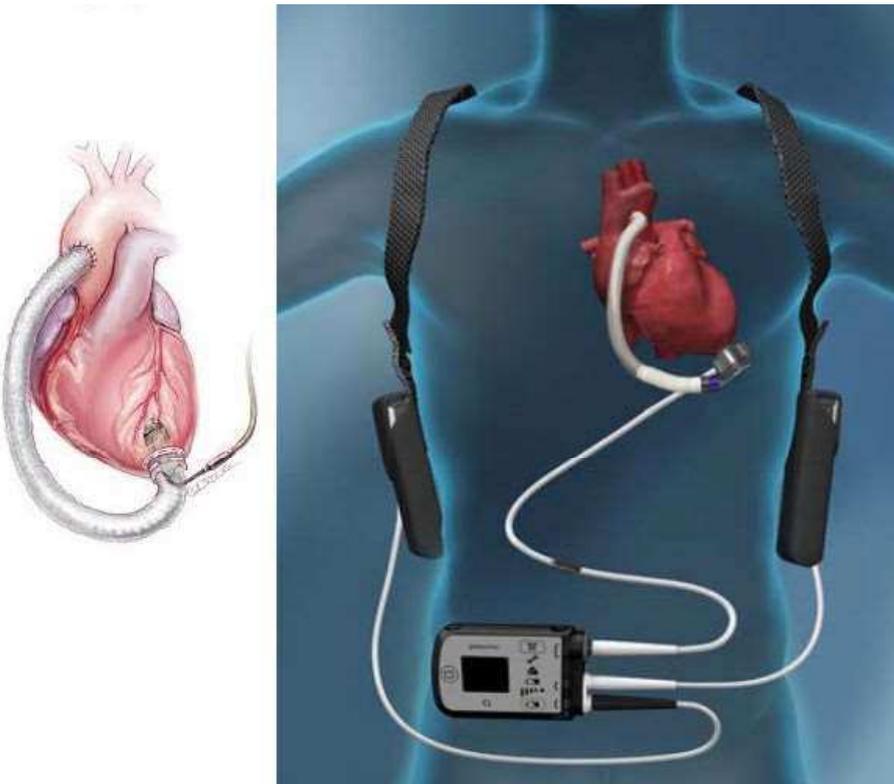




RAPID HTA REVIEW

Numero richiesta	Data richiesta	Richiedente
66	7 Marzo 2019	Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, DAI Cuore Vasi e Torace, UOC Cardiochirurgia

Dati generali tecnologia in valutazione

Nome commerciale		
JARVIK 2000 e HEARTMATE3		
Nome generico		
Left ventricular assist device		
Nome produttore	JARVIK/Artech e Abbott, rispettivamente	
CND	J010301 - SISTEMI DI ASSISTENZA VENTRICOLARE	Marchio CE Jarvik 2000 (13.5.2015), Heartmate3 (30.1.2019)
RDM – REF	Classe di rischio	Approvazione FDA
79807 (Jarvik 2000), 1354856 (Heartmate3)	Impiantabili attivi	Si
Campo di applicazione	CARDIOCHIRURGIA	
Pazienti target	Pazienti con insufficienza cardiaca caratterizzati dai seguenti profili INTERMACS (vedasi Kirklin et al. 2013):	



-Pazienti in classe INTERMACS 2: Paziente conosciuto, con patologia cardiaca nota, con scarse probabilità di recovery a breve termine, ovvero paziente il cui attuale profilo INTERMACS sia espressione dell'evoluzione peggiorativa della patologia nota.

-Pazienti in classe INTERMACS 3: Sono quelli che probabilmente, sono da considerare candidati ideali nel rapporto rischio/beneficio relativamente all'impianto di VAD; possono esservi compresi i pazienti con supporto short-term che non hanno mostrato tendenza al recovery nel breve periodo, ma che neppure hanno sviluppato danno multiorgano o altre controindicazioni a VAD

-Pazienti in classe INTERMACS 4 e 5: Pazienti non candidabili a trapianto, con caratteristiche di rischio per il quadro di insufficienza cardiaca (es ricoveri ricorrenti) e con qualche comorbidità; potrebbero essere buoni candidati a LVAD prima che si deteriorino a profilo 3 o 2. La sensibilità e l'esperienza del Centro possono giocare un ruolo determinante nella stratificazione del profilo rischio/beneficio; in questi pazienti sono importanti altri fattori come le reali probabilità di accesso al trapianto, l'andamento della funzione parenchimale, le comorbidità le condizioni generali e le preferenze del paziente, gli specifici fattori di rischio in vista dell'impianto di VAD.

