

# Stent coronarici a rilascio di farmaco

## 1. Introduzione

Gli stent coronarici a rilascio di farmaco sono utilizzati per il trattamento percutaneo di pazienti con lesioni delle arterie coronarie native o di graft arteriosi o safeni, con segni e/o sintomi di ischemia miocardica spontanea o inducibile.

La cardiopatia ischemica rappresenta la principale causa di morte per malattia nella popolazione adulta dei Paesi Occidentali.

## 2. Descrizione dell'intervento

La tecnica di esecuzione degli interventi con stent a rilascio di farmaci (DES) non presenta differenze rispetto alla angioplastica coronarica (PTCA) con impianto di stent metallici tradizionali (BMS). Uno dei principali problemi degli interventi realizzati con BMS è la restenosi, ovvero la recidiva della lesione trattata, che si manifesta in una percentuale variabile di casi (5-40%), in relazione alle caratteristiche del paziente, della lesione trattata e del BMS utilizzato. Nel DES la struttura metallica, spesso identica a quella del BMS da cui è derivato, è generalmente ricoperta da un polimero che consente l'eluizione graduale del farmaco adsorbito su di esso.

I DES attualmente in possesso del marchio CE sono:

- I. il DES a rilascio di sirolimus (rapamicina, un farmaco citostatico) o SES (Cordis Cypher);
- II. il DES a rilascio di paclitaxel (derivato del taxolo, con proprietà anti-mitotiche) o PES (Boston Scientific Taxus);
- III. il DES a rilascio di desametasone (uno steroide sintetico con proprietà antinfiammatorie) (Abbott);
- IV. il DES a rilascio di tacrolimus (analogo del sirolimus) (Sorin Janus): questo sfrutta le proprietà geometriche dello stent che alloggia il farmaco in una concavità rivolta verso la parete vasale, senza interposizione di polimero.

I DES ai punti III e IV non verranno ulteriormente considerati in questo documento perché non sono ad oggi pubblicati studi randomizzati né osservazionali di dimensioni e disegno sufficienti a valutarne il possibile beneficio clinico.

## 3. Terapie alternative

La PTCA con solo pallone, la PTCA con BMS e, in casi selezionati, il bypass (CABG) o la semplice terapia farmacologica.

## 4. Evidenze cliniche

### 4.1 Studi clinici

#### 4.1.1 Breve sinopsi dei dati disponibili dai principali studi randomizzati pubblicati su peer-reviewed journals.

##### a) Sirolimus Eluting Stents (SES)

**RAVEL**<sup>1</sup>: 238 pazienti raramente diabetici (16%) con lesioni per lo più singole, focali, in vasi di calibro 2.5-3.5 mm, copribili con un unico stent.

- Restenosi angiografica a 6 mesi nei SES (0% vs. 26.6% nei BMS,  $p < 0.001$ ).

**SIRIUS**<sup>2,3</sup>: 1058 pazienti con elevata incidenza di diabete (25%) e lesioni lunghe o uso di stent multipli sovrapposti.

- TLR (rivascularizzazione della lesione target) a 9 mesi 4.1% nei SES vs. 16.6% nei BMS ( $p < 0.001$ ).

- TLR a 12 mesi 4.9% nei SES vs. 20% nei BMS (p<0.001).

**E-SIRIUS<sup>4</sup>**: 352 pazienti con lesioni lunghe in vasi di calibro piccolo

- TLR a 9 mesi 4% nei SES vs. 20.9% nei BMS (p<0.0001).

**C-SIRIUS<sup>5</sup>**: 100 pazienti con lesioni di vasi di calibro piccolo

- TLR a 9 mesi 4% nei SES vs. 18% nei BMS (p=0.05).

**SES-SMART<sup>6</sup>**: 257 pazienti con lesioni di vasi di calibro molto piccolo

- Restenosi angiografica 9.8% nei SES vs. 53.1% nei BMS (p<0.001).

#### **b) Paclitaxel Eluting Stents (PES)**

**TAXUS II<sup>7</sup>**: 537 pazienti, con lesioni non lunghe ( $\leq 12$  mm) su vasi coronarici non di piccolo calibro (3-3.5 mm), trattati con PES a lento rilascio (SR) o a rilascio moderato (MR) randomizzati vs. un gruppo di controllo con BMS

- Restenosi angiografica a 6 mesi 2.3% nei PES-SR vs. 17.9% nei BMS (p<0.0001), 4.7% nei PES-MR vs. 20.2% nei BMS (p=0.0002).
- TLR a 12 mesi 4.7% nei PES-SR vs. 12.9% nei BMS (p=0.03), 3.8% nei PES-MR vs. 16% nei BMS (p=0.002).

**TAXUS IV<sup>8,9</sup>**: 1314 pazienti (24% diabetici) con lesioni anche lunghe (10-28 mm) su vasi di calibro medio-grande (2.5-3.75 mm) randomizzati a PES-SR vs. BMS.

- Restenosi angiografica a 9 mesi 5.5% nei PES vs. 24.4% nei BMS (p<0.001).
- TLR a 12 mesi 4.4% nei PES vs. 15.1% nei BMS (p<0.001).

#### **4.1.2 Studi non randomizzati pubblicati su peer-reviewed journals.**

**RESEARCH<sup>10</sup>**: 509 pazienti consecutivi non selezionati trattati con SES e seguiti clinicamente per 1 anno, vengono confrontati con 45 altri pazienti consecutivi non selezionati trattati con BMS nel periodo immediatamente precedente l'uso sistematico dei SES al Thoraxcenter di Rotterdam.

- TLR motivata da ragioni cliniche 3.7% nei SES vs. 10.9% nei BMS (p<0.001).

#### **4.1.3 Studi randomizzati in corso di pubblicazione.**

**TAXUS V<sup>11</sup>**: 1156 pazienti con lesioni discretamente complesse, 31% diabetici, randomizzati a PES vs. BMS.

- TLR a 9 mesi 8.6% nei PES vs. 15.7% nei BMS (p= 0.003).

**TAXUS VI<sup>12</sup>**: 448 pazienti con lesioni lunghe (18-40 mm) randomizzati a trattamento con PES (MR) vs. BMS.

- TVR a 9 mesi 9.1% nei PES vs. 19.4% nei BMS (p=0.003).

**Sirolimus-eluting Stent compared with Paclitaxel-eluting Stent for Coronary Revascularization (SIRTAX)<sup>13</sup>**: 1009 pazienti con malattia coronarica senza criteri di esclusione clinici o angiografici randomizzati a trattamento con SES vs. PES.

- TLR 4.8% nei SES vs. 8.3% nei PES (p=0.025).

#### **Stenting of Coronary Arteries in Non-STRESS/BENESTENT disease (SCANDSTENT)<sup>14</sup>**

Scopo: Valutare gli outcomes clinici ed angiografici di pazienti con lesioni complesse trattati con SES vs. BMS.

Ipotesi: superiorità dei SES su BMS.

Pazienti e metodi: 322 pazienti randomizzati a SES vs. BMS.

Risultati: TLR a 12 mesi 2.4% nei SES vs. 29.8% nei BMS ( $p < 0.0001$ ).

### ***Prospective Randomized Multi-Center Head-to-Head Comparison of the Sirolimus-Eluting Stent (Cypher) and the Paclitaxel-Eluting Stent (Taxus) (REALITY)<sup>15</sup>***

Scopo: valutare SES vs. PES in una popolazione di pazienti con lesioni coronariche non-recidive.

Ipotesi: i SES si associano ad una riduzione dei MACE rispetto ai PES.

Pazienti e metodi: PES (n=669 pazienti con 941 lesioni) vs. SES (n=684 pazienti con 970 lesioni). Includere lesioni ostiali e biforcute. Controllo angiografico a 8 mesi.

Risultati principali: Sono state trattate 1911 lesioni in 1353 pazienti, con una media di 1.94 stent per paziente. Le caratteristiche cliniche ed angiografiche di base erano ben bilanciate nei due gruppi di randomizzazione, con 28% di pazienti diabetici, ed una percentuale ugualmente elevata nei due gruppi di lesioni complesse. Il successo immediato era 95% nei 2 gruppi.

Al follow-up angiografico a 8 mesi i SES avevano un diametro significativamente maggiore ed una perdita di calibro significativamente minore rispetto al momento dell'impianto. Tuttavia la restenosi binaria non era significativamente diversa (SES 9.6% vs. PES 11.1%), né erano significativamente diversi i MACE (9.2% SES vs. 10.6% PES) e la TLR (5% SES vs. 5.4% PES).

La trombosi subacuta era 0.4% nei SES vs. 1.8% nei PES ( $p=0.0196$ ) nell'analisi per trattamento ricevuto, ed era 0.6% vs. 1.6% ( $p=0.0723$ ) nell'analisi per intenzione di trattamento.

***Paclitaxel-Eluting Stent Versus Sirolimus-Eluting Stent for the Prevention of Restenosis in Diabetic Patients With Coronary Artery Disease. (ISAR DIABETES)<sup>16</sup>***: 250 pazienti diabetici randomizzati a ricevere PES vs. SES

- TLR 6.4% nei SES vs. 12.2% nei PES ( $p=0.13$ ).

## **4.2 Rapporti di “consensus conference” o di “health technology assessment”**

Si segnala il rapporto di “Consensus Conference Italiana”<sup>17</sup> ed il rapporto di “health technology assessment” del NICE del 2003 (Appraisal consultation document: Coronary artery stents. Disponibile sul sito Internet: <http://www.nice.com/>).

## **4.3 Linee guida**

Le linee-guida della Società Europea di Cardiologia pubblicate il 15 Marzo 2005 (Guidelines for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology, disponibili all'indirizzo <http://www.escardio.org/knowledge/guidelines/PCI-guidelines.htm?home>) pongono in classe I (evidenza e/o generale accordo che il trattamento è efficace) livello B (dati derivati da un singolo studio randomizzato o da ampi studi non randomizzati) i SES ed i PES per l'impiego in vasi coronarici nativi con lesioni de novo secondo i criteri di inclusione impiegati rispettivamente negli studi SIRIUS<sup>2</sup>, TAXUS-IV<sup>8,9</sup> e TAXUS-VI.<sup>12</sup> Viene invece posto in classe II (evidenza/opinioni in favore dell'utilità ed efficacia) livello C (consenso tra gli esperti e/o studi piccoli, retrospettivi o registri) l'impiego dei SES e dei PES per le seguenti condizioni:

- vasi di piccolo calibro;
- occlusioni croniche totali;
- lesioni ostiali / biforcazioni;
- stenosi su graft;
- pazienti con diabete mellito insulino-dipendente;
- malattia coronarica multivasale;
- lesioni del tronco comune della coronaria sinistra non protetto;
- restenosi intra-stent.

In tutti i casi viene indicato il proseguimento del trattamento antiaggregante con clopidogrel + aspirina per almeno 6 mesi dopo l'impianto.

#### 4.4 Sintesi delle evidenze disponibili e limiti

- Tutti gli studi pubblicati hanno dimostrato una riduzione statisticamente significativa della restenosi angiografica e della necessità di nuova rivascolarizzazione nei pazienti trattati con i SES o i PES vs. i BMS, mentre nessuno studio ha dimostrato una riduzione di eventi quali infarto o morte.
- Dagli studi in corso di pubblicazione che confrontano i SES verso i PES emerge che i due tipi di DES offrono risultati non significativamente diversi nella popolazione generale.
- Il device di confronto usato negli studi con i SES e con i PES è stato il BMS della stessa ditta, che costituiva la piattaforma metallica da cui è stato ricavato il DES. Tale stent di confronto si è caratterizzato per una restenosi discretamente elevata (in paragone ad altri BMS<sup>18</sup>).

