



CAPÍTULO DE CIRUGÍA ENDOVASCULAR DE LA SEACV

# **INFORME DEL CAPÍTULO DE CIRUGÍA ENDOVASCULAR DE LA SEACV SOBRE DISPOSITIVOS LIBERADORES DE PACLITAXEL**

**MADRID A 23 DE JUNIO DE 2019**

## **1. INTRODUCCIÓN**

### **Presentación Capítulo Cirugía Endovascular (CCEV) de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascolar**

El Capítulo de Cirugía Endovascular se enmarca dentro de las áreas de conocimiento de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascolar con un régimen estatutario independiente, manteniendo independencia económica y patrimonial y responsable de sus obligaciones a terceros.

Ejerce sus competencias en el territorio nacional en materia de cirugía endovascular teniendo como objetivos:

- Establecer y mantener una base de información como referencia y asistencia en todas las materias que conciernen al campo de la Cirugía Endovascular, entendiéndose como tal los procedimientos invasivos de terapia a distancia a través de guías y catéteres con acceso percutáneo o quirúrgico para tratar la patología vascular.
- Consolidación de los procedimientos endovasculares dentro del ámbito de la especialidad de Angiología y Cirugía Vascolar.
- Promover y proveer formación continuada para los especialistas en Angiología y Cirugía Vascolar que practiquen la cirugía endovascular.
- Promover la investigación en el campo de la cirugía endovascular.
- Dar respuesta a los problemas institucionales y legales actuales y futuros que surjan con el desarrollo de estas técnicas.

Es por todo ello creemos indicado informar a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ( AEMPS) siendo ,además, concededores de que desde el Area de Vigilancia de Productos sanitarios de la AEMPS se está recabando información desde las sociedades científicas sobre asesoramiento en lo que respecta a terapias endovasculares con dispositivos cubiertos y liberadores de paclitaxel de uso en el ámbito de la Angiología y Cirugía Vascolar.

## **2. INFORME ACERCA DE LOS DISPOSITIVOS LIBERADORES DE PACLITAXEL**

Desde que el Meta-análisis del Dr. Katsanos (“Risk of Death Following Application of Paclitaxel-Coated Ballons and Stents in the Femoropopliteal Artery of the Leg”: A Systematic Review an Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials” JAHA 2018. ) salió a la luz , e incluso antes, el CCEV ha estado trabajando en el mismo , celebrando diversas reuniones con los patrocinadores de los distintos ensayos clínicos incluidos en el trabajo, formando parte de foros de Debate a nivel internacional al respecto de las terapias con Paclitaxel y siguiendo el foro VIVA con FDA que se celebró en Marzo de este año. Así mismo se está trabajando en la modificación de nuevos ensayos clínicos ajustando el seguimiento de pacientes y registrando datos relacionados con mortalidad de los mismos en los que se usan estas terapias. En esta línea de trabajo en el momento actual formamos parte del steering comitee del BIO REACT Pilot en el que participan 12 centros de 6 países ( Bélgica, Austria, Francia, España, Alemania y Australia) .

Como muestra de este trabajo se publicó un Editorial al respecto en la Revista de Angiología (órgano de expresión del CEEV y SEACV), titulado *“Reflexión y Prudencia: Paclitaxel: en el tratamiento de la enfermedad de la arteria femoral superficial”* Angiología 2019, 71, 2; <https://www.revistaangiologia.es/magazines/3/show>.

Las conclusiones acerca de una posible toxicidad del Paclitaxel a largo plazo en el tratamiento de nuestros pacientes con enfermedad arterial periférica, en concreto en su aplicación en la Arteria Femoral Superficial, crean una alarma en el sector que pone sobre la mesa qué hacer ante una terapia de tratamiento que hoy en día está en la primera línea y lo que es más delicado qué implicación puede tener a la hora de informar a nuestros pacientes en cuanto a riesgos de la técnica.

En dicho meta-análisis ha de tenerse en cuenta que establece un aumento de mortalidad a 2 y 5 años tras incluir 28 estudios randomizados (4.663 pacientes) en el trabajo. Pero de entrada de ellos solo 12 estudios tienen seguimiento a 2 años y dos trabajos a 5 años (Zilver PTX y THUNDER). Por otro lado algunos de estos estudios no disponían de comités cegados para randomización.

Los autores parecen desconocer que los estudios a largo plazo (In.Pact y Zilver PTX) contaban con comités evaluadores externos independientes que concluyeron que la mortalidad no pudo relacionarse con Paclitaxel.

