

Farmacoeconomía

Ángel Sanz Granda – Consultor en Farmacoeconomía (a.sanzgranda@gmail.com)

RESULTADOS CLÍNICOS Y ECONÓMICOS DEL USO DE INHALADORES ÚNICOS VERSUS MÚLTIPLES DISPOSITIVOS EN PACIENTES CON ASMA O EPOC TRATADOS CON DOBLE O TRIPLE TERAPIA

El asma y la EPOC constituyen dos importantes problemas de salud, afectando a más de 550 millones de personas en el mundo; ambas patologías reducen de forma importante la calidad de vida y se asocian con un gran consumo de recursos sanitarios. En los estadios moderado a grave, el tratamiento de mantenimiento incluye la administración por vía inhalatoria de fármacos agonistas beta-adrenérgicos de larga acción (por sus siglas en inglés, *long-acting* β_2 -agonists, LABA), antimuscarínicos de acción larga (por sus siglas en inglés, *long-acting muscarinic antagonists*, LAMA) y corticoides inhalados (CI). Sin embargo, a pesar de la eficacia de estos fármacos, la adherencia al tratamiento dista de ser óptima, lo que conduce a una reducción de la efectividad. En estos casos, se puede formular la hipótesis de que la utilización de dispositivos que contengan dos o incluso tres de estos fármacos (terapia doble o triple) podría mejorar la adherencia y, por tanto, la efectividad.

Para comprobar esta hipótesis, una reciente revisión sistemática ha evaluado en pacientes con asma o EPOC los resultados clínicos y económicos asociados al uso de inhaladores que contuvieran dos o tres fármacos respecto de los obtenidos con varios inhaladores simultáneamente que contuvieran cada uno un fármaco único. La revisión sistemática investigó estudios publicados exclusivamente en lengua inglesa, lo cual puede producir un sesgo im-

portante en las conclusiones inferidas, durante el periodo 1996-2013.

La revisión extrajo 18 ensayos clínicos aleatorizados y controlados en pacientes con asma y otros 4 en pacientes con EPOC; además, se identificaron 12 estudios observacionales en asma, 9 retrospectivos y 3 prospectivos, y otros 4 en EPOC. Todos ellos comparaban los resultados obtenidos por los mismos fármacos administrados en varios inhaladores respecto de los obtenidos mediante su administración en un único dispositivo. Los resultados analizados fueron de tipo clínico (efectividad, días sin sintomatología), económico (coste de recursos, eficiencia, visitas a urgencias, hospitalizaciones, uso de fármacos de rescate y de corticoides sistémicos), de calidad de vida (mediante el cuestionario validado *Asthma Control Questionnaire*, ACQ, o el *Asthma Quality of Life Questionnaire*, AQLQ) y de adherencia (cumplimiento y persistencia).

En cuanto a los resultados sobre adherencia, 5 estudios retrospectivos y 1 prospectivo en asma, y 2 estudios retrospectivos en EPOC mostraron una adherencia mayor con la utilización de un inhalador único, conteniendo una doble o una triple terapia, en comparación con la de múltiples inhaladores para administrar el mismo tratamiento. Asimismo, 9 estudios observacionales mostraron una tasa mayor de adherencia asociada a la utilización de un único dispositivo respecto de la de múltiples. Respecto de los resultados económicos, éstos fueron menores en el caso de pacientes que utilizaron un único dispositivo, tanto en estudios prospectivos como retrospectivos. Finalmente, en 18 ensayos clínicos controlados y aleatorizados y 1 observacional prospectivo, no se observaron diferencias significativas de los resultados clínicos (función pulmonar

o tasas de exacerbaciones) entre los pacientes que utilizaban dispositivos únicos frente a los que utilizaban múltiples dispositivos. Los resultados clínicos de función pulmonar fueron comparables entre los pacientes tratados con uno o varios dispositivos, indicando que no había una reducción de actividad en ningún caso.

Los autores concluyen que los estudios prospectivos y retrospectivos con pacientes diagnosticados de asma o EPOC muestran que **la utilización de un único inhalador que contenga una doble o triple terapia se asocia con una menor utilización de recursos sanitarios y una mayor eficiencia, así como una eficacia y seguridad comparables, en comparación con la utilización de dos o tres dispositivos que contengan un solo medicamento** cada uno.

Zhang S, King D, Rosen V, Ismaila A. Impact of Single Combination Inhaler versus Multiple Inhalers to Deliver the Same Medications for Patients with Asthma or COPD: A Systematic Literature Review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020; 15: 417-38.

COSTE-EFECTIVIDAD DE ALIROCUMAB EN PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO

Diversos ensayos clínicos han demostrado que una reducción drástica de las partículas LDL-colesterol mediante inhibidores de la *paraproteína convertasa subtisilín-kexina tipo 9*, como alirocumab (ALI) o evolocumab, mejora los resultados cardiovasculares en pacientes de alto riesgo. Sin embargo, el elevado coste de estos anticuerpos monoclonales limita significativamente su utilización. Por ello, los autores de un reciente artículo investigan la

eficiencia del tratamiento con ALI en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) en EE.UU.

Para el análisis, se diseñó un modelo que simulara la evolución a lo largo de toda la vida de una cohorte de pacientes que han sufrido un SCA, estimando los resultados clínicos y económicos tras un tratamiento con ALI (75 mg cada 2 semanas, vía subcutánea) o placebo adicionados a estatinas a dosis máximas.

Los datos clínicos del modelo se tomaron del estudio ODYSEE OUTCOMES (*Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab*).

El resultado clínico de interés fue una variable compuesta por la incidencia de infarto de miocardio o ictus, fatales o no, angina inestable que requiere hospitalización y procedimientos de revascularización coronaria; el estudio estimó la supervivencia global, en años de vida ganados (AVG). El resultado de la supervivencia ajustó, mediante el cuestionario validado EuroQol-5D-3L, los años de vida por los valores de utilidad ofreciendo el resultado en años de vida ajustados a calidad (AVAC). Los costes imputados se correspondieron con los del manejo de los eventos cardiovasculares fatales y no fatales (en función de los valores de Grupos Relacionados por el Diagnóstico, GRD, de Medicare, ajustados a valores reales fuera de dicha institución), así como el del fármaco ALI (5.850 \$ anuales).

El resultado del análisis de la eficiencia, estimado en \$/AVAC, se determinó mediante el ratio coste-efectividad incremental (RCEI); dicho análisis se replicó 10.000 veces mediante *bootstrapping*. Asimismo, se realizaron diversos análisis de subgrupos en base a un valor de LDL-c mayor o menor de 100 mg/dl. Finalmente, se efectuaron varios análisis de sensibilidad determinísticos, modificando, entre otros, los valores de supervivencia asociada al tratamiento con ALI.

Los resultados mostraron una mayor supervivencia –tanto global como ajus-

tada a calidad– con ALI que con placebo (HR: 0,85; IC95% 0,73-0,98), así como un coste superior. En definitiva, el RCEI estimado se situó por debajo del umbral de eficiencia de EE.UU. (100.000 \$/AVAC), siendo inferior dicho ratio en pacientes con niveles de LDL-c mayores de 100 mg/dL (**Tabla 1**). Los análisis de sensibilidad mostraron que el determinante principal de la eficiencia fue el valor del *hazard ratio* (HR) o razón de riesgo de mortalidad.

Los autores concluyen que **alirocumab, adicionado a terapia con estatinas, puede ser una alternativa terapéutica coste-eficiente en el tratamiento de pacientes con síndrome coronario agudo que presentan un valor de LDL-colesterol superior a 100 mg/dl.**

Bhatt D, Briggs A, Reed S, Annemans L, Szarek M, Bitner V *et al.* Cost-Effectiveness of Alirocumab in Patients With Acute Coronary Syndromes The ODYSSEY OUTCOMES Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75(18): 2297-308.

COSTE-EFECTIVIDAD DE BENRALIZUMAB EN ASMA GRAVE NO CONTROLADA, DEPENDIENTE DE CORTICOIDES ORALES

El asma no solo se asocia con un elevado consumo de recursos sanitarios, sino que es la causa de una importante falta de productividad, absentismo laboral y pérdida de calidad de vida. En los estadios más graves, como asma severa que requiere de tratamiento de

mantenimiento con corticoides orales (CO), el coste asociado a la enfermedad es aún mayor, incluyendo el de comorbilidades crónicas o de efectos adversos de tipo cardiovascular, metabólico o gastrointestinal derivados del tratamiento.

El ensayo clínico ZONDA demostró la eficacia del tratamiento con benralizumab (BEN), anticuerpo monoclonal dirigido con gran afinidad y especificidad a la subunidad alfa del receptor de interleucina 5 humana (IL-5R), que permite la reducción o eliminación del uso de CO en pacientes con asma eosinofílica grave. Los pacientes tratados con BEN mostraron una reducción del 75% de la dosis de CO, así como un 70% de reducción de la tasa de exacerbaciones, todo ello en comparación con placebo. Los autores analizaron en Suecia el ratio coste-efectividad incremental (RCEI) de BEN vs. el tratamiento estándar (altas dosis de corticoides inhalados más CO) a la luz de los resultados del estudio mencionado.

Para evaluar la eficiencia –desde la perspectiva de la sociedad– se desarrolló un modelo de Markov que simulara la evolución de los resultados obtenidos con BEN o con el tratamiento estándar. Entre los resultados clínicos, el modelo analizó la reducción de exacerbaciones a modo de indicador de la mejora del control del asma. Los resultados de calidad de vida se estimaron como años de vida ajustados a calidad (AVAC). El modelo diseñado presentaba 3 estados de salud: sintomatología asmática, exacerbaciones asmáticas o muerte, por donde los

Tabla 1

	Coste (\$)	AVG	AVAC	RCEI (\$/AVAC)
Caso base:				
Alirocumab	97.400	13,07	11,53	92.200
Placebo	36.100	12,33	10,87	
Pacientes con LDL-c > 100 mg/dl:				
Alirocumab	105.700	13,23	11,50	41.800
Placebo	44.100	11,55	10,03	
Pacientes con LDL-c < 100 mg/dl:				
Alirocumab	87.000	12,90	11,45	299.400
Placebo	26.500	12,68	11,25	