



Coste-efectividad de rosuvastatina frente a atorvastatina, simvastatina, pitavastatina, fluvastatina, pravastatina y lovastatina en el tratamiento de pacientes con riesgo cardiovascular moderado, alto o muy alto en España

PINTÓ SALA, XAVIER¹; FÁCILA RUBIO, LORENZO²; GARCÍA GOÑI, MANUEL³; CINZA SANJURJO, SERGIO⁴; CORTÉS GIL, XAVIER⁵; MARTÍ RAGUÉ, IGNASI⁵; PRADES MARTÍ, MIRIAM⁶; ACEITUNO MATA, SUSANA⁶.

¹Servicio de Medicina Interna, Hospital de Bellvitge, l'Hospitalet de Llobregat, Barcelona. ²Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario de Valencia, Valencia. ³Departamento de Economía Aplicada, Universidad Complutense de Madrid, Madrid. ⁴Centro de Salud de Porto do Son, A Coruña. ⁵Departamento Médico. Almirall S.A., Barcelona. ⁶Outcomes'10 S. L., Castellón de la Plana.

Resumen

Objetivos: Analizar el coste-efectividad de rosuvastatina frente a 6 estatinas en pacientes con riesgo cardiovascular moderado, alto y muy alto, desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud español.

Métodos: Modelo de Markov para simular perfiles de pacientes con *Systematic Coronary Risk Evaluation* (SCORE) $\geq 1\%$, determinados por: sexo, edad, hábito tabáquico, colesterol total y presión arterial sistólica. Se han definido 4 estados de salud: pacientes con factores de riesgo, con evento cerebrovascular, con evento coronario y muerte, un horizonte temporal de 25 años y ciclos anuales. Se han incluido los costes del tratamiento farmacológico, la monitorización y del uso de recursos de los eventos. Como medida de eficacia se ha considerado la reducción de c-LDL. A cada estado de salud se le ha atribuido un valor de utilidad. Se ha calculado el ratio coste-efectividad incremental (RCEI) de rosuvastatina frente a cada estatina en cada perfil de riesgo.

Resultados: Se evaluaron 288 perfiles moderados, 86 altos y 52 muy altos. Rosuvastatina fue dominante o coste-efectiva (RCEI $< 30.000\text{€}/\text{AVAC}$) frente a atorvastatina en un 82%, 80% y 100% de los perfiles de riesgo moderado, alto y muy alto, respectivamente; y frente a lovastatina en el 99%, 100% y 100% de los casos. Comparada con pitavastatina, fluvastatina y pravastatina, resultó dominante o coste-efectiva en todos los perfiles. Resultó coste-efectiva frente a simvastatina en el 53%, 100% y 100% de los casos. Con el umbral de $21.000\text{€}/\text{AVAC}$ se obtuvieron conclusiones similares.

Conclusiones: Rosuvastatina es coste-efectiva o dominante frente al resto de estatinas en la mayoría de perfiles SCORE $\geq 1\%$.

Palabras clave: estatinas, coste-efectividad, hipercolesterolemia, riesgo cardiovascular.

Abstract

Objectives: Cost-effectiveness analysis of rosuvastatin compared with 6 statins in patients with moderate, high and very high cardiovascular risk, from the perspective of the Spanish National Health System.

Methods: Markov model to simulate patient profiles with Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) $\geq 1\%$, based on: sex, age, smoking habit, total cholesterol level and systolic blood pressure. Four health states were defined: patients with risk factors, cerebrovascular event, coronary event and death; a time horizon of 25 years and annual cycle length. Costs of drug treatment, monitoring and resource use of events were included. statins efficacy measure was the cLDL reduction. Utility values were associated with each health state. Incremental cost-effectiveness ratios (ICER) of rosuvastatin were estimated for each statin and profile.

Results: 288 moderate, 86 high and 52 very high risk profiles were evaluated. Rosuvastatin was dominant or cost-effective (RCEI $< 30,000\text{€}/\text{QALY}$) versus atorvastatin in 82%, 80% and 100% of moderate, high and very high-risk profiles, respectively; and versus lovastatin in 99%, 100% and 100% of the cases. Compared with pitavastatin, fluvastatin and pravastatin, it was either dominant or cost-effective in all profiles. It was cost-effective versus simvastatin in 53%, 100% and 100% of cases evaluated. Similar conclusions were reached with the $21,000\text{€}/\text{AVAC}$ threshold.

Conclusions: Rosuvastatin is a cost-effective option over other statins in most of the profiles SCORE $\geq 1\%$.

Key words: statins, cost-effectiveness, hypercholesterolemia, cardiovascular risk.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) siguen siendo la primera causa de muerte en todo el mundo¹. En España, ocasionaron 119.778 muertes en 2016, un 29% del total, siendo las enfermedades isquémicas del corazón la primera causa de muerte en hombres, y las enfermedades cerebrovasculares en mujeres². En los últimos 30 años se ha registrado una disminución progresiva de la mortalidad cardiovascular, atribuida a mejoras en los resultados clínicos y cambios en algunos de los factores de riesgo, principalmente a la reducción de la concentración de colesterol, la presión arterial o el consumo de tabaco. Sin embargo, el aumento en la prevalencia de la obesidad o la diabetes, junto al envejecimiento de la población, siguen incrementando el número de eventos de ECV, con lo que nos encontramos con más pacientes que sobreviven a estos episodios y presentan un riesgo alto de recurrencia³.

La hipercolesterolemia afecta al 50% de la población en España, lo que la convierte en uno de los factores de riesgo más prevalentes⁴. Múltiples meta-análisis han mostrado una relación consistente entre la reducción de los niveles de colesterol total y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y una reducción del riesgo de ECV⁵⁻⁹. Por este motivo, tanto la guía de la European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society (ESC/EAS)³ como la de la American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC)¹⁰ establecen como fundamental la reducción del cLDL para la prevención de la ECV.

Autor para correspondencia

Susana Aceituno Mata
 Universitat Jaume I.
 Parque Tecnológico y Empresarial
 ESPAITEC. Ed. Espaitec 2, 3ª Planta
 Avda. Sos Baynat s/n
 12071 Castellón de la Plana (España)
 Teléfono: 610 903 635
 E-mail: saceituno@outcomes10.com



Centrándonos en nuestro entorno, para definir los objetivos de reducción del cLDL, las guías ESC/EAS³ clasifican a los pacientes en cuatro categorías de riesgo cardiovascular, según el sistema de evaluación del riesgo SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation*)¹¹ y otros factores, como la existencia de ECV previa, diabetes o enfermedad renal crónica. En el caso de pacientes de bajo riesgo (estimación SCORE <1% a 10 años), se considera que los objetivos son alcanzables generalmente mediante una mejora en los hábitos de vida. Los pacientes con riesgo moderado (SCORE ≥1% y <5%) se beneficiarían del tratamiento farmacológico añadido al cambio de estilo de vida en muchos casos, mientras que estos fármacos serían necesarios en prácticamente todos los pacientes con riesgo alto (SCORE ≥5% y <10%) o muy alto (SCORE ≥10%).

Cuando existe recomendación de tratamiento farmacológico, las estatinas son el tratamiento de elección. Su eficacia en la reducción del cLDL ha sido previamente evaluada y analizada en diversos ensayos clínicos individuales y meta-análisis¹²⁻¹⁴, demostrando que reducen significativamente la mortalidad y morbilidad cardiovascular, en prevención primaria y secundaria, independientemente del sexo y la edad³.

El consumo de estatinas es cada vez más elevado¹⁵. La patente de la mayoría de estatinas ha ido expirando en los últimos años, dando paso a la comercialización de sus equivalentes farmacéuticos genéricos (EFG) junto con una disminución de los precios al adoptar precios de referencia. Este tipo de cambios pueden variar significativamente la eficiencia de las estatinas, ya que el coste de adquisición de la estatina es determinante del coste-efectividad.

Teniendo en cuenta la prevalencia de ECV y factores de riesgo asociados, así como la aparición de nuevos equivalentes genéricos de estatinas y precios de referencia, se hace necesaria una evaluación económica actualizada de las estatinas disponibles actualmente en el sistema sanitario español.

El objetivo de este estudio ha sido analizar el coste-efectividad de rosuvastatina, com-

parada con atorvastatina, simvastatina, pitavastatina, fluvastatina, pravastatina y lovastatina, en el tratamiento de pacientes con riesgo cardiovascular moderado, alto o muy alto, desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (SNS) español.

MÉTODOS

Pacientes

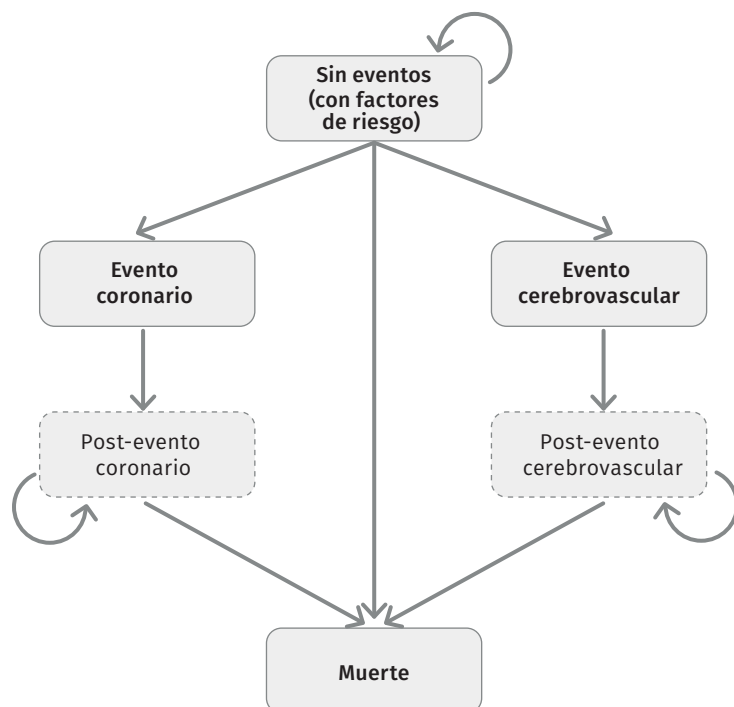
Se ha desarrollado un modelo de Markov con Microsoft Excel (2016) que simula la historia natural de los pacientes con riesgo cardiovascular moderado, alto o muy alto, según la estratificación del riesgo proporcionada por la tabla SCORE calibrada para España¹⁶. Las características de la población que tiene en cuenta SCORE para el cálculo del riesgo cardiovascular mortal a 10 años son el sexo, la edad (entre 40 y 65 años), el colesterol total (entre 150 y 300mg/dl), la presión arterial (entre 100 y 180mmHg) y el hábito tabáquico. A partir de dicho riesgo y el nivel de cLDL basal, obtenido como el colesterol total menos 50mg/dL, se asocia el objetivo terapéutico de reducción de cLDL según las guías ESC/EAS³. En pacientes con riesgo cardiovascular muy alto, el objetivo es un cLDL inferior a 70 mg/dl o al menos alcanzar una reducción de un 50% del valor basal si está por encima de 70 mg/dl. Para las personas con un riesgo alto, el objetivo es un cLDL inferior a 100 mg/dl, aunque también se debería alcanzar una reducción de al menos un 50% del valor basal si es superior a 100 mg/dl. Para las personas de riesgo moderado, el objetivo de cLDL es inferior a 115 mg/dl.

