

Original

## Evaluación económica e impacto presupuestario del *stent* recubierto Endeavor<sup>®</sup> en España

José Moreu<sup>a</sup>, Ángel Cequier<sup>b</sup>, Max Brosa<sup>c</sup>, José M. Rodríguez<sup>d</sup>, Carlos Crespo<sup>c,e,\*</sup>, José M. Hernández<sup>f</sup>, Nicolás Vázquez<sup>g</sup>, Felipe Fernández<sup>h</sup>, Juan M. Ruiz-Nodar<sup>i</sup> y Pascal Brasseur<sup>j</sup>

<sup>a</sup> Sección de Hemodinámica, Servicio de Cardiología, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España

<sup>b</sup> Sección de Hemodinámica, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona, España

<sup>c</sup> Oblikue Consulting, Barcelona, España

<sup>d</sup> Medtronic Ibérica, Economía de la Salud y Reembolso, Madrid, España

<sup>e</sup> Departamento de Estadística, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

<sup>f</sup> Sección de Hemodinámica, Servicio de Cardiología, Hospital Clínico de Málaga, España

<sup>g</sup> Sección de Hemodinámica, Servicio de Cardiología, Hospital Juan Canalejo, La Coruña, España

<sup>h</sup> Sección de Hemodinámica, Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario de León, España

<sup>i</sup> Sección de Hemodinámica, Servicio de Cardiología, Hospital General de Alicante, España

<sup>j</sup> Medtronic Europe, Health Economics & Reimbursement, Tolochenaz, Suiza

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

*Historia del artículo:*

Recibido el 26 de enero de 2009

Aceptado el 5 de mayo de 2009

On-line el 31 de julio de 2009

*Palabras clave:*

Stent

Análisis coste-efectividad

Impacto presupuestario

España

### RESUMEN

**Objetivo:** Endeavor<sup>®</sup> es un *stent* recubierto de fármaco (DES, *drug-eluting stent*) con resultados superiores a los *stents* metálicos (BMS, *bare metal stent*) y eficacia similar a los otros DES, en revascularización. El objetivo del estudio fue comparar los costes y beneficios de Endeavor<sup>®</sup>, otros DES, BMS y *bypass* coronario en España.

**Métodos:** Se construyó un modelo de Markov a cinco años que refleja el tratamiento de los pacientes con lesiones coronarias *de novo*. Las probabilidades se derivaron de revisiones sistemáticas y de los ensayos clínicos con Endeavor<sup>®</sup>. El uso de recursos y los costes se obtuvieron de datos locales y validados por expertos. Los resultados se expresaron como revascularizaciones evitadas, coste por acontecimientos adversos cardíacos mayores (MACE, *major adverse coronary event*) evitados y años de vida ajustados por calidad (AVAC) ganados.

**Resultados:** Endeavor<sup>®</sup> tuvo unos costes superiores al BMS; un coste por revascularización evitada con Endeavor<sup>®</sup> de 6851 € (1 año) y 10.831 € (5 años); un coste por MACE evitado de 7003 € y 11.322 €, respectivamente, y un coste por AVAC ganado de 132.877 €, 34.229 € y 10.505 € a 1, 2 y 5 años, respectivamente. El impacto presupuestario de la introducción progresiva de Endeavor<sup>®</sup> será prácticamente nulo, representando un 0,4% sobre el coste de las intervenciones coronarias percutáneas a los 5 años.

**Conclusiones:** En comparación con BMS y *bypass* coronario, el empleo de Endeavor<sup>®</sup> representa un uso eficiente de los recursos en pacientes coronarios, con razones de coste-efectividad por debajo del umbral de eficiencia definido para el Sistema Nacional de Salud español.

© 2009 SESPAS. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Economic evaluation and budget impact analysis of the Endeavor<sup>®</sup> drug-eluting stent in Spain

#### ABSTRACT

*Keywords:*

Stent

Cost-effectiveness analysis

Budget impact

Spain

**Objectives:** Endeavor<sup>®</sup> is a drug-eluting stent (DES) with superior results to the bare metal stent (BMS) and similar efficacy to other DES in terms of revascularization. The aim of this study was to assess the costs and benefits of Endeavor<sup>®</sup>, other DES, BMS and coronary artery bypass grafts (CABG) in Spain.

**Methods:** A Markov model with a 5-year time was used to reflect the management of patients with *de novo* coronary artery lesions in Spain. Model probabilities were derived from systematic reviews and randomized controlled trials of Endeavor<sup>®</sup>. Health resources and costs were obtained from local data and were validated by experts. Effectiveness was measured as the number of revascularizations avoided, the major adverse coronary events (MACE) avoided and the quality adjusted life-years (QALYs) gained.

**Results:** Endeavor<sup>®</sup> had higher total costs than the BMS. The cost per revascularization avoided with Endeavor<sup>®</sup> was 6,851 € (at 1 year) and 10,831 € (at 5 years). In terms of cost per MACE avoided with Endeavor<sup>®</sup>, the results were 7,003 € and 11,322 €, respectively, and in terms of costs of QALY gained were 132,877 €, 34,229 € and 10,505 € at 1, 2, and 5 years, respectively. The budget impact of the progressive introduction of Endeavor<sup>®</sup> would be practically null, representing 0.4% of the total cost of percutaneous coronary interventions at 5 years.

**Conclusions:** The use of the Endeavor<sup>®</sup> stent compared with BMS and CABG represents efficient resource use in patients with coronary artery disease, with cost-effectiveness results below the threshold of efficiency defined in Spain.

© 2009 SESPAS. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carlos.crespo@oblikue.com (C. Crespo).

## Introducción

Las enfermedades isquémicas del corazón son una de las principales causas de pérdida de años de vida ajustados por calidad (AVAC) (aproximadamente el 10% de la discapacidad)<sup>1</sup>, y además producen el 18% del gasto sanitario español, muy por delante de las enfermedades del aparato respiratorio (13%) y de los signos y síntomas mal definidos (9%)<sup>2</sup>. Su coste sanitario directo en España es de aproximadamente 727 millones de euros, con la mitad de este coste asociado a las hospitalizaciones, el 43% a su seguimiento y sólo el 6% a los costes farmacológicos<sup>3</sup>.

