

# Evaluación económica de los *stents* recubiertos de fármacos en indicaciones de riesgo

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

UETS 2006/03



Ministerio de Sanidad y Consumo  
Agencia Lain Entralgo  
para la Formación, Investigación y Estudios Sanitarios

Comunidad de Madrid

# Evaluación económica de los *stents* recubiertos de fármacos en indicaciones de riesgo

*Economic Evaluation of Drug Eluting Stents  
for high risk indications*



Autores: Carlos Martín Saborido, Juan Antonio Blasco Amaro, Daniel Callejo Velasco, M<sup>a</sup> José López-Pedraza Gómez, Sergio Maeso Martínez

Dirección Técnica: Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Agencia Laín Entralgo

Revisión externa: Rodolfo Hernández. Health Economics Research Unit (HERU), UK.

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Sanidad y Consumo, y la Agencia Laín Entralgo.

Edita:

Agencia Laín Entralgo. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Gran Vía, 27

28013 Madrid

España-Spain

© de la presente edición: Ministerio de Sanidad y Consumo

© de los contenidos: Consejería de Sanidad y Consumo. Comunidad de Madrid

ISBN: 978-84-451-3154-1

NIPO: 477-08-017-3

Depósito Legal: M-53184-2008

Produce: [www.cege.es](http://www.cege.es) Eloy Gonzalo, 25, 1<sup>o</sup> izda. 28010 Madrid

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Martín Saborido C, Blasco Amaro J.A, Callejo Velasco D, López-Pedraza Gómez M<sup>a</sup>J., Maeso Martínez S. Evaluación económica de los *stents* recubiertos de fármacos en el tratamiento de la cardiopatía isquémica. Madrid: Plan de Calidad para el SNS del MSC. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Agencia Laín Entralgo; 2008. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: UETS N<sup>o</sup> 2006/03.

<http://www.060.es>

# Evaluación económica de los *stents* recubiertos de fármacos en indicaciones de riesgo

*Economic Evaluation of Drug Eluting Stents  
for high risk indications*

# Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

# Agradecimientos

A los profesionales de los laboratorios de hemodinámica del Hospital Doce de Octubre, Hospital Ramón y Cajal, Hospital de la Princesa, Hospital la Paz, Hospital Clínico San Carlos, Hospital Puerta de Hierro, Hospital Severo Ochoa, Fundación Jiménez Díaz y Fundación Alcorcón. A todo el personal de la Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias que colaboraron en el desarrollo del registro y a las enfermeras que realizaron la recogida de datos de los pacientes. Y especialmente al Dr. Julio García-Tejada y al Dr. Felipe Hernández, que fueron consultados para revisar el modelo Económico.

# Índice

<b>I. Resumen</b>	<b>7</b>
<b>II. Summary</b>	<b>9</b>
<b>III. Introducción</b>	<b>11</b>
III.1. Estado actual de la tecnología	12
<b>IV. Objetivos</b>	<b>17</b>
<b>V. Método</b>	<b>19</b>
V.1. Revisión de la literatura científica	19
V.2. Evaluación económica	19
<b>VI. Resultados</b>	<b>29</b>
VI.1. Revisión de la literatura	29
VI.2. Evaluación económica	30
<b>VII. Discusión</b>	<b>35</b>
<b>VIII. Conclusiones</b>	<b>37</b>
<b>IX. Anexos</b>	<b>38</b>
IX.1. Anexo I. Estudios relevantes	38
<b>X. Bibliografía</b>	<b>41</b>



# Resumen

**Objetivos:** Revisión y evaluación de los estudios económicos en los cuales se compare el uso del *stent* recubierto con el del *stent* convencional para posteriormente elaborar una evaluación coste-efectividad.

**Metodología:** Se ha realizado una búsqueda bibliográfica para encontrar datos comparativos entre *stent* recubierto y *stent* convencional consultando bases de datos: Cochrane database, DARE, HTA y EED, MEDLINE® a través de Pubmed hasta mayo de 2007, utilizando términos libres y descriptores: *Stent*, *Cost*, *Cost/analysis* y *Economics*. Se identificaron estudios que fueran ensayos clínicos aleatorios o evaluaciones económicas en las que se compararan *stent* convencional y *stent* recubierto en pacientes con enfermedad coronaria. Se ha diseñado un modelo de Markov con un horizonte temporal de 5 años para una población de pacientes con enfermedad coronaria, y a los que se les ha implantado un *stent* recubierto o convencional bajo una de las cuatro indicaciones que dé riesgo: degeneración de injerto previo de safena, lesión en tronco coronario izquierdo, oclusión total crónica y reestenosis *intrastent*. Las alternativas en el modelo son *stent* recubierto o *stent* convencional. Las probabilidades de transición se han obtenido para la rama *stent* recubierto del registro de pacientes con *stent* recubierto de fármacos de la Comunidad de Madrid, y para el *stent* convencional se han obtenido de otros estudios de interés publicados.

**Resultados:** Se encontraron en total 82 documentos potenciales. Todas las publicaciones fueron examinadas para encontrar la evidencia disponible sobre eficacia y evaluación económica del uso de *stent* recubierto de fármacos y *stent* convencional en las indicaciones de riesgo descritas en la metodología. Se identificaron ocho estudios relevantes. En nuestro análisis la opción de utilizar *stent* recubierto, para el caso base, es dominante sobre la alternativa de utilización de *stent* convencional, ya que la primera es menos costosa (-1.468,8 € de coste incremental) y además proporciona mejores efectos (0,0479 QALY) que la opción *stent* convencional.

**Conclusiones:** La utilización actual de *stent* recubierto en los pacientes con las indicaciones de riesgo es coste-efectiva si se mantiene la pauta de tratamiento antiagregante hasta los seis meses; con probabilidades de revascularización diferentes, como pueden ser las que encontramos en pacientes fuera de las indicaciones de riesgo, la opción *stent* recubierto puede dejar de ser coste-efectiva. Sería necesario realizar estudios a largo plazo sobre la efectividad de los *stents* recubiertos en todas las indicaciones en las que se utiliza actualmente.

**Revisión externa:** Sí



# Summary

**Objectives:** Review and assess economics studies comparing the use of drug eluting stent versus bare metal and to perform a cost-effectiveness evaluation.

**Methods:** A literature review of economic studies about drug eluting stents and bare metal stents was conducted up to May 2007 from Cochrane database, DARE, HTA y EED, MEDLINE (Pubmed access). Controlled terms and free terms were used in the search strategy. The review was performed focusing primarily on randomised controlled trials or economic evaluations comparing drug eluted stents and bare metal stents in patients with coronary artery disease. A Markov model was built with a 5 years time horizon for patients undergone a percutaneous coronary intervention with drug eluting stent or bare metal stent under four risk indications: Lesion in saphenous by-pass graft, lesion in left main artery, totally occluded lesions and restenotic lesion. The data for transitions probabilities in the drug eluting stent pathway have been extracted from the Community of Madrid drug eluting stent patient's registry and for the bare metal stent one from published interesting studies.

**Results:** Eighty-two potential documents were found and examined looking for the available evidence on the efficiency of using drug eluting and conventional stent under the high risk of reestenosis indications, identifying 8 outstanding studies. Our analysis shows the option to use eluting stent in the studied conditions as dominant over the alternative use of conventional stent, since first option is less expensive (1,468.8 € incremental cost) and more effective (0.0479 QALYs) for the base case.

**Conclusions:** The use of DES in the patients with high risk indications: Lesion in a saphenous by-pass graft, lesion in left main artery totally occluded lesions and restenotic lesion is cost-effective for a 6 months long antiplatelet treatment. The drug eluting stent option could stop being cost-effective varying some of the basal conditions. More studies would be necessary to asses the effectiveness of drug eluting stent in each one of the indications in patients undergone a percutaneous coronary intervention with stent.

**Peer review process:** Yes



# Introducción

En España, como en el resto de países occidentales, las enfermedades cardiovasculares tienen una elevada incidencia, constituyendo la primera causa de muerte en la población<sup>1,2</sup>. Un tercio de estas muertes por enfermedad cardiovascular se debe en nuestro país a la cardiopatía isquémica. En la actualidad se dispone de un arsenal terapéutico importante, tanto de tipo farmacológico como quirúrgico, para el tratamiento de la coronariopatía isquémica<sup>3</sup>.

Entre las opciones terapéuticas en la coronariopatía isquémica caben destacar las intervenciones de revascularización mecánica, como el *by-pass* aorto-coronario y la angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP).

Desde el comienzo de la utilización de la angioplastia coronaria, el fenómeno de la reestenosis ha oscurecido el progreso de esta técnica. La reestenosis de las lesiones previamente intervenidas requiere en la mayoría de las ocasiones la reintervención del paciente, es decir, la revascularización de la lesión mediante un nuevo *by-pass* o una nueva angioplastia, generalmente con *stent*<sup>4</sup>.

Los *stents* representan el mayor avance en el tratamiento de la coronariopatía obstructiva desde la aparición de la angioplastia con balón<sup>5,6</sup>. La desventaja potencial de esta tecnología es la trombosis en el *stent*, ya que es un cuerpo extraño implantado de forma permanente en las paredes de la arteria y puede provocar la formación de coágulos sanguíneos, bloqueando la arteria coronaria. También se puede producir la reestenosis en el *stent* o reestenosis “*in-stent*”, cuando se produce el estrechamiento de la luz en el propio *stent*. Los *stents* se emplearon inicialmente como procedimientos de rescate ante complicaciones o resultados subóptimos de la angioplastia convencional con balón. Posteriormente su uso se ha generalizado debido, por una parte, a que permiten “asegurar” un resultado óptimo tras la intervención y, por otra, a su capacidad para reducir la tasa de reestenosis en comparación con la angioplastia convencional con balón<sup>4,6</sup>.

Más recientemente se han introducido los *stents* cubiertos con fármacos (DES) (*drug-eluting stents*), en los que se ha logrado incorporar a los *stents* coronarios metálicos convencionales diversas sustancias farmacológicas<sup>4,7-11</sup>. Los fármacos con los que se ha investigado más activamente se dirigen fundamentalmente a prevenir la proliferación neointimal que constituye el mecanismo fisiopatológico básico de la reestenosis *intra-stent*. Estos *stents* han casi duplicado el precio de los *stents* convencionales (BMS) (*bare metal stent*), con lo que el incremento en el gasto sanitario es elevado; de esta

manera, es necesario evaluar su efectividad y su eficiencia en relación con el uso de BMS para poder incluirlo en la oferta sanitaria.

Con el fin de evaluar el uso de estos nuevos dispositivos se creó un registro de actividad de *stents* recubiertos. El protocolo del registro de actividad de *stents* recubiertos de fármacos de la Comunidad de Madrid fue presentado por el Grupo Coordinador del proyecto y aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica Regional de la Comunidad de Madrid (CEIC-R) en abril de 2004.

## Estado actual de la tecnología

El primer estudio que comparó DES con BMS fue el estudio RAVEL (estudio multicéntrico internacional) en pacientes con angina que fueron aleatorizados a DES recubierto de sirolimus ( $n = 120$ ) o a BMS ( $n = 118$ ) para el tratamiento de lesiones simples y coronarias primitivas, con un seguimiento clínico de 12 meses y un seguimiento angiográfico de seis meses<sup>12</sup>. El primer resultado fue la pérdida de luz *inrastent* (diferencia del diámetro de la coronaria después de la implantación del *stent* y seis meses después); esta pérdida de diámetro fue significativamente menor en el grupo DES (media de  $-0,01 \pm SD 0,33$  mm) que en el BMS (media de  $+ 0,80 \pm SD 0,53$  mm). En los años siguientes se fueron utilizando los DES en pacientes con lesiones más complejas y en el marco clínico de los síndromes coronarios agudos. En el estudio de Roiron *et al.*<sup>13</sup> se observó que la utilización de DES producía un descenso de eventos adversos mayores (MACE) en comparación con la utilización de BMS (19% BMS frente a 10,1% DES). En el término MACE se incluyen eventos adversos como: muerte, infarto de miocardio y revascularización. En este estudio no se encontró diferencia en la mortalidad, infarto y trombosis *inrastent* entre el grupo de DES y el control.

La creencia generalizada de que el problema de las reestenosis ha sido solventado con la utilización de DES se ha convertido en un nuevo paradigma en el tratamiento de la enfermedad coronaria con un gran descenso en la utilización de la técnica del *by-pass* con injerto y un aumento de la complejidad en la aplicación de la angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP). Este hecho da lugar a un reemplazo en la utilización de BMS por DES que en países como EE.UU. supuso en 2005 que el 90% de los *stents* implantados fueran recubiertos<sup>14</sup>.

En este contexto de cambio de BMS a DES, determinados efectos secundarios han llamado la atención, especialmente aquellos daños relacionados con la acción de los agentes antiproliferativos que recubren los DES. En ocasiones aparecen trombosis tardías (LST) que pueden ser causantes de un aumento en la mortalidad<sup>15</sup>. Un metaanálisis reciente sugiere la po-

sibilidad de un aumento de la mortalidad no cardíaca relacionada con la utilización de DES<sup>16</sup>; también se han publicado estudios en los que se habla de una relación entre trombosis tardías y reacciones de hipersensibilidad al polímero del DES<sup>17</sup>.

Tanto las reestenosis como las trombosis no son habituales, pero constituyen una amenaza como complicación de los *stents* coronarios con consecuencias fatales como tasas de mortalidad a corto plazo de más del 25%, tasas de infarto de miocardio en el 60%-70% de los casos<sup>18</sup>. La trombosis *intrastent* sucede habitualmente antes de que la reendotelización haya concluido; éstas raramente ocurren pasadas la segunda o cuarta semanas tras la implantación de un BMS, pero éstas son preocupantes en la implantación de DES debido al retraso en la endotelización<sup>19</sup>. Este problema ha sido el objeto de los estudios con seguimiento a largo plazo de ensayos previos y de registros de la aplicación en el mundo real de los DES. Los ensayos clínicos aleatorizados demuestran que no ocurren más trombosis tras la implantación de un DES que tras la implantación de un BMS, después de más de un año de su uso. En un estudio observacional, Pfisterer *et al.*<sup>20</sup> percibieron que, si se interrumpía la administración de clopidogrel a los pacientes a los seis meses de recibir el DES, se duplicaban el número de trombosis tardías respecto a los BMS: DES 2,6% frente a BMS 1,3%.

Esta probabilidad de trombosis tardía se relaciona con el retraso en la curación de la lesión producida por la dilatación mecánica del vaso coronario. De esta manera, la presencia continua de un cuerpo extraño favorece la formación de trombos. Esta tendencia a formar trombos puede ser mayor en lesiones coronarias más complejas y en pacientes que abandonan uno o dos medicamentos de la terapia antiplaquetaria que se pauta tras la implantación del DES.

El abandono prematuro de la terapia antiplaquetaria se ha mostrado como un factor de riesgo en las trombosis tardías. En un estudio observacional prospectivo con seguimiento a nueve meses se produjeron LST en un 1,3% de los pacientes. En cinco de 17 de éstos, la LST apareció tras el abandono de la terapia de doble antiagregación. Otros predictores independientes de LTS fueron: fallo renal, lesiones en la bifurcación, diabetes y fracción de eyección baja.

En cuanto a las indicaciones de riesgo, existen diferentes clasificaciones: en las recomendaciones basadas en evidencia para el uso de DES en el sistema brasileño de salud, Lima *et al.*<sup>21</sup> incluyen las siguientes indicaciones: arteria descendente anterior izquierda; diámetro 2,5 mm - 2,75 mm; estenosis de longitud  $\geq 15$  mm y  $\leq 30$  mm; único vaso permeable; reestenosis *intrastent* y diabetes mellitus. También mencionan las siguientes indicaciones como aceptables: arteria coronaria principal izquierda; evidencia angiográfica de trombo; IAM últimas 24 horas y *by-pass*. Son, en cambio, contraindi-

caciones la calcificación severa, el embarazo y la dificultad del cumplimiento de terapia antiplaquetaria.

Behohar *et al.*<sup>22</sup> distinguen entre las indicaciones de colocación de DES *off-label* (reestenosis, *by-pass*, lesiones largas, tamaño del vaso no registrado) e indicaciones no comprobadas (tronco principal izquierdo, ostial, bifurcación u oclusión total).

Win *et al.*<sup>23</sup> distinguen los siguientes criterios de uso *off-label* basados en las indicaciones aprobadas por Food and Drug Administration: más de una lesión tratada, longitud *stent* > 35 mm, bifurcación, *by-pass*, creatinina-MB basal mayor de 3 ULN, oclusión total, diámetro máximo del globo > 4 mm, fracción de eyección < 25%, tronco principal.

Hernández Antolín *et al.*<sup>24</sup> revisan las siguientes indicaciones de alto riesgo: lesión larga o difusa, enfermedad en vaso pequeño, lesiones en bifurcación, oclusiones totales, enfermedad de tronco principal izquierdo, reestenosis *intra-stent*, diabetes mellitus, angioplastia primaria, injertos de safena.

Ruiz-Nodar *et al.*<sup>25</sup> estudian los resultados inmediatos y a medio plazo del *stent* de rapamicina en lesiones complejas. Las características más frecuentes fueron: longitud excesiva, lesiones ostiales, bifurcaciones y calcificación severa. Analizaron también a los pacientes diabéticos y a aquéllos con enfermedad multivaso.

Marzocchi *et al.*<sup>26</sup> seleccionan un subconjunto de pacientes de riesgo elevado basado en los criterios siguientes: diabetes mellitus, lesión ostial de un vaso principal, último vaso permeable, vaso principal que proporciona flujo colateral a otro vaso principal ocluido, vaso principal en un paciente con fracción de eyección ventricular < del 35%, arteria coronaria descendente anterior izquierda, tronco principal izquierdo, bifurcación de un vaso principal con un vaso colateral > 2,5 milímetros, injerto venoso con un alto *jeopardy score* miocárdico u obstrucción total crónica.

En el presente estudio se han considerado indicaciones de elevado riesgo de reestenosis o eventos clínicos adversos: lesiones en el tronco coronario izquierdo, reestenosis *intra-stents*, oclusiones totales crónicas e injertos degenerados de safenas; éstas supusieron el 13,8% de los casos que se encuentran en el registro de la Comunidad de Madrid. Las lesiones de alto riesgo en el estudio de Grilli *et al.*<sup>27</sup> supusieron el 20,7% de las lesiones.

Existen, por otro, lado publicaciones específicas para algunas de estas indicaciones que presentan un mayor riesgo de complicaciones, como enfermedad difusa, larga o *stents* superpuestos<sup>28,29</sup>, enfermedad en vaso pequeño<sup>30,32</sup>, lesiones en bifurcación<sup>33-35</sup> oclusiones totales<sup>36-38</sup>, enfermedad del tronco principal izquierdo<sup>39-41</sup>, reestenosis *intra-stent*<sup>42</sup>, diabetes mellitus<sup>43,44</sup>, IAM o angioplastia primaria<sup>41,45-48</sup>, injertos de safena<sup>46,49</sup>, descendente anterior izquierda<sup>50</sup>; así como diversas publicaciones que muestran la importan-

cia del tratamiento antiagregante adecuado<sup>41,46,49-51</sup>. El objetivo de este estudio es determinar la eficiencia del uso del DES frente al BMS en pacientes con enfermedad coronaria dentro de las indicaciones de riesgo que incluyen: degeneración de injerto previo de safena, lesión en TCI (tronco coronario izquierdo), oclusión total crónica, reestenosis *intrastent*.

Para ello se realiza un estudio coste-efectividad de los *stents* recubiertos de fármacos frente a los convencionales para aquellas indicaciones de elevado riesgo en el ámbito de la Comunidad de Madrid, desarrollamos un modelo económico de decisión al que incorporamos la información disponible en el registro de *stents* recubiertos de fármaco de la Comunidad de Madrid, completando dicha información con las publicaciones clínicas disponibles.



# Objetivos

Los objetivos de este estudio son:

- Realizar una revisión de los estudios económicos en los cuales se compare el uso del DES con el del BMS.
- Realizar una evaluación económica coste-efectividad, comparando el uso del BMS con el del DES en nuestro contexto para las indicaciones de riesgo siguientes:
  - Degeneración de injerto previo de safena.
  - Lesión en tronco coronario izquierdo (TCI).
  - Oclusión total crónica.
  - Reestenosis *intrastent*.



# Método

## Revisión de la literatura científica

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica para encontrar datos comparativos entre DES y BMS. Se han consultado las siguientes bases de datos hasta mayo de 2007:

- Cochrane database of Systematics reviews.
- DARE, HTA y EED.
- MEDLINE® a través de Pubmed.

Así mismo, se examinaron las referencias de estudios potencialmente relevantes.

Se utilizaron términos libres como: Economic Evaluation, Cost-effectiveness, BMS, DES. Y descriptores: Stent, Cost, Cost/analysis, Economics.

Se buscaron estudios que fueran ensayos clínicos aleatorios o evaluaciones económicas en las que se compararan BMS y DES en pacientes con enfermedad coronaria.

## Evaluación económica

### Población de estudio

La población de estudio son pacientes adultos a los que se realiza una intervención de revascularización mecánica mediante angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) en el tratamiento de la enfermedad coronaria, a los que se les ha implantado un DES por alguna de las siguientes indicaciones:

1. Degeneración de injerto previo de safena.
2. Lesión en tronco coronario izquierdo (TCI).
3. Oclusión total crónica.
4. Reestenosis de *intra*stent.

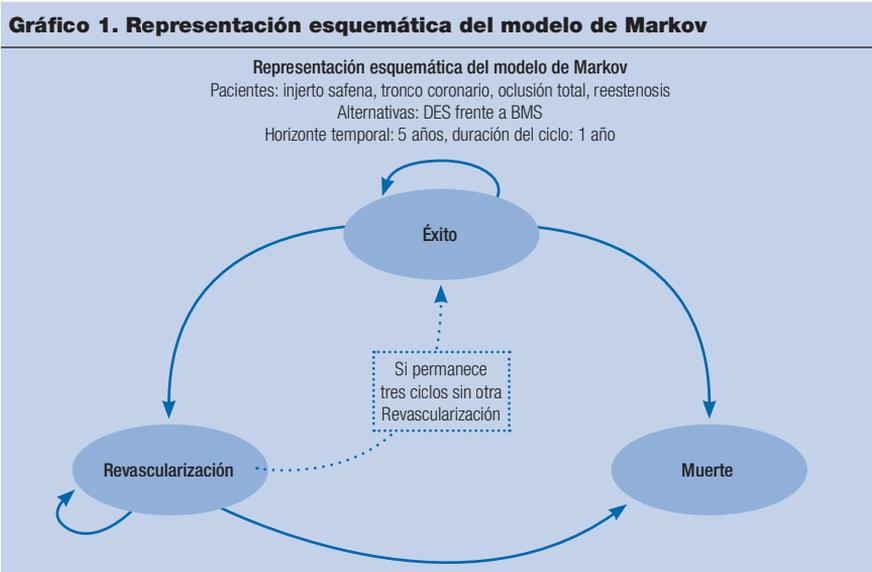
### El modelo

Bajo una perspectiva del proveedor de servicios sanitarios de la Comunidad de Madrid, se ha desarrollado un modelo analítico de decisión para estimar los resultados en salud y en costes. Se ha elegido un modelo de Markov, que

es una representación de la historia natural de una patología aplicada a una cohorte hipotética de pacientes. Para representar dicha evolución se definen unos estados de salud en los que pueden estar los pacientes. En nuestro modelo, los estados de salud considerados son los que mejor definen la historia natural de la enfermedad:

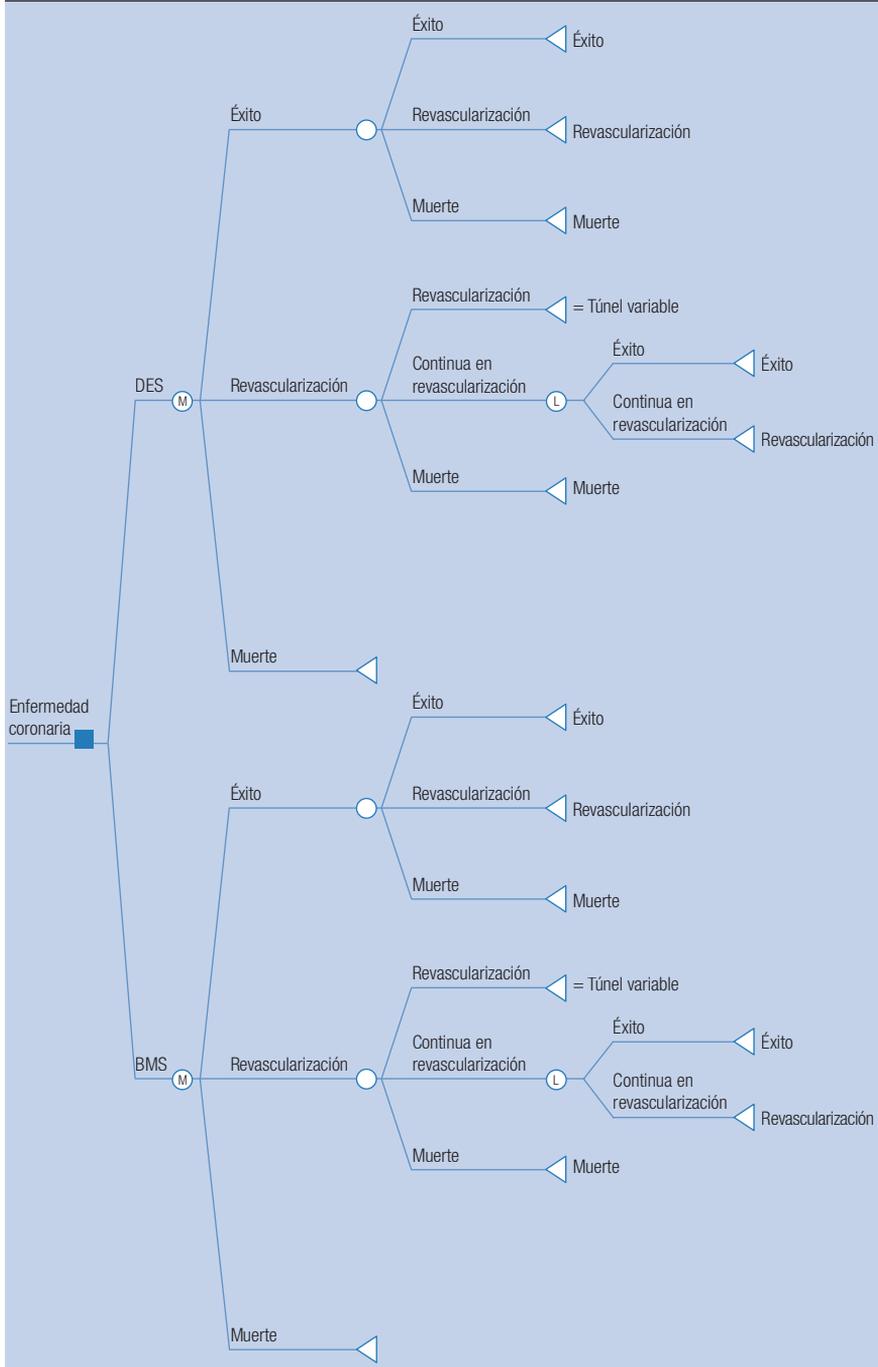
- **Éxito:** pacientes que, una vez han recibido el *stent*, no sufren reestenosis y por tanto no requieren intervención, o bien tras ser intervenidos completan tres ciclos sin requerir nueva revascularización.
- **Revascularización:** estado en el que se encuentran los pacientes que sufren reestenosis y por tanto requieren intervención.
- **Muerte:** estado terminal.

En los modelos de Markov, las transiciones entre estados se producen a intervalos temporales denominados «ciclos». Durante estos ciclos los pacientes pueden pasar de un determinado estado a otro o permanecer en el estado inicial en función de una probabilidad llamada «probabilidad de transición». Nosotros hemos considerado cada ciclo de una duración de un año. El modelo esquemático se puede apreciar en el gráfico 1.



El modelo compara los costes y los resultados con un horizonte temporal de cinco años, ya que determinados estudios<sup>52</sup> muestran cambios en tasas hasta los cuatro o cinco años. Se han comparado las alternativas de ACTP + DES frente a ACTP + BMS. El árbol de decisión se muestra en el gráfico 2.

**Gráfico 2: Un modelo de Markov simple para el análisis económico del *stent* recubierto de fármacos (DES) frente a *stent* convencional (BMS)**



Las dos ramas iniciales representan la elección entre BMS y DES para los pacientes que van a ser sometidos a una ACTP. Un paciente puede ser intervenido y no ceder sus síntomas, por lo que sería intervenido de nuevo con resultado de éxito o muerte. Puede ser intervenido y fallecer, o bien puede ser intervenido y, tras un éxito inicial, tener una recaída y ser intervenido de nuevo, fallecer o seguir con éxito. En el modelo encontramos la rama “continua”, que hace referencia a que el paciente continúa en el estado revascularización y puede sufrir otra revascularización en el mismo ciclo. Este modelo se ha desarrollado utilizando el *software* TreeAge version Pro 2006®.

## Probabilidades de transición

Las probabilidades de transición entre cada uno de los estados posibles han sido determinadas, en el brazo del *stent* recubierto, de la base de datos del registro de pacientes con DES de la Comunidad de Madrid. Dicho registro se puso en marcha simultáneamente al inicio de la utilización de los *stents* recubiertos de fármacos (enero de 2004). Hasta octubre de 2007 incluía información de 5.557 pacientes a los que se les implantó un DES, datos relacionados con el seguimiento clínico y con la aparición de eventos adversos. Para nuestro estudio hemos utilizado los datos relativos a los 741 pacientes con las indicaciones de riesgo de los que disponíamos información relativa al seguimiento de, al menos, dos años completos. Se han obtenido las probabilidades de sufrir una revascularización y de muerte en el primer, segundo y tercer año.

Los datos extraídos del registro acerca del tiempo hasta el evento se calcularon con un análisis estadístico mediante tablas de supervivencia obtenidas según el método actuarial, lo que nos han permitido obtener las probabilidades de transición de cada uno de los estados presentes en el modelo (tabla 1). Éstas se han obtenido calculando el número de personas que han sufrido una revascularización, teniendo en cuenta el tiempo transcurrido hasta el evento en el caso de la probabilidad de ser revascularizado; en el caso de la probabilidad de morir se ha hecho teniendo en cuenta el tiempo hasta la muerte de todas las personas, haciendo la corrección de incluir a las personas que hayan sufrido una revascularización, es decir, no sacándolas de la cohorte por el evento revascularización aunque éste llegue antes que la muerte. Así obtuvimos la probabilidad de morir tras el primer implante y de sufrir la primera revascularización; sin embargo, nos encontramos que tras la primera revascularización no había fallecidos, con lo que la probabilidad de éxito era del 100%. Al analizar la muestra de pacientes con una revascularización, comprobamos que el 30% de estos pacientes no aportaban seguimiento tras la primera revascularización, y el 70% de pacientes restantes

(n = 40) no fallecían en el período de seguimiento ni necesitaban revascularización. Ante este hecho, decidimos aplicar las mismas probabilidades de morir tras el primer implante y de sufrir una primera revascularización al grupo de pacientes que provenían de la primera revascularización.

**Tabla 1. Probabilidades de transición para el DES**

Parámetros DES	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5
Probabilidad de revascularización	0,1029	0,0655	0,0112	0,0112	0,0112
Probabilidad de muerte	0,0979	0,0628	0,0302	0,0302	0,0302

DES: *Stent* recubierto de fármaco.

En el caso del *stent* convencional (BMS), las probabilidades han sido determinadas a partir de riesgos relativos (BMS/DES) procedentes de la literatura y a partir de los datos del registro de la Comunidad de Madrid. Al tener que considerar las probabilidades de transición de sólo las cuatro indicaciones de riesgo, la búsqueda y los resultados son limitados. Para poder analizar los resultados de la manera más crítica posible en cuanto a las indicaciones de riesgo y evitar tomar datos anteriores al comienzo de la utilización del DES, se ha optado por utilizar los datos del estudio Stone<sup>52</sup>, por ser el más completo y más relacionado con nuestro trabajo. Se ha evaluado la calidad de este estudio utilizando la herramienta QUOROM<sup>53</sup> de “The CONSORT statement” considerándolo de alta calidad. Este estudio es un metaanálisis realizado con datos provenientes de cuatro ensayos clínicos a doble ciego que comparaban DES con recubrimiento de sirolimus frente a BMS (878 y 870 pacientes respectivamente); y por otro lado, cinco ensayos clínicos a doble ciego en los que 3.513 pacientes fueron aleatorizados a un grupo que recibió un DES con recubrimiento de paclitaxel y a un control con BMS. El estudio presenta resultados comparativos del uso de *stents* convencionales y recubiertos (tanto con recubrimiento de sirolimus o de paclitaxel). Dado que los datos del estudio son robustos, se ha calculado el riesgo relativo entre el DES y el BMS tanto para paclitaxel como para sirolimus para los cinco años del modelo (tabla 2) –el primer y segundo año tienen ratios distintos, los años tercero, cuarto y quinto, presentan un ratio constante–, y esta relación se ha aplicado a los datos sobre DES del registro de la Comunidad de Madrid, obteniendo así las probabilidades de transición para el brazo de BMS (tabla 3).

**Tabla 2. Tabla de Riesgos (datos procedentes del estudio Stone 2007)**

Parámetros	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5
Ratio revascularización	0,26315789	1	1	1	1
Ratio de mortalidad	1,024	1,085	1,085	1,085	1,085

DES: *Stent* recubierto de fármaco.

**Tabla 3. Probabilidades de transición para el BMS**

Parámetros BMS	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5
Probabilidad de revascularización	0,3910	0,0655	0,0112	0,0112	0,0112
Probabilidad de muerte	0,0956	0,0578	0,0278	0,0278	0,0278

BMS: *Stent* convencional.

## Costes

Los parámetros relativos a los costes que han sido necesarios para el desarrollo del modelo se encuentran, junto a sus fuentes, resumidos en la tabla 4.

Los costes unitarios para el *stent* recubierto y convencional han sido proporcionados por la Dirección de Gestión del Hospital Universitario Gregorio Marañón. Dado que cada hospital puede pactar unos precios diferentes, pero no muy lejanos a los obtenidos del hospital Gregorio Marañón, se han utilizado éstos, y se hará un análisis de sensibilidad por los precios de DES y BMS para comprobar su influencia en el resultado.

Los costes de los medicamentos son los de venta al público para el período de estudio, y las dosis de medicamentos son las reflejadas en los protocolos de actuación; ambos datos se encuentran en la tabla 4. Finalmente, el coste de ACTP corresponde al precio de la intervención, incluidos los costes de recursos humanos y todo lo necesario hasta el alta del paciente para una intervención sin complicaciones obtenido de las tarifas oficiales de la Comunidad de Madrid para el año 2005 (*ORDEN 234/2005, de 23 de febrero, del Consejero de Sanidad y Consumo, por la que se fijan los precios públicos por la prestación de los servicios y actividades de naturaleza sanitaria de la Red de Centros de la Comunidad de Madrid*. BOCM número 56 del 8 de marzo de 2005).

**Tabla 4. Tabla de costes aplicados en el modelo**

Costes	Euros	Fuente
<i>Stent</i> recubierto	1.712	Dirección de gestión del H.G.U. Gregorio Marañón. 2005 (Dirección de Gestión. Junio 2007)
<i>Stent</i> convencional	926	Dirección de gestión del H.G.U. Gregorio Marañón. 2005 (Dirección de Gestión. Junio 2007)
Clopidogrel tratamiento mensual	57,68	PVP en farmacia. Precios 2005
ASA Tratamiento mensual	100 mg: 2,42	PVP en farmacia. Precios 2005
ACTP	4.258	Tarifas Comunidad de Madrid 2005
Coste de la muerte	1.500	Pinto, J.L. UPF 2005 <sup>64</sup>

ACTP: Angioplastia coronaria transluminal percutánea. H.G.U.: Hospital General Universitario. ASA: ácido acetil salicílico. PVP: Precio de venta al público.

## Utilidades

Para los datos sobre calidad de vida en BMS y DES se revisaron los valores de utilidad del estudio Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS)<sup>11</sup>. En este estudio se utilizó el EQ-5D para estimar las utilidades medias de cada situación desde la etapa sintomática hasta los 12 meses posteriores al implante del BMS. En la tabla 5 se presenta un resumen de estos valores.

**Tabla 5. Utilidades de estudio ARTS**

Caso base (Antes de la ACTP) <i>Stent</i>	1 mes <i>Stent</i>	6 meses <i>Stent</i>	12 meses <i>Stent</i>
0,69	0,84	0,86	0,86

Basados en estos datos, el valor de la utilidad en la etapa sintomática se asume como de 0,69, llegando a 0,86 tras 12 meses de la intervención. Partiendo de estos datos se han calculado la pérdida de utilidad derivada de permanecer sintomático y la pérdida de utilidad por cada revascularización sufrida. Así, cada mes que un paciente esté sintomático disminuye su utilidad en 0,014 QALY. De igual manera, cada vez que un paciente sufre una revascularización pierde 0,012 QALY.

El período de tiempo que una persona permanece sintomática se calcula con los datos de la lista de espera media de un paciente para recibir un *stent*, facilitados por el Hospital Doce de Octubre. Asumimos un período de un mes como el tiempo que transcurre desde que el paciente manifiesta síntomas hasta que se le implanta el *stent*. El período indicado se puede generalizar a la práctica totalidad de los pacientes del estudio, excluyendo a los pacientes que reciben un *stent* de manera urgente o debido a comorbilidades.

Se revisó también el Index of health-related quality of life (IHQL). Este índice tiene tres dimensiones (incapacidad, dolor, ansiedad/depresión-distrés) y, en total, 200 estados de salud. El estado en la etapa sintomática se asoció al estado *able to get around house and do lighter physical work, moderate pain and moderate distress*, cuya utilidad es 0,71. Así mismo, se revisaron las utilidades del HRQoL<sup>55</sup>.

Dado que la utilización del EQ-5D está más extendida en los estudios de coste-utilidad, y que las utilidades derivadas con este instrumento poseen cualidades teóricas mejores que los antes mencionados, decidimos adoptar los resultados del estudio ARTS.

## Caso base

El caso base es el escenario desde el que partimos para realizar la evaluación económica. Como se ha expresado anteriormente, la población objeto de este análisis son pacientes adultos con cardiopatía isquémica e implante de DES por alguna de las siguientes indicaciones de riesgo: degeneración de injerto previo de safena, lesión en tronco coronario izquierdo (TCI), oclusión total crónica y reestenosis *intrastent*.

Los resultados de costes se han expresado en euros a precios del año 2005, y en QALY los correspondientes a efectividad. Los resultados de coste-efectividad se presentan en cote incremental, QALY incrementales y el ratio coste-efectividad incremental (en inglés, *Incremental Cost Effectiveness Ratio* –ICER–). Este ratio indica el coste incremental por año de vida ajustado por calidad ganado al sustituir la práctica actual por la alternativa evaluada en el modelo.

La perspectiva que se ha utilizado en el análisis es la del sistema sanitario público de la Comunidad de Madrid.

El horizonte temporal de esta simulación es de cinco años y los ciclos en este modelo tienen una duración anual. En economía existe un concepto general en el que los individuos prefieren asumir costes en el futuro en lugar de hacerlo en el presente, y viceversa con los beneficios. Es por ello que en evaluación económica es común “descontar” los valores correspondientes al futuro. En este trabajo se han descontado tanto costes como utilidades al 3% anual (que es la tasa recomendada por la literatura en nuestro caso)<sup>56</sup>.

Los parámetros utilizados para el caso base son los expuestos en los distintos apartados de Probabilidades de transición, Costes y Utilidades.

## Análisis de sensibilidad

En todas las evaluaciones económicas existe incertidumbre. Esta incertidumbre tiene distintas fuentes y se da a lo largo de toda la evaluación<sup>57</sup>. Para hacer frente a la incertidumbre se ha optado por un análisis de sensibilidad univariante en todas las variables incluidas en el modelo, con el fin de detectar aquellas variables que produzcan cambios significativos en los resultados del análisis, tales como cambio de dominancia o variaciones del ICER. Sobre los costes se plantea una variación sobre el coste del tratamiento antiagregante y sobre el coste del DES. Respecto a las probabilidades de transición, el análisis de sensibilidad se ha realizado disminuyendo y aumentando las probabilidades de muerte y de revascularización en ambas alternativas. En relación con las utilidades se realiza una variación sobre la utilidad perdida por estar en período asintomático.



# Resultados

## Revisión de la literatura

Se han encontrado en total 82 documentos potencialmente relevantes, varias revisiones sistemáticas, evaluaciones económicas de ensayos clínicos e informes de evaluación de tecnologías sanitarias. Todas las publicaciones fueron examinadas para encontrar la evidencia disponible sobre eficacia y evaluación económica del uso de DES y BMS en las indicaciones de riesgo descritas en los objetivos. Se identificaron ocho estudios como “relevantes”<sup>58-65</sup> (Anexo I).

Se han publicado estudios económicos del *stent* recubierto de fármaco, pero con modelos de análisis de decisión teóricos<sup>54</sup> y datos obtenidos de ensayos clínicos en los que los pacientes han sido seguidos utilizando pruebas angiográficas<sup>66</sup>, procedimiento que difiere del seguimiento clínico convencional en la práctica clínica en España.

Tres de los estudios identificados<sup>58,60,64</sup> utilizaron un análisis coste-utilidad, obteniendo un ICER de 96.523 \$, 27.540 \$ y 58.721 \$ respectivamente. Los restantes estudios son análisis coste-efectividad. En ambos casos se comparan los *stents* recubiertos frente a los *stents* convencionales; sin embargo, en los estudios de Bagust<sup>59</sup>, AETMIS<sup>58</sup>, Kaiser<sup>62</sup> y Mittmann<sup>63</sup> se utiliza el *stent* recubierto de paclitaxel junto con el de sirolimus, mientras que en los restantes estudios sólo se utiliza para la comparación éste último. Kaiser<sup>62</sup> incluye, así mismo, los BMS de tercera generación en su estudio. Los estudios se han llevado a cabo en Reino Unido<sup>59</sup>, Estados Unidos<sup>60,61</sup>, Canadá<sup>58,63,64</sup>, Suiza<sup>62</sup> y Holanda<sup>65</sup>.

En todos los estudios se han utilizado modelos económicos: el estudio Shirve<sup>64</sup> ha utilizado un modelo de Markov con ciclos de seis meses, y con un horizonte temporal de toda la vida del paciente. Cohen<sup>60</sup> incluye una regresión logística y un análisis prospectivo, utilizando los resultados del estudio SIRIUS<sup>32</sup>. Van Hout<sup>65</sup> utiliza los resultados del estudio RAVEL<sup>12</sup> utilizando un *bootstrapping* en su modelo. El resto de estudios utilizaron modelos de decisión analíticos. En todos los estudios se utilizó la perspectiva del proveedor de servicios sanitarios excepto en el de Mittmann<sup>63</sup>, que utilizó una perspectiva hospitalaria.

## Evaluación económica

En nuestro análisis, la opción de utilizar *stent* recubierto para el caso base es dominante sobre la alternativa de utilización de *stent* convencional, ya que la primera es menos costosa (-1.468,8 € de coste incremental), y además proporciona mejores efectos (0,0479 QALY) que la opción BMS (tabla 6).

**Tabla 6. Coste-efectividad del DES frente a BMS: resultados del modelo de decisión**

Estrategia	Costes	Coste incremental	QALY	QALY incremental	C/E
BMS	9.555 €	1.468,8 €	3,3650		Dominada
DES	8.086,3 €		3,4128	0,0479	Dominante

BMS: *Stent* convencional. DES: *Stent* recubierto de fármaco.

Tal y como se presenta en la tabla 7, al final del primer ciclo la probabilidad de ser resvascularizado en la alternativa BMS es casi cuatro veces superior a la de la alternativa DES (3,3910 frente a 0,1029), y a pesar de que esta probabilidad va disminuyendo hasta el quinto ciclo en la alternativa BMS y aumentando en los tres ciclos siguientes en el DES, no llegan a compensarse. Este hecho va en consonancia con la idea generalizada de que la tasa de revascularización en el *stent* recubierto aumenta a partir del segundo año, aunque en situaciones de riesgo no aumenta tanto como para compensar el número de revascularizaciones ocurridas en el primer año en el BMS.

En la tabla 7 podemos observar también cómo los costes experimentan una subida porcentualmente elevada (14% aproximadamente. Coste del primer ciclo: 1.071 €) tras el primer ciclo en la alternativa BMS, frente a una ligera subida en la rama DES (7% aproximadamente; coste del primer ciclo: 498 €) debido precisamente al elevado número de revascularizaciones. Por el lado de la utilidad, se observa que ésta experimenta unos cambios muy ligeros en ambas alternativas, lo que indica que la ventaja del DES en cuanto a la utilidad no es elevada.

<b>Tabla 7. Informe del modelo de Markov</b>							
Ciclo	Coste por ciclo	Efectos por ciclo	Coste acumulado	Efectos acumulados	P (Éxito)	P (Muerte)	P (Revascularización)
<b>BMS</b>							
0	7.463,53	0,7973	7.463,53	0,7973	1,0000	0,0000	0,0000
1	1.071,00	0,7224	8.534,54	1,5197	0,5134	0,0956	0,3910
2	531,67	0,6595	9.066,21	2,1792	0,4500	0,1627	0,3873
3	297,08	0,6125	9.363,29	2,7917	0,4324	0,2047	0,3629
4	191,76	0,5733	9.555,05	3,3650	0,5846	0,2359	0,1795
5	0,00	0,0000	9.555,05	3,3650	0,6425	0,2618	0,0957
<b>DES</b>							
0	7.151,13	0,8038	7.151,13	0,8038	1,0000	0,0000	0,0000
1	498,32	0,7265	7.649,44	1,5303	0,7992	0,0979	0,1029
2	185,37	0,6688	7.834,82	2,1991	0,6966	0,1581	0,1452
3	137,34	0,6260	7.972,16	2,8251	0,6678	0,1905	0,1417
4	114,12	0,5878	8.086,28	3,4128	0,7088	0,2179	0,0732
5	0,00	0,0000	8.086,28	3,4128	0,7215	0,2430	0,0355
P (x) = Probabilidad de estar en el estado X. BMS: <i>Stent</i> convencional. DES: <i>Stent</i> recubierto de fármaco. Costes en euros. Efectos en QALY.							

## Análisis de sensibilidad

### Costes

Para hacer frente a la incertidumbre se ha optado por un análisis de sensibilidad univariante por todos los costes, no encontrando variación en la dirección de los resultados ni por los costes del tratamiento antiagregante (ni clopidogrel ni ácido acetil salicílico-ASA), ni por el coste del *stent* recubierto, ni por el coste del *stent* convencional que, aunque cuando éste tiene el coste de 0 €, la opción BMS deja de ser dominada al ser la opción con menor coste (ICER de 2.762,96 €/Q a favor de la opción DES).

El único cambio relativo a los costes lo encontramos cuando hacemos el análisis de sensibilidad por el precio de la angioplastia (ACTP). Cuando ésta tiene un coste de 0 €, la opción DES es más coste-efectiva que un ICER de 15.944,30 €/Q, y cuando el precio de la ACTP llega a unos 1.465 €, la opción

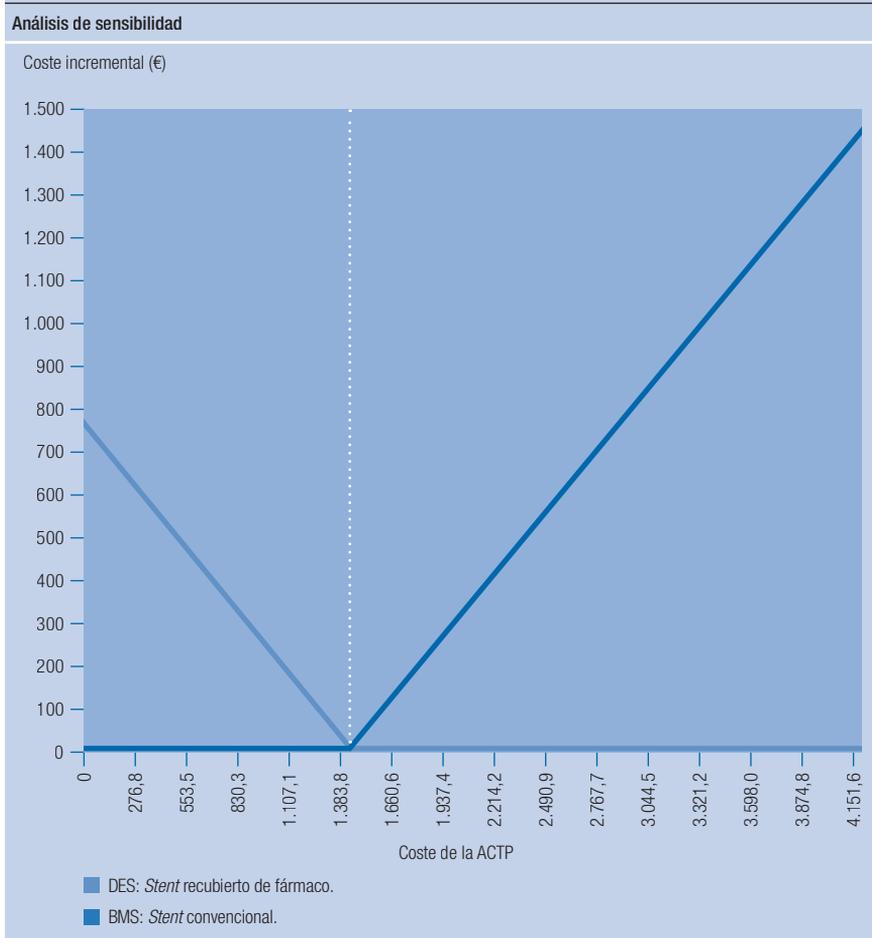
DES comienza a ser dominante (gráfico 3). Existen variaciones de los resultados al realizar el análisis de sensibilidad en función del tiempo de tratamiento con clopidogrel (tabla 8). Si alargamos el tiempo de tratamiento con clopidogrel, la opción BMS deja de ser dominada en pacientes que continúan con clopidogrel más de dos años, y la opción DES es más coste-efectiva pero con un ICER que, a partir de los 42,3 meses, se eleva a más de 25.000 €/Q, hasta llegar a un ICER de 50.000 €/Q para pacientes que continúen con el tratamiento durante los cinco años del horizonte temporal del modelo.

**Tabla 8. Análisis de sensibilidad de la variable “tiempo de clopidogrel”. Resultado el caso base**

Tiempo de tratamiento con clopidogrel	Alternativa	€	Coste incremental (€)	QALY	Efecto incremental (QALY)	€/QALY	ICER
6	DES	8.086,28		3,413		2.369,37	
	BMS	9.555,05		3,365		2.839,57	(Dominada)
11,4	DES	8.473,37		3,413		2.482,79	
	BMS	9.555,05		3,365		2.839,57	(Dominada)
16,8	DES	8.860,46		3,413		2.596,21	
	BMS	9.555,05		3,365		2.839,57	(Dominada)
22,2	DES	9.247,55		3,413		2.709,63	
	BMS	9.555,05		3,365		2.839,57	(Dominada)
27,6	BMS	9.555,05		3,365		2.839,57	
	DES	9.634,64	79,60	3,413	0,048	2.823,05	1.662,07 €/Q
33	BMS	9.555,05		3,365		2.839,57	
	DES	10.021,73	466,69	3,413	0,048	2.936,47	9.745,02 €/Q
38,4	BMS	9.555,05		3,365		2.839,57	
	DES	10.408,82	853,78	3,413	0,048	3.049,89	17.827,96 €/Q
43,8	BMS	9.555,05		3,365		2.839,57	
	DES	10.795,91	1.240,87	3,413	0,048	3.163,32	25.910,90 €/Q
49,2	BMS	9.555,05		3,365		2.839,57	
	DES	11.183,00	1.627,96	3,413	0,048	3.276,74	33.993,85 €/Q
54,6	BMS	9.555,05		3,365		2.839,57	
	DES	11.570,09	2.015,04	3,413	0,048	3.390,16	42.076,79 €/Q
60	BMS	9.555,05		3,365		2.839,57	
	DES	11.957,18	2.402,13	3,413	0,048	3.503,58	50.159,74 €/Q

BMS: *Stent* convencional. DES: *Stent* recubierto de fármaco.

**Figura 3. Análisis de sensibilidad por el coste de la ACTP**



## Probabilidades

Se ha utilizado el análisis de sensibilidad para observar el comportamiento del modelo variando la tasa de descuento; no se encuentran cambios de dirección.

Al disminuir la probabilidad de muerte en el brazo BMS, la opción BMS es coste-efectiva desde un ICER de 7.756,19 €/Q, con un 50% de reducción de la probabilidad de muerte hasta un ICER de 75.018,73 €/Q, con un 15% de reducción; a partir del 10% de reducción la opción BMS vuelve a ser dominada.

De la misma manera, al variar la probabilidad de ser revascularizado, la opción DES es dominada por la opción BMS cuando disminuimos un 50% la probabilidad, pasando a ser la opción BMS coste-efectiva a un ICER de 128.060,17 €/Q, y llegando a estar dominada la opción BMS a partir de una reducción del 35% hasta el valor real.

Se ha realizado un análisis de sensibilidad sobre el riesgo relativo calculado para la probabilidad de muerte en la rama BMS desde un 50% menos a un 50% más de su valor. Los valores se presentan en la tabla 9. En esta tabla se ve que, con una reducción del 10% en el RR, la opción BMS pasa a ser la más coste-efectiva con un ICER de 32.967 €/Q, disminuyendo éste hasta ser una opción dominante la alternativa BMS cuando la reducción del riesgo relativo es del 30%. Por otro lado, la opción DES pasa a ser dominante entre el 10% de reducción y el valor real del caso base.

### **Utilidades**

En el caso de las utilidades, variando un 50% por encima y por debajo la utilidad perdida por estar en un período sintomático y por estar revascularizado, no cambia la dominancia de la opción DES sobre la opción BMS.

# Discusión

A la vista de estos resultados, la opción de utilizar *stents* recubiertos en indicaciones de riesgo se muestra como la más coste-efectiva, siendo una alternativa dominante. Sin embargo, en el modelo económico utilizado para esta evaluación el coste de ACTP puede hacer que la opción BMS deje de ser dominada, aunque no llegue a ser una opción coste-efectiva. El tiempo que permanece un paciente con el tratamiento antiagregante del clopidogrel es una variable que tiene una influencia relevante, produciendo un cambio de dirección que nos deja ver que la utilización de *stent* recubierto con un tratamiento muy prolongado de clopidogrel no confiere la ventaja coste-efectiva a esta opción.

El método utilizado para obtener las probabilidades de transición en la opción BMS difiere del estudio de Stone<sup>52</sup>, ya que está realizado sobre pacientes con DES por alguna indicación general y no con indicaciones de riesgo, asumiendo por nuestra parte que la diferencia de riesgos entre el total de pacientes con DES con indicaciones generales se mantiene entre los pacientes con indicación de riesgo. Este hecho constituye una limitación de este trabajo.

Otra limitación del estudio es no tener suficientes datos de pacientes con seguimiento a cinco años, por lo que se han utilizado las mismas probabilidades de transición a partir del segundo ciclo; sin embargo, esta asunción es coherente con los datos del estudio de Stone<sup>52</sup>, en cuyas curvas de supervivencia y de tiempo hasta el evento se aprecia una “meseta” en ambas alternativas (BMS y DES), existiendo gran paralelismo.

Teniendo en cuenta las pequeñas diferencias en los efectos de los resultados, un análisis de sensibilidad conjunto de todas las variables podría ofrecer un escenario más realista para el uso del DES. Este análisis conjunto podría ser, mediante una técnica probabilística, que ofreciera variaciones conjuntas al aportar mayor exhaustividad que el análisis univariante.

Los resultados de este estudio coinciden en parte con los presentados en la última revisión sistemática publicada por el NHS británico<sup>68</sup>, ya que en este estudio publicado concluyen que el DES es coste-efectivo en determinados grupos de pacientes con alto riesgo de ser reintervenidos (o de pacientes que no son intervenidos con urgencia y presentan los dos factores de riesgo definidos para este grupo). Sin embargo, en su análisis de sensibilidad el grupo de pacientes en los que es coste-efectiva la alternativa DES se amplía con la variación del precio del dispositivo, lo que no ocurre en nuestro caso. La explicación quizá se encuentre en la unión de la dominancia

que ejerce el DES sobre el BMS y las indicaciones de riesgo que tienen los pacientes.

Al igual que el informe del NICE, la variación del tiempo en lista de espera, expresado como tiempo sintomático en nuestro modelo, no varía la dirección de los resultados.

En el estudio de Shrive<sup>64</sup> se utiliza un modelo de Markov que ofrece resultados en el mismo sentido. Encontrando coste-efectiva la opción de utilizar el DES en pacientes con riesgo elevado de revascularización (grupos de edad avanzada y diabéticos), pero teniendo también en cuenta el número medio de *stents* implantados como medida de variación de los costes. Esto constituye una limitación de nuestro estudio, ya que no se ha tenido en cuenta este dato para la elaboración de esta evaluación económica.

Sería necesario realizar estudios a largo plazo sobre la efectividad de los *stents* recubiertos, principalmente en las indicaciones en las que se utilizan actualmente como pacientes de alto riesgo y/o pacientes en los que se implantan STF por indicaciones no incluidas en la ficha técnica.

# Conclusiones

Los resultados obtenidos al aplicar el modelo de Markov reflejan que la utilización de *stent* recubierto en pacientes con las indicaciones de riesgo de degeneración de injerto previo de safena, lesión en TCI (tronco coronario izquierdo), oclusión total crónica y reestenosis *intrastent* es coste-efectiva si se mantiene la pauta de tratamiento antiagregante hasta los seis meses en nuestro contexto.

Los datos obtenidos en este estudio indican que con probabilidades de revascularización diferentes, como pueden ser las que encontramos en pacientes fuera de las indicaciones de riesgo, la opción DES puede dejar de ser coste-efectiva. Con este dato sería necesario realizar estudios a largo plazo sobre la efectividad de los *stents* recubiertos en todas las indicaciones en las que se utiliza actualmente. Los estudios revisados (Anexo I), coinciden en que las indicaciones en las que el DES es coste-efectivo están ligadas al riesgo de ser las que mayor probabilidad tienen de sufrir reestenosis. Se debería profundizar igualmente en la influencia del número de dispositivos que se implantan por paciente, ya que hay estudios que encuentran una relación entre este dato y el posible cambio de dirección de los estudios económicos<sup>68,69</sup>.

Las variables referentes al tiempo de tratamiento antiagregante y el número medio de *stents* por paciente pueden ofrecer escenarios diferentes para el uso apropiado del DES en indicaciones con tasas altas de reestenosis.

# Anexo I

## Estudios relevantes

Estudio	Modelo	Perspectiva	Revascularización y supuestos
AETMS <sup>58</sup> , 2004	Modelo analítico de decisión. Análisis coste-utilidad.	Proveedor de salud	Asume 1,7 <i>stents</i> por intervención ACTP.
Bagust <sup>59</sup> , 2005	Modelo analítico de decisión. Análisis coste-utilidad.	Proveedor de salud	Los beneficios del DES condicionado a la reducción de anginas y a la necesidad de revascularizaciones repetidas.
Cohen <sup>60</sup> , 2004	Análisis prospectivo de los resultados del estudio SIRIUS. Análisis coste-efectividad y coste-utilidad.	Proveedor de salud	No se especifica nada en el estudio.
Greenberg <sup>61</sup> , 2004	Modelo analítico de decisión. Análisis coste-efectividad.	Proveedor de salud	TVR para el BMS: 1,4%. Reducción de un 80% de TVR con el DES. Utilización de 1,3 <i>stents</i> de media por intervención.

Estudio	Modelo	Perspectiva	Revascularización y supuestos
Kaiser <sup>62</sup> , 2005	Modelo analítico de decisión. Análisis coste-efectividad.	Proveedor de salud	No se especifica nada en el estudio.
Mittmann <sup>63</sup> , 2005	Modelo analítico de decisión. Análisis coste-efectividad.	Hospitalaria y sistema sanitario de la Provincia de Ontario	Se utilizaron una media de 1,5 <i>stents</i> por intervención en ambas alternativas. No se objetivan diferencias entre las alternativas DES y BMS en cuanto a la redistribución de recursos; así mismo, tampoco se aprecia incremento en del gasto producido por los pacientes ambulatorios. La trombosis <i>intrastent</i> siempre origina IAM y tiene la misma tasa para DES que para BMS.
Shrive <sup>64</sup> , 2005	Modelo de Markov con ciclos de seis meses y horizonte de toda la vida del individuo. Análisis coste-utilidad.	Proveedor de salud	Se asume que el 49,5% de los cateterismos repetidos (con ACTP o <i>by-pass</i> ), después de la ACTP inicial con BMS, se habrían evitado si se hubiera implantado un DES en vez de un BMS. Se asume una media de 1,4 <i>stents</i> por intervención. Después de un año, la calidad de vida se asume como igual en todos los estados de salud.
Van Hout <sup>65</sup> , 2005	Modelo económico partiendo de los resultados del estudio RAVEL. Análisis coste-efectividad.	Proveedor de salud	No se especifica nada en el estudio.

DES: *Stent* recubierto de fármaco. BMS: *Stent* convencional. ACTP: Angioplastia coronaria transluminal percutánea.  
MACE: Evento cardíaco adverso mayor.

Resultados en coste-efectividad	Conclusión
23.067 \$ por revascularización evitada en pacientes de alto riesgo. Coste por QALY ganado: 96.523 \$.	Al coste actual de los DES, hay muy poca evidencia para justificar el gran uso del DES. Una marcada caída en los precios del DES o bien una buena identificación de los pacientes de alto riesgo puede alterar los resultados en la perspectiva canadiense.
El autor no ofrece ningún resultado ya que considera que los subgrupos son demasiado diferentes para combinarlos.	El DES es solamente coste-efectivo en el grupo de pacientes que tiene un alto riesgo de necesitar revascularizaciones en Gran Bretaña.
ICER por cada revascularización evitada: 1.650 \$. ICER por QALY: 27.540 \$.	El DES es coste-efectivo para los pacientes con alto riesgo de reestenosis en el marco estadounidense.
ICER de 7.000 \$ por cada revascularización evitada.	El DES es coste-efectivo para la mayoría de los pacientes y produce ahorros en pacientes de alto riesgo en Estados Unidos.

Resultados en coste-efectividad	Conclusión
Se calcula en 17.060 € el coste de evitar un MACE.	El DES no es coste-efectivo para todos los pacientes, sólo para los de alto riesgo.
Para la perspectiva del hospital, el ICER para evitar una revascularización de lesión diana (TLR) se mueve en el intervalo de 12.527 \$ y 29.048 \$ (dólares canadienses). Para la perspectiva de la provincia de Ontario, el ICER se mueve entre 11.133 \$ y 27.687 \$ (dólares canadienses).	Al precio actual del DES, éste es más coste-efectivo en los pacientes de mayor riesgo. Con un precio inferior o utilizando solamente los DES en pacientes de riesgo, esta alternativa sería más asequible para hospitales y provincias. En Canadá.
ICER: 58.721 \$ canadienses por QALY.	El DES es más coste-efectivo para pacientes de alto riesgo de reestenosis o muerte tras una revascularización. En Canadá.
Coste por la supervivencia libre de MACE 234 €, incluyendo seguimiento angiográfico y 1.495 €, excluyéndolo.	La alternativa DES es coste-efectiva en el tratamiento de lesiones nativas simples <i>de novo</i> en Holanda.

ICER: Ratio incremental coste-efectividad. TVR: Revascularización de vaso diana. TLR: Revascularización de lesión diana.



# Bibliografía

1. Maier W, Windecker S, Lablanche JM, Muhlberger V, Wijns W, Meier B. The European registry of cardiac catheter interventions 1996. *Eur Heart J* 2001;22(5):373-77.
2. Marrugat J, Elosua R, Marti H. [Epidemiology of ischaemic heart disease in Spain: estimation of the number of cases and trends from 1997 to 2005]. *Rev.Esp.Cardiol.* 2002;55(4):337-46.
3. Hernández JM, Goicolea J, Durán 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):1173-84.
4. Serruys PW, de JP, Kiemeneij F et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N.Engl.J.Med.* 1994;331(8):489-95.
5. Fischman DL, Leon MB, Baim DS et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N.Engl.J Med* 1994;331(8):496-501.
6. Rankin JM, Spinelli JJ, Carere RG et al. Improved clinical outcome after widespread use of coronary-artery stenting in Canada. *N.Engl.J Med* 1999;341(26):1957-65.
7. Beyar R, Roguin A. The sirolimus coated stent: will the Achilles heel of interventional cardiology finally be cured? *Eur Heart J* 2001;22(22):2054-57.
8. Fattori R, Piva T. Drug-eluting stents in vascular intervention. *Lancet* 2003;361(9353):247-49.
9. Marx SO, Marks AR. Bench to bedside: the development of rapamycin and its application to stent restenosis. *Circulation* 2001;104(8):852-55.
10. Poon M, Badimon JJ, Fuster V. Overcoming restenosis with sirolimus: from alphabet soup to clinical reality. *Lancet* 2002;359(9306):619-22.
11. Serruys PW. ARTS I – the rapamycin eluting stent; ARTS II – the rosy prophecy. *Eur Heart J* 2002;23(10):757-59.
12. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N.Engl.J Med* 2002;346(23):1773-80.

13. Roiron C, Sánchez P, Bouzamondo A, Lechat P, Montalescot G. Drug eluting stents: an updated meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2006;92(5):641-49.
14. Leon MB, Stone GW. Crossfire: trials, tribulations, current trend and future directions. 2006.
15. Eisenberg MJ. Drug-eluting stents: some bare facts. *Lancet* 2004; 364(9444):1466-67.
16. Nordmann AJ, Briel M, Bucher HC. Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs. bare metal stents in coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2006;27(23):2784-814.
17. Virmani R, Guagliumi G, Farb A et al. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? *Circulation* 2004;109(6):701-5.
18. Honda Y, Fitzgerald PJ. Stent thrombosis: an issue revisited in a changing world. *Circulation* 2003;108(1):2-5.
19. Tung R, Kaul S, Diamond GA, Shah PK. Narrative review: drug-eluting stents for the management of restenosis: a critical appraisal of the evidence. *Ann Intern. Med* 2006;144(12):913-19.
20. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006;48(12):2584-91.
21. Lima VC, Mattos LA, Caramori PR et al. Expert consensus (SBC/SBH-CI) on the use of drug-eluting stents: recommendations of the Brazilian society of interventional cardiology/ Brazilian society of cardiology for the Brazilian public single healthcare system. *Arq Bras. Cardiol.* 2006;87(4):e162-e167.
22. Beohar N, Davidson CJ, Kip KE et al. Outcomes and complications associated with off-label and untested use of drug-eluting stents. *JAMA* 2007;297(18):1992-2000.
23. Win HK, Caldera AE, Maresh K et al. Clinical outcomes and stent thrombosis following off-label use of drug-eluting stents. *JAMA* 2007;297(18):2001-9.
24. Hernández Antolin RA, Fernández-Vázquez F, Moreu BJ, Lopez PR. [Interventional cardiology 2006]. *Rev. Esp. Cardiol.* 2007;60 Suppl 1:19-32.
25. Ruiz-Nodar JM, Frutos A, Carrillo P et al. [Use of sirolimus-eluting stents in complex lesions: clinical and angiographic follow-up]. *Rev. Esp. Cardiol.* 2004;57(2):123-29.
26. Marzocchi A, Piovacari G, Manari A et al. Comparison of effectiveness of sirolimus-eluting stents versus bare metal stents for percutaneous co-

- ronary intervention in patients at high risk for coronary restenosis or clinical adverse events. *Am.J.Cardiol.* 2005;95(12):1409-14.
27. Grilli R, Guastaroba P, Taroni F. Effect of hospital ownership status and payment structure on the adoption and use of drug-eluting stents for percutaneous coronary interventions. *CMAJ.* 2007;176(2):185-90.
  28. Stone GW, Ellis SG, Cannon L et al. Comparison of a polymer-based paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent in patients with complex coronary artery disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294(10):1215-23.
  29. Tsagalou E, Chieffo A, Iakovou I et al. Multiple overlapping drug-eluting stents to treat diffuse disease of the left anterior descending coronary artery. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2005;45(10):1570-1573.
  30. Ardissino D, Cavallini C, Bramucci E et al. Sirolimus-eluting vs uncoated stents for prevention of restenosis in small coronary arteries: a randomized trial. *JAMA* 2004;292(22):2727-34.
  31. Moreno R, Fernández C, Alfonso F et al. Coronary stenting versus balloon angioplasty in small vessels: a meta-analysis from 11 randomized studies. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2004;43(11):1964-72.
  32. Schampaert E, Cohen EA, Schluter M et al. The Canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS). *J.Am.Coll.Cardiol.* 2004;43(6):1110-1115.
  33. Colombo A, Moses JW, Morice MC et al. Randomized study to evaluate sirolimus-eluting stents implanted at coronary bifurcation lesions. *Circulation* 2004;109(10):1244-49.
  34. Ge L, Airoidi F, Iakovou I et al. Clinical and angiographic outcome after implantation of drug-eluting stents in bifurcation lesions with the crush stent technique: importance of final kissing balloon post-dilation. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2005;46(4):613-20.
  35. Sianos G, Vaina S, Hoye A, Serruys PW. Bifurcation stenting with drug eluting stents: illustration of the crush technique. *Catheter.Cardiovasc. Interv.* 2006;67(6):839-45.
  36. Buellesfeld L, Gerckens U, Mueller R, Schmidt T, Grube E. Polymer-based paclitaxel-eluting stent for treatment of chronic total occlusions of native coronaries: results of a Taxus CTO registry. *Catheter.Cardiovasc. Interv.* 2005;66(2):173-77.
  37. Nakamura S, Muthusamy TS, Bae JH, Cahyadi YH, Udayachalerm W, Tresukosol D. Impact of sirolimus-eluting stent on the outcome of patients with chronic total occlusions. *Am.J.Cardiol.* 2005;95(2):161-66.
  38. Werner GS, Krack A, Schwarz G, Prochnau D, Betge S, Figulla HR. Prevention of lesion recurrence in chronic total coronary occlusions by paclitaxel-eluting stents. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2004;44(12):2301-6.

39. Lee MS, Kapoor N, Jamal F et al. Comparison of coronary artery bypass surgery with percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents for unprotected left main coronary artery disease. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2006;47(4):864-70.
40. Lee SH, Ko YG, Jang Y et al. Sirolimus- versus paclitaxel-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery stenosis. *Cardiology* 2005;104(4):181-85.
41. Valgimigli M, van Mieghem CA, Ong AT et al. Short- and long-term clinical outcome after drug-eluting stent implantation for the percutaneous treatment of left main coronary artery disease: insights from the Rapamycin-Eluting and Taxus Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital registries (RESEARCH and T-SEARCH). *Circulation* 2005;111(11):1383-89.
42. Kastrati A, Mehilli J, von BN et al. Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293(2):165-71.
43. Dibra A, Kastrati A, Mehilli J et al. Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients. *N.Engl.J.Med.* 2005;353(7):663-70.
44. Sabaté M, Jiménez-Quevedo P, Angiolillo DJ et al. Randomized comparison of sirolimus-eluting stent versus standard stent for percutaneous coronary revascularization in diabetic patients: the diabetes and sirolimus-eluting stent (DIABETES) trial. *Circulation* 2005;112(14):2175-83.
45. Cheneau E, Rha SW, Kuchulakanti PK et al. Impact of sirolimus-eluting stents on outcomes of patients treated for acute myocardial infarction by primary angioplasty. *Catheter.Cardiovasc.Interv.* 2005;65(4):469-72.
46. Costa M, Angiolillo DJ, Teirstein P et al. Sirolimus-eluting stents for treatment of complex bypass graft disease: insights from the SECURE registry. *J.Invasive.Cardiol.* 2005;17(8):396-98.
47. Ge L, Iakovou I, Sangiorgi GM et al. Treatment of saphenous vein graft lesions with drug-eluting stents: immediate and midterm outcome. *J.Am. Coll.Cardiol.* 2005;45(7):989-94.
48. Grines CL, Cox DA, Stone GW et al. Coronary angioplasty with or without stents implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N.Engl.J.Med.* 1999;341(26):1949-56.
49. Valgimigli M, Percoco G, Malagutti P et al. Tirofiban and sirolimus-eluting stent vs abciximab and bare-metal stents for acute myocardial infarction: a randomized trial. *JAMA* 2005;293(17):2109-17.

50. Rao C, Aziz O, Panesar SS et al. Cost effectiveness analysis of minimally invasive internal thoracic artery bypass versus percutaneous revascularisation for isolated lesions of the left anterior descending artery. *BMJ* 2007;334(7594):621.
51. Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C et al. Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry. *Circulation* 2006;113(24):2803-9.
52. Stone GW, Moses JW, Ellis SG et al. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N.Engl.J Med* 2007;356(10):998-1008.
53. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet* 1999;354(9193):1896-900.
54. Pinto JL and Barbieri M. Evaluación económica de stent con fármacos antiproliferativos en cardiopatías isquémicas. *Centre de recerca en economia i salut*. 2005.
55. Kattainen E, Sintonen H, Kettunen R, Merilainen P. Health-related quality of life of coronary artery bypass grafting and percutaneous transluminal coronary artery angioplasty patients: 1-year follow-up. *Int.J Technol.Assess.Health Care* 2005;21(2):172-79.
56. Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW. *Métodos para la evaluación económica de los programas de asistencia sanitaria*. Segunda Edición ed. Madrid: 2001.
57. Briggs A, Sculpher M, Claxton K. *Decision MOdelling for health Economic Evaluation*. Oxford University Press, 2006.
58. AETMIS. An economic analysis of drug eluting coronary stents. A Quebec perspective. 2004. Quebec, ARTEMIS.
59. Bagust A, Grayson AD, Palmer ND, Perry RA, Walley T. Cost effectiveness of drug eluting coronary artery stenting in a UK setting: cost-utility study. 2006;92(1):68-74.
60. Cohen DJ, Bakhai A, Shi C, X et al. Cost-effectiveness of sirolimus-eluting stents for treatment of complex coronary stenoses: results from the sirolimus-eluting balloon expandable stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions (SIRIUS) trial. 2004;110(5):508-14.
61. Greenberg D, Bakhai A, Cohen DJ. Can we afford to eliminate restenosis? Can we afford not to? *J.Am.Coll.Cardiol.* 2004;43(4):513-18.
62. Kaiser C, Brunner-La Rocca HP, Buser PT et al. Incremental cost-effectiveness of drug-eluting stents compared with a third-generation bare-metal stent in a real-world setting: randomised Basel Stent Kosten Effektivitats Trial (BASKET). *Lancet* 2005;366(9489):921-29.

63. Mittmann N, Brown A, Seung SJ et al. Economic evaluation of drug eluting stents. 2005;61.
64. Shrive FM, Manns BJ, Galbraith PD, Knudtson ML, Ghali WA. Economic evaluation of sirolimus-eluting stents. 2005;172(3):345-51.
65. Van Hout BA, Serruys PW, Lemos PA et al. One year cost effectiveness of sirolimus eluting stents compared with bare metal stents in the treatment of single native de novo coronary lesions: an analysis from the RAVEL trial. 2005;91(4):507-12.
66. Pinto IM, Sousa AG, Ishikama W et al. Late outcome of sirolimus-eluting stents: comparison of multidetector computed tomography with quantitative coronary angiography and intravascular ultrasound. *Arq Bras. Cardiol.* 2006;87(5):575-82.
67. Vaz VD, Abizaid AC, Abizaid AA et al. The usefulness of intracoronary ultrasound in the treatment decision-making of patients with ambiguous lesions in the left main coronary artery. *Arq Bras. Cardiol.* 2006;87(6):681-87.
68. Hill RA, Boland A, Dickson R et al. Drug-eluting stents: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol. Assess.* 2007;11(46):1-242.
69. Kuukasjarvi P, Rasanen P, Malmivaara A, Aronen P, Sintonen H. Economic evaluation of drug-eluting stents: a systematic literature review and model-based cost-utility analysis. *Int. J. Technol. Assess. Health Care* 2007;23(4):473-79.



P.V.P.: 6 euros



MINISTERIO  
DE SANIDAD  
Y CONSUMO



**Comunidad de Madrid**  
CONSEJERÍA DE SANIDAD

[www.msc.es](http://www.msc.es)  
[www.madrid.org/lainentralgo](http://www.madrid.org/lainentralgo)