EVIDENZE SULL'APPROPRIATEZZA DI IMPIEGO E INDICAZIONI SULLA VARIABILITA' DEI CONSUMI DEGLI STENT CAROTIDEI

A cura del Gruppo di lavoro Regionale permanente sui Dispositivi Medici (GR-DM), istituito con Decreto n. 7468 del 17.05-2018

Per la realizzazione del presente documento, il GR-DM si è avvalso del parere esperto dei Prof./Dr. Marco De Carlo, Gianmarco De Donato e Walter Dorigo identificati dal GR-DM secondo criteri di attività scientifica e/o assistenziale.

SOMMARIO

DISPOSITIVI MEDICI OGGETTO DELL'ANALISI SECONDO LA CND 3
INTRODUZIONE 4
SINTESI 5
ARTICOLAZIONE DEL DOCUMENTO 6
INDICAZIONI D'USO E LETTERATURA 7
Confronto tra stenting e endoarterectomia 7
Analisi comparativa dei diversi stent 8
Linee-guida 8
APPROFONDIMENTI SUI PRODOTTI IN USO NELLA REGIONE TOSCANA 9
DATI DI CONSUMO E DI SPESA 13
PROCEDURE ESEGUITE NELLE AZIENDE DELLA REGIONE TOSCANA 13
IPOTESI DI SUDDIVISIONE DELL' ATTIVITA' REGIONALE IN BASE ALLE CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI E DEI DISPOSITIVI 13
CONSIDERAZIONI 14
BIBLIOGRAFIA 14
Allegato 1. Consumo e spesa per singolo prodotto suddiviso per azienda nell'anno 2018. 17
Allegato 2. Procedure eseguite dalle aziende della regione Toscana nel 2018. 19

DISPOSITIVI MEDICI OGGETTO DELL'ANALISI SECONDO LA CND

Il presente documento prende in esame gli stent appartenenti alle classi CND sotto indicate limitatamente a quelli impiegati per il trattamento della stenosi dei vasi carotidei.

La Classificazione Nazionale dei Dispositivi medici (CND) è stata istituita con Decreto Ministeriale del 25/09/2005 e viene periodicamente aggiornata dal Ministero della Salute (http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=328&area=dispositivi-medici&menu=classificazione). L'ultimo aggiornamento risale al 13/03/2018.

CND	**Descrizione CND**
P07040202	**STENT VASCOLARI PERIFERICI**
P0704020201	STENT VASCOLARI PERIFERICI NUDI - BMS
P0704020202	STENT VASCOLARI PERIFERICI RIVESTITI
P0704020203	STENT VASCOLARI PERIFERICI A CESSIONE DI FARMACO (DES)
P0704020299	STENT VASCOLARI PERIFERICI - ALTRI

INTRODUZIONE

Questo documento è stato redatto nell'ambito delle attività del Gruppo di Lavoro Regionale permanente sui Dispositivi Medici istituito con Decreto dirigenziale n.7468/2018. In particolare, nella sezione "Compiti", ai punti 2 e 3, si attribuiscono le funzioni, rispettivamente, di "redigere, sulla base di richieste di valutazione pervenute dalle singole aziende ed assegnate al gruppo, la relativa reportistica HTA o altro documento allo scopo individuato (es. linee di indirizzo)", e di "elaborare su indicazione della Commissione regionale di valutazione delle tecnologie e degli investimenti sanitari proposte di pareri o raccomandazioni sui dispositivi medici a livello regionale, utilizzando la metodologia HTA, per migliorare la governance dei dispositivi con particolare attenzione alle fasi di approvvigionamento ed utilizzo".

Le suddette attività sono coerenti con quanto previsto dal "Documento d'indirizzo per la stesura di capitolati di gara per l'acquisizione di dispositivi medici" (Decreto del Ministero della Salute, Gazzetta Ufficiale Della Repubblica Italiana, Serie generale - n. 253, 30-10-2018). Nel paragrafo 1.1, "Dispositivi a media ed alta complessità tecnologica e ad elevata innovazione", di tale Decreto è difatti riportato che allo scopo di "garantire la qualità delle cure e la sostenibilità economica, secondo una logica di processo di acquisto efficiente ed efficace, è fondamentale che le richieste di acquisto dei dispositivi siano accompagnate o valutate secondo i principi di Evidence Based Medicine (EBM) e i criteri di Health Technology Assessment (HTA). Le risultanze di queste analisi costituiscono gli elementi su cui il gruppo di lavoro della Stazione Appaltante potrà definire la strategia di gara, predisporre la documentazione e formulare il capitolato tecnico."

SINTESI

- Il confronto clinico tra la procedura di stenting e l'endoarterectomia per il trattamento della stenosi dei vasi carotidei è stato analizzato in numerosi studi clinici. Una metanalisi di cinque studi controllati randomizzati ha riportato che lo stenting e l'endoarterectomia sono associati ad una simile incidenza dell'end-point composito di morte, stroke, infarto periprocedurale e stroke dopo la procedura; per quanto riguarda invece la sicurezza, lo stenting determina un rischio di ictus minore a 30 giorni, mentre l'endoarterectomia è associata ad una maggiore incidenza di infarto del miocardio periprocedurale e di paralisi del nervo cranico. L'analisi stratificata sulla base della presenza o meno dei sintomi, evidenzia che l'end-point composito è significativamente più alto a sfavore dello stenting nei pazienti sintomatici, ma non nei pazienti asintomatici.

- Nelle aziende della Regione Toscana sono in uso 3 modelli di stent per il trattamento della stenosi carotidea (dati 2018). Gli stent differiscono per alcune caratteristiche tecniche, quali la composizione in acciaio o in nitinolo e il disegno delle celle; sulla base di quest'ultima caratteristica, gli stent vengono suddivisi in quattro gruppi, ossia stent a celle chiuse, stent a celle aperte, stent a celle ibride e stent a doppia maglia.

- Nel 2018 il consegnato da Estar alle aziende è stato di 387 stent carotidei dei quali 62 a celle aperte, 289 a celle chiuse e 37 a doppia maglia. Questi stent sono in commercio da molti anni e il loro utilizzo è ben consolidato nella pratica clinica. A questi fa eccezione lo stent a doppia maglia Roadsaver entrato in commercio in epoca più recente.

- Gli studi che hanno confrontato gli stent a celle chiuse verso gli stent a celle aperte hanno riportato un profilo di efficacia e di sicurezza sovrapponibile tra le due tipologie di dispositivi sia nei pazienti sintomatici che asintomatici. Studi prospettici non randomizzati hanno dimostrato che gli stent a celle chiuse sono associati ad una minore incidenza di embolizzazione distale valutata con MRI a diffusione e ad un trend di minore incidenza di ictus a 30 giorni. Tuttavia, tali studi sono stati condotti con un breve follow-up.

- Si ritiene che esistano elementi, basati sulla variabilità clinica dei casi da trattare, per giustificare indicazioni d'uso appropriate per ambedue queste tipologie di dispositivi, tenendo conto anche della diversa composizione in acciaio o in nitinolo.

- Gli stent carotidei con disegno a celle ibride dovrebbero associare i benefici della minore embolizzazione distale degli stent a celle chiuse con la maggiore conformabilità ad anatomie tortuose degli stent a celle aperte. Ad oggi, le evidenze non sono però sufficienti per documentare vantaggi clinicamente significativi.

- Gli stent con disegno a doppia maglia sono una nuova tipologia tipo di stent e come tali hanno una letteratura clinica ancora scarsa. Il vantaggio offerto consiste nella prevenzione dell'embolizzazione della placca tra le maglie dello stent, grazie allo strato aggiuntivo di maglia finissima sovrapposto a quello principale.

ARTICOLAZIONE DEL DOCUMENTO

Il presente documento è articolato secondo lo schema seguente.

- La sezione "Indicazioni d'uso e letteratura" presenta un esame complessivo delle evidenze di efficacia e, in questo ambito, individua alcuni raggruppamenti (detti indicazioni di uso, abbr. IND) di prodotti sulla base degli standard di utilizzo e di equivalenza terapeutica. Ogni IND è supportata dalla specifica bibliografia.

- La sezione “Approfondimenti” riporta le caratteristiche degli stent carotidei, suddivisi sulla base delle IND precedentemente identificate, in uso nelle aziende della regione Toscana.

- La sezione “Dati di consumo e di spesa” riporta il consegnato alle aziende da parte di Estar con il relativo importo; tali dati derivano dal flusso DES relativamente all’anno 2018.

- La sezione “Procedure eseguite nelle aziende della regione Toscana” riporta le dimissioni erogate per la diagnosi di “occlusione e stenosi della carotide” con esecuzione di procedure di stenting e di endoarterectomia rivascolarizzazione nell’anno 2018.

- La sezione “Considerazioni” contiene una rilettura di quanto complessivamente riportato nel documento.

INDICAZIONI D'USO E LETTERATURA

Questa sezione presenta sinteticamente lo stato dell'arte relativamente al confronto tra la procedura di stenting verso la procedura chirurgica per il trattamento della stenosi carotidea e descrive poi un'analisi comparativa dei diversi stent al fine di individuare le rispettive indicazioni d'uso (vedi Tabella 1 e Tabella 2). Negli ultimi anni, le tecnologie di stenting applicate ai pazienti con stenosi carotidea hanno mostrato un'evoluzione rilevante con un documentato miglioramento degli esiti clinici e della qualità della vita (Trippoli et al. 2018, Fattore et al. 2012, Ruggeri et al. 2018).

,

Confronto tra stenting e endoarterectomia

Il confronto tra stenting e endoarterectomia per il trattamento della stenosi dell'arteria carotidea è stato esaminato in vari studi condotti con un disegno randomizzato e controllato. Per esigenze di sintesi, più che esaminare individualmente i risultati di questi studi, è preferibile far riferimento a due metanalisi pubblicate recentemente sull'argomento (Sardar et al. 2017, Rantner et al. 2017).

La metanalisi di Sardar et al. ha incluso cinque studi controllati randomizzati (EVA-3S, ICSS, CREST, SAPPHIRE, ACT I) selezionati sulla base del criterio della numerosità (numero di pazienti ≥50) e dell'utilizzo di dispositivi di protezione embolica. Il confronto ha riguardato un totale di 6.526 pazienti sintomatici e asintomatici, di cui 3.636 assegnati al gruppo stenting e 2.890 al gruppo endoarterectomia, seguiti per un follow-up medio di 5,3 anni. L'end-point composito di morte periprocedurale, ictus, infarto miocardico o ictus ipsilaterale post procedura è risultato non significativamente differente tra le due terapie (OR: 1,22, IC 95%: da 0,94 a 1,59). Il rischio di ictus periprocedurale più ictus ipsilaterale a lungo termine è risultato significativamente maggiore con la procedura di stenting rispetto all'intervento chirurgico (OR: 1,50; IC 95%: 1,22-1,84) il quale ha invece determinato un rischio inferiore di infarto miocardico periprocedurale (OR: 0,45, IC 95%: da 0,27 a 0,75) e di paralisi del nervo cranico (OR: 0,07; IC 95%: 0,04-0,14). L'analisi stratificata sulla base della presenza o meno dei sintomi, evidenzia che l'end-point composito, nel confronto fra stenting verso endoarterectomia, è significativamente più alto nei pazienti sintomatici (210 eventi su 1.836 pazienti, 11,4%, verso 150 eventi su 1.818 pazienti, 8,3%), ma non nei pazienti asintomatici (108 su 1.800 pazienti, 6,0%, verso 88 eventi su 1.071 pazienti, 8,2%).

Rantner et al. ha condotto una metanalisi basata sui dati individuali di 4.138 pazienti sintomatici che erano stati arruolati in quattro studi controllati randomizzati (EVA-3S, ICSS, CREST, SPACE). Dai risultati emerge che nei pazienti con stenosi carotidea sintomatica, l'endoarterectomia rispetto allo stenting diminuisce in maniera statisticamente significativa il rischio di stroke o morte a 30 giorni indipendentemente dal tempo in cui viene eseguita la procedura rispetto alla comparsa dei sintomi. In particolare, nel caso di procedura eseguita nei primi 7 giorni dalla comparsa dei sintomi, la percentuale di eventi è dell'1,3% (3/226) con l'endoarterectomia e dell'8,4% (24/287) con lo stenting, mentre nel caso di procedura eseguita dopo 7 giorni dall'inizio della sintomatologia, la percentuale di eventi è del 3,6% (65/1.819) con l'endoarterectomia e del 7,1% (129/1.806) con lo stenting.

I risultati degli studi controllati randomizzati sono stati confermati in vari registri. Difatti, dalla revisione di 21 registri americani (Paraskevas et al. 2016) è emerso che la procedura di stenting aumenta il rischio di stroke o morte in pazienti sintomatici e asintomatici sia a medio che ad alto rischio per l'intervento chirurgico.

Per quanto riguarda l'associazione tra l'età e il rischio di stroke o morte in pazienti sintomatici, una metanalisi di quattro studi controllati randomizzati ha riportato che con lo stenting l'aumento del rischio di stroke o morte periprocedurale è maggiore nei pazienti anziani (età

superiore a 65 anni) rispetto ai pazienti giovani, mentre nel caso dell'intervento chirurgico l'età non è associata ad un diverso rischio di questo end-point (Howard et al. 2016). L'età non è inoltre associata ad un aumento del rischio di stroke o morte postprocedurale né con l'endoarterectomia né con lo stenting.

Analisi comparativa dei diversi stent

L'analisi comparativa dei vari stent si focalizza prevalentemente sulla differenza del disegno delle celle che distingue gli stent principalmente in stent a celle aperte e stent a celle chiuse. I primi hanno la caratteristica di essere più flessibili, mentre i secondi consentono una migliore copertura della placca. Ci sono inoltre gli stent ibridi che combinano le caratteristiche di entrambi i disegni; questi stent hanno tuttavia un impiego limitato e le evidenze a sostegno del loro utilizzo sono ancora limitate (de Vries et al. 2019).

Se il disegno dello stent può influire o meno sul dato di esito clinico è ancora oggetto di dibattito (Alparslan et al. 2016, Sahin et al. 2013, Stabile et al. 2016). Una recente metanalisi ha tuttavia cercato di sintetizzare i risultati degli studi che avevano confrontato le varie tipologie di stent in pazienti con stenosi carotidea >50% (de Vries et al. 2019). Questa metanalisi ha incluso due studi controllati randomizzati e 66 studi osservazionali per un totale di 46.444 pazienti e 46.728 procedure delle quali il 51% erano state condotte con stent a celle aperte, il 46% con stent a celle chiuse e il 3% con stent a celle ibride. Dai risultati è emerso che gli eventi avversi maggiori (stroke o morte) non sono diversi tra gli stent a celle aperte e gli stent a celle chiuse né a 30 giorni (RR 1,00, 95%CI 0,76 – 1,31, p=0,99) né ad un anno dall'intervento (RR 0,57, 95%CI 0,31 – 1,03, p=0,06). Tra gli stent a celle aperte e gli stent a celle chiuse non ci sono inoltre differenze significative nella ristenosi (RR 0,96, 95%CI 0,56 – 1,63, p=0,87) e nella frattura dello stent (RR 0,73, 95%CI 0,28 – 1,90, p=0,52). Gli stent a celle aperte sembrano invece associati ad una comparsa significativamente più alta di lesioni ischemiche rilevate con la risonanza magnetica.

La metanalisi di de Vries et al. riporta inoltre che non ci sono differenze tra gli stent di uguale disegno delle celle (Acculink verso Precise e Acculink verso Protegè RX per gli stent a celle aperte e Wallstent verso Xact per gli stent a celle chiuse) riguardo all'end-point della morte o stroke a 30 giorni. Ugualmente, il confronto tra gli stent a celle ibride verso gli stent a celle aperte e verso gli stent a celle chiuse non riporta una differenza significativamente diversa relativamente all'end-point della morte o stroke a 30 giorni. Al fine di una corretta interpretazione di questi risultati è importante tuttavia evidenziare, come dichiarato dagli stessi autori, che gli studi inclusi nell'analisi hanno una qualità moderata e presentano una certa eterogeneità per quanto riguarda ad esempio la definizione degli outcome, la durata del follow-up, le caratteristiche dei pazienti (sintomatici o asintomatici) e l'uso o meno di un filtro di protezione.

Studi prospettici non randomizzati hanno comunque dimostrato che gli stent a celle chiuse sono associati ad una minore incidenza di embolizzazione distale valutata con MRI a diffusione (Schnaudigel et al. 2008) e ad un trend di minore incidenza di ictus a 30 giorni (Stabile et al. 2016). Ciò è in linea con i risultati dello studio di Bosiers et al. (2007) nel quale, dall'analisi di una serie di oltre 3.100 pazienti trattati con diverse geometrie di stents, è emerso un vantaggio in termini di complicanze post-procedurali a favore degli stent a celle chiuse, particolarmente nella popolazione sintomatica. Analoghi risultati sono stati evidenziati in studi basati su imaging intravascolare ad altissima risoluzione (Setacci et al. 2012, de Donato et al. 2013).