Por todos es conocida la complejidad del análisis estadístico de los meta-análisis, que aun aceptando como buena la rigurosidad del mismo, habría que destacar que se ha asumido que el efecto del Paclitaxel es el mismo en todos los estudios incluidos, con independencia del dispositivo, ya sean Balones cubiertos de Paclitaxel (DCB) o stents liberadores del mismo (DES).

En 24 de los estudios el dispositivo utilizado ha sido DCB y en 4 estudios DES con un total de 12 dispositivos diferentes con dosis de Paclitaxel diferentes ( $2.0 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ ,  $3.0 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ , y  $3.5 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ ) y con distintos excipientes. Los autores amparan unas de sus conclusiones al respecto de las dosis con la determinación mediante la metarregresión estableciendo que existe un mayor riesgo de muerte por cada mg/año del Paclitaxel introduciendo así el concepto de dosis tiempo, así como concluyen en la existencia de un mayor riesgo de muerte en dispositivos de más dosis ( $3.5 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ ) sin embargo añaden que no disponen de la suficiente potencia del estudio como para establecer diferencia entre los dispositivos.

Por otro lado no son capaces de establecer, o siquiera sugerir, una posible causalidad entre Paclitaxel y muerte a largo plazo, teniendo en cuenta que la permanencia de la droga no supera las semanas o escasos meses en la pared del vaso, por lo que sugerir una toxicidad a largo plazo de la droga por una mayor permanencia del fármaco en la pared del vaso debido al excipiente, no parece suficientemente sostenible con los datos aportados. El establecimiento comparativo de estos datos con los encontrados en su día en el uso de Paclitaxel en arterias coronarias no deja claro que la mayor incidencia de mortalidad en el sector coronario se relacionó con un aumento de trombosis de los stents coronarios con la consecuente mortalidad.

Entre los estudios con DCB se han randomizado pacientes tratados con DCB frente a PTA simple en 16 trabajos, en 4 estudios DCB más stents metálicos no cubiertos (BMS) frente

a PTA simple con BMS y en otros tres estudios la indicación de DCB se estableció en el tratamiento de la reestenosis intrastent.

Cabe destacar que en ningún momento el objetivo principal de estos estudios fue establecer la mortalidad de los pacientes y menos aún su relación con la droga por lo que los autores lo justifican estableciendo un subanálisis para correcciones de errores estadísticos.

En cuanto a los pacientes incluidos en estos estudios, inicialmente se excluyeron pacientes con tratamiento del sector infrapoplíteo por su mayor comorbilidad y riesgo de mortalidad, pero en el meta-análisis figura un 11% (530 pacientes ) con isquemia crítica, sin determinarse la distribución de la mortalidad en este grupo y en el grupo de claudicantes.

Por otro lado la mayoría de los estudios no reflejan las causas de muerte, en el In.Pact y Zilver PTX aparecen reflejadas a 2 años de seguimiento , causas de muerte tales como cardiovasculares , infecciosas y cáncer entre otras, siendo éstos de los pocos estudios que las hacen constar y no a largo plazo.

Por otro lado no se dispone de los datos individuales de pacientes en cuanto a causas de muerte, ni tampoco a datos demográficos individuales , apareciendo una mayor comorbilidad en el brazo de Paclitaxel como por ejemplo en el estudio Zilver. Si a esto unimos el alto porcentaje global de fumadores, Hipertensos y dislipémicos así como la incidencia de Diabetes que varía entre el 21 y el 77% todo ello hace pensar en la propia evolución de la enfermedad arterial como importante influencia de los datos de mortalidad.

**En Febrero de 2019 desde el CCEV** en la publicación comentada y a la vista de los datos expuestos, concluimos:

- La conclusión de Katsanos y colaboradores es precipitada,
- No se debe crear una alarma al respecto sin antes:
  - Revisar la metodología del meta-análisis y
  - Establecer causas que expliquen el por qué de la relación Paclitaxel-muerte.
- Para ello es imprescindible disponer de :
  - Los **datos de cada paciente** para establecer el análisis de los mismos y
  - De la influencia de las diferencias en cuanto a programas de salud y seguimiento existente entre los diferentes países que también pueden influir en los datos de mortalidad.
- Por último, obviamente para hablar de efectos a largo plazo debemos tener estudios de seguimiento a largo plazo en suficiente número y correcta forma como para establecer conclusiones sólidas.
- Mensaje final **prudencia**.

### **3. ANÁLISIS DE FDA**

Tras el grupo de debate FDA-Panel VIVA celebrado en Marzo en Washington, la FDA tras la exposición de temas y conclusiones( coincidentes con lo referido en este informe

hasta ahora )emplazó a Junio una segunda sesión para establecer recomendaciones finales.

Les apporto el resumen literal de las mismas que nos ha sido remitida al CCEV:

### **19 de Junio de 2019:Primer día del Panel de la FDA:**

<https://interventionalnews.com/fda-paclitaxel-meeting/>

El panel y la FDA hicieron preguntas importantes respecto a la seguridad de los dispositivos con paclitaxel. Se han realizado presentaciones para analizar los datos de mortalidad por parte de la FDA, VIVA/NAMSA, The Society Coalition, Katsanos y la Industria.

En general, hay un consenso por parte los ponentes médicos invitados, sobre que los dispositivos con paclitaxel tienen un impacto positivo en los resultados y en la calidad de vida del paciente y que, el cuidado de los pacientes está siendo afectado de forma negativa por el ambiente actual.

- Dr. Peter Scheneider, **“Si nosotros limitamos la disponibilidad de los dispositivos con paclitaxel, estaremos retrocediendo en el tiempo a una era de tratamientos menos efectivos, que seguramente tendrán como resultado un aumento de las intervenciones a largo plazo”**.
- Esto fue reiterado por el Dr. Gary Ansel quien dijo, **“Someter a pacientes a extra-procedimientos médicos sin una clara indicación del mecanismo, los sitúa en un riesgo que no se justifica ni a nivel financiero ni de salud”**

El panel de expertos de la FDA se ha mantenido muy escéptico con los datos presentados. Uno de los miembros del panel, John Hirschfield, MD resumió **“Estamos escuchando y recibiendo una gran cantidad de datos.... El problema es que los datos presentados por la industria y los presentados por el FDA, no son los mismos. Como consecuencia, tenemos un enigma en términos de intentar decidir dónde nos posicionamos en cada uno de los análisis que vemos”**.

Adicionalmente, al final del día, se discutieron 5 de las preguntas del panel.

1. **¿Existe una señal clara?** El panel está de acuerdo en que existe una señal de mortalidad pero que no hay una imagen clara de porqué. El impacto de estos dispositivos sobre la calidad de vida del paciente, no debería ignorarse
2. **¿Se debería de considerar un efecto de clase?** El panel estuvo dividido sobre este tema, pero en general estuvieron de acuerdo en que faltaban datos para concluir que existía un efecto de clase. Se apuntó que los pacientes deberían ser informados sobre el meta-análisis, independientemente del dispositivo que se utilizase durante su tratamiento.
3. **¿Cuál es el impacto de los datos desconocidos?** Se dio crédito a la industria por recuperar parte de los datos que faltaban, aún así, el panel piensa que los datos están aún incompletos y esto podrían hacer que los datos globales

fueran mejores o peores (y también podrían afectar potencialmente a la eficacia).

4. **¿Los pacientes de los subgrupos tienen un riesgo más elevado?** La calidad de los datos fue, otra vez, el tema discutido y se concluyó que, no existía señal alguna en ningún subgrupo en particular que se identificase con posibles beneficios o riesgos de los dispositivos con fármaco. Se necesitan más datos y una mayor heterogeneidad.
5. **¿Está la causa de muerte justificada por una señal de mortalidad o por el mecanismo?** El panel no tiene datos suficientes para relacionar las causas de mortalidad directamente, no hubo consenso por parte del grupo.

#### **20 de Junio de 2019: Segundo día del Panel de la FDA:**

<https://evtoday.com/2019/06/20/fda-paclitaxel-advisory-meeting-day-2-the-panel-weighs-the-future-of-paclitaxel-and-clinical-trials-in-pad>

- Aunque existen aún varias cuestiones, hubo un consenso por parte del panel sobre que **es necesario mantener en el mercado los dispositivos con paclitaxel**, hubo diferentes opiniones sobre como la FDA debería proceder en cuanto a los estudios post-mercado y los cambios en el etiquetado.
- Durante el día, hubo una gran discusión sobre los beneficios y riesgos de los dispositivos con paclitaxel. **El panel estuvo de acuerdo en que estos dispositivos tienen un efecto positivo sobre la calidad de vida y ofrecen un gran beneficio para los pacientes, pero sigue sin estar claro el riesgo a largo plazo.**
- La mayoría de los miembros del panel defendieron que los pacientes, con el asesoramiento de sus médicos, deberían decidir si el dispositivo con paclitaxel es la opción de tratamiento correcto para ellos.