En la actualidad existen diversas opciones terapéuticas para la enfermedad isquémica coronaria que tratan de incidir en los factores de riesgo modificables y de revascularización miocárdica. Sin embargo, hasta la aparición, en la década de 1990, de los *stent* metálicos sin recubrir (BMS, *bare metal stent*), no se pudo prácticamente suprimir las complicaciones precoces ni reducir a la mitad la incidencia de reestenosis. Asimismo, los avances tecnológicos de los últimos años y la utilización racional de los fármacos antiagregantes han reducido considerablemente las complicaciones y los fallos terapéuticos a largo plazo de esta intervención<sup>4</sup>. No obstante, la reestenosis representa una complicación no resuelta por completo, y el reto actual es la reducción de la tasa de revascularización y de los eventos cardiovasculares mayores (MACE, *major adverse coronary event*) que incluyen la muerte, el infarto de miocardio y la cirugía urgente de *bypass* cardíaco<sup>5</sup>.

Los *stents* recubiertos de fármacos antiproliferativos (DES, *drug eluting stent*) han demostrado su eficacia en la reducción de la reestenosis<sup>4</sup>, sobre todo en pacientes con alto riesgo. En este sentido, Endeavor<sup>®</sup> es un *stent* coronario fabricado con una aleación de cobalto, recubierto con un agente farmacológico, zotarolimus (ABT-578), que se libera para reducir la reestenosis. Ha demostrado su efectividad y seguridad (Endeavor I)<sup>6</sup>, y sus beneficios adicionales respecto a los BMS (Endeavor II)<sup>7</sup> y a otros *stents* liberadores de fármaco (Endeavor III-IV)<sup>8,9</sup>. Así, Endeavor<sup>®</sup> ha demostrado reducir la tasa de revascularización y la incidencia de MACE respecto a los BMS<sup>10</sup>, y tener una eficacia similar a los otros DES en términos de revascularizaciones, con una incidencia de trombosis tardía equivalente a los BMS, aunque con un coste más elevado que éstos. El presente estudio se propone analizar el coste-efectividad y el coste-utilidad incremental del *stent* recubierto Endeavor<sup>®</sup> comparado con los otros DES, los BMS y la cirugía de *bypass* arterial coronaria en pacientes con lesiones *de novo* de las arterias coronarias nativas en España. Adicionalmente se ha realizado un análisis del impacto presupuestario, ya que se ha convertido en un elemento necesario para la toma de decisiones.

## Métodos

### Sujetos del estudio

El análisis se refiere a pacientes con lesiones *de novo* de las arterias coronarias nativas sometidos a intervenciones coronarias percutáneas.

### Tipo de análisis

Se construyó un modelo de Markov con ciclos mensuales para integrar los datos de eficacia de cada una de las opciones comparadas (fig. 1)<sup>11</sup>. El uso de recursos y los costes de las intervenciones también se compararon con sus consecuencias a medio y largo plazo.

El análisis de coste-efectividad comparó Endeavor<sup>®</sup> con BMS, *bypass* arterial coronario y otros DES.

El modelo permitió calcular los costes por paciente asociados a cada opción y estimar el coste-efectividad incremental de Endeavor<sup>®</sup> frente las alternativas disponibles en España mediante la fórmula:

$$RCEI = \frac{\text{Costes}_{\text{Endeavor}} - \text{Costes}_{\text{comparador}}}{\text{Efectividad}_{\text{Endeavor}} - \text{Efectividad}_{\text{comparador}}}$$

En el análisis básico, la efectividad se midió utilizando el indicador combinado MACE, y por tanto los resultados del análisis se expresan en términos de coste por MACE evitado con Endeavor<sup>®</sup>. Para la elaboración del indicador MACE se contabilizaron por separado en el modelo de Markov la tasa de muerte, infarto agudo de miocardio (con y sin onda Q), cirugía de *bypass* cardíaca urgente o incidencia de revascularización, y se sumaron las tasas para cada ciclo del modelo. La cirugía de *bypass* cardíaca urgente está integrada en los otros indicadores, ya que aunque aparece en la definición clínica de MACE, los estudios aún no lo diferencian. Por otro lado, se calculó el coste por revascularización evitada con Endeavor<sup>®</sup>, que aunque está integrado dentro del indicador de MACE ha sido el indicador por excelencia hasta la aparición de éste, y al ser una de las justificaciones clínicas de la utilización de los DES<sup>5</sup>.