Indicazione d'uso

Impiego per breve/medio periodo con indicazione a trapianto o probabile a trapianto (bridging to transplantation: BTT; bridging to decision: BTD, bridging to candidacy: BTC): verranno scelti device di III° generazione con maggiori possibilità di successo; sulla base dei dati recenti dello studio Momentum3 si considera che per tale scopo il device più rappresentativo sia Heartmate3 della Abbott (ex-Thoratec). In caso di importanti controindicazioni (soprattutto per i BTD e BTC) si potrà optare per il device JARVIK 2000 che consente un maggiore garanzia di immunità verso le infezioni dei cavi.

Impiego per lungo periodo o destination therapy (DT): si ritiene di impiegare preferibilmente il sistema JARVIK 2000 per le garanzie infettivologiche. In caso di importanti controindicazioni (dimensioni del paziente, cardiac output necessario) si potrà optare per un device tipo Heartmate3 che consente un maggiore garanzia di portata effettiva.

Principali competitor

Posto che il trapianto cardiaco è un'alternativa condizionata dalla disponibilità di un donatore e che in questa sede viene valutata la LVAD come strategia terapeutica complessiva (senza cioè considerare le due LVAD come competitor l'una dell'altra), l'alternativa è rappresentata sostanzialmente dal non-impianto della LVAD.

Benefici attesi

Prolungamento della sopravvivenza e/o miglioramento della qualità della vita.

Quadro normativo regionale

La gestione delle LVAD afferisce all'Organizzazione Toscana Trapianti (OTT; vedasi sito web regionale all'indirizzo: <http://www.regione.toscana.it/-/organizzazione-toscana-trapianti>). Con la delibera 1450/2018, la Regione Toscana ha istituito –tramite la OTT- un sistema di controllo che fa capo ad un comitato tecnico di cui fa parte il responsabile dei trapianti e assistenza ventricolari (da alcuni anni equiparati ai trapianti dal Centro nazionale Trapianti) assieme ai cardiologi di rete.



Background

Si sottolineano i seguenti punti:

-L'insufficienza cardiaca (IC) costituisce la più frequente causa di morte e di ricovero ospedaliero nel mondo occidentale e interessa lo 0.4-2% della popolazione adulta. L'incidenza è in aumento per due motivi: l'invecchiamento della popolazione e l'efficacia della farmacoterapia che prolunga la sopravvivenza di molti pazienti. L'impatto economico dell'IC è rilevante: il trattamento dell'IC risulta più costoso della terapia di tutte le condizioni neoplastiche messe insieme. Nella Comunità Europea (CE) costituisce in media l'1% della spesa sanitaria.

-La previsione CE è di un raddoppio dei pazienti con scompenso cardiaco nei prossimi 10 anni.

-In Italia, nel triennio 1999/2001 i DRG relativi all'infarto miocardico sono diminuiti del 18%, mentre quello dell'IC è aumentato del 4,8%. I decessi per infarto miocardico sono 20.000 l'anno. Gli arresti cardiaci senza causa apparente risultano 45.000 l'anno. I casi di IC acuta dopo cardiocirurgia sono circa il 2%-6% dell'attività totale. A questi numeri si aggiungono gli scompensi acuti di IC cronica e i casi di miocardite.

-Il trapianto, pur costituendo il gold standard del trattamento dell'IC cronica, non è facilmente applicabile allo scompenso cardiaco acuto in quanto un donatore appropriato è raramente disponibile ai tempi utili alla sopravvivenza dei pazienti.

-Per questo motivo da tempo vengono prese in considerazione alternative terapeutiche più favorevoli e soprattutto più disponibili del trapianto quali l'assistenza meccanica a breve e medio termine.

Dettagli tecnologici: Jarvik 2000 (JARVIK/Artech)

Descrizione

Il sistema Jarvik 2000 FlowMaker® è un dispositivo per l'assistenza ventricolare sinistra (VAD) a medio e lungo termine per pazienti affetti da insufficienza cardiaca grave, disegnato per fornire ai malati supporto circolatorio adeguato e permettere loro di ritornare ad un normale stile di vita. I marchi FDA e CE autorizzano le seguenti indicazioni d'uso:

- Bridge to transplant — dispositivo ponte in attesa del trapianto
- Destination therapy — dispositivo per la terapia definitiva
- Bridge to recovery — dispositivo ponte per il recupero
- Bridge to decision — dispositivo ponte per la decisione terapeutica

Il sistema Jarvik 2000 FlowMaker® consiste in una pompa a flusso continuo formata da una microturbina in titanio, completamente impiantabile all'interno del ventricolo sinistro e dotata di un condotto protesico di efflusso precoagulato che viene anastomizzato in aorta ascendente o discendente. In questo modo, il flusso ematico prelevato dal ventricolo sinistro viene rimesso in circolo, garantendo la perfusione degli organi. Grazie alle sue ridottissime dimensioni (90 grammi di peso, il più piccolo VAD disponibile per l'applicazione clinica, l'unico inserito completamente all'interno del ventricolo) e alla versatilità dell'approccio chirurgico (sternotomico o toracotomico), Jarvik 2000 è particolarmente adatto a tecniche di impianto mini-invasive, descritte in letteratura (mini sternotomia e minitoracotomia, minitoracotomia bilaterale). L'impianto è spesso eseguito senza circolazione extracorporea. I componenti non impiantati del sistema Jarvik 2000 FlowMaker® sono il controllore ILS (Intermittent Low Speed) e le batterie ricaricabili al litio. Nella configurazione ambulatoriale, con una batteria, il sistema è estremamente leggero (poco più di un chilo); durante il riposo notturno di norma vengono collegate due batterie contemporaneamente, per permettere un lungo intervallo di sonno indisturbato. Non necessita di alcun monitor di controllo; è regolato da



semplici comandi manuali: il controllore ILS permette la regolazione del flusso e il monitoraggio del funzionamento della pompa impiantata, consentendo una gestione più semplice. L'utilizzo di questi componenti per le ridotte dimensioni di volume e peso permettono al paziente una facile deambulazione e sono idonei per tutti i tipi di paziente. La trasmissione dell'energia avviene mediante un cavo esternalizzato al livello della zona retroauricolare del paziente. Esiste anche il modello con cavo addominale.

Prestazioni emodinamiche - Jarvik 2000 funziona a 5 velocità di rotazione, a seconda del numero impostato sul quadrante del controllore, da 1 a 5 (da 8'000 a 12'000 giri al minuto). Il controllore misura istante per istante la potenza assorbita dalla turbina (in watt). In funzione della velocità e della potenza consumata; Jarvik 2000 fornisce una portata variabile tra 1 e 8,5 L/min (vedi Manuale dell'Operatore), in grado di supportare un'ampia variabilità di fabbisogno clinico e di permettere l'impianto dagli adulti di grande taglia a quelli più piccoli, senza disparità di genere, e adolescenti (Superficie corporea minima nella casistica di pazienti Italiani: 1,1 mq) Pulsatilità intermittente - Jarvik 2000 Flow Maker è l'unico VAD che induce automaticamente, per 8 secondi in ogni minuto, la pulsatilità del flusso: infatti, l'unità di controllo ILS effettua a intermittenza—una riduzione della velocità impostata. Riducendo per pochi istanti al minuto la velocità, l'unità di controllo ILS provoca il pompaggio del ventricolo naturale attraverso la valvola aortica, diminuendo il rischio di complicanze associate alla chiusura prolungata della valvola stessa in certi pazienti.

Sintesi: Indicato preferibilmente per DT (destination therapy) ed in casi selezionati particolari BTT o preferibilmente BTC/BTD

Dettagli tecnologici: Heartmate3 (Abbott)

Descrizione

Il sistema di assistenza ventricolare sinistra Heartmate3™ con Tecnologia di Flusso Full MagLev™ è un dispositivo di assistenza ventricolare sinistra indicato per fornire supporto emodinamico a lungo termine in pazienti affetti da insufficienza cardiaca ventricolare sinistra di tipo refrattario. È indicato sia per il supporto temporaneo, ad esempio come ponte al trapianto cardiaco (BTT), sia in casi che verranno ritenuti idonei come terapia di destinazione permanente (DT). Il sistema Heartmate3™ è concepito per essere utilizzato sia in ambiente ospedaliero che all'esterno.

CARATTERISTICHE TECNICHE:

-Driveline Modulare: collega la pompa al sistema di controllo. È costituita da 2 parti, il cavo della pompa ed il cavo modulare ed insieme costituiscono la linea di trasmissione, al fine di consentire, qualora fosse necessario, la sostituzione ambulatoriale della componente esterna senza dover cambiare il dispositivo di assistenza. La linea di trasmissione contiene sei cavi: tre fili primari e tre fili di riserva. Questi cavi alimentano il motore della pompa e facilitano la comunicazione con il sistema di controllo. La linea di trasmissione, in silicone, è rivestita di poliestere per favorire la crescita tissutale ed al suo interno presenta uno strato in Kevlar per una maggiore resistenza a tagli o lesioni accidentali. Dopo essere fuoriuscita dal corpo, la linea di trasmissione, presenta un connettore modulare che unisce il cavo della pompa al cavo modulare.

-Cannula di Outflow: costituita da un tubo del diametro 14mm in poliestere intrecciato impregnato di gelatina, per ridurre la porosità.

-Anello di Sutura: costituito da un sottile strato in feltro PTFE ed un anello strutturato in titanio per ancorare il device all'apice del ventricolo sinistro in modo semplice, sicuro e veloce.

-Impiantabilità e maneggevolezza: il corpo della pompa ha peso e dimensioni ridotte (200g per 33,8 mm di altezza del device senza cannula di efflusso) ed è caratterizzato da connessioni con anello di sutura apicale e cannula di efflusso ingegnerizzate per ridurre i tempi chirurgici, agevolare la manovra operatoria e rendere la procedura



esangue. Heartmate3™ con Tecnologia di Flusso Full MagLev™ si connette alla cuffia apicale tramite un aggancio a scatto, o a ghigliottina (che non richiede l'utilizzo di strumenti chirurgici), in modo sicuro ed immediato e alla cannula di efflusso per mezzo di una connessione a vite con indicatore uditivo di avvenuta chiusura. Per finire il dispositivo anti piega (strein relief) si connette alla cannula di efflusso con un semplice aggancio a baionetta.

Il dispositivo è impiantato all'interno del pericardio mediante sternotomia. Nonostante il dispositivo non sia approvato per un utilizzo d'impianto con tecnica minivasiva, sono stati riportati con successo, anche in letteratura, diversi impianti in mini-sternotomia o toracotomia sinistra

È inoltre l'unico, insieme a quello dell'Heartmate II, ad avere una batteria interna in grado di alimentare il device per almeno 15 minuti in caso di disconnessione accidentale di entrambe le fonti di alimentazione.

-Sistemi di Alimentazione: il sistema è alimentato da una fonte di energia esterna che può essere costituita da:

-Due batterie al litio 14V ricaricabili di dimensioni ridotte che garantiscono un'autonomia di funzionamento di circa 17 ore (la durata delle batterie è la più lunga tra tutti i dispositivi in commercio), consentendo così al paziente di non dover mai cambiare le batterie durante il giorno ed aumentando così la qualità della vita; - una unità di alimentazione trasportabile.

- MPU (Mobile Power Unit) che consente l'alimentazione attraverso la rete elettrica.

-Servizio di assistenza tecnica e post-vendita: Il supporto tecnico è garantito da personale qualificato e specializzato in grado di fornire supporto e assistenza. È inoltre attivo un servizio di sorveglianza del territorio che, in caso di urgenza, è sempre contattabile ed è in grado di risolvere, telefonicamente o fisicamente recandosi presso il centro impiantatore, la maggior parte dei problemi che si possano presentare e fornendo, inoltre, ulteriori informazioni atte ad un corretto impiego del LVAD. Reperibilità telefonica h24, 7 giorni su 7.

-Addestramento e Consulenza: Le attività di Education vengono coordinate da Dipartimenti dedicati alla formazione e costituiti da personale qualificato e specializzato che collabora costantemente con professionisti della sanità per sviluppare ed assicurare contenuti costantemente aggiornati con la tecnologia e la ricerca clinica.

Le attività di education, a seconda della tipologia, possono essere realizzate direttamente presso un singolo centro (in house) o a livello regionale piuttosto che presso altri centri di riferimento nazionali o, infine, a livello internazionale.

Sintesi: Indicato preferibilmente per BTT/BTC/13TD (DT casi selezionati particolari).

Elementi di innovazione

L'innovazione in questo campo è "incrementale" legata cioè allo sviluppo di dispositivi via via più efficaci e/o sicuri; l'innovazione breakthrough legata alle prime esperienze di impiego clinico risale alla fine degli anni '90. Nel panorama degli ultimi anni, Heartmate3 si distingue in parte sia per il sistema originale di propulsione sia per la rilevanza dello studio clinico MOMENTUM3 (Mehra et al. 2019).

Evidenze cliniche ed economiche

Studi clinici

Ricerca MEDLINE versione PubMed (sito: www.pubmed.org) condotta il 29 aprile 2019 con le parola chiave: "Jarvik OR Heartmate" ha selezionato ben 2539 articoli.



Per un'analisi dettagliata delle evidenze cliniche si rimanda al report HTA di AGENAS (Gillespie et al. 2015). Di rilievo la recente pubblicazione del "final report" del trial MOMENTUM3 riguardante Heartmate3 (Mehra et al. 2019).

Analisi di costo-efficacia

Ricerca MEDLINE versione PubMed (sito: www.pubmed.org) condotta il 29 aprile 2019 con la parola chiave "(Jarvik OR Heartmate) AND (cost[titl] OR economic[titl])" ha selezionato 20 articoli.

Tre le analisi principali (Chung et al. 2018; Mehra et al. 2018; Nunes et al. 2016). Esse sono concordi nel sottolineare che il rapporto costo-efficacia delle LVAD va oltre le comuni soglie di accettabilità clinico-economica (essendo il costo del device circa il doppio rispetto a quanto verrebbe suggerito da una soglia di euro 5mila per mese guadagnato). Ciò nonostante, la scarsa numerosità della popolazione di pazienti candidabili alle LVAD suggerisce una deroga al criterio della soglia simile alle deroghe comunemente impiegate per i farmaci orfani.

Linee guida e report HTA ita

La conferenza Stato-Regioni ha rilasciato nel 2015 un documento di indirizzo (Conferenza Stato-Regioni 2015). Inoltre, sempre nel 2015, Agenas ha pubblicato un report HTA sulle LVAD (Gillespie et al. 2015).

Utilizzo e spesa nella Regione Toscana (anni 2013-2017)

Tipo DM	Numero di repertorio	Fabbricante	Nome Commerciale	Codice Catalogo Fabbriante	Quantità 2013	Quantità 2014	Quantità 2015	Quantità 2016	Quantità 2017
1	79807	JARVIK HEART INC.	JARVIK 2000 FLOWMAKER® CON CAVO RETROAURICOLARE	JHI-001	3	3	3	5	3
1	1354856	THORATEC CORPORATION	HEARTMATE3 LVAS IMPLANT KIT, EU	106524INT					
				Totale	3	3	3	5	3

Tipo DM	Numero di repertorio	Fabbricante	Nome Commerciale	Codice Catalogo Fabbriante	Spesa 2013 (euro)	Spesa 2014 (euro)	Spesa 2015 (euro)	Spesa 2016 (euro)	Spesa 2017 (euro)
1	79807	JARVIK HEART INC.	JARVIK 2000 FLOWMAKER® CON CAVO RETROAURICOLARE	JHI-001	244.889	244.920	244.920	408.200	244.920
1	1354856	THORATEC CORPORATION	HEARTMATE3 LVAS IMPLANT KIT, EU	106524INT					
				Totale (euro)	244.889	244.920	244.920	408.200	244.920

Tipo DM	Numero Repertorio	Fabbricante	Nome Commerciale	Codice Catalogo Fabbriante	Costo Unitario 2013 (euro)	Costo Unitario 2014 (euro)	Costo Unitario 2015 (euro)	Costo Unitario 2016 (euro)	Costo Unitario 2017 (euro)
1	79807	JARVIK HEART INC.	JARVIK 2000 FLOWMAKER® CON CAVO RETROAURICOLARE	JHI-001	81.630	81.640	81.640	81.640	81.640



1	1354856	THORATEC CORPORATION	HEARTMATE3 LVAS IMPLANT KIT, EU	106524INT				
---	---------	----------------------	---------------------------------	-----------	--	--	--	--

Stima di spesa annua e costo terapia per paziente (se applicabile)

Prodotto (Produttore)	Pezzi per confezione (numero)	Prezzo per confezione (euro)	Prezzo unitario (euro)	Stima consumo annuo (n)	Stima spesa annua (euro)	Costo trattamento per paziente (euro)
Jarvik 2000	1	81.640 (IVA esclusa)	Idem	Informazione confidenziale		Idem (comprendendo solo il costo del device)
Heartmate3	1	98.800 (IVA esclusa)	Idem.			Idem (comprendendo solo il costo del device)

Consumo e spesa regionale del dispositivo competitor

Non applicabile.

