

CONSEJERÍA DE SALUD

Uso de los stents recubiertos de fármacos

Informe 11 / 2004



Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
de Andalucía

Consejería de Salud
Agencia de Evaluación de
Tecnologías Sanitarias de
Andalucía

Respuesta rápida

**Uso de los *stents* recubiertos de
fármacos**

Sevilla, septiembre de 2004

Informe 11 / 2004



Avda. de la Innovación s/n. Edificio ARENA 1
41020 Sevilla - ESPAÑA (SPAIN)
Teléfono +34 955006638, Fax +34 955006677
Email: aetsa.csalud@juntadeandalucia.es

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Directora: Purificación Gálvez Daza

www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/AETSA

Autores: Román Villegas y Eduardo Briones

Documentación: Antonio Romero, M^a Jesús Pérez

ISBN: 689-7360-2

Depósito Legal: SE-1530-06

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	4
DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA	5
METODOLOGÍA	6
RESULTADOS	7
Efectividad de los stents recubiertos frente a los stents convencionales	8
Costes e implicaciones económicas	10
Seguridad	11
CONCLUSIONES	12
RECOMENDACIONES	13
REFERENCIAS	14

INTRODUCCIÓN

Los procedimientos de revascularización han crecido mucho en los últimos años. Mientras que en 1988 la cirugía de revascularización cardíaca (o cirugía de *by-pass*) era el procedimiento más utilizado, en la actualidad los procedimientos intervencionistas de hemodinámica, especialmente la angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) con o sin *stents*, son los más frecuentes(1).

La Sociedad Española de Cardiología (SEC) mantiene un registro de actividad de su sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. Este registro obtiene sus datos mediante una encuesta enviada a todos los laboratorios de hemodinámica dados de alta en la Sociedad Española de Cardiología, e incluye centros públicos y privados. De este registro se publican informes anuales de ámbito nacional, y algunos regionales (la Sociedad Andaluza de Cardiología lleva publicado tres, 1997, 1999 y 2000). El informe nacional publicado en 2003 (con datos de 2002) estiman que en España se realizaron 34.723 ACTP, lo que supone un aumento de un 11% respecto al año anterior(2). El último informe de la Sociedad Andaluza de Cardiología(3) publicado en 2002 (con datos de 2000) estima en 3.498 angioplastias (479 por millón de habitantes).

Las principales complicaciones de la revascularización con balón mediante ACTP son la oclusión coronaria y la reestenosis. La oclusión ocurre durante el procedimiento o en las 24 horas siguientes, y es debida a la disección de la pared arterial o a trombosis. La reestenosis consiste en la reducción progresiva de la luz coronaria debida a una respuesta cicatrizal de la pared del vaso, y es probablemente la principal complicación, ya que supone un fracaso de la intervención. Su incidencia, medida en pacientes con seguimiento angiográfico periódico (sin que necesariamente presentaran síntomas), se estima en 20-30% entre los 3-6 primeros meses(4;5)

La aparición de los *stents* (dispositivos intravasculares que mantienen la luz coronaria) ha contribuido a disminuir tanto la oclusión como la reestenosis, que ha pasado a menos del 20%(5) y se han convertido en los dispositivos más usados. En España, según datos de 2002 del Registro de la SEC(2), se usaron en 31.871 de los procedimientos de intervencionismo cardíaco (91,7% del total). En Andalucía, durante el año 2000, ya se usaban en el 87,6% de los procedimientos(3).

Sin embargo se siguen produciendo procesos de reestenosis *intrastent*, lo que ha llevado a la investigación de otros procedimientos de revascularización. Recientemente se han comercializado los *stents* recubiertos liberadores de fármacos, que no se citaban en los datos de 2001 del Registro de la SEC(6), y en el XII Informe publicado en 2003 (con datos de 2002)(2) suponen ya un 4,1% de todos los *stents* implantados.

En este contexto, la dirección gerencia del Hospital Universitario Puerta del Mar plantea a la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) una pregunta específica sobre los beneficios de los *stents* recubiertos frente a los convencionales.

DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA

Los *stents* son prótesis endovasculares que tienen la función de mantener la luz del vaso después de la angioplastia con balón. Existen diferentes modelos, realizados en diferentes materiales y con estructuras distintas, pero todos basados en las propiedades mecánicas de evitar la oclusión. Recientemente se han comenzado a utilizar *stents* recubiertos.

Los *stents* recubiertos pueden dividirse en dos categorías:

- *Stents* con materiales biocompatibles (*biocompatible coatings*) como carbón, oro, etc., que parecen tener menos efecto trombogénico que los convencionales.
- *Stents* liberadores de fármacos con recubrimiento (*drug-eluting coatings*), en general un polímero, que actúa como transporte de la droga. Se han intentado diversas opciones como recubrimiento farmacológico: un anticoagulante (heparina, hirudina), un antiinflamatorio (dexametasona) o un antiproliferativo (sirolimus, everolimus, taxol, paclitaxel o tacrolimus).

El sirolimus (rapamicina) es un antibiótico con efecto citostático, usado como inmunosupresor para prevenir el rechazo del trasplante de riñón. Son derivados de éste el everolimus y el tacrolimus.

El taxol es un citostático usado en el tratamiento del cáncer de ovario. El paclitaxel es uno de sus derivados.

El procedimiento de implantación es el mismo que en los *stents* convencionales, es decir se colocan después de la dilatación coronaria con balón durante la ACTP.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda para localizar informes de agencias de evaluación y revisiones sistemáticas. Se usaron las siguientes bases de datos: Red Internacional de Agencias de Evaluación INAHTA, Cochrane Library y EuroScan. Se buscó en los sitios WEB de agencias no incluidas en INAHTA y de instituciones internacionales que elaboran informes para sus sistemas sanitarios: National Institute of Clinical Excellence (NICE), Wessex Institute, King's Fund, Food and Drug Administration (FDA), National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI).

Se realizó una exploración en MedLine enfocada a revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados y con grupo control, para comprobar la publicación de información más reciente. Se usaron como descriptores *stents*, *coated materials* y *drug delivery systems*, además de los propios de los fármacos usados (*rapamycin*, *sirolimus*, *paclitaxel*, *taxol*).

Se seleccionaron todos los informes completos y recomendaciones que evaluarán los *stents* recubiertos en el tratamiento de la estenosis coronaria, ya fuera como tecnología aislada o en el global del manejo de la estenosis.

Se realizó una lectura y una síntesis cualitativa, valorando para ello tanto la metodología empleada en la realización del informe, como la fecha de publicación (dada la cantidad de información que presumimos que se ha publicado en los últimos meses).

Para evaluar los informes de evaluación se usó la lista de comprobación de la INAHTA, accesible en <http://www.inahta.org/>.

RESULTADOS

Se localizaron 6 informes de evaluación, desde julio de 2001 hasta octubre de 2003. Aparte de las incluidas en los informes, no se localizaron otras revisiones sistemáticas. Se encontraron tres fichas de Tecnologías Emergentes en la red EuroScan, dos de las cuales correspondían a informes publicados por las agencias correspondientes.

Tabla 1: Informes de evaluación localizados, ordenados desde el más reciente

Fecha	Institución	Título
Octubre 2003	National Institute for Clinical Excellence (NICE). Reino Unido	Guidance on the use of coronary artery stents(7)
Enero 2003	Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques (AATRM). España	Stents recubiertos de fármacos antiproliferativos para el tratamiento de la estenosis coronaria(4)
Octubre 2002	Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques (CEDIT). Francia	Drug-eluting intracoronary stents(8)
Octubre 2002	Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA). Canadá	Drug eluting stents: managing coronary artery stenosis following PTCA(9)
Febrero 2002	Medical Services Advisory Committee (MSAC). Australia	Coated stents for coronary arteries(10)
Julio 2001	National Horizon Scanning Centre (NHSC). Reino Unido	Preventing restenosis(11)

Los resultados que se muestran a continuación están resumidos principalmente de los dos informes más recientes(4;7), que son los únicos basados en revisiones sistemáticas.

La evaluación de la efectividad clínica de los *stents* considera varias medidas de resultado:

- probabilidad de reestenosis descubierta durante el seguimiento
- angina con necesidad de revascularización
- infarto agudo de miocardio (IAM)
- muerte

Todos ellos se suelen agregar en un criterio valoración clínica (tasa de eventos mayores o MACE), que en cada estudio incluye diferentes variables.

EFFECTIVIDAD DE LOS STENTS RECUBIERTOS FRENTE A LOS STENTS CONVENCIONALES

La revisión sistemática(12) en la que se basa el informe del NICE localizó 12 ensayos clínicos aleatorizados que comparaban los *stents* convencionales con los *stents* recubiertos. La distribución de ECAs según el fármaco liberado fue: 7 paclitaxel, 4 sirolimus, 1 everolimus y 1 actinomicina. Los dos últimos no tienen la marca CE, por lo que no fueron considerados en el análisis. No localizaron ECAs realizados con dexametasona. La mayoría de los resultados no estaban publicados todavía, así que los datos fueron obtenidos mediante los protocolos publicados y *abstracts* de congresos y conferencias.

Tabla 2: Ensayos indentificados en la revisión sistemática(12) para el informe NICE

Agente		Nombre del estudio	Situación	Fuente de datos
Taxano	Paclitaxel	ASPECT	Informe a los 6 meses	Abstracts y conferencias
		DELIVER	Datos a los 9 meses (en enero de 2003)	Abstracts y conferencias
		ELUTES	Informe a los 6 meses	Abstracts
		PATENCY	Informe a los 9 meses. Ensayo detenido	Conferencias
		TAXUS I	Datos de 6 meses y 1 año	Artículo y abstracts
		TAXUS II	Datos a los 6 meses	Conferencias
		TAXUS IV	Terminado el reclutamiento	Conferencias
		TAXUS V	En marcha	Conferencias
		TAXUS VI	En marcha	Conferencias
	QP2	SCORE	Informe al año, reclutamiento detenido por aumento de IAM/mortalidad	Abstracts
Sirolimus	Sirolimus	RAVEL	Informe al año. Preparándose informe a los 2 años	Artículo, abstracts y datos confidenciales
		SIRIUS	Revisando datos al año	Abstracts y conferencias
		E-SIRIUS	En marcha	Abstracts, conferencias y datos confidenciales
	Everolimus	FUTURE	En marcha	Abstracts y conferencias
Otros	Actinomicina	ACTION	Detenido	Conferencias

El estudio TAXUS III era un estudio prospectivo no aleatorizado, y no incluido en la revisión.

Los estudios sombreados han sido detenidos prematuramente

En la evaluación de la calidad de los estudios, tanto el estudio RAVEL(13) como el estudio TAXUS I(14) (los únicos con artículos publicados) fueron clasificados como de buena calidad (con baja probabilidad de sesgo). El resto, presentó algunos problemas metodológicos, principalmente en la aleatorización y el cegamiento.

La medida de resultados fue en todos los casos la tasa de eventos mayores, que incluye diferentes definiciones de eventos en cada uno de los estudios (muerte, IAM, trombosis del *stent*, necesidad de revascularización, etc.).

La tasa de eventos mayores fue favorable a los *stents* recubiertos tanto a los seis (OR:0.49, IC 95% 0.38-0.61) como a los 12 meses (OR:0.42, IC 95% 0.32-0.56). Al realizar el análisis a los 6 meses se encontraron diferencias en varias características de los ensayos, que una vez realizada una prueba estadística para valorar la heterogeneidad fueron significativas. Se reanalizaron los datos usando un modelo adecuado para estudios con heterogeneidad (de efectos aleatorios), dejando de ser significativa la tasa de eventos mayores (OR:0.59, IC 95% 0.31-1.11).

Es importante señalar que no hubo diferencias en mortalidad entre los dos grupos. Tampoco hubo diferencias en las tasas de IAM, aunque a los doce meses hubo un ligero incremento en el grupo de *stents* recubiertos, que no fue significativo.

Stents recubiertos con paclitaxel

Los *stents* recubiertos con paclitaxel no han demostrado ventajas sobre los convencionales en disminución de la mortalidad ni prevención de IAM, (ni siquiera en la tasa de eventos mayores). Aunque la serie de estudios TAXUS (los de mejor calidad metodológica en la revisión NICE) muestra una menor tasa de IAM en el grupo del paclitaxel a los 6 meses (OR:0,35, IC 95% 0,12-0,99), esta deja de ser significativa a los 12 meses.

Stents recubiertos de sirolimus

Aunque la tasa de eventos mayores fue menor en el grupo de *stents* recubiertos al año (OR 0,30, IC 95% 0,22-0,43), la mayoría de los eventos fueron reestenosis (angiográfica) y no mortalidad o IAM, donde no hubo diferencias.

El comité que valoró la evidencia aportada por la revisión sistemática(12) para el NICE(7), consideró que el subgrupo de pacientes donde había mejores resultados en reestenosis fueron aquellos con lesiones largas en vasos pequeños.

Las conclusiones del informe NICE, respecto a los *stents* recubiertos frente a los convencionales fueron:

- Los pacientes candidatos a *stents* recubiertos deben de ser seleccionados en base una serie de características: estenosis sintomática, calibre arterial (<3 mm) y longitud de la lesión (> 15 mm).

- En la enfermedad de varios vasos, la decisión se hará en cada una de las arterias, siguiendo el criterio anterior.
- Entre los dos tipos principales de *stents* recubiertos (taxanos y sirolimus), no hay evidencias suficientes que permita recomendar uno frente al otro.

COSTES E IMPLICACIONES ECONÓMICAS

Los costes por unidad de los *stents* recubiertos pueden ser variables, dependiendo de las políticas de descuento que usan las casas comerciales, aunque se puede considerar un intervalo entre 2.000 y 2.500 €(4;8), es decir entre 2 y 3 veces el coste de un *stent* convencional

En las evaluaciones económicas realizadas (sobre modelos presentados por los fabricantes) se estima que el coste por año de vida ajustado por calidad (QALY) para pacientes sin diabetes y lesiones de más de 15 mm, resultan 10.350€ por QALY y para pacientes con arterias < 3 mm, 11.040 € por QALY(7).

Aunque no disponemos de estimaciones sobre la repercusión en Andalucía, puede servir como información la estimación que realiza el NICE para el Reino Unido, donde serían candidatos a *stent* recubierto un tercio de todos los candidatos a *stent*. Esto supondría para el National Health Service un aumento de entre 4,14 y 5 millones de € al año. Se estima que la reducción de intervenciones por reestenosis se traducirá en un mayor número de pacientes intervenidos y no en ahorros netos para los centros.

SEGURIDAD

Los *stents* recubiertos se consideran seguros y han sido aprobados por los principales organismos reguladores (tanto la Food and Drug Administration, como la marca CE).

Sin embargo, recientemente (29/10/2003), la Food and Drug Administration publicó una nota de advertencia sobre posibles efectos adversos¹. Se han recibido 290 informes de trombosis del *stent*, dentro de los 30 días siguientes a la implantación. En unos 60 casos se produjo la muerte. No se han aportado datos de la tasa de eventos en los *stents* convencionales. Aunque en algunos ensayos no aparece recogido este efecto adverso, en el último publicado(15) se refiere que en el grupo de *stents* recubiertos se habían producido un 0,4% de trombosis intrastent, mientras que en el grupo de *stents* convencionales fueron un 0,8%, sin llegar a ser significativa esta diferencia.

La causa de estos efectos adversos se desconoce, aunque Cordis (la empresa fabricante) lo relaciona en parte con la mala elección del diámetro del *stent*. Tanto la FDA como Cordis aconsejan seguir las instrucciones de uso, y mantener un seguimiento de los pacientes. Se necesita por tanto, mantener una vigilancia estrecha sobre la seguridad de estos dispositivos.

¹ <http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2003/ANS01257.html>

CONCLUSIONES

- Hay pocos estudios publicados todavía, aunque se esperan los resultados de varios ensayos clínicos en los próximos meses.
- Los ensayos publicados tiene una calidad metodológica media-alta, siendo la probabilidad de sesgos relativamente baja. El principal problema es la elección e interpretación de las medidas de resultados principals (tasa de eventos mayores), que dificulta la interpretación (por diferentes definiciones de los eventos).
- El componente de mayor peso en la reducción en la tasa de eventos mayores observada en los ensayos es la reducción del número de reestenosis, que en su mayoría son detectadas angiográficamente y no se detectarían en condiciones clínicas normales.
- Los mejores resultados se consiguen en pacientes con angina sintomática, sin diabetes, con lesiones mayores de 15 mm, en arterias menores de 3 mm de diámetro.
- No hay reducción de la mortalidad ni de la incidencia de infarto agudo de miocardio.
- La evidencia disponible sobre los diferentes *stents* recubiertos comercializados no permite conclusiones respecto a la superioridad de un tipo específico (taxol o sirolimus).

RECOMENDACIONES

- La implantación de *stents* recubiertos de fármacos, en aquellos pacientes que siendo candidatos a un *stent*, cumplieran los requisitos del NICE (estenosis sintomática, calibre arterial < 3 mm y longitud de la lesión > 15 mm) puede considerarse clínicamente efectiva.
- El uso de estos dispositivos debe ir acompañado de un seguimiento activo del cumplimiento de las condiciones establecidas para su uso, así como de la presentación de efectos adversos inesperados.
- Es necesario fomentar la investigación tutelada (ensayos clínicos, estudios de vigilancia y resultados postcomercialización o Fase IV) bien diseñada y de tamaños muestrales suficientes, en las unidades implantadoras.

REFERENCIAS

- (1) Sarria A, Palma M, Garcia-de-Dueña L. Manejo hospitalario de la cardiopatía isquémica en España. Análisis de situación. Madrid: Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2001.
- (2) Hernandez JM, Goicolea J, Duran JM, Auge JM. Registro español de hemodinámica y cardiología intervencionista. XII informe oficial de la sección de hemodinámica y cardiología intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología. Rev Esp Cardiol 2003; 56(11):1105-1118.
- (3) Alonso JH, Hernández JM. Registro de actividad de hemodinámica y cardiología intervencionista en Andalucía durante el año 2000. Rev Andaluza Cardiol 2002; 37(1).
- (4) Oliva G, Espallargues M. Stents recubiertos de fármacos antiproliferativos para el tratamiento de la estenosis coronaria. Barcelona, Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques; 2003.
- (5) Gunn J, Morton AC, Wales C, Newman CM, Crossman DC, Cumberland DC. Drug eluting stents: maximising benefit and minimising cost. Heart 2003; 89(2):127-131.
- (6) Hernandez JM, Goicolea J, Duran JM, Auge JM. [Spanish Registry on Cardiac Catheterization Interventions. 11th official report of the Working Group on Cardiac Catheterization and Interventional Cardiology of the Spanish Society of Cardiology (years 1990-2001)]. Rev Esp Cardiol 2002; 55(11):1173-1184.
- (7) National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guidance on the use of coronary artery stents. London: NICE; 2003. Technology Appraisal 71.
- (8) Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques (CEDIT). Drug-eluting intracoronary stents. Paris: CEDIT; 2002. Recommendations 02.04.1. 10-10-2002. .
- (9) Canadian Coordinating Office for Health technology Assessment (CCOHTA). Drug eluting stents: managing coronary artery stenosis following PTCA. . Ottawa: CCOHTA; 2002. Issues in Emerging Health Technologies 40.
- (10) Medical Services Advisory Committee (MSAC). Coated stents for coronary arteries. Canberra: MSAC; 2002. Horizon Scanning Briefing 2.
- (11) National Horizon Scanning Centre. Preventing restenosis. Birmingham: Birmingham University; 2002. New and Emerging Technology Briefing.

- (12) Hill A, Bagust A, Bakhai A, Dickson R, Dundar Y, Haycox A et al. Coronary artery stents: a rapid systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2004; 35 (8).
- (13) Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban HE, Perin M et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; 346(23):1773-1780.
- (14) Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, Sousa AG, Feres F, Mattos LA et al. Sirolimus-eluting stent for the treatment of in-stent restenosis: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation* 2003; 107(1):24-27.
- (15) Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003; 349(14):1315-1323.



JUNTA DE ANDALUCIA