Estados de salud

Una vez definido el perfil del paciente, éste entra en el modelo con la dosis de cada estatina que permita alcanzar el objetivo de reducción de cLDL o, en su defecto, la máxima disponible¹⁷, transitando por 4 estados de salud principales y dos subestados "post-evento" (Figura 1). Se asume que los pacientes en "post-evento" son de prevención secundaria.

FIGURA 1

ESTADOS DE SALUD DEL MODELO DE MARKOV



Tratamientos comparadores

El modelo compara rosuvastatina (5, 10 y 20 mg/día) frente a las otras seis estatinas comercializadas en España: atorvastatina (10, 20, 40 y 80mg), simvastatina (10, 20, 40mg), pitavastatina (1, 2 y 4 mg), fluvastatina (40 y 80mg), pravastatina (20 y 40mg) y lovastatina (20 y 40mg). Este modelo se aplica a cada una de las 7 estatinas con la dosis establecida según el perfil del paciente.

Perspectiva, horizonte temporal y descuentos

El análisis se ha llevado a cabo desde la perspectiva del SNS español, considerando un horizonte temporal de 25 años con ciclos anuales. Se ha aplicado una tasa de descuento del 3% tanto para costes como para resultados en salud¹⁸.

Eventos cardiovasculares

El riesgo que presenta un paciente de presentar un evento de ECV mortal a 10 años se ha

estimado mediante la puntuación SCORE adaptada a España¹⁶. Asimismo, el riesgo de que el evento sea no mortal se ha estimado según se recoge en las guías europeas: 2 de cada 3 ECV en hombres y en 3 de cada 4 en mujeres³. La distribución de los eventos cardiovasculares se ha obtenido a partir de los datos de altas hospitalarias disponibles en el INE²⁸. Se han incluido los diagnósticos considerados como causa de muerte en la estimación original del SCORE^{17,18} según la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9). Los eventos coronarios incluyen angina de pecho (código: 413) e infarto agudo de miocardio (código: 410), mientras que los eventos cerebrovasculares contemplan cualquier enfermedad cerebrovascular (código: 430-438).

Se ha asumido que los pacientes en los estados "post-evento" presentan riesgo de muerte del 10%, el mínimo en este tipo de pacientes según las guías ESC/EAS³.

Eficacia

La medida de eficacia considerada ha sido la reducción del nivel de cLDL alcanzado con cada dosis de estatina (Tabla 1).

Una vez iniciado el tratamiento con estatinas, el riesgo de evento de ECV se reduce de manera proporcional a la reducción de cLDL conseguida. Para ello, se ha considerado una reducción del 21,0% en el riesgo de ECV (mortal y no mortal) por cada reducción de 1,0 mmol de colesterol LDL, independientemente de la estatina utilizada¹⁴. De este modo, el riesgo de evento de ECV (mortal y no mortal) de un paciente en tratamiento se calculará como el riesgo basal menos la reducción lograda con el tratamiento asignado.

Valores de utilidad

Los valores de utilidad asociados a cada estado de salud se han obtenido de un análisis coste-efectividad recientemente publicado en Reino Unido²¹. Se ha asumido que el paciente en el estado de salud "sin eventos" posee una utilidad de 1, mientras que en el estado muerte es 0. (Tabla 2).

**TABLA 1**

PORCENTAJE DE REDUCCIÓN DE CLDL BASAL

	Dosis								Referencia
	1 mg	2 mg	4 mg	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	
Rosuvastatina	--	--	--	42%	46%	50%	--	--	(3,19)
Atorvastatina	--	--	--	--	37%	43%	49%	50%	(3,19)
Simvastatina	--	--	--	--	30%	35%	41%	--	(3,19)
Pitavastatina	30%	38%	41%	--	--	--	--	--	(20)
Fluvastatina	--	--	--	--	--	--	24%	34%	(3,19)
Pravastatina	--	--	--	--	--	24%	25	--	(3,19)
Lovastatina	--	--	--	--	--	27%	31%	--	(3,19)

TABLA 2

VALORES DE UTILIDAD

Estado de salud	Utilidad primer año del evento	Utilidad "post-evento"
Paciente sin eventos	1	-
Evento coronario	Angina de pecho	0,77
	Infarto agudo de miocardio	0,76
Evento cerebrovascular	0,63	0,63
Muerte	0	-

Costes

El modelo contempla únicamente costes directos, ya que la perspectiva considerada es la del SNS español. Se han incluido los costes derivados del tratamiento farmacológico de cada estatina y el coste asociado al uso de recursos del seguimiento de estos pacientes, incluyendo consultas a atención primaria y pruebas de laboratorio, según la Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular²². Para estimar el impacto económico de los eventos cardiovasculares, se ha tenido en cuenta el coste del evento inicial y del seguimiento, distinguiendo entre el primer año y los sucesivos. El coste del evento se ha obtenido de los grupos relacionados por el diagnóstico (GRD) definidos por el SNS²³. Los costes de seguimiento tras un evento incluyen consultas médicas (atención primaria, cardiología y enfermería), tratamiento farmacológico y pruebas diagnósticas y de imagen, cuya frecuencia y por-

centaje de uso ha sido definida por el grupo de expertos que ha participado en el desarrollo del modelo. Las tarifas unitarias se han extraído de las bases de datos de costes farmacológicos y sanitarios^{24,25}, respectivamente. Los costes mencionados (en euros 2018) se presentan en la Tabla 3.

Medidas de resultado

Para cada perfil de paciente y cada comparación (rosuvastatina frente a cada estatina), se ha determinado el ratio coste-efectividad incremental (RCEI) (€/AVAC) y los resultados se han clasificado según su situación dentro del plano coste-efectividad, el perfil de riesgo y el sexo. Para determinar que rosuvastatina es coste-efectiva frente a cada comparador, se ha considerado un umbral de 30.000€/AVAC²⁶. Asimismo, siguiendo las recomendaciones recientes²⁷, se han obtenido los resultados para un umbral de 21.000€/AVAC.

TABLA 3

COSTES DIRECTOS INCLUIDOS EN EL MODELO	
Tratamiento farmacológico*	Coste por ciclo (€, 2018)
Rosuvastatina 5mg	43,80 €
Rosuvastatina 10mg	87,73 €
Rosuvastatina 20mg	175,46 €
Atorvastatina 10mg	37,71 €
Atorvastatina 20mg	75,43 €
Atorvastatina 40mg	150,78 €
Atorvastatina 80mg	306,24 €
Simvastatina 10mg	9,07 €
Simvastatina 20mg	14,06 €
Simvastatina 40mg	20,16 €
Pitavastatina 1mg	173,64 €
Pitavastatina 2mg	238,29 €
Pitavastatina 4mg	357,44 €
Fluvastatina 20mg	83,43 €
Fluvastatina 40mg	173,05 €
Pravastatina 20mg	66,83 €
Pravastatina 40mg	136,09 €
Lovastatina 20mg	29,24 €
Lovastatina 40mg	56,32 €
	Coste por ciclo (€, 2018)
Seguimiento del paciente con estatinas	79,02 €
Coste del evento cardiovascular	Coste por evento (€, 2018)
Evento coronario: angina de pecho (GRD 140)	2.862,46 €
Evento coronario: infarto agudo de miocardio (GRD: 121-122)	4.217,26 €
Evento cerebrovascular (GRD: 14-17)	4.565,90 €
Muerte cardiovascular (GRD: 123)	4.160,76 €
Atorvastatina 80mg	306,24 €
Coste del seguimiento del evento cardiovascular	Coste por ciclo (€,2018)
Evento coronario (primer año)	1.166,42 €
Evento coronario (a partir del segundo año)	496,64 €
Evento cerebrovascular (primer año)	287,36 €
Evento cerebrovascular (a partir del segundo año)	276,96 €

* El cálculo se ha efectuado según los precios previstos en el borrador del proyecto de orden de precios de referencia para 2018 en el que se crea conjunto de precios de referencia para Rosuvastatina.
[http://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacia/Borrador_Proyecto_Orden_de_Precios_de_Referencia_2018\(W\).pdf](http://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacia/Borrador_Proyecto_Orden_de_Precios_de_Referencia_2018(W).pdf)



RESULTADOS

Rosuvastatina vs atorvastatina

Los resultados del RCEI de rosuvastatina frente a atorvastatina, en función del riesgo SCORE para los perfiles de mujeres mostraron que rosuvastatina fue dominante en un 20%, 52% y 86% de los perfiles de riesgo SCORE moderado, alto y muy alto, respectivamente. Asimismo, resultó coste-efectiva en el 62%, 26% y 14% de los perfiles mencionados. En los perfiles de riesgo moderado, alto y muy alto de hombres, rosuvastatina fue dominante en un 16%, 44% y 89% de los casos, mientras que para el 65%, 36% y 11% de los perfiles resultó ser una opción coste-efectiva (Tabla 4). En resumen, frente a atorvastatina, rosuvastatina fue dominante o coste-efectiva en el 82%, 80% y 100% de los perfiles de riesgo moderado, alto y muy alto, respectivamente. Los resultados de todos los perfiles se han representado en un plano coste-efectividad (Figura 2 A). Los resultados del RCEI considerando un umbral de 21.000€/AVAC se presentan en la Tabla 5 y permiten llegar a conclusiones similares.

Rosuvastatina vs simvastatina

Los resultados del análisis de coste-efectividad de rosuvastatina frente a simvastatina en mujeres con perfil de riesgo moderado mostraron que rosuvastatina fue coste-efectiva en el 55% de los casos. Mientras que, en los perfiles de riesgo alto y muy alto, fue un tratamiento coste-efectivo en el 100% de los casos. En el caso de los perfiles de hombres, rosuvastatina fue coste-efectiva en el 51% de los perfiles de riesgo moderado, y en el 100% de los perfiles de riesgo alto y muy alto (Tabla 4). En resumen, frente a simvastatina, rosuvastatina fue dominante o coste-efectiva en el 53% de los perfiles moderados y en el 100% de los perfiles de riesgo alto y muy alto. Los resultados de todos los perfiles se han representado en un plano coste-efectividad (Figura 2 B).

Rosuvastatina vs pitavastatina

Los RCEI de rosuvastatina frente a pitavastatina mostraron que rosuvastatina fue una opción dominante en todos los perfiles de

riesgo evaluados, tanto en mujeres como en hombres (Tabla 4). Los resultados de todos los perfiles se han representado en un plano coste-efectividad (Figura 2 C).

Rosuvastatina vs fluvastatina

Los análisis de coste-efectividad de rosuvastatina frente a fluvastatina mostraron que rosuvastatina fue una opción dominante en todos los perfiles de riesgo evaluados, tanto en mujeres como en hombres (Tabla 4). Los resultados de todos los perfiles se han representado en un plano coste-efectividad (Figura 2 D).

Rosuvastatina vs pravastatina

La clasificación de los resultados del RCEI de rosuvastatina frente a pravastatina según el perfil de riesgo SCORE en mujeres, determinó que rosuvastatina fue dominante en un 59%, 84% y 86% de los perfiles de riesgo moderado, alto y muy alto, respectivamente. Asimismo, resultó coste-efectiva en el 41%, 16% y 14% de los casos. En los perfiles de riesgo de hombres, resultó una opción dominante en el 65%, 67% y 82% de los casos; y coste-efectiva en el 35%, 33% y 18% de los perfiles moderado, alto y muy alto, respectivamente (Tabla 4). En resumen, frente a pravastatina, rosuvastatina fue dominante o coste-efectiva en todos los casos. Los resultados de todos los perfiles se han representado en un plano coste-efectividad (Figura 2 E).

Rosuvastatina vs lovastatina

Los resultados RCEI de rosuvastatina frente a lovastatina en mujeres con perfil de riesgo moderado, alto y muy alto, mostraron que rosuvastatina fue dominante en el 20%, 13% y 14% de los casos, respectivamente. Mientras que resultó coste-efectiva en el 80%, 87% y 86% de los perfiles de mujeres. En los perfiles de riesgo de hombres, rosuvastatina fue dominante en el 20%, 20% y 11% de los casos; mientras que resultó coste-efectiva en el 78%, 80% y 89% de los perfiles analizados (Tabla 4). En resumen, frente a lovastatina, rosuvastatina fue dominante o coste-efectiva en el 99% de perfiles de riesgo moderados y todos los perfiles de riesgo alto y muy alto. Los resultados de todos los perfiles se han representado en un plano coste-efectividad (Figura 2 C).

TABLA 4

RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL RCEI DE ROSUVASTATINA FRENTE AL RESTO DE ESTATINAS
CON EL UMBRAL DE 30.000€/AVAC

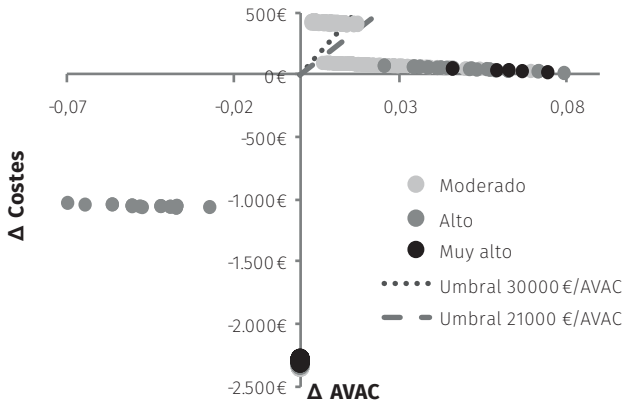
	Mujeres			Hombres			Mujeres+hombres		
	Moderado	Alto	Muy alto	Moderado	Alto	Muy alto	Moderado	Alto	Muy alto
Rosuvastatina vs atorvastatina									
Dominante	20%	52%	86%	16%	44%	89%	18%	47%	88%
Coste-efectivo (<30.000€/AVAC)	62%	26%	14%	65%	36%	11%	64%	33%	12%
No coste-efectivo (>30.000€/AVAC)	18%	0%	0%	19%	0%	0%	18%	0%	0%
Menos eficaz y menos costoso	0%	22%	0%	0%	20%	0%	0%	21%	0%
Total	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Rosuvastatina vs simvastatina									
Coste-efectivo (<30.000€/AVAC)	55%	100%	100%	51%	100%	100%	53%	100%	100%
No coste-efectivo (>30.000€/AVAC)	45%	0%	0%	49%	0%	0%	47%	0%	0%
Total	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Rosuvastatina vs pitavastatina									
Dominante	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Rosuvastatina vs fluvastatina									
Dominante	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Rosuvastatina vs pravastatina									
Dominante	59%	84%	86%	65%	67%	82%	62%	73%	83%
Coste-efectivo (<30.000€/AVAC)	41%	16%	14%	35%	33%	18%	38%	27%	17%
Total	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Rosuvastatina vs lovastatina									
Dominante	20%	13%	14%	20%	20%	11%	20%	17%	12%
Coste-efectivo (<30.000€/AVAC)	80%	87%	86%	78%	80%	89%	79%	83%	88%
No coste-efectivo (>30.000€/AVAC)	0%	0%	0%	2%	0%	0%	1%	0%	0%
Total	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%



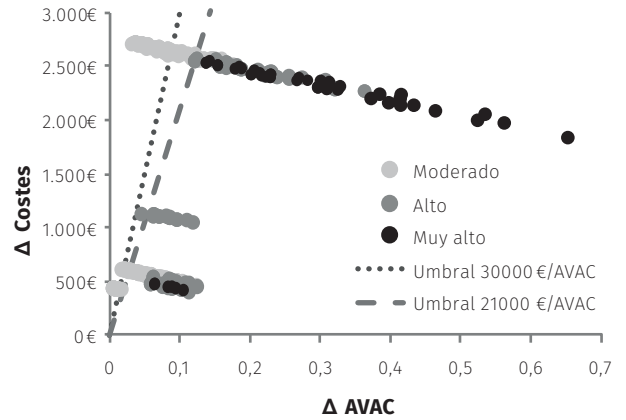
FIGURA 2

PLANO DE COSTE-EFECTIVIDAD DE LOS PERFILES DE RIESGO SCORE \geq 1% EN CADA COMPARACIÓN

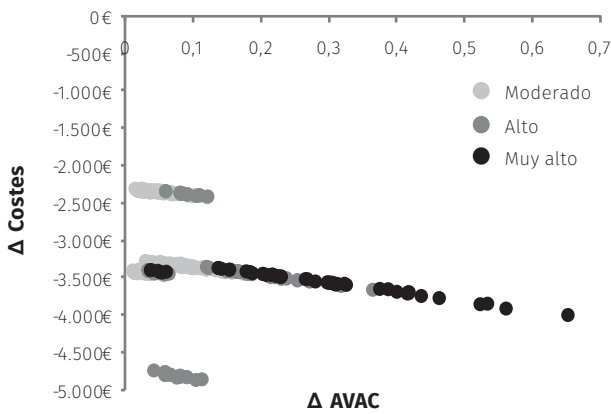
A) Rosuvastatina vs atorvastatina



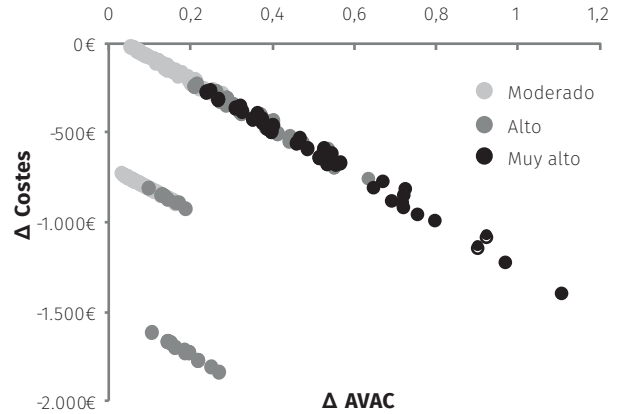
B) Rosuvastatina vs simvastatina



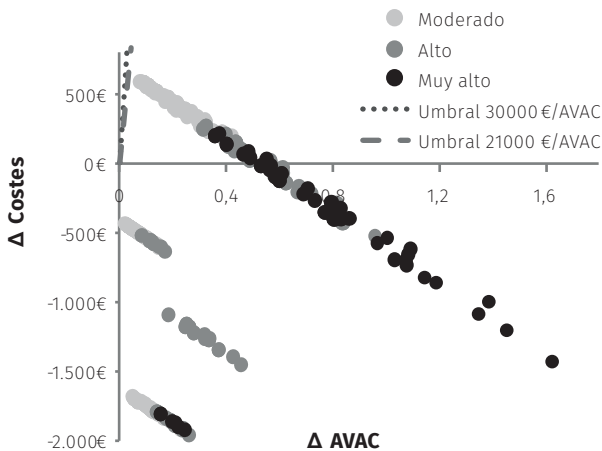
C) Rosuvastatina vs pitavastatina



D) Rosuvastatina vs fluvastatina



E) Rosuvastatina vs pravastatina



F) Rosuvastatina vs lovastatina

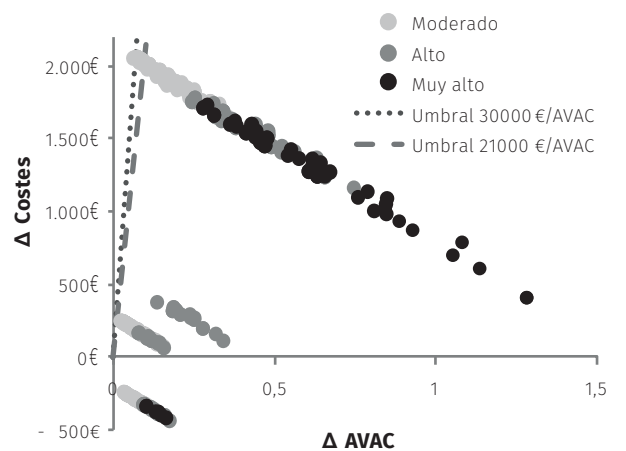


TABLA 5

RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL RCEI DE ROSUVASTATINA FRENTE AL RESTO DE ESTATINAS
CON EL UMBRAL DE 21.000€/AVAC

	Mujeres			Hombres			Mujeres+hombres		
	Moderado	Alto	Muy alto	Moderado	Alto	Muy alto	Moderado	Alto	Muy alto
Rosuvastatina vs atorvastatina									
Dominante	20%	52%	86%	16%	44%	89%	18%	47%	88%
Coste-efectivo (<21.000€/AVAC)	59%	26%	14%	65%	36%	11%	62%	33%	12%
No coste-efectivo (>21.000€/AVAC)	21%	0%	0%	19%	0%	0%	20%	0%	0%
Menos eficaz y menos costoso	0%	22%	0%	0%	20%	0%	0%	21%	0%
Total	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Rosuvastatina vs simvastatina									
Coste-efectivo (<21.000€/AVAC)	35%	100%	100%	33%	91%	100%	34%	94%	100%
No coste-efectivo (>21.000€/AVAC)	65%	0%	0%	67%	9%	0%	66%	6%	0%
Total	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Rosuvastatina vs pitavastatina									
Dominante	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Rosuvastatina vs fluvastatina									
Dominante	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Rosuvastatina vs pravastatina									
Dominante	59%	84%	86%	65%	67%	82%	62%	73%	83%
Coste-efectivo (<21.000€/AVAC)	41%	16%	14%	35%	33%	18%	38%	27%	17%
Total	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Rosuvastatina vs lovastatina									
Dominante	20%	13%	14%	20%	20%	11%	20%	17%	12%
Coste-efectivo (<21.000€/AVAC)	69%	87%	86%	69%	80%	89%	69%	83%	88%
No coste-efectivo (>21.000€/AVAC)	11%	0%	0%	11%	0%	0%	11%	0%	0%
Total	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%



DISCUSION

Las estatinas disponibles poseen características diferentes en cuanto al efecto sobre la reducción de cLDL, que depende de la dosis³, y al coste de adquisición. Tras la aparición de nuevos equivalentes genéricos y precios de referencia, evaluaciones económicas que analicen el coste-efectividad de las estatinas aportan información relevante para la toma de decisiones.

Los resultados de este análisis muestran que rosuvastatina es coste-efectiva o dominante en una gran proporción de pacientes con riesgo SCORE medio, alto y muy alto. En concreto, rosuvastatina fue dominante o coste-efectiva (RCEI < 30.000€/AVAC) frente a atorvastatina, en un 82%, 80% y 100% de los perfiles de riesgo SCORE medio, alto y muy alto, respectivamente; y frente a lovastatina en un 99%, 100% y 100% de los casos. Considerando el umbral de coste-efectividad de 21.000€/AVAC dichos porcentajes fueron 80%, 80% y 100% para atorvastatina y 89%, 100% y 100% para lovastatina. En las comparaciones frente a pitavastatina, fluvastatina y pravastatina, resultó dominante o coste-efectiva en el total de perfiles de riesgo analizados con ambos umbrales. Frente a simvastatina resultó coste-efectiva en el 53%, 100% y 100% de los perfiles. Con el umbral de 21.000€/AVAC, rosuvastatina fue coste-efectiva en el 34%, 94% y 100% de los casos. En el análisis de rosuvastatina frente a atorvastatina en pacientes con perfil de riesgo alto, rosuvastatina fue menos costosa y menos efectiva en un 21% de los casos. Esto se debe a las ligeras diferencias en la eficacia, cuando se comparan las dosis de 10 mg y 40 mg. Sin embargo, al ser rosuvastatina 10 mg inferior en coste farmacológico, el resultado permitiría afirmar que, en dichos perfiles, rosuvastatina es una opción más económica que atorvastatina, con una eficacia similar.

Otros estudios han analizado el coste-efectividad del tratamiento con estatinas en el ámbito sanitario español²⁸⁻³¹. Por una parte, Ruiz et al.³⁰ y Plans-Rubio³¹ realizaron estimaciones de mayor simplicidad que no tuvieron en cuenta los eventos y muertes cardiovasculares evitados con cada estatina. En el primer

caso, compararon el coste por reducción de cLDL alcanzado por cada estatina. En el segundo caso, analizaron el coste-efectividad teniendo en cuenta, el coste anual, la reducción de cLDL y la proporción de pacientes que alcanzaban el objetivo terapéutico con cada estatina según el riesgo cardiovascular. Por otra parte, Barrios et al.²⁹ y Cosin et al.²⁸ realizaron evaluaciones económicas de complejidad similar a la del presente trabajo, utilizando un modelo de Markov para estimar los efectos de las estatinas en cuanto a eventos cardiovasculares, AVAC y costes directos, en un horizonte temporal extenso. Barrios et al.²⁹ analizaron el coste-efectividad de rosuvastatina frente a atorvastatina genérica, utilizando las ecuaciones de Framingham³² y tomando como base los resultados del ensayo clínico STELLAR¹², mientras que Cosin et al.²⁸, analizaron el coste-efectividad de rosuvastatina frente a simvastatina, atorvastatina y pitavastatina, mediante el uso del sistema SCORE¹⁶ y datos de eficacia de un meta-análisis^{19,33}. Los resultados publicados por otros autores son coherentes con los presentados en este trabajo, y muestran como rosuvastatina es una opción coste-efectiva; sin embargo, la metodología utilizada difiere en gran medida entre ellos y respecto a nuestro estudio; a esto hay que añadir que los precios de adquisición de las estatinas no serían vigentes actualmente. Todo ello refuerza la necesidad de actualizar el análisis de la eficiencia de las estatinas en España, ya que los resultados de coste-efectividad varían dependiendo de la población en estudio, el riesgo de ECV y principalmente el coste de las estatinas analizadas.

Este trabajo presenta una serie de limitaciones relacionadas principalmente con el propio diseño del estudio, al tratarse de una modelización, con los parámetros utilizados y con las asunciones realizadas. En primer lugar, la falta de datos específicos de la población española, como es el caso de los valores de utilidad, obliga a utilizar fuentes procedentes de otros países, siendo esta limitación bastante común en nuestro ámbito. En segundo lugar, no se han considerado posibles cambios en las pautas de tratamiento

durante el horizonte temporal del análisis. Esto es, en el modelo se asigna directamente la dosis de cada estatina que permite alcanzar el objetivo de reducción de cLDL o, en su defecto, la máxima dosis disponible. En este último caso, aunque el paciente no alcance el objetivo, el modelo no contempla la utilización de combinaciones farmacológicas, tal y como recomienda la guía ESC/EAS³. En este sentido, incorporar otros tratamientos y sus efectos en líneas posteriores de tratamiento nos alejaría de nuestro objetivo principal centrado en comparar las estatinas en monoterapia. Pese a esta limitación, consideramos que el enfoque propuesto estaría, en general, en línea con las recomendaciones de la guía ESC/EAS³ que, en base a la evidencia disponible, promueven que a partir de la evaluación del riesgo cardiovascular del paciente, se defina el objetivo de cLDL adecuado, se calcule el porcentaje de reducción necesario y se escoja una estatina que pueda ofrecer esa reducción. En tercer lugar, no se ha tenido en cuenta la adherencia y persistencia en el tratamiento, pese a que una destacable proporción de pacientes que reciben hipolipemiantes no toman la medicación de forma adecuada, con los consecuentes efectos clínicos y económicos³. Del mismo modo, no se han tenido en cuenta los efectos adversos asociados al tratamiento con estatinas y su efecto sobre los costes y posibles tasas de abandono, ya que en ambos casos se han asumido similares entre las diferentes estatinas analizadas. Finalmente, no se ha realizado un análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico como tal debido al elevado número de perfiles de pacientes analizados y comparaciones realizadas, que a su vez ha generado un número sumamente elevado de resultados de RCEI diferentes, lo que hace prácticamente imposible la realización de este análisis.

Como conclusión, los resultados de este estudio sugieren que rosuvastatina es una opción coste-efectiva o dominante frente al resto de estatinas en gran parte de los perfiles de pacientes analizados, observándose mayores beneficios en los perfiles de riesgo alto y muy alto.

Financiación:

Este estudio ha sido financiado por Almirall S.A.



REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. OMS. Enfermedades cardiovasculares. Datos y cifras. 2017.
2. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la Causa de Muerte 2016. Tasas de mortalidad por causas (lista reducida), sexo y edad. 2016.
3. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Vol. 37, *European Heart Journal*. 2016. p. 2999–3058.
4. Guallar-Castillón P, Gil-Montero M, León-Muñoz LM, Graciani A, Bayán-Bravo A, Taboada JM, et al. Magnitud y manejo de la hipercolesterolemia en la población adulta de España, 2008-2010: el estudio ENRICA. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65(6):551–8.
5. Brugs J, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. Vol. 338, *BMJ (Clinical research ed.)*. 2009.
6. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670–81.
7. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: Meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015;385(9976):1397–405.
8. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary Prevention of Cardiovascular Mortality and Events With Statin Treatments. A Network Meta-Analysis Involving More Than 65,000 Patients. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(22):1769–81.
9. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380(9841):581–90.
10. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA

- guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines. Vol. 63, Journal of the American College of Cardiology. 2014. p. 2889–934.
11. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: The SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24(11):987–1003.
 12. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* trial). *Am J Cardiol*. 2003;92(2):152–60.
 13. Karlson BW, Wiklund O, Palmer MK, Nicholls SJ, Lundman P, Barter PJ. Variability of low-density lipoprotein cholesterol response with different doses of atorvastatin, rosuvastatin, and simvastatin: results from VOYAGER. *Eur Heart J - Cardiovasc Pharmacother*. 2016;2(4):212–7.
 14. Karlson BW, Palmer MK, Nicholls SJ, Lundman P, Barter PJ. Doses of rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin that induce equal reductions in LDL-C and non-HDL-C: Results from the VOYAGER meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;23(7):744–7.
 15. AEMPS. INFORME DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS U/HLP/V1/17012014. Utilización de medicamentos hipolipemiantes en España durante el periodo 2000-2012. 2014.
 16. Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Graham I. Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para España. *Rev Española Cardiol*. 2007;60(5):476–85.
 17. Masana L, Plana N. Actualización de las tablas de planificación terapéutica hipocolesterolemiantes orientada a la obtención de los objetivos. *Clin e Investig en Arterioscler*. 2015;27(3):138–43.
 18. López-Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, et al. Spanish recommendations on economic evaluation of health technologies. *Eur J Heal Econ*. 2010;11(5):513–20.
 19. Weng TC, Kao Yang YH, Lin SJ et al. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2010;35: 139-151.
 20. Riella L V., Gabardi S, Chandraker A. Dyslipidemia and its therapeutic challenges in renal transplantation. *Am J Transplant*. 2012;12(8):1975–82.
 21. Jowett S, Barton P, Roalfe A, Fletcher K, Hobbs FDR, McManus RJ, et al. Cost-effectiveness analysis of use of a polypill versus usual care or best practice for primary prevention in people at high risk of cardiovascular disease. *PLoS One*. 2017;12(9).
 22. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. 2017. (Guías de Práctica Clínica en el SNS.).
 23. Ministerio de Sanidad SS e I. Registro de Altas de los Hospitales Generales del Sistema Nacional de Salud. CMBD. Norma Estatal . Resultados según la versión 27 de los AP_GRD. 2015.
 24. Gisbert R, Brosa M. Base de datos de costes sanitarios y ratios coste-efectividad españoles: eSalud [Internet]. Barcelona: Oblikue Consulting, S.L;
 25. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Botplusweb.
 26. Ortega A, Marín R, Fraga MD, López-Briz E, Puigventós F. Guía de evaluación económica e impacto presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos. Guía Práctica [Internet]. 2016. disponible en: http://gruposde-trabajo.sefh.es/genesis/gene-sis/Documents/GUIA_EE_IP_GENESIS-SEFH_19_01_2017.pdf
 27. Sacristán J a., Oliva J, Del Llano J, Prieto L, Pinto JL. ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? *Gac Sanit*. 2002;16(4):334–43.
 28. Cosin Sales J, Fuentes Jiménez FJ, Mantilla Morató T, Ruiz E, Becerra V, Aceituno S, et al. Coste-efectividad de rosuvastatina frente a simvastatina, atorvastatina y pitavastatina en pacientes con riesgo cardiovascular alto y muy alto en España. *Clínica e Investig en Arterioscler*. 2015;27(5):228–38.
 29. Barrios V, Lobos JM, Serrano A, Brosa M, Capel M, Álvarez Sanz C. Cost-effectiveness analysis of rosuvastatin vs generic atorvastatin in Spain. *J Med Econ*. 2012;15(sup1):45–54.
 30. Ruiz García A, Gordillo López FJ, Arranz Martínez E, Hermosa Hernán JC. Optimización fármaco-económica del tratamiento de la hipercolesterolemia con estatinas. *Med Clin (Barc)*. 2011;137(3):119–25.
 31. Plans-Rubió P. Pcv165 Changes in the Cost-Efficacy of Statins in Spain After the Introduction of Generics and Reference Prices. *Value Heal*. 2009;12(7):A344.
 32. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cordón F, et al. Coronary risk estimation in Spain using a calibrated Framingham function. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56(3):253–61.
 33. Mukhtar R, Reid J, Reckless J. Pitavastatin. *Int J Clin Pr*. 2005;59(2):239–52.