

## O Desafio de Incorporar Tecnologias de Alto Custo: Uma Análise dos Inibidores de PCSK9

*The Challenge of Incorporating High-Cost Technologies: An Analysis of PCSK9 Inhibitors*

Miriam Allein Zago Marcolino,<sup>1,2</sup> Sérgio Renato da Rosa Decker,<sup>3,4</sup> Eduardo Gehling Bertoldi,<sup>1,3,5</sup> Carisi A. Polanczyk<sup>1,2,6,7</sup>

Instituto de Avaliação de Tecnologia em Saúde - INCT/IATS, Universidade Federal do Rio Grande do Sul,<sup>1</sup> RS - Brasil

Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia - Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS),<sup>2</sup> Porto Alegre, RS - Brasil

Programa de Pós-Graduação em Cardiologia - Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS),<sup>3</sup> Porto Alegre, RS - Brasil

Programa de Residência Médica em Medicina Interna - Hospital Nossa Senhora da Conceição,<sup>4</sup> Porto Alegre, RS - Brasil

Hospital Escola, Universidade Federal de Pelotas,<sup>5</sup> Pelotas, RS - Brasil

Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul,<sup>6</sup> Porto Alegre, RS - Brasil

Serviço de Cardiologia, Hospital Moinhos de Vento,<sup>7</sup> Porto Alegre, RS - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Análise de Custo-Efetividade da Terapia com Evolocumabe em Pacientes com Alto Risco de Eventos Cardiovasculares no Contexto do SUS – Brasil

Desde a descoberta em 2003 que mutações com perda de função no gene que codifica a pró-proteína convertase subtilisin-kexin tipo 9 (PCSK9) reduzem os níveis de colesterol LDL, há um interesse crescente no uso de vias da PCSK9 para tratar pacientes com risco cardiovascular aumentado e aterosclerose.<sup>1,2</sup> Em múltiplos ensaios clínicos randomizados, os inibidores de PCSK9 (iPCSK9) reduziram os níveis de LDL, com redução significativa de eventos cardiovasculares, embora o efeito na mortalidade tenha sido menos consistente.<sup>3</sup> O ensaio clínico FOURIER foi o maior dos ensaios clínicos randomizados com esses fármacos, tendo incluído 27.564 pacientes de alto risco e demonstrou redução de eventos cardiovasculares maiores com uso de iPCSK9, sem impacto significativo na mortalidade cardiovascular.<sup>4</sup>

Contudo, o alto custo da terapia, de uso contínuo por toda a vida, é um obstáculo importante à sua utilização. O custo impacta diretamente a prescrição desses fármacos pelos médicos, a adesão dos pacientes e a adoção em larga escala pelos sistemas de saúde.<sup>5</sup> Este não é um problema exclusivo de países de baixa e média renda. Vários estudos internacionais apontaram que, na perspectiva econômica, os preços desses fármacos estavam desproporcionais ao benefício esperado.<sup>6,7</sup> Houve grande apelo da comunidade internacional para que o preço dos fármacos fosse reduzido, o que vem acontecendo no decorrer dos anos.<sup>7,8</sup>

No Brasil, o cenário também é bastante crítico, pois essa classe não foi aprovada para incorporação no SUS, nem

está prevista no rol da saúde suplementar. Nesse sentido, a análise de custo-efetividade do evolocumabe em pacientes com alto risco cardiovascular no contexto do SUS – Brasil<sup>9</sup> é muito oportuna.

Os autores utilizaram uma coorte de pacientes atendidos em hospital público da Bahia em combinação com dados do estudo FOURIER, extrapolado para o período em 10 anos, em um modelo de redução de risco cardiovascular para projetar os eventos em uma coorte brasileira. A população é aquela de maior probabilidade de benefício do uso de iPCSK9 no contexto da dislipidemia não-familiar,<sup>10</sup> pois inclui pacientes com síndrome coronariana aguda no último ano (57% com infarto agudo do miocárdio) e níveis de LDL > 100 mg/dL apesar do uso de atorvastatina e ezetimibe. Os autores demonstraram um custo adicional de R\$189.619 e uma razão incremental de custo-efetividade superior a R\$1 milhão por desfecho cardiovascular evitado.

Alguns aspectos metodológicos do estudo merecem ser apontados antes de interpretarmos os dados. A redução de eventos cardiovasculares foi uma extrapolação da redução prevista nos níveis de colesterol, na ordem de 35% de redução relativa e 12% na redução absoluta em 10 anos. Contudo, no estudo FOURIER, apesar de uma redução em 59% no colesterol LDL ocorreu uma redução relativa do desfecho primário de 15% e redução absoluta de apenas 1,5%.<sup>4</sup> Certamente uma superestimação do benefício no modelo proposto pelos autores.

Quanto aos custos aplicados, foram utilizados custos diretos de aquisição dos medicamentos e reembolsos tabelados pelo SUS para internações por infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e revascularização do miocárdio, ponderando pela frequência dos eventos observada no FOURIER. No entanto, os valores de reembolso praticados pelo SUS para estes procedimentos não são atualizados, representando valores frequentemente subestimados em comparação com os custos reais das internações.<sup>11</sup>

Adicionalmente, o custo da atorvastatina, baseado no valor da aquisição por hospital público de referência local,

### Palavras-chave

Gastos em Saúde; Análise de Custo-Benefício; Pró-Proteína Convertase 9/uso terapêutico; Avaliação de Tecnologia Biomédica; Aterosclerose; Sistema Único de Saúde (SUS).

**Correspondência:** Carisi A. Polanczyk •

Instituto de Avaliação de Tecnologia em Saúde - INCT/IATS - Ramiro Barcelos, 2350, sala 21507. CEP 90035-903, Porto Alegre, RS - Brasil  
E-mail: cpolanczyk@hcpa.edu.br

**DOI:** <https://doi.org/10.36660/abc.20210840>

provavelmente é inferior ao custo da aquisição direta pelos pacientes, cenário plausível para análise sob a perspectiva da sociedade. O custo unitário do tratamento com evolocumabe não foi descrito, mas é conhecido que houve redução nos últimos anos do preço ao consumidor. Os autores optaram por apresentar os resultados na forma de custo por evento cardiovascular evitado; embora a decisão tenha mérito, o uso do desfecho medido em custo por ano ajustado para qualidade de vida é considerado o padrão-ouro, e permitiria comparação com outras terapias em saúde.<sup>12</sup>

Essas questões metodológicas demonstram o quanto são complexos e sensíveis os estudos desta natureza. Precisamos unir esforços para produção do conhecimento em análise econômica no cenário de saúde do Brasil, e nesse sentido congratulamos os autores.

Com esse tema cabe a reflexão de como podemos oferecer aos nossos pacientes terapias com valor clínico agregado, mas muito custosas. Os recursos são finitos e devemos priorizar terapias com boa relação de custo-efetividade. Ou seja, aquelas que trazem um maior benefício a um custo razoável. Para resolver esta equação, o caminho é maximizar a escolha de pacientes de mais alto risco e buscar redução de preços para os pacientes.<sup>13</sup>

## Referências

1. Dullaart RPF. PCSK9 Inhibition to Reduce Cardiovascular Events. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1790-1.
2. Ferrari F, Stein R, Motta MT, Moriguchi EH. PCSK9 Inhibitors: Clinical Relevance, Molecular Mechanisms, and Safety in Clinical Practice. *Arq Bras Cardiol.* 2019;112(4):453-60.
3. Mu G, Xiang Q, Zhou S, Liu Z, Qi L, Jiang J, et al. Efficacy and Safety of PCSK9 Monoclonal Antibodies in Patients at High Cardiovascular Risk: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of 32 Randomized Controlled Trials. *Advances in therapy.* 2020;37(4):1496-521
4. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1713-22.
5. Braunwald E. How to live to 100 before developing clinical coronary artery disease: a suggestion. *Eur Heart J.* 2021;1-2.
6. Azari S, Rezapour A, Omid N, Alipour V, Behzadifar M, Safari H, Tajdini M, Bragazzi NL. Cost-effectiveness analysis of PCSK9 inhibitors in cardiovascular diseases: a systematic review. *Heart Fail Rev.* 2020 Nov;25(6):1077-1088.
7. Institute for Clinical and Economic Review Final Report. PCSK9 Inhibitors for Treatment of High Cholesterol: Effectiveness, Value, and Value-Based Price Benchmarks. [Boston, MA]: Institute for Clinical and Economic Review, November 24, 2015. [citado em 2020 out 01]. Disponível em: <http://resource.nlm.nih.gov/101672684>.
8. Amgen. Press releases. Amgen To Make Repatha® (evolocumab) Available Exclusively At Its Lower List Price Option In 2020. [citado em 2021 out 01]. Disponível em: <https://www.amgen.com/newsroom/press-releases/2019/10/amgen-to-make-repatha-evolocumab-available-exclusively-at-its-lower-list-price-option-in-2020>
9. Latado L, Melo RMV, Mistro S, Latado AL, Nascimento HF, Lira YM, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Evolocumab Therapy in Patients at High Risk of Cardiovascular Events in the Context of the Brazilian Unified Health System. *Arq Bras Cardiol.* 2021; 117(5):988-996.
10. Behr PEB, Moriguchi EH, Castro I, Bodanese LC, Dutra OP, Leães PE, et al. Indications of PCSK9 inhibitors for patients at high and very high cardiovascular risk. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(1):104-8.
11. Silva GSD, Colósimo FC, Sousa AG, Piotto RF, Castilho V. Coronary Artery Bypass Graft Surgery Cost Coverage by the Brazilian Unified Health System (SUS). *Braz J Cardiovasc Surg.* 2017 Jul-Aug;32(4):253-9. doi: 10.21470/1678-9741-2016-0069.
12. Safanelli J, Vieira LGDR, Araujo T, Manchope LFS, Kuhlhoff MHR, Nagel V, Conforto AB, Silva GS, Mazin S, Magalhães PSC, Cabral NL. The cost of stroke in a public hospital in Brazil: a one-year prospective study. *Arq Neuropsiquiatr.* 2019 Jul 15;77(6):404-11. doi: 10.1590/0004-282X20190059.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas : estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde / Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. ed. – Brasília; 2014. 132p.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons