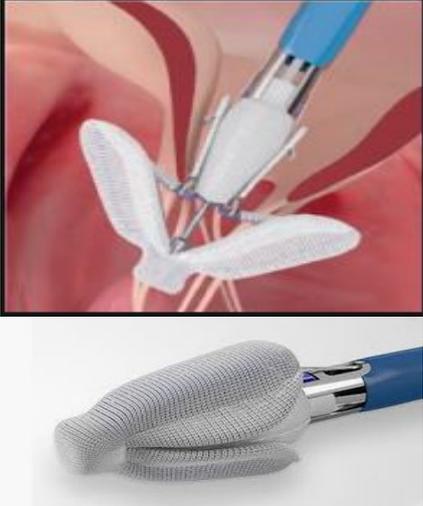




RAPID HTA REVIEW		
N° richiesta	Data richiesta	Richiedente
94 e 158	14/08/2019	Emodinamica, Fondazione Monasterio Emodinamica, AOUP

Dati generali della tecnologia in valutazione			
<b>Nome commerciale</b> PASCAL Costituito da: 1) Sistema di impianto cod. 10000ISCE; 2) Set catetere guida cod.10000GSCE; 3) Stabilizzatore cod. 10000STCE; 4) Tavolo cod. 10000TCE)			
<b>Nome generico</b> Sistema di riparazione transcateretere della valvola mitrale			
<b>Nome fabbricante</b> EDWARDS LIFESCIENCES LLC			
<b>Nome fornitore</b> EDWARDS LIFESCIENCES LLC			
<b>RDM</b>	<b>REF</b>		
1)1792338, 2)1792342, 3)1792358, 4)1792368	1)10000ISCE, 2) 10000GSCE, 3)10000STCE, 4)10000TCE		
<b>Tipo</b>	<b>Marchio CE (data)</b>	<b>Classe di rischio</b>	<b>Approvazione FDA</b>
1	12/02/2019	1)III, 2)III, 3)IS, 4)I	NO
<b>CND</b> 1)P0799 Protesi vascolari cardiache - altre, 2)C0502 Introduttori valvolati per apparato cardiocircolatorio, 3) e 4)P0780 Protesi vascolari e cardiache – accessori			
<b>Campo di applicazione</b> Riparazione percutanea della valvulopatia mitralica			
<b>Paziente target</b> Pazienti affetti da insufficienza valvolare mitralica sia primaria, cioè legata a degenerazione dei lembi valvolari, che secondaria, dovuta a dilatazione anulare o tethering di uno o entrambi i lembi da dilatazione ventricolare segmentaria o globale.			
<b>Indicazione d'uso</b> Il sistema di riparazione della valvola mitrale Edwards PASCAL è destinato alla ricostruzione percutanea della valvola mitrale danneggiata, attraverso l'aumento della superficie di contatto dei lembi mitralici.			
<b>Principali competitor</b> Attualmente la stessa popolazione di pazienti viene trattata con il sistema Mitraclip prodotto dalla ditta Abbott.			

Dettagli tecnologici
<b>Descrizione</b> Il sistema di impianto consente l'introduzione dell'impianto PASCAL nella valvola danneggiata per via percutanea transfemorale, mediante un approccio di tipo transvenoso e transsettale; il dispositivo, posizionato ai lembi della valvola, agisce da riempitivo nell'orifizio rigurgitante. I componenti principali dell'impianto sono lo spaziatore, le alette e i braccetti di blocco in nitinol rivestiti in polietilentereftalato. Le alette che compongono l'impianto possono assumere quattro configurazioni differenti: allungate, chiuse, pronte per catturare i lembi e chiuse sui lembi. L'impianto viene fornito in una sola misura, progettata per i pazienti idonei al trattamento in conformità alle attuali istruzioni per l'uso. L'impianto viene fornito collegato al catetere di impianto mediante suture e uno