Rimborso procedura legata all'uso del Dm richiesto

Codice ICD9-CM di diagnosi principale (descrizione)	Codice ICD9-CM di intervento (descrizione)	Codice DRG (descrizione)	Tariffa Ricoveri ordinari (euro)
428/429	37.66	103	70.144

Dati riassuntivi

Numero richiesta	Data richiesta	Richiedente
Richiesta ritenuta strategica	7.03.2019	CARDIOCHIRURGIA AOUS

Esperti esterni coinvolti

Massimo Maccherini, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, DAI Cuore Vasi e Torace, UOC Cardiocirurgia.

Conclusioni

La presente scheda intende fornire un quadro sintetico, ma aggiornato sull'uso delle LVAD nella Regione Toscana. Il Centro Regionale della AOUS ha maturato un'esperienza pluriennale in materia e, in accordo con i più recenti aggiornamenti tecnologici e di impiego clinico, ha presentato un piano di attività a 12 mesi supportato da idonee evidenze cliniche ed economiche.

Per la Regione Toscana, la LVAD rappresenta un intervento assistenziale da ritenere strategico che quindi prescinde da un giudizio di merito che il presente Gruppo sui Dispositivi può eventualmente esprimere.

Va sottolineato favorevolmente l'uso esteso che, negli anni passati, le LVAD hanno raggiunto a livello sia nazionale che internazionale e, soprattutto, la forte omogeneità dei criteri di impiego che accomuna le strutture italiane e quelle estere. Quest'ultimo punto rappresenta una garanzia fondamentale di appropriatezza.

Per quanto riguarda il costo, un elemento che caratterizza le LVAD (così come altre terapie di avanguardia, si pensi alle CAR-T) si lega al fatto che il costo del device si concentra tutto quanto al tempo zero (cioè all'atto dell'impianto) senza poter essere dilazionato nei mesi o negli anni successivi all'impianto stesso.

Data di redazione della scheda

29/4/2019



Data di revisione della scheda

-

Bibliografia

- Chung JJ, Stetson R, Gordon J et al. An Economic Assessment of Long-Term Mechanical Circulatory Support in a Population Surviving at Least 1 Year with a Left Ventricular Assist Device. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2018 Oct 9. pii: S1043-0679(18)30292-2.
- Conferenza Stato-Regioni del 02.07.2015: Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul Documento di indirizzo del Gruppo Nazionale sulle gravi insufficienze di organo -LVAD (Left Ventricular Assist Device), 17 luglio 2015, <http://www.regioni.it/news/2015/07/17/conferenza-stato-regioni-del-02-07-2015-accordo-tra-il-governo-le-regioni-e-le-province-autonome-di-trento-e-bolzano-sul-documento-di-indirizzo-del-gruppo-nazionale-sulle-gravi-insufficienze-di-orga-414070/>
- Gillespie F, Abraha I, Amicosante AMV, Caimmi P P, Chiarolla E, Corio M, Paone S, Jefferson T, Cerbo M-Agenas - HTA Report- “LVAD (Left Ventricular Assist Device) in addition to guideline directed medical therapy (GDMT) in end stage heart failure” - Rome, Italy, October 2015 http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_1202_listaFile_itemName_10_file.pdf
- Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA, Timothy Baldwin J, Young JB. Fifth INTERMACS annual report: risk factor analysis from more than 6,000 mechanical circulatory supportpatients. J Heart Lung Transplant. 2013;32:141-156.
- Mehra MR, Salerno C, Cleveland JC et al. Healthcare Resource Use and Cost Implications in the MOMENTUM 3 Long-Term Outcome Study. Circulation. 2018 Oct 30;138(18):1923-1934.
- Mehra, MR, Uriel N, Naka Y et al. for the MOMENTUM 3 Investigators. A Fully Magnetically Levitated Left Ventricular Assist Device — Final Report. N Engl J Med 2019; 380:1618-1627
- Nunes AJ, MacArthur RG, Kim D, et al. A Systematic Review of the Cost-Effectiveness of Long-Term Mechanical Circulatory Support. Value Health. 2016 Jun;19(4):494-504.

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.