

Marco Marchetti,^{1,2} Carmen Furno,³ Irene Urbina,³ Valeria Cacciato³

¹Responsabile Unità di Valutazione delle Tecnologie e Innovazione,

Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli, Roma e Laboratorio HTA SIFO

²Responsabile Laboratorio HTA SIFO

³Unità di Valutazione delle Tecnologie e Innovazione, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli, Roma

Report di Valutazione di Dispositivi Medici: Barostim Neo

LA RICHIESTA

L'Area Cardio-Vascolare (UOC Aritmologia), ha richiesto l'introduzione nelle pratiche assistenziali del sistema Barostim Neo (prodotto da CVRx) per il trattamento di un gruppo selezionato di pazienti affetti da scompenso cardiaco. L'obiettivo è quello di trattare pazienti refrattari ad altri trattamenti, sottoposti a continui ricoveri per scompenso. La prestazione rappresenta una nuova attività per l'UOC di Aritmologia.

LA PROCEDURA ED IL DISPOSITIVO

Descrizione della condizione

Lo scompenso cardiaco è una sindrome complessa per cui il cuore si indebolisce e la sua attività diviene insufficiente per l'organismo. Un danno irreversibile a carico del cuore attiva, in tutto il sistema cardiocircolatorio, dei meccanismi di compensazione. Se questo sistema fallisce, si instaura l'insufficienza cardiaca cronica, il cuore quindi non risponde più in maniera efficace alle richieste metaboliche degli organi e si va incontro a destabilizzazioni che possono aggravare ulteriormente la situazione.

Lo scompenso cardiaco viene classificato in 4 classi funzionali New York Heart Association (NYHA).

La Classificazione NYHA, pubblicata per la prima volta nel 1964, suddivide in categorie i pazienti con insufficienza cardiaca.

Alla I classe NYHA appartengono i soggetti che non hanno limitazioni nel compiere alcuna attività fisica e quelle ordinarie non causano sintomi quali dispnea, palpitazioni o eccessivo affaticamento. In questa fascia i pazienti vengono annoverati tra i cardiopatici più per alterazioni morfo-strutturali e/o funzionali cardiache, che per una reale limitazione all'esercizio fisico.

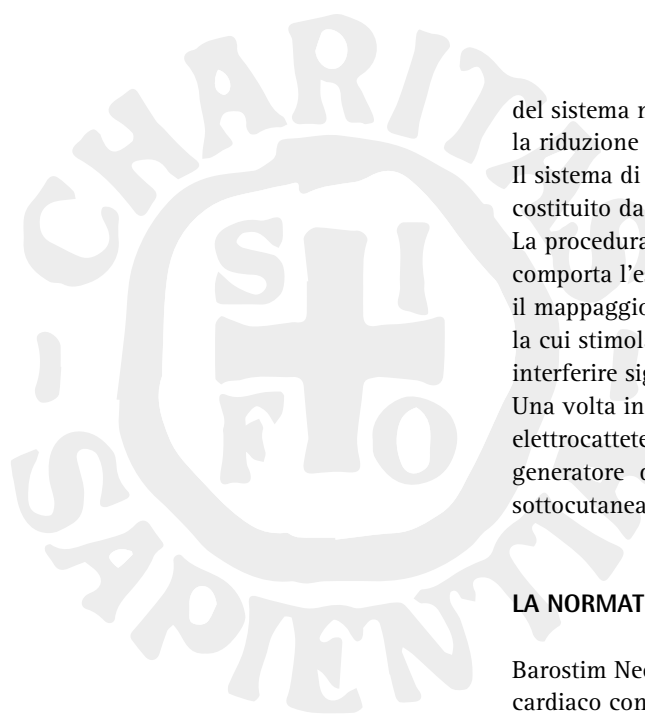
Alla II classe afferiscono i soggetti che accusano una lieve limitazione dell'attività fisica. A riposo stanno bene, ma durante le attività fisiche ordinarie si manifestano i sintomi.

