



PACLITAXEL, FIN DEL DEBATE?

Dr. Maximiliano Rossi
Cardiologo Intervencionista
ICR-Sanatorio Parque
Presidente Comité Hemodinamia FAC



Comienzo del debate



Risk of Death Following Application of Paclitaxel-Coated Balloons and Stents in the Femoropopliteal Artery of the Leg: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Konstantinos Katsanos, MD, PhD, MSc, EBIR; Stavros Spiliopoulos, MD, PhD; Panagiotis Kitrou, MD, PhD; Miltiadis Krokidis, MD, PhD; Dimitrios Karnabatidis, MD, PhD

Background—Several randomized controlled trials (RCTs) have already shown that paclitaxel-coated balloons and stents significantly reduce the rates of vessel restenosis and target lesion revascularization after lower extremity interventions.

Methods and Results—A systematic review and meta-analysis of RCTs investigating paclitaxel-coated devices in the femoral and/or popliteal arteries was performed. The primary safety measure was all-cause patient death. Risk ratios and risk differences were pooled with a random effects model. In all, 28 RCTs with 4663 patients (89% intermittent claudication) were analyzed. All-cause patient death at 1 year (28 RCTs with 4432 cases) was similar between paclitaxel-coated devices and control arms (2.3% versus 2.3% crude risk of death; risk ratio, 1.08; 95% CI, 0.72–1.61). All-cause death at 2 years (12 RCTs with 2316 cases) was significantly increased in the case of paclitaxel versus control (7.2% versus 3.8% crude risk of death; risk ratio, 1.68; 95% CI, 1.15–2.47; —number-needed-to-harm, 29 patients [95% CI, 19–59]). All-cause death up to 5 years (3 RCTs with 863 cases) increased further in the case of paclitaxel (14.7% versus 8.1% crude risk of death; risk ratio, 1.93; 95% CI, 1.27–2.93; —number-needed-to-harm, 14 patients [95% CI, 9–32]). Meta-regression showed a significant relationship between exposure to paclitaxel (dose-time product) and absolute risk of death ($0.4 \pm 0.1\%$ excess risk of death per paclitaxel mg-year; $P < 0.001$). Trial sequential analysis excluded false-positive findings with 99% certainty (2-sided α , 1.0%).

Conclusions—There is increased risk of death following application of paclitaxel-coated balloons and stents in the femoropopliteal artery of the lower limbs. Further investigations are urgently warranted.

Clinical Trial Registration—URL: www.crd.york.ac.uk/PROSPERO. Unique identifier: CRD42018099447. (*J Am Heart Assoc.* 2018;7:e011245. DOI: 10.1161/JAHA.118.011245.)



Comienzo del debate



Risk of Death Following Application of Paclitaxel-Coated Balloons and Stents in the Femoropopliteal Artery of the Leg: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Konstantinos Katsanos, MD, PhD, MSc, EBIR; Stavros Spiliopoulos, MD, PhD; Panagiotis Kitrou, MD, PhD; Miltiadis Krokidis, MD, PhD; Dimitrios Karnabatidis, MD, PhD

- ✓ Meta-análisis de 28 ECA. 4663 pacientes.
- ✓ Angioplastia femoro-poplítea.
- ✓ Dispositivos liberadores de paclitaxel vs ATP sin paclitaxel
- ✓ Punto final Mortalidad a 1 año, 2 años y 5 años

J Am Heart Assoc. 2018 Dec 18;7(24):e011245

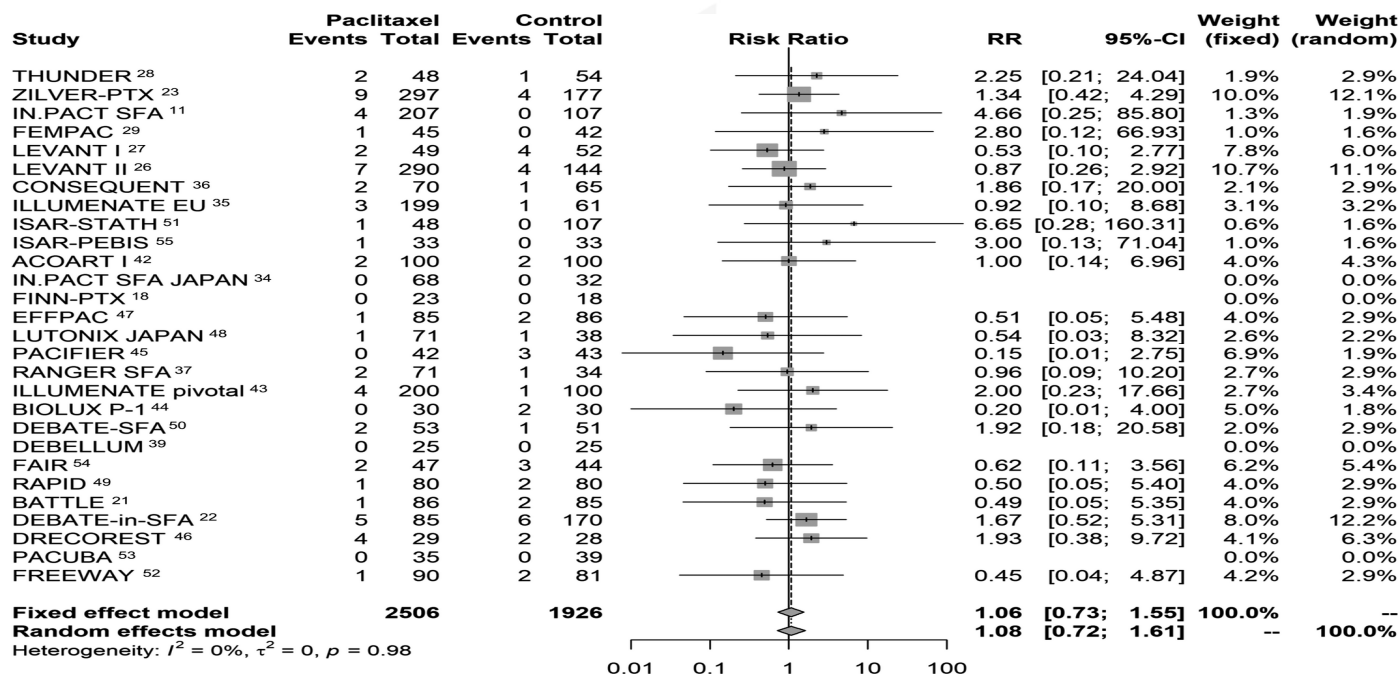


Risk of Death Following Application of Paclitaxel-Coated Balloons and Stents in the Femoropopliteal Artery of the Leg: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Konstantinos Katsanos, MD, PhD, MSc, EBIR; Stavros Spiliopoulos, MD, PhD; Panagiotis Kitrou, MD, PhD; Miltiadis Krokidis, MD, PhD; Dimitrios Karnabatidis, MD, PhD



Mortalidad 1 año



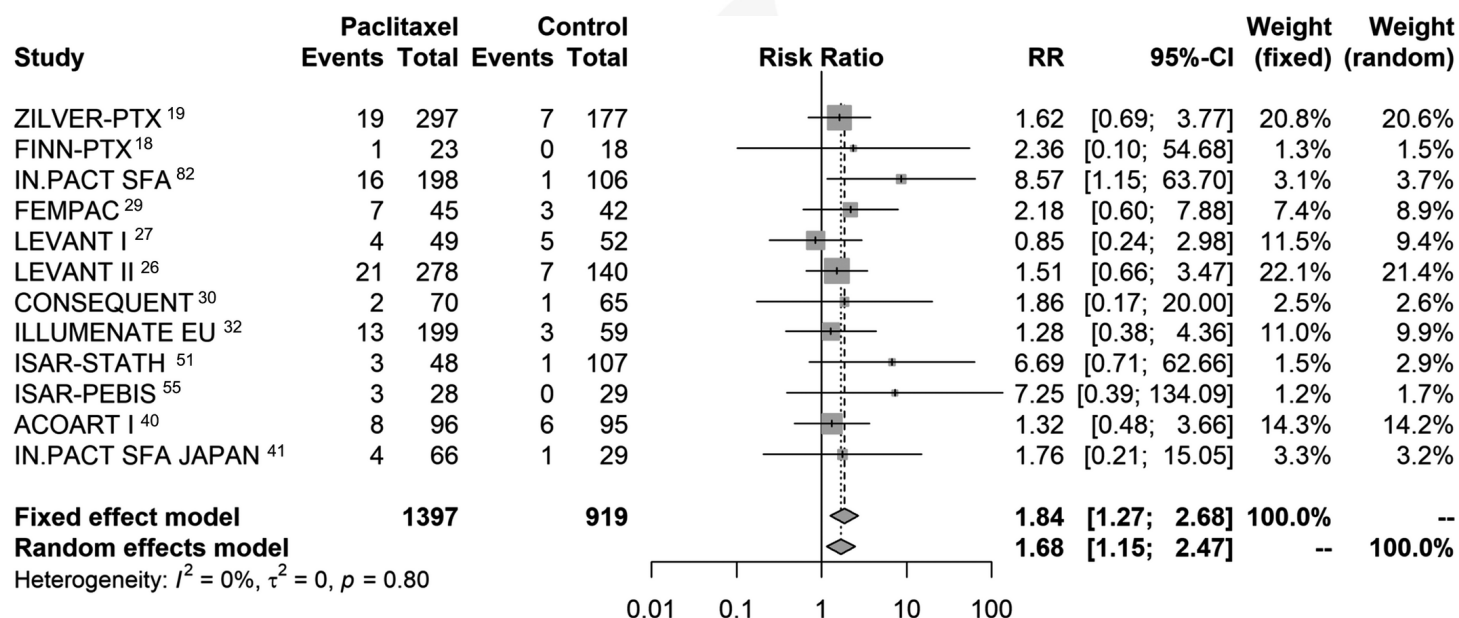


Risk of Death Following Application of Paclitaxel-Coated Balloons and Stents in the Femoropopliteal Artery of the Leg: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Konstantinos Katsanos, MD, PhD, MSc, EBIR; Stavros Spiliopoulos, MD, PhD; Panagiotis Kitrou, MD, PhD; Miltiadis Krokidis, MD, PhD; Dimitrios Karnabatidis, MD, PhD



Mortalidad 2 años



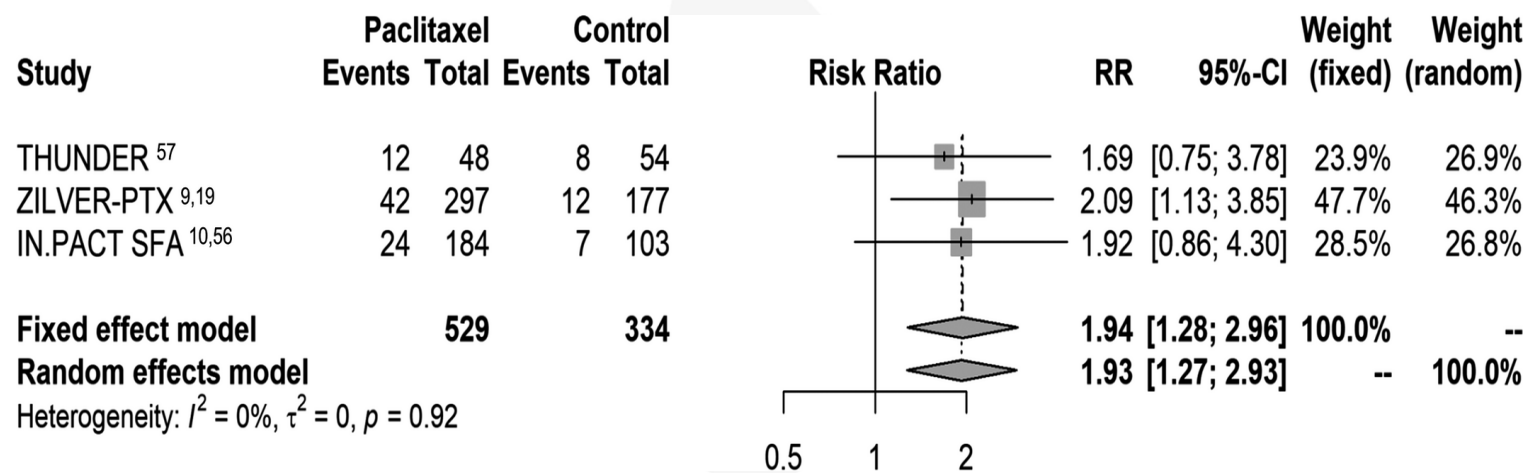


Risk of Death Following Application of Paclitaxel-Coated Balloons and Stents in the Femoropopliteal Artery of the Leg: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Konstantinos Katsanos, MD, PhD, MSc, EBIR; Stavros Spiliopoulos, MD, PhD; Panagiotis Kitrou, MD, PhD; Miltiadis Krokidis, MD, PhD; Dimitrios Karnabatidis, MD, PhD



Mortalidad 5 años





Risk of Death Following Application of Paclitaxel-Coated Balloons and Stents in the Femoropopliteal Artery of the Leg: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Konstantinos Katsanos, MD, PhD, MSc, EBIR; Stavros Spiliopoulos, MD, PhD; Panagiotis Kitrou, MD, PhD; Miltiadis Krokidis, MD, PhD; Dimitrios Karnabatidis, MD, PhD



Conclusión: pareciera haber un mayor riesgo de muerte a largo plazo más allá del primer año después de la aplicación femoropoplíteica de balones y stents recubiertos de paclitaxel. *Las causas reales de este efecto secundario tardío grave aún se desconocen* y se justifican urgentemente más investigaciones con seguimiento a más largo plazo.



- 1) Es un MA cuyo **punto final** no es el de los puntos finales de los ECAs.
- 2) Los ECAs **no estratificaron** los riesgos de mortalidad porque sus puntos finales primarios no eran para ello.
- 3) El **tamaño muestral** parece inadecuado para mortalidades tan bajas.
- 4) Se desconoce el **mecanismo causal** que puede originar un incremento en la mortalidad asociada al uso de paclitaxel. **Salir a pescar.**
- 5) Un porcentaje elevado de pacientes incluidos en los ensayos clínicos objeto del metaanálisis no tiene una causa de muerte claramente identificable (“other”).
- 6) No se ha conseguido establecer un **efecto dosis-respuesta**
- 7) Hasta un 30% de los pacientes de estos estudios sufrieron “**crossover**”, que se produce al realizar un análisis estadístico por intención de tratar.

BREAKING NEWS

13 diciembre 2019.
BASIL-3,
Suspensión de

18 enero 2019.
Publicación meta-análisis IN-PACT
Mortalidad a cinco años de cuatro estudios comparando paclitaxel frente al

17 enero 2019.
Primer informe de la FDA.
Se advierte y se cautela con el uso de dispositivos liberadores de fármacos en el territorio femoro-popliteo

12 febrero 2019.
Publicación meta-análisis
Mortalidad mediana según estudio de paclitaxel.
No diferencias significativas entre los grupos.

15 marzo 2019.
Segundo informe de la FDA.
confirmando un incremento en la mortalidad con el uso de paclitaxel. Recomienda buscar alternativas a estos dispositivos.

20 marzo 2019.
Actualización Meta-análisis Katsanos y cols.
Agrega estudio Levant-2 en el seguimiento a 5 años y confirma resultados.

cinco años con
tratamiento con



CORRECTIONS



Correction to: Durable Clinical Effectiveness With Paclitaxel-Eluting Stents in the Femoropopliteal Artery 5-Year Results of the Zilver PTX Randomized Trial

Zilver PTX randomized trial. Circulation feb 2019;139(8):e42.

*"La tasa de mortalidad por todas las causas a 5 años fue del 13,6 % (**10,2 % para el grupo de DES primario y 16,9 % para el grupo de PTA, P = 0,03**), y no se adjudicaron muertes relacionadas con el procedimiento o el dispositivo".*

La frase debería decir:

*"La tasa de mortalidad por todas las causas a 5 años fue del 13,6% (**16,9% para el grupo de DES primario y 10,2% para el grupo de PTA, P = 0,03**), y no se adjudicaron muertes relacionadas con el procedimiento o el dispositivo".*

Los autores lamentan que las cifras de los dos grupos se hayan **invertido inadvertidamente**.



CORRECTION



Schneider PA, Laird JR, Doros G, Gao Q, Ansel G, Brodmann M, Micari A, Shishehbor MH, Tepe G, Zeller T

Mortality Not Correlated with Paclitaxel Exposure: An Independent Patient-Level Meta-Analysis of a Drug-Coated Balloon



Schneider J AM Coll Cardiol feb 2019;73;2550-63.

Recientemente se identificó un **error de programación del código fuente** que ocurrió hace varios años en la base de datos del patrocinador para el estudio *IN.PACT Global*, lo que resultó en la **omisión de algunos eventos de las tablas resumen de mortalidad incluidas en el análisis estadístico.**

Diapositiva 11

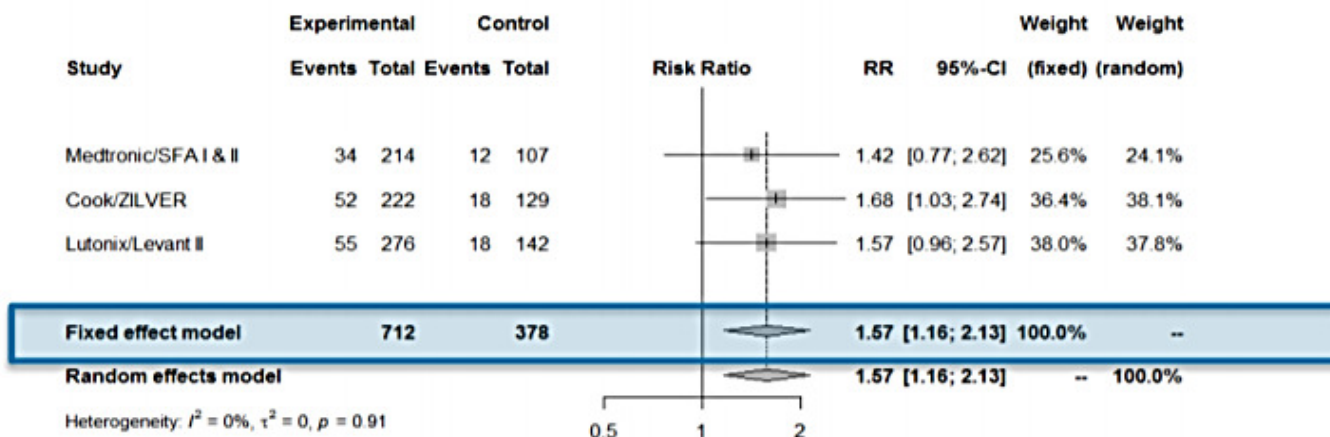
MR1

Maximiliano Rossi; 22/9/2023



19-20 junio 2019. Meta-análisis FDA

- ✓ n 1090 pacientes.
- ✓ Punto final mortalidad por todas las causas 5 años.
- ✓ Análisis por tratamiento.
- ✓ 19,8% vs 12,7% (RR 1,57 1,16—2,13)





07 agosto 2019.
Tercer informe de la FDA.



