




RAPID HTA REVIEW		
N° richiesta	Data richiesta	Richiedente
315 (già scheda 140)	20/02/2024	Cardiologia Interventistica, FTGM
Tipo di report		
Nuovo report		
Aggiornamento di un report precedente		X
Se aggiornamento, indicare il motivo: Nuova letteratura disponibile rispetto alla valutazione precedente (scheda 140) elaborata il 20/11/2018.		

Dati generali della tecnologia in valutazione					
Nome commerciale					
Neovasc Coronary Sinus Reducer System					
Nome generico					
Dispositivo per il restringimento del seno coronarico					
Nome fabbricante					
Neovasc INC.					
Nome fornitore					
EndoTech S.p.A					
RDM	REF				
1262167 e 132485	RED-001				
Tipo	Marchio CE (data)	Classe di rischio	Approvazione FDA		
disponibile sia come tipo 1 che come kit (tipo 2)	06/04/2018	III	NO (in pre-market approval, PMA)		
CND					
P07040199 - ENDOPROTESI VASCOLARI - ALTRE					
Campo di applicazione					
Chirurgia cardiovascolare					
Paziente target					
Pazienti con angina refrattaria in terapia medica massimale e non rivascolarizza bili.					
Indicazione d'uso					
Il Sistema Neovasc Reducer è destinato a pazienti con angina pectoris refrattaria, con una prova oggettiva di ischemia miocardica reversibile, con opzioni di trattamento limitate i quali sono pertanto definiti "pazienti senza scelta". Tali pazienti possono essere non inclini o essere ad alto rischio di rivascolarizzazione in caso di innesto di bypass dell'arteria coronaria o da intervento coronarico percutaneo.					
Principali competitor					
Le potenziali opzioni di trattamento per l'angina refrattaria sono numerose, ma il livello di evidenza a sostegno della loro sicurezza ed efficacia varia da inesistente (nel caso dell'applicazione laser transmiocardica) a promettente. Queste nuove terapie possono essere classificate in base al meccanismo di azione: promozione della crescita collaterale, redistribuzione transmurale del flusso sanguigno e neuromodulazione della sindrome del dolore cardiaco. Tra queste vi sono: la contropulsazione periferica/esterna, la terapia extracorporea di onde d'urto, la neuromodulazione (stimolazione nervosa spinale, stimolazione elettrica nervosa transcutanea o sottocutanea, simpatectomia), la terapia genica (fattore di crescita dei fibroblasti dell'adenovirus 5) e la terapia cellulare autologa [1]. L'Appendice 1 riporta le raccomandazioni e i livelli di evidenza per le varie opzioni terapeutiche per l'angina refrattaria come riportato nelle linee guida ESC 2019 [1].					



Dettagli tecnologici

Descrizione

Il sistema Reducer™ è un dispositivo intraluminale vascolare impiantabile per via percutanea, progettato per creare una riduzione, permanente e controllata, del lume del seno coronarico allo scopo di incrementare la perfusione miocardica in presenza di miocardiopatia ischemica. Il sistema Reducer™ è composto dal device impiantabile Reducer™ e dal catetere a palloncino Reducer™.

Il catetere a palloncino Reducer™ è “over-the-wire”, balloon expandable con una geometria del palloncino “a clessidra” che caratterizzerà la forma definitiva del Reducer. La porzione distale e quella prossimale del pallone hanno diametri differenti per adattarsi alla struttura del seno coronarico. Il catetere a pallone del sistema Reducer™ ha 2 lumi separati. Il primo lume è riservato al filo guida (0,035”), mentre il secondo è utilizzato per il gonfiaggio e lo sgonfiaggio del pallone. Due marker radiopachi posizionati sul catetere evidenziano la posizione del Reducer™ crimpato sul pallone di rilascio. Un terzo marker, anch’esso posizionato sul catetere, prossimalmente al pallone, consente all’operatore di assicurarsi che il pallone di posizionamento sia completamente fuori dal catetere guida.

Elementi di innovazione

La forma a “clessidra” del sistema Reducer™, una volta posizionato, è in grado di favorire in breve tempo una riduzione permanente e controllata del lume del seno coronarico, migliorando la perfusione miocardica. Essa è assicurata dal catetere a palloncino, di tipo semi compliant, in grado di fornire diametri differenti, in relazione diretta alla pressione di gonfiaggio esercitata, ai segmenti distale e prossimale del dispositivo Reducer™, al fine di garantire l’apposizione corretta nella rastrematura del lume del seno coronarico.

La struttura del dispositivo Reducer™ è in grado di garantire un lume residuo del seno coronarico di almeno 3,0 mm.

Evidenze cliniche ed economiche

Studi clinici

La ricerca in letteratura, condotta il 23 Febbraio 2024 con le parole <<(reducer OR neovasc) AND “coronary sinus”>> ha selezionato 135 articoli. Tra questi, 15 articoli [2-16] vengono selezionati in base al filtro “Clinical Trial”; essi risultano pertinenti alla valutazione del dispositivo per il restringimento del seno coronarico Neovasc Coronary Sinus Reducer System (CS Reducer). Le caratteristiche principali di questi studi sono riportate nella Tabella 1.

Il primo studio sull’uomo che ha valutato l’efficacia e la sicurezza di CS Reducer su una popolazione di 15 pazienti è di tipo prospettico multicentrico [2], i cui risultati sono stati successivamente confermati da uno studio in aperto di stessa durata (n= 23) [3]. Un anno dopo quest’ultimo studio è stato pubblicato lo studio COSIRA (Coronary Sinus Reducer for Treatment of Refractory Angina), ad oggi l’unico studio randomizzato in doppio cieco e controllato con procedura di simulazione che ha dimostrato miglioramenti significativi sia in termini di efficacia che di qualità della vita. Per quanto riguarda la sicurezza, nel gruppo di trattamento è stato registrato un solo caso di infarto miocardico periprocedurale, mentre nel gruppo di controllo un paziente è morto e tre hanno avuto un infarto miocardico [4]. In seguito sono stati condotti vari studi “real world” [5-8, 10] con follow-up da 6 mesi a 2 anni. Lo studio di Parick et al [9] ha confermato dopo 12 anni la posizione, l’integrità e la pervietà del dispositivo impianto mediante angiografia con tomografia computerizzata (TAC) sui pazienti coinvolti nel primo studio clinico (n=7) [2].

Nello studio di Zivelonghi et al. [11] è stata indagata l’efficacia della procedura in pazienti con angina refrattaria e presenza di occlusioni totali croniche coronariche (CTO) dimostrando che, i pazienti con lesioni CTO non rivascularizzate hanno una risposta migliore all’impianto di CS Reducer rispetto ai pazienti senza CTO. Inoltre, in un ulteriore studio [12] è stato valutato l’impatto del CS Reducer sulla funzione ventricolare sinistra con dimostrazione di un miglioramento significativo del LVEF (frazione di eiezione del ventricolo sinistro) soprattutto nel sottogruppo di pazienti con frazione di eiezione ridotta.

Lo studio di Slavich et al [13] ha valutato retrospettivamente, su una popolazione di 20 pazienti, tre procedure non farmacologiche, quali la terapia extracorporea di onde d’urto (ESWT), la terapia con cellule staminali (SCT) e il



restringimento del seno coronarico con CS Reducer. Quest'ultima ha dato risultati migliori rispetto al basale in termini di controllo e miglioramento dei sintomi di qualità della vita rispetto a ESWR e SCT.
Di recente è stato pubblicato uno studio [14] con lo scopo di valutare il possibile impatto del CS reducer sulla deformazione sistolica-diastolica del miocardio e sul rimodellamento microstrutturale. CS Reducer ha dimostrato che migliora lo sforzo miocardico longitudinale e circonferenziale, senza rimodellamento microstrutturale e senza impatto sulle proprietà diastoliche.

Tabella 1. Caratteristiche degli studi clinici che hanno valutato del dispositivo per il restringimento del seno coronarico Neovasc Coronary Sinus Reducer System.

Pazienti	Intervento	Comparator	Outcome	Autore (anno)
Pazienti con angina refrattaria che non sono candidati alle procedure di rivascularizzazione convenzionali	Neovasc Reducer® (n= 15)	-	Follow-up a 6 mesi: - Nessun MACE - CCS score (media): 3,07 (baseline) vs 1,64 (n= 14, p<0,0001).	Banai et al. 2007 [2]
Pazienti con angina refrattaria che non sono candidati alle procedure di rivascularizzazione convenzionali	Neovasc Reducer® (n= 23)	-	Follow-up a 6 mesi: - Nessun evento avverso - CCS score: 3,3 (baseline) vs 2,0 (n = 20, p<0,01)	Konigstein et al. 2014 [3]
Pazienti con angina di classe CCS III o IV considerati non idonei alla procedura di rivascularizzazione	Neovasc Reducer® (n= 52)	Procedura sham (n= 52)	Follow-up a 6 mesi: - Miglioramento di almeno 2 classi di CCS: 34,6% vs 15,3% (p=0,02) - Miglioramento di almeno 1 classe di CCS: 71,1% vs 42,3% (p=0,003) - SAQ (punteggio): 17,6 vs 7,6 (p=0,03) - Eventi avversi: 64% vs 68,5% (p=0,680)	Verheye et al. 2015 [4] (Studio COSIRA)
Pazienti con angina refrattaria severa che non sono candidati alle procedure di rivascularizzazione convenzionali	Neovasc Reducer® (n= 23)	-	Follow-up mediano di 9 mesi: - Eventi avversi correlati al dispositivo: nessuno - Miglioramento della classe CCS e sopravvivenza libera da rivascularizzazione: 17/23 (74%): il 34,8% è migliorato di 1 classe CCS, il 30,4% di 2 classi CCS e l'8,7% di 3 classi CCS	Abawi et al. 2016 [5]
Pazienti con angina refrattaria severa senza malattia coronarica ostruttiva	Neovasc Reducer® (n= 8)	-	Follow-up a 12 mesi: - CCS score (media): 3,0 (baseline) vs 1,5 (p= 0,014) - Sospensione di almeno 1 agente antianginoso: 37,5%. - SAQ: limitazione fisica migliorata da 46,0 a 64,0 (p= 0,028), stabilità angina da 40,0 a 80,0 (p= 0,028), frequenza dell'angina da 47,0 a 66,0 (p= 0,028), soddisfazione del	Giannini et al. 2017 [6]