Nella III classe sono inseriti i soggetti che presentano una rilevante limitazione dell'attività fisica. Anche questi pazienti stanno bene a riposo ma compiendo attività fisiche anche inferiori all'ordinario si verifica la comparsa dei sintomi.

La IV classe infine raccoglie tutti quei pazienti che presentano i sintomi eseguendo qualsiasi attività fisica, anche minima, ed addirittura in condizioni di riposo.

Il Dispositivo e la procedura

La stimolazione Baroreflex Activation Therapy (B.A.T.) avviene con una scarica continua di impulsi elettrici di bassa intensità che attiva la parte parasimpatica



del sistema nervoso che, a sua volta, provoca vaso dilatazione delle arterie e quindi la riduzione della pressione arteriosa.

Il sistema di simulazione (Barostim Neo, di CVRxInc., Minneapolis, MN, USA) è costituito da tre componenti (Figura 1).

La procedura chirurgica viene effettuata in anestesia generale e il primo step comporta l'esposizione della biforcazione carotidea. Dopo di che viene effettuato il mappaggio del seno carotideo su ogni lato del collo al fine di individuare il sito la cui stimolazione provoca la maggior riduzione di pressione arteriosa, senza interferire significativamente sulla frequenza cardiaca.

Una volta individuato, vengono impiantati gli elettrodi (attaccati agli elettrocatteteri) e gli elettrocatteteri vengono tunnelizzati sottocute al generatore di impulsi impiantabile che viene posizionato in una tasca sottocutanea sul lato destro del torace, sotto la clavicola (Figura 2).

LA NORMATIVA

Barostim Neo ha ricevuto il marchio CE per il trattamento dello scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta e per il trattamento dell'ipertensione refrattaria. Il dispositivo è registrato nell'elenco dei dispositivi medici CND J99 - dispositivi impiantabili attivi - altri, dal 2012.

Negli Stati Uniti il dispositivo ha ottenuto l'approvazione all'utilizzo per uso umanitario (Humanitarian Device Exemption (HDE) Number: H130007).



Figura 1.

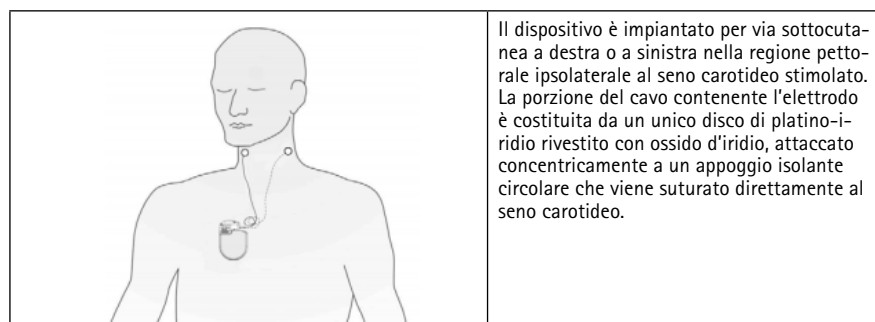


Figura 2.

EVIDENZA SCIENTIFICA

Metodi

Strategia di ricerca

Al fine di identificare studi sull'efficacia e sulla sicurezza del sistema in esame, sono state consultate le banche dati MEDLINE (attraverso il motore di ricerca Pubmed) e CRD, utilizzando come parole chiave "barostim" OR "baroreflex activation therapy" AND "heart failure" (Tabella 2).

Il quesito di studio che determina la strategia di ricerca è stato costruito secondo la struttura PICO riportata in Tabella 1.