Al final del día, se discutieron las 7 últimas preguntas del panel:

1. **¿Existe una relación entre la dosis/ mortalidad con paclitaxel?** El panel concluyó que las diferencias en los diseños de los estudios son un problema para determinar de forma precisa la relación dosis/mortalidad – los datos no son concluyentes.
2. **¿Los datos preclínicos en animales proporcionan información/señal sobre la mortalidad a largo plazo?** El panel acordó que, ninguno de los datos actuales de animales establece ese mecanismo, pero que continuar con los estudios en animales es importante. Muchos miembros del panel piensan que se necesita más estudios en animales (la industria animó a trabajar juntos en nuevos modelos en animales), pero no todos estuvieron de acuerdo.

3. **¿Cómo se debería considerar el perfil riesgo/beneficio y cómo el marketing se verá afectado?** El panel determinó que los dispositivos con paclitaxel tienen un impacto positivo sobre la calidad de vida de los paciente y un importante beneficio clínico, pero el riesgo sigue siendo incierto. Muchas opiniones sugirieron que los dispositivos tenían que seguir en el mercado y que los pacientes/médicos tienen que tener la capacidad de elegir cuál es el tratamiento correcto para ellos.
4. **¿Estudios post mercado/ vigilancia?** El panel considera que los estudios que se están llevando a cabo deben de recoger el máximo de datos posibles. Se anima a la colaboración, y que los datos fuera de EEUU, deberían ser considerados hasta el punto que sean aplicables. Hay una importante discrepancia de opiniones sobre el uso de los datos registrados.
5. **¿Debería de haber cambios en el etiquetado?** No hubo una respuesta común, pero en general parece que la totalidad de los datos deberían ser presentados. Los posibles datos de mortalidad potencial se han identificado a posteriori . Los datos adicionales que indican que no existe en la actualidad.
6. **¿Qué cambios, si hay alguno se deberían hacer en el diseño de los estudios?** El panel acordó que, un año es suficiente para probar la eficacia pero que se necesita un seguimiento a 5 años para la seguridad y la mortalidad; estudios más completos a largo plazo. "Nadie debería presentar un estudio premercado con falta de datos del 30-40%". La FDA está considerando la revisión de los diseños de los estudio clínicos, incluyendo datos comunes para todos los estudios, además deben ser prácticos en el corto plazo. Se necesita la colaboración de todos los interesados.
7. **¿Otras indicaciones?** El panel considera que sí que puede haber, pero hay claramente diferencias entre poblaciones. Es clave que los pacientes sean informados en cualquier caso. La información más destacada tendría que ser recopilada de estos estudios".

Al concluir la reunión, Bram Zuckerberg afirma que la reunión y presentaciones de los 2 días han sido "extremadamente útiles" para la FDA, que ahora considerará el análisis del panel y "espera la colaboración continua en este campo".

#### **4. REFLEXIONES FINALES DESDE EL CCEV**

Desde el CCEV queremos alinearnos con las conclusiones de la FDA.

- Existe un signo de mortalidad en relación con Paclitaxel que no puede ser relacionado en cuanto a causalidad, ni influencia de grupos de riesgo por la falta de datos de pacientes.
- Ello obliga a la vigilancia estrecha de los pacientes en los que se aplica dicha tecnología.
- Todo ensayo clínico con esta tecnología debe recoger dichos datos al menos durante 5 años para disponer de estudios en cuyos objetivos finales aparezca la mortalidad y se lleven a cabo seguimientos a largo plazo.
- Estos dispositivos han demostrado eficacia y eficiencia en pacientes con patología arterial periférica disminuyendo el número de reintervenciones.
- El advertir a los pacientes de estas dudas podría conllevar la creación de una alarma no demostrada y crear incertidumbre en el enfermo. En este sentido deberían ser las autoridades sanitarias quienes establezcan el procedimiento a seguir en nuestro país, ya que en estudios internacionales se obliga a incluir esta información en los consentimientos informados

**Dra. Mercedes Guerra Requena**  
Presidenta CCEV

**Dr. Jose P. Linares Palomino**  
Secretario CCEV

**Dra. Caridad Morata Barrado**  
Comité Científico CCEV

**Dr. Álvaro Torres Blanco**  
Comité Científico CCEV