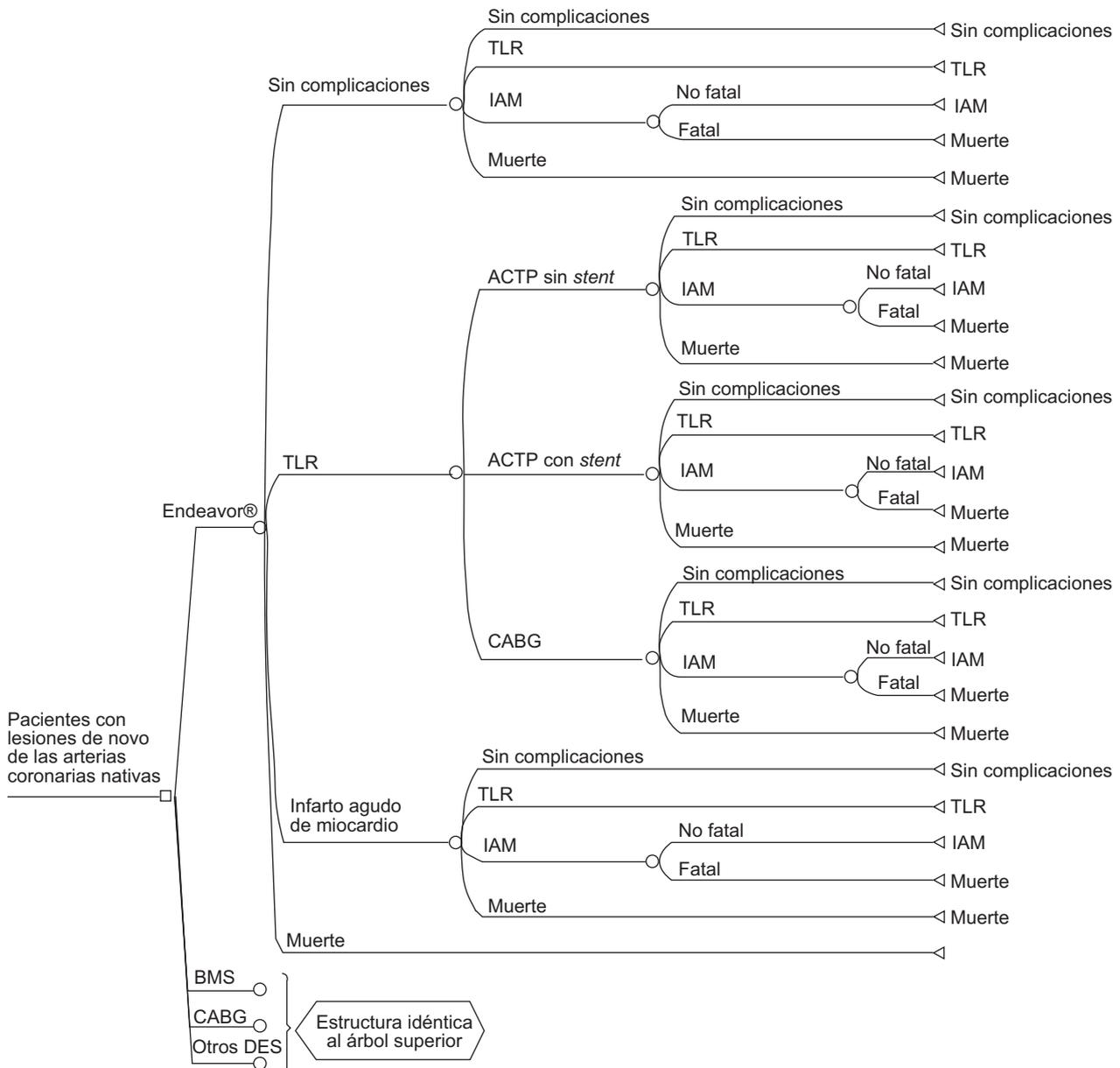
La extrapolación de los resultados a corto plazo de los ensayos clínicos aleatorizados hasta 5 años se modelizó utilizando los datos de una revisión Cochrane y del estudio ARTS a 5 años, junto con la combinación de valores de utilidad asociados a los estados de salud del modelo<sup>12,13</sup>. Esto permitió estimar los AVAC de cada opción, y por consiguiente el indicador de coste-utilidad, AVAC ganados con Endeavor<sup>®</sup>, respecto a cada comparador.

El análisis del impacto presupuestario se basó en la diferencia entre el coste de los pacientes tributarios de angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) en un escenario sin Endeavor<sup>®</sup> y el coste potencial de la introducción gradual de Endeavor<sup>®</sup> en esta población, utilizando el coste por paciente para cada opción. El estudio considera que la introducción de Endeavor<sup>®</sup> no generará una demanda imputable a la mayor difusión de Endeavor<sup>®</sup> en el mercado de DES, sino que habrá un efecto en la distribución interna de los distintos DES.

### Parámetros del modelo

La evaluación de Endeavor<sup>®</sup> frente a BMS se realizó tomando las tasas de eventos del estudio Endeavor II<sup>7</sup>. En la comparación de Endeavor<sup>®</sup> y *bypass* coronario, las probabilidades de Endeavor<sup>®</sup> se tomaron del análisis agregado de los ensayos de Endeavor<sup>®</sup>, y las probabilidades referentes al *bypass* coronario provienen de una revisión Cochrane<sup>12</sup> (tabla 1). Las probabilidades a 5 años se tomaron del estudio ARTS<sup>13</sup>, asignando las tasas de eventos de los BMS también a Endeavor<sup>®</sup> y otros DES, dado que no se disponía de datos a largo plazo de estas opciones. Las probabilidades de trombosis tardía para los BMS se obtuvieron de un metaanálisis reciente que incluía el seguimiento hasta 4 años de 18.023 pacientes<sup>14</sup>. Para Endeavor<sup>®</sup>, la probabilidad de trombosis tardía hasta los 3 años provino del estudio Endeavor II<sup>7,8</sup>, que lo comparaba con Driver<sup>®</sup>, y la probabilidad de trombosis tardía hasta los 5 años a partir de las tasas observadas para BMS en el reciente metaanálisis de Stettler et al<sup>14</sup>. La comparación de Endeavor<sup>®</sup> con otros DES se basó en los resultados del estudio Endeavor III-IV<sup>9,10</sup>.

El uso de recursos asociado a las distintas opciones y los costes unitarios se obtuvieron de datos locales<sup>15,16</sup> validados por expertos (tabla 2). Los valores de utilidad se obtuvieron de datos publicados<sup>17</sup> según la escala EuroQol-5D, donde la salud perfecta



**Figura 1.** Modelo de Harkov. ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; BMS: bare metal stent; DES: drug-eluting stent; CABG: cirugía de bypass arterial coronaria; IAM: infarto agudo de miocardio; TLR: tasa de lesiones de revascularización.

tiene una utilidad de 1 y la utilidad de la muerte es 0. El número de *stents* por procedimiento provenía del Registro de Actividad de la Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología del año 2005<sup>18</sup>.

El análisis se realizó desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (sólo se consideraron los costes médicos directos), con un horizonte temporal de 5 años. Todos los costes se expresaron en euros del año 2007, haciendo la conversión oportuna según el tipo de cambio del año de referencia y la tasa de inflación correspondiente, cuando los datos provenían de otros estudios. A los costes y resultados futuros se les aplicó un descuento anual del 3% siguiendo las últimas recomendaciones<sup>19</sup>.

Se consideró una única tasa para revascularización y MACE a 5 años para Endeavor<sup>®</sup>, lo que supone una estimación conservadora para Endeavor<sup>®</sup>. Asociado al uso de *stents* (BMS o DES) hay un riesgo de trombosis, y por tanto se prevé la administración de tratamiento antiagregante durante y después de la implantación del *stent*. La duración de este tratamiento en el modelo fue de 12 meses, aunque en los estudios de Endeavor<sup>®</sup> sólo fue de 3 meses.

La prolongación del tratamiento antiagregante deriva en un incremento de los costes farmacológicos.

En el análisis del impacto presupuestario se asumió que la evolución del mercado de *stents* es independiente de la disponibilidad o no de Endeavor<sup>®</sup>. Para la estimación del crecimiento de las diferentes opciones se ha aplicado linealmente la tendencia observada en el Registro de Actividad de la Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología<sup>18</sup>.

*Análisis de sensibilidad*

Para valorar la influencia de la incertidumbre de los parámetros en los resultados del estudio, y analizar la solidez de éstos, se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico mediante una simulación de Monte-Carlo de segundo orden, simulando 1000 veces el coste-utilidad de cada comparación. Para llevar a cabo el análisis de sensibilidad se seleccionaron unas distribuciones fijas,

**Tabla 1**  
Datos clínicos principales a los 9 meses, 1 año, 2 años, 3 años y 5 años

	9 meses	1 año	2 años	3 años	5 años
<b>Endeavor<sup>®</sup> frente a BMS<sup>7,8</sup></b>					
Resultados con Endeavor <sup>®</sup>					
Muerte	0,34%	0,75%	3,90%	5,20%	7,80%
Infarto agudo de miocardio	3,05%	3,40%	4,30%	5,30%	7,47%
Revascularización	5,08%	6,79%	9,60%	12,70%	19,09%
Trombosis	0,68%	0,80%	1,00%	1,20%	1,25%
Resultados con BMS					
Muerte	0,0%	0,37%	3,60%	5,28%	7,80%
Infarto agudo de miocardio	3,76%	3,70%	5,10%	6,04%	7,47%
Revascularización	16,54%	18,15%	19,60%	22,26%	30,33%
Trombosis <sup>14</sup>	1,05%	1,05%	1,15%	1,23%	1,25%
<b>Endeavor<sup>®</sup> frente a bypass</b>					
Resultados con Endeavor <sup>®</sup> <sup>7</sup>					
Muerte	0,77%	2,30%	3,70%	5,00%	7,80%
Infarto agudo de miocardio	2,62%	3,20%	4,20%	5,20%	7,47%
Revascularización	4,86%	5,50%	8,80%	11,90%	18,23%
Trombosis	0,31%	0,40%	0,50%	0,60%	1,25%
Resultados con bypass <sup>12,14</sup>					
Muerte	2,78%	2,8%	4,0%	4,6%	7,80%
Infarto agudo de miocardio	4,5%	4,6%	5,2%	5,7%	7,47%
Revascularización	3,74%	3,8%	4,9%	6,6%	8,76%
Trombosis	0,03%	0,03%	0,03%	0,03%	0,03%
Porcentaje de infartos agudos de miocardio fatales <sup>3</sup> : 27,1%.					

BMS: *bare metal stent*.

estimando los parámetros de cada distribución en función de los datos primarios recopilados<sup>11</sup>. Concretamente se utilizó una distribución log-normal para los costes, una distribución normal para el número de *stent* utilizados y los meses necesarios de tratamiento antiagregante, y una distribución beta para las probabilidades del modelo.

Los resultados del análisis de sensibilidad del modelo se expresaron mediante el plano de coste-efectividad, en el cual se representa en el eje de abscisas los AVAC incrementales y en el de ordenadas los costes incrementales de Endeavor<sup>®</sup> frente a los BMS. En el mismo plano se muestra una línea recta que indica la razón de coste-efectividad incremental asumible por los decisores españoles según la literatura<sup>20</sup>. Por otro lado, se representó la curva de aceptabilidad a pagar.

## Resultados

### Análisis de coste-efectividad y de coste-utilidad

#### 1) Endeavor<sup>®</sup> frente a BMS

Utilizando los datos básicos de los estudios comparativos directos, Endeavor<sup>®</sup> presentó unos costes totales superiores a los del BMS (767 €, 833 € y 925 € a 1, 2 y 5 años, respectivamente), reduciendo las tasas de revascularización entre un 11,2% y un 8,5% (a 1 y 5 años, respectivamente) y dando lugar a un coste por revascularización evitada de 6851 € (1 año) y 10.831 € (5 años). En términos de coste por MACE evitado con Endeavor<sup>®</sup>, los resultados fueron de 7003 € y 11.322 €, respectivamente. Y la menor incidencia de complicaciones con Endeavor<sup>®</sup> respecto a BMS se tradujo en una mejora de la supervivencia ajustada por calidad de los pacientes, que fue progresiva y fuertemente asociada al periodo de simulación del análisis, siendo prácticamente nula a 1 año (0,830 frente a 0,824 con Endeavor<sup>®</sup> y BMS, respectivamente) y alcanzando los 0,088 AVAC adicionales con Endeavor<sup>®</sup> en el análisis a 5 años (3,693 frente a 3,605). Este incremento de la ganancia en AVAC con el tiempo indica que los resultados del análisis de coste-utilidad tienen una relación

**Tabla 2**  
Usos de recursos, costes unitarios y valores de utilidad usados en el modelo

Parámetro	Valores	Referencia
<b>Coste del dispositivo</b>		
BMS	900 €	Datos internos de Medtronic
Endeavor <sup>®</sup>	1.550 €	
Otros DES	1.550 €	
<b>Procedimiento (incluyendo coste de hospitalización)</b>		
ACTP sin <i>stent</i>	4.799,17 €	e-salud 2007
Bypass coronario	11.186,38 €	
BMS	6.726,60 €	
Endeavor <sup>®</sup>	7.491,09 €	
Otros DES	7.668,09 €	
<b>Otros costes</b>		
Infarto agudo de miocardio primer año (mensual)	562,55 €	e-salud 2007
Infarto agudo de miocardio años sucesivos (mensual)	77,00 €	
Infarto agudo de miocardio fatal	3.625,76 €	
Revascularización tras <i>bypass</i>	5.118,53 €	
Revascularización tras <i>stent</i>	11.466,38 €	
Angiograma	771,55 €	
Tratamiento con clopidogrel (mensual)	59 €	CGCOF 2007
<b>Uso de recursos</b>		
Número de <i>stents</i>	1,62	SEC 2006
Repetición de procedimientos		
ACTP (principalmente con <i>stent</i> ) tras <i>bypass</i>	95%	Cochrane
ACTP (principalmente con <i>stent</i> ) tras ACTP	82,5%	Cochrane
Angiograma (seguimiento)		
Bypass coronario	8%	Opinión de expertos
BMS		
Endeavor <sup>®</sup>	12%	
Otros DES	12%	
Tratamiento mensual con clopidogrel (seguimiento)		
Bypass coronario	0	Opinión de expertos
BMS		
Endeavor <sup>®</sup>	1	
Otros DES	12	
<b>Utilidades</b>		
Evento	0,58	Registro CUA, 2007
Sin eventos		
Tras <i>bypass</i> coronario	0,85	
Tras ACTP	0,77	
Infarto agudo de miocardio	0,85	

BMS: *bare metal stent*; CGCOF: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; CUA: cost-utility analysis; DES: *drug-eluting stent*; ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; SEC: Sociedad Española de Cardiología.

estrecha con el horizonte temporal, con valores de coste por AVAC ganado de 132.877 €, 34.229 € y 10.505 € a 1, 2 y 5 años, respectivamente (tabla 3).

El análisis de sensibilidad probabilístico confirmó la clara relación de los resultados con el tiempo de seguimiento. A partir del segundo año, Endeavor<sup>®</sup> muestra un coste incremental por AVAC ganado por debajo de los 25.000 € (figs. 2 y 3). También se observó que al variar el coste del dispositivo BMS los resultados eran similares a los 5 años.

#### 2) Endeavor<sup>®</sup> frente a *bypass* coronario

La comparación de Endeavor<sup>®</sup> con el *bypass* coronario mostró que este *stent* es una opción menos costosa que la cirugía, con

**Tabla 3**  
Resultados principales (los costes aparecen en euros del año 2007)

	1 año			2 años			5 años <sup>a</sup>		
	Endeavor <sup>®</sup>	BMS	Diferencia	Endeavor <sup>®</sup>	BMS	Diferencia	Endeavor <sup>®</sup>	BMS	Diferencia
<b>Endeavor<sup>®</sup> frente a BMS</b>									
Coste	8.895 €	8.128 €	767 €	9.765 €	8.932 €	833 €	12.139 €	11.213 €	925 €
Revascularización	6,8%	18,2%	-11,4%	9,6%	19,6%	-10,0%	19,1%	30,3%	-11,23%
MACE	10,7%	21,7%	-11,0%	17,2%	27,1%	-10,0%	32,7%	40,9%	-8,2%
AVAC	0,830	0,824	0,006	1,610	1,585	0,024	3,693	3,605	0,088
Coste/revascularización evitada			6.752 €			8.330 €			8.237 €
Coste/MACE evitado			7.003 €			8.362 €			11.322 €
Coste/AVAC ganado			132.877 €			34.229 €			10.505 €
<b>Endeavor<sup>®</sup> frente a bypass</b>									
Coste	8.817 €	11.569 €	-2752 €	9.713 €	11.744 €	-2031 €	12.095 €	12.220 €	-125€
Revascularización	5,5%	3,8%	1,7%	8,8%	4,9%	3,9%	18,3%	8,8%	9,5%
MACE	10,8%	11,0%	-0,2%	16,1%	13,7%	2,4%	32%	27%	5,0%
AVAC	0,827	0,819	0,008	1,603	1,595	0,007	3,695	3,703	-0,008
Coste/revascularización evitada			161.882 €			52.077 €			1.316 €
Coste/MACE evitado			Dominante			85.534 €			2.492 €
Coste/AVAC ganado			Dominante			Dominante			16.156 €

AVAC: años de vida ajustados por calidad; BMS: *bare metal stent*; MACE: major adverse coronary event.

<sup>a</sup> Debido a que los resultados a largo plazo no son conocidos para estas comparaciones, se está asumiendo conservadoramente que no existen beneficios adicionales de Endeavor<sup>®</sup> respecto a los BMS más allá de los primeros años de seguimiento.

ahorros que decrecen a medida que se extiende el periodo de análisis. La menor incidencia de MACE, que se traduce en una ganancia en AVAC, permite apuntar que la opción del *bypass* coronario está casi dominada por la opción Endeavor<sup>®</sup>.

### 3) Endeavor<sup>®</sup> frente a otros DES

La comparación de Endeavor<sup>®</sup> con otros DES, debido a la equivalencia en términos de eficacia demostrada por ambas opciones en un ensayo clínico aleatorizado comparativo directo<sup>9,10</sup>, hace que la eficiencia de ambos dispositivos dependa esencialmente de su coste de adquisición (actualmente similar en España), y en el futuro de datos concluyentes sobre la tasa de trombosis tardías, cuya aparición tiene un papel fundamental en el pronóstico de los pacientes, aunque su incidencia y consecuencias (tanto clínicas como económicas) todavía se desconocen. Debido a esta virtual equivalencia en los parámetros de entrada del modelo, se ha obviado el análisis en esta comparación.

### Análisis del impacto presupuestario

El coste anual por paciente el primer año tras la intervención varió según la intervención realizada, con costes anuales desde 8128 € por paciente en el grupo con BMS hasta 11.569 € en el grupo intervenido con *bypass*. Así, respecto a Endeavor<sup>®</sup> se observa que el coste anual por paciente a lo largo del primer año fue un 6% más alto que con BMS y un 36% menor que con la cirugía de *bypass* (tabla 3).

Según el Registro Español de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología<sup>18</sup>, en 10 años en España se ha triplicado el número de pacientes sometidos a ACTP, pasando de 15.009 en 1996 a 51.689 en 2005 (fig. 4), con un crecimiento anual medio del 15%. La proporción de *stents* sobre el total de ACTP ha pasado, en el mismo periodo, de un 23% a más del 90%, y en el año 2005 el 52% de los *stent* ya eran recubiertos. La proyección lineal calculada en el crecimiento tanto del número de *stents* totales usados como de *stents* liberadores de fármaco, supone que el número de DES oscilaría entre 37.469 y 70.349 para los años 2008 y 2012, respectivamente (tabla 4).

El impacto presupuestario, con una previsión de ventas de Endeavor<sup>®</sup> basada en la cuota de mercado actual de DES en España (aproximadamente un 20%) y en un crecimiento anual del

5% durante los próximos años, será prácticamente nulo, de un 0,4% sobre el total del coste de las intervenciones coronarias percutáneas a los 5 años (fig. 5).

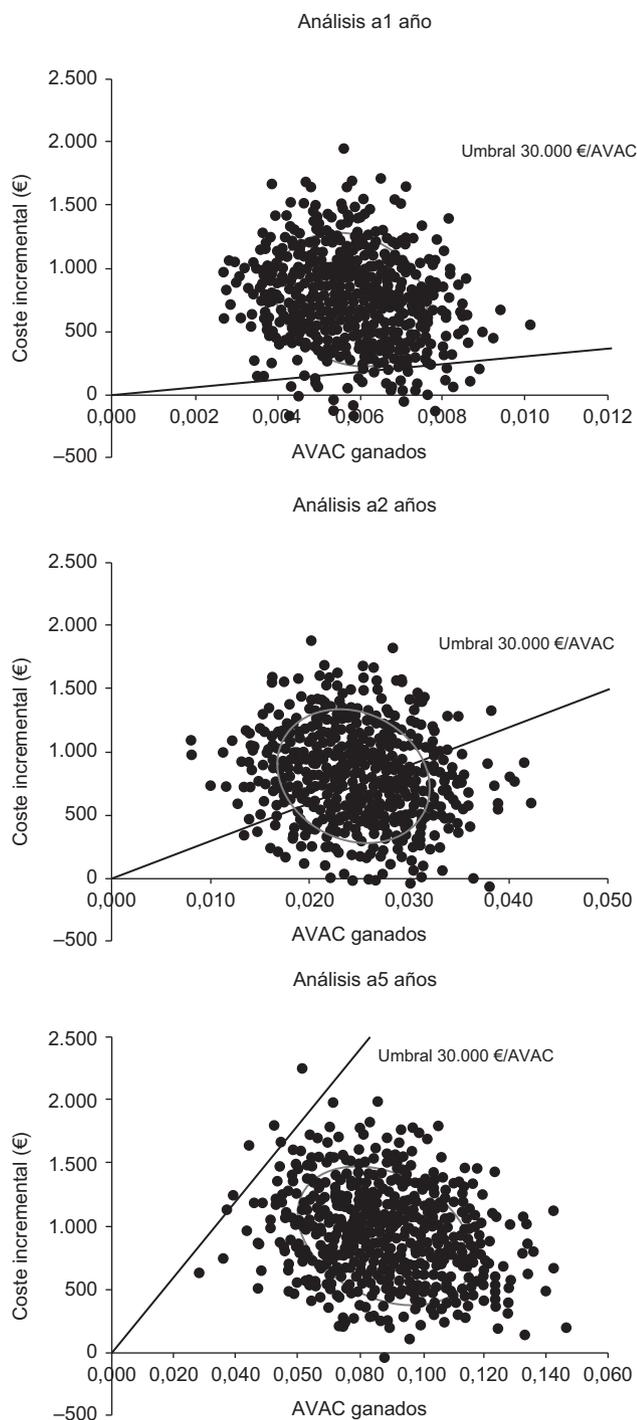
### Discusión

Un reciente estudio español que evaluó el impacto presupuestario de los DES en comparación con los BMS mostró que el coste por paciente al cabo de un año era de 7420 € para los DES y de 7230€ para los BMS<sup>21</sup>, con un coste adicional por paciente de 190 €, parecido a nuestros resultados (186 € por paciente/año), incluso siendo la diferencia del coste de adquisición de los DES y los BMS inferior en nuestro estudio respecto a éste (535 € y 762 €, respectivamente).

Diversos estudios internacionales han analizado las diferencias económicas entre los DES y los BMS. Los resultados principales han sido muy parecidos a los del presente análisis, con un coste medio al año por revascularización evitada que oscila entre 1384 y 28.384 €<sup>22</sup>. De forma similar, el estudio RAVEL (DES de sirolimus frente a BMS) mostró que los DES generaban un incremento del coste del procedimiento de 1336 € por paciente, aunque el coste neto al año sólo producía un incremento de 56 € por paciente<sup>23</sup>. Igualmente, en el estudio SIRIUS se concluyó que el coste hospitalario inicial de los DES era 2413 € más caro que el de los BMS, aunque el coste medio por paciente al cabo de 12 meses sólo era de 266 € más. Además, se observó una ratio de coste-efectividad por revascularización evitada de 1422 €, y de 23.705 € por AVAC ganado<sup>24</sup>.

En nuestro estudio, así como en el análisis de coste-efectividad del estudio BASKET, los mayores costes de los DES respecto a los BMS se debían principalmente al mayor coste inicial del procedimiento, y los resultados a partir de los 2 años muestran que estos mayores costes a corto plazo son parcialmente compensados por las reducciones posteriores en la incidencia de complicaciones y de necesidad de revascularización, y la ratio de coste-efectividad también disminuye con el tiempo<sup>25</sup>.

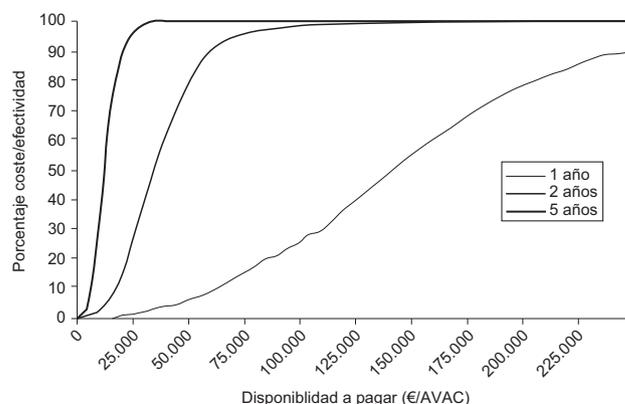
La principal limitación de este estudio se deriva del hecho de que sólo se dispone de datos publicados sobre la eficacia de Endeavor<sup>®</sup> a corto plazo. En la comparación con el *bypass* coronario, es evidente que la ausencia de estudios de comparación



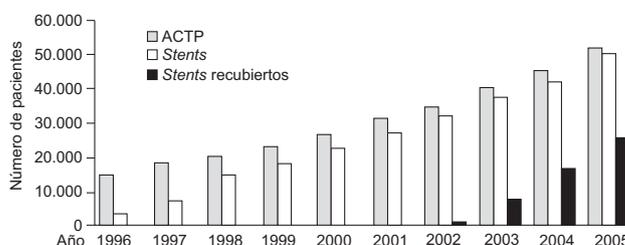
**Figura 2.** Plano coste-efectividad (n = 1000) para un horizonte temporal de 1, 2 y 5 años. Endeavor<sup>®</sup> frente a bare metal stent. AVAC: años de vida ajustados por calidad.

directa entre ambas opciones limita mucho las conclusiones del presente análisis. Así, el análisis con otros pacientes, con características diferentes o con más riesgo de reestenosis, es inviable ya que no se dispone de estudios con los suficientes detalles según el perfil del paciente. Además, los tamaños muestrales actuales de los estudios son insuficientes para garantizar la validez de los resultados derivados del análisis por subgrupos.

Por otra parte, la ausencia de datos sobre el uso de recursos y costes asociados al tratamiento de la enfermedad con Endeavor<sup>®</sup> y los comparadores en nuestro ámbito clínico es una limitación



**Figura 3.** Curva de aceptabilidad del coste-efectividad para 1, 2 y 5 años. Endeavor<sup>®</sup> frente a bare metal stent. AVAC: años de vida ajustados por calidad.



**Figura 4.** Pacientes sometidos a angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) en España.

**Tabla 4**

Proyección de los pacientes por tratamiento y año según los escenarios del impacto presupuestario

Escenario sin Endeavor <sup>®</sup>	2008	2009	2010	2011	2012
Pacientes con BMS	15.815	12.744	9673	6602	3531
Pacientes con DES	37.469	45.689	53.909	62.129	70.349
Pacientes con Endeavor <sup>®</sup>	0	0	0	0	0
Endeavor <sup>®</sup> /DES	0%	0%	0%	0%	0%
Escenario con Endeavor <sup>®</sup>	2008	2009	2010	2011	2012
Pacientes con BMS	15.815	12.744	9673	6602	3531
Pacientes con DES	37.469	45.689	53.909	62.129	70.349
Pacientes con Endeavor <sup>®</sup>	7494	11.422	16.173	21.745	28.140
Endeavor <sup>®</sup> /DES	20%	25%	30%	35%	40%

BMS: bare metal stent; DES: drug-eluting stent.

del estudio, aunque la modelización realizada y el análisis de sensibilidad permiten soslayar este aspecto. Respecto a la eficacia a largo plazo, hay estudios planteados y en ejecución, por parte de Medtronic (estudio Endeavor IV y estudio e-five), para obtener una mayor evidencia de la eficacia de Endeavor<sup>®</sup> a largo plazo respecto a sus alternativas principales, que en un futuro permitirán realizar dicha comparación sin tener que realizar extrapolaciones. Además, se están recopilando datos de costes derivados de la práctica clínica habitual, no de ensayos clínicos, ya que estos últimos producen sesgos inherentes a los protocolos establecidos.

El estudio no ha considerado directamente la trombosis tardía al no disponer del detalle necesario, aunque está subyacente en los datos de trombosis y de MACE. Recientemente se han realizado estudios observacionales que informan de un incremento del riesgo de trombosis al año tras la implantación del DES<sup>26</sup> y de una posible implicación en la mortalidad tardía<sup>27</sup>. En la actualidad no

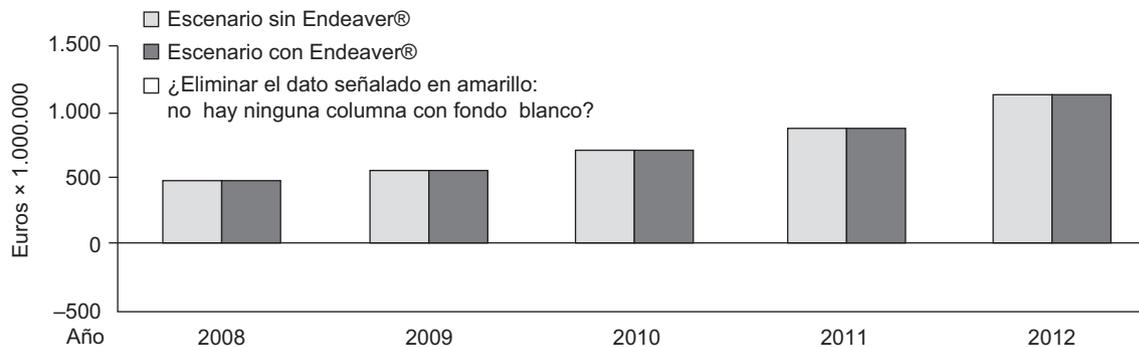


Figura 5. Análisis del impacto presupuestario.

se dispone de estudios que nos permitan detectar incrementos en la tasa de trombosis inferiores al 1%, ya que el tamaño muestral necesario sería de aproximadamente 8000 pacientes, aunque la tendencia tanto en los estudios con Endeavor® como en metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados han concluido que, en conjunto, no existe un incremento del riesgo de trombosis con los DES en comparación con los BMS<sup>10,28</sup>.

Los resultados del presente estudio muestran que la utilización de Endeavor® comparado con BMS y *bypass* coronario representa un uso eficiente de los recursos en los pacientes con enfermedades coronarias, con una ratio de coste-utilidad por debajo del umbral de eficiencia definido para el Sistema Nacional de Salud<sup>20</sup>. Esto se debe, en parte, al mejor control de la reestenosis y a la mejora en la calidad de vida de los pacientes.

### Conflicto de intereses

Los autores José M. Rodríguez y Pascal Brasseur trabajan en Medtronic, que es la empresa promotora del estudio. Max Brosa y Carlos Crespo trabajan para la consultora Oblikue Consulting, que recibió honorarios en concepto de ayuda a la investigación.

### Financiación

El estudio fue financiado en parte por Medtronic Ibérica S.A., pero la empresa no participó en la recogida de datos, en la interpretación ni en la decisión de publicar.

### Declaración de autoría

P. Brasseur, J. M. Rodríguez y J. Moreu concibieron el estudio y supervisaron todos los aspectos de su realización. J. Moreu, A. Cequier, J. M. Hernández, N. Vázquez, F. Fernández y J. M. Ruiz-Nodar obtuvieron los datos. M. Brosa y C. Crespo realizaron los análisis. M. Brosa, C. Crespo, J. M. Rodríguez y J. Moreu interpretaron los hallazgos y contribuyeron a la redacción del primer borrador del manuscrito. Todos los autores aportaron ideas, interpretaron los hallazgos y revisaron los borradores del manuscrito. Todos los autores aprobaron la versión final. José Moreu es el responsable del artículo.

### Bibliografía

- WHO. The global burden of disease. 2005. [consultado 25/4/2007]. Disponible en: [www.who.int](http://www.who.int)
- Gisbert R, Brosa M. Evolución del coste de la enfermedad en España: 1980-2000. XXV Jornadas de Economía de la Salud. Barcelona, julio de 2005.
- Ministerio de Sanidad y Consumo. Plan Nacional de Cardiopatía Isquémica 2004-2007. 2003. [consultado 25/4/2007]. Disponible en: <http://www.anisalu.com/ficheros/PNCL.pdf>.
- Moreno R. Stents recubiertos y otros dispositivos antireestenosis. Rev Esp Cardiol. 2005;58:842-62.
- Smith Jr SC, Feldman TE, Hirshfeld Jr JW, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention—Summary Article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). J Am Coll Cardiol. 2006; 47:216-35.
- Meredith Ian T, Ormiston J, Whitbourn R, et al. First-in-human study of the Endeavor ABT-578 eluting phosphorylcholine encapsulated stent system in de novo native coronary artery lesions: Endeavor I Trial. EuroInterv. 2005;2: 157-64.
- Fajadet J, Wijns W, Laarman GJ, et al. Randomized, double-blind, multicenter study of the Endeavor zotarolimus-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent for the treatment of naive coronary artery lesions. Clinical and angiographic results of the ENDEVOR II trial. Circulation. 2006;114: 798-806.
- Kandzari DE, Leon MB. Overview of pharmacology and clinical trials program with the zotarolimus-eluting endeavor stent. J Interv Cardiol. 2006;19: 405-13.
- Leon MB. Endeavor IV: a randomized comparison of a zotarolimus-eluting stent and a paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. Presented at Transcatheter Cardiovascular Therapeutics 2007. [consultado 15/ 1/2008]. Disponible en: [http://www.crtonline.org/slides/Helmerts\\_Endavor4\\_10262007/TCT07-EndeavorIVver2.ppt](http://www.crtonline.org/slides/Helmerts_Endavor4_10262007/TCT07-EndeavorIVver2.ppt).
- Kandzari DE, Leon MB. Overview of pharmacology and clinical trials program with the zotarolimus-eluting endeavor stent: Endeavor pooled analysis. ACC 2006.
- Briggs A, Sculpher M, Claxton K. Decision modelling for health economic evaluation. Oxford: Paperback; 2006.
- Bakhai A, Hill RA, Dundar Y, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty with stents versus coronary artery bypass grafting for people with stable angina or acute coronary syndromes (Cochrane Review). The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 1. Art. N.º: CD004588.
- Serruys PW, Ong AT, van Herwerden LA, et al. Five-year outcomes after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease: the final analysis of the Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS) randomized trial. J Am Coll Cardiol. 2005;46:575-81.
- Stettler C, Wandel S, Allemann S, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. Lancet. 2007; 370:937-48.
- Spanish Cost Database, e-salud. Oblikue Consulting. [consultado 25/4/2007]. Disponible en: <http://www.oblikue.com/bddcostes/>
- Base de datos del medicamento. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. [consultado 25/4/2007]. Disponible en: <http://www.portalfarma.com>
- Preference Weights 1998-2001. CEA registry. Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. [consultado 25/4/2007]. Disponible en: <http://www.tufts-nemc.org/cearegistry/data/docs/phase1preferenceweights.pdf>
- López-Palop R, Moreu J, Fernández-Vázquez F, et al. Registro Español de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. XV Informe oficial de la Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología (1990-2005). Rev Esp Cardiol. 2006;59:1146-64.
- López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, et al. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2008. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: SESCS N.º 2006/22. [consultado 13/9/2008]. Disponible en: <http://aunets.isciii.es/ficherosproductos/132/MemoriaFinal.pdf>
- Sacristán JA, Oliva J, Del Llano J, et al. ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? Gac Sanit. 2002;16:334-43.
- Russell S, Antoñanzas F, Mainar V. Impacto económico del *stent* coronario Taxus: implicaciones para el sistema sanitario español. Rev Esp Cardiol. 2006;59:889-96.
- Groeneveld P, Suh S, Matta MA. The costs and quality-of-life outcomes of drug-eluting coronary stents: a systematic review. J Intervent Cardiol. 2007;20:1-9.

23. 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. *Heart*. 2005;91:507–12.
24. Cohen DJ, Bakhai A, Shi C, 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. *Circulation*. 2004;110:508–14.
25. 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 Effektivitäts Trial (BASKET). *Lancet*. 2005;366:921–9.
26. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet*. 2007;369:667–78.
27. Nordmann AJ, Briel M, Bucher HC. Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs. bare metal stents in coronary artery disease: a metaanalysis. *Eur Heart J*. 2006;27:2784–814.
28. Kastrati A, Mehilli J, Pache J, et al. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med*. 2007;356:1030–9.