### 5. Analisi costo/efficacia

#### 5.1 Studi pubblicati

Per quanto riguarda la valutazione costo-efficacia dei DES verso i BMS, sono state pubblicate negli ultimi due anni diverse analisi<sup>19-21</sup> che presentano risultati piuttosto discordanti. Lo studio di Cohen et al.<sup>19</sup> e lo studio di Shrive et al.<sup>20</sup> trovano che gli stent medicati con sirolimus hanno un profilo farmacoeconomico favorevole, mentre l'analisi di Bagust et al.<sup>21</sup> produce un risultato sfavorevole.

In particolare, lo studio canadese di Shrive et al.<sup>20</sup>, che trae i dati di efficacia da una metanalisi di 4 trials stima un valore di circa 58000 dollari canadesi per QALY guadagnato, valore che diventa un po' più favorevole (circa 44000 e 40000 dollari canadesi per QALY guadagnato; QALY = quality-adjusted life year, cioè anno di vita aggiustato per la qualità della vita) se si considera il sottogruppo dei pazienti diabetici e quello dei pazienti sopra i 75 anni, rispettivamente.

Lo studio americano di Cohen et al.<sup>19</sup>, in cui il confronto tra stent medicati con sirolimus e stent metallici si basa sui risultati di efficacia clinica e di uso delle risorse del trial SIRIUS<sup>2</sup>, delinea un profilo farmacoeconomico più favorevole (circa 27000 dollari per QALY guadagnato) rispetto a quanto stimato dall'analisi canadese.<sup>20</sup>

Tuttavia, sia lo studio di Cohen et al.<sup>19</sup> sia quello di Shrive et al.<sup>20</sup> possono essere criticati per i seguenti motivi:

- sia il trial SIRIUS<sup>2</sup> sia gli altri studi<sup>3-9</sup> che hanno confrontato i DES verso i BMS non hanno trovato alcun vantaggio di sopravvivenza a favore dei DES.
- la qualità della vita non è mai stata misurata direttamente né nei pazienti arruolati nel trial SIRIUS<sup>2</sup> né nei pazienti arruolati negli altri studi<sup>3-9</sup> che hanno confrontato i due tipi di stent.
- non esistono studi che hanno stimato quanti QALYs sono vissuti dai pazienti che hanno ricevuto un DES; di conseguenza il calcolo di quanti QALYs siano guadagnati inserendo un DES piuttosto che un BMS è privo di effettive basi sperimentali e rappresenta quindi una simulazione totalmente avulsa da informazioni robuste.

Quindi, come ha evidenziato Weintraub<sup>22</sup> in un editoriale che ha accompagnato la pubblicazione dello studio di Cohen<sup>19</sup>, questa analisi ha importanti limitazioni e il risultato dello studio è scarsamente attendibile (stessa osservazione può essere fatta anche per lo studio canadese<sup>20</sup>).

Un'interessante analisi farmacoeconomica che confronta DES vs. BMS è stata pubblicata nell'Aprile del 2005 su Heart da un gruppo di autori inglesi (Bagust et al.<sup>21</sup>). In questa analisi, i dati di efficacia sono stati tratti dallo studio RAVEL<sup>1</sup> e dallo studio SIRIUS<sup>2</sup> per lo stent medicato con sirolimus e dal trial TAXUS I<sup>23</sup>, TAXUS II<sup>7</sup> e TAXUS IV<sup>8,9</sup> per lo stent medicato con paclitaxel.

I risultati di questa analisi inglese si differenziano dai risultati dei due studi precedentemente citati<sup>19,20</sup> in quanto Bagust et al.<sup>21</sup> trovano che i DES hanno un profilo farmacoeconomico sfavorevole. Solo nel caso in cui un unico DES sia utilizzato in pazienti con due o più fattori di rischio, il rapporto di costo-efficacia diventa favorevole ossia inferiore al cut-off di 30000 pounds (oppure 50000 dollari) per QALY guadagnato.

Anche lo studio di Bagust et al.<sup>21</sup> presenta dei limiti nel calcolo dei QALYs analogamente alle valutazioni farmaco-economiche precedentemente citate<sup>19,20</sup>. Tuttavia è interessante soffermarci su questo lavoro per un aspetto di originalità nell'applicazione del rapporto di costo-efficacia. Gli autori, infatti, non si limitano a condurre un'analisi di costo-efficacia, ma effettuano anche il calcolo del "price premium" per i DES determinando cioè il controvalore economico della efficacia clinica incrementale (dei DES vs. i BMS). Il concetto di "price premium" prevede di applicare i metodi standard dell'analisi costo-efficacia secondo il seguente procedimento: 1) determinare il beneficio incrementale dei DES vs. i BMS; 2) calcolare un controvalore economico per tale beneficio incrementale ("price premium") sulla base del cut-off di 30000 pounds per QALY guadagnato (o sulla base di analoghi valori di cut-off espressi in altre valute); 3) riconoscere ai DES un prezzo "suggerito" pari al costo di un BMS più il "price premium"; 4) confrontare tale prezzo "suggerito" con il reale prezzo del dispositivo.

Nella loro analisi globale che prende in considerazione tutti i pazienti aventi le caratteristiche indicate dai criteri di inclusione dei trials clinici e che esamina lo scenario in cui il 90% dei pazienti riceve un DES anziché un BMS, l'attuale prezzo "reale" di un DES in Inghilterra (870 pounds) risulta notevolmente superiore rispetto al prezzo "suggerito" dall'analisi costo-efficacia (non superiore a 482 pounds per il sirolimus-eluting stent e non superiore a 459 pounds per il paclitaxel eluting stent -valori calcolati rispetto al prezzo inglese medio di un BMS pari a 370 pounds-). Il "price premium" è di conseguenza non superiore a 112 pounds per il DES con sirolimus e non superiore a 89 pounds per il DES con paclitaxel.

In una ulteriore analisi di questi autori in cui la valutazione sopra descritta viene ripetuta separatamente per i vari sottogruppi di pazienti (scorporati sulla base dei rispettivi fattori di rischio e aventi quindi valori diversi di efficacia incrementale), gli autori trovano che soltanto nel 4% dei casi l'attuale prezzo "reale" di un DES viene ripagato dal controvalore economico dell'efficacia incrementale.

## **5.2 Prezzo dei DES rilevato da un campione di ospedali italiani**

Il prezzo "reale" di uno stent medicato, calcolato come media di prezzi del 2004 derivanti da 30 ospedali italiani è di 1700 Euro (minimo 1420, massimo 2059, deviazione standard 166).

## **5.3 Calcolo del prezzo "suggerito" per gli stent medicati sulla base del criterio costo-efficacia**

In questa sezione il criterio dell'analisi costo-efficacia viene usato per convertire il beneficio clinico del prodotto innovativo in un controvalore economico che può essere utilizzato per la stima del prezzo del nuovo prodotto.<sup>24,21</sup> Questa metodologia rappresenta un "modello di prezzatura" potenzialmente utile per stabilire alcune linee-guida preliminari che consentano di gestire la prezzatura dei prodotti innovativi attraverso la valorizzazione del beneficio clinico.

Il procedimento adottato in questa sezione è metodologicamente identico a quello utilizzato da Bagust et al.<sup>21</sup> per il loro calcolo del cosiddetto "price premium". Sulla base di questo metodo, il prezzo per i DES viene calcolato a partire dai dati di beneficio clinico apportato dai DES in confronto con i BMS. Come fonte dei dati clinici sono stati utilizzati lo studio SIRIUS<sup>2</sup> e lo studio TAXUS-IV<sup>8</sup>

L'end-point utilizzato per quantificare il beneficio clinico è un evento patologia-specifico, ossia le rivascolarizzazioni evitate. L'end-point della sopravvivenza non è stato considerato perché né lo studio SIRIUS<sup>2</sup> né lo studio TAXUS-IV<sup>8</sup> documentano una sopravvivenza significativamente migliore nei pazienti trattati con lo stent medicato. Non è stato utilizzato neppure l'end-point dei QALYs perché, come evidenziato nel paragrafo 10, non esistono studi che hanno stimato quanti QALYs siano vissuti dai pazienti che hanno ricevuto un DES.

Come si può vedere dalla Tabella, in base a questi dati di confronto tra DES e BMS, il beneficio incrementale è di 0.107 e 0.151 rivascolarizzazioni evitate per paziente, rispettivamente, per lo stent medicato con paclitaxel e per lo stent medicato con sirolimus.

Stima del prezzo "suggerito" per gli stent medicati sulla base del criterio costo-efficacia				
<b>STENT MEDICATO CON SIROLIMUS</b>				
<b>Studio clinico</b>	<b>Rivascolarizzazioni # (stent medicato vs. stent non medicato)</b>	<b>Beneficio clinico incrementale (rivascolarizzazioni evitate #)</b>	<b>Controvalore economico del beneficio clinico (Euro)</b>	<b>Prezzo "suggerito" per 1 stent medicato (Euro)</b>
SIRIUS <sup>2</sup>	4.9% vs. 20%	15.1%	$7070 * 15.1/100 =$ <b>1067 Euro</b>	$611 \text{ §} + 1067 =$ <b>1678 Euro</b>
<b>STENT MEDICATO CON PACLITAXEL</b>				
TAXUS-IV <sup>8</sup>	4.4% vs. 15.1%	10.7%	$7070 * 10.7/100 =$ <b>756 Euro</b>	$611 \text{ §} + 756 =$ <b>1367 Euro</b>

# Rivascolarizzazione della lesione target.

\* Valore del DRG (media pesata) calcolato dal valore medio dei DRG regionali per la PTCA (DRG=6233 Euro)<sup>26</sup> e dal valore medio dei DRG regionali per il bypass coronarico (DRG=15534 Euro)<sup>26</sup> e considerando che una rivascolarizzazione è trattata nel 91% dei casi con PTCA e nel 9% dei casi con bypass<sup>27</sup>.

§ Prezzo di uno stent non medicato (media di prezzi del 2004 calcolata su un campione di 30 ospedali italiani).

Il controvalore economico di questo beneficio incrementale (normalizzato ad 1 paziente) viene calcolato come costo unitario di una rivascolarizzazione (valore del DRG dell'intervento) pesato in funzione della frequenza (0.107 o 0.151 per paziente). Infine, sommando a questo controvalore economico il prezzo medio di un BMS si ottiene per un DES un prezzo "suggerito" che oscilla tra circa 1300 Euro e 1700 Euro.

Il prezzo di un DES calcolato in questa sezione (circa 1700 Euro per i DES con sirolimus) si colloca su valori più alti rispetto al prezzo per un DES con sirolimus proposto da Bagust et al<sup>21</sup> (482 pounds ossia circa 700 Euro).

La stima di prezzo qui riportata ha un vantaggio importante poiché essa appare direttamente collegata al beneficio clinico dimostrato dai trials; infatti, sulla base della metodologia utilizzata, risulta ben comprensibile come il beneficio clinico sia stato trasformato in un controvalore economico (premium price di 756 Euro oppure 1067 Euro = controvalore di 10.7 o 15.1 rivascolarizzazioni evitate –valorizzate a 7070 Euro ciascuna- "spalmato" su 100 pazienti inclusi quindi i circa 91, oppure 85, casi di non-responders). Nel caso dello studio di Bagust et al<sup>21</sup>, la leggibilità della studio appare assai meno immediata: il beneficio clinico è dapprima espresso come evitamento della perdita della qualità della vita nel sottogruppo che necessita di rivascolarizzazione, viene poi trasformato nei QALYs, ed infine valorizzato secondo i noti standard (es. 30000 pounds per QALY guadagnato). Si tratta di un processo che il lettore segue con difficoltà, laddove è noto che gli studi di simulazione sono frequentemente esposti al rischio di basarsi su modelli di evoluzione clinica della patologia non necessariamente alimentati con i

migliori dati di letteratura<sup>25</sup>. In altre parole, sulla base del disegno sperimentale adottato da Bagust et al<sup>21</sup>, appare assai problematico comprendere se un modello così complesso sia appropriato oppure no ai fini dell'esecuzione di questa valutazione sui DES.

Rispetto al prezzo "reale" (vedi paragrafo 5.1), il prezzo "suggerito" per i DES risulta sovrapponibile.

#### **5.4 Fattori di rilievo nella valutazione costo-efficacia**

Il numero di nuove rivascolarizzazioni risparmiate / per cento pazienti trattati con DES vs. BMS dipende da:

1. numero di lesioni trattate per ciascun paziente (ogni lesione rischia di essere sede di recidiva, quindi causa di nuova rivascolarizzazione);
2. propensione alla recidiva di ciascuna lesione trattata (fattori lesione-dipendenti e fattori paziente-dipendenti);
3. propensione alla recidiva legata alle qualità intrinseche del DES (un certo DES potrebbe essere "più efficace" degli altri) e del BMS di confronto (alcuni BMS sono stati dimostrati essere più efficaci di altri);
4. il costo x paziente della rivascolarizzazione con DES dipende fortemente dal numero di DES utilizzati, in quanto il costo del device rappresenta una quota sensibile del costo globale dell'intervento; ciò è meno vero per il BMS ed ancor meno – o non del tutto – per il CABG.
5. il costo della nuova rivascolarizzazione – eventualmente evitata dal DES – è sostanzialmente diverso se essa è realizzata con PTCA semplice, con PTCA ed uso di DES, o con CABG;
6. i costi non sono assimilabili ai rimborsi legati ai DRG;
7. i rimborsi legati al DRG variano fortemente in Italia da una Regione all'altra, sia per quanto riguarda la PTCA (il BMS ed il DES sono talora in parte rimborsati, talora non del tutto), sia per quanto riguarda il CABG;
8. il beneficio economico derivante dall'uso di DES può essere funzione del comparator: a) nei pazienti per cui il comparatore attuale è la PTCA con uso di BMS il minor costo è legato alla meno frequente ripetizione della rivascolarizzazione coronarica; b) nei pazienti per cui il comparatore attuale è il CABG l'eventuale minor costo della PTCA con DES (in funzione del numero di DES utilizzati) è confrontato al CABG.

#### **6 Conclusioni**

Relativamente al confronto in termini di efficacia clinica tra DES verso BMS i vari studi pubblicati in letteratura<sup>1-9</sup> dimostrano un vantaggio statisticamente significativo dei DES riguardo la restenosi angiografica e la necessità di una nuova rivascolarizzazione. Nessuno studio ha invece dimostrato una sopravvivenza significativamente migliore nei pazienti trattati con DES.

Per quanto riguarda il prezzo dei DES, rispetto al prezzo "reale" medio (1700 Euro) il prezzo "suggerito" dall'analisi costo-efficacia (da circa 1400 a 1700 Euro) risulta sovrapponibile.

#### **7 Referenze**

1. Morice M-C, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, et al.. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; 346:1773–1780
2. Holmes DR Jr, Leon MB, Moses JW, Popma JJ, Cutlip D, et al. Analysis of 1-year clinical outcomes in the SIRIUS trial *Circulation* 2004;109: 634-640
3. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, et al. Sirolimu-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003;349:1315-1323

4. Schofer J, Schluter M, Gershlick AH, Wijns W, Garcia E, et al. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet*. 2003; 362: 1093–1099.
5. Schampaert E, Cohen EA, Schluter M, Reeves F, Traboulsi 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: 1110–1115
6. Ardissino D, Cavallini C, Bramucci E, Indolfi C, Marzocchi A, et al. Sirolimus-eluting vs. uncoated stents for prevention of restenosis in small coronary arteries: a randomized trial. *JAMA*. 2004 Dec 8;292(22):2727-34
7. Colombo A, Drzewiecki J, Banning A et al. Randomized study to assess the difference of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. *Circulation* 2003; 108: 788-794.
8. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al. One-year clinical results with the slow-release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS stent. The TAXUS-IV trial. *Circulation* 2004;109: 1942-7
9. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al. A polymer-based paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004 ;350 :221-231
10. Lemos PA, Serruys PW van Domburg RT et al. Unrestricted utilization of Sirolimus-eluting stents compared with conventional bare stent implantation in the “real world”. The RESEARCH registry. *Circulation* 2004; 109: 190-5.
11. Stone DG. 2005 ACC Scientific Sessions, Orlando, FL
12. Dawkins K. 2004 Euro PCR, Parigi
13. Windecker S. 2005 ACC Scientific Sessions, Orlando, FL
14. Kelbaek H. 2005 ACC Scientific Sessions, Orlando, FL
15. Morice MC. 2005 ACC Scientific Sessions, Orlando, FL
16. Kastrati A. 2005 ACC Scientific Sessions, Orlando, FL
17. Indolfi C, Berardi F, Bolognese L et al. Consensus Conference Italiana sui “drug-eluting stents”. *Ital Heart J Suppl* 2004;5(1): 64-70
18. Pache J, Kastrati A, Mehilli J, Schuhen H, Dotzer F et al. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO-2) trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(8):1283-8.
19. Cohen DJ, Bakhai A, Shi C, Githiora L, Lavelle T 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(5):508-514
20. Shrive FM, Manns BJ, Galbraith PD, Knudtson ML, Ghali WA; APPROACH Investigators. Economic evaluation of sirolimus-eluting stents. *CMAJ* 2005;172(3):345-351
21. 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. *Heart* 2005 May 12 [Epub ahead of print]
22. Weintraub WS. Economics of sirolimus-eluting stents. Drug-eluting stents have really arrived. *Circulation* 2004;110:472-474
23. Grube E, Silber S, Hauptmann KE, Mueller R, Buellesfeld L, Gerckens U, Russell ME. TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation* 2003;107(1):38-42.
24. Messori A, Santarlasci B, Trippoli S, Vaiani M. Controvalore economico del farmaco e beneficio clinico: stato dell'arte della metodologia e applicazione di un algoritmo farmacoeconomico. *Pharmacoeconomics Italian Research Articles* 2003;5:53-67.
25. Andrea Messori. Markov models and hepatitis  
C.<http://bmj.com/cgi/eletters/329/7468/733#76152>, 28 Sep 2004
26. Arduini R, Colombo A, Gensini GF, Mapelli V, Peppà R e Wenk Lang A. L'impatto economico dell'innovazione tecnologica nelle malattie dell'apparato cardiovascolare. Quaderno 16. *Economia e Sanità* 2004;16:1-46

27. Gulizia M, Martelli E, Tamburino C, Tolaro S, Frascheri A, et al. Impatto potenziale dello stent medicato nella pratica clinica siciliana: risultati di una "survey" multicentrica e di un'analisi costo-beneficio rispetto alla stent metallico. *Ital Heart J* 2004;5:630-638.