



RAPID HTA REVIEW		
N° richiesta	Data richiesta	Richiedente
-	20/11/2020	Fondazione Toscana Gabriele Monasterio

Dati generali della tecnologia in valutazione

Nome commerciale			
TENDYNE™			
Nome generico			
Sistema valvolare mitralico			
Nome fabbricante			
Abbott Medical USA			
Nome fornitore			
Abbott Medical Italia			
RDM	REF		
1936208 (variano a seconda della misura)	TENDV-LP-29L (variano a seconda della misura)		

Tipo	Marchio CE (data)	Classe di rischio	Approvazione FDA
1	28/01/2020	III	NO

CND
P0703010302 - VALVOLE CARDIACHE BIOLOGICHE DA TESSUTO DI ORIGINE ANIMALE CON SUPPORTO PER IMPIANTO PERCUTANEO

Campo di applicazione
Cardiologia interventistica strutturale - Sostituzione transcateretere della valvola mitralica.

Paziente target
Pazienti con insufficienza mitralica con controindicazione alla procedura chirurgica o ad alto rischio o pazienti che non hanno indicazione alla riparazione percutanea.

Indicazione d'uso
Il sistema valvolare mitralico Tendyne™ è indicato per il trattamento della valvola mitrale nativa non sottoposta a precedente intervento, in pazienti con insufficienza mitralica moderata/severa o severa (grado RM ≥3+), un'aspettativa di vita inferiore a 5 anni, frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) ≥30%, dimensione telediastolica ventricolare sinistra (LVEDD) ≤7,0 cm, che non presentino una calcificazione anulare mitralica severa e ritenuti non idonei alla riparazione o sostituzione chirurgica tradizionale da parte di un team cardiologico multidisciplinare, e con le seguenti caratteristiche:

- Insufficienza mitralica primaria e a rischio operatorio proibitivo, ritenuti non idonei al trattamento di riparazione percutanea da un team cardiologico multidisciplinare, e che abbiano un diametro telesistolico ventricolare (LVESD) > 3,0 cm, oppure
- Insufficienza mitralica secondaria e siano sintomatici nonostante la terapia medica massima tollerata nel rispetto delle linee guida (inclusa la terapia di resincronizzazione cardiaca, se indicata).

Principali competitor
Il sistema valvolare Tendyne™, che è una bioprotesi progettata per l'impianto transapicale all'interno della valvola mitralica nativa, è un dispositivo di sostituzione valvolare, l'unico nel suo genere attualmente in commercio in Europa. Sono disponibili vari sistemi con stessa indicazione, ma che operano in maniera differente poiché sono dispositivi di riparazione valvolare, quali il Mitraclip, il Pascal, il Cardioband Mitral, il Carillon e il Mitralign (quest'ultimo ha ricevuto il marchio CE, ma ad oggi non risulta in commercio in Italia).



Dettagli tecnologici

Descrizione

Il sistema valvolare mitralico Tendyne™ è costituito dalla valvola mitralica Tendyne™ con cuscinetto apicale e un sistema di introduzione che facilita il posizionamento della valvola.

La valvola mitralica Tendyne™ è una bioprotesi progettata per l'impianto transapicale all'interno della valvola mitralica nativa. In particolare, la valvola si compone di due parti: 1) una valvola bioprotesica dotata di tre lembi di tessuto pericardico suino cuciti su una struttura circolare autoespandibile in nitinolo e 2) un cuscinetto apicale. La valvola Tendyne™ è disponibile in varie dimensioni per adattarsi alle diverse anatomie cardiache. Inoltre, la valvola è interamente riposizionabile e recuperabile in modalità intraoperatoria.

Elementi di innovazione

Il sistema valvolare mitralico Tendyne™ è attualmente l'unico dispositivo disponibile in commercio per l'impianto in sede mitralica su valvola nativa.

Evidenze cliniche ed economiche

Studi clinici

La ricerca in letteratura (sito: www.pubmed.org) condotta in data 21 Maggio 2020 con la parola chiave "Tendyne" ha selezionato 29 articoli, di cui 7 sono risultati pertinenti alla valutazione del sistema valvolare mitralico Tendyne™.

Il primo impianto nell'uomo del sistema Tendyne è avvenuto nel 2013 ed è stato descritto un anno dopo come serie di due pazienti da Lutter et al. [1]; si è trattato di un'esperienza preliminare in cui l'esito procedurale è stato rilevato ad appena 2 ore (dopodiché Tendyne è stato espantato ed il paziente è stato sottoposto a chirurgia tradizionale).

Le esperienze di Quarto et al. [2] e di Duncan et al. [3] hanno semplicemente confermato la fattibilità dell'impianto di Tendyne.

Dahle et al. [4], invece, si sono focalizzati sulla procedura di selezione dei pazienti candidabili all'utilizzo del sistema Tendyne e sui risultati dell'impianto. Dalla loro analisi è emerso che le cause più comuni di fallimento dello screening sono correlate alle dimensioni dell'annulus mitralico (troppo grandi) e a quelle del tratto di efflusso al ventricolo sinistro (troppo piccole, con possibilità di ostruzione).

Le esperienze di maggior rilievo ad oggi pubblicate fanno riferimento al Global Feasibility Study (ClinicalTrials: NCT02321514), uno studio multicentrico, a singolo braccio, volto ad approfondire la sicurezza e la performance del sistema Tendyne. Lo studio, tuttora in corso, è iniziato a Novembre 2014 ed è proseguito ampliando gli arruolamenti. I primi risultati su 30 pazienti sono stati descritti nel 2017 da Muller et al. [5], successivamente nel 2019 sono stati pubblicati i risultati estesi ai primi 100 pazienti arruolati [6,7]. Lo studio dovrebbe concludere nel 2024 con l'obiettivo di osservare 350 pazienti fino a 5 anni dopo l'impianto del dispositivo.

Tabella 1. Caratteristiche degli studi clinici che hanno valutato il sistema valvolare mitralico Tendyne™

Pazienti	Intervento	Comparator	Outcome	Autore (anno)
Pazienti con RM severo	TMVR con Impianto di Tendyne (n=2)	NA	<u>Efficacia a 2 ore</u> Riduzione ecocardiografica ed angiografica del grado di RM (Pz.1: da 4 a 0; Pz.2: da 4 a 1)§	Lutter et al. (2014) [1]
Pazienti con RM	TMVR con Impianto	NA	<u>Efficacia a 30 giorni</u> Scomparsa del rigurgito mitralico in	Quarto et al.



severo	di Tendyne (n=3)		due pazienti, e un lieve grado di rigurgito paraventricolare in uno.	(2016) [2]
Pazienti con RM severo	TMVR con Impianto di Tendyne (n=5)	NA	<u>Sicurezza e efficacia</u> Un decesso non legato al DM impiantato. Gli altri pazienti vivi a 18 mesi hanno mostrato un miglioramento sintomatico stabile con riduzione della classe NYHA. Presenti alcune complicanze.	Duncan et al. (2017) [3]
Pazienti con RM severo	TMVR con Impianto di Tendyne (n=8)	NA	<u>Sicurezza e efficacia</u> Nessun caso di ostruzione del tratto di efflusso al ventricolo sinistro, ictus cerebrale e insorgenza di insufficienza renale. Riduzione della frazione di eiezione media: da 40% a 34%. Nessun decesso nel periodo di osservazione (durata media 15 mesi).	Dahle et al. (2019) [4]
Pazienti con RM severo	TMVR con Impianto di Tendyne (n=30)	NA	<u>Efficacia a 30 giorni</u> End point di efficacia definito come “impianto del device con successo, senza casi di morti cardiovascolari, ictus e disfunzione del dispositivo”: 86,7%; <u>Sicurezza</u> End point di sicurezza definito come “casi liberi da eventi avversi maggiori”: 83,3%.	Muller et al. (2017) [5] (ClinicalTrials: NCT02321514)
Pazienti con RM severo	TMVR con Impianto di Tendyne (n=100)	NA	<u>Sicurezza a 1 anno</u> End point composito definito come “morte o ospedalizzazione a causa di scompenso cardiaco”: 25,0% (nei pazienti con RM severo) e 62,9% (nei pazienti con RM meno severo). L’end point è stato calcolato su un sottogruppo di 51 pazienti, suddiviso in RM severo e RM meno severo§§	Badwar et al. (2019) [6] (ClinicalTrials: NCT02321514)



Pazienti con RM severo	TMVR con Impianto di Tendyne (n=97)	NA	<u>Efficacia</u> Successo tecnico: 96%. <u>Sicurezza a 30 giorni</u> Mortalità: 6%, Ictus: 2%. <u>Sicurezza a 1 anno</u> Sopravvivenza: 72,4%, con 84,6% di decessi per cause cardiovascolari.	Sorajja et al. (2019) [7] (ClinicalTrials: NCT02321514)
------------------------	--	----	---	--

Abbreviazioni: RM, rigurgito mitralico; TMVR, Transcatheter Mitral Valve Replacement; NA, non applicabile (studio monobraccio).

Note:

§ Il protocollo dello studio prevedeva l’impianto del dispositivo e l’osservazione dei pazienti fino a 2 ore dalla procedura, per poi procedere alla sostituzione della valvola mitralica per via convenzionale chirurgica.

