



RAPID HTA REVIEW

N° richiesta	Data richiesta	Richiedente
	14/08/2019	Medicina 1, AOUP

Dati generali della tecnologia in valutazione

Nome commerciale

Symlicity Spyral™ costituito da:
1) Symlicity Spyral® Catetere
2) Symlicity G3® RF Generator

Nome generico

Catetere multielettrodo per denervazione renale.

Nome fabbricante

Medtronic Inc.

Nome fornitore

Medtronic

RDM

1) 1065226 2) 1064010

REF

1) RDN016 2) RDN017

Tipo

1

Marchio CE (data)

02/01/2014

Classe di rischio

II b

Approvazione FDA

NO

CND

C99 - DISPOSITIVI PER APPARATO CARDIOCIRCOLATORIO - ALTRI

Campo di applicazione

Trattamento per l'ipertensione arteriosa

Paziente target

La popolazione target è rappresentata essenzialmente da due sottotipi: 1) pazienti con ipertensione resistente e cioè pazienti che, nonostante una terapia farmacologica ottimale, presentano valori pressori ancora elevati e quindi un rischio molto elevato di andare incontro ad un evento cardiovascolare; 2) pazienti con ipertensione difficile da trattare e cioè pazienti con bassa aderenza alla terapia, dovuta spesso alla comparsa di effetti collaterali.

Indicazione d'uso

Il catetere multielettrodo per denervazione renale Symlicity Spyral™ è indicato per il trattamento dell'ipertensione non controllata.

Principali competitor

Attualmente non ci sono opzioni terapeutiche per la popolazione target.



Dettagli tecnologici

Descrizione

Il catetere multielettrodo per denervazione renale Symlicity Spyral™ è destinato all'uso con il generatore di radiofrequenza (RF) per denervazione renale Symlicity G3™. Per l'erogazione dell'energia, il catetere richiede l'uso di un filo guida da 0,36 mm (0,014"), preferibilmente senza rivestimento idrofilo. Per ottenere un array di elettrodi più diritto durante l'erogazione di energia è consigliato utilizzare un filo guida ultrarigido. Inoltre, per consentire l'erogazione della terapia, è necessario posizionare sul paziente e collegare al generatore un normale elettrodo di dispersione. Il catetere è compatibile con un catetere guida da 6 Fr ed è progettato per l'uso all'interno di vasi con diametro da 3 a 8 mm. Esso è dotato di 4 elettrodi radiopachi in oro, presenti all'estremità distale a spirale (elica). Nella configurazione diritta, la distanza tra gli elettrodi è di 6,5 mm e vengono posizionati in una conformazione a spirale (elica) ritraendo parzialmente il filo guida prossimalmente alla sezione a spirale del



catetere. La lunghezza di trattamento del catetere (ovvero la distanza fra l'elettrodo 1 e l'elettrodo 4) varia a seconda del diametro del vaso. Per facilitarne il posizionamento sotto guida fluoroscopica, il catetere è dotato di un marker radiopaco, posto a 1 mm in posizione prossimale rispetto alla punta del catetere. Il catetere è inoltre munito di un raddrizzatore per facilitare l'inserimento in sicurezza del filo guida. Questo strumento, che si trova accanto all'impugnatura, è in grado di scorrere lungo il corpo del catetere in modo da raddrizzarne l'estremità distale.

Elementi di innovazione

Il catetere di nuova generazione Symplicity Spyrals™ multi-elettrodo di denervazione renale associato al generatore di radiofrequenza di denervazione renale Symplicity G3™ sono stati sviluppati con l'obiettivo di ridurre i tempi di trattamento e procedura, superando così il catetere mono-elettrodo di prima generazione Symplicity Flex™ ed offrendo un predeterminato modello di ablazione circonferenziale lungo la lunghezza dell'arteria renale migliorandone la facilità d'uso. Il design permette di avere un flusso sanguigno continuo per tutto il periodo di trattamento in maniera tale da consentire il raffreddamento agli strati endoteliali e mediali del vaso e da ridurre al minimo le lesioni termiche alla parte luminale della parete dell'arteria renale. I quattro elettrodi si trovano in una configurazione a spirale a 90 gradi l'uno dall'altro, fornendo così un trattamento a tutti e quattro i quadranti della parete dell'arteria. Inoltre la misura del catetere, compatibile con quella di un catetere guida da 6 Fr, consentirebbe di trattare un ampio range di arterie renali da 3 a 8 mm di diametro [1].

Evidenze cliniche ed economiche

Studi clinici

La ricerca in letteratura, condotta il 30 Marzo 2020 con le parole chiavi "symplicity", ha selezionato 240 articoli dei quali 4 [1-4] sono pertinenti alla valutazione del catetere multielettrodo per denervazione renale (RDN) Symplicity Spyrals™ (vedi Tabella 1).

Il primo studio che ha valutato l'efficacia e la sicurezza del dispositivo Symplicity Spyrals™ è un trial prospettico a braccio singolo pubblicato nel 2015 [1]. In tale studio sono stati arruolati 50 pazienti con ipertensione incontrollata (SBP clinica ≥ 160 mmHg; ≥ 150 mmHg nei soggetti con diabete di tipo 2), nonostante l'adesione ad un regime terapeutico stabile con ≥ 3 classi di farmaci antiipertensivi (preferibilmente incluso un diuretico). L'obiettivo dello studio era dimostrare la sicurezza e la performance del dispositivo, progettato per ridurre il tempo di procedura (60 secondi) nella RDN. La percentuale di successo del dispositivo è stata del 100%. Il numero totale di ablazioni complete di 60 secondi era di $6,5 \pm 1,5$ per paziente. La pressione arteriosa si è ridotta significativamente a 3, a 6 e a 12 mesi. Non sono stati segnalati eventi avversi correlati alla procedura. Tre pazienti hanno mostrato complicanze post-procedurali, nessuna delle quali era correlata al rilascio di energia a radiofrequenza.

Lo studio SPYRAL HTN-OFF MED è uno studio clinico con braccio sham finalizzato a valutare gli effetti dell'RDN sui pazienti ipertesi non trattati farmacologicamente [2]. Sono stati arruolati 80 pazienti (SBP clinica ≥ 150 mmHg e < 180 mmHg; DBP clinica ≥ 90 mmHg; SBP media delle 24h ≥ 140 mmHg e < 170 mmHg) e randomizzati a procedura di RDN (n=38) o sham (n=42). L'endpoint primario era misurare la variazione della pressione arteriosa delle 24 ore (ABPM) a 3 mesi in entrambi i gruppi. A 3 mesi, i pazienti trattati con la procedura RDN avevano ottenuto riduzioni significative ($p < 0,05$) sia dei valori di pressione clinici che di quelli ambulatoriali rispetto al sottogruppo di pazienti trattati con la procedura sham (differenza di $-7.7/-4.9$ mmHg e di $-5.0/-4.4$ mmHg, rispettivamente). Non ci sono stati eventi avversi importanti in entrambi i gruppi.

In parallelo a questo studio, ne è stato condotto un altro per valutare la procedura RDN in condizioni più rappresentative della pratica clinica [3]. Infatti, lo studio SPYRAL HTN-ON MED aveva lo scopo di valutare l'efficacia e la sicurezza in pazienti con ipertensione incontrollata nonostante il trattamento in corso con farmaci antiipertensivi. L'endpoint primario di efficacia era la variazione di pressione arteriosa delle 24 ore dal basale a 6 mesi. Gli endpoint di sicurezza includevano mortalità per tutte le cause, malattia renale allo stadio terminale, nuova stenosi dell'arteria renale superiore al 70% (valutata a 6 mesi), qualsiasi evento embolico significativo con conseguente danno agli organi terminali, ricovero in ospedale per crisi ipertensive non correlate a non aderenza ai farmaci, nuovo infarto miocardico, nuovo ictus, reintervento dell'arteria renale, sanguinamento maggiore, complicanze vascolari maggiori, dissezioni, perforazioni e aumento della creatinina sierica superiore al 50% dalla valutazione dello screening. Questo studio riporta una riduzione statisticamente significativa tra i due gruppi: la



BPS delle 24 ore si è ridotta di 9.0 mmHg nel gruppo RDN, con una differenza di 7.4 mmHg col braccio di controllo sham. La BPS clinica si è ridotta di 9.4 mmHg nel gruppo RDN, con una differenza di 6.8 mmHg col braccio di controllo sham. L'adesione ai farmaci è stata di circa il 60% e varia per i singoli pazienti durante lo studio. Non sono stati registrati eventi avversi rilevanti in nessuno dei due gruppi.

Un ultimo studio, condotto su 26 pazienti con ipertensione incontrollata (SBP >160 mmHg; ≥ 3 farmaci antiipertensivi) in Taiwan e arruolati nel Global SYMPLICITY Registry (GSR), ha valutato l'efficacia e la sicurezza della RDN mediante il catetere Symplicity Flex™ (n=8) o Symplicity Spyral™ (n=18). La riduzione di BPS clinica si è registrata sino al follow-up di 3 anni per Symplicity Flex™ e di 2 per Symplicity Spyral™ (vedi risultati Tabella 1). In particolare i pazienti trattati con il catetere Symplicity Spyral™ sottoposti ad ablazioni dell'arteria renale principale e di ramo hanno avuto una riduzione di SBP clinica numericamente maggiore a 3 mesi rispetto ai pazienti trattati con il catetere Symplicity Flex™. In due pazienti si sono verificati tre eventi avversi: malattia renale allo stadio terminale di nuova insorgenza, ictus e ricovero per insufficienza cardiaca di nuova insorgenza.

Tabella 1. Caratteristiche degli studi clinici che hanno valutato Symplicity Spyral™

Pazienti	Intervento	Comparator	Outcome	Autore (anno)
Pazienti con ipertensione incontrollata in terapia con farmaci antiipertensivi	RDN con Symplicity Spyral™ (n=50)	–	<p>Variazione PA a 6 e a 12 mesi.</p> <hr/> <p>A 6 mesi: - SBP 24h -5.6±17.2 mmHg (p=0.031); - DBP 24h -4.0±11.6 mmHg (p=0.022); - SBP clinica -19.9±25.0 mmHg (p<0.001); - DBP clinica -7.3±11.5 mmHg (p<0.001).</p> <p>A 12 mesi: - SBP 24h -7.6±20.0 mmHg (p=0.020); - DBP 24h -5.3±12.9 mmHg (p=0.012); - SBP clinica -19.2±25.2 mmHg (p<0.001); - DPB clinica -7.0±12.2 mmHg (p<0.001).</p>	Whitbourn 2015[1] SPYRAL FIM
Pazienti ipertesi non trattati	RDN con Symplicity Spyral™ (n=38)	Procedura sham (n=42)	<p>Variazione PA a 3 mesi (differenza media* RDN vs sham)</p> <hr/> <p>- SBP 24h -5.0 mmHg (IC 95% -9.9 a -0.2; p=0.0414); - DBP 24h -4.4 mmHg (-7.2 a -1.6; p=0.0024); - SBP clinica -7.7 mmHg (-14.0 a -1.5; p=0.0155); - DBP clinica -4.9 mmHg (-8.5 a -1.4; p=0.0077).</p>	Townsend 2017[2] SPYRAL HTN-OFF MED
Pazienti con ipertensione incontrollata in terapia con farmaci antiipertensivi	RDN con Symplicity Spyral™ (n=38)	Procedura sham (n=42)	<p>Variazione PA a 6 mesi (differenza media* RDN vs sham)</p> <hr/> <p>- SBP 24h -7.4 mmHg (-12.5 a -2.3; p=0.0051); - DBP 24h -4.1 mmHg (-7.8 a -0.4; p=0.0292); - SBP clinica -6.8 mmHg (IC 95% -12.5 a -1.1; p=0.0205); - DBP clinica -3.5 mmHg (-7.0 a -0.0; p=0.0478)</p>	Kandzari 2018 [3] SPYRAL HTN-ON MED
Pazienti con ipertensione incontrollata in terapia con farmaci antiipertensivi	RDN con Symplicity Spyral™ (n=18)	RDN con Symplicity Flex™ (n=8)	<p>BPS clinica a 3 mesi e a 3 anni con Symplicity Flex™</p> <hr/> <p>A 3 mesi: 14,9 ± 14,7 mmHg (p <0,05) A 3 anni: 29,7 ± 25,9 mmHg (p <0,05)</p>	Lee 2019 [4] GSR-Taiwan
			<p>BPS clinica a 3 mesi e a 2 anni con Symplicity Spyral™</p> <hr/> <p>A 3 mesi: 21,2 ± 28,7 mmHg (p <0,05) A 3 anni: 42,4 ± 10,7 mmHg (p <0,05)</p>	



Abbreviazioni: PA, pressione arteriosa; RDN, denervazione renale; SBP, pressione arteriosa sistolica media; DBP, pressione arteriosa diastolica media; *p value da t-test unpaired

Sperimentazioni cliniche

La ricerca sul sito: <https://clinicaltrials.gov/>, con le parole chiave “simplicity AND spyral”, ultimo accesso 31 Marzo 2020, ha selezionato 5 studi relativi all’ipertensione.

-Lo studio “SPYRAL DYSTAL Clinical Study”, NCT04311086, è un trial a braccio singolo finalizzato a valutare la sicurezza e l’efficacia della RDN nelle arterie distali del ramo principale e la conseguente riduzione della pressione arteriosa. Si stima di arruolare 50 pazienti. Il completamento è previsto per marzo 2021. L’outcome principale è misurare la variazione della SBP tramite ABPM dal basale a 3 mesi.

-Lo studio “SPYRAL HTN-ON MED Study”, NCT02439775, randomizzato, in singolo cieco, ha lo scopo di valutare l’efficacia e la sicurezza della RDN nel ridurre la pressione arteriosa in pazienti già in trattamento farmacologico. L’arruolamento di 340 pazienti è iniziato a luglio del 2015 e la conclusione è prevista per marzo 2020. I principali outcome sono la valutazione dell’incidenza di eventi avversi maggiori e la variazione della SBP tramite ABPM (vedi sezione “Studi clinici”).

-Lo studio “SPYRAL PIVOTAL - SPYRAL HTN-OFF MED Study”, NCT02439749, del quale sono stati pubblicati i risultati per una casistica di 80 pazienti ad un follow-up di 3 mesi (vedi sezione “Studi clinici”), stima di arruolare 433 pazienti. Iniziato a giugno 2015 e con primo completamento a giugno 2020.

- Lo studio “Renal Nerve Denervation in Patients With Hypertension and Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation”, NCT02064764, ha lo scopo di valutare sia l’efficacia che la sicurezza della procedura di RDN associata a crioablazione in pazienti con fibrillazione atriale parossistica ed ipertensione. L’arruolamento di 245 pazienti è iniziato a febbraio del 2015 ed il primo completamento è stimato per giugno 2020.

-Lo studio “Association Between a Multi-Gene Panel and Renal Denervation Effectiveness in Patients With Hypertension (GxRDxHTN)”, NCT04060641, è uno studio osservazionale ed ha lo scopo di valutare l’efficacia di “multigene panel” per determinare quali soggetti potrebbero rispondere alla terapia RDN con Symplicity Spyral™. L’arruolamento di 30 pazienti è iniziato a settembre del 2019 e il primo completamento era previsto per gennaio 2020 e un secondo a marzo 2020.

Linee guida

Le ultime linee guida ESC/ESH pubblicate nel 2018 [5] non fanno riferimento a Symplicity Spyral™, ma vengono riportate le evidenze cliniche derivanti da diversi studi osservazionali, registri nazionali ed internazionali che supportavano l’efficacia della denervazione renale originariamente riportata con gli studi Symplicity HTN-1 e HTN-2 (catetere monopolare Symplicity Flex™). Tuttavia altri studi, in seguito, non sono riusciti a dimostrare la superiorità della RDN rispetto alla procedura sham nel ridurre la PA, conformandone però il profilo di sicurezza. A seguito di ciò le linee guida non raccomandano l’utilizzo di dispositivi medici per il trattamento dell’ipertensione. Dati i recenti studi clinici [2,3] con dispositivi di nuova generazione, la SIIA (Società Italiana dell’ipertensione arteriosa) ha recentemente pubblicato un “position-paper” al fine di fornire indicazioni sulle applicazioni della RDN in ambito clinico che tengono conto dell’importanza del processo di selezione del paziente, non solo riguardante i valori della PA o il rischio cardiovascolare, ma anche dell’aderenza e della tollerabilità ai farmaci. Inoltre, il documento definisce i requisiti minimi per i centri specializzati nella procedura di RDN [6].

Analisi di costo-efficacia

La ricerca MEDLINE versione PubMed (sito: www.pubmed.org) condotta il 31 Marzo 2020 con la parola chiave “(cost[titl] OR economic[titl]) AND simplicity” ha condotto a 2 risultati che riguardano il catetere monopolare Symplicity™.

Report HTA

Il report HTA Age.n.a.s. del 2017 riporta una revisione sistematica della letteratura economica riguardante la denervazione renale in pazienti con ipertensione resistente. Da una prima valutazione sembrerebbe che la procedura RDN sia più costo-efficace del trattamento farmacologico standard, ma da un’ulteriore analisi però si evince che si tratta di risultati ed ipotesi basati su dati a breve termine per cui ancora sono necessari ulteriori studi clinici e, inoltre, viene precisato che in nessuno studio sono stati valutati endpoint difficili (la riduzione SBP dal basale è di fatto un endpoint clinico surrogato). Il costo medio della procedura in Italia è coerente con quello



riportato negli studi (€ 6.133) e di cui solo il dispositivo costituisce il 72-88% del totale [7].

Benefici attesi

Controllo pressione arteriosa in pazienti con ipertensione non controllata.

Prezzo e costo terapia per paziente con previsioni annue

Prodotto (Fabbricante)	Prezzo unitario (euro)*	Costo terapia per paziente (euro)	Quantità annua (n)	Spesa annua (euro)
Symplicity Spyral™: 1) Symplicity Spyral® Catetere 2) Symplicity G3® RF Generator	6.100	6.100	20	122.000

*Fonte dato: Datamart FESDES. - Costo Unitario comprensivo di IVA - Ultimo aggiornamento: 03/04/2020

Prezzo e costo terapia per paziente con le alternative terapeutiche già in uso

Prodotto (Fabbricante)	Prezzo unitario (euro)	Costo terapia per paziente (euro)
-	-	-

Rimborso procedura legata all'uso del dispositivo medico richiesto

Codice ICD9-CM di diagnosi principale (descrizione)	Codice ICD9-CM di intervento (descrizione)	Codice DRG (descrizione)	Tariffa (euro)
401.9 - Ipertensione essenziale non specificata	05.25 - Simpatectomia periarteriosa 88.45 - Arteriografia delle arterie renali	120 - Altri interventi sull'apparato circolatorio	6000-7000

Dati riassuntivi

Numero richiesta	Data richiesta	Richiedente
	26/02/2020	Medicina 1, AOUP

Tecnologia in valutazione

Symplicity Spyral™, catetere multielettrodo per denervazione renale.

Eventuali esperti esterni coinvolti

-

Conclusioni

Inizialmente il supporto dell'efficacia terapeutica della denervazione renale per il trattamento dell'ipertensione resistente si basava prevalentemente sui dati di due studi clinici SYMPPLICITY HTN-1 e HTN-2, che utilizzavano il catetere a singolo elettrodo Symplicity®. In seguito, il trial multicentrico SYMPPLICITY HTN-3, che è stato il primo studio randomizzato a gruppo "sham" in singolo cieco, aveva dimostrato la sicurezza della procedura sia in acuto che al follow-up a 6 mesi, ma non aveva raggiunto l'endpoint primario di efficacia a 6 mesi (PA sistolica clinica -14 ± 24 mmHg nel gruppo RDN vs -12 ± 26 mmHg nel gruppo della procedura sham, IC 95% -6.89- 2.12; p=0.26) [7]. Successivamente sono stati identificati alcuni fattori che potrebbero aver influenzato l'esito dello studio: la



popolazione studiata, l'adesione ai farmaci, la stessa procedura di denervazione e fra questi anche la mancanza di erogazione a tutti e quattro i quadranti dell'arteria renale [8].

I risultati degli studi riguardante il nuovo catetere multielettrodo Symplicity Spyril™ sono promettenti, ma richiedono sia un approfondimento riguardo ai criteri di eleggibilità dei pazienti che la necessità di studi su popolazioni più ampie con periodi di follow-up più lunghi [9,10]. Inoltre in questi studi è stato notato che la metà dei pazienti non era completamente aderente alla terapia antiipertensiva, nonostante la consapevolezza della valutazione tossicologica, riaprendo così la questione della scarsa aderenza alla terapia dei pazienti con ipertensione [11]. In questo quadro in evoluzione, è dunque necessario acquisire ulteriori elementi, come i risultati finali di NCT02439775 e NCT02439749, per confermare il profilo sia di sicurezza che di efficacia e in particolar modo la definizione delle caratteristiche dei pazienti.

Da tenere inoltre in considerazione l'aspetto economico dato che il costo del catetere Symplicity Spyril™ è di poco più basso rispetto alla tariffa del DRG usato per il rimborso della procedura.

Data di redazione della scheda

02/04/2020

Data di revisione della scheda

BIBLIOGRAFIA

1. Whitbourn R, A. Harding S.A, Walton A et al. Symplicity multi-electrode radiofrequency renal denervation feasibility system. *EuroIntervention*. 2015 May; 11(1): 104-9.
2. Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, et al.: Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet*. 2017; 390(10108): 2160–70.
3. Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, et al.: Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet*. 2018; 391(10137): 2346–55.
4. Lee CK, Wang TD, Lee YH, et al. Efficacy and Safety of Renal Denervation for Patients with Uncontrolled Hypertension in Taiwan: 3-Year Results From the Global SYMPPLICITY Registry-Taiwan (GSR-Taiwan). *Acta Cardiol Sin*. 2019;35(6):618–626. doi:10.6515/ACS.201911_35(6).20190826A
5. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Journal of Hypertension* 2018, 36:1953–2041
6. Bruno R.M, Taddei S; Claudio Borgh C et al . Italian Society of Arterial Hypertension (SIIA) Position Paper on the Role of Renal Denervation in the Management of the Difficult-to-Treat Hypertensive Patient. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention* 2020, <https://doi.org/10.1007/s40292-020-00367-0>
7. Jefferson T, Abraha I, Amicosante AMN et al. HTA Report – Medical devices for treatment-resistant hypertension. Agenas, Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali. Rome, December 2016.
8. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R et al. SYMPPLICITY HTN-3 Investigators. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*. 2014;370: 1393-401
9. Doumas M, Imprialos K.P, Kallistratos M.S et al. Recent advances in understanding and managing resistant/refractory hypertension. [version 1; peer review: 2 approved]. *F1000Research* 2020, 9(F1000 Faculty Rev):169 Last updated: 09 MAR 2020



10. Weber M.A, Mahfoud F, Schmieder R E et al., Renal Denervation for Treating Hypertension Current Scientific and Clinical Evidence J Am Coll Cardiol Intv. 2019 Jun, 12 (12) 1095-1105.
11. Lauder L, Wolf M.A, Scholz S.S et al. Renal Denervation: Is It Ready for Prime Time? Current Cardiology Reports (2019) 21:80 <https://doi.org/10.1007/s11886-019-1164-2>

Copia del documento può essere scaricata dal sito Internet <http://www.regione.toscana.it/-/prodotti-hta>.

Redazione a cura del Gruppo di Lavoro Regionale Permanente sui Dispositivi Medici, Decreto n.7468 del 17-05-2018.