μόνο όταν η συγκέντρωση της LDL χοληστερόλης ήταν > 119 mg/dl παρά τη χορήγηση στατίνης, η προσθήκη ανταγωνιστή της PCSK9 θα είχε ευνοϊκή σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας. Το εύρημα αυτό ενδεχομένως οφείλεται στο ότι ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα LDL χοληστερόλης παρά τη χορήγηση στατίνης έχουν μεγαλύτερο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε σύγκριση με ασθενείς με χαμηλότερα επίπεδα αλλά και στο γεγονός ότι ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα LDL χοληστερόλης θα επιτύχουν μεγαλύτερες απόλυτες μειώσεις των επιπέδων αυτών, οι οποίες με τη σειρά τους αναμένεται να οδηγήσουν και σε μεγαλύτερη ποσοστιαία μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας.

Είναι ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι πρόσφατα η εταιρεία που παρασκευάζει το enolocumab ελάττωσε την τιμή του κατά 60% στις ΗΠΑ [28]. Ωστόσο, έχει υπολογιστεί ότι ακόμη και αυτή η μείωση της τιμής δεν καθιστά τη θεραπεία με το enolocumab αποδεκτή από άποψη σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας και απαιτούνται περαιτέρω μειώσεις [29].

Εκτός από τις μελέτες στις ΗΠΑ, αναλύσεις για τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας της θεραπείας με αναστολείς της PCSK9 έχουν διενεργηθεί και σε Ευρωπαϊκές χώρες. Σε μια πρόσφατη μελέτη από τη Νορβηγία, η θεραπεία με αναστολείς της PCSK9 είχε αποδεκτή σχέση κόστους/αποτελεσματικότητας από την οπτική του εθνικού συστήματος υγείας μόνο σε ασθενείς > 65 ετών με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου [30]. Είναι αξιοσημείωτο ότι το επιπρόσθετο κόστος της αγωγής με αναστολείς της PCSK9 για κάθε ποιοτικά σταθμισμένο έτος ζωής ήταν χαμηλότερο σε ασθενείς 65-70 ετών σε σύγκριση με τους ασθενείς > 70 ετών [30]. Αντίθετα, σε ασθενείς < 65 ετών με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, η θεραπεία αυτή δεν έχει αποδεκτή σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας [30]. Το εύρημα αυτό είναι αναμενόμενο, καθώς η διάρκεια της αγωγής με PCSK9 είναι προφανώς μεγαλύτερη αν η αγωγή ξεκινήσει σε νεαρή ηλικία με αποτέλεσμα το κόστος να είναι μεγαλύτερο στους νεότερους ασθενείς. Συνεπώς, η εκτίμηση της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας των φαρμάκων αυτών υποστηρίζει τη χορήγησή τους σε ηλικιωμένους ασθενείς και έρχεται σε αντίθεση με την ιατρική θεώρηση ότι τα φάρμακα αυτά θα είναι πιο ωφέλιμα σε νέους ασθενείς, στους οποίους η εμφάνιση εμφράγματος μυοκαρδίου ελαττώνει πολύ περισσότερο το προσδόκιμο επιβίωσης και επηρεάζει την ποιότητα ζωής περισσότερο από ότι στους ηλικιωμένους ασθενείς. Ωστόσο, οι συγγραφείς ανέφεραν ότι μια μείωση της τιμής των αναστολέων της PCSK9 κατά 50% θα τους καθιστούσε συμφέροντες από άποψη κόστους-αποτελεσματικότητας σε όλους τους ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος

μυοκαρδίου, δηλαδή ανεξαρτήτως της ηλικίας τους [30]. Επιπλέον, τονίζουν ότι στην περίπτωση αυτή, τα φάρμακα αυτά θα έχουν πιο ευνοϊκή σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας σε νέους ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου σε σύγκριση με ηλικιωμένους ασθενείς μέτριου καρδιαγγειακού κινδύνου, σε συμφωνία με την ιατρική πρακτική. Ένα μειονέκτημα της μελέτης αυτής είναι ότι δεν έλαβε υπόψη την πραγματική επίδραση των αναστολέων PCSK9 στα καρδιαγγειακά συμβάματα όπως παρατηρήθηκε στην μελέτη FOURIER αλλά θεώρησε ότι τα φάρμακα αυτά ελαττώνουν εξίσου με τις στατίνες την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα όταν επιφέρουν την ίδια ελάττωση στα επίπεδα της LDL χοληστερόλης. Επιπλέον, το προεξοφλητικό επιτόκιο ορίστηκε ως 4%, δηλαδή υψηλότερο από το συνήθη ορισμό (3,5%). Επιπλέον, το μηνιαίο κόστος της αγωγής με αναστολείς της PCSK9 είναι υψηλότερο στη Νορβηγία σε σύγκριση με την Ελλάδα (7.858€ έναντι 6.270€) και το ακαθάριστο κατά κεφαλή εθνικό προϊόν της Νορβηγίας είναι υψηλότερο της Ελλάδας (83,746€ έναντι 21.416€). Επιπλέον, οι συγγραφείς θεώρησαν η θεραπεία με αναστολείς με PCSK9 είχε αποδεκτή σχέση κόστους/αποτελεσματικότητας όταν το επιπρόσθετο κόστος της αγωγής με αναστολείς της PCSK9 για κάθε ποιοτικά σταθμισμένο έτος ζωής σε ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο ήταν < 67.000€, δηλαδή μικρότερο από το ακαθάριστο κατά κεφαλή εθνικό προϊόν της χώρας [30]. Το όριο αυτό δεν είναι επίσημα θεσπισμένο στη Νορβηγία και η υπέρβασή του δεν αποτρέπει την έγκριση της αποζημίωσης μιας νέας θεραπευτικής παρέμβασης.

Σε μια άλλη πρόσφατη μελέτη από την Ολλανδία, το επιπρόσθετο κόστος της αγωγής με αναστολείς της PCSK9 για κάθε ποιοτικά σταθμισμένο έτος ζωής από την οπτική του συστήματος υγείας σε ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο και 10ετή κίνδυνο για θανατηφόρο ή μη έμφραγμα μυοκαρδίου και ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο $\geq 30\%$ ήταν 359.778€ αντίστοιχα, δηλαδή μη αποδεκτό [31]. Οι συγγραφείς ανέφεραν ότι η μείωση του κόστους των αναστολέων της PCSK9 κατά 50% θα καταστούσε την αγωγή αυτή αποδεκτή από άποψης σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας. Είναι σημαντικό επίσης να τονιστεί ότι, αν η μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων με τη χορήγηση των αναστολέων PCSK9 ήταν $> 50\%$, η αγωγή αυτή επίσης θα είχε αποδεκτή σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας. Συνεπώς, αν ληφθεί υπόψη ότι η μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων στην μελέτη FOURIER ήταν 15%, είναι πιθανό ότι η επιλογή ασθενών ιδιαίτερα υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, στους οποίους θα αναμενόταν μεγαλύτερη ελάττωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας, θα καταστούσε αποδεκτή τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας των φαρμάκων αυτών. Στα θετικά σημεία της μελέτης είναι επίσης ότι το ετήσιο κόστος της αγωγής με αναστολείς της PCSK9 ορίστηκε στα 6.000€, δηλαδή παρόμοιο με της Ελλάδας και ότι οι αναλύσεις της επίδρασης των αναστολέων της PCSK9 στα καρδιαγγειακά συμβάματα στηρίχτηκαν στα ευρήματα της μελέτης FOURIER [31]. Ωστόσο, το προεξοφλητικό επιτόκιο ορίστηκε ως 3%, δηλαδή χαμηλότερο από το συνήθη ορισμό (3,5%) [31].

Εκτός της Ευρώπης, η θεραπεία με αναστολείς της PCSK9 δε φαίνεται να έχει αποδεκτή σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας και στην Αυστραλία. Σε μια σχετική πρόσφατη μελέτη, το επιπρόσθετο κόστος της θεραπείας με αναστολείς PCSK9 για κάθε κερδισμένο, ποιοτικά σταθμισμένο έτος ζωής από την οπτική του συστήματος υγείας σε έναν υποθετικό πληθυσμό ασθενών με χαρακτηριστικά παρόμοια με του πληθυσμού της μελέτης FOURIER ήταν 185.134€, δηλαδή πολύ υψηλότερο από το τριπλάσιο του ακαθάριστου κατά κεφαλή εθνικού προϊόντος της Αυστραλίας (48.420€) [32]. Θα πρέπει να τονιστεί ότι αυτή η μη αποδεκτή σχέση παρατηρείται παρά το γεγονός ότι το ετήσιο κόστος της αγωγής με αναστολείς της PCSK9 στην Αυστραλία είναι μικρότερο σε σύγκριση με την Ελλάδα (4.900€ έναντι 6.270€)[32]. Ωστόσο, το προεξοφλητικό επιτόκιο ορίστηκε ως 5%, δηλαδή υψηλότερο από το συνήθη ορισμό (3,5%) [32]. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι σε παρεμβάσεις που προλαμβάνουν μια επιπλοκή ή μια νόσο σε πιο μακροχρόνιο ορίζοντα, η αύξηση του προεξοφλητικού επιτοκίου τις καθιστά λιγότερο ελκυστικές από άποψης κόστους-αποτελεσματικότητας [33]. Συνεπώς, το αυξημένο προεξοφλητικό επιτόκιο στην Αυστραλία καθιστά γενικά τις θεραπευτικές παρεμβάσεις που στοχεύουν στην πρόληψη των καρδιαγγειακών επεισοδίων λιγότερο ελκυστικές οικονομολογικά [33].

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι υπάρχουν και κάποιες μελέτες οι οποίες υποστηρίζουν ότι η θεραπεία με αναστολείς PCSK9 έχει αποδεκτή σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας, ακόμη και με τις τρέχουσες τιμές αυτών των φαρμάκων. Σε μια μελέτη που διενεργήθηκε στις ΗΠΑ, το επιπρόσθετο κόστος

της αγωγής με αναστολείς της PCSK9 ανά κερδισμένο, ποιοτικά σταθμισμένο έτος ζωής από την οπτική του συστήματος υγείας σε ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο ήταν 141.699\$ [34]. Υπάρχουν διάφορες εξηγήσεις για το μικρότερο επιπρόσθετο κόστος της αγωγής με αναστολείς της PCSK9 στην μελέτη αυτή. Πρώτον, οι συγγραφείς θεώρησαν ότι οι ασθενείς είχαν επίπεδα LDL χοληστερόλης > 100 mg/dl πριν την έναρξη χορήγηση των φαρμάκων αυτών. Όπως ήδη αναφέρθηκε, το επιπρόσθετο κόστος της αγωγής με αναστολείς της PCSK9 ανά κερδισμένο, ποιοτικά σταθμισμένο έτος ζωής αναμένεται να είναι μικρότερο σε ασθενείς με υψηλά επίπεδα LDL χοληστερόλης λόγω του αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου αυτών των ασθενών και λόγω της αναμενόμενης μεγαλύτερης απόλυτης μείωσης των επιπέδων της LDL χοληστερόλης και συνεπώς της αναμενόμενης μεγαλύτερης ποσοστιαίας μείωσης της καρδιαγγειακής νοσηρότητας. Ωστόσο, στην μελέτη FOURIER, οι ασθενείς έπρεπε να έχουν επίπεδα LDL χοληστερόλης > 70 mg/dl για να λάβουν evolocumab. Δεύτερον, οι ερευνητές υπέθεσαν ότι οι αναστολείς της PCSK9 θα ελαττώσουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο εξίσου με τις στατίνες για την ίδια ελάττωση της LDL χοληστερόλης, καθώς δεν είχαν ακόμη δημοσιευθεί τα αποτελέσματα της μελέτης FOURIER. Επίσης, υπέθεσαν ότι η ελάττωση της συγκέντρωσης της LDL χοληστερόλης με αυτούς τους παράγοντες θα ήταν περίπου 70% με βάση τα ευρήματα μικρών μελετών. Ωστόσο, η ελάττωση της LDL χοληστερόλης που παρατηρήθηκε τελικά στην μελέτη FOURIER στους ασθενείς που έλαβαν evolocumab ήταν μικρότερη (60%). Πράγματι, με βάση τις ανωτέρω υποθέσεις, οι συγγραφείς πρόβλεψαν

μείωση του κινδύνου εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου κατά 57% έναντι 27% που παρατηρήθηκε στην μελέτη FOURIER και μείωση του κινδύνου εμφάνισης ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου κατά 58% έναντι 25% που παρατηρήθηκε στην μελέτη FOURIER. Επίσης, αν και ο κίνδυνος θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια δεν μειώθηκε στην μελέτη FOURIER με στους ασθενείς που έλαβαν enolcumab, οι συγγραφείς πρόβλεψαν μια μείωση του καρδιαγγειακού θανάτου κατά 39%. Συνεπώς, τα ευρήματα αυτής της μελέτης πρέπει να θεωρηθούν με σχετική επιφύλαξη, καθώς έχει σημαντικούς περιορισμούς στις υποθέσεις του μοντέλου που χρησιμοποιήθηκε.

Σε μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε στη Γερμανία, το επιπρόσθετο κόστος της θεραπείας με αναστολείς PCSK9 για κάθε ποιοτικά σταθμισμένο έτος ζωής από την οπτική του συστήματος υγείας σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε στεφανιαία αγγειογραφία ήταν 112.530€ στις γυναίκες και 108.660€ στους άνδρες [35]. Με δεδομένο ότι το ακαθάριστο κατά κεφαλή εθνικό προϊόν της Γερμανίας είναι 40.345€, το επιπρόσθετο αυτό κόστος είναι χαμηλότερο από το τριπλάσιο του ακαθάριστου κατά κεφαλή εθνικού προϊόντος κι επομένως αποδεκτό. Η ευνοϊκή αυτή σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας της θεραπείας με PCSK9 στη Γερμανία δεν οφείλεται στη διαφορά τιμής των φαρμάκων αυτών, καθώς το ετήσιο κόστος της αγωγής με τα φάρμακα αυτά στη Γερμανία είναι περίπου 8.500€, δηλαδή υψηλότερο από το αντίστοιχο κόστος στην Ελλάδα. Η διαφορά φαίνεται να οφείλεται στην υπόθεση των συγγραφέων ότι η μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων με τη

χορήγηση των αναστολέων της PCSK9 θα ήταν 32%, δηλαδή υπερδιπλάσια από την πραγματική μείωση που παρατηρήθηκε στην μελέτη FOURIER. Η υπόθεση αυτή στηρίχτηκε στην μικρή διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών στην μελέτη FOURIER (2,2 έτη), καθώς οι ερευνητές θεώρησαν ότι αν παρατεινόταν η διάρκεια της αγωγής η ελάττωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων θα ήταν μεγαλύτερη). Συνεπώς, με βάση αυτή την παραδοχή, τα κερδισμένα ποιοτικώς σταθμισμένα έτη ζωής στην μελέτη αυτή είναι πολύ περισσότερα σε σύγκριση με μελέτες που έλαβαν υπόψη την πραγματική επίδραση των αναστολέων της PCSK9 στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα [36].

Πράγματι, όταν οι συγγραφείς υπέθεσαν ότι η μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων με την αγωγή αυτή ήταν 15%, όπως παρατηρήθηκε στην μελέτη FOURIER, το επιπρόσθετο κόστος της αγωγής με αναστολείς της PCSK9 ανά ποιοτικά σταθμισμένο έτος ζωής ήταν 267.920€ στις γυναίκες και 247.740€ στους άνδρες, δηλαδή μη αποδεκτό. Οι συγγραφείς ανέφεραν ότι για την μείωση αυτή, το κόστος της αγωγής με αναστολείς της PCSK9 θα πρέπει να ελαττωθεί στα 1.600€ ετησίως προκειμένου να έχει αποδεκτή σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας. Επιπλέον, μια άλλη πιθανή εξήγηση για τη διαφορά στα ευρήματα αυτής της μελέτης και των προηγούμενων είναι ότι ο πληθυσμός στον οποίο εφαρμόστηκε η ανάλυση ήταν ιδιαίτερα υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, με 10ετή θνητότητα 34,8% [35]. Η αυξημένη αυτή θνητότητα ενδεχομένως οφείλεται μερικώς στο γεγονός ότι ο πληθυσμός της μελέτης είχε καταγραφεί μεταξύ στα τέλη της δεκαετίας του 90 και η αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου δεν ήταν τότε τόσο αποτελεσματική.

Είναι αναμενόμενο ότι η θεραπεία με αναστολείς της PCSK9 θα είναι πιο αποτελεσματική όσον αφορά την πρόληψη των καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς υψηλότερου κινδύνου. Ένα ακόμη ενδιαφέρον εύρημα αυτής της μελέτης είναι ότι το επιπρόσθετο κόστος της αγωγής με PCSK9 ανά ποιοτικά σταθμισμένο κερδισμένο έτος ζωής ήταν σχεδόν το μισό όταν χορηγούνταν σε ασθενείς > 70 ετών σε σύγκριση με ασθενείς < 60 ετών (72.540€ έναντι 150.240€ στους άνδρες και 83.940€ έναντι 176.600€ στις γυναίκες αντίστοιχα)[35]. Ωστόσο, οι διαφορές αυτές ήταν σαφώς μικρότερες αν μειωνόταν το κόστος της αγωγής. Συνεπώς, η μελέτη αυτή υποδεικνύει ότι αν μειωθεί το κόστος της αγωγής με αναστολείς της PCSK9, τα φάρμακα αυτά θα έχουν ευνοϊκή σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας ακόμη και σε νέους ασθενείς.

Τέλος, σε μια άλλη μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Ισπανία, το επιπρόσθετο κόστος της αγωγής με αναστολείς της PCSK9 από την οπτική του συστήματος υγείας για κάθε κερδισμένο, ποιοτικά σταθμισμένο έτος ζωής σε ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο ήταν 45.340€ [37]. Ωστόσο, και η μελέτη αυτή υπέθεσε ότι το όριο για την έναρξη της αγωγής με αναστολείς της PCSK9 είναι επίπεδα LDL χοληστερόλης > 100 mg/dl (και όχι > 70 mg/dl όπως στην μελέτη FOURIER), θεώρησαν ότι η ελάττωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας με τη χορήγηση των αναστολέων της PCSK9 θα ήταν ίδια με την ελάττωση που θα επιφέρουν οι στατίνες για την ίδια μείωση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης (και όχι η μείωση που παρατηρήθηκε στην μελέτη FOURIER) και τέλος θεώρησαν ότι η μείωση της LDL

χοληστερόλης με τη χορήγηση των αναστολέων της PCSK9 θα είναι 72% με βάση τα ευρήματα μικρών μελετών (σε αντίθεση με την μείωση κατά 60% που παρατηρήθηκε στην μελέτη FOURIER). Οι υποθέσεις αυτές οδήγησαν σε διπλάσια ελάττωση του κινδύνου εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου και ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε σύγκριση με τα ποσοστά μείωσης που καταγράφηκαν στην μελέτη FOURIER. Επιπλέον, το ετήσιο κόστος της αγωγής με PCSK9 στην Ισπανία είναι μικρότερο σε σύγκριση με την Ελλάδα (4.969€ έναντι 6.270€). Όλα τα ανωτέρω είχαν ως αποτέλεσμα την σημαντική μείωση του επιπρόσθετου κόστους της αγωγής με αναστολείς της PCSK9 για κάθε κερδισμένο, ποιοτικά σταθμισμένο έτος ζωής.

Ένας σημαντικός περιορισμός όλων των ανωτέρω μελετών είναι ότι οι πληθυσμοί στους οποίους αναφέρονται είναι ετερογενείς και διαφέρουν από τον ελληνικό πληθυσμό των ασθενών με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο. Πράγματι, άλλες μελέτες χρησιμοποίησαν το γενικό πληθυσμό με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο ενώ άλλες χρησιμοποίησαν υποθετικούς πληθυσμούς με χαρακτηριστικά παρόμοια με των ασθενών που εντάχθηκαν στην μελέτη FOURIER. Οι υποθέσεις αυτές ασκούν σημαντική επίδραση στα ευρήματα των αναλύσεων, καθώς ασθενείς υψηλότερου καρδιαγγειακού κινδύνου αναμένεται να εμφανίσουν μεγαλύτερο όφελος από τη χορήγηση των αναστολέων της PCSK9. Επιπλέον, στους νεότερους ασθενείς, το κόστος της αγωγής με τα φάρμακα αυτά θα είναι υψηλότερο, καθώς η διάρκεια της αγωγής θα είναι μεγαλύτερη. Συνεπώς, είναι απαραίτητη η διενέργεια αναλύσεων της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας σε κάθε χώρα που

ενδιαφέρεται να εντάξει την καινοτόμα αυτή θεραπευτική προσέγγιση στο υγειονομικό της σύστημα.

Τα παραπάνω ευρήματα οδηγούν σε μειωμένη πιθανότητα έγκρισης της αποζημίωσης των αναστολέων της PCK9 στην καθημερινή κλινική πράξη. Σε πρόσφατη μελέτη στις ΗΠΑ, μόνο το 47% των συνταγών για τα φάρμακα αυτά εγκρίθηκε [38]. Αξίζει να σημειωθεί ότι αν και η μελέτη αυτή αφορούσε όλες τις πολιτείες των ΗΠΑ και ένα πληθυσμό > 220 εκατομμύρια και αφορούσε χρονική διάρκεια ενός έτους, ο αριθμός των συνταγών ήταν σχετικά μικρός (51.466) [38]. Επιπλέον, οι ασθενείς ηλικίας < 65 ετών είχαν μικρότερη πιθανότητα να λάβουν έγκριση χορήγησης του αναστολέα της PCK9 [38].

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Για την οικονομική αξιολόγηση των αναστολέων της PCSK9 αναπτύχθηκε οικονομικό μοντέλο ανάλυσης κόστους-αποτελεσματικότητας (cost-effectiveness analysis, CEA) του συνδυασμού ατορβαστατίνης, μιας ισχυρής στατίνης, και της εβολοκουμάμπης (evolocumab), ενός αναστολέα PCSK9, έναντι του συνδυασμού ατορβαστατίνης και εικονικού φαρμάκου (placebo) σε ενήλικες ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου και επίπεδα LDL χοληστερόλης υψηλότερα από το στόχο παρά τη χορήγηση της μέγιστης ανεκτής δόσης ατορβαστατίνης.

Σκοπός της παρούσας αξιολόγησης ήταν η εκτίμηση του δείκτη πρόσθετου κόστους-αποτελεσματικότητας (incremental cost effectiveness ratio, ICER) του evolocumab σε συνδυασμό με τη βασική θεραπεία (standard of care, SoC), εκφρασμένο σε κερδισμένα ποιοτικώς σταθμισμένα έτη ζωής (quality adjusted life years, QALYs) και σε κερδισμένα έτη ζωής (life years gained, LYG), από την οπτική του Εθνικού Οργανισμού Παροχών Υπηρεσιών Υγείας (ΕΟΠΥΥ) αξιοποιώντας τα δεδομένα από την κλινική μελέτη FOURIER [19]. Στην μελέτη FOURIER, 22.351 ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου που λάμβαναν στατίνη (το 70% λάμβανε την μέγιστη δόση ισχυρής στατίνης, δηλαδή ατορβαστατίνη 40 ή 80 mg ή ροσουβαστατίνη 20 ή 40 mg ημερησίως) και είχαν LDL χοληστερόλη > 70 mg/dl (δηλαδή υψηλότερα επίπεδα από το στόχο) τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν

evolocumab (140 mg κάθε 2 εβδομάδες ή 420 mg κάθε 4 εβδομάδες) ή εικονικό φάρμακο.

Οι υποθέσεις του μοντέλου παρατίθενται στον Πίνακα 1.

Το μοντέλο αναπτύχθηκε σύμφωνα με μια προσέγγιση Markov (Markov model). Κατά τον πρώτο χρόνο όλοι οι ασθενείς ξεκινούν σε κατάσταση σταθερής ασθένειας εμφράγματος μυοκαρδίου όπου υπάρχει δυνατότητα μετάβασης σε προοδευτική ασθένεια όπου χωρίζεται σε ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και σε έμφραγμα μυοκαρδίου, στην επιβίωση και στο θάνατο. Κατά το δεύτερο χρόνο οι ασθενείς μπορούν να μεταβούν από τα τέσσερα στάδια που προαναφέραμε σε προοδευτική ασθένεια όπου χωρίζεται ξανά σε μετά από ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και σε μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου, στην επιβίωση και στο θάνατο. Η διαγραμματική απεικόνιση του μοντέλου παρουσιάζεται στην Εικόνα.

Στην παρούσα αναφορά, το μήκος κάθε κύκλου είναι ενός έτους και ορίζει την περίοδο μετάβασης μεταξύ των καταστάσεων υγείας. Επειδή στην πραγματικότητα δεν μεταβαίνουν όλοι οι ασθενείς ταυτόχρονα στην αρχή του κάθε κύκλου ή στο τέλος κάθε κύκλου αλλά συνήθως κατά τη διάρκεια του κύκλου, στο μοντέλο εφαρμόστηκε διόρθωση μισού κύκλου (half-cycle correction). Ο χρονικός ορίζοντας του μοντέλου είναι 20 έτη, υποθέτοντας μια μέση ηλικία 63 ετών, σύμφωνη με τη μέση ηλικία των ασθενών που συμμετείχαν στην μελέτη FOURIER [19], δεδομένου ότι η πλειονότητα των ασθενών θα μεταβεί στο θάνατο κατά τη διάρκεια αυτής της χρονικής περιόδου. Ο χρονικός ορίζοντας που υιοθετήθηκε είναι επαρκής για να

αποτυπώσει τον πλήρη αντίκτυπο των θεραπειών στην υγεία και τα αποτελέσματα κόστους κατά τη διάρκεια της φυσικής πορείας των ασθενών με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου.

Για την εκτίμηση των πιθανοτήτων μετάβασης στις καταστάσεις υγείας εξήχθησαν οι λόγοι εμφάνισης των καταστάσεων υγείας κατά τη διάρκεια των 2,2 ετών παρακολούθησης στον πληθυσμό της μελέτης FOURIER [19]. Μετατράπηκε η πιθανότητα εμφάνισης μίας κατάστασης της διάρκειας των 2,2 χρόνων σε στιγμιαίο λόγο συμβάντων χρησιμοποιώντας τον τύπο της Εξίσωση 1 [2]. Στη συνέχεια μετατράπηκε ο στιγμιαίος λόγος συμβάντων σε ετήσια πιθανότητα χρησιμοποιώντας την Εξίσωση 2 [39].

Εξίσωση 1. Στιγμιαίο ποσοστό συμβάντων.

$$\text{Rate} = -[\ln(1-P)]/t$$

P = πιθανότητα εμφάνισης μίας κατάστασης σε μία δεδομένη χρονική περίοδος, t = η δεδομένη χρονική περίοδος

Εξίσωση 2. Ετήσια πιθανότητα εμφάνισης συμβάντων.

$$p = 1 - \exp(-\text{Rate} * t)$$

όπου t=1 αφού θέλουμε να βρούμε την ετήσια πιθανότητα

Από την κατάσταση επιβίωσης διατηρούμε τις πιθανότητες σταθερές για κάθε χρόνο. Από την κατάσταση του θανάτου δεν μπορεί να υπάρξει ύφεση οπότε παραμένουν οι ασθενείς στην ίδια κατάσταση υγείας. Από την κατάσταση της προοδευτικής νόσου (έμφραγμα μυοκαρδίου ή ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) η πιθανότητα να εμφανίσουν ξανά οι ασθενείς

έμφραγμα μυοκαρδίου ή ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο καθώς και η πιθανότητα να μεταβεί ο ασθενής στο θάνατο αυξάνεται με την πάροδο του χρόνου.