			trattamento da 40,0 a 75,0 (p= 0,063) e qualità della vita da 26,5 a 56,0 (p= 0,018).	
Pazienti con angina refrattari severa in terapia ottimale e che non sono candidati alle procedure di rivascolarizzazione convenzionali	Neovasc Reducer® (n= 50)	-	A 4 mesi: - Successo procedurale: 100% - Eventi avversi: nessuno - Miglioramento di almeno 2 classi di CCS: 20 pazienti (40%) - Miglioramento di almeno 1 classe di CCS: 40 pazienti (80%) - CCS score (media): 2,98 (baseline) vs 1,67 (p <0,001) - SAQ: tutti gli elementi del questionario sono migliorati in modo significativo (p <0,001 per tutti). - Riduzione di almeno 1 o 2 farmaci antianginosi: 16 pazienti (32%) e 3 pazienti (6%) rispettivamente. A 1 anno: - CCS score (media): 2,98 (baseline) vs 1,72 (p < 0,001) - SAQ: tutti gli elementi del questionario sono rimasti significativi (p <0,001 per tutti).	Giannini et al. 2018 [7]
Pazienti con angina refrattari severa che non sono candidati alle procedure di rivascolarizzazione	Neovasc Reducer® (n= 141)	-	Follow-up mediano di 14 mesi - Successo procedurale: 98,6% - CCS score (media): 3,05 (baseline) vs 1,63 (p <0,001) - Miglioramento di almeno 2 classi di CCS: 63 pazienti (45%) - Miglioramento di almeno 1 classe di CCS: 113 pazienti (81%) - SAQ : tutti gli elementi sono migliorati in modo significativo (p <0,001 per tutti) - Riduzione del numero medio di farmaci anti-ischemici prescritti: 2,37 vs 2,17 (p = 0,003).	Giannini et al. 2018 [8] (Studio REDUCE)
Pazienti con angina refrattaria che non sono candidati alle procedure di rivascolarizzazione convenzionali	Neovasc Reducer® (n= 7)	-	A 12 anni: - Tutti i dispositivi sono stati posizionati correttamente nel segmento prossimale del CS, senza migrazione, occlusione o trombosi - Miglioramento di almeno 2 classi di CCS: 4 pazienti (57%) - Miglioramento di almeno 1 classe di CCS: 2 pazienti (29%) - CCS score (media): 3,14 (baseline) vs 1,7 (p= 0,01).	Parikh et al. 2018 [9]



Pazienti con angina refrattaria severa che non sono candidati alle procedure di rivascolarizzazione	Neovasc Reducer® (n= 50)	-	Follow-up a 2 anni: - Miglioramento di almeno 1 classe di CCS: 34 pazienti (75,6%) - Miglioramento di almeno 2 classi di CCS: 16 pazienti (35,6%) - CCS score (media): 2,98 (baseline) vs 1,74 (p<0,001) - SAQ: quattro voci su cinque del questionario sono migliorate in modo significativo (p = 0,001 per tutti)	Ponticelli et al. 2019 [10]
Pazienti con angina refrattaria e presenza di occlusioni totali croniche coronariche (CTO)	Neovasc Reducer® in pazienti con CTO (n= 103)	Neovasc Reducer® in pazienti senza CTO (n= 102)	Follow-up a 6 mesi: - CCS score (media): 1,6 vs 2 (p = 0,01) - Qualsiasi miglioramento nella classe CCS: 79 pazienti (80,6%) vs 65 (66,3%), p = 0,03	Zivelonghi et al. 2020 [11]
Pazienti con angina refrattaria almeno di classe CCS II che non sono candidati alle procedure di rivascolarizzazione	Neovasc Reducer® (n= 19)	-	Follow-up a 4 mesi: - Miglioramento di almeno 1 classe: 16 pazienti (84%) - LVEF: da 61 [IQR 47-71] a 66 [IQR 57-72]% (p = 0,009) - LVEDV/BSA: da 65,7 [IQR 57,4-89,6] a 64,7 [IQR 53,7-74,1] mL/m ² (p = 0,036) - LVESV/ BSA: da 28,7 [IQR 18,6-38,8] a 20,0 [IQR 15,0-31,4] mL /m ² (p = 0,007)	Tzanis et al. 2019 [12]
Pazienti con angina refrattaria	Neovasc Reducer® (n= 8)	ESWT (n= 7) SCT (n= 5)	- Reducer vs ESWT: presenta un risultato migliore in termini di SAQ nel controllo dell'angina (p= 0,04), nella soddisfazione del trattamento (p= 0,0011) e nella qualità della vita (p= 0,0093). - Reducer vs SCT: presenta un risultato migliore in termini di SAQ nella limitazione fisica (p= 0,002), nella soddisfazione del trattamento (p= 0,0002) e nella qualità della vita (p= 0,0014). - ESWT vs SCT: presenta un risultato migliore in termini di SAQ nella limitazione fisica (p= 0,0003), nella soddisfazione del trattamento (p= 0,03) e nella qualità della vita (p= 0,05).	Slavich et al. 2017 [13]



Pazienti con angina refrattaria almeno di classe CCS II in terapia ottimale e che non sono candidati alle procedure di rivascularizzazione	Neovasc Reducer® (n=20)	-	Follow-up a 4 mesi: - Frazione di eiezione: da 61% a 67% (p = 0,0079) - Deformazione longitudinale: da - 16 a - 19% (p = 0,0192) - Deformazione circonferenziale: da - 18 a - 21% (p = 0,0017) - Riduzione del carico ischemico: 13-11% (p = 0,0135) - MPRI rapporto endocardico/epicardico: da 0,67 a 0,96 (p = 0,0107).	Palmisano et al. 2020 [14]
Pazienti con angina refrattaria che non sono candidati alle procedure di rivascularizzazione convenzionali (ORBITA-COSMIC trial)	Neovasc Reducer®	Placebo	L'articolo descrive in dettaglio il protocollo di un RCT che verrà intrapreso entro breve. Gli esiti vengono registrati a 6 mesi.	Foley et al. 2024 [14]
Patients with moderate/severe angina pectoris (Canadian Cardiovascular Society class 2-4) due to microvascular dysfunction	Neovasc Reducer®	Placebo	Studio su 20 pazienti con disegno randomizzato a cross-over. Il DM ha determinato una significativa riduzione delle resistenze microvascolari	Ullrich et al. 2023 [15]
Patients with Canadian Cardiovascular Society class 3-4 refractory angina	Neovasc Reducer®	Sham implantation	Il confronto ha riguardato 52 pazienti per ciascuno dei due gruppi. I pazienti trattati hanno mostrato, a 6 mesi, un miglioramento dei sintomi e della qualità della vita.	Jolicoeur et al. 2021 [16]

Abbreviazioni: MACE, evento avverso cardiaco maggiore; CCS, Canadian Cardiovascular; SAQ, Seattle Angina Questionnaire (scala da 0 a 100); LVEF, frazione di eiezione del ventricolo sinistro; LVEDV, volume diastolico del ventricolo sinistro; LVESV, volume sistolico terminale del ventricolo sinistro; BSA, superficie corporea; IQR, interquartile range; ESWT, Extracorporeal shockwave therapy; SCT, stem cells therapy; MPRI, indice di riserva di perfusione miocardica.

Sperimentazioni cliniche

La ricerca sul sito: <https://clinicaltrials.gov/>, con la parola chiave "neovasc reducer", ultimo accesso 31 Agosto 2020, ha prodotto 4 risultati.

- Lo studio "REDUCER-I", NCT02710435, è un trial osservazionale multicentrico a tre bracci su un massimo di 400 soggetti e condotto presso un massimo di 40 centri sperimentali. Il braccio 1 includerà potenziali soggetti idonei. Il braccio 2 includerà soggetti che sono stati precedentemente arruolati e trattati con il CS Reducer durante lo studio COSIRA. Il braccio 3 includerà soggetti che hanno ricevuto il DM con il marchio CE (non correlato allo studio COSIRA). Il completamento è previsto per Dicembre 2022.

- Lo studio "Feasibility and Efficacy of Coronary Sinus Narrowing in Patients With Coronary Microvascular Dysfunction (The Reducer)", NCT04523168, è uno studio di fase II con lo scopo di valutare il dispositivo nel migliorare la funzione microvascolare, i sintomi e la qualità della vita in pazienti sintomatici con disfunzione microvascolare coronarica e stima di arruolare 30 pazienti. Il primo completamento è previsto per settembre 2021.

- Lo studio interventistico NCT01566175 ha lo scopo di valutare in pazienti con sintomi di angina refrattaria, che soffrono di angina refrattaria e che mostrano ischemia reversibile. Stima di arruolare 100 pazienti e il primo completamento è previsto per dicembre 2030.



- Lo studio "CoRONary SinuS Reducer implantatiOn for ischemiA reDuction (CrossRoad)", NCT04121845, ha lo scopo di valutare il miglioramento della capacità di sforzo aerobico rispetto alla sola terapia medica ottimale. Verrà anche esplorata l'entità della riduzione dell'ischemia miocardica reversibile e la possibile influenza sui marcatori hrECG dell'aritmogenicità ventricolare sinistra. Si stima di arruolare 40 pazienti con angina refrattaria classe CCS II-IV e ischemia reversibile confermata. I pazienti verranno randomizzati in due gruppi (procedura di impianto CS Reducer vs procedura sham). Il primo completamento è previsto per dicembre 2021.

Linee guida

Secondo le linee guida ESC (European Society of Cardiology) 2019 [1] l'utilizzo del dispositivo Reducer per la costrizione del seno coronarico può essere considerato per migliorare i sintomi dell'angina debilitante refrattaria a terapia medica ottimale e a strategie di rivascularizzazione (IIb).

Analisi di costo-efficacia

La ricerca MEDLINE versione PubMed (sito: www.pubmed.org) condotta il 3 Febbraio 2024 con la parola chiave "(cost[titl] OR economic[titl]) AND (reducer OR neovasc) AND sinus" ha condotto al risultato di un solo articolo di Gallone et al. [17]. In tale studio sono stati raccolti i dati sull'utilizzo delle risorse sanitarie correlate all'angina e sulla qualità della vita per 215 pazienti affetti da angina refrattaria in fase di impianto del CS Reducer in Belgio, nei Paesi Bassi e in Italia. Sono stati valutati i dati dalla data della diagnosi all'impianto di CS Reducer (Standard of Care, SoC) e dall'impianto di CS Reducer al follow-up (Reducer-period). Durante quest'ultimo periodo si è verificata una significativa riduzione dei ricoveri causati da angina, visite ambulatoriali, angiogrammi coronarici e interventi coronarici percutanei per anno-paziente, che si sono tradotti in costi significativamente ridotti per paziente-anno. Per valutare il rapporto costo-efficacia, i costi e le utilità del SoC di 1 anno sono stati confrontati con quelli di 1 anno del Reducer-period. Il CS reducer è stato associato a QALYs (Quality Adjusted Life Years) più elevati (QALY: 0,665 vs 0,580, P <0,001) e a costi più alti, determinando un rapporto costo-efficacia incrementale (ICER) di 53.197, 34.948 e 63.146 € per QALY guadagnato ottenuto rispettivamente in Belgio, nei Paesi Bassi e in Italia.

In conclusione, nei pazienti affetti da angina refrattaria, il dispositivo Reducer riduce l'uso delle risorse sanitarie e i relativi costi. Riguardo al setting italiano, Reducer ha inoltre dimostrato -sulla base dei dati ad 1 anno- un rapporto costo-efficacia borderline, poichè esso coincide con il limite della soglia di accettabilità.

Un problema metodologico riguardante l'analisi di Gallone et al. è costituito dalla notevole differenza tra il follow-up degli studi reali (variabile tra 6 e 14 mesi) e l'orizzonte temporale di 3 anni e oltre su cui si è basata la simulazione tramite modellistica. Sorge perciò la domanda se i risultati clinici ed economici osservati ad 1 anno possano essere considerati riproducibili anche nell'arco di tempo da 2 a 5 anni. Vi sono tre studi, identificati in questa istruttoria [10,18,19], che suggeriscono questo protrarsi oltre 1 anno degli effetti osservati ad 1 anno. Accettando questa assunzione, il profilo del dispositivo è favorevole mentre, limitando l'analisi ad 1 anno, il profilo risulta essere borderline, come rilevato da Gallone et al. [17].