Infine, gli stent a doppia maglia (ed ancor più i veri mesh stent non ancora disponibili sul mercato Toscano) presentano un potenziale vantaggio nel prevenire il prolasso di placca anche rispetto agli stent a celle chiuse (Umemoto et al. 2017).

Linee-guida

Il principale riferimento è rappresentato dalle linee guida redatte dalla ESVS e pubblicate nel 2018 (Abovans et al. 2018). Tali linee guida esplicitano chiaramente il ruolo attuale dello stent

carotideo, che rappresenta al momento solo una potenziale alternativa alla chirurgia sia nel paziente asintomatico che sintomatico. Fa eccezione il paziente sintomatico ad alto rischio chirurgico, in cui lo stent potrebbe essere considerato un'opzione quantomeno equivalente all'intervento chirurgico.

TABELLA 1. Tabulazione delle principali indicazioni d'uso e procedure; la tabella è impostata secondo lo schema previsto dall'acronimo PICO tipico della evidence-based medicine, e cioè Pazienti (colonna 1), Intervento oggetto dell'analisi (colonna 2), Comparator (colonna 3) e Outcome (colonna 4).

Indicazioni d'uso (e relativo codice IND)	**Intervento terapeutico**	**Comparator**	**Outcome e stima del beneficio incrementale**
Pazienti con patologia carotidea candidati al trattamento endovascolare con stent a celle chiuse (IND=01)	Stent carotidei a celle chiuse	Intervento chirurgico	Vedi sezione "Approfondimenti sui prodotti in uso nella regione Toscana"
Pazienti con patologia carotidea candidati al trattamento endovascolare con stent a celle aperte (IND=02)	Stent carotidei a celle aperte	Intervento chirurgico	
Pazienti con patologia carotidea candidati al trattamento endovascolare con stent a doppia maglia (IND=03)	Stent carotidei a doppia maglia	Intervento chirurgico	

APPROFONDIMENTI SUI PRODOTTI IN USO NELLA REGIONE TOSCANA

Tutti gli stent impiegati nelle aziende della Regione Toscana hanno indicazioni cliniche sovrapponibili, ma differiscono tra loro per alcune caratteristiche tecniche. La principale caratteristica distintiva è rappresentata, come detto in precedenza, dal disegno delle celle.

La Tabella 2 riporta le principali caratteristiche degli stent e le referenze a supporto del loro utilizzo. Tutti gli stent, con l'eccezione di Roadsaver, sono in commercio ormai da molto tempo e sono stati impiegati nei principali studi randomizzati che hanno confrontato la procedura di stenting verso quella chirurgica (Sardar et al. 2017, Rantner et al. 2017).

TABELLA 2. Caratteristiche dei dispositivi disponibili in regione Toscana (CND = P07040202, stent vascolari periferici nudi e CND = P0704020299, stent vascolari periferici altri). Per ogni stent è riportata l'indicazione d'uso.

Denominazione commerciale – descrizione prodotto (IND)	**Referenze (tipo di studio e numero di pazienti)**
XACT - stent autoespandibile in nitinolo a celle chiuse (IND=01)	-Gray et al. 2009 Studio comparativo non randomizzato tra lo stent Xact (EX trial, 2.145 pazienti) e lo stent Acculink (C2 trial, 4.175 pazienti) -Giri et al. 2014 Registro americano, n=6.124 (per lo stent Xact) (stent analizzati: stent Xact/Emboshield e Precise/Angioguard) -Rosenfield et al. 2016 RCT (ACT I trial), n=1.089 -Dhillon et al. 2018 Registro americano, n= 2.438 (per lo stent Xact) (stent analizzati: stent Xact/Emboshield, Precise/Angioguard, Acculink/Accunet e Acculink/Emboshield)

CAROTID WALLSTENT MONORAIL - stent autoespandibile in acciaio a celle chiuse (IND=01)	-Naylor et al. 1998 RCT (LEICESTER trial), n=23 -Alberts et al. 2001 RCT (WALLSTENT trial), n=219 -Bonati LH 2001 RCT (CAVATAS-CEA trial), n=505 -Brooks et al. 2001 RCT (KENTUCKY trial), n=104 -Willfort-Ehringer et al. 2002 Studio oservazionale, n=279 -Maleux et al. 2003 Studio osservazionale, n=51 - Mas et al. 2006 RCT (EVA-3S trial), n=527 - Ringleb et al. 2006 RCT (SPACE trial), n=1200 -Lin et al. 2006 Studio osservazionale, n=354 - Steinbauer et al. 2008 RCT (Regensburg trial), n=87 -Iyer et al. 2008 Studio osservazionale, n=480 -Ederle et al. 2010 RCT (ICSS trial), n=1713 -Takayama et al. 2011 Studio osservazionale, n=14 -Hopkins et al. 2014 Studio osservazionale, n=1097 -Capoccia et al. 2019 RCT, n=61 -Ronchey et al. 2016 Studio osservazionale, n=887

PROTEGE RX - stent autoespandibile in nitinolo a celle aperte (IND=02)	-Safian et al. 2006 Studio osservazionale (CREATE trial), n=419 -Sugita J et al. 2006 Studio osservazionale (PROCAR trial), n=77 -Ederle et al. 2010 RCT (ICSS trial), n=1713 -Cremonesi et al. 2008 Studio osservazionale, n=124 -Ederle et al. 2010 RCT (ICSS trial), n=1713
ROADSAVER - stent autoespandibile in nitinolo a doppia maglia (IND=03)	-Machnik et al2017 Studio osservazionale, n=40 -Bosiers et al. 2016 Studio osservazionale, n=100 -Nerla et al. 2016 Studio osservazionale, n=150 -Ierardi et al. 2019 Studio osservazionale, n=13
Abbreviazioni: RCT, randomized controlled trial.	

DATI DI CONSUMO E DI SPESA

Il consegnato da Estar alle aziende della Regione Toscana per l'anno 2018 è stato rilevato attraverso il Flusso informativo DES ed è presentato sulla base della classificazione CND (vedi Allegato 1). Dall'analisi dei dati emerge che sono stati utilizzati prevalentemente gli stent a celle chiuse, in particolare il Carotid Wallstent che rappresenta circa il 66% del consumo totale. I dati evidenziano inoltre una certa variabilità nel consumo che per il 51% circa si è concentrato sull'azienda ospedaliera universitaria senese. I prezzi dei vari stent variano da un minimo di circa €500 per lo stent Protegè ad un massimo di circa € 1.000 per lo stent Roadsaver.

PROCEDURE ESEGUITE NELLE AZIENDE DELLA REGIONE TOSCANA

L'Allegato 2 riporta le dimissioni erogate in regione Toscana relativamente alla diagnosi di "occlusione e stenosi della carotide" (codice ICD9CM 433.1x) con esecuzione di procedure di stenting e endoarterectomia suddivise per azienda di erogazione.

Relativamente ai DRG ve ne sono tre principali, ossia il DRG 533 (Interventi vascolari extracranici con CC), il DRG 534 (Interventi vascolari extracranici senza CC) e il DRG 557 (Inserzione di stent carotideo).

IPOTESI DI SUDDIVISIONE DELL' ATTIVITA' REGIONALE IN BASE ALLE CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI E DEI DISPOSITIVI

La Tabella 3 riporta questa informazione. La proposta rappresenta una suddivisione orientativa che tiene conto sia dei consumi storici (anno 2018) sia dell'esperienza dei professionisti coinvolti in questa valutazione.

Tabella 3. Ipotesi di suddivisione dell'attività regionale in base alle caratteristiche dei pazienti e dei dispositivi.

INDICAZIONE D'USO	DATO STORICO	IPOTESI DI SUDDIVISIONE
Pazienti con patologia carotidea candidati al trattamento endovascolare con stent a celle chiuse (IND=01)*	Totale annuo: circa 400	max 70%*
Pazienti con patologia carotidea candidati al trattamento endovascolare con stent a celle aperte (IND=02)**		circa 20%**
Pazienti con patologia carotidea candidati al trattamento endovascolare con stent a doppia maglia (IND=03)***		10%***

*Dispositivo più usato nel 2018: CAROTID WALLSTENT MONORAIL - stent autoespandibile in acciaio a celle chiuse (IND=01);
**Dispositivo usato nel 2018: PROTEGE RX - stent autoespandibile in nitinolo a celle aperte (IND=02);
***Dispositivo usato nel 2018: ROADSAVER - stent autoespandibile in nitinolo a doppia maglia (IND=03); rientrano in questa medesima indicazione gli stent CGuard e Gore finora non disponibili in Toscana; la quota di mercato che questi stent potranno acquisire è oggetto di un'inevitabile incertezza, trattandosi di una tecnologia tuttora in fase di sviluppo, in particolare per quanto riguarda le evidenze comparative verso gli stent a celle chiuse e quelli a celle aperte.

CONSIDERAZIONI

Dalla analisi delle evidenze emerge che lo stenting e l'endoarterectomia sono associati ad una simile incidenza dell'end-point composito di morte, stroke, infarto periprocedurale e stroke dopo la procedura; il rischio di ictus periprocedurale e su lungo termine è significativamente più alto con lo stenting, mentre l'endoarterectomia è associata ad una maggiore incidenza di infarto del miocardio e di paralisi del nervo cranico (Sardar et al. 2017). Rimangono da definire i criteri per la scelta della migliore strategia di rivascolarizzazione nei pazienti sintomatici o asintomatici (Spence et al. 2016, Spence & Naylor 2016).

Relativamente alla misurazione del beneficio, mentre in tanti settori dell'interventistica cardiovascolare, sono necessari molteplici end-point per rappresentare adeguatamente il risultato clinico, il caso degli stent carotidei costituisce un esempio paradigmatico di semplicità evidenziale perché la misurazione di un solo end-point (incidenza di stroke fatale o non fatale a 30 giorni, 1 anno oppure 2 anni dall'impianto) riesce a riassumere il risultato complessivo in termini di efficacia (de Vries et al. 2019).

Nelle aziende della Regione Toscana sono attualmente impiegate tre tipologie di stent carotidei aventi identica indicazione d'uso, ma diversi per alcune caratteristiche tecniche (prima tra tutte il disegno dello stent).

Per quanto riguarda il confronto tra stent a celle aperte e stent a celle chiuse, le evidenze ad oggi disponibili, seppur basate prevalentemente su studi osservazionali, riportano una sostanziale sovrapponibilità in termini di efficacia e sicurezza tra i diversi prodotti (de Vries et al. 2019).

Tuttavia, si ritiene che esistano sufficienti elementi, basati sulla variabilità clinica dei casi da trattare, per giustificare indicazioni d'uso appropriate per ambedue queste tipologie di dispositivi, tenendo conto anche della diversa composizione in acciaio o in nitinolo.

Gli stent ibridi (in commercio: Cristallo Ideale e sinus-Carotid-RX), che combinano le caratteristiche degli stent a celle aperte e degli stent a celle chiuse, hanno teoricamente il vantaggio di ridurre gli eventi avversi. Tuttavia, i dati a sostegno di questo potenziale vantaggio sono ancora limitati (de Vries et al. 2019).

Gli stent con disegno a doppia maglia (in commercio: Roadsaver, CGUARD e GoreCarotid) sono di recente commercializzazione e gli studi clinici che ne valutano l'efficacia e la sicurezza sono ancora limitati. Pur supportati da una letteratura ancora in fase iniziale, potenzialmente essi sembrano in grado di determinare un significativo miglioramento dei risultati della procedura, soprattutto nel paziente sintomatico (vedasi la citata metanalisi di Stabile et al. 2018). In questo senso, meritano ulteriore ricerca ed il loro utilizzo in pazienti con indicazione adeguata dovrebbe essere incoraggiato e sostenuto.

BIBLIOGRAFIA

- Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteriesEndorsed by: the European Stroke Organization (ESO)The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur Heart J. 2018;39(9):763-816. doi: 10.1093/eurheartj/ehx095. PubMed PMID: 28886620.
- Alberts MJ. Alberts MJ. Results of a multicentre prospective randomized trial of carotid artery stenting vs carotid endarterectomy. Stroke 2001;32:325.
- Alparslan B, Nas OF, Eritmen UT, et al. The Effect of Stent Cell Geometry on Carotid Stenting Outcomes. Cardiovasc Intervent Radiol. 2016 Apr;39(4):507-13. doi: 10.1007/s00270-015-1211-3.
- Bonati LH, Ederle J, McCabe DJ, Dobson J, Featherstone RL, et al. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. Lancet 2001;357(9270):1729–37.

- Bosiers M, de Donato G, Deloose K, Verbist J, Peeters P, Castriota F, Cremonesi A, Setacci C. Does free cell area influence the outcome in carotid artery stenting? Eur J Vasc Endovasc Surg. 2007;33(2):135-41.
- Bosiers M, Deloose K, Torsello G, et al. The CLEAR-ROAD study: evaluation of a new dual layer micromesh stent system for the carotid artery. EuroIntervention. 2016 Aug 5;12(5):e671-6. doi: 10.4244/EIJY16M05_04.
- Brooks WH, McClure RR, Jones MR, Coleman TC, Breathitt L. Carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy: randomized trial in a community hospital. Journal of the American College of Cardiology 2001;38(6):1589–95.
- Capoccia L, Sirignano P, Mansour W, et al. Peri-procedural brain lesions prevention in CAS (3PCAS): Randomized trial comparing CGuard™ stent vs. Wallstent™. Int J Cardiol. 2019 Mar 15;279:148-153. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.09.066.
- Cremonesi A, Rubino P, Grattoni C, Scheinert D, Castriota F, et al. Multicenter experience with a new "hybrid" carotid stent. J Endovasc Ther. 2008 Apr;15(2):186-92. doi: 10.1583/07-2265.1.
- de Donato G, Setacci F, Sirignano P, Galzerano G, Cappelli A, Setacci C. Optical coherence tomography after carotid stenting: rate of stent malapposition, plaque prolapse and fibrous cap rupture according to stent design. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2013 Jun;45(6):579-87. doi: 10.1016/j.ejvs.2013.03.005.
- de Vries EE, Meershoek AJA, Vonken EJ, et al. A meta-analysis of the effect of stent design on clinical and radiologic outcomes of carotid artery stenting. J Vasc Surg. 2019 Jun;69(6):1952-1961.e1. doi: 10.1016/j.jvs.2018.11.017.
- Dhillon AS, Li S, Lewinger JP, et al. Comparison of devices used in carotid artery stenting: A vascular quality initiative analysis of commonly used carotid stents and embolic protection devices. Catheter Cardiovasc Interv. 2018 Oct 1;92(4):743-749. doi: 10.1002/ccd.27646.
- Ederle J, Dobson J, Featherstone RL, Bonati LH, van der Worp HB, International Carotid Stenting Study investigators. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. Lancet. 2010 Mar 20;375(9719):985-97. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60239-5.
- Fattore G, Torbica A, Susi A, et al. The social and economic burden of stroke survivors in Italy: a prospective, incidence-based, multi-centre cost of illness study. BMC Neurol. 2012 Nov 14;12:137. doi: 10.1186/1471-2377-12-137.
- Giri J, Kennedy KF, Weinberg I, et al. Comparative effectiveness of commonly used devices for carotid artery stenting: an NCDR Analysis (National Cardiovascular Data Registry). JACC Cardiovasc Interv. 2014 Feb;7(2):171-177. doi: 10.1016/j.jcin.2013.10.014.
- Gray WA, Chaturvedi S, Verta P. Thirty-day outcomes for carotid artery stenting in 6320 patients from 2 prospective, multicenter, high-surgical-risk registries. Circ Cardiovasc Interv. 2009 Jun;2(3):159-66. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.108.823013.
- Hopkins LN, White CJ, Foster MT, et al. Carotid artery stenting and patient outcomes: the CABANA surveillance study. Catheter Cardiovasc Interv. 2014 Nov 15;84(6):997-1004. doi: 10.1002/ccd.25578.
- Howard G, Roubin GS, Jansen O, et al. Carotid Stenting Trialists' Collaboration. Association between age and risk of stroke or death from carotid endarterectomy and carotid stenting: a meta-analysis of pooled patient data from four randomised trials. Lancet. 2016 Mar 26;387(10025):1305-11. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01309-4.
- Ierardi AM, Angileri SA, Brambillasca PM, et al. In-stent restenosis associated with dual-layer Roadsaver carotid artery stent: a retrospective single-center study. Radiol Med. 2019 Mar 2. doi: 10.1007/s11547-019-01019-7.
- Iyer SS, White CJ, Hopkins LN, et al. Carotid artery revascularization in high-surgical-risk patients using the Carotid WALLSTENT and FilterWire EX/EZ: 1-year outcomes in the BEACH Pivotal Group. J Am Coll Cardiol. 2008 Jan 29;51(4):427-34. doi: 10.1016/j.jacc.2007.09.045.
- Lin PH, Zhou W, Guerrero MA, et al. Carotid artery stenting with distal protection using the carotid wallstent and filterwire neuroprotection: single-center experience of 380 cases with midterm outcomes. Vascular. 2006 Sep-Oct;14(5):237-44.
- Machnik R, Paluszek P, Tekieli Ł et al. Mesh-covered (Roadsaver) stent as a new treatment modality for symptomatic or high-risk carotid stenosis. Postepy Kardiol Interwencyjnej. 2017;13(2):130-134. doi: 10.5114/pwki.2017.68139.
- Maleux G, Bernaerts P, Thijs V, et al. Extracranial carotid artery stenting in surgically high-risk patients using the Carotid Wallstentendo prosthesis: midterm clinical and ultrasound follow-up results. Cardiovasc Intervent Radiol. 2003 Jul-Aug;26(4):340-6.
- Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, Branchereau A, Moulin T, EVA-3S Investigators. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. N Engl J Med. 2006 Oct 19;355(16):1660-71.
- Naylor AR, Bolia A, Abbott RJ, Pye IF, Smith J, et al.Randomized study of carotid angioplasty and Percutaneous transluminal balloon angioplasty and stenting for carotid artery stenosis (Review) 21 Journal of Vascular Surgery 1998;28(2):326–34.

- Nerla R, Castriota F, Micari A et al. Carotid artery stenting with a new-generation double-mesh stent in three high-volume Italian centres: clinical results of a multidisciplinary approach. EuroIntervention. 2016 Aug 5;12(5):e677-83. doi: 10.4244/EIJV12I5A109.
- Paraskevas KI, Kalmykov EL, Naylor AR. Stroke/Death Rates Following Carotid Artery Stenting and Carotid Endarterectomy in Contemporary Administrative Dataset Registries: A Systematic Review. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2016 Jan;51(1):3-12. doi: 10.1016/j.ejvs.2015.07.032.
- Rantner B, Kollerits B, Roubin GS et al. Early Endarterectomy Carries a Lower Procedural Risk Than Early Stenting in Patients With Symptomatic Stenosis of the Internal Carotid Artery: Results From 4 Randomized Controlled Trials. Stroke. 2017 Jun;48(6):1580-1587. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.016233.
- Ringleb PA, Allenberg J, Brückmann H, Eckstein HH, Fraedrich G, SPACE Collaborative Group. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. Lancet. 2006 Oct 7;368(9543):1239-47.
- Ronchey S, Praquin B, Orrico M, et al. Outcomes of 1000 Carotid Wallstent Implantations: Single-Center Experience. J Endovasc Ther. 2016 Apr;23(2):267-74. doi: 10.1177/1526602815626558.
- Ruggeri M, Basile M, Zini A et al. Cost-effectiveness analysis of mechanical thrombectomy with stent retriever in the treatment of acute ischemic stroke in Italy. J Med Econ. 2018 Sep;21(9):902-911. doi: 10.1080/13696998.2018.1484748..
- Safian RD, Bresnahan JF, Jaff MR, et al. Protected carotid stenting in high-risk patients with severe carotid artery stenosis. J Am Coll Cardiol. 2006 Jun 20;47(12):2384-9.
- Sahin M, Açar G, Ozkan B, et al. Comparison of short-term outcomes after carotid artery stenting according to different stent designs. Postepy Kardiol Interwencyjnej. 2013;9(2):121-5. doi: 10.5114/pwki.2013.35445.
- Sardar P, Chatterjee S, Aronow HD et al. Carotid Artery Stenting Versus Endarterectomy for Stroke Prevention: A Meta-Analysis of Clinical Trials. J Am Coll Cardiol. 2017 May 9;69(18):2266-2275. doi: 10.1016/j.jacc.2017.02.053.
- Schnaudigel S, Gröschel K, Pilgram SM, Kastrup A. New brain lesions after carotid stenting versus carotid endarterectomy: a systematic review of the literature. Stroke. 2008 Jun;39(6):1911-9. doi:10.1161/STROKEAHA.107.500603. Epub 2008 Apr 3.
- Setacci C, de Donato G, Setacci F, et al. Safety and feasibility of intravascular optical coherence tomography using a nonocclusive technique to evaluate carotid plaques before and after stent deployment. J Endovasc Ther. 2012 Jun;19(3):303-11. doi:10.1583/12-3871R.1.
- Spence JD, Naylor AR. Endarterectomy, Stenting, or Neither for Asymptomatic Carotid-Artery Stenosis. N Engl J Med. 2016 Mar 17;374(11):1087-8. doi: 10.1056/NEJMe1600123.
- Spence JD, Song H, Cheng G. Appropriate management of asymptomatic carotid stenosis. Stroke Vasc Neurol. 2016 Jun 24;1(2):64-71. doi: 10.1136/svn-2016-000016. eCollection 2016 Jun.
- Stabile E, de Donato G, Musialek P, et al. Use of Dual-Layered Stents in Endovascular Treatment of Extracranial Stenosis of the Internal Carotid Artery: Results of a Patient-Based Meta-Analysis of 4 Clinical Studies. JACC Cardiovasc Interv. 2018 Dec 10;11(23):2405-2411. doi:10.1016/j.jcin.2018.06.047.
- Stabile E, Giugliano G, Cremonesi A, et al. Impact on outcome of different types of carotid stent: results from the European Registry of CarotidArtery Stenting. EuroIntervention. 2016 Jun 12;12(2):e265-70. doi: 10.4244/EIJV12I2A41.
- Steinbauer MG, Pfister K, Greindl M, Schlachetzki F, Borisch I, et al. Alert for increased long term follow-up after carotid artery stenting: results of a prospective, randomized, single-center trial of carotid artery stenting vs carotid endarterectomy. Journal of Vascular Surgery 2008;48(1):93–8.
- Sugita J, Cremonesi A, Van Elst F, Stockx L, Mathias K et al. European carotid PROCAR Trial: prospective multicenter trial to evaluate the safety and performance of the ev3 Protégé stent in the treatment of carotid artery stenosis--1- and 6-month follow-up. J Interv Cardiol. 2006 Jun;19(3):215-21.
- Takayama K, Taoka T, Nakagawa H, et al. Initial experience of carotid artery stenting using the Carotid WALLSTENT and FilterWire EZ in Japan. Jpn J Radiol. 2011 Jan;29(1):51-8. doi: 10.1007/s11604-010-0518-x.
- Trippoli S, Caccese E, Marinai C, Messori A. Value-based procurement of medical devices: Application to devices for mechanical thrombectomy in ischemic stroke. Clin Neurol Neurosurg. 2018 Mar;166:61-65. doi: 10.1016/j.clineuro.2018.01.028.
- Umemoto T, de Donato G, Pacchioni A, Reimers B, Ferrante G, Isobe M, Setacci C. Optical coherence tomography assessment of new generation mesh-covered stents after carotid stenting. EuroIntervention. 2017 Dec 20;13(11):1347-1354. doi:10.4244/EIJ-D-16-00866.
- Willfort-Ehringer A, Ahmadi R, Gschwandtner ME, et al. Single-center experience with carotid stent restenosis. J Endovasc Ther. 2002 Jun;9(3):299-307

Allegato 1. Consumo e spesa per singolo prodotto suddiviso per azienda nell'anno 2018.

Le quantità e la spesa sono al netto di eventuali resi; la spesa e il costo unitario sono comprensivi di IVA (Fonte dati: Datamart, FESDES, ultimo aggiornamento: 08/02/19).

CND: P070402020201 – Stent vascolari periferici nudi.

Nome Commerciale	REF*	RDM**	Costo Unitario (€)	Az. USL Toscana centro (N)	Az. USL Toscana nordovest (N)	Az. USL Toscana sudest (N)	A.O. Pisana (N)	A.O. Senese (N)	A.O. Careggi (N)	Fondaz. G. Monasterio (N)	Totale Quantità (N)	Totale Spesa (€)
Xact carotid stent system	XRX020YYS, RX030YYS, XRX030YYT XRX040YYT	204510	623		11		1			19	31	19.312
Carotid Wallstent	H965SCH647	16223	842	2	21	27	9	155	43	1	258	217.365
Protegè Rx	SEPX-10-7-30-135	1202615	519		1	2					3	1.557
Protegè Rx	SEPX-10-7-40-135	1202616	519		4	1					5	2.595
Protegè Rx	SEPX-7-30-135	1202600	519		2						2	1.038
Protegè Rx	SEPX-8-40-135	1202605	519		3						3	1.557
Protegè Rx	SEPX-8-60-135	1202606	519			2					2	1.038
Protegè Rx	SEPX-8-6-30-135	1202617	519		9	2					11	5.709

Protegè Rx	SEPX-8-6-40-135	1202618	519		4						4	2.076
Protegè Rx	SEPX-8-6-X0-135, SEPX-X-X0-135, SEPX-10-X0-135, SEPX-10-7-X0-135	19410	519	4	3		1	11	11		30	15.569
Protegè Rx	SEPX-9-30-135	1202608	519		2						2	1.038
			Totale:	6	60	34	11	166	54	20	351	268.854

CND: P0704020299 – Stent vascolari periferici altri.

Nome Commerciale	**Codice catalogo Fabbricante (REF)**	**RDM****	**Costo Unitario (€)**	**Az. USL Toscana centro (N)**	**Az. USL Toscana nordovest (N)**	**Az. USL Toscana sudest (N)**	**A.O. Pisana (N)**	**A.O. Senese (N)**	**A.O. Careggi (N)**	**Fondaz. G. Monasterio (N)**	**Totale Quantità (N)**	**Totale Spesa (€)**
Roadsaver	RDS-0725-143RX	1171300	1.040						1		1	1.040
Roadsaver	RDS-0820-143RX	1171302	1.039					2			2	2.078
Roadsaver	RDS-0825-143RX	1171304	1.039					11			11	11.429
Roadsaver	RDS-0830-143RX	1171306	1.039					10	1		11	11.430
Roadsaver	RDS-0920-143RX	1171310	1.039					6			6	6.234
Roadsaver	RDS-0930-143RX	1171311	1.039					4			4	4.156
Roadsaver	RDS-1030-143RX	1171313	1.039			1					1	1.039
			Totale:	0	0	1	0	33	2	0	36	37.406

Allegato 2. Procedure eseguite dalle aziende della regione Toscana nel 2018.

SDO – Dimissioni erogate in Toscana per diagnosi di occlusione e stenosi della carotide (codici ICD9CM 433.1x) con esecuzione di procedure di stenting e endoarterectomia suddivise per Azienda di erogazione.
Data aggiornamento: 21/05/2019.

		AZIENDA EROGAZIONE								
		201	202	203	901	902	903	907		
		Az. USL Toscana centro	Az. USL Toscana nordovest	Az. USL Toscana sudest	A.O. Pisana	A.O. Senese	A.O. Careggi	Fondaz. G. Monasterio	TOTALE	
DIAGNOSI PRINCIPALE	PROCEDURE ICD9CM	N° ricoveri	N° ricoveri	N° ricoveri	N° ricoveri	N° ricoveri	N° ricoveri	N° ricoveri	N° ricoveri	Importo regionale
433.1x - Occlusione e stenosi della carotide	00.63 inserzione stent	3	45	20	3	57	19	13	160	978.597,00
	00.63 inserzione stent + 39.50 angioplastica	9	1	2	1	95	1		109	475.710,00
	39.50 angioplastica	1		1	1	2	3		8	32.653,00
	00.63 inserzione stent + 38.12 endoarteriectomia	1			1				2	10.088,00
	38.12 endoarteriectomia	307	222	170	128	75	179		1.081	4.395.722,75
	38.18 endoarteriectomia		1		1				2	15.108,00
	Totale procedure	321	269	193	135	229	202	13	1.362	5.907.878,75