



| RAPID HTA REVIEW                       |                |                                 |
|--|----------------|---------------------------------|
| N° richiesta                           | Data richiesta | Richiedente                     |
| 248                                    | 14 Aprile 2022 | Gastroenterologia Clinica, AOUC |
| Tipo di scheda                         |                |                                 |
| Nuova scheda                           |                | X                               |
| Aggiornamento di una scheda precedente |                |                                 |
| Se aggiornamento, indicare il motivo:  |                |                                 |

| Dati generali della tecnologia in valutazione   |                   |   |                  |
|---|-------------------|---|------------------|
| <b>Nome commerciale</b>   |                   |  |                  |
| Echo Tip Ultra  |                   |   |                  |
| <b>Nome generico</b>  |                   |   |                  |
| Sistema di tatuaggio endoscopico  |                   |   |                  |
| <b>Nome fabbricante</b>   |                   |   |                  |
| Cook Italia   |                   |   |                  |
| <b>Nome fornitore</b>   |                   |   |                  |
| Cook Italia   |                   |   |                  |
| <b>RDM</b>  | <b>REF</b>        |   |                  |
| 1116106   | ECHO-22-F         |   |                  |
| Tipo  | Marchio CE (data) | Classe di rischio   | Approvazione FDA |
| 1   | 30 Giugno 2020    | IIb   | No               |
| CND   |                   |   |                  |
| G030805 – SISTEMI DI TATUAGGIO ENDOSCOPICO GASTROINTESTINALE  |                   |   |                  |
| Campo di applicazione   |                   |   |                  |
| Pazienti per cui è necessario marcare radiograficamente tessuti molli, raggiungibili tramite endoscopia digestiva, in previsione di future procedure terapeutiche. Nel caso specifico, pazienti affetti da ETP pancreas, esofago e colon retto in cui risulta necessario marcare la lesione per future procedure di chemioterapia stereotassica mirata per preservare tessuti e organi adiacenti a rischio.   |                   |   |                  |
| Indicazione d'uso da scheda tecnica   |                   |   |                  |
| Questo dispositivo viene usato nel corso di una procedura ecoendoscopica per il posizionamento di marker di riferimento per la marcatura radiografica dei tessuti molli in previsione di future procedure terapeutiche.   |                   |   |                  |
| Principali competitor   |                   |   |                  |
| Per il posizionamento dei marker può essere impiegata la via chirurgica, meno appropriata e maggiormente rischiosa. La ricerca per CND non ha evidenziato DM analoghi ad EchoTip Ultra con marker "Fiducial" deliberati a livello delle tre aree vaste.<br>Sul mercato, quanto meno internazionale, sono disponibili analoghi [1-10], nessuno dei quali peraltro è disegnato per il rilascio di 4 marker.<br>Nell'anagrafica di ESTAR, il dispositivo (SPOT EX TATUAGGIO ENDOSCOPICO TRATTO G.I. REF. GIS-46) presente nella medesima CND non è pertinente per l'uso qui considerato. |                   |   |                  |



### Dettagli tecnologici

#### Descrizione

L'Ago EchoTip® Ultra con marker "Fiducial" è realizzato con un sistema di consegna composto da ago, guaina, impugnatura e mandrino. Il dispositivo prevede 4 marker "Fiducial" d'oro puro (24 carati), i quali sono precaricati e fissati all'interno dell'ago mediante taglio laser. Tali marker sono destinati a rimanere permanentemente nel paziente in previsione di future procedure terapeutiche.

#### Elementi di innovazione

Il DM permette di marcare radiograficamente le lesioni tumorali affinché il successivo trattamento (es. radio terapia, ablazione, etc) sia indirizzato selettivamente al tessuto neoplastico preservando i tessuti a rischio circostanti. Il DM in oggetto è l'unico che può essere precaricato con 4 reperi in oro (i quali vengono rilasciati tramite il mandrino ad anello che ne facilita la fuoriuscita).

### Evidenze cliniche ed economiche

#### Studi clinici

Interrogando PubMed con le parole chiave "EchoTip" OR "Echo-Tip" OR "Echo Tip", sono stati estratti 40 studi clinici (ricerca del 22 Giugno 2022). Di questi, 27 sono risultati pertinenti al dispositivo in oggetto (vedasi Bibliografia). Da un esame di questi 27 articoli, sono stati selezionati quelli pertinenti ad una indicazione di endoscopia gastroenterologica, i quali risultano essere 12 [2,3,6,13,15-20,23,24]. Nell'ambito di questi 12 studi, la finalità per cui è stato usato il dispositivo era quella di eseguire una biopsia della lesione pancreatico di sospetta natura oncologica; l'Appendice 1 riporta i riferimenti di questi 12 studi.

La presente richiesta riguarda tuttavia una indicazione molto circoscritta (marcatore con lo scopo di ottimizzare una successiva terapia radioterapica o ablativa), che non risulta citata nei 12 studi estratti con la sopra citata interrogazione su PubMed.

La bibliografia riporta una serie di citazioni fornite dal richiedente, le quali sono invece pertinenti all'indicazione terapeutica richiesta. Le prime 10 citazioni sono articoli di review, pubblicati spesso su riviste molto autorevoli, che testimoniano l'interesse della comunità scientifica per questo approccio terapeutico originale che fa precedere l'impianto dei marker "Fiducial" alla successiva terapia locale. Due citazioni [11,12] sono studi clinici veri e propri. Il primo risale al 2013 [11] e rappresenta il primo case report di due pazienti pubblicato in letteratura. Lo studio di Dhadham [12] del 2016 è quello che ha descritto la casistica con maggiore numerosità (514 pazienti). Infine, è disponibile una metanalisi di Coronel et al, datata 2019 [13], nella quale vengono presentati complessivamente i dati di 1155 pazienti.

Gli esiti rilevati in questi studi clinici sono costituiti dal successo procedurale (endpoint favorevole) e dalla eventuale migrazione del marker dopo la procedura (endpoint sfavorevole). Ambedue risultano essere pienamente soddisfacenti.

Non vengono presentate informazioni riguardo agli esiti derivanti dalla successiva procedura terapeutica che il posizionamento dei marker ha consentito di ottimizzare. Fa eccezione un report pubblicato nel 2021 [14], nel quale l'uso dei marker abbinato a brachiterapia con semi radioattivi ha reso operabili pazienti inizialmente classificati come non operabili. In tutti questi studi, la patologia pancreatico da cui erano affetti i pazienti comprendeva sia il carcinoma sia il tumore neuroendocrino.

Si osserva infine che il dispositivo è stato impiegato in tre casi non deliberati; in tali casi, la procedura di posizionamento dei reperi ha avuto successo.

#### Sperimentazioni cliniche

Nessun trial rilevato sull'archivio di clinicaltrials.gov usando come parola chiave il nome del dispositivo.

#### Linee guida

Non prendono in considerazione questo dispositivo, pur esistendo un dibattito in corso sulle modalità terapeutiche per il trattamento del tumore pancreatico [1-10].



|   |
|---|
| <b>Analisi di costo-efficacia</b>   |
| Nessuna disponibile ad oggi   |
| <b>Report HTA</b>   |
| Nessuno   |
| <b>Benefici attesi</b>  |
| Miglioramento degli esiti terapeutici conseguenti al posizionamento dei marker. |

| Prezzo e costo terapia per paziente |                        |                                   |
|-------------------------------------|------------------------|-----------------------------------|
| Prodotto (Fabbricante)              | Prezzo unitario (euro) | Costo terapia per paziente (euro) |
| Echo Tip Ultra (Cook Italia)        | 450                    | 450                               |

| Prezzo e costo terapia per paziente con le alternative terapeutiche già in uso  |                        |                                   |
|---|------------------------|-----------------------------------|
| Prodotto (Fabbricante)  | Prezzo unitario (euro) | Costo terapia per paziente (euro) |
| Non esistono dispositivi analoghi; un eventuale posizionamento di maker può essere realizzato con approccio chirurgico. | Non applicabile        | Non applicabile                   |

| Valutazione di innovatività (secondo Delibera regionale N° 737/2022, cliccare <a href="#">qui</a> ) |   |
|---|---|
| Dispositivo innovativo (S/N)  | N |
| Se sì, indicare quali Criteri 1, 2 e 3 risultano soddisfatti  |   |

| 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) |
| 140; 195; 157.9  | 45.13; 88.74; 52.9                         | -                        | -              |

| Dati riassuntivi |                |                                |
|------------------|----------------|--------------------------------|
| Numero richiesta | Data richiesta | Richiedente                    |
| 248              | Aprile 2022    | AOUC Gastroenterologia Clinica |

|  |
|--|
| <b>Eventuali esperti esterni coinvolti</b> |
| Nessuno                                    |

|  |
|--|
| <b>Conclusioni e parere del Gruppo di lavoro Regionale permanente sui Dispositivi Medici (GRDM)</b>  |
| Nelle review sopra citate [1-10], il valore terapeutico della nuova tecnica è unanimemente considerato rilevante. Da un lato si tratta di un giudizio non strettamente evidenziale seppur formulato da esperti autorevolissimi; d'altro lato resta aperta la questione di quale sia l'effettivo beneficio a cui i marker contribuiscono. Va inoltre ricordato che il tumore pancreatico è caratterizzato nella maggioranza dei casi da una prognosi infausta. Considerando che questo problema terapeutico si colloca in ambito oncologico, nel quale le soglie di costo-efficacia tendono a collocarsi su valori alti, e tenendo presente il costo relativamente basso del dispositivo (450 |



|   |
|---|
| euro per paziente), si esprime parere favorevole limitatamente ai Centri che dimostrino una specializzazione in queste forme di terapia “mirata” e non chirurgica del tumore pancreatico. |
| <b>Data di redazione della scheda</b>   |
| 27 Giugno 2022  |
| <b>Estensore della scheda</b>   |
| Andrea Messori  |
| <b>Farmacista aziendale referente per la richiesta</b>  |
| Monica Vaiani   |
| <b>Decisione della Commissione per la valutazione delle tecnologie e degli investimenti sanitari (C-HTA)</b>  |
| La Commissione invia la richiesta al collegio tecnico   |
| <b>Data della decisione della C-HTA</b>   |
| 18 Luglio 2022  |

## Bibliografia

1. Tsen A, Van Norman M, Atluri S, Rosenkranz L. The Emerging Role of Endoscopists in Treating Unresectable Pancreatic Cancer. *Pancreas*. 2017 Aug;46(7):839-849. doi: 10.1097/MPA.0000000000000862. PMID: 28697122.
2. Rimbaş M, Horumbă M, Rizzatti G, Crinò SF, Gasbarrini A, Costamagna G, Larghi A. Interventional endoscopic ultrasound for pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Dig Endosc*. 2020 Nov;32(7):1031-1041. doi: 10.1111/den.13635. Epub 2020 Mar 20. PMID: 31995848.
3. Marques S, Bispo M, Leite S, Moreira T, Caldeira A, Moutinho-Ribeiro P, Nunes N. GRUPUGE Perspective: Endoscopic Ultrasound-Guided Fine-Needle Tattooing and Fiducial Placement in Pancreatic Cancer. *GE Port J Gastroenterol*. 2021 Feb;28(2):106-110. doi: 10.1159/000509194. Epub 2020 Jul 28. PMID: 33791397; PMCID: PMC7991280.
4. Lakhtakia S, Seo DW. Endoscopic ultrasonography-guided tumor ablation. *Dig Endosc*. 2017 May;29(4):486-494. doi: 10.1111/den.12833. Epub 2017 Mar 16. PMID: 28171697
5. Kerdsirichairat T, Shin EJ. Role of endoscopic ultrasonography guided fiducial marker placement in gastrointestinal cancer. *Curr Opin Gastroenterol*. 2020 Sep;36(5):402-408. doi: 10.1097/MOG.0000000000000662. PMID: 32740001.
6. Larghi A, Rimbaş M, Rizzatti G, Carbone C, Gasbarrini A, Costamagna G, Alfieri S, Tortora G. Endoscopic ultrasound-guided therapies for pancreatic solid tumors: An overview. *Semin Oncol*. 2021 Feb;48(1):95-105. doi: 10.1053/j.seminoncol.2021.01.004. Epub 2021 Feb 7. PMID: 33608132.
7. Cazacu IM, Singh BS, Saftoiu A, Bhutani MS. Endoscopic Ultrasound-Guided Treatment of Pancreatic Cancer. *Curr Gastroenterol Rep*. 2020 Apr 30;22(6):27. doi: 10.1007/s11894-020-00767-1. PMID: 32350629.
8. Chavalitdhamrong D, DiMaio CJ, Siersema PD, Wagh MS. Technical advances in endoscopic ultrasound-guided fiducial placement for the treatment of pancreatic cancer. *Endosc Int Open*. 2015 Aug;3(4):E373-7. doi: 10.1055/s-0034-1392274. Epub 2015 Jul 21. PMID: 26355267; PMCID: PMC4554510.
9. Kerdsirichairat T, Shin EJ. Role of endoscopic ultrasonography guided fiducial marker placement in gastrointestinal cancer. *Curr Opin Gastroenterol*. 2020 Sep;36(5):402-408. doi: 10.1097/MOG.0000000000000662. PMID: 32740001.
10. Kim SH, Shin EJ. Endoscopic Ultrasound-Guided Fiducial Placement for Stereotactic Body Radiation Therapy in Pancreatic Malignancy. *Clin Endosc*. 2021 May;54(3):314-323. doi: 10.5946/ce.2021.102. Epub 2021 May 28. PMID: 34082487; PMCID: PMC8182253.



11. Law JK, Singh VK, Khashab MA, Hruban RH, Canto MI, Shin EJ, Saxena P, Weiss MJ, Pawlik TM, Wolfgang CL, Lennon AM. Endoscopic ultrasound (EUS)-guided fiducial placement allows localization of small neuroendocrine tumors during parenchymal-sparing pancreatic surgery. *Surg Endosc.* 2013 Oct;27(10):3921-6. doi: 10.1007/s00464-013-2975-7. Epub 2013 Apr 30. PMID: 23636530; PMCID: PMC3996678.
12. Dhadham GC, Hoffe S, Harris CL, Klapman JB. Endoscopic ultrasound-guided fiducial marker placement for image-guided radiation therapy without fluoroscopy: safety and technical feasibility. *Endosc Int Open.* 2016 Mar;4(3):E378-82. doi: 10.1055/s-0042-100720. Epub 2016 Mar 3. PMID: 27004258; PMCID: PMC4798935
13. Coronel E, Cazacu IM, Sakuraba A, Luzuriaga Chavez AA, Uberoi A, Geng Y, Tomizawa Y, Saftoiu A, Shin EJ, Taniguchi CM, Koong AC, Herman JM, Bhutani MS. EUS-guided fiducial placement for GI malignancies: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2019 Apr;89(4):659-670.e18. doi: 10.1016/j.gie.2018.10.047. Epub 2018 Nov 13. PMID: 30445001.
14. Ross PJ, Wasan HS, Croagh D, Nikfarjam M, Nguyen N, Aghmesheh M, Nagrial AM, Bartholomeusz D, Hendlitz A, Ajithkumar T, Iwuji C, Wilson NE, Turner DM, James DC, Young E, Harris MT. Results of a single-arm pilot study of <sup>32</sup>P microparticles in unresectable locally advanced pancreatic adenocarcinoma with gemcitabine/nab-paclitaxel or FOLFIRINOX chemotherapy. *ESMO Open.* 2022 Feb;7(1):100356. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100356. Epub 2021 Dec 23. PMID: 34953400; PMCID: PMC8717429.

## **APPENDICE 1**

1. Watanabe S et al. Effectiveness of introducing a 20-gauge core biopsy needle with a core trap in EUS-FNA/B for diagnosing pancreatic cancer. *BMC Gastroenterol.* 2021 Jan 6;21(1):8. doi: 10.1186/s12876-020-01583-7.
2. Alkhateeb K et al. Comparison between two types of needles for Endoscopic Ultrasound (EUS)-guided fine aspiration biopsy of pancreatic and upper gastrointestinal masses. *Diagn Cytopathol.* 2020 Mar;48(3):197-202. doi: 10.1002/dc.24361. Epub 2019 Dec 18.
3. Witt BL et al. Evaluation of the SharkCore(®) needle for EUS-guided core biopsy of pancreatic neuroendocrine tumors. *Endosc Ultrasound.* 2018 Sep-Oct;7(5):323-328. doi: 10.4103/eus.eus\_51\_17.
4. Wang J et al. Comparing endoscopic ultrasound (EUS)-guided fine needle aspiration (FNA) versus fine needle biopsy (FNB) in the diagnosis of solid lesions: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2016 Apr 12; 198. doi: 10.1186/s13063-016-1316-2.
5. Pavolv et al. New opportunities of the qualifying endoscopic diagnostics of pancreas neoplasms. *[Eksp Klin Gastroenterol.* 2016;(10):80-85.
6. Dwyer J et al. Endoscopic ultrasound-guided FNA and ProCore biopsy in sampling pancreatic and intra-abdominal masses. *Cancer Cytopathol.* 2016 Feb;124(2):110-21. doi: 10.1002/cncy.21623. Epub 2015 Oct 2.
7. Mavrogenis G et al. 25-gauge histology needle versus 22-gauge cytology needle in endoscopic ultrasonography-guided sampling of pancreatic lesions and lymphadenopathy. *Endosc Int Open.* 2015 Feb;3(1):E63-8. doi: 10.1055/s-0034-1390889. Epub 2014 Dec 12.
8. Ganc R et al. Endoscopic ultrasonography-fine-needle aspiration of solid pancreatic lesions: A prospective, randomized, single-blinded, comparative study using the 22 Gauge EchoTip® ProCore™ HD (A) and the 22 Gauge EchoTip® Ultra HD (B) endoscopic ultrasound needles. *Endosc Ultrasound.* 2014 Apr;3(Suppl 1):S11.
9. Strand DS et al. EUS-guided 22-gauge fine-needle aspiration versus core biopsy needle in the evaluation of solid pancreatic neoplasms. *Diagn Cytopathol.* 2014 Sep;42(9):751-8. doi: 10.1002/dc.23116. Epub 2014 Feb 18.
10. Law JK et al. Endoscopic ultrasound (EUS)-guided fiducial placement allows localization of small neuroendocrine tumors during parenchymal-sparing pancreatic surgery. *Surg Endosc.* 2013 Oct;27(10):3921-6. doi: 10.1007/s00464-013-2975-7. Epub 2013 Apr 30.



**Regione Toscana**

**Commissione per la valutazione delle tecnologie  
e degli investimenti sanitari**  
***Gruppo di lavoro Regionale permanente sui Dispositivi Medici***

11. Lee JH et al. Blinded prospective comparison of the performance of 22-gauge and 25-gauge needles in endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of the pancreas and peri-pancreatic lesions. *Dig Dis Sci.* 2009 Oct;54(10):2274-81. doi: 10.1007/s10620-009-0906-1. Epub 2009 Aug 11.
12. Tung JN et al. Experience of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration in a regional teaching hospital. *Indian J Gastroenterol.* 2008 Jul-Aug;27(4):156-8.

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.