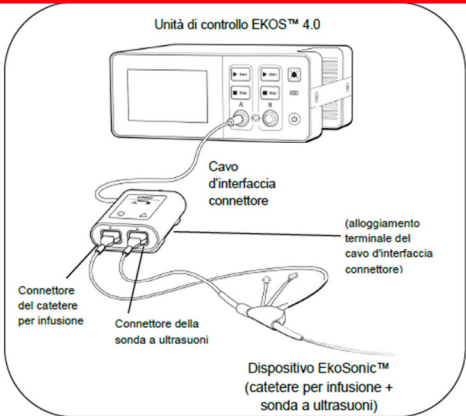




RAPID HTA REVIEW

N° richiesta	Data richiesta	Richiedente
126	14/01/2020	Cardiologia Interventistica – Presidio Ospedaliero Grossetano

Dati generali della tecnologia in valutazione

Nome commerciale		
Sistema endovascolare EKOSONIC		
Nome generico		
Sistema per trombolisi mediante catetere ad ultrasuoni		
Nome fabbricante		
Ekos Corporation		
Nome fornitore		
Boston Scientific		
RDM	REF	
685287, 1759008	500-55112, 600-40500, 700 -10410	

Tipo	Marchio CE (data)	Classe di rischio	Approvazione FDA
1	05/12/2012	III – IIb	SI

CND
C019010 - SISTEMI DI RICANALIZZAZIONE INTRAVASCOLARE

Campo di applicazione
Trombolisi in pazienti con embolia polmonare (EP)

Paziente target
Pazienti con EP acuta a rischio intermedio-alto e localizzazione centrale dell'embolo. Pazienti con EP acuta a rischio alto e controindicazioni alla trombolisi sistemica a dosaggio pieno.

Indicazione d'uso
Il sistema endovascolare Ekosonic con Rapid Pulse Modulation infonde selettivamente e in modo controllato trombolitici nel sistema vascolare periferico, utilizzando ultrasuoni a bassa potenza e ad alta frequenza (2-2,5 MHz) per facilitare ed accelerare il processo. E' destinato al trattamento dei pazienti con embolia polmonare, con un carico trombotico $\geq 50\%$ in una o entrambe le arterie polmonari o sulle arterie polmonari lobari e evidenza di disfunzione cardiaca destra basata su pressioni a carico della parte destra del cuore (pressione arteriosa polmonare media ≥ 25 mmHg) o su valutazione ecocardiografica.

Principali competitor
Per le EP a rischio intermedio-alto, le alternative terapeutiche sono: la terapia anticoagulante per via parenterale e la trombolisi sistemica in caso di deterioramento emodinamico con shock cardiogeno, mentre per le EP ad alto rischio le alternative terapeutiche sono la trombolisi sistemica o la trombectomia polmonare senza infusione di trombolitico in caso di fallimento della trombolisi sistemica.

Dettagli tecnologici

Descrizione
Il sistema endovascolare EkoSonic è composto dal dispositivo EkoSonic (strumento sterile e monouso, composto da un catetere per infusione multilume e da una sonda a ultrasuoni contenente trasduttori multipli) e dal sistema di controllo EKOS 4.0. Il sistema di controllo EKOS 4.0 è composto dall'unità di controllo EKOS 4.0, dal cavo d'interfaccia connettore e dal cavo di alimentazione. Il sistema di controllo EkoSonic genera onde di energia ultrasonica alla zona di trattamento del catetere attraverso la trasduzione di energia in radiofrequenza (RF) generata dall'unità di controllo EKOS. Gli ultrasuoni vengono



emanati radialmente dalla zona di trattamento nel sangue, nel trombo o nel tessuto che circonda la zona di trattamento e attraverso questi, nel sistema vascolare del paziente. Gli ultrasuoni agiscono localmente per aumentare la dispersione della soluzione erogata nella regione di trattamento. Oltre a generare il profilo di energia a ultrasuoni prescritta, l'unità di controllo EkoSonic esegue il monitoraggio della potenza di uscita e della temperatura del dispositivo endovascolare EkoSonic attraverso il connettore di interfaccia con il dispositivo endovascolare. I dati di temperatura vengono utilizzati per ottimizzare automaticamente la terapia con ultrasuoni nell'area di trattamento. L'unità di controllo riutilizzabile quindi fornisce alimentazione al dispositivo e fornisce l'interfaccia utente per il controllo dell'operatore attraverso il display del pannello anteriore e i pulsanti. Il sistema è dotato di circuiti di sicurezza per evitare deviazioni di questi parametri dagli intervalli operativi preimpostati.

Elementi di innovazione

La tecnologia è basata sull'utilizzo di un dispositivo endovascolare costituito da un catetere per il rilascio del farmaco trombolitico, all'interno del quale viene inserito un dispositivo per l'emissione di onde ultrasoniche a bassa intensità ed elevata frequenza, che accelerano il processo trombolitico senza azione meccanica sul trombo. Il dispositivo endovascolare monouso è associato ad un'apposita unità di controllo che gestisce la terapia ultrasonica e che permette di valutare l'andamento del trattamento.

Evidenze cliniche ed economiche

Studi clinici

La trombolisi assistita da ultrasuoni è la strategia di trattamento percutaneo dell'EP mediante la quale la somministrazione locoregionale del trombolitico viene potenziata dall'erogazione, anch'essa locoregionale, di ultrasuoni. L'energia ultrasonora disaggrega la fibrina facilitando la penetrazione del trombolitico all'interno del trombo. La procedura in questione è riservata a pazienti con alto carico trombotico, che sono in una condizione di rischio intermedio-alto ed alto [1].

I pazienti a rischio intermedio-alto sono quelli che necessitano di una maggiore sorveglianza clinica perché possono andare incontro a deterioramento emodinamico, shock cardiogeno, morte. La mortalità in questo sottogruppo si avvicina al 15%, e generalmente avviene durante il ricovero o entro 30 giorni dall'esordio dell'episodio tromboembolico [2].

La presenza di disfunzione ventricolare destra acuta è un determinante di severità dell'episodio embolico e del successivo outcome clinico [3]. Due ulteriori parametri che hanno dimostrato correlazione significativa con eventi avversi e mortalità sono: 1) localizzazione "centrale" dell'embolo, cioè interessante l'arteria principale, i rami destro o sinistro, o i rami lobari inferiori; 2) incompleta risoluzione del tromboembolo e quindi persistenza di parziale ostruzione del circolo polmonare [4].

Il profilo clinico di Ekosonic è stato valutato in vari studi clinici condotti per lo più con disegno non controllato [5-16]. Le caratteristiche principali di questi studi sono riportate nella Tabella 2.

Tabella 1. Sintesi dei principali trial condotti con EKOS.

Pazienti	Intervento	Comparator	Outcome	Autore
EP a rischio intermedio-alto	Trombolisi catetere-guidata associata agli ultrasuoni (n=28)	-	Complicazioni periprocedurali: nessuna A 30 giorni di follow-up: complicazioni 7,1% A 6 mesi di follow-up: 91% dei pazienti aveva funzionalità ventricolare destra nella norma	Giuliani et al. 2020 [5] (studio retrospettivo)
EP a rischio intermedio	Trombolisi catetere-guidata associata agli	Trombolisi assistita da	Differenza rispetto al baseline della pressione	Hooks et al. 2020 [6] (studio retrospettivo di



	ultrasuoni (n=83)	ultrasuoni nei trial Ultima e Seattle	arteriosa polmonare sistolica: 20,9 ± 9,8 mmHg vs 12,3 ± 10 mmHg nel trial Ultima (p=0,01) Durata dell'ospedalizzazione: 6,1 ± 5,1 vs 8,8 ± 5,0 nel trial Seattle (p=0,0001)	confronto indiretto con il trial Ultima e il trial Seattle, vedi sotto)
EP a rischio intermedio-alto	Trombolisi catetere- guidata associata agli ultrasuoni (n=23)	-	Complicazioni periprocedurali: nessuna A 6 mesi di follow-up: tutti i pazienti avevano una funzionalità ventricolare destra nella norma	Gupta et al. 2020 [7] (studio retrospettivo)
EP a rischio intermedio-alto e alto con controindicazione alla fibrinolisi	Trombolisi catetere- guidata associata agli ultrasuoni (n=18)	-	A 72 ore riduzione significativa rispetto al baseline del rapporto RV/LV e del Qanadli Index	Visco et al. 2019 [8] (studio retrospettivo)
EP a rischio intermedio	Trombolisi catetere- guidata associata agli ultrasuoni (n=133)	-	Emorragia: 5 pazienti Al follow-up: il 76,5% di 81 pazienti aveva una funzionalità ventricolare destra nella norma	Kolkailah et al. 2018 [9]
EP a rischio intermedio e alto	Trombolisi catetere- guidata associata agli ultrasuoni (n=945 a rischio intermedio-alto e n=210 a rischio alto)	Trombolisi catetere-guidata	Successo clinico: -nei pazienti ad alto rischio: 70,8% (95% CI, 53,4%-85,8%) and 83,1% (95% CI, 68,5%-94,5%) -nei pazienti a rischio intermedio: 95,0% (95% CI, 88,5%-99,2%) and 97,5% (95% CI, 95,0%- 99,4%)	Avgerinos et al. 2018 [10] (metanalisi di 20 studi)
EP a rischio intermedio-alto e alto	Trombolisi catetere- guidata associata agli ultrasuoni (n=36)	Trombolisi catetere-guidata (n=27)	Sopravvivenza a 90 giorni: 93% vs 92%, p=0.8	Liang et al. 2016 [11] (studio retrospettivo)
EP a rischio intermedio-alto, intermedio-basso e alto	Trombolisi catetere- guidata associata agli ultrasuoni (n=62)	Trombolisi catetere-guidata (n=36)	A 24 ore differenza rispetto al baseline della pressione arteriosa polmonare sistolica: 14,7 mmHg vs 10,8 mmHg, p=0,14 Riduzione rispetto al	Rothschild et al. 2019 [12] (studio retrospettivo)



			baseline del rapporto RV/LV: 0,45 vs 0,58, p=0,07	
EP a rischio intermedio-alto e alto	Trombolisi catetere-guidata associata agli ultrasuoni (n=24)	Trombolisi catetere-guidata (n=36)	Complicazioni periprocedurali: non significativamente diverse tra i due gruppi Mortalità a 30 giorni: non significativamente diversa tra i due gruppi	Graif et al. 2017 [13] (studio retrospettivo)
EP acuta a rischio intermedio-alto	Eparina sodica in infusione endovenosa associata a trombolisi locoregionale assistita da ultrasuoni (n=30) Dosaggio del trombolitico compreso tra 10 e 20 mg (dose massima pari a 1/5 della dose sistemica)	Eparina sodica in infusione endovenosa (n=29)	A 24 ore riduzione diametro del VD significativamente superiore nel braccio di trattamento rispetto a quello di controllo. Follo w up a 90 giorni 1 decesso (gruppo di controllo) Sanguinamento maggiore: nessuno	Kucher 2014 [14] (Ultima trial, RCT)
EP a rischio intermedio con embolo a localizzazione centrale	Trombolisi locoregionale assistita da ultrasuoni con 24 mg di rTPA (n=150 di cui 31 con EP massiva ad alto rischio)	-	A 48 ore riduzione significativa delle dimensioni del VD, della pressione sistolica in arteria polmonare (alla ecocardiografia), dell'ostruzione angiografica alla TAC Sanguinamento maggiore: 1 Sanguinamento moderato: 16 Emorragia intracranica: nessuna	Piazza 2015 [15] (Seattle II, registro)
EP a rischio intermedio-alto con embolo centrale	Trombolisi locoregionale assistita da ultrasuoni (4 gruppi di pazienti con diverse posologie) (n=101)	-	A 48 ore la dose più bassa di rTPA è efficace nel ridurre il diametro del VD rispetto al baseline*	Tapson 2018 [16] (Optalyse PE, RCT)

*il dosaggio più basso (4 mg) somministrato rapidamente (due ore di infusione) è efficace quanto i dosaggi più alti (4mg/4 ore, 6mg/6 ore e 12mg/6 ore) senza sanguinamenti maggiori, verificatisi invece nei rimanenti 3 bracci di trattamento.

Ricerca Pubmed condotta in data 10 Aprile 2020 con la parola chiave "Ekosonic".

Sperimentazioni cliniche

Su Clinical Trials. Gov (parola chiave "Ekosonic", ultimo accesso 31 marzo 2020) sono registrati 8 studi, dei quali 4



già completati.

Linee guida

Le recenti linee guida ESC [17] riportano che questa tecnica si è dimostrata efficace nel miglioramento della funzione del ventricolo destro in pazienti con EP a rischio intermedio e alto.

Tali linee guida raccomandano tuttavia di trattare tutto l'eterogeneo gruppo di pazienti con embolia polmonare a rischio intermedio con terapia anticoagulante (eparina e simili); la classe di raccomandazione è forte (classe I) e il livello di evidenza è debole (livello C, basato su consenso di esperti e lavori scientifici non randomizzati).

Analisi di costo-efficacia

Non disponibili

Report HTA

Non disponibili

Benefici attesi

L'impiego di Ekosonic, consentendo il trattamento dell'embolia polmonare acuta a rischio intermedio-alto e alto mediante trombolisi locoregionale a bassissima dose facilitata da energia ad ultrasuoni, permetterebbe un rapido miglioramento della funzione ventricolare destra, una ridotta incidenza di deterioramento emodinamico, un accorciamento della permanenza in terapia intensiva e della durata del ricovero, e l'impiego anche in presenza di controindicazioni relative alla trombolisi.

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)
Catetere endovascolare Mach 4 EkoSonic	3.000*	15		informazione riservata

*Indicato dal richiedente, IVA esclusa. A questo va aggiunto il costo dell'attrezzatura dedicata.

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

Il costo terapia per paziente con alteplasi è di circa 800 euro, mentre il costo terapia per paziente con eparina è di pochi 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)
41519 – Embolia polmonare	38.15 - Endoarteriectomia di altri vasi toracici 37.21 - Cateterismo cardiaco del cuore destro 88.4 - Arteriografia con mezzo di contrasto	075 - Interventi maggiori sul torace	8.737

Dati riassuntivi

Numero richiesta	Data richiesta	Richiedente
126	14/01/2020	Cardiologia Interventistica – Presidio Ospedaliero Grossetano
Tecnologia in valutazione		
EKOSONIC (Sistema per trombolisi mediante catetere ad ultrasuoni)		
Eventuali esperti esterni coinvolti		
-		



Conclusioni

La trombolisi assistita da ultrasuoni con Ekosonic è la strategia di trattamento percutaneo dell'EP mediante la quale la somministrazione locoregionale del trombolitico viene potenziata dall'erogazione, anch'essa locoregionale, di ultrasuoni. L'energia ultrasonora disaggrega la fibrina facilitando la penetrazione del trombolitico all'interno del trombo. La procedura in questione è riservata a pazienti con alto carico trombotico, che sono in una condizione di rischio intermedio-alto ed alto stratificati nelle suddette classi di rischio mediante la valutazione combinata di parametri clinici, di imaging e di laboratorio [1].

Il rationale alla base di questo intervento è rappresentato da una riduzione del tempo di infusione del trombolitico e dall'utilizzo di basse dosi con conseguente riduzione delle complicanze [1].

Le evidenze a supporto di questo dispositivo sono metodologicamente scarse in quanto costituite soprattutto da studi non comparativi, con piccola casistica e breve follow-up [5-16].

Il sistema Ekosonic è stato oggetto di alcuni avvisi di sicurezza, fra cui recentemente (Maggio 2019) un avviso destinato ad informare gli utenti delle condizioni di utilizzo e conservazione appropriate per il sistema di controllo EKOS 4.0, in seguito ad alcuni casi in cui tale sistema, entro i primi minuti di accensione, visualizzava errori di canale e successivamente non riusciva a fornire la terapia ad ultrasuoni [18]. Nel 2015, FDA aveva diffuso un recall riguardante l'unità di controllo (EkoSonic PT-3B), poiché quest'ultima non riconosceva il cavo di interfaccia [19].

Tuttavia considerato che tale sistema può rappresentare una ulteriore alternativa terapeutica per il trattamento di pazienti con embolia polmonare a rischio intermedio-alto e alto, si esprime parere favorevole condizionato al monitoraggio dei pazienti trattati mediante l'impiego di una scheda raccolta dati predisposta dal clinico e ratificata successivamente dal GRDM.

Data di redazione della scheda

15/04/2020

Data di revisione della scheda

-

BIBLIOGRAFIA

1. Khan K, Yamamura D, Vargas C, Alexander T, Surani S. The Role of EkoSonic Endovascular System or EKOS® in Pulmonary Embolism. *Cureus*. 2019;11(12):e6380. Published 2019 Dec 14. doi:10.7759/cureus.6380.
2. Jimenez D, Bikdeli B, Barrios D et al. Management appropriateness and outcomes of patients with acute pulmonary embolism. *EurRespir J* 2018;51:1800445.
3. Sanchez O, Trinquart L, Colombet I et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J* 2008;29:1569_1577.
4. Vedovati MC, Becattini C, Agnelli G et al. Multidetector CT scan for acute pulmonary embolism: embolic burden and clinical outcome. *Chest*. 2012 Dec;142(6):1417-1424.
5. Guliani S, Das Gupta J, Osofsky R, et al. Protocolized use of catheter-directed thrombolysis and echocardiography is highly effective in reversing acute right heart dysfunction in severe submassive pulmonary embolism patients [published online ahead of print, 2020 Jan 17]. *Perfusion*. 2020;267659119896891. doi:10.1177/0267659119896891.
6. Hooks B, Sharma V, Taylor G, Wadhvani S, Ehtesham M. Outcome Measures for Acute Submassive Pulmonary Embolisms at a Community-Based Hospital Using Ultrasound-Facilitated, Catheter-Directed, Low-Dose Fibrinolysis. *Vasc Endovascular Surg*. 2020;54(2):135-140. doi:10.1177/1538574419885275.
7. Das Gupta J, Marek J, Rana MA, Guliani S. Same-Day ICU Discharge in Selected Patients With Severe Submassive Pulmonary Embolism Treated With Catheter-Directed Thrombolysis. *Vasc Endovascular Surg*. 2020;54(1):58-64. doi:10.1177/1538574419872047.
8. Visco E, Adamo M, Locantore E, et al. EkoSonic Endovascular System for patients with acute pulmonary embolism and contraindication to systemic fibrinolysis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2019;20(3):131-136. doi:10.2459/JCM.0000000000000751.



9. Kolkailah AA, Hirji S, Piazza G, et al. Surgical pulmonary embolectomy and catheter-directed thrombolysis for treatment of submassive pulmonary embolism. *J Card Surg.* 2018;33(5):252-259. doi:10.1111/jocs.13576.
10. Avgerinos ED, Saadeddin Z, Abou Ali AN, et al. A meta-analysis of outcomes of catheter-directed thrombolysis for high- and intermediate-risk pulmonary embolism. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2018;6(4):530-540. doi:10.1016/j.jvsv.2018.03.010.
11. Liang NL, Avgerinos ED, Marone LK, Singh MJ, Makaroun MS, Chaer RA. Comparative Outcomes of Ultrasound-Assisted Thrombolysis and Standard Catheter-Directed Thrombolysis in the Treatment of Acute Pulmonary Embolism. *Vasc Endovascular Surg.* 2016;50(6):405-410. doi:10.1177/1538574416666228.
12. Rothschild DP, Goldstein JA, Ciacci J, Bowers TR. Ultrasound-accelerated thrombolysis (USAT) versus standard catheter-directed thrombolysis (CDT) for treatment of pulmonary embolism: A retrospective analysis. *Vasc Med.* 2019;24(3):234-240.
13. Graif A, Grilli CJ, Kimbiris G, et al. Comparison of Ultrasound-Accelerated versus Pigtail Catheter-Directed Thrombolysis for the Treatment of Acute Massive and Submassive Pulmonary Embolism. *J Vasc Interv Radiol.* 2017;28(10):1339-1347. doi:10.1016/j.jvir.2017.07.004.
14. Kucher N, Boekstegers P, Muller OJ et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation* 2014;129:479_486.
15. Piazza G, Hohlfelder B, Jaff MR et al. A prospective, single-arm, multicenter trial of ultrasound-facilitated, catheter-directed, low dose fibrinolysis for acute massive and submassive pulmonary embolism: the SEATTLE II study. *JACC CardiovascInterv*2015;8:1382_1392.
16. Tapson VF, Sterling K, Jones N et al. A Randomized Trial of the Optimum Duration of Acoustic Pulse Thrombolysis Procedure in Acute Intermediate-Risk Pulmonary Embolism: The OPTALYSE PE Trial. *JACC CardiovascInterv.* 2018 Jul 23;11(14):1401-1410.
17. Konstantinides SV, Meyer G. The 2019 ESC Guidelines on the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism. *Eur Heart J.* 2019 Nov 1;40(42):3453-3455. doi: 10.1093/eurheartj/ehz726.
18. Ministero della Salute, avviso di sicurezza su Ekos Contro System 4.0 del 29 Maggio 2019. Indirizzo web:http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_3_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=avvisi&tipo=dispo&id=8850. Ultimo accesso: 10 Aprile 2020.
19. Food and Drug Administration (FDA), recall EKOS EkoSonic Endovascular, 14 Giugno 2015. Indirizzo web: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfres/res.cfm?id=138434>. Ultimo accesso: 10 Aprile 2020.

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.