

Artículo original

Coste-efectividad e impacto presupuestario del tratamiento con evolocumab frente a estatinas y ezetimiba para la hipercolesterolemia en España



Antonio Olry de Labry Lima^{a,b,c,*}, Vicente Gimeno Ballester^d, Jesús Francisco Sierra Sánchez^e, Antonio Matas Hoces^f, Julio González-Outón^g y Emilio Jesús Alegre del Rey^h

^aÁrea de Gestión de Servicios y Profesionales de la Salud, Escuela Andaluza de Salud Pública (EASP), Granada, España

^bInstituto de Investigación Biosanitaria (IBS), Hospitales Universitarios de Granada/Universidad de Granada, Granada, España

^cCentro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), España

^dServicio de Farmacia, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^eServicio de Farmacia, Hospital de Jerez de la Frontera, Jerez de la Frontera, Cádiz, España

^fCentro Andaluz de Información del Medicamento (CADIME), Campus Universitario de Cartuja, Granada, España

^gServicio de Admisión, Documentación e Información Sanitaria, Hospital Universitario Puerto Real, Puerto Real, Cádiz, España

^hServicio de Farmacia, Hospital Universitario Puerto Real, Puerto Real, Cádiz, España

Historia del artículo:

Recibido el 3 de noviembre de 2017

Aceptado el 21 de febrero de 2018

On-line el 27 de marzo de 2018

Palabras clave:

Enfermedad cardiovascular

Prevención secundaria

Análisis de costes y costos

Anticuerpos monoclonales PCSK9

RESUMEN

Introducción y objetivos: Analizar la razón de coste-efectividad y el impacto presupuestario del tratamiento con evolocumab (inhibidor de la PCSK9) para pacientes en prevención secundaria en el Sistema Nacional de Salud español.

Métodos: Se realizaron, desde la perspectiva del sistema sanitario público, análisis de impacto presupuestario, modelos de árbol de decisión y Markov, basándose en el único ensayo clínico con datos de morbimortalidad (FOURIER). Las alternativas comparadas fueron evolocumab frente a estatinas y un 5% ezetimiba conjuntamente. La medida de eficacia utilizada fue el número de eventos cardiovasculares evitados. Se realizaron análisis de sensibilidad univariable y probabilístico.

Resultados: El coste sanitario promedio de los pacientes tratados a 26 meses con evolocumab fue de 11.134,78 euros y de 393,83 euros con el estándar (estatinas + ezetimiba). El coste-efectividad incremental superó los 600.000 euros por evento cardiovascular evitado en las 2 variables (primera: muerte cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, hospitalización por angina inestable o revascularización coronaria; segunda: incluye los 3 primeros eventos). A 10 años, el modelo de Markov mostró un coste promedio de 471.417,37 frente a 13.948,45 euros con evolocumab y estándar respectivamente. El tratamiento con evolocumab en hipercolesterolemia familiar supondría anualmente entre 3 y 6,1 millones de euros, lo que supone una diferencia de 2,5-5,1 millones de euros con el tratamiento estándar (2017). Para el año 2021, en hipercolesterolemia no familiar (prevención secundaria), la diferencia osciló entre 204,3 y 1.364,7 millones de euros.

Conclusiones: El evolocumab se asocia con menor frecuencia de eventos cardiovasculares, pero resulta ineficiente para los pacientes susceptibles de recibirlo en el Sistema Nacional de Salud.

© 2018 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cost-effectiveness and Budget Impact of Treatment With Evolocumab Versus Statins and Ezetimibe for Hypercholesterolemia in Spain

ABSTRACT

Introduction and objectives: To analyze the cost-effectiveness ratio and budget impact of treatment with evolocumab (PCSK9 inhibitor) for patients in secondary prevention in the Spanish National Health System.

Methods: A budget impact analysis, decision tree and Markov models were designed under the public health system perspective, based on the only study with morbidity and mortality data (FOURIER). The alternatives compared were evolocumab vs statins, and dual therapy with ezetimibe in 5% of the population. The measure of effectiveness used was the number of cardiovascular events avoided. Univariate and probabilistic sensitivity analyses were performed.

Keywords:

Cardiovascular disease

Secondary prevention

Costs and cost analysis

PCSK9 monoclonal antibodies

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2018.05.049>

* Autor para correspondencia: Escuela Andaluza de Salud Pública, Campus Universitario de Cartuja, Apartado de Correos 2070, 18080 Granada, España. Correo electrónico: antonio.olrylabry.easp@juntadeandalucia.es (A. Olry de Labry Lima).

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2018.02.013>

0300-8932/© 2018 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Results: The average annual cost of patients receiving evolocumab was 11 134.78€ and 393.83€ for standard treatment (statins plus ezetimibe). The incremental cost-effectiveness ratio was > 600 000 € per avoided cardiovascular event for both assessed outcomes (first: cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, and hospitalization due to unstable angina or coronary revascularization; second: includes the first 3 events). To perform the 10-year Markov model, the average cost of standard treatment was 13 948.45€ vs 471 417.37€ with evolocumab. Treatment with evolocumab for patients with familial hypercholesterolemia would cost between 3 and 6.1 million euros, assuming a difference of 2.5 and 5.1 million euros with the standard treatment (2017). This difference would be between 204.3 and 1364.7 million euros (2021) for those with nonfamilial hypercholesterolemia (secondary prevention).

Conclusions: Treatment with evolocumab is associated with a lower frequency of cardiovascular events, but is inefficient for patients suitable to receive this drug in the Spanish National Health System.

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

© 2018 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad
PCSK9: proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9
RCEI: razón de coste-efectividad incremental

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares conllevan una elevada incidencia de morbimortalidad¹. Uno de los principales factores de riesgo de evento cardiovascular es el perfil lipídico aterogénico del paciente, y destacan las altas concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL). En pacientes con intolerancia a las estatinas o que las tengan contraindicadas (tratamiento estándar), se ha demostrado que los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) producen una notable reducción del cLDL².

Una revisión Cochrane (2017) que incluyó 20 ensayos clínicos con 67.237 participantes (mediana de edad, 61 [intervalo, 52–64] años) encontró que los inhibidores de la PCSK9 mostraban una reducción del cLDL del 53,86% (intervalo de confianza del 95% [IC95%], 58,64–49,08; 4.782 participantes) frente a placebo, del 30,20% (IC95%, 34,18–26,23; 823 participantes) frente a ezetimiba y del 39,20% (IC95%, 56,15–22,26; 5.376 participantes) frente a estatinas y ezetimiba². Los estudios incluidos presentaban un seguimiento corto (máximo 26 meses) y, aunque su objetivo principal no era comprobar la reducción de eventos cardiovasculares, se observó un discreto efecto protector (< 1%), con elevada incertidumbre. En marzo de 2017 se publicó el primer estudio realizado con un inhibidor de la PCSK9 (evolocumab), con medidas de resultado finales que estimaban la morbimortalidad cardiovascular tras un seguimiento de 26 meses³. Actualmente se está realizando otro amplio estudio de morbimortalidad con alirocumab⁴.

La Agencia Europea del Medicamento ha aprobado el uso de los inhibidores de la PCSK9 alirocumab y evolocumab para la hipercolesterolemia familiar o en prevención secundaria, para pacientes con niveles de colesterol insuficientemente controlados con estatinas, por refractariedad o intolerancia. Estos fármacos se comercializaron a un coste muy superior que el resto de los medicamentos hipocolesterolemiantes, cuando aún no se disponía de estudios de morbimortalidad adecuados^{5,6}. En un contexto de recursos limitados, es necesario incrementar la eficiencia de los

tratamientos disponibles. Por este motivo, el objetivo de este estudio es estimar la razón de coste-efectividad del tratamiento con evolocumab y su impacto presupuestario en el Sistema Nacional de Salud español.

MÉTODOS

Se realizaron 2 tipos de análisis de evaluación económica. Un árbol de decisión (horizonte, 26 meses) y una simulación a 10 años mediante un modelo de Markov, a partir de la modelización de las curvas de supervivencia⁷. Ambos análisis utilizaron los datos del ensayo FOURIER³, y se consideró como medida de efectividad los eventos cardiovasculares evitados.

Opciones de tratamiento

Se analizó la adición de evolocumab al tratamiento estándar con estatinas de acuerdo a las características basales de los pacientes incluidos en el ensayo clínico³. Aunque los pacientes estaban tratados con 420 mg cada 4 semanas o 140 mg cada 2 semanas, para el cálculo de costes se consideró esta última pauta, que es la disponible según la ficha técnica, presumiéndose una eficacia similar, al carecer de información desagregada. En el estudio, aproximadamente un 70% de los pacientes se trataban con estatinas de elevada intensidad y un 30%, con moderada intensidad. En ambos casos se tuvo en cuenta que alrededor del 5% de los pacientes recibían concomitantemente ezetimiba. La [tabla 1](#)^{3,5,8–11} muestra los diferentes datos de costes y eficacia utilizados.

Medidas de eficacia

Idealmente, un análisis de coste-efectividad toma como medida de resultado los años de vida ajustados por calidad. Sin embargo, este análisis se centró en la comparación de la eficacia y el coste de las tecnologías para evitar eventos cardiovasculares. Las medidas utilizadas fueron las consideradas en el estudio FOURIER³: a) primaria: muerte cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, hospitalización por angina inestable o revascularización coronaria, y b) secundaria: muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

Estimación de costes

Se utilizó la perspectiva del sistema sanitario público español; por ello no se incluyeron los costes indirectos por la pérdida de productividad. La estimación del coste de los eventos identificados se calculó a partir de los Grupos Relacionados por el Diagnóstico¹², según la aparición de eventos en el estudio FOURIER³ y ponderando la gravedad por la incidencia en el Sistema Sanitario Público de Andalucía. Para la estimación del coste del tratamiento farmacológico de evolocumab, se consideró el coste unitario extraído del Nomenclátor (septiembre 2017). El coste del tratamiento con ezetimiba se obtuvo del BOT⁸ y el de las estatinas, de Villa et al.⁹.

Análisis del impacto presupuestario

Siguiendo los criterios del Informe de Posicionamiento Terapéutico de evolocumab, los pacientes susceptibles de tratamiento eran los no controlados ($cLDL \leq 100$ mg/dl), ya fuera por ineffectividad con dosis máxima de estatinas, intolerancia o contraindicación, tanto para aquellos con hipercolesterolemia familiar (homocigótica y heterocigótica) como para los que presentaban enfermedad cardiovascular establecida¹³.

El análisis de impacto presupuestario¹⁴ para los pacientes en prevención secundaria^{10,11} se realizó con base en los datos de prevalencia con un horizonte temporal de 5 años (2017-2021) (tabla 1). Para la estimación de la población susceptible, se

Tabla 1

Valores de prevalencia, eficacia y costes en los análisis de impacto presupuestario y de evaluación económica

Parámetros del modelo	
Concepto	Valor medio
Coste fármacos anual (euros)	
<i>Evolocumab (PVL con descuento aplicable)</i>	4.969,74
<i>Ezetimiba</i>	668,33 ⁸
<i>Estatinas</i>	104,87 ⁹
Coste eventos cardiovasculares (euros)	
<i>Muerte cardiovascular</i>	5.014,27
<i>Muerte por infarto de miocardio</i>	3.912,66
<i>Muerte por accidente cerebrovascular</i>	4.994,57
<i>Muerte por cualquier causa</i>	0
<i>Infarto de miocardio</i>	3.912,66
<i>Hospitalización por angina inestable</i>	2.765,74
<i>Accidente cerebrovascular</i>	4.994,57
<i>Isquémico</i>	4.994,57
<i>Hemorragico</i>	5.545,22
<i>Revascularización coronaria</i>	5.924,87
Riesgo relativo^a	
<i>Todo el seguimiento</i>	
Medida primaria ^b	0,85 (IC95%, 0,79-0,92)
Medida secundaria ^c	0,80 (IC95%, 0,73-0,88)
<i>Año seguimiento</i>	
Medida primaria ^b	0,88 (IC95%, 0,80-0,97)
Medida secundaria ^c	0,84 (IC95%, 0,74-0,96)
Proporción de los distintos eventos para la medida primaria (%)	
<i>Muerte cardiovascular</i>	12,94
<i>Infarto de miocardio</i>	24,46
<i>Hospitalización por angina inestable</i>	12,23
<i>Accidente cerebrovascular</i>	10,79
<i>Revascularización coronaria</i>	39,56
Proporción de los distintos eventos para la medida secundaria (%)	
<i>Muerte cardiovascular</i>	26,86
<i>Infarto de miocardio</i>	50,74
<i>Accidente cerebrovascular</i>	22,38
Pacientes en prevención secundaria no controlados (%)	
<i>Prevalencia en prevención secundaria^d</i>	3,5 ¹⁰ ; 0,9; 6,01 (texto del material suplementario)
<i>Mal control lipídico ($cLDL \geq 100$ mg/dl) en prevención secundaria</i>	8,0–44,0 ^{5,10,11}
<i>Penetración del medicamento^e</i>	12,4 (año 1); 31,2 (año 2); 87,5 (año 3); 93,7 (año 4); 100 (año 5) ⁵

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; IC95%: intervalo de confianza del 95%; PVL: precio de venta de laboratorio.

^a Datos del estudio FOURIER³: incluye a pacientes en prevención secundaria con intolerancia a estatinas o sin adecuada respuesta.

^b Medida primaria: muerte cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, hospitalización por angina inestable o revascularización coronaria.

^c Medida secundaria: muerte cardiovascular, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular.

^d Estimación de la prevalencia de prevención secundaria en población general.

^e Penetración del medicamento: porcentaje de pacientes que utilizan el medicamento y su evolución en el tiempo.

utilizaron los datos de diferentes registros y publicaciones, y cuando fue necesario se extrapoló al total nacional¹⁵⁻²¹. Además, se consideró que el 14% de los individuos no alcanzaban valores de cLDL < 100 mg/dl, ya sea por ineffectividad a dosis máximas toleradas o por intolerancia a las estatinas. Para el análisis de sensibilidad, se utilizó un intervalo de prevalencias entre el 0,9 y el 6,01% (texto del material suplementario). Se asumió para ambas alternativas que todos los pacientes estaban en tratamiento con evolocumab + estatinas frente a estatinas + ezetimiba (en un 5% de los casos) y su probabilidad de eventos. Las poblaciones (mayores de 18 años) para cada uno de los años analizados en España se obtuvieron de la estimación de población del Instituto Nacional de Estadística (2016)²².

Análisis de la evaluación económica

Los árboles de decisión representan de manera simplificada la elección de la alternativa más coste-efectiva. Los resultados se expresan en términos de coste por evento cardiovascular evitado con evolocumab (evolocumab + estatinas) frente al tratamiento estándar (estatinas y estatinas + ezetimiba), mediante el cálculo de la razón de coste-efectividad incremental (RCEI) = (coste alternativa B – coste alternativa A) / (eficacia B – eficacia A).

Con objeto de evaluar la incertidumbre, se realizó un análisis de sensibilidad univariable reduciendo un 46% el precio del evolocumab²³, además de un análisis probabilístico con la frecuencia de eventos de las medidas primaria y secundaria (distribución probabilística beta), el cual permitió valorar la incertidumbre paramétrica de las probabilidades mediante 1.000 simulaciones. Para ello se utilizó Excel.

Efectividad y asunciones del modelo de Markov

Se consideraron 2 estados de salud mutuamente excluyentes para simular la progresión de la enfermedad. Toda la cohorte de pacientes entró en el modelo desde el estado «libres de progresión» y permanecieron en este estado o transitaron al estado «nuevo evento» dependiendo de las diferentes probabilidades de transición. Se asumió una proporción general de cada tipo de evento en el cómputo final. En este tipo de modelos, las transiciones entre los estados se realizaban en periodos discretos denominados «ciclos», con una duración de 1 mes, y se utilizó un horizonte temporal de 120 meses. Según las recomendaciones de López Bastida et al.²⁴, se aplicaron diferentes análisis de sensibilidad con tasas de descuento del 3,5 y el 6% (la tasa de descuento se refería a que los costes y las consecuencias pueden ocurrir en un tiempo variable, aunque la comparación se realice en el momento actual, por ello la tasa de descuento es una tasa de ajuste del paso del tiempo).

Para el cálculo de probabilidades mensuales se realizó una modelización de las curvas de supervivencia. Así, a partir de los puntos obtenidos digitalizando las curvas de supervivencias y de los datos agregados de supervivencia de la publicación, se recrearon las curvas de Kaplan-Meier, según el algoritmo descrito por Guyot et al.²⁵. Se calculó la *hazard ratio* (HR) por regresión de Cox para comparar los datos obtenidos con los originales. Se analizaron distintas distribuciones paramétricas (exponencial, lognormal, Weibull, gamma, gamma-generalizada y log-logística), y se seleccionó aquella con mejor ajuste según los criterios de información de Akaike y bayesiano (tabla 1 del material suplementario). Finalmente, se calculó el área bajo la curva (ABC) utilizando la regla de Simpson, que representa el tiempo medio que los pacientes estaban libres de evento (tabla 2 del material suplementario) ABC_{0-36} meses y ABC_{0-120} meses para ambas ramas y para las 2 variables analizadas. Todo ello se realizó con el programa estadístico R y el paquete Flexsurv²⁶.

RESULTADOS

Análisis de coste-efectividad: árbol de decisión

Los resultados a 26 meses mostraban que los tratados con evolocumab obtuvieron una tasa de eventos para las medidas primaria y secundaria del 9,8 y el 5,9%, que con el tratamiento estándar fueron respectivamente del 11,3 y el 7,4%. El coste promedio de los pacientes en tratamiento con evolocumab a los 26 meses, para las variables primaria y secundaria, fueron de 11.134,78 y 11.088,46 euros respectivamente, y 393,83 y 328,15 euros para aquellos en tratamiento estándar. La RCEI fue de 633.684,39 euros para la medida primaria, que representa el coste adicional por evento cardiovascular o muerte evitado, mientras que para la medida secundaria fue de 717.354,20 euros. Al realizar un análisis de sensibilidad reduciendo en un 46% el precio del evolocumab, las RCEI fueron de 341.795,91 y 387.520,21 euros respectivamente. Por último, el análisis probabilístico, tanto para la medida de efectividad primaria como para la secundaria, mostraba que la RCEI osciló entre 716.857,98 y 776.333,52 euros (tabla 2).

Modelo de Markov

Por lo que respecta a la variable principal, el valor de la HR obtenida, mediante las cohortes simuladas, fue similar al descrito en el ensayo (HR = 0,85; IC95%, 0,79-0,91). En la modelización de las curvas de supervivencia (figura 1 del material suplementario y figura 2 del material suplementario), la distribución lognormal fue la función que presentó mejor ajuste para ambas ramas (tabla 1 del material suplementario). En el caso de la variable secundaria, la HR obtenida también fue similar que la original (HR = 0,80; IC95%, 0,73-0,87). Una vez definidas las curvas de supervivencia, se calculó la incidencia acumulada a los 120 meses, que en los grupos de evolocumab y de control alcanzó valores de 0,263 (IC95%, 0,251-0,279) y 0,313 (IC95%, 0,298-0,330) en el caso de la variable principal y 0,168 (IC95%, 0,156-0,182) y 0,216 (IC95%, 0,202-0,232) para la variable secundaria.

La tabla 3 muestra el análisis del modelo de Markov a 10 años. Así, el coste promedio del tratamiento estándar fue de 13.948,45 euros, frente a 471.417,37 euros con evolocumab. Así, a los 10 años, la RCEI obtenida fue de 1.531.434,19 euros, lo que supone el coste de evitar 1 evento cardiovascular adicional al cambiar del tratamiento estándar al tratamiento con evolocumab, que fue de 3.101.123,88 y 4.896.643,93 euros utilizando las tasas de descuento del 3,5 y el 6%. Para la medida secundaria, pasar del tratamiento estándar al tratamiento con evolocumab suponía pagar 2.171.421,91 euros adicionales por cada evento evitado y 4.090.566,86 y 6.177.284,00 euros al aplicar las tasas de descuento del 3,5 y el 6%.

Impacto presupuestario

El impacto presupuestario se analizó comparando el tratamiento con evolocumab (evolocumab + estatinas) frente al tratamiento estándar (estatinas + ezetimiba), según diferentes escenarios para el año 2017. Así, el primero de ellos consideró un total de pacientes con hipercolesterolemia familiar de 100.000, una prevalencia de detección del 15% y una franja de mal control lipídico entre el 50 y el 100%. Así, el tratamiento con evolocumab supondría un coste que oscilaría entre 3 y 6,1 millones de euros, lo que supone una diferencia frente al tratamiento estándar de 2,5 y 5,1 millones de euros respectivamente. En los diferentes escenarios considerados, la gama de valores de la diferencia con el tratamiento estándar osciló entre 4,2 y 44,5 millones de euros (tabla 4).

Tabla 2

Coste-efectividad incremental del tratamiento con evolocumab frente al tratamiento estándar, caso base y análisis de sensibilidad con horizonte temporal de 26 meses

Alternativa	Coste (euros)	Coste incremental (euros)	Efectividad ^a	Efectividad incremental ^b	RCEI (euros/evento evitado) ^c
<i>Caso base medida primaria^d</i>					
Estándar	393,83		0,887		
Evolocumab	11.134,78	10.740,95	0,904	0,017	633.684,39
<i>Caso base medida secundaria^e</i>					
Estándar	328,15		0,926		
Evolocumab	11.088,46	10.760,31	0,941	0,015	717.354,20
<i>Análisis de sensibilidad univariable disminuyendo un 46% el precio de evolocumab. Medida primaria^d</i>					
Estándar	393,83		0,887		
Evolocumab	6.187,27	5.793,44	0,904	0,017	341.795,91
<i>Análisis de sensibilidad univariable disminuyendo un 46% el precio de evolocumab. Medida secundaria^e</i>					
Estándar	328,15		0,926		
Evolocumab	6.140,95	5.812,80	0,941	0,015	387.520,21
<i>Análisis de sensibilidad probabilístico. Medida primaria^d</i>					
Estándar	394,13 (389,68-398,64)		0,887 (0,881-0,892)		
Evolocumab	11.135,74 (11.132,57-11.139,02)	10.741,60	0,902 (0,898-0,907)	0,016	716.857,98
<i>Análisis de sensibilidad probabilístico. Medida secundaria^e</i>					
Estándar	327,99 (326,58-329,49)		0,926 (0,922-0,931)		
Evolocumab	11.088,48 (11.087,47-11.089,47)	10.760,49	0,941 (0,937-0,944)	0,014	776.333,52

RCEI: razón de coste-efectividad incremental.

El análisis de sensibilidad probabilístico se basa en realizar cientos de simulaciones variando aleatoriamente los valores de los parámetros según su distribución de probabilidad.

^a Proporción de pacientes sin eventos cardiovasculares.

^b Diferencia de efectividad entre alternativas.

^c RCEI que representa el coste adicional en euros por evento cardiovascular o muerte evitados.

^d Medida primaria: muerte cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, hospitalización por angina inestable o revascularización coronaria.

^e Medida secundaria: muerte cardiovascular, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular.

Tabla 3

Modelo de Markov del tratamiento con evolocumab frente al tratamiento estándar, con y sin tasa de descuento con horizonte temporal de 10 años

Alternativa	Coste (euros)	Coste incremental (euros)	Tiempo sin evento (años), media	Efectividad incremental en años ^a	RCEI ^b (euros/evento evitado)
Estimación a 10 años					
<i>Medida primaria^c</i>					
Estándar	13.948,45		8,08		
Evolocumab	471.417,37	457.469,25	8,38	0,30	1.531.434,19
<i>Medida primaria^c (con tasa de descuento del 3,5%)</i>					
Estándar	3.344,46		2,13		
Evolocumab	112.180,93	108.836,47	2,17	0,04	3.101.123,88
<i>Medida primaria^c (con tasa de descuento del 6%)</i>					
Estándar	2.008,57		1,32		
Evolocumab	67.177,76	65.169,19	1,34	0,01	4.896.643,93
<i>Medida secundaria^d</i>					
Estándar	13.769,74		8,71		
Evolocumab	471.296,71	457.526,97	8,92	0,21	2.171.421,91
<i>Medida secundaria^d (con tasa de descuento del 3,5%)</i>					
Estándar	3.282,64		2,22		
Evolocumab	112.137,63	108.854,99	2,24	0,03	4.090.566,86
<i>Medida secundaria^d (con tasa de descuento del 6%)</i>					
Estándar	1.967,08		1,36		
Evolocumab	67.148,19	65.181,10	1,37	0,01	6.177.284,00

RCEI: Ratio Coste Efectividad incremental, que representa el coste adicional por evento cardiovascular o muerte evitado.

^a Años promedio sin evento cardiovascular.

^b Diferencia de efectividad entre alternativas.

^c Medida primaria: muerte cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, hospitalización por angina inestable o revascularización coronaria.

^d Medida Secundaria: muerte cardiovascular, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular.

Tabla 4

Coste anual de los pacientes con hipercolesterolemia familiar según diferentes escenarios (2017)

Mal control lipídico	Población	Coste de evolocumab (euros)	Coste estándar (euros) ^a	Diferencia (euros)
<i>Número de casos de hipercolesterolemia familiar (n = 100.000); prevalencia de detección, 15%^b; intolerancia a las estatinas, 8%, y según diferentes escenarios de mal control lipídico</i>				
50%	600	3.065.096,08	492.155,54	2.572.940,54
71,5%	858	4.383.087,39	703.782,42	3.679.304,97
88,8%	1.066	5.443.610,64	874.068,24	4.569.542,39
96,6%	1.159	5.921.765,62	950.844,51	4.970.921,12
100%	1.200	6.130.192,16	984.311,08	5.145.881,08
<i>Número de casos de hipercolesterolemia familiar (n = 100.000); prevalencia de detección, 25%; intolerancia a las estatinas, 8%, y según diferentes escenarios de mal control lipídico</i>				
50%	1.000	5.108.493,47	820.259,24	4.288.234,23
71,5%	1.430	7.305.145,65	1.172.970,71	6.132.174,95
88,8%	1.776	9.072.684,39	1.456.780,40	7.615.903,99
96,6%	1.932	9.869.609,37	1.584.740,84	8.284.868,53
100%	2.000	10.216.986,93	1.640.518,47	8.576.468,46
<i>Número de casos de hipercolesterolemia familiar (n = 100.000); prevalencia de detección, 40%; intolerancia a las estatinas, 8%, y según diferentes escenarios de mal control lipídico</i>				
50%	1.600	8.173.589,54	1.312.414,78	6.861.174,77
71,5%	2.288	11.688.233,05	1.876.753,13	9.811.479,92
88,8%	2.842	14.516.295,03	2.330.848,64	12.185.446,39
96,6%	3.091	15.791.375,00	2.535.585,35	13.255.789,65
100%	3.200	16.347.179,09	2.624.829,55	13.722.349,53
<i>Número de casos de hipercolesterolemia familiar (n = 130.000); prevalencia de detección, 100%; intolerancia a las estatinas, 8%, y según diferentes escenarios de mal control lipídico</i>				
50%	5.200	26.564.166,02	4.265.348,03	22.298.817,99
71,5%	7.436	37.986.757,41	6.099.447,68	31.887.309,73
88,8%	9.235	47.177.958,85	7.575.258,09	39.602.700,76
96,6%	10.046	51.321.968,75	8.240.652,38	43.081.316,36
100%	10.400	53.128.332,04	8.530.696,05	44.597.635,99

Se asume que el 8% de los pacientes con hipercolesterolemia familiar (homocigótica y heterocigótica) presentan intolerancia a las estatinas. Se indican posibles escenarios de mal control lipídico sin evolocumab según la bibliografía^{10,11,14} y distintas presunciones por elevada incertidumbre.

^a Incluye coste de estatinas, ezetimiba y complicaciones.

^b Porcentaje de pacientes detectados, diagnosticados y que pueden recibir tratamiento.

En cuanto al impacto presupuestario de los pacientes con hipercolesterolemia no controlada susceptibles de recibir tratamiento y según las asunciones consideradas, en el año 2017 habrá unos 7.516 pacientes en tratamiento, que en 2021 llegarían a 60.417, dependiendo de la penetración del fármaco. Para el año 2021 y considerando las diferentes asunciones, la diferencia de coste del tratamiento de evolocumab con el tratamiento estándar osciló entre los 116.785.548,70 y los 779.867.941,88 euros (tabla 5).

DISCUSIÓN

El tratamiento con evolocumab se asocia con menor frecuencia de eventos cardiovasculares pero, según este estudio, no resulta eficiente para el Sistema Nacional de Salud. Así, los modelos de coste-efectividad realizados ponen de manifiesto que, por cada evento cardiovascular evitado, la RCEI es 650.000 euros superior comparado con el tratamiento estándar. Debido a la ausencia de umbral para este tipo de resultados en evaluación económica, resulta difícil aportar conclusiones que puedan confirmar que el tratamiento con evolocumab sea o no coste-efectivo.

Limitaciones

Una de las limitaciones del presente trabajo es la proporción en el nivel de rigor de los Grupos Relacionados por el Diagnóstico¹²

para el cálculo de las complicaciones. Estos datos pueden diferir de los datos nacionales, aunque no es previsible una gran disparidad. No se tuvieron en cuenta los costes a medio o largo plazo de las complicaciones. Por otra parte, la modelización de las curvas de supervivencia permitió una estimación de los resultados a 10 años, pero es preciso reconocer que los datos conocidos reflejan un seguimiento de 26 meses, por lo que la incertidumbre del modelo es muy elevada. En este sentido, la carencia de datos suficientes para modelizar todos los eventos considerados y la necesidad de realizar presunciones demasiado aventuradas para llegar a determinar el coste/año de vida ajustado por calidad han hecho que se prefiera asumir esta limitación en lugar de presentar unos resultados de coste/utilidad poco sólidos para la toma de decisiones. Finalmente, y debido a la carencia de estudios con variables finales para estos pacientes, para el cálculo de costes e impacto presupuestario de la prevención primaria en pacientes con hipercolesterolemia familiar, se asumieron los datos de eficacia disponibles de pacientes con dislipemia en prevención secundaria. El estudio FOURIER³ incluye población con cifras basales medias de cLDL no muy altas (92 mg/dl). La protección cardiovascular no mostró mejores resultados en pacientes con mayor colesterol basal: entre aquellos con las menores (< 80 mg/dl), el efecto protector obtuvo HR = 0,80 (IC95%, 0,69-0,93) frente a HR = 0,89 (IC95%, 0,77-1,02) en aquellos con más cLDL (> 109 mg/dl), sin diferencias significativas.

En la literatura médica se encontraron varios estudios de coste/utilidad que evaluaban el tratamiento basándose en la disminución del perfil lipídico de los pacientes con modelos a largo plazo.

Tabla 5

Coste de los pacientes en prevención secundaria con hipercolesterolemia no controlada susceptibles de tratamiento

Año	Población ^a	Coste evolocumab (euros)	Coste estatinas (euros)	Diferencia (euros)
<i>Asumiendo penetración progresiva</i>				
2017	7.516	38.395.295,69	6.165.045,74	32.230.249,95
2018	18.808	96.078.750,29	15.427.147,52	80.651.602,77
2019	52.737	269.409.059,05	43.258.402,96	226.150.656,08
2020	56.561	288.941.084,55	46.394.616,10	242.546.468,46
2021	60.417	308.639.780,59	49.557.591,14	259.082.189,44
<i>Penetración 100%</i>				
2017	60.183	307.442.623,15	49.365.366,28	258.077.256,86
2018	60.210	307.582.847,46	49.387.881,78	258.194.965,68
2019	60.264	307.855.976,85	49.431.737,55	258.424.239,30
2020	60.338	308.235.043,52	49.492.603,43	258.742.440,09
2021	60.417	308.639.780,59	49.557.591,14	259.082.189,44
<i>Prevención secundaria 6,01%^b y penetración progresiva^c</i>				
2017	22.624	115.574.367,70	18.557.514,69	97.016.853,01
2018	56.613	289.208.368,22	46.437.533,23	242.770.834,99
2019	158.746	810.953.037,16	130.212.894,06	680.740.143,10
2020	170.255	869.746.737,20	139.653.265,43	730.093.471,77
2021	181.862	929.042.135,19	149.174.193,31	779.867.941,88
<i>Prevención secundaria 6,01%^b y penetración 100%</i>				
2017	181.157	925.438.550,12	148.595.573,81	776.842.976,31
2018	181.239	925.860.641,84	148.663.348,12	777.197.293,72
2019	181.400	926.682.793,50	148.795.359,15	777.887.434,35
2020	181.624	927.823.828,89	148.978.572,62	778.845.256,27
2021	181.862	929.042.135,19	149.174.193,31	779.867.941,88
<i>Prevención secundaria 0,9%^b y penetración progresiva^c</i>				
2017	3.388	17.307.309,64	2.778.995,54	14.528.314,10
2018	8.478	43.309.073,44	6.954.039,92	36.355.033,53
2019	23.772	121.440.554,65	19.499.435,05	101.941.119,60
2020	25.496	130.244.935,69	20.913.134,59	109.331.801,10
2021	27.234	139.124.446,20	22.338.897,50	116.785.548,70
<i>Prevención secundaria 0,9%^b y penetración 100%</i>				
2017	27.128	138.584.807,84	22.252.248,99	116.332.558,85
2018	27.141	138.648.016,25	22.262.398,22	116.385.618,03
2019	27.165	138.771.133,80	22.282.166,93	116.488.966,87
2020	27.198	138.942.004,33	22.309.603,22	116.632.401,11
2021	27.234	139.124.446,20	22.338.897,50	116.785.548,70

Se asume que el 14% de los pacientes tienen mal control lipídico pese al tratamiento optimizado con estatinas, incluida la intolerancia (8%). Coste promedio del paciente con evolocumab + estatinas, 5.511,30 euros y el de ezetimiba + estatinas, 820,26 euros.

^a Población: estimación de pacientes susceptibles de tratamiento según los supuestos.

^b Estimación de la prevalencia de prevención secundaria en población general.

^c Penetración del medicamento: porcentaje de pacientes que utilizan el medicamento y su evolución en el tiempo; sin penetración (penetración 100%): se asume que el medicamento se usa desde el primer momento en toda la población.

Aunque estos estudios mostraban una alta heterogeneidad, coinciden en unas elevadas RCEI, entre 268.637 y 506.000 dólares/año de vida ajustado por calidad^{27–29}. Por el contrario, el estudio de Villa et al.⁹, realizado en España, encontró unas RCEI de 30.893 y 42.266 euros/año de vida ajustado por calidad. La diferencia entre los estudios puede deberse al precio del evolocumab, entre 14.000 y 14.600 dólares paciente/año^{27–29}, mientras que en el estudio de Villa et al.⁹ el coste utilizado fue 4.969,60 euros paciente/año. Además, el estudio de Villa se basó en unas estimaciones de reducción de la mortalidad muy superiores a la descrita en el estudio FOURIER. Así, si en lugar de utilizar esas asunciones (basadas en la reducción de los niveles de cLDL) se hubieran basado en los datos del estudio FOURIER el valor del ratio coste utilidad hubiera sido más desfavorable.

Otras 2 evaluaciones económicas recientemente publicadas, realizadas con la perspectiva del sistema de salud americano y con los datos clínicos del estudio FOURIER, obtienen una RCEI que oscila entre 337.729 y 450.000 dólares/año de vida ajustado por calidad^{30,31}.

La reducción de morbimortalidad no fue la esperada, por razones complejas y que caen en el terreno de la hipótesis²⁸. El evento cardiovascular es multicausal, y los efectos de los fármacos son, a su vez, múltiples. Aunque epidemiológicamente se asocie una reducción del colesterol, la presión arterial o la glucemia con una reducción de morbimortalidad, esto puede no ser aplicable en la misma medida a todo mecanismo de acción o situación clínica³² (p. ej., en la diabetes, ya se comprobó con la metformina frente a las sulfonilureas)³³. Por todo ello, com-

probar los resultados en variables clínicas finales resulta imprescindible³⁴. Situaciones clínicas que ya presentan importante daño y muy elevado riesgo, pero con cifras de cLDL no tan elevadas —como ocurre en los pacientes del FOURIER—, podrían ser menos sensibles a la modificación del factor lipídico que los pacientes con menos afección orgánica y una dislipemia más importante. Hay que tener en cuenta que una reducción porcentual de cLDL sobre la conseguida previamente no supondrá la misma reducción añadida de cLDL si se considera sobre el nivel basal inicial³⁵. Entra dentro de lo posible que las expectativas de los expertos al establecer objetivos comunes de cLDL basados en datos epidemiológicos no se vean acompañadas para todos los fármacos y circunstancias por los efectos en variables clínicas finales.

A la luz de estos resultados, sería recomendable revisar considerablemente a la baja el precio de los inhibidores de la PCSK9^{27,28,30,31,36}. Eso permitiría mejorar la eficiencia y reducir el impacto presupuestario. En caso de mantenerse un precio muy alto, la selección de pacientes para el empleo de inhibidores de la PCSK9 es un punto clave³⁶. Los criterios de financiación pública en España (emitidos antes de disponer de estudios de morbimortalidad) incluyen la presencia de cLDL > 100 mg/dl^{37,38}. La Sociedad Española de Arterioesclerosis y organismos como el NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) británico^{39–42}, consideraron valores de cLDL que pueden ser progresivamente más elevados para el inicio del tratamiento, dependiendo del riesgo atribuible a las distintas subpoblaciones. Sería recomendable realizar un análisis más detallado de los aspectos económicos y organizativos de la inclusión de esta tecnología, incluyendo un análisis de impacto presupuestario buscando la estrategia más eficiente.

En cualquier caso, sería posible asegurarse de obtener el mejor control lipídico posible⁴³ antes de pasar al uso de estos fármacos, revisando la adherencia del paciente, empleando las estatinas de la manera más efectiva posible en cuanto a fármaco y dosis, mejorando las estrategias para favorecer su tolerabilidad y empleando las distintas opciones disponibles, incluida la ezetimiba. Una vez prescritos los inhibidores de la PCSK9, sería necesario realizar un seguimiento adecuado e investigar estrategias para adecuar la pauta utilizada⁴⁴.

Atendiendo al análisis por subgrupos del estudio FOURIER³, la reducción de nuevos eventos cardiovasculares podría ser inferior en Europa (HR = 0,91; IC95%, 0,83–1,00) que en Norteamérica (HR = 0,77; IC95%, 0,66–0,90). Sería recomendable avanzar en el conocimiento de los factores relacionados con posibles diferencias de efecto, según comorbilidades y otros factores de riesgo, como la diabetes. Por último, cuando se publiquen los resultados del estudio ODYSSEY con alirocumab, se dispondrá de información adicional para avanzar en el conocimiento del beneficio cardiovascular aportado por los inhibidores de la PCSK9⁴.

CONCLUSIONES

El presente estudio amplía la información disponible sobre la eficiencia del tratamiento con inhibidores de la PCSK9 y su utilidad y su proyección en el Sistema Nacional de Salud español. Los análisis realizados indican que el tratamiento con evolocumab no resulta coste-efectivo para pacientes con alto riesgo cardiovascular y cLDL > 100 mg/dl. Por todo ello, sería recomendable revisar considerablemente a la baja el precio de los inhibidores de la PCSK9.

CONFLICTO DE INTERESES

No se declara ninguno.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- Los ensayos pivotaes con inhibidores de la PCSK9 mostraron una gran reducción del cLDL. Su precio, establecido antes de disponer de ensayos de morbimortalidad, es considerablemente mayor que el de otros fármacos empleados en prevención cardiovascular.
- Un ensayo clínico con evolocumab frente a placebo en prevención secundaria muestra que el 1.5% de los pacientes (el 9,8% frente al 11,3%) evitan 1 evento cardiovascular a 26 meses.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- En el Sistema Nacional de Salud y con el precio actual de evolocumab, la RCEI superó los 600.000 euros por evento cardiovascular evitado a los 6 meses.
- El impacto presupuestario de introducir evolocumab en prevención secundaria en España (año 2017) para pacientes con cLDL > 100 mg/dl podría oscilar entre 32 y 259 millones de euros.

MATERIAL SUPLEMENTARIO



Se puede consultar material suplementario a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2018.02.013>.

BIBLIOGRAFÍA

1. OMS: Organización Mundial de la Salud. Informe sobre la situación mundial de las enfermedades no transmisibles 2010. Disponible en: http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/es/. Consultado 2 Oct 2017.
2. Schmidt AF, Pearce LS, Wilkins JT, Overington JP, Hingorani AD, Casas JP. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4:CD011748.
3. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech A, Honarpour N, Wiviott SM. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1–10.
4. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the effect of alirocumab on the occurrence of cardiovascular events in patients who have recently experienced an acute coronary syndrome. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01663402>. Consultado 29 Ago 2017.
5. National Institute for Health and Care Excellence. Putting NICE guidance into practice. Resource impact report: Alirocumab (TA393) and evolocumab (TA394) for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia. National Institute for Health and Care Excellence. 2016. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta394/resources/resource-impact-report-pdf-2543362381>. Consultado 2 Ago 2017.
6. National Institute for Health and Care Excellence. Evolocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta394>. Consultado 2 Ago 2017.
7. Mar J, Antoñanzas F, Pradas R, Arrospe A. Los modelos de Markov probabilísticos en la evaluación de tecnologías sanitarias: una guía práctica. *Gac Sanit*. 2010;24:209–214.
8. Bot Plus 2.0. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. <https://botplusweb.portalfarma.com/botplus.aspx>. Consultado 8 Sep 2017.
9. 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.
10. De la Sierra A, Pintó X, Guisjarro C, et al. Prevalence, treatment, and control of hypercholesterolemia in high cardiovascular risk patients: evidences from a systematic literature review in Spain. *Adv Ther*. 2015;32:944–961.
11. Lázaro P, Pérez de Isla L, Watts GF, et al. Cost-effectiveness of a cascade screening program for the early detection of familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2017;11:260–271.
12. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Costes hospitalarios-Contabilidad Analítica. Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/inforRecopilaciones/anaDesarrolloGDR.htm>. Consultado 29 Jul 2017.
13. Mata P, Alonso R, Ruiz A, et al. Diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en España: documento de consenso. *Aten Primaria*. 2015;47:56–65.

14. Brosa M, Gisbert R, Rodríguez JM, Soto J. Principios, métodos y aplicaciones del análisis del impacto presupuestario en el sector sanitario. *PharmacoEconomics Spanish Research Articles*. 2005;2:65–78.
15. Brea A, Laclaustra M, Martorell E, Pedragosa A. Epidemiología de la enfermedad vascular cerebral en España. *Clin Invest Arterioscl*. 2013;25:211–217.
16. Muñoz MA, Marrugat J. La prevención secundaria de la enfermedad coronaria es menos agresiva en los pacientes de más de 64 años. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:586–593.
17. Félix-Redondo FJ, Fernández-Bergés D, Grau M, Baena-Diez JM, Mostaza JM, Vila J. Prevalencia y características clínicas de la enfermedad arterial periférica en la población general del estudio Hermex. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:726–733.
18. Marrugat J, Elosua R, Grau M, Sayols-Baixeras S, Dégano IR. Prevalencia y pronóstico de los pacientes con infarto de miocardio de alto riesgo candidatos a doble tratamiento antiagregante prolongado. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:480–487.
19. Alonso JJ, Muñiz J, Gómez-Doblas JJ, et al. Prevalencia de angina estable en España. Resultados del estudio OFRECE. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:691–699.
20. Ramos R, Quesada M, Solanas P, et al. REGICOR Investigators. Prevalence of symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease and the value of the ankle-brachial index to stratify cardiovascular risk. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;38:305–311.
21. Bonet Basiero A, Bardají A. Epidemiología de la angina estable. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2010;10(B):3–10.
22. Instituto Nacional de Estadística. Proyecciones de población a corto plazo. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t20/p269&file=inebase>. Consultado 8 Jun 2017.
23. Real Decreto-ley 8/2010, de 20 de mayo, por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público. *Boletín Oficial del Estado*, 24 de mayo de 2010. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2010/05/24/pdfs/BOE-A-2010-8228.pdf>. Consultado 8 Sep 2017.
24. López Bastida J, Oliva J, Antónanzas F, et al. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. *Gac Sanit*. 2010;24:154–170.
25. Guyot P, Ades AE, Ouwens MJ, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol*. 2012;12:9.
26. Jackson C. Flexsurv: Flexible parametric survival and multi-state models. 2014. Disponible en: <https://cran.r-project.org/>. Consultado 28 Sep 2017.
27. Fonarow GC, Keech AC, Pedersen TR, et al. Cost-effectiveness of evolocumab therapy for reducing cardiovascular events in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA Cardiol*. 2017;2:1069–1078.
28. Kazi DS, Moran AE, Coxson PG, et al. Cost-effectiveness of PCSK9 inhibitor therapy in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia or atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA*. 2016;316:743–753.
29. Shah P, Glueck CJ, Jetty V, et al. Pharmacoeconomics of PCSK9 inhibitors in 103 hypercholesterolemic patients referred for diagnosis and treatment to a cholesterol treatment center. *Lipids Health Dis*. 2016;15:1–9.
30. 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;2:1369–1374.
31. Kazi DS, Penko J, Coxson PG, et al. Updated cost-effectiveness analysis of PCSK9 inhibitors based on the results of the FOURIER trial. *JAMA*. 2017;318:748–750.
32. Lasagna L. Diuretics vs alpha-blockers for treatment of hypertension: lessons from ALLHAT. Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *JAMA*. 2000;283:2013–2014.
33. Abbasi F, Chu JW, McLaughlin T, Lamendola C, Leary ET, Reaven GM. Effect of metformin treatment on multiple cardiovascular disease risk factors in patients with type2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2004;53:159–164.
34. Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, et al. Strength of recommendation taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. *Am Fam Physician*. 2004;69:548–556.
35. Masana L, Ibarretxe D, Plana N. Máxima reducción de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad alcanzable con combinaciones farmacológicas. Cuando 50 más 20 suma 60. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:342–343.
36. Hadjiphilippou S, Ray KK. PCSK9 inhibition and atherosclerotic cardiovascular disease prevention: does reality match the hype? *Heart*. 2017;103:1670–1679.
37. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe de Posicionamiento Terapéutico de evolocumab (Repatha®) en hipercolesterolemia 2016. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/en/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-evolocumab-repatha.pdf>. Consultado 1 Jun 2017.
38. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe de Posicionamiento Terapéutico de alirocumab (Praluent®) en hipercolesterolemia 2016. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-alirocumab-Praluent-hipercolesterolemia.pdf>. Consultado 1 Jun 2017.
39. Masana L, Ascaso JF, Civeira F, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Arteriosclerosis sobre las indicaciones de los inhibidores de la PCSK9. *Clin Invest Arterioscl*. 2016;28:164–165.
40. Carroll C, Tappenden P, Rafia R, et al. Evolocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia: an evidence review group perspective of a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2017;35:537–547.
41. National Institute for Health and Care Excellence. Alirocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta393>. Consultado 2 Ago 2017.
42. Masana L, Civeira F, Pedro-Botet J, et al. Consenso de expertos sobre la detección y el manejo clínico de la hipercolesterolemia familiar. *Clin Invest Arterioscl*. 2013;25:182–193.
43. Maningat P, Gordon BR, Breslow JL. How do we improve patient compliance and adherence to long-term statin therapy? *Curr Atheroscler Rep*. 2013;15:291.
44. De Vera MA, Bhole V, Burns LC, Lacaille D. Impact of statin adherence on cardiovascular disease and mortality outcomes: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78:684–698.