§§ Il sottogruppo di 51 pazienti, suddivisi in RM severo (N=16) e RM meno severo (N=35), è stato definito rappresentativo dell’intera popolazione di 100 pazienti.

Sperimentazioni cliniche

La ricerca sul sito <https://clinicaltrials.gov/>, con la parola chiave “tendyne”, ultimo accesso 16 Giugno 2020, ha individuato 3 studi:

- “The Tendyne Mitral Annular Calcification Study”, NCT03539458: studio multicentrico, a singolo braccio, finalizzato a valutare l’impiego del sistema Tendyne in pazienti con severa calcificazione anulare mitralica;
- “Expanded Clinical Study of the Tendyne Mitral Valve System”, NCT02321514, i cui risultati preliminari sono già stati descritti in Tabella 1 [5-7];
- “SUMMIT”, NCT03433274: studio multicentrico, internazionale, volto a confrontare il sistema Tendyne con il sistema di riparazione MitraClip su una popolazione stimata di 958 pazienti; termine previsto per il 2026.

Linee guida

Le ultime linee guida ESC/EACTS [8], in riferimento al trattamento del rigurgito mitralico, nel caso di pazienti ad elevato rischio chirurgico, indicano come opzione di intervento generalmente sicura, la procedura transcattere di riparazione della valvola mitralica con tecnica “edge-to-edge”, essendo questa largamente impiegata. Mentre non esprimono raccomandazioni in merito ad altre procedure transcattere, quali sostituzione della valvola o anuloplastica, in quanto presentano esperienze ancora limitate. Tuttavia queste linee guida risalgono al 2017, pertanto, considerando la rapida evoluzione dei dispositivi impiegati in questo ambito, risulta evidente la necessità di un aggiornamento.

Analisi di costo-efficacia

La ricerca MEDLINE versione PubMed (sito: www.pubmed.org) condotta il 18 Giugno 2020 con le parole chiave “(cost[titl] OR economic[titl]) AND Tendyne” non ha prodotto alcun risultato.

Non è stata eseguita un’analisi del GRDM sia perché mancano studi comparativi verso uno standard of care sia perché il dispositivo trova la sua collocazione terapeutica in pazienti “particolari” per i quali sono inopportuni i dispositivi di più comune uso. Va tuttavia osservato che il costo di Tendyne è più alto della tariffa del DRG usata per il rimborso della procedura (vedi sezione “Rimborso procedura”).

Report HTA

Vedasi il preprint del report HTA elaborato dalla Fondazione Monasterio [9].

Benefici attesi

Riduzione delle complicanze rispetto all’intervento chirurgico e superamento dei limiti delle tecniche di riparazione valvolare.

**Prezzo e costo terapia per paziente con previsioni annue**

Prodotto (Fabbrikante)	Prezzo unitario (euro)	Costo terapia per paziente (euro)
Tendyne™ (Abbott Medical USA)	28.000*	28.000

*Fonte dato: Modulo di richiesta da parte di una ASL.

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

Prodotto (Fabbrikante)	Prezzo unitario (euro)	Costo terapia per paziente (euro)
MitraClip (Abbott)	20.800*	20.800

*Fonte dato: Datamart FESDES, IVA inclusa. Ultimo aggiornamento: 31/03/2020

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	35.23 Sostituzione della valvola mitrale con bioprotesi	104 (Interventi valvole cardiache e altri interventi maggiori cardiaci)	24.115

Dati riassuntivi

Numero richiesta	Data richiesta	Richiedente
-	09/06/2020	Fondazione Toscana Gabriele Monasterio

Tecnologia in valutazione

Sistema valvolare mitralico Tendyne™ - bioprotesi progettata per l'impianto transapicale all'interno della valvola mitralica nativa.

Eventuali esperti esterni coinvolti

-

Conclusioni e parere del Gruppo di lavoro Regionale permanente sui Dispositivi Medici (GRDM)

Negli ultimi anni sono stati sviluppati diversi dispositivi per la sostituzione valvolare mitralica transcateretere (TMVR). La TAMVR potrebbe avere alcuni vantaggi rispetto alle tecniche riparative. In primis, un unico dispositivo consentirebbe di trattare la valvulopatia mitralica, inoltre la riduzione del rigurgito mitralico con questa procedura sembrerebbe riproducibile e prevedibile a priori, indipendentemente dalle caratteristiche anatomiche dell'apparato valvolare [9].

Ad oggi sono stati sviluppati diversi dispositivi, ma solamente il sistema Tendyne™ è attualmente approvato per l'uso in Europa. I risultati di maggior rilievo relativi all'impiego di Tendyne derivano dai primi 100 pazienti arruolati nel Global Feasibility Study (NCT02321514). Dai risultati sinora pubblicati, il sistema Tendyne™ sembra essere un'opzione di trattamento promettente per quei pazienti con rigurgito mitralico severo considerati ad elevato rischio per l'approccio tradizionale chirurgico. Il sistema, infatti, ha finora mostrato un buon profilo di sicurezza e di successo tecnico.

Nonostante gli incoraggianti risultati preliminari ottenuti con Tendyne™ e i possibili vantaggi della TMVR rispetto alle tecniche di riparazione percutanea, è auspicabile una più robusta conferma circa l'effettiva sicurezza e la durabilità del dispositivo. Infatti, le bioprotesi mitraliche sembrerebbero avere una vita media inferiore rispetto a quelle impiantate in posizione aortica [10]. Pertanto, al fine di meglio definire l'effettivo profilo di sicurezza ed efficacia di questo sistema, sembrano opportuni ulteriori dati derivanti da un numero più ampio di pazienti, con



un follow-up più lungo e/o con un confronto diretto con i sistemi di riparazione percutanea. Di rilievo per completezza e per approfondimento il mini report HTA elaborato dalla Fondazione Monasterio [9], i cui contenuti sono sovrapponibili con quelli della presente scheda. Il GRDM tuttavia non è propenso ad adottare la cosiddetta multi-criteria decision analysis allo scopo di assumere una decisione su Tendyne poiché questa tecnica di valutazione, pur con l'eccezione dell'HTA della Regione Lombardia, non rappresenta uno standard riconosciuto dalle principali agenzie internazionali di HTA né è stata in precedenza utilizzata e/o supportata dal GRDM stesso.

Esiste in ESTAR un Collegio Tecnico di gara regionale già operativo riguardo a questi specifici dispositivi destinati alla patologia mitralica. Per la decisione finale su Tendyne, il GRDM si rimette alle valutazioni che verranno espresse da tale Collegio Tecnico.

Data di redazione della scheda (Estensore della scheda: Laura Bartoli e Andrea Messori)

01/12/2020

Decisione della Commissione per la valutazione delle tecnologie e degli investimenti sanitari (C-HTA)

La Commissione si rimette alle valutazioni che verranno espresse dal Collegio Tecnico.

Data della decisione della C-HTA

31/03/2021

BIBLIOGRAFIA

1. Lutter G, Lozonschi L, Ebner A, et al. First-in-human off-pump transcatheter mitral valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7(9):1077-1078. doi:10.1016/j.jcin.2014.06.007.
2. Quarto C, Davies S, Duncan A, et al. Transcatheter Mitral Valve Implantation: 30-day Outcome of First-in-Man Experience With an Apically Tethered Device. *Innovations (Phila).* 2016;11(3):174-178. doi:10.1097/IMI.0000000000000278.
3. Duncan A, Daqa A, Yeh J, et al. Transcatheter mitral valve replacement: long-term outcomes of first-in-man experience with an apically tethered device- a case series from a single centre. *EuroIntervention.* 2017;13(9):e1047-e1057. doi:10.4244/EIJ-D-17-00154.
4. Dahle G, Helle-Valle T, Beitnes JO, et al. Single-centre first experience with transapical transcatheter mitral valve replacement with an apical tether: factors influencing screening outcomes. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2019;28(5):695-703. doi:10.1093/icvts/ivy343.
5. Muller DWM, Farivar RS, Jansz P, et al. Transcatheter Mitral Valve Replacement for Patients With Symptomatic Mitral Regurgitation: A Global Feasibility Trial [published correction appears in *J Am Coll Cardiol.* 2017 Mar 7;69(9):1213]. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(4):381-391. doi:10.1016/j.jacc.2016.10.068.
6. Badhwar V, Sorajja P, Duncan A, et al. Mitral regurgitation severity predicts one-year therapeutic benefit of Tendyne transcatheter mitral valve implantation. *EuroIntervention.* 2019;15(12):e1065-e1071. Published 2019 Dec 20. doi:10.4244/EIJ-D-19-00333.
7. Sorajja P, Moat N, Badhwar V, et al. Initial Feasibility Study of a New Transcatheter Mitral Prosthesis: The First 100 Patients. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(11):1250-1260. doi:10.1016/j.jacc.2018.12.066. 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.
8. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2017;38(36):2739-2791. doi:10.1093/eurheartj/ehx391
9. Romeo MR. Rapid Report Sistema di riparazione transcateretere della valvola mitrale TENDYNE Abbott. Open Science Framework, <https://osf.io/ckhmp/>
10. De Marco F, Casenghi M, Garatti A, et al. Protesi mitraliche transcateretere: quale il ruolo attuale? *G Ital Cardiol* 2019;20(4 Suppl 1):20S-26S.