Tabella 1. Criteri di selezione

Popolazione	Pazienti affetti da insufficienza cardiaca di classe funzionale NYHA III
Intervento	Terapia di attivazione del baroriflesso (baroreflex activation therapy)
Confronto	Terapie per il trattamento dello scompenso cardiaco
Outcome	Miglioramento delle condizioni cliniche legate all'insufficienza cardiaca

Tabella 2. Studi identificati

Database	Numero di studi identificati	Numero di studi selezionati
PUBMED	6	2
DARE	2	0

Una ulteriore ricerca ha evidenziato che la Regione Emilia Romagna ha prodotto uno short report sulla tecnologia pubblicato in lingua inglese nel 2015 luglio ed è stato incluso nell'analisi.

Selezione degli studi

Gli studi identificati sono stati selezionati attraverso la lettura dei titoli e degli abstract per una successiva analisi approfondita. Delle pubblicazioni ritenute pertinenti alla ricerca è stato valutato il testo integrale al fine di ultimare la selezione secondo il quesito di ricerca (Tabella 3).

Gli studi sono stati esclusi se non corrispondenti alla struttura PICO del quesito di ricerca, se inclusi in revisioni o metanalisi selezionate o se duplicati identificati da più fonti diverse.

Dopo aver letto titoli e abstract, 4 studi sono stati effettivamente selezionati (Tabella 4).

Il livello di evidenza media degli studi commentati in questa sezione è basso per gli studi osservazionali e moderato per gli studi sperimentali, tali livelli corrispondono a evidenza derivante da studi osservazionali e Randomized Controlled Trial (RCT) con limitazioni. Nel caso di un livello di evidenza basso è possibile che ulteriori ricerche possano cambiare la stima di effetto. Nel caso di un livello di evidenza moderato è possibile avere un discreto grado di confidenza nei risultati.

Tabella 3. Risultati della ricerca

Studi che soddisfano la strategia di ricerca	7
Studi effettivamente selezionati	3
Tipo di studi	1 HTA (short report Emilia Romagna) 1 osservazionali/di fattibilità 1 sperimentali (studio clinico controllato randomizzato)
Livello di evidenza	Molto basso studio osservazionale Moderato studio RCT

Il report dell'Emilia Romagna riporta i risultati di 4 lavori HTA:

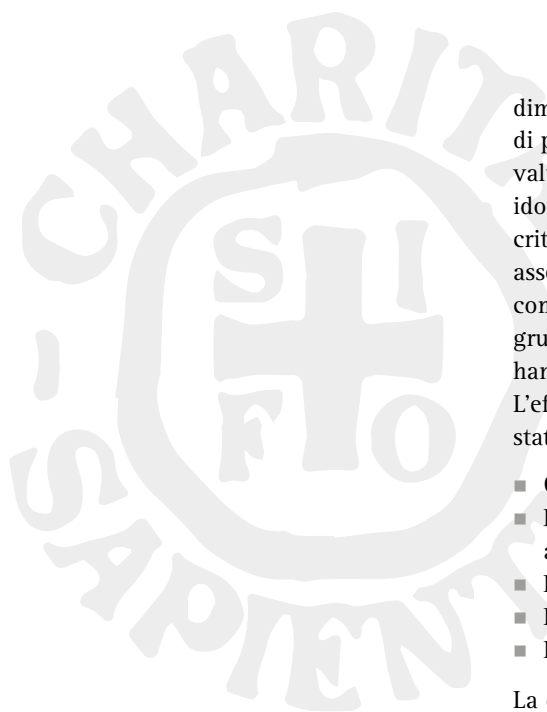
- Un report dell'Agenzia Sanitaria Australiana HealthPACT dal titolo Implantable carotid sinus baroreflex device for the treatment of drug-resistant hypertension (HealthPACT 2014);
- una report prodotto da una assicurazione sanitaria USA Carotid Sinus Stimulation for Hypertension, Clinical Policy Bulletin, AETNA (AETNA 2014);
- Un report prodotto dalla Agenzia Canadese CADTH (Topfer, LA. Baroreflex Activation Therapy for Treatment-Resistant Hypertension: the Barostim neo Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2015);
- un documento preliminare prodotto dal NICE;
- Implanting baroreceptor stimulation device for resistant hypertension. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ip1180>.