RECOMENDACIONES DE LA FDA

- ✓ *Continuar la vigilancia de los pacientes que han sido tratados con dispositivos recubiertos.*
- ✓ *Discutir los riesgos y beneficios de todas las opciones de tratamiento con sus pacientes. **Consentimiento informado.***
- ✓ *Para la mayoría de los pacientes opciones de tratamiento alternativos proporciona un perfil de riesgo-beneficio mas favorable. DEB para pacientes con alto riesgo de restenosis.*
- ✓ *Terapia médica optima.*
- ✓ *Informar cualquier evento adverso o presunto evento adverso.*



SWEDEPAD Study

09-DEC-2020 *N Engl J Med* 2020;383:2538-46.



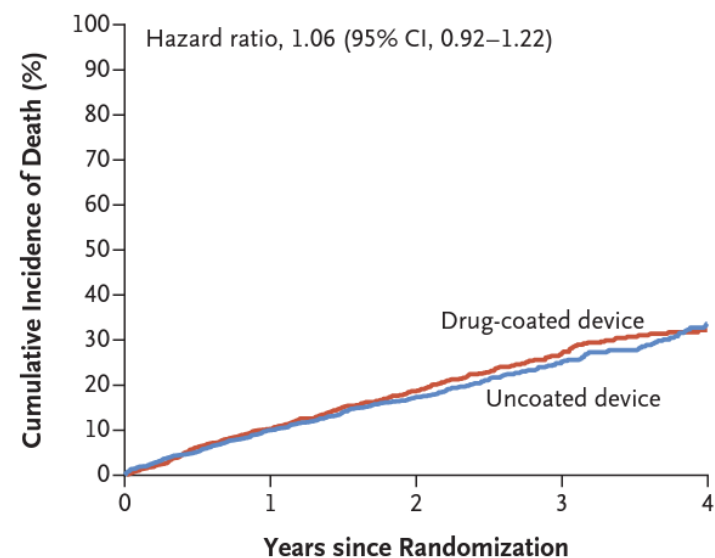
Análisis interino. 2289 ptes. CLTI.

Dispositivos con PCT vs sin PCT

PF1° MORTALIDAD

Media de seguimiento 2,49 años

A Overall Population



No. at Risk

| | | | | | |
|--------------------|------|------|-----|-----|-----|
| Drug-coated device | 1149 | 1032 | 728 | 386 | 131 |
| Uncoated device | 1140 | 1027 | 729 | 403 | 151 |



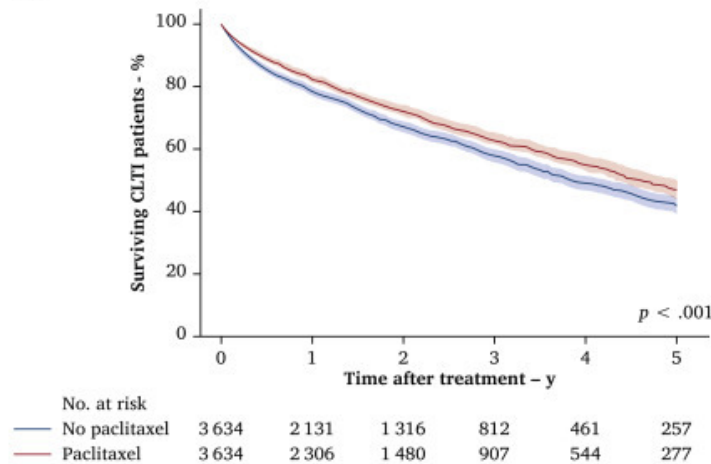
BARMER Health Insurance Study

2020 *Eur J Vasc Endovasc Surg* 59, 587e596.

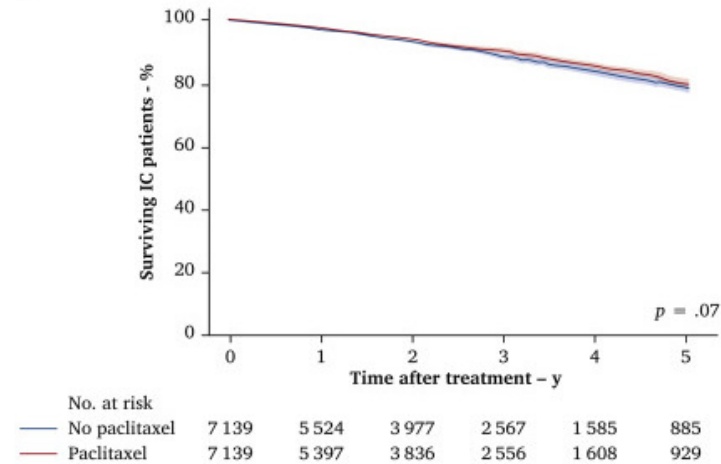


*Estudio retrospectivo. ATP F-P 2010-2018.
Incluyo 37914 ptes luego de realizar propensity score 21546.
PF1° MORTALIDAD. Seguimiento a 5 ños*

A



B





VOYAGER Study

02-nov-2021 *J Am Coll Cardiol* 2021;78:1768–1778.

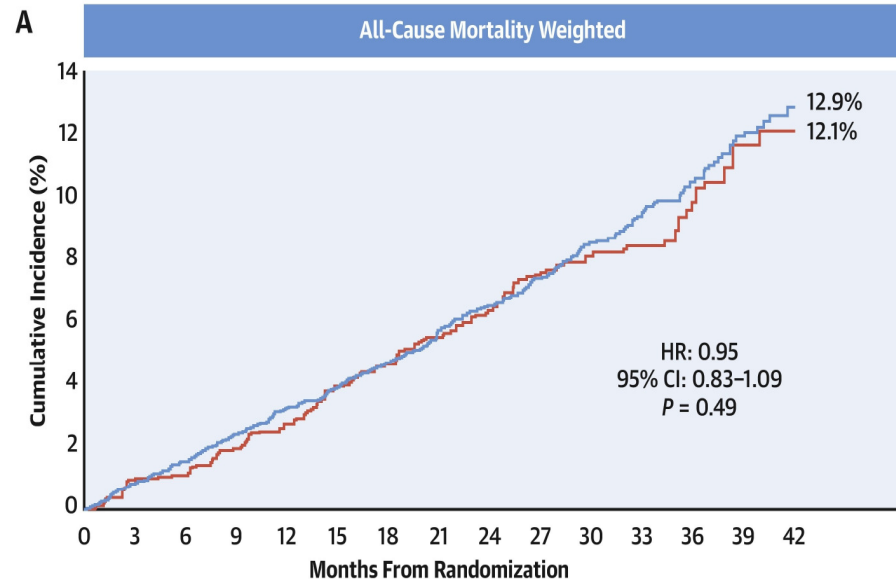


Análisis preespecificado de dispositivos liberadores de PCT.

4316 PTES. 80% claudicantes.

PF1° de seguridad MORTALIDAD

Mediana de seguimiento 36 meses





U.S. Veterans Health Administration Study

J Am Heart Assoc. 2021;10:e018149.



Retrospectivo. ATP F-P 2015-2019.

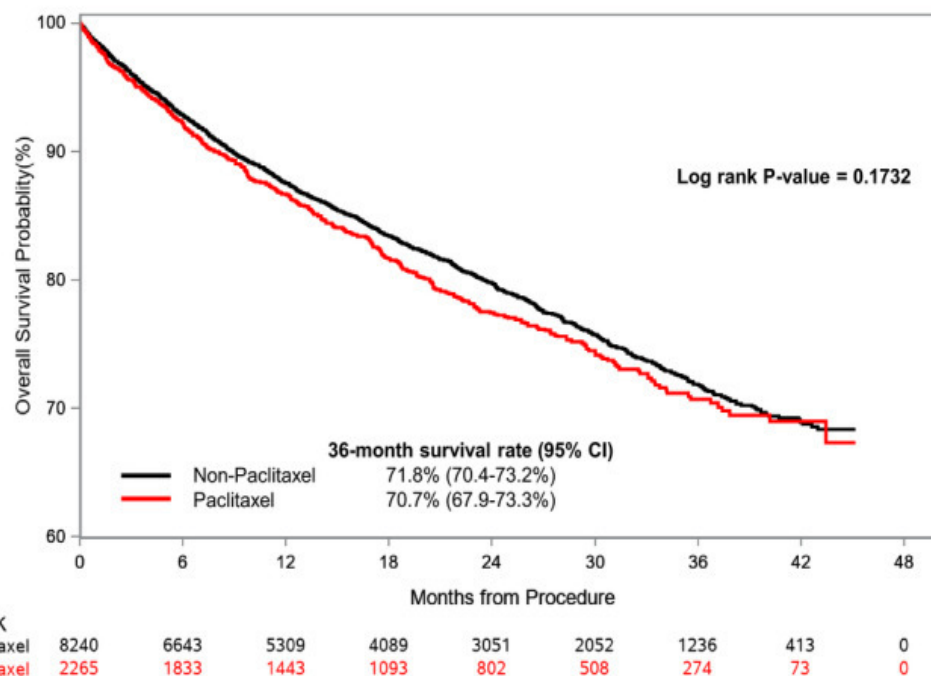
Incluyo 10505 ptes.

PF1° MORTALIDAD.

Seguimiento a 2 y 3 años

Survival 2 years (77.4% versus 79.7%)

3 years (70.7% versus 71.8%)





The Medicare SAFE-PAD Study

Circ Cardiovasc Interv. 2022;15:e012074.

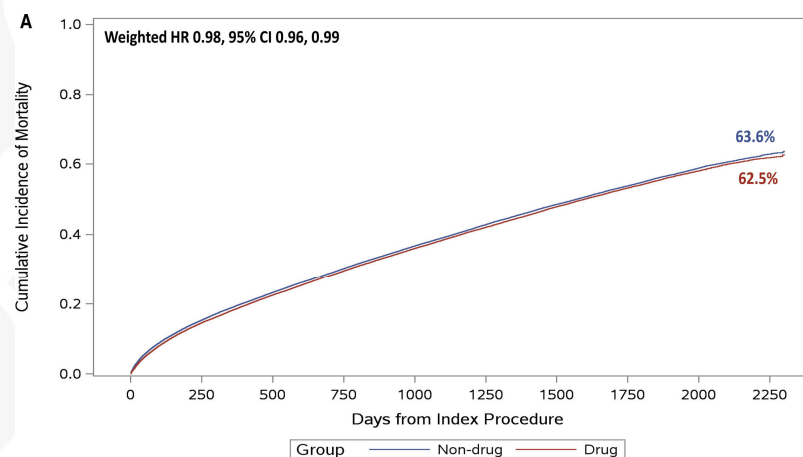


Retrospectivo. ATP F-P 2015-2018.

Incluyo 168553 ptes.

PF1° MORTALIDAD.

Mediana de seguimiento 3,52 años



| Group | 0 | 250 | 500 | 750 | 1000 | 1250 | 1500 | 1750 | 2000 | 2250 |
|----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|
| Non-drug | 82798 | 70120 | 63559 | 57750 | 51393 | 42597 | 31450 | 20838 | 10662 | 2016 |
| Drug | 82864 | 70810 | 64207 | 58391 | 51841 | 42675 | 29357 | 17381 | 7357 | 850 |



11 julio 2023.
Información actualizada de la FDA.



Los fabricantes de dispositivos colaboraron en un **metanálisis actualizado**, que incluyó estudios adicionales, información más completa y un seguimiento a más largo plazo en comparación con estudios anteriores.

Los médicos y estadísticos de la FDA revisaron los datos del estudio y concluyeron que el metanálisis de ECA actualizado no indica que el uso de dispositivos recubiertos con paclitaxel esté asociado con un riesgo de mortalidad tardía.



11 julio 2023.
Información actualizada de la FDA.



Con base en la revisión de la totalidad de los datos y análisis disponibles, hemos determinado que los datos no respaldan un riesgo excesivo de mortalidad para los dispositivos recubiertos con paclitaxel.

Fin del debate.



Muchas Gracias

Dr. Maximiliano Rossi
Cardiologo Intervencionista
ICR-Sanatorio Parque
Presidente Comité Hemodinamia FAC