Για την εκτίμηση του κόστους λήφθηκε υπόψη το κόστος των φαρμακοθεραπειών, το κόστος συμπληρωματικής αγωγής, το κόστος νοσηλείας της προοδευτικής νόσου (έμφραγμα του μυοκαρδίου ή ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο), τα κόστη παρακολούθησης (εξετάσεις/επισκέψεις σε ιατρούς) και το κόστος θανάτου. Τόσο για τα κόστη όσο και για τα αποτελέσματα, χρησιμοποιήθηκε ένα ετήσιο προεξοφλητικό επιτόκιο 3,5%. Όλα τα κόστη είναι εκφρασμένα σε ευρώ (€). Το κόστος θνησιμότητας προέκυψε από τη μελέτη του Fragoulakis et al [40]. Το κόστος νοσηλείας λήφθηκε από το δελτίο τιμών φαρμάκων (<http://www.moh.gov.gr/articles/ken-eswteriko/713-kwdikopoihseis?fdl=3091>). Τα κόστη βασικής και συμπληρωματικής φαρμακευτικής αγωγής καθώς και τα κόστη παρακολούθησης λήφθηκαν από το Γαληνό και η τιμή που χρησιμοποιήθηκε σε κάθε περίπτωση ήταν η ασφαλιστική τιμή.

ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΚΑΙ ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΤΩΝ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ

Σύμφωνα με την Ελληνική Στατιστική Αρχή, ο συνολικός ενήλικος πληθυσμός της Ελλάδας κατά την απογραφή του 2011 ήταν 8.886.472 άτομα [41]. Εξ αυτών, το 2,1% είχε ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου κατά την ίδια απογραφή [41]. Σύμφωνα με την μελέτη EUROASPIRE V, μια επιδημιολογική μελέτη σε ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου από 27 ευρωπαϊκές χώρες, το 46,5% των ασθενών με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου στην Ελλάδα λαμβάνει την μέγιστη ανεκτή δόση ισχυρής στατίνης [7]. Από τους ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου στην Ελλάδα που λαμβάνουν την μέγιστη ανεκτή δόση ισχυρής στατίνης, το 63,4% έχει LDL χοληστερόλη υψηλότερη από το στόχο και αποτελεί επομένως τον πληθυσμό-στόχο της παρούσας μελέτης [7]. Συνεπώς, ο πληθυσμός της παρούσας μελέτης είναι 55.016 άτομα. Η ηλικία των ασθενών ορίστηκε ως τα 63 έτη, με βάση τα χαρακτηριστικά της μελέτης FOURIER [19] και το μοντέλο εφαρμόστηκε για 20 έτη, καθώς αυτό είναι το προσδόκιμο επιβίωσης των ατόμων ηλικίας 63 ετών στην Ελλάδα.

Τα κόστη που λήφθησαν υπόψη στην παρούσα μελέτη ήταν τα εξής (πίνακας 2): α) Το κόστος της φαρμακευτικής αγωγής. Θεωρήθηκε ότι όλοι οι ασθενείς λαμβάνουν τη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή για την αντιμετώπιση της στεφανιαίας νόσου, η οποία περιλαμβάνει ακετυλοσαλικυλικό οξύ 100 mg ημερησίως, β-αποκλειστή, αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ή αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτενσίνης) και ισχυρή στατίνη

στην μέγιστη ανεκτή δόση. Καθώς τα κόστη των διαφόρων φαρμάκων στις ανωτέρω κατηγορίες δε διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους, θεωρήθηκε ότι όλοι οι ασθενείς λάμβαναν αγωγή με καρβεδιλόλη 12,5 mg ημερησίως (β-αποκλειστής), ραμιπρίλη 5 mg ημερησίως (αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης) και ατορβαστατίνη 40 mg ημερησίως (στατίνη). Το ετήσιο κόστος της αγωγής με enolocumab είναι 5.800€. β) Το κόστος παρακολούθησης των ασθενών. Θεωρήθηκε ότι η παρακολούθηση δε διαφέρει μεταξύ των ασθενών που λαμβάνουν enolocumab κι εκείνων που λαμβάνουν placebo, καθώς η χορήγηση του enolocumab δε σχετίστηκε με ανεπιθύμητες ενέργειες στην μελέτη FOURIER [19]. Το κόστος παρακολούθησης περιλαμβάνει το κόστος των εργαστηριακών εξετάσεων, το κόστος της διενέργειας δοκιμασίας κόπωσης και υπερηχοκαρδιογραφήματος και το κόστος της επίσκεψης σε καρδιολόγο. Όλα τα ανωτέρω θεωρήθηκε ότι πραγματοποιούνται άπαξ ετησίως, με βάση την καθιερωμένη κλινική πρακτική. γ) Το κόστος νοσηλείας για έμφραγμα του μυοκαρδίου και ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο με βάση τα κλειστά ενοποιημένα νοσήλια.

Στην μελέτη FOURIER, η συχνότητα εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου κατά τη διάρκεια των 2,2 ετών παρακολούθησης της μελέτης στην ομάδα του enolocumab και στην ομάδα του placebo ήταν 3,4 και 4,6% αντίστοιχα. Η συχνότητα εμφάνισης ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου στην ομάδα του enolocumab και στην ομάδα του placebo ήταν 1,2 και 1,6% αντίστοιχα. Η συχνότητα εμφάνισης θανάτου από οποιαδήποτε αιτία

στην ομάδα του evolocumab και στην ομάδα του placebo ήταν 3,4 και 3,5% αντίστοιχα [19].

Προκειμένου να υπολογιστούν τα ποιοτικώς σταθμισμένα έτη ζωής, χρησιμοποιήθηκαν οι χρησιμότητες που φαίνονται στον Πίνακα 3. Σε ασθενείς που υπέστησαν περισσότερα από 2 εμφράγματα μυοκαρδίου ή περισσότερα από 2 ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, θεωρήθηκε ότι η χρησιμότητα δεν μεταβάλλεται σε σύγκριση με τη χρησιμότητα που αντιστοιχεί σε ασθενείς με 2 τέτοια συμβάματα.

Με βάση τα ανωτέρω και μετά την εφαρμογή του μοντέλου, ο δείκτης πρόσθετου κόστους-αποτελεσματικότητας (incremental cost effectiveness ratio, ICER) του evolocumab σε συνδυασμό με τη βασική θεραπεία (standard of care, SoC) εκφρασμένος σε κερδισμένα ποιοτικώς σταθμισμένα έτη ζωής (quality adjusted life years, QALYs) διαμορφώνεται ως εξής : [Κόστος αγωγής με evolocumab – Κόστος αγωγής με placebo] / [Ποιοτικώς σταθμισμένα έτη ζωής με αγωγή με evolocumab – Ποιοτικώς σταθμισμένα έτη ζωής με αγωγή με placebo] = [121.599,96€ – 11.179,49€] / [9,91 – 9,74 ποιοτικώς σταθμισμένα έτη ζωής] = 110.420,47€ / 0,16 ποιοτικώς σταθμισμένα έτη ζωής = 674.769,98 € / ποιοτικώς σταθμισμένο έτος ζωής.

Αντίστοιχα, ο δείκτης πρόσθετου κόστους-αποτελεσματικότητας (incremental cost effectiveness ratio, ICER) του evolocumab σε συνδυασμό με τη βασική θεραπεία (standard of care, SoC) εκφρασμένος σε κερδισμένα έτη ζωής διαμορφώνεται ως εξής : [Κόστος αγωγής με evolocumab – Κόστος αγωγής με placebo] / [Έτη ζωής με αγωγή με evolocumab – Έτη ζωής με

$$\begin{aligned} \text{αγωγή με placebo)} &= [121.599,96\text{€} - 11.179.49\text{€}] / [12,54 - 12,37 \text{ έτη ζωής}] = \\ 110.420,47\text{€} / 0,17 \text{ έτη ζωής} &= 643.949,61 \text{ €} / \text{έτος ζωής} \end{aligned}$$

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, η αγωγή με enolocumab, έναν αναστολέα της PCSK9, έχει μη αποδεκτή σχέση κόστους/αποτελεσματικότητας για την Ελλάδα. Πράγματι, ο δείκτης πρόσθετου κόστους-αποτελεσματικότητας του enolocumab είναι 674.769,98 € / ποιοτικώς σταθμισμένο έτος ζωής, δηλαδή 31 φορές μεγαλύτερος του ακαθάριστου κατά κεφαλή εθνικού προϊόντος της Ελλάδας. Γενικά θεωρείται ότι όταν ο δείκτης πρόσθετου κόστους-αποτελεσματικότητας ανά ποιοτικώς σταθμισμένο έτος ζωής μιας παρέμβασης είναι ίσος με το ακαθάριστο κατά κεφαλή εθνικό προϊόν, η παρέμβαση αυτή έχει εξαιρετικά αποδεκτή σχέση κόστους/αποτελεσματικότητας ενώ όταν ο δείκτης είναι μέχρι 3 φορές μεγαλύτερος από το ακαθάριστο κατά κεφαλή εθνικό προϊόν, η παρέμβαση θεωρείται ότι έχει αποδεκτή σχέση κόστους/αποτελεσματικότητας. Αντίθετα, όταν ο δείκτης είναι περισσότερες από 3 φορές μεγαλύτερος από το ακαθάριστο κατά κεφαλή εθνικό προϊόν, η παρέμβαση θεωρείται ότι έχει μη αποδεκτή σχέση κόστους/αποτελεσματικότητας.

Με βάση το γεγονός ότι το μοναδικό επιπρόσθετο κόστος της αγωγής με enolocumab είναι το κόστος του φαρμάκου, μια προφανής λύση για να καταστεί η νέα αυτή αγωγή αποδεκτή όσον αφορά τη σχέση κόστους/αποτελεσματικότητας είναι να μειωθεί σημαντικά το κόστος του enolocumab. Προκειμένου ο δείκτης πρόσθετου κόστους-αποτελεσματικότητας ανά ποιοτικώς σταθμισμένο έτος ζωής να είναι

μικρότερος από 3 φορές το ακαθάριστο κατά κεφαλή εθνικό προϊόν, θα πρέπει η τιμή του enolcumab να μειωθεί περίπου κατά 90%, δηλαδή το ετήσιο κόστος αγωγής να μειωθεί από 6270€ σε 627€. Μελέτες στις ΗΠΑ επίσης έδειξαν ότι θα πρέπει να μειωθεί η τιμή του enolcumab κατά 71% προκειμένου να έχει αποδεκτή σχέση κόστους/αποτελεσματικότητας [22]. Στην Μεγάλη Βρετανία, η μείωση της τιμής των αναστολέων της PCSK9 μετά από διαπραγμάτευση του εθνικού συστήματος υγείας και της φαρμακοβιομηχανίας κατέστησε αποδεκτή τη σχέση-κόστους αποτελεσματικότητας και οδήγησε στην έγκριση και στην αποζημίωση της χορήγησής τους σε ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο [42]. Αντίθετα, η κυκλοφορία γενοσήμων δεν είναι πιθανό να επιφέρει σημαντική μείωση της τιμής των αναστολέων της PCSK9, καθώς τα φάρμακα αυτά είναι μονοκλωνικά αντισώματα και η παρασκευή τους προϋποθέτει πολύ αυστηρές και εξειδικευμένες τεχνικές προδιαγραφές. Πράγματι, στην περίπτωση άλλων μονοκλωνικών αντισωμάτων, η τιμή των βιο-ομοειδών σκευασμάτων (biosimilars) είναι κατά 15-20% μόνο χαμηλότερη σε σύγκριση με του πρωτότυπου. Μια άλλη εναλλακτική πρόταση που έχει προταθεί από τις φαρμακοβιομηχανίες που παράγουν τους αναστολείς της PCSK9 είναι να καλύπτουν αναδρομικά πλήρως το κόστος της αγωγής σε ασθενείς που εμφανίζουν καρδιαγγειακά συμβάματα ενώ λαμβάνουν αναστολείς της PCSK9 [43]. Ωστόσο, η στρατηγική αυτή αναμένεται να έχει περιορισμένη επίδραση στη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας δεδομένης της μικρής συχνότητας

εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων στους ασθενείς που λαμβάνουν τα φάρμακα αυτά (περίπου 3% ετησίως).

Μια άλλη επιλογή για να καταστεί προσβάσιμη η νέα αυτή αγωγή είναι η αυστηρή επιλογή των ασθενών που θα τη λάβουν. Η χορήγηση του enolocumab σε ασθενείς πολύ υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου θα έχει πιο ευνοϊκή σχέση κόστους/αποτελεσματικότητας, καθώς θα οδηγήσει σε κέρδος περισσότερων ποιοτικά σταθμισμένων ετών ζωής []. Έτσι, θα μπορούσε να χορηγείται το enolocumab επιλεκτικά σε ασθενείς που εκτός από έμφραγμα μυοκαρδίου έχουν και επιπλέον παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, π.χ. σακχαρώδη διαβήτη ή κάπνισμα. Προφανώς, ένας συνδυασμός μείωσης της τιμής και επιλογής των ασθενών υψηλότατου καρδιαγγειακού κινδύνου θα επιφέρει αθροιστική βελτίωση του δείκτη πρόσθετου κόστους-αποτελεσματικότητας ανά ποιοτικώς σταθμισμένο έτος ζωής.

Η παρούσα μελέτη έχει κάποιους περιορισμούς. Τα αποτελέσματά της βασίζονται σε έναν πληθυσμό με παρόμοια χαρακτηριστικά με τον πληθυσμό της μελέτης FOURIER. Ωστόσο, είναι προφανές ότι οι ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου στην Ελλάδα δεν είναι ταυτόσημοι με τους ασθενείς της μελέτης FOURIER. Με δεδομένη την αυξημένη συχνότητα καπνίσματος στην Ελλάδα και την ισχυρή σχέση μεταξύ καπνίσματος και καρδιαγγειακού κινδύνου, είναι πιθανό ότι οι Έλληνες ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου έχουν υψηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο από τους ασθενείς της μελέτης FOURIER και κατά συνέπεια αναμένεται να ωφεληθούν περισσότερο από τους τελευταίους όσον αφορά την ελάττωση της

καρδιαγγειακής νοσηρότητας. Επιπλέον, οι Έλληνες ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου είναι πολύ πιθανό – και λόγω της τρέχουσας οικονομικής κρίσης – να μη λαμβάνουν τη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή πλην της υπολιπιδαιμικής (π.χ. αντιαιμοπεταλιακή, αντιυπερτασική, αντιδιαβητική, αγωγή για τη στεφανιαία νόσο) όπως οι ασθενείς της μελέτης FOURIER με αποτέλεσμα περαιτέρω αύξηση του καρδιαγγειακού τους κινδύνου. Ωστόσο, με δεδομένο το ιδιαίτερα υψηλό επιπρόσθετο κόστος της αγωγής με αναστολείς της PCSK9 για κάθε κερδισμένο, ποιοτικά σταθμισμένο έτος ζωής στην Ελλάδα, φαίνεται απίθανο οι διαφορές αυτές να καταστήσουν αποδεκτή τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας της αγωγής αυτής στην Ελλάδα.

Συμπερασματικά, η παρούσα μελέτη υποδεικνύει ότι η αγωγή με αναστολείς της PCSK9 δεν έχει αποδεκτή σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας στην Ελλάδα. Απαιτείται σημαντική μείωση του κόστους της καινοτόμου αυτής θεραπευτικής προσέγγισης αλλά και προσεκτική επιλογή ασθενών με ιδιαίτερα υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο ώστε να καταστεί προσβάσιμη η θεραπεία με αναστολείς της PCSK9 από τους Έλληνες ασθενείς.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe--epidemiological update 2015. *Eur Heart J* 2015;36:2696-705.
2. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.
3. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, Rao-Melacini P, Zhang X, Pais P, Agapay S, Lopez-Jaramillo P, Damasceno A, Langhorne P, McQueen MJ, Rosengren A, Dehghan M, Hankey GJ, Dans AL, Elsayed A, Avezum A, Mondo C, Diener HC, Ryglewicz D, Czlonkowska A, Pogosova N, Weimar C, Iqbal R, Diaz R, Yusoff K, Yusufali A, Oguz A, Wang X, Penaherrera E, Lanas F, Ogah OS, Ogunniyi A, Iversen HK, Malaga G, Rumboldt Z, Oveisgharan S, Al Hussain F, Magazi D, Nilanont Y, Ferguson J, Pare G, Yusuf S; INTERSTROKE investigators. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet* 2016;388:761-75.
4. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes

- EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
5. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Wiklund O; ESC Scientific Document Group . 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2019 Aug 31. pii: ehz455. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455. [Epub ahead of print].
 6. Nicholls SJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer M, Barter PJ. Meta-analysis of comparative efficacy of increasing dose of Atorvastatin versus Rosuvastatin versus Simvastatin on lowering levels of atherogenic lipids (from VOYAGER). *Am J Cardiol* 2010;105:69-76.
 7. De Backer G, Jankowski P, Kotseva K, Mirrakhimov E, Reiner Ž, Rydén L, Tokgözoğlu L, Wood D, De Bacquer D; EUROASPIRE V collaborators; Writing Committee; Scientific Steering/ Executive Committee; Coordinating centre; Diabetes centre; Data management centre; Statistical analysis centre; Central laboratory; Study centres, organisations, investigators and other research personnel (National Coordinators in each country are indicated by asterisk. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: Results from the

- ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. *Atherosclerosis* 2019;285:135-146.
8. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97.
 9. Pearson TA, Ballantyne CM, Veltri E, Shah A, Bird S, Lin J, Rosenberg E, Tershakovec AM. Pooled analyses of effects on C-reactive protein and low density lipoprotein cholesterol in placebo-controlled trials of ezetimibe monotherapy or ezetimibe added to baseline statin therapy. *Am J Cardiol* 2009;103:369-74.
 10. Kereiakes DJ, Robinson JG, Cannon CP, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, Colhoun HM. 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;169:906-15.e13.
 11. Cannon CP, Cariou B, Blom D, McKenney JM, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, Colhoun HM; ODYSSEY COMBO II Investigators. 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;36:1186-94.
12. Bays H, Gaudet D, Weiss R, Ruiz JL, Watts GF, Gouni-Berthold I, Robinson J, Zhao J, Hanotin C, Donahue S. Alirocumab as Add-On to Atorvastatin Versus Other Lipid Treatment Strategies: ODYSSEY OPTIONS I Randomized Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:3140-8.
13. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, Guyton JR, Bergeron J, Zieve FJ, Bruckert E, Jacobson TA, Kopecky SL, Baccara-Dinet MT, Du Y, Pordy R, Gipe DA; ODYSSEY ALTERNATIVE Investigators. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol* 2015;9:758-69.
14. Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, Hovingh GK, Ceska R, Dufour R, Blom D, Civeira F, Krempf M, Lorenzato C, Zhao J, Pordy R, Baccara-Dinet MT, Gipe DA, Geiger MJ, Farnier M. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2015;36:2996-3003.
15. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, Lillstol MJ, Toth PD, Burgess L, Ceska R, Roth E, Koren MJ, Ballantyne CM, Monsalvo ML, Tsirtsonis K, Kim JB, Scott R, Wasserman SM, Stein EA; DESCARTES

- Investigators. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med* 2014;370:1809-19.
16. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, Fialkow J, Neutel JM, Ramstad D, Somaratne R, Legg JC, Nelson P, Scott R, Wasserman SM, Weiss R; LAPLACE-2 Investigators. 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;311:1870-82.
17. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, Civeira F, Burgess L, Langslet G, Scott R, Olsson AG, Sullivan D, Hovingh GK, Cariou B, Gouni-Berthold I, Somaratne R, Bridges I, Scott R, Wasserman SM, Gaudet D; RUTHERFORD-2 Investigators. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:331-40.
18. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, Civeira F, Rosenson RS, Watts GF, Bruckert E, Cho L, Dent R, Knusel B, Xue A, Scott R, Wasserman SM, Rocco M; GAUSS-2 Investigators. 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;63:2541-8.
19. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS,

- Pedersen TR; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-22.
20. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Lecorps G, Mahaffey KW, Moryusef A, Pordy R, Quintero K, Roe MT, Sasiela WJ, Tamby JF, Tricoci P, White HD, Zeiher AM; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097-107.
21. Kazi DS, Moran AE, Coxson PG, Penko J, Ollendorf DA, Pearson SD, Tice JA, Guzman D, Bibbins-Domingo K. Cost-effectiveness of PCSK9 Inhibitor Therapy in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia or Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA* 2016;316:743-53.
22. Mastey V, Johnstone BM. Cost-effectiveness of PCSK9 Inhibitor Therapy. *JAMA* 2016;316:2151-2.
23. Kazi DS, Penko J, Coxson PG, Ollendorf DA, Tice JA, Bibbins-Domingo K. Updated Cost-effectiveness Analysis of PCSK9 Inhibitors Based on the Results of the FOURIER Trial. *JAMA* 2017;318:748-50.
24. Mark DB, Schulman KA. PCSK9 Inhibitors and the Choice Between Innovation, Efficiency, and Affordability. *JAMA* 2017;318:711-2.

25. Arrieta A, Hong JC, Khera R, Virani SS, Krumholz HM, Nasir K. Updated Cost-effectiveness Assessments of PCSK9 Inhibitors From the Perspectives of the Health System and Private Payers: Insights Derived From the FOURIER Trial. *JAMA Cardiol* 2017;2:1369-74.
26. Bonow RO, Harrington RA, Yancy CW. Cost-effectiveness of PCSK9 Inhibitors: Proof in the Modeling. *JAMA Cardiol* 2017;2:1298-9.
27. Fonarow GC, Keech AC, Pedersen TR, Giugliano RP, Sever PS, Lindgren P, van Hout B, Villa G, Qian Y, Somaratne R, Sabatine MS. Cost-effectiveness of Evolocumab Therapy for Reducing Cardiovascular Events in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiol* 2017;2:1069-78.
28. Amgen makes Repatha (evolocumab) available in the US at a 60 percent reduced list price [press release]. 25 October 2018. Accessed at www.multivu.com/players/English/8004559-amgen-repatha-reduced-list-price/
29. Hlatky MA. A Pound of Prevention? Assessing the Value of New Cholesterol-Lowering Drugs. *Ann Intern Med* 2019;170:264-5.
30. Korman M, Wisløff T. Modelling the cost-effectiveness of PCSK9 inhibitors vs. ezetimibe through LDL-C reductions in a Norwegian setting. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2018;4:15-22.
31. Stam-Slob MC, van der Graaf Y, de Boer A, Greving JP, Visseren FLJ. Cost-effectiveness of PCSK9 inhibition in addition to standard lipid-

- lowering therapy in patients at high risk for vascular disease. *Int J Cardiol* 2018;253:148-54.
32. Kumar R, Tonkin A, Liew D, Zomer E. The cost-effectiveness of PCSK9 inhibitors - The Australian healthcare perspective. *Int J Cardiol* 2018;267:183-7.
33. Watts GF, Norman R. Squaring up the health economics of PCSK9 monoclonal antibodies 'down under'. *Int J Cardiol* 2018;267:193-4.
34. Dressel A, Schmidt B, Schmidt N, Laufs U, Fath F, Chapman MJ, Grammer TB, März W. Cost effectiveness of lifelong therapy with PCSK9 inhibitors for lowering cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease: Insights from the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health cohort. *Vascul Pharmacol* 2019;120:106566.
35. Gandra SR, Villa G, Fonarow GC, Lothgren M, Lindgren P, Somaratne R, van Hout B. Cost-Effectiveness of LDL-C Lowering With Evolocumab in Patients With High Cardiovascular Risk in the United States. *Clin Cardiol* 2016;39:313-20.
36. Wisløff T, Mundal LJ, Retterstøl K, Igländ J, Kristiansen IS. Economic evaluation of lipid lowering with PCSK9 inhibitors in patients with familial hypercholesterolemia: Methodological aspects. *Atherosclerosis* 2019;287:140-6.
37. Villa G, Lothgren M, Kutikova L, Lindgren P, Gandra SR, Fonarow GC, Sorio F, Masana L, Bayes-Genis A, Hout BV. Cost-effectiveness of

- Evolocumab in Patients With High Cardiovascular Risk in Spain. *Clin Ther* 2017;39:771-86.e3.
38. Hess GP, Natarajan P, Faridi KF, Fieviz A, Valsdottir L, Yeh RW. Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibitor Therapy: Payer Approvals and Rejections, and Patient Characteristics for Successful Prescribing. *Circulation* 2017;136:2210-9.
39. Briggs AH, Claxton K, Sculpher MJ. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. First ed. Handbooks in health economic evaluation series. 2006, Oxford: Oxford University Press.
40. Fragoulakis V, Kourlaba G, Maniadakis N. Economic evaluation of statins in high-risk patients treated for primary and secondary prevention of cardiovascular disease in Greece. *Clinicoecon Outcomes Res* 2012;4:135-43.
41. Ελληνική Στατιστική Αρχή (<http://www.statistics.gr/el/statistics/pop>)
42. Final Appraisal Determination - Evolocumab for Treating Primary Hypercholesterolaemia and Mixed Dyslipidaemia. National Institute for Health and Care Excellence; 2016. p.80.
43. <https://www.amgen.com/media/news-releases/2017/05/amgen-and-harvard-pilgrim-agree-to-first-cardiovascular-outcomesbased-refund-contract-for-repatha-evolocumab>.
44. Hlatky MA, Kazi DS. PCSK9 Inhibitors: Economics and Policy. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2677-87.

ΠΙΝΑΚΕΣ

Πίνακας 1. Περίληψη των υποθέσεων του μοντέλου.

Οπτική	Εθνικός οργανισμός Παροχών Υπηρεσιών Υγείας (ΕΟΠΥΥ)
Τύπος οικονομικής μελέτης	Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας (cost-effectiveness analysis, CEA)
Τύπος μοντέλου	Μοντέλο Markov
Χρονικός ορίζοντας	20 χρόνια (lifetime)
Διάρκεια κύκλου	1 χρόνος
Πληθυσμός	Ενήλικες με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου με LDL χοληστερόλη > στόχο παρά τη χορήγηση μέγιστης ανεκτής δόσης στατίνης
Διόρθωση μισού κύκλου	Εφαρμογή διόρθωσης
Καταστάσεις Υγείας	Επιβίωση, έμφραγμα μυοκαρδίου, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, θάνατος
Προεξοφλητικό επιτόκιο	3,5%
Αποτελέσματα	Incremental cost per quality adjusted life years, incremental costs per life years gained

Πίνακας 2. Κόστη που λήφθησαν υπόψη.

Κατηγορία	Κόστος (σε €)
<u>Φαρμακευτική αγωγή</u>	
Ακετυλοσαλικυλικό οξύ 100 mg ημερησίως	20,99 (ετησίως)
Καρβεδιλόλη 12,5 mg ημερησίως	106,37 (ετησίως)
Ραμπριλίη 5 mg ημερησίως	73,18 (ετησίως)
Ατορβαστατίνη 40 mg ημερησίως	225,78 (ετησίως)
Enolocumab 140 mg κάθε 2 εβδομάδες	6.270 (ετησίως)
<u>Εργαστηριακές εξετάσεις</u>	
Ολική χοληστερόλη	5,22 (ανά εξέταση)
Τριγλυκερίδια	4,49 (ανά εξέταση)
LDL χοληστερόλη	4,75 (ανά εξέταση)
HDL χοληστερόλη	4,75 (ανά εξέταση)
SGOT	4,49 (ανά εξέταση)
SGPT	4,49 (ανά εξέταση)
CPK	5,02 (ανά εξέταση)
Κρεατινίνη	4,05 (ανά εξέταση)
Κάλιο	3,00 (ανά εξέταση)
Νάτριο	3,00 (ανά εξέταση)
Γενική αίματος	2,88 (ανά εξέταση)
Σάκχαρο	2,26 (ανά εξέταση)
Δοκιμασία κόπωσης	28,11 (ανά εξέταση)

Υπερηχοκαρδιογράφημα	40,00	(ανά εξέταση)
Επίσκεψη σε καρδιολόγο	50,00	(ανά εξέταση)
Κλειστό ενοποιημένο νοσήλιο για οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου	2,724	(ανά συμβάν)
Κλειστό ενοποιημένο νοσήλιο για ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	1,191	(ανά συμβάν)
Φροντίδα θανάτοντος	1.402	(ανά συμβάν)

Πίνακας 3. Χρησιμότητες.

Κατάσταση	Χρησιμότητα
Ασθενής μετά από το 1 ^ο έμφραγμα μυοκαρδίου	0,85
Ασθενής μετά από 2 εμφράγματα μυοκαρδίου	0,80
Ασθενής μετά από ένα έμφραγμα μυοκαρδίου και ένα ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	0,70
Ασθενής μετά από ένα έμφραγμα μυοκαρδίου και δύο ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια	0,60

ΕΙΚΟΝΕΣ

Εικόνα. Σχηματική απεικόνιση του μοντέλου Markov.