stelo filettato. Il catetere di impianto controlla il posizionamento dell'impianto e viene fornito assemblato al catetere orientabile, che fa avanzare e posizionare l'impianto nella posizione di destinazione. Il set del catetere guida include il catetere guida orientabile, che permette l'accesso all'atrio sinistro, e il dilatatore. Lo stabilizzatore (uso facoltativo) si collega alla parte anteriore del catetere guida in modo da supportare e mantenere il corretto posizionamento. Come ulteriore opzione è possibile utilizzare un secondo stabilizzatore da collegare al catetere orientabile. Il tavolo viene utilizzato al di fuori del campo sterile come piattaforma stabile per il sistema Pascal. (Testo tratto da "Sistema di riparazione transcateretere della valvola mitrale Edwards PASCAL - Scheda tecnica", ed. 2019).

#### Elementi di innovazione

Possibilità di ancorare i lembi mitralici separatamente, azionando i bracci di blocco (clasp), e quindi la cattura dei lembi della valvola mitralica in maniera indipendente. Lo spaziatore divide i due lembi mitralici dopo il posizionamento del device. Nella eventualità che sia necessario ritrarre il dispositivo dal ventricolo all'atrio, la protesi può assumere la configurazione allungata, e ciò potrebbe consentire manovre subvalvolari sicure grazie ad un ingombro ridotto e profilo regolare. Permetterebbe quindi di trattare pazienti con anatomia dei lembi valvolari complessa tale da rendere difficile l'utilizzo del device di riferimento attualmente disponibile (Mitraclip).

#### Evidenze cliniche ed economiche

##### Studi clinici

La ricerca in letteratura, condotta il 24 Marzo 2020 con le parole chiavi "pascal AND mitral", ha selezionato 20 articoli dei quali 3 [1,3-4] sono pertinenti alla valutazione del sistema di riparazione transcateretere della valvola Edwards Pascal (vedi Tabella 1).

Il primo studio che ha valutato Pascal, per uso compassionevole, è stato pubblicato nel 2017 [1]. In tale studio sono stati arruolati 23 pazienti con grave rigurgito mitralico (MR), primario o secondario, o misto, ritenuto ad alto rischio o inoperabile. L'efficacia e la sicurezza della procedura sono state valutate al momento dell'impianto, della dimissione e a 30 giorni dall'impianto. Gli endpoint principali dello studio erano il successo tecnico valutato alla fine della procedura e il successo del dispositivo a 30 giorni dall'impianto secondo i criteri MVARC (Mitral Valve Academic Research Consortium). Al basale la media del punteggio EuroScore II era del 7,1% (IQR 3,6 – 12,8) e la media del punteggio STS - PROM (Predicted Risk of Mortality) per la riparazione della valvola mitralica era del 4,8% (2,1–9,0) e del 6,8% (2,9-10,1) per la sostituzione della valvola mitralica. L'impianto di Pascal è avvenuto con successo in tutti i pazienti, con riduzione post-procedura del MR  $\leq$ +2 in 22 pazienti. In sei pazienti sono stati impiantati due dispositivi. Il successo tecnico è stato raggiunto nel 96% della popolazione, mentre il successo del dispositivo nel 78% dei pazienti a 30 giorni dall'impianto. Sempre a 30 giorni, tre pazienti (13%) sono deceduti per cause cardiovascolari. In questo studio, l'esito a lungo termine risulterebbe condizionato alla presenza di una coorte di pazienti che presenta un elevato rischio secondo il punteggio STS e di conseguenza la probabilità di un elevato tasso di mortalità a 30 giorni [4]. Inoltre, sembrerebbe che, grazie alle sue caratteristiche tecniche e di funzionamento, il dispositivo Pascal faciliti la procedura in caso di valvole con lembi posteriori corti o in presenza di gap, dovuti a prollasso, maggiori di 10 mm, cioè in situazioni anatomiche complesse. Si ipotizza quindi che i pazienti non trattabili con Mitraclip, secondo i criteri degli studi Everest, possano essere candidati alla procedura con il sistema Pascal [2].

Lo studio CLASP multicentrico, a singolo braccio, prospettico ha arruolato 62 pazienti con MR di grado +3 o +4 e di eziologia per il 56% funzionale, 36% degenerativa e 8% mista [3]. Tale studio riporta che la gravità del MR è stata ridotta in modo significativo, con miglioramenti nello stato funzionale, nella capacità di esercizio e nella qualità della vita. In particolare, a 30 giorni di follow-up, il 98% dei pazienti ha avuto una riduzione, rispetto al baseline, del MR al grado  $\leq$  2, di cui l'86% con MR  $\leq$ 1+ ( $p < 0,0001$ ) e NYHA I o II ( $p < 0,0001$ ). Il tasso di eventi avversi maggiori (end-point composito che comprende: mortalità per cause cardiache, stroke, infarto del miocardio e sanguinamento maggiore) a 30 giorni, è stato del 6,5% e la mortalità per tutte le cause è stata l'1,6%. Il numero medio di dispositivi impiantati, nei pazienti trattati con successo (95%), è stato di 1,5.

Un ultimo studio multicentrico condotto in Germania su 18 pazienti (EuroScore II 6,8% (IQR 4,2 – 16,1) riporta una riduzione del MR, l'assenza di complicazioni periprocedurali e un NYHA  $\leq$  II in tutti i pazienti dopo l'intervento [4]. In dettaglio, il MR di grado III (100% pazienti) è stato ridotto: a grado 0 in 4 pazienti (22,2%), a grado I in 11



pazienti (61,1%) e a grado II in 3 pazienti (16,7%).

**Tabella 1. Caratteristiche degli studi clinici che hanno valutato il sistema PASCAL.**

Pazienti	Intervento	Comparator	Outcome	Autore (anno)
Pazienti con MR 3+ o 4+	Sistema Pascal (n=23)	-	-Successo tecnico della procedura 95% -MR di grado < II nel 96% dei pazienti	Praz 2017 [1] (Studio multicentrico prospettico)
Pazienti con MR 3+ o 4+	Sistema Pascal (n=62)	-	-Eventi avversi maggiori a 30 giorni 6,5% -Mortalità per tutte le cause 1,6% -MR di grado ≤ 2 nel 98% dei pazienti -MR di grado ≤ 1 nell'86% dei pazienti	Lim 2019 [3] (Studio CLAPS multicentrico prospettico)
Pazienti con MR 3+	Sistema Pascal (n=18)	-	-Riduzione del MR a grado 0 o 1+ nel 83% dei pazienti -Nessuna complicazione periprocedurale -NYHA ≤ II in tutti i pazienti dopo l'intervento	Kriechbaum 2019 [4] (Studio multicentrico prospettico)

Abbreviazioni: MR, rigurgito mitralico.

### Sperimentazioni cliniche

La ricerca sul sito: <https://clinicaltrials.gov/>, con le parole chiave "pascal and mitral regurgitation", ultimo accesso 25 Marzo 2020, ha selezionato 3 studi.

Lo studio "Edwards PASCAL CLASP IID/IIF Pivotal Clinical Trial (CLASP IID/IIF)", NCT03706833, è un trial controllato randomizzato di non inferiorità, registrativo, finalizzato a valutare la sicurezza e l'efficacia della riparazione transcateretere della valvola mitrale con il sistema Pascal rispetto a Mitraclip in pazienti con rigurgito mitrale degenerativo e in pazienti con rigurgito mitrale funzionale. Il follow up è programmato alla dimissione, a 30 giorni, a 6 mesi e annualmente per 5 anni. Si stima di arruolare 1275 pazienti. Il completamento è previsto per dicembre 2023. Gli outcome principali sono gli eventi avversi maggiori a 30 giorni, la variazione del rigurgito mitralico, l'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca ricorrente e la mortalità da tutte le cause a 24 mesi.

Lo studio "The CLASP Study Edwards PASCAL TrAnScatheter Mitral Valve RePair System Study (CLASP)", NCT03170349, del quale sono stati pubblicati i risultati per una casistica di 62 pazienti ad un follow-up di 30 giorni (vedi sezione "Studi clinici"), stima di arruolare 245 pazienti. Iniziato a giugno 2017, il primo completamento era previsto per dicembre 2019 ed il secondo per gennaio 2024.

Lo studio "Edwards CLASP TR EFS (CLASP TR EFS)", NCT03745313, multicentrico, prospettico, a braccio singolo è progettato per valutare la sicurezza e la performance del dispositivo Pascal. L'arruolamento, di 15 soggetti, è iniziato a febbraio 2019, e la conclusione è prevista per giugno 2020. I principali outcome sono l'assenza di eventi avversi correlati al dispositivo e alla procedura a 30 giorni.

### Linee guida

Le ultime linee guida ESC/EACTS pubblicate nel 2017 [5] non fanno riferimento a Pascal data la sua recente commercializzazione nel mercato europeo (Febbraio 2019). In un documento di consenso della ACC del 2017 [6], la riparazione edge to edge percutanea per il rigurgito mitrale secondario è descritta come opzione a basso rischio, ma di efficacia inferiore alla chirurgia nel ridurre il rigurgito mitralico. Ne è riconosciuta la possibilità di migliorare i sintomi, la capacità funzionale e la qualità della vita e di indurre rimodellamento inverso del ventricolo sinistro. In tale documento sono presenti indicazioni per il percorso e la selezione dei pazienti candidati alla riparazione transcateretere edge to edge, senza specifiche indicazioni sul dispositivo da utilizzare.

**Analisi di costo-efficacia**

Non sono disponibili.

Ricerca MEDLINE versione PubMed (sito: www.pubmed.org) condotta il 25 Marzo 2020 con la parola chiave "(cost[titl] OR economic[titl]) AND pascal".

**Report HTA**

Non disponibili.

**Benefici attesi**

I benefici attesi sarebbero riferiti alle caratteristiche di costruzione e funzionamento di Pascal, che contemplano le seguenti peculiarità: il sistema è dotato di un distanziatore centrale (Spacer) che si colloca all'interno dell'orifizio di rigurgito della valvola, il design del distanziatore e delle alette è stato concepito per ridurre lo stress e la tensione sui lembi incrementando in tal modo la sicurezza e l'efficacia del dispositivo; possibilità di azionare i bracci di blocco (clasp) e quindi la cattura dei lembi della valvola mitralica in maniera indipendente permettendo di ottimizzare l'inserzione di un singolo lembo dopo la cattura. Infine, la configurazione allungata di Pascal agevola l'esecuzione delle manovre subvalvolari per il ridotto profilo ed ingombro.

In sintesi, i vantaggi consisterebbero nella possibilità di rendere più semplice e più sicura la procedura tramite la cattura separata dei lembi mitralici che ridurrebbe le manipolazioni all'interno della valvola mitrale (in particolare in pazienti con anatomie complesse nei quali la manovra di cattura dei lembi simultanea può risultare difficile o impossibile). Il device è proposto quindi come strumento di affiancamento al dispositivo Mitraclip con le suddette limitazioni.

**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)
Sistema di impianto 10000ISCE Accessori: -Set catetere guida 10000GSCE -Stabilizzatori 10000STCE -Tavoli 10000TCE	22.000	22.000*		Informazione riservata

\*Fonte dato: Modulo 1, costo unitario comprensivo di IVA. Da tener presente che possono essere impiantate mediamente 1,5 clip a paziente [1,3-4].

\*\*Di cui 7 chiesti dall'emodinamica della Fondazione Monasterio e 5 dall'emodinamica della AOUP.

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

Prodotto (Fabbricante)	Prezzo unitario (euro)	Costo terapia per paziente (euro)
MITRACLIP NT/NTR/XTR* (ABBOTT VASCULAR INC.)	20.800**	20.800***

\*Sono tre modelli diversi del dispositivo Mitraclip.

\*\*Fonte dato: Datamart FESDES - costo unitario comprensivo di IVA - Ultimo aggiornamento: 19/08/19.

\*\*\*Da tener presente che possono essere impiantate anche 2 clip a paziente.

**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)
424.0 - Disturbi della valvola mitrale	35.12 - Valvuloplastica a cuore aperto della valvola mitrale senza sostituzione	104 - Interventi sulle valvole cardiache e altri interventi maggiori cardiotoracici con cateterismo	24.115



		cardiaco	
--	--	----------	--

<b>Dati riassuntivi</b>		
<b>Numero richiesta</b>	<b>Data richiesta</b>	<b>Richiedente</b>
94 e 158	14/08/2019	Emodinamica, Fondazione Monasterio Emodinamica, AOUP
<b>Tecnologia in valutazione</b>		
Pascal, sistema di riparazione transcateretere della valvola mitrale		
<b>Eventuali esperti esterni coinvolti</b>		
-		
<b>Conclusioni</b>		
<p>Il dispositivo Pascal viene proposto come strumento di affiancamento al dispositivo Mitraclip quando la cattura dei lembi simultanea non risulta eseguibile. Riguardo a Mitraclip, si segnala la disponibilità di una letteratura più che decennale, integrata negli ultimi anni da uno studio negativo rilevante, condotto in Francia (MITRAFR [7]), e da uno studio positivo rilevante condotto negli Stati Uniti (COAPT [12]).</p> <p>Il quadro evidenziale su Pascal risulterà più completo quando si renderanno disponibili i risultati finali dello studio NCT03170349 (Studio Clasp [2]) e dello studio NCT03706833 di non inferiorità rispetto a Mitraclip. Ciò auspicabilmente contribuirà a definire in maggior dettaglio le caratteristiche anatomiche favorevoli per un uso preferenziale di Pascal o del competitor Mitraclip [9-11].</p> <p>Da tenere inoltre in considerazione l'aspetto economico dal momento che il costo del sistema Pascal è di poco più basso rispetto alla tariffa del DRG usato per il rimborso della procedura; anche il Mitraclip presenta tuttavia questa criticità.</p> <p>Il parere del GRDM è favorevole a condizione di sottoscrivere, tramite ESTAR, un accordo payment-by-results da mantenere riservato.</p>		
<b>Data di redazione della scheda</b>		
02/09/2019		
<b>Data di revisione della scheda</b>		
10/11/2020		

**ADDENDUM**

Nella riunione del 12 Novembre 2020, il GRDM ha preso atto delle seguenti osservazioni fatte pervenire dal Fabbrikante di Mitraclip (dispositivo competitor di Pascal).

<b>Commento pervenuto dalla ditta Abbott (produttrice del Mitraclip) in data 06/11/2020</b>
<p>Non sono disponibili studi di comparazione (caso-controllo o trial randomizzati) tra i due dispositivi che possano validarne qualsiasi confronto, come si evince anche nella sezione "Studi clinici"; in particolare, l'affermazione che pazienti non aderenti ai criteri dello studio Everest possano essere trattati con Pascal risulta basata sull'esperienza di un singolo centro con 23 pazienti e follow-up ad 1 mese; in letteratura sono reperibili altre due pubblicazioni relative all'esperienza con Mitraclip in pazienti non aderenti ai criteri Everest; una riguarda 171 pazienti (93 aderenti e 78 non aderenti) con follow-up ad un mese ed un'altra 134 pazienti (59 aderenti e 75 non aderenti) con follow-up a 33 mesi; in entrambe le esperienze gli esiti complessivi delle due diverse tipologie di pazienti risultano comparabili.</p> <p>Le indicazioni sulle istruzioni per l'uso dei due dispositivi medici mostrano gli stessi criteri di esclusione o avvertimenti anatomici. Se fosse stata provata una maggiore efficacia per anatomie complesse, le istruzioni di uso di Pascal riporterebbero una tale indicazione.</p> <p>Dovrebbero essere specificate quali sono le caratteristiche che rendono la cattura simultanea dei lembi non eseguibile in maniera obiettiva, ma ad oggi non ci sono né prove scientifiche né indicazioni comprovate da studi in tal senso.</p>



## BIBLIOGRAFIA

1. Praz F, Spargias K, Chrissoheris M, Büllsfeld L et al. Compassionate use of the PASCAL transcatheter mitral valve repair system for patients with severe mitral regurgitation: a multicentre, prospective, observational, first-in-man study. *Lancet*. 2017 Aug 19;390(10096):773-780. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31600-8.
2. Grasso C, Popolo Rubbio A. The PASCAL transcatheter mitral valve repair system for the treatment of mitral regurgitation: another piece to the puzzle of edge-to-edge technique. *J Thorac Dis*. 2017 Dec;9(12):4856-4859. doi: 10.21037/jtd.2017.10.156.
3. Lim DS, Kar S, Spargias K, Kipperman RM et al. Transcatheter Valve Repair for Patients With Mitral Regurgitation: 30-Day Results of the CLASP Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019 Jul 22;12(14):1369-1378. doi: 10.1016/j.jcin.2019.04.034. Epub 2019 Jun 26.
4. Kriechbaum S.D, Boeder N.F, Gaede L et al. 2019 Mitral valve lea et repair with the new PASCAL system: early real-world data from a German multicentre experience. *Clinical Research in Cardiology* , 2019 <https://doi.org/10.1007/s00392-019-01538-3>.
5. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017;38:2739-91
6. O'Gara PT, Grayburn PA, Badhwar V, Afonso LC et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Management of Mitral Regurgitation: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Nov 7;70(19):2421-2449. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.019. Epub 2017 Oct 18. Review. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2018 Feb 6;71(5):587.
7. Lung B, Armoiry X, Vahanian A, et al. MITRA-FR Investigators. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation: Outcomes at 2 years. *Eur J Heart Fail*. 2019 Sep 2. doi: 10.1002/ejhf.1616.
8. AVVISO URGENTE RELATIVO ALLA SICUREZZA AVVISO RELATIVO AI PRODOTTI – NECESSITÀ DI INTERVENTO Sistema per la riparazione della valvola transcatetere Edwards PASCAL: 10000IS (Sistema di impianto) e 10000GS (Guaina di guida) RIF: FCA-133. Link: [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_AvvisiSicurezza\\_8806\\_azione\\_itemAzione0\\_files\\_itemFiles0\\_fileAzione.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_AvvisiSicurezza_8806_azione_itemAzione0_files_itemFiles0_fileAzione.pdf), ultima consultazione 2 settembre 2019).
9. Orban M, Lüsebrink E, Braun D et al. Recent advances in patient selection and devices for transcatheter edge-to-edge mitral valve repair in heart failure. *Expert Rev Med Devices*. 2020 Feb;17(2):93-102. doi: 10.1080/17434440.2020.1714433.
10. Praz F, Windecker S, Kapadia S. PASCAL: A New Addition to the Armamentarium of Transcatheter Repair Systems for Mitral Leaflet Approximation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019 Jul 22;12(14):1379-1381. doi: 10.1016/j.jcin.2019.05.006. Epub 2019 Jun 26.
11. Tabata N, Sugiura A, Tsujita K, Nickenig G et al. Percutaneous interventions for mitral and tricuspid heart valve diseases. *Cardiovasc Interv Ther*. 2019 Aug 8. doi: 10.1007/s12928-019-00610-z. [Epub ahead of print]
12. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, et al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018;379(24):2307-2318. doi:10.1056/NEJMoa1806640.

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.