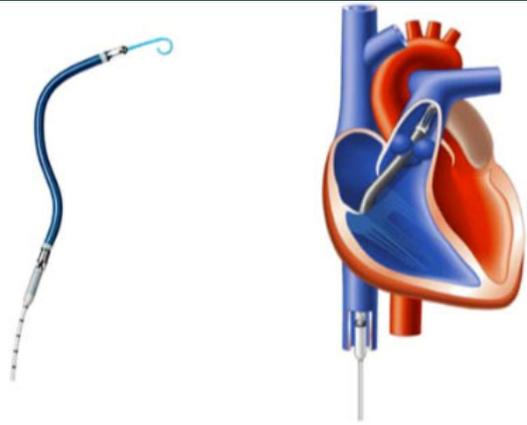




RAPID HTA REVIEW

N° richiesta	Data richiesta	Richiedente
	07/01/2020	Cardiochirurgia AOUC

Dati generali della tecnologia in valutazione

Nome commerciale			
Impella RP®			
Nome generico			
Pompa percutanea per il supporto del ventricolo destro.			
Nome fabbricante			
Abiomed Europe GmbH			
Nome fornitore			
GADA			
RDM	REF		
1648035 (sito ministero) 99883 (modulo 1)	0046-3107 (sito ministero) 0046-0011 (modulo 1)		
Tipo	Marchio CE (data)	Classe di rischio	Approvazione FDA
1	11/09/2018	III	Si
CND			
J010301 - SISTEMI DI ASSISTENZA VENTRICOLARE			
Campo di applicazione			
Cardiologia, chirurgia cardiaca			
Paziente target			
Pazienti con area di superficie corporea (BSA) > 1,5 m ² che sviluppano insufficienza ventricolare destra acuta in seguito ad infarto miocardico, chirurgia cardiaca, trapianto cardiaco, utilizzo di un sistema di assistenza ventricolare sinistra.			
Indicazione d'uso			
Il sistema Impella RP® (pompa percutanea per il supporto del ventricolo destro) è destinato all'uso clinico in cardiologia, cardiochirurgia e nell'unità di terapia intensiva fino a 14 giorni, in base alle seguenti indicazioni: 1) Riduzione acuta o transitoria della funzione del ventricolo destro, ad es. sindrome postcardiotomica da bassa gittata; 2) Shock cardiogeno come conseguenza dell'infarto miocardico posteriore con insufficienza cardiaca del ventricolo destro; 3) Supporto al cuore destro durante interventi di bypass coronarico a cuore battente, in particolare nei pazienti con ridotta gittata cardiaca preoperatoria o nei pazienti che presentano elevato rischio di sviluppare la sindrome da bassa gittata postoperatoria per altri motivi; 4) Insufficienza cardiaca al ventricolo destro dopo l'impianto di un dispositivo di assistenza al ventricolo sinistro; 5) Aritmie senza risposta alla terapia, con riduzione della gittata ventricolare destra; 6) Insufficienza cardiaca e/o shock cardiogeno quale conseguenza di aritmie ventricolari refrattarie, nonché come conseguenza di aritmie sopraventricolari, che causano compromissione emodinamica.			
Principali competitor			
<ul style="list-style-type: none">VA-ECMO (sistema di ossigenazione a membrana extracorporea veno-arterioso): è una pompa extracorporea a flusso centrifugo (1-6 L/min) collegata ad un ossigenatore, inseribile attraverso due accessi percutanei rispettivamente in vena femorale o giugulare (afflusso) e in arteria femorale o succlavia (efflusso). La durata di utilizzo è in genere ridotta alla settimana.TandemHeart (TH-RVAD): è una pompa paracorporea a flusso centrifugo (4 L/min), è costituita da			



due cannule collegate esternamente alla pompa che vengono inserite per via transvenosa bifemorale o femoro-giugulare in atrio destro (afflusso) ed in arteria polmonare (efflusso).

- Protek Duo: è costituita da una cannula bi-luminale che utilizza anche essa la pompa TH-RVAD; due cateteri convergono concentricamente dall'esterno in un'unica cannula posizionata per via transvenosa giugulare interna. In corrispondenza della vena cava superiore e dell'atrio destro, il catetere di afflusso (disposto esternamente) presenta delle fenestrazioni che consentono l'aspirazione del sangue venoso, guidandone il flusso verso la pompa, mentre l'estremità distale del catetere di efflusso (disposto internamente) in arteria polmonare permette che il sangue torni al circolo polmonare dopo avere bypassato il ventricolo destro.
- I due sistemi TH-RVAD e Protek Duo permettono l'incorporazione di un ossigenatore e possono essere tenuti per un periodo massimo di 30 giorni.
- IABP (contropulsatore aortico): nasce come supporto meccanico per il ventricolo sinistro, comunemente utilizzato anche nel supporto del ventricolo destro ma non ottimale per questo scopo.

Dettagli tecnologici

Descrizione

Il catetere Impella RP® è una pompa ematica microassiale intracardiaca che supporta l'apparato polmonare del paziente. Il catetere Impella RP® viene inserito in modalità percutanea attraverso la vena femorale fino a raggiungere l'arteria polmonare. Una volta posizionato correttamente, porta il sangue dall'area di ingresso, posizionata all'interno della vena cava inferiore, attraverso la cannula fino all'apertura di uscita nell'arteria polmonare, con un flusso fino a 4 L/minuto. Il catetere Impella RP® è provvisto di un sensore di pressione differenziale ubicato sull'estremità prossimale della cannula, il cui scopo è generare un segnale di posizionamento utilizzato per calcolare il flusso generato. I medici e gli operatori possono monitorare il funzionamento del catetere Impella RP® sullo schermata di visualizzazione del controller automatizzato Impella RP®. Lo scopo della terapia con il sistema Impella RP® è quello di offrire un sistema percutaneo di supporto circolatorio per ripristinare le normali condizioni emodinamiche del cuore destro, ridurre l'attività del ventricolo destro e consentire così al cuore destro di recuperare adeguate funzioni contrattili o essere provvisoriamente supportato in vista della successiva terapia.

Componenti del sistema riutilizzabili:

- Controller automatizzato Impella®
- Carrello del controller automatizzato Impella®

Componenti del sistema monouso:

- Catetere Impella RP®
- Cassetta di spurgo
- Kit introduttore
- Cavo di collegamento
- Filo guida di posizionamento

Elementi di innovazione

Unica pompa percutanea intracorporea disegnata per il supporto del cuore destro.

Evidenze cliniche ed economiche

Studi clinici

La ricerca MEDLINE versione PubMed (sito: www.pubmed.org) condotta in data 4 Maggio 2020 con le parole chiave "Impella AND RP" ha selezionato 39 articoli, di cui 7 sono risultati pertinenti alla valutazione di Impella RP®, pompa percutanea per il supporto del ventricolo destro.

RECOVER RIGHT [1] è uno studio prospettico, multicentrico, a singolo braccio, non randomizzato, disegnato per valutare la sicurezza e l'immediato beneficio emodinamico conseguente all'utilizzo di Impella RP® in 30 pazienti.

Anderson et al. [2] hanno valutato la sicurezza e l'efficacia di Impella RP in 60 pazienti provenienti dai 3 studi



prospettici: RECOVER RIGHT, Continuous Access Protocol (CAP) e Post-Approval Study (PAS). In particolare lo studio CAP (4 pazienti) è stato sviluppato per continuare il RECOVER RIGHT trial, di cui prevede gli stessi criteri di inclusione ed esclusione. Lo studio PAS (26 pazienti), prospettico, multicentrico, a singolo braccio, è stato disegnato per monitorare la sicurezza post-market, ma non prevede gli stessi rigorosi criteri dei precedenti studi. L'approvazione di Impella RP® da parte di FDA nel 2017 si è basata sui risultati di questi tre studi clinici.

Gli altri studi [3-7] sono tutti retrospettivi e valutano l'efficacia e la sicurezza di Impella RP® in diversi setting di pazienti.

La Tabella 1 riporta i risultati in sintesi.

Tabella 1. Principali risultati degli studi clinici che hanno valutato la pompa Impella RP®

Pazienti	Intervento	Comparator	Outcome	Autore (anno)
Pazienti con RVF refrattaria a trattamento medico, conseguente a LVAD, infarto miocardico o cardiotoria.	Impella RP® (n=30) Suddivisi in due coorti: Coorte A: RVF in seguito ad impianto di LVAD (n=18) Coorte B: RVF in seguito a cardiotoria o infarto miocardico (n=12).		<u>Efficacia</u> OS a 30 giorni dall'espianto del device o dalle dimissioni: 73,3% (22 su 30), di cui 83,3% Coorte A e 58,3% Coorte B. OS a 180 giorni: 70%. Incremento CI: da 1,82 ± 0,04 a 3,3 ± 0,23 L/min/m ² (p<0,001). Riduzione CVP: da 19,2 ± 0,7 a 12,6 ± 1 mmHg (p<0,0001). <u>Sicurezza a 30 giorni</u> Emorragie maggiori: 60% (18 su 30, di cui 10 Coorte A e 8 Coorte B). Emolisi: 13,3% (4 su 30, di cui 3 Coorte A e 1 Coorte B). Embolia polmonare: 0 casi.	Anderson et al. 2015 [1] RECOVER RIGHT trial
Pazienti con RVF da 3 studi: RECOVER RIGHT, CAP e PAS.	Impella RP® (n=60) Suddivisi in due coorti:		<u>Efficacia</u> OS dall'espianto del device o dalle dimissioni: 73,3% (44 su 60), di cui 77,4% Coorte A e 69% Coorte B. OS a 180 giorni: 62,4%. Incremento CI: da 1,9 ± 0,1	Anderson et al. 2018 [2]



	<p>Coorte A: RVF in seguito ad impianto di LVAD (n=31)</p> <p>Coorte B: RVF in seguito a cardiectomia o infarto miocardico (n=29).</p>		<p>a $3,1 \pm 0,1$ L/min/m² (p<0,0001).</p> <p>Riduzione CVP: da $19 \pm 0,8$ a $13 \pm 0,7$ mmHg (p<0,0001).</p> <p><u>Sicurezza</u></p> <p>Emorragie maggiori: 48,3% (29 su 60, di cui 17 Coorte A e 12 Coorte B).</p> <p>Emolisi: 21,7% (13 su 60, di cui 8 Coorte A e 5 Coorte B).</p> <p>Embolia polmonare: 0 casi.</p>	
<p>Pazienti con RVF acuto e refrattario secondario a shock cardiogeno.</p>	<p>Impella RP® (n=3)</p>		<p><u>Efficacia</u></p> <p>OS a 30 giorni: 3 su 3, 100%.</p>	<p>Cheung et al. 2014 [3]</p>
<p>Pazienti adolescenti e giovani adulti (età < 21 anni) con insufficienza cardiaca destra, refrattaria a trattamento medico.</p>	<p>Impella RP® (n=12)</p>		<p><u>Efficacia</u></p> <p>Sopravvivenza alle dimissioni: 83% (10 su 12).</p> <p>Sopravvivenza al follow-up (durata mediana 11 mesi): 8 su 12.</p> <p>Riduzione CVP: da 20 (16-35) a 12 (7-17) mmHg (mediana), p=0,001.</p> <p><u>Sicurezza</u></p> <p>Emolisi: 42% (5 su 12).</p> <p>Trombosi: 1 paziente su 12.</p>	<p>Qureshi et al. 2020 [4]</p>
<p>Pazienti con RVF secondaria ad utilizzo di LVAD o trapianto di cuore.</p>	<p>Impella RP® (n=7)</p>		<p><u>Efficacia</u></p> <p>OS a 30 giorni: 58%.</p> <p>Incremento pressione sistolica: da $74,7 \pm 9,62$ a 91 ± 17 mmHg (p=0,013).</p> <p><u>Sicurezza</u></p> <p>Emolisi: 2 casi.</p> <p>Spostamento del device: 1 caso.</p>	<p>Monteagudo-Vela et al. 2020 [5]</p>



<p>Pazienti con STEMI causato da occlusione dell'arteria coronarica destra complicato da intervento coronarico percutaneo non riuscito, insorgenza di RVF refrattaria e shock cardiogeno.</p>	<p>Impella RP® (n=5)</p>		<p><u>Efficacia</u> OS a 30 giorni: 100%. Incremento pressione sistolica: da 91 ± 17 a 136 ± 13 mmHg. Riduzione CVP: da 16 ± 2,5 a 12 ± 4 mmHg.</p> <p><u>Scurezza</u> Emolisi: 2 pazienti. Intensificazione MCS: 1 paziente (passato a ECMO).</p>	<p>Gramegna et al. 2020 [6]</p>
<p>Pazienti emodinamicamente compromessi con RVF conseguente ad embolia polmonare.</p>	<p>Impella RP® (n=5)</p>		<p><u>Efficacia</u> OS a 30 giorni: 100%. Incremento CI: valore medio da 1,69 (0,88-2,15) a 2,50 (1,95-3,40) L/min/m².</p>	<p>Elder et al. 2018 [7]</p>

Abbreviazioni: RVF, right ventricular failure; LVAD, left ventricular assist device; OS, overall survival; CI, cardiac index; CVP, central venous pressure; STEMI, infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST; MCS, supporto circolatorio meccanico; ECMO, Ossigenazione Extracorporea a Membrana.

Sperimentazioni cliniche

La ricerca sul sito <https://clinicaltrials.gov/ct2/home> con la parola chiave "Impella", ultimo accesso 8 Maggio 2020, ha riportato 36 studi clinici, di cui 28 valutano diversi modelli di Impella per varie indicazioni cliniche. Di questi, solo 2 includono Impella RP®:

- Lo studio NCT01777607, i cui risultati sono riportati da Anderson et al. 2015 [1] (RECOVER RIGHT trial).
- Lo studio "CARDSUP", NCT04117230, osservazionale prospettico che ha l'obiettivo di valutare i risultati clinici di pazienti con shock cardiogeno trattati con ECMO o Impella (2.5, 5, CP, o RP); l'end point primario è la sopravvivenza a 30 giorni. Sono previsti 1500 pazienti; la fine dello studio è stimata per il 2034.

Linee guida

Le linee guida europee per il trattamento dell'infarto del miocardio prevedono l'impiego dei dispositivi per il supporto cardiovascolare meccanico nello shock cardiogeno ma non fanno riferimento a quelli utilizzati per il supporto del cuore destro [8]. Le recenti linee guida europee per il trattamento dell'embolia polmonare fanno riferimento ad alcuni casi che suggeriscono risultati promettenti con l'utilizzo di Impella RP® per il supporto meccanico in pazienti in shock causato da embolia polmonare acuta, senza tuttavia dare precise indicazioni/raccomandazioni [9].

Analisi di costo-efficacia

La ricerca in letteratura condotta in data 7 Maggio 2020 con le parole chiave "(cost[titl] OR economic[titl]) AND Impella" ha selezionato 4 analisi di costo-efficacia. Tuttavia questi studi analizzano i diversi tipi di Impella, ma non includono Impella RP®.

Report HTA

L'agenzia di HTA dell'Ontario ha redatto nel 2017 un report che ha valutato il sistema Impella [10], tuttavia



l'analisi non include Impella RP®.

Benefici attesi

Supporto emodinamico rapido e sicuro in pazienti che necessitano di un supporto circolatorio meccanico per il cuore destro.

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)
Impella RP® (Abiomed Europe GMBH)	18.000	18.000	5	90.000

I prezzi sono IVA esclusa (al 4%).

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)
428.0 Insufficienza cardiaca congestizia non specificata (scompenso cardiaco congestizio non specificato) 428.2 Insufficienza cardiaca sistolica 428.21 Insufficienza cardiaca sistolica acuta 428.9 Insufficienza cardiaca non specificata (scompenso cardiaco non specificato)	37.62 Inserzione di sistemi di assistenza cardiaca non impiantabili	-	-

Dati riassuntivi

Numero richiesta	Data richiesta	Richiedente
	07/01/2020	Cardiochirurgia AOUC

Tecnologia in valutazione

Impella RP®, pompa ematica microassiale intracardiaca per il supporto del ventricolo destro, da inserire in modalità percutanea.

Eventuali esperti esterni coinvolti

-

Conclusioni

Negli studi clinici presenti nella letteratura scientifica, complessivamente Impella RP® ha mostrato risultati clinici favorevoli, apportando un rapido beneficio emodinamico per il recupero dell'insufficienza ventricolare destra, con sopravvivenza favorevole in diversi setting di pazienti. Tuttavia in questi studi manca il gruppo di controllo, rendendo difficile trarre solide conclusioni. Gallone et al. [11] suggeriscono che, in assenza di studi comparativi che stabiliscano la superiorità di un device rispetto a un altro in un particolare contesto, la scelta del dispositivo venga valutata su base individuale rispetto all'emodinamica del paziente, alle comorbidità, alle difficoltà tecniche dell'intervento, all'expertise e alle risorse locali. In generale va sottolineato che il TH-RVAD o il VA-ECMO sono indicati in caso di necessità di ossigenazione in atto o potenziale, l'Impella RP® è preferibile nell'alto rischio emorragico, mentre la cannula Protek Duo garantisce libertà di movimento al paziente. Recentemente la Food and Drug Administration (FDA) ha rilasciato una lettera di avviso relativa all'aumentato rischio di mortalità nei pazienti trattati con Impella RP® riscontrato da un'analisi ad interim dello studio post-market PAS, da cui è risultata una sopravvivenza a 30 giorni nettamente più bassa (28,6%) rispetto a quella riportata negli studi pre-market (73,3% [1, 2]). La ragione di questa differenza in termini di sopravvivenza sembra essere dovuta ad



un'inappropriata selezione dei pazienti nello studio PAS, che non prevede gli stessi rigorosi criteri di inclusione ed esclusione degli studi pre-market. Infatti, considerando singolarmente il sottogruppo di pazienti PAS che soddisfano i criteri degli studi pre-market, i risultati mostrano un tasso di sopravvivenza simile (72,7%, ultimo aggiornamento dicembre 2019). Pertanto, al fine di individuare correttamente i pazienti che possono beneficiare di Impella RP®, FDA ha rilasciato delle raccomandazioni agli operatori sanitari per un'appropriata selezione dei pazienti [12, 13].

I dispositivi percutanei di assistenza meccanica acuta al ventricolo destro rappresentano un'opzione terapeutica mini-invasiva che si aggiunge alle altre tecniche disponibili nell'armamentario terapeutico. Pur in assenza di prove di efficacia pienamente convincenti, si ritiene di esprimere un parere favorevole riguardo a Impella RP. Al tempo stesso, si raccomanda un'attenta sorveglianza della ulteriore letteratura che emergerà su Impella RP in base alla quale il GRDM potrebbe, eventualmente, decidere di rivedere il presente parere favorevole. Per quanto riguarda il percorso di procurement di Impella RP, il rapporto tra prezzo del DM e rimborso DRG appare critico; ciò raccomanda di valutare quali percorsi possano essere intrapresi per migliorare questo rapporto.

Data di redazione della scheda

11 Maggio 2020

Data di revisione della scheda

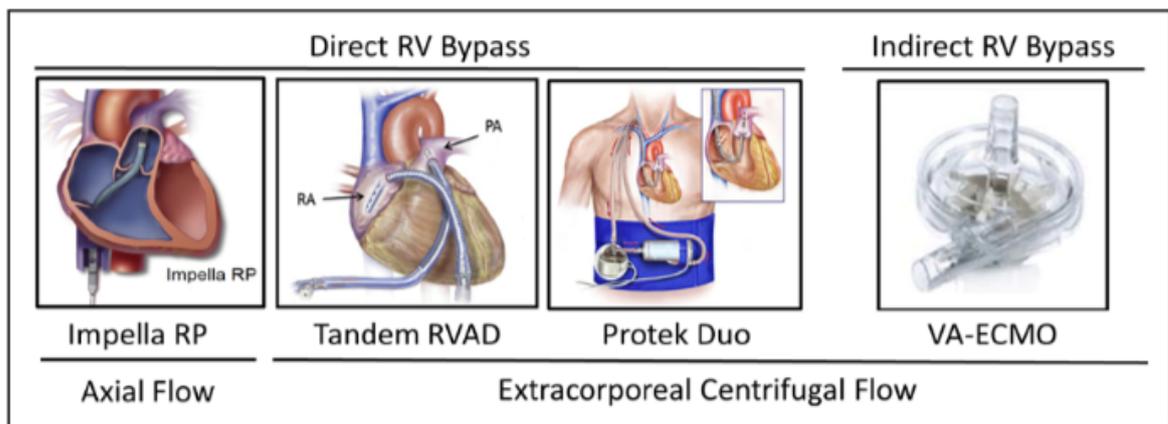
BIBLIOGRAFIA

1. Anderson MB, Goldstein J, Milano C, et al. Benefits of a novel percutaneous ventricular assist device for right heart failure: The prospective RECOVER RIGHT study of the Impella RP device. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(12):1549-1560. doi:10.1016/j.healun.2015.08.018
2. Anderson M, Morris DL, Tang D, et al. Outcomes of patients with right ventricular failure requiring short-term hemodynamic support with the Impella RP device. *J Heart Lung Transplant*. 2018;37(12):1448-1458. doi:10.1016/j.healun.2018.08.001
3. Cheung AW, White CW, Davis MK, Freed DH. Short-term mechanical circulatory support for recovery from acute right ventricular failure: clinical outcomes. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33(8):794-799. doi:10.1016/j.healun.2014.02.028
4. Qureshi AM, Turner ME, O'Neill W, et al. Percutaneous Impella RP use for refractory right heart failure in adolescents and young adults-A multicenter U.S. experience [published online ahead of print, 2020 Mar 4]. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020;10.1002/ccd.28830. doi:10.1002/ccd.28830
5. Monteagudo-Vela M, Simon A, Panoulas V. Initial experience with Impella RP in a quaternary transplant center. *Artif Organs*. 2020;44(5):473-477. doi:10.1111/aor.13610
6. Gramegna M, Beneduce A, Bertoldi LF, et al. Impella RP support in refractory right ventricular failure complicating acute myocardial infarction with unsuccessful right coronary artery revascularization. *Int J Cardiol*. 2020;302:135-137. doi:10.1016/j.ijcard.2019.12.024
7. Elder M, Blank N, Kaki A, et al. Mechanical circulatory support for acute right ventricular failure in the setting of pulmonary embolism. *J Interv Cardiol*. 2018;31(4):518-524. doi:10.1111/joic.12503
8. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018 Jan 7;39(2):119-177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
9. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543-603. doi:10.1093/eurheartj/ehz405



10. HealthQualityOntario.PercutaneousVentricularAssistDevices:AHealthTechnologyAssessment.OntHealthTechnol Assess Ser. 2017 Feb 7;17(2):1-97.
11. Gallone G, Baldetti L, Giannini F. Una nuova opzione terapeutica nello scompenso refrattario del ventricolo destro: i dispositivi percutanei di assistenza meccanica al circolo. G Ital Cardiol 2018;19(6 Suppl. 1):23S-35S. DOI 10.1714/2939.29547
12. <https://www.fda.gov/medical-devices/letters-health-care-providers/update-increased-rate-mortality-patients-receiving-abiomed-impella-rp-system-letter-health-care>
13. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma_pas.cfm?t_id=615919&c_id=4556
14. Kapur NK, Esposito ML, Bader Y, et al. Mechanical circulatory support devices for acute right ventricular failure. Circulation 2017;136:314–326.

Figura 1. Rappresentazione dei dispositivi percutanei di supporto meccanico acuto al ventricolo destro (da Kapur et al. 2017 [14])



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.