Lo stesso report dell'Emilia Romagna conclude che la qualità e la quantità delle evidenze disponibili non sono considerate sufficienti per provare la efficacia e la sicurezza del dispositivo.

Nello studio osservazionale di Gronda et al., 11 pazienti con IC classe NYHA III con frazione di eiezione (EF) <40%, sotto trattamento farmacologico e non candidabili a terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT) sono stati trattati con BAT e valutati a 1, 3, 6, 12 e 21,5 ±4,2 mesi. L'efficacia è stata determinata dalle misure di attività nervosa simpatica muscolare (MSNA) e dalla misurazione clinica della qualità della vita e della capacità funzionale. La MSNA è diminuita a 1, 3 e 6 mesi di follow-up e si è mantenuta a lungo termine. I pazienti con i peggiori indici di QoL e di ospedalizzazione hanno avuto un rebound tra i 3 ed i 6 mesi di follow-up. Otto pazienti hanno raggiunto la classe NYHA I e l'hanno mantenuta a lungo termine; un paziente è passato dalla classe III al 12° mese alla classe II a lungo termine. Nei 12 mesi precedenti all'impianto, i pazienti hanno accumulato 155 giorni di degenza per IC. Nei primi 6 mesi di follow-up, un paziente è stato ricoverato per IC con 6 giorni di degenza e un altro è stato una giornata al pronto soccorso. Tra i 6 e i 21 mesi di follow-up, i pazienti hanno accumulato 45 giorni di degenza. Nello studio sperimentale di Zile, Abraham et al. sono stati inclusi 146 pazienti con IC cronica classe NYHA III dovuta a cardiomiopatie ischemiche o non ischemiche, con EF ≤35%, sotto trattamento farmacologico (con un agente diuretico, un ACE-inibitore o bloccanti del recettore dell'angiotensina, e un beta-bloccante, se tollerato); altri criteri di inclusione sono stati frequenza cardiaca a riposo tra 60 e 100 battiti/min, pressione sistolica di almeno 100 mm Hg, velocità di filtrazione glomerulare di almeno 30 ml/min/1,73 m², e una

Tabella 4. Estrazione dei dati dagli studi selezionati

Riferimento	Tipo di studio	Pazienti (caratteristiche)	Pazienti (n)	Outcomes primari	Misurazione degli outcomes primari
Gronda et al, 2014	Osservazionale/ studio di fattibilità	Pazienti con IC classe NYHA III con EF<40%, sotto trattamento farmacologico e non candidabili a CRT	11	MSNA Variabili cliniche	Misure di attività nervosa simpatica muscolare (MSNA) Distanza 6MHW Classificazione NYHA QoL questionario Minnesota Living with Heart Failure (MLWHFQ)
Gronda et al, 2015					
Zile et al, 2015	Studio clinico controllato randomizzato	Pazienti con IC cronica classe NYHA III dovuta a cardiomiopatie ischemiche o non ischemiche, con EF ≤35%, sotto trattamento farmacologico	146 (70 controllo, 76 trattamento)		Classificazione NYHA QoL (MLWHFQ) Distanza 6MHW
Abraham et al, 2015					



dimostrata compromissione della capacità funzionale evidenziata dalla capacità di percorrere in 6 minuti (6MHW) una distanza da 150 a 450 m. Inoltre i pazienti, valutati da un cardiologo e da un chirurgo, dovevano essere ritenuti candidati idonei per l'impianto del dispositivo BAT, e dovevano soddisfare determinati criteri anatomici (biforcazioni carotidee bilaterali sotto il livello della mandibola e assenza di placche o aterosclerosi che riducessero il diametro delle arterie carotidi comuni interne o distali $\geq 50\%$). I partecipanti sono stati randomizzati in due gruppi: 70 al gruppo di controllo e 76 al gruppo di trattamento con BAT, dei quali hanno completato il periodo di valutazione 54 e 64 individui rispettivamente. L'efficacia è stata valutata 6 mesi dopo l'impianto. Nel gruppo sperimentale, sono stati osservati miglioramenti significativi in:

- Classe funzionale NYHA.
- Più pazienti trattati con BAT (55%) hanno migliorato la classe NYHA di almeno 1 punto, rispetto al gruppo di controllo (24%).
- Punteggio WHFQ per la qualità della vita.
- La differenza tra i punteggi è stata di $-19,5$ punti $\pm 4,2$, a favore della BAT.
- Distanza percorsa in 6 minuti (6MHW).

La differenza tra i punteggi è stata di $58,1$ metri $\pm 19,8$, a favore della BAT. Sebbene questo studio non sia stato progettato in maniera adeguata per la valutazione dei risultati clinici, l'effetto della BAT sul tasso di ospedalizzazione per IC e il numero medio di giorni di degenza per IC sono stati considerati utili per la progettazione di studi futuri.

Un apparente squilibrio tra i gruppi pre-randomizzazione (cioè durante i 6 mesi precedenti l'arruolamento) rende difficile l'interpretazione dei dati sull'ospedalizzazione. Tuttavia, comparando il periodo pre-arruolamento con il periodo post-arruolamento, si nota una riduzione significativa sia del tasso di ospedalizzazione per IC che del numero medio di giorni di degenza per IC nei pazienti trattati con BAT (da $0,63 \pm 1,5$ a $0,14 \pm 0,5$ ricoveri/paziente/anno; $p=0,01$), che non è stata osservata nei pazienti randomizzati nel gruppo di controllo (da $0,36 \pm 1,1$ a $0,31 \pm 0,97$ ricoveri/paziente/anno; $p=0,85$). La differenza tra i gruppi nel numero medio di giorni di degenza per IC post-randomizzazione ha quasi raggiunto la significatività statistica ($p=0,08$).

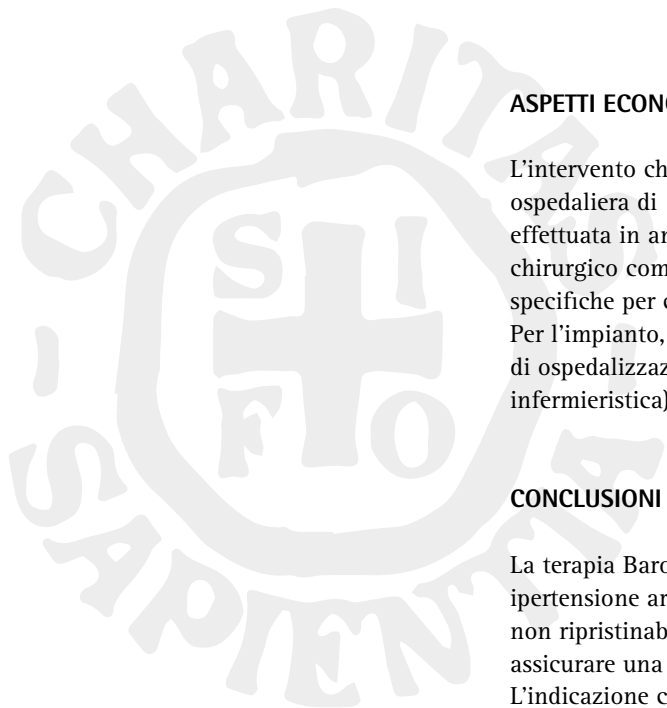
SISTEMI ALTERNATIVI

Non esistono alternative di mercato al sistema Barostim Neo.

INFORMAZIONI DI SICUREZZA

Al fine di verificare l'esistenza e la tipologia di eventi avversi correlati all'utilizzo dei sistemi in esame nella pratica clinica sono stati interrogati i principali database che riportano alert di sicurezza: MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency - UK), MAUDE (Manufacturer and User Facility Device Experience -USA), Ministero della Salute (ITALIA). La ricerca ha prodotto i seguenti risultati.

Dispositivo	Produttore/ Distributore	Ministero della Salute	MAUDE	MHRA
BAROSTIM NEO	CVRX	0	0	0



ASPETTI ECONOMICI ED ORGANIZZATIVI

L'intervento chirurgico e la gestione peri-operatoria richiede una degenza ospedaliera di 1- 2 giorni (Sarada C, 2009). La procedura chirurgica viene effettuata in anestesia generale. L'impianto di Barostim Neo comporta un atto chirurgico complesso che necessita di competenze chirurgiche e anestesologiche specifiche per cui è necessario un training per gli operatori.

Per l'impianto, oltre i costi del dispositivo, sono da considerare i costi di ospedalizzazione e di procedura (sala operatoria + equipe medico ed infermieristica), tali costi superano il DRG relativo a questo tipo di prestazione.

CONCLUSIONI

La terapia Barostim è indicata per un gruppo circoscritto di pazienti con ipertensione arteriosa in cui il controllo della pressione arteriosa sia dimostrato non ripristinabile con interventi di altro tipo (ad esempio interventi volti ad assicurare una migliore compliance del paziente al trattamento).

L'indicazione che proviene dalle agenzie internazionali (CADTH in Canada, Nice in UK, HealthImpact in Australia, e un'assicurazione americana AETNA), e dalle regioni Italiane che hanno valutato la tecnologia (Emilia Romagna nel 2015, Veneto nel 2010) è quella di considerare la tecnologia in fase sperimentale e quindi non ancora destinata all'assistenza. Anche la Regione Lombardia ha effettuato una valutazione nel 2010 rivalutata nel 2014 da tale valutazione è stato definito un protocollo di studio sponsorizzato dal produttore.

Sulla base di informazioni assunte in via informale, nel 2015 la Regione Lombardia ha deciso, ancorchè non ancora implementato, di avviare un registro sul modello coverage for evidence per un numero di pazienti pari a circa 30 l'anno.

Lo studio di (Zile 2015) non incluso in nessuno dei report menzionati, ha dimostrato risultati positivi nel breve periodo.

Considerata l'evidenza disponibile e le indicazioni nazionali ed internazionali, si suggerisce di non introdurre il Barostim nelle pratiche assistenziali in maniera routinaria, ma in contesto di accesso controllato con registrazione degli outcome.

In alternativa nulla osta alla presentazioni di protocolli di studi clinici al Comitato Etico della Fondazione Policlinico Gemelli o alla partecipazione in studi clinici multicentrici in cui vi sia un finanziamento dell'azienda.

RIFERIMENTI

1. Abraham WT, Zile MR, Weaver FA et al. Baroreflex Activation Therapy for the Treatment of Heart Failure With a Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail* 2015;3(6):487-96.
2. Gronda E, Seravalle G, Brambilla G, et al. Chronic baroreflex activation effects on sympathetic nerve traffic, baroreflex function, and cardiac haemodynamics in heart failure: a proof-of-concept study. *Eur J Heart Fail* 2014;16(9):977-83.
3. Gronda E, Seravalle G, Trevano FQ, et al. Long-term chronic baroreflex activation: persistent efficacy in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *J Hypertens* 2015;33(8):1704-8.
4. Emilia Romagna Short report n. 8 - Implantable device for the treatment of drug-resistant hypertension
http://assr.regione.emilia-romagna.it/it/servizi/pubblicazioni/short-report/SR8_ipertensione_en
5. Zile MR, Abraham WT, Weaver FA, et al. Baroreflex activation therapy for the treatment of heart failure with a reduced ejection fraction: safety and efficacy in patients with and without cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail* 2015;17(10):1066-74.