Si segnala infine l'analisi costo-efficacia eseguita dalla Fondazione Monasterio e scaricabile sotto forma di preprint [20].

Report HTA

Non disponibili.

Benefici attesi

Il beneficio ottenuto con il restringimento indotto del seno coronarico è legato all'aumento della pressione nel seno coronarico, che induce una maggiore perfusione nelle aree di miocardio più ischemiche.

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)
Neovasc INC.	6.350*	6.350*	5	31.750

*Fonte: Farmacia FTGM, 20-2-2024.

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

Prodotto (Fabbricante)	Prezzo unitario (euro)	Costo terapia per paziente (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)
413.9- Altre e non specificate forme di angina pectoris	37.49 (Altra riparazione di cuore e pericardio) e 38.91 (Cateterismo arterioso)	556 - Interventi sul sistema cardiovascolare per via percutanea con stent non medicato senza diagnosi cardiovascolare maggiore	4747 (per il DRG 556)

Dati riassuntivi

Numero richiesta	Data richiesta	Richiedente
315	06/05/2020	Cardiologia Interventistica, FTGM
Tecnologia in valutazione		
Neovasc Coronary Sinus Reducer System, dispositivo per il restringimento del seno coronarico		
Eventuali esperti esterni coinvolti		
-		
Conclusioni		
<p>Neovasc Reducer® è un dispositivo medico indicato per il trattamento di pazienti affetti da angina pectoris refrattaria alla terapia farmacologica ottimale e ritenuti non idonei o ad alto rischio per la procedura di rivascularizzazione mediante bypass aortocoronarico o intervento coronarico percutaneo.</p> <p>Le evidenze a sostegno dell'efficacia e della sicurezza di Neovasc Reducer® sono attualmente basate su uno studio controllato randomizzato, anche se con follow-up breve, e su vari studi osservazionali con follow-up fino a 12 anni. Le linee guida ESC evidenziano che l'utilizzo di Neovasc Reducer® rappresenta un'opzione di trattamento per la popolazione di pazienti indicata [1].</p> <p>Riguardo all'aspetto economico, il costo di Neovasc Reducer®, circa 6.500 euro, è più alto della tariffa del DRG che si attesta intorno ai 5.000 euro. D'altro lato, le analisi costo-efficacia suggeriscono un profilo favorevole (se i dati sono estrapolati oltre 1 anno) oppure borderline (se i dati si limitano ai primi 12 mesi).</p> <p>Alla luce di queste considerazioni si esprime parere favorevole, tenendo presente il piccolo fabbisogno annuale indicato dalle strutture richiedenti.</p>		
Data di redazione della scheda		
Marzo 2024		
Autore/i del report		
Andrea Messori		
Farmacista referente		
Stefania Alduini		



BIBLIOGRAFIA

1. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-477. doi:10.1093/eurheartj/ehz425
2. Banai S, Ben Muvhar S, Parikh KH, et al. Coronary sinus reducer stent for the treatment of chronic refractory angina pectoris: a prospective, open-label, multicenter, safety feasibility first-in-man study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(17):1783-1789. doi:10.1016/j.jacc.2007.01.061
3. Konigstein M, Meyten N, Verheye S, Schwartz M, Banai S. Transcatheter treatment for refractory angina with the Coronary Sinus Reducer. *EuroIntervention*. 2014;9(10):1158-1164. doi:10.4244/EIJV9I10A196
4. Verheye S, Jolicoeur EM, Behan MW, et al. Efficacy of a device to narrow the coronary sinus in refractory angina. *N Engl J Med* 2015;372:519-27.
5. Abawi M, Nijhoff F, Stella PR, et al. Safety and efficacy of a device to narrow the coronary sinus for the treatment of refractory angina: A single-centre real-world experience. *Neth Heart J*. 2016;24(9):544-551. doi:10.1007/s12471-016-0862-
6. Giannini F, Baldetti L, Ielasