

## SCHEDA PRODOTTO

### Con valutazione di efficacia clinica e di costo

Osservatorio SIFO Dispositivi Medici – Indirizzo web: [www.osservatorioinnovazione.org](http://www.osservatorioinnovazione.org)

I dati riportati nella scheda sono proprietà del Laboratorio SIFO di Farmacoeconomia, Firenze

NOME COMMERCIALE	Endeavor Resolute
NOME GENERICO	Stent coronarico medicato a rilascio di Zotarolimus (ZES)
PRODUTTORE	Medtronic, Santa Rosa, CA, USA
FORNITORE	Medtronic Italia s.p.a.
INDICAZIONE D'USO	Il sistema di stent coronarico a eluizione di zotarolimus (ZES) Endeavor Resolute è indicato per l'ampliamento del diametro del lume delle arterie coronarie e per ridurre l'insorgenza di restenosi nei pazienti affetti da cardiopatia ischemica sintomatica in lesioni de novo di arterie coronarie native di diametro compreso fra 2,25 mm e 4,0 mm.
INTERVENTO DI RIFERIMENTO	Stent coronarico medicato a rilascio di everolimus (EES, Xience V Everolimus)  Prezzo ESTAV-Centro senza IVA = 448,95 a marzo 2012.
DESCRIZIONE	Lo stent coronarico Endeavor Resolute - a rilascio di zotarolimus - è basato sullo stent modulare in lega cromo-cobalto Medtronic Driver, con ricopertura in Biolinx. Biolinx è un polimero multi-componente, con una parte esterna idrofilica, e una parte interna idrofobica, progettata per consentire una cinetica di rilascio del farmaco prolungata nel tempo.
MARCHIO CE	SI – No. CE 514336 (2007)

CND	P0704020103 - STENT CORONARICI A CESSIONE DI FARMACO (DES)
CLASSE DI APPARTENENZA	III
Fonte dei dati: Repertorio Dispositivi Medici del Ministero della Salute, salvo diversa indicazione.	
APPROVAZIONE FDA	NO <sup>1</sup> La ditta Medtronic ha annunciato che il nuovo modello Resolute Integrity ha ottenuto l'approvazione FDA <sup>2</sup>
PREZZO	524 Euro IVA esclusa* Prezzo ESTAV-Centro, marzo 2012.  * Il prezzo ESTAV-Centro si riferisce allo stent Resolute Integrity, un nuovo modello che ha sostituito il precedente stent Endeavor Resolute oggetto della scheda.
DRG	DRG = 558 (Interventi sul sistema cardiovascolare per via percutanea con stent medicato senza diagnosi cardiovascolare maggiore). Tariffa regione Toscana = 7.114 <sup>3</sup> Euro.

#### ABSTRACT DELLO STUDIO SELEZIONATO DALL'HORIZON SCANNING

*Lancet. 2011 Apr 9;377(9773):1241-7. Epub 2011 Apr 1.*

#### **Unrestricted randomised use of two new generation drug-eluting coronary stents: 2-year patient-related versus stent-related outcomes from the RESOLUTE All Comers trial**

*Sigmund Silber, Stephan Windecker, Pascal Vranckx, Patrick W Serruys, on behalf of the RESOLUTE All Comers investigators*

#### BACKGROUND

In the RESOLUTE All Comers trial, the Resolute zotarolimus-eluting stent was non-inferior to the Xience V everolimus-eluting stent for the primary stent-related endpoint of target lesion failure (cardiac death, target vessel myocardial infarction, and ischaemia-driven target lesion revascularisation) at 1 year. However, data for long-term safety and efficacy from randomised studies of new generation drug-eluting coronary stents in patients treated in routine clinical practice are scarce. We report the prespecified 2-year clinical outcomes from the RESOLUTE All Comers trial.

#### METHODS

In 2008, patients with at least one coronary lesion 2.25–4.0 mm in diameter, with greater than 50% stenosis, were randomly assigned to a Resolute zotarolimus-eluting stent or a Xience V everolimus-eluting stent at 17 centres in Europe and Israel. Randomisation was by an interactive voice response system stratified by centre. Study investigators were not masked to treatment allocation; but those who did data management and analysis, and patients were masked. There were no restrictions as to the number of vessels or lesions treated, or the number of stents implanted. We assessed prespecified

safety and efficacy outcomes at 2 years with specific focus on patient related composite (all death, all myocardial infarction, all revascularisation) and stent-related composite outcomes. Analyses were by intention to treat. This study is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT .

#### FINDINGS

1140 patients were assigned to the zotarolimus-eluting stent and 1152 to the everolimus-eluting stent; 1121 and 1128 patients, respectively, completed 2-year follow-up. The patient-related outcome (231 [20.6%] zotarolimus vs 231 [20.5%] everolimus; difference 0.1%, 95% CI -3.2 to 3.5; p=0.958) and stent-related outcome (126 [11.2%] vs 121 [10.7%]; difference 0.5%, -2.1 to 3.1; p=0.736) did not differ between groups, although rates of the stent-related outcome were substantially lower than were those for the patient-related outcome. Three patients in each group (0.3%) had very late (after 1 year) stent thrombosis.

#### INTERPRETATION

Similar safety and efficacy outcomes were sustained between two new generation drug-eluting stents at 2-year follow-up. The greater number of patient-related than stent-related events in patients with complex clinical and lesion characteristics emphasises that during long-term follow-up, the optimisation of secondary prevention is at least as important as the selection of which new generation drug-eluting stent to implant in a specific lesion.

#### ALTRI STUDI PUBBLICATI

La ricerca di letteratura ha selezionato 49 studi, di cui 4<sup>4-7</sup> hanno valutato lo stent Endeavor Resolute.

Il RESOLUTE ALL COMERS<sup>7</sup> – studio di non inferiorità - ha confrontato lo stent Endeavor Resolute (1119 pz) con lo stent Xience V (1126pz). End-point primario dello studio era il composito di morte per cause cardiache, o infarto del miocardio, o rivascolarizzazione della lesione target.

I risultati, ad un follow-up di 12 mesi, hanno confermato la non-inferiorità dello stent Endeavor Resolute vs lo Xience V (8.2% vs 8.3%,p=0.94). La non-inferiorità è stata confermata anche per i singoli end-point del composito.

Sempre per lo stesso end-point, la non-inferiorità dello stent Endeavor Resolute vs Xience è stata confermata anche ad un follow-up di 2 anni (11.2% vs 10.7%, p=0.736; si veda l'abstract selezionato dall'horizon scanning). La non-inferiorità è stata confermata anche per i singoli end-point del composito.

Per lo studio RESOLUTE ALL COMERS, sono state condotte analisi per il sottogruppo dei pazienti definiti come "complessi" (in accordo ai criteri dello studio).<sup>4</sup>

Per l'end-point composito primario (mortalità per cause cardiache, infarto del vaso target e rivascolarizzazione della lesione target) ad 1 anno di follow-up i risultati sono stati dell'8,9% per i pazienti trattati con ZES rispetto al 9,7% per i pazienti trattati con l'EES (p=0,66).

Per uno dei due end-points compositi secondari (morte per tutte le cause, infarto del miocardio e tutte le rivascolarizzazioni) ad 1 anno di follow-up i risultati sono stati del 15,6% per lo ZES e del 16,6% per l'EES (p=0,62).

Per l'altro end-point composito secondario (morte per cause cardiovascolari, infarto del vaso target e rivascolarizzazioni del vaso target) i risultati sono stati del 9,8% per lo ZES verso l'11,1% per l'EES (p=0,45).

Lo studio di Yeung et al <sup>5</sup> è uno studio monobraccio che ha valutato l'efficacia dello stent Resolute nella popolazione americana (1402 pazienti). Per l'end-point composito primario dello studio (morte per cause cardiovascolari, infarto del miocardio e rivascolarizzazione della lesione target) i risultati, ad un follow-up di 12 mesi, hanno mostrato una percentuale di eventi del 3.7%. Questi risultati sono stati confrontati con quelli degli studi che hanno valutato un modello precedente dello stent Resolute. I risultati – per lo stesso end-point e per lo stesso periodo di follow-up del trial di Stefanini et al.<sup>4</sup> – mostrano una percentuale del 6.5% (70 pazienti su 1.076 pazienti totali). Dal confronto tra i due modelli di stent emerge una riduzione statisticamente significativa di eventi per l'Endeavor Resolute (p <0.001).

Lo studio di Tommasino et al <sup>6</sup>, riporta i risultati di un registro multicentrico di 180 pazienti in cui è stato valutato il successo dell'impianto dello stent e l'assenza di eventi cardiovascolari maggiori ad un periodo di follow-up di 9 mesi. I risultati per quest'ultimo end-point mostrano l'assenza di eventi

	<p>cardiovascolari maggiori nel 97.8% dei pazienti.</p> <p>Ricerca Medline, 27 Settembre 2011, parole chiave: coronary stent AND (resolute[titl] OR zotarolimus [titl]); limits: humans, clinical trial, english.</p>
PROFILO DI COSTO-EFFICACIA	<p>La ricerca di letteratura ha trovato 6 studi, di cui nessuno ha valutato lo stent Endeavor Resolute.</p> <p>Ricerca Medline, 27 Settembre 2011, parole chiave: (resolute OR zotarolimus) AND (cost[titl] OR economic[titl])</p>
REPORT DI HTA	Nessun report selezionato
PROPOSTA PER LA "GOVERNANCE" DEL PRODOTTO (vedi Appendice)	<p>Dall'analisi della letteratura per lo stent Endeavor Resolute emerge un profilo - in termini di efficacia clinica e di sicurezza - non superiore a quello dell'alternativa Xience V. Questo risultato di equi-efficacia non corrisponde tuttavia ad un analogo profilo economico in quanto il prezzo dello stent Resolute Integrity (524 Euro) è superiore a quello dello stent Xience V (448,95 Euro). In questo contesto, l'analisi di minimizzazione dei costi suggerisce l'utilizzo dello stent meno costoso.</p> <p>Fonte dei prezzi: ESTAV-Centro, marzo 2012.</p>
DATA DI REDAZIONE E NOME DELL'ESTENSORE DELLA SCHEDA	<p>02/03/2012</p> <p>Davide Paoletti</p>
DATA DI REVISIONE E MOTIVO DELLA REVISIONE	

#### APPENDICE

Le proposte possono essere:

1. La presenza di dati di efficacia e/o di sicurezza delineano un profilo clinico negativo pertanto si suggerisce di non introdurre il prodotto nel prontuario.
2. L'assenza o la scarsità di informazioni cliniche non consentono la conduzione di una analisi economica.
3. L'equi-efficacia tra le due alternative terapeutiche permette la conduzione di un'analisi di minimizzazione dei costi.
4. Il beneficio incrementale del prodotto innovativo consente la conduzione di un'analisi di costo-efficacia.
5. Il costo elevato e la scarsa disponibilità di dati clinici suggeriscono la creazione di un registro finalizzato al rimborso con la metodologia del "payment by results".

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Food and Drug Administration. Indirizzo web: <http://www.fda.gov/>
- 2) Medtronic website:  
<http://www.businesswire.com/news/home/20120217005886/en/Medtronic-Resolute-Integrity-Drug-Eluting-Stent-Obtains-FDA>
- 3) Sistemi tariffari e ricoveri, Age.NA.S. 2009, sito web:  
[http://www.agenas.it/monitoraggio\\_costi\\_tariffe/2009\\_SistemiTariffariRicoveri.pdf](http://www.agenas.it/monitoraggio_costi_tariffe/2009_SistemiTariffariRicoveri.pdf)
- 4) Stefanini GG, Serruys PW, Silber S, Khattab AA, van Geuns RJ et al. The impact of patient and lesion complexity on clinical and angiographic outcomes after revascularization with zotarolimus- and everolimus-eluting stents: a substudy of the RESOLUTE All Comers Trial (a randomized comparison of a zotarolimus-eluting stent with an everolimus-eluting stent for percutaneous coronary intervention). J Am Coll Cardiol. 2011 May 31;57(22):2221-32.
- 5) Yeung AC, Leon MB, Jain A, Tolleson TR, Spriggs DJ et al. Clinical evaluation of the Resolute zotarolimus-eluting coronary stent system in the treatment of de novo lesions in native coronary arteries: the RESOLUTE US clinical trial. J Am Coll Cardiol. 2011 Apr 26;57(17):1778-83. Epub 2011 Apr 4.
- 6) Tommasino A, Burzotta F, Sciahbasi A, Trani C, De Vita M et al. Procedural and clinical evaluation of the novel zotarolimus-eluting resolute stent in patients with unselected bifurcated coronary stenosis treated by provisional approach: a multicenter registry. J Invasive Cardiol. 2011 Feb;23(2):50-4.
- 7) Serruys PW, Silber S, Garg S, van Geuns RJ, Richardt G et al. Comparison of zotarolimus-eluting and everolimus-eluting coronary stents. N Engl J Med. 2010 Jul 8;363(2):136-46. Epub 2010 Jun 16.

### Disclaimer

La SIFO, Società Italiana di Farmaco Ospedaliera, si propone di pubblicare sul sito del Laboratorio SIFO di Farmacoeconomia informazioni precise ed aggiornate su farmaci e dispositivi medici, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione.

In particolare, SIFO precisa che le risposte fornite ai quesiti terapeutici fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti non garantisce la esaustività. Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura.

La SIFO, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel sito Osservatorio Innovazione e le raccomandazioni d'uso hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia.

IL SITO INTERNET DI SIFO E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI. Quindi, SIFO declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso.

Né SIFO, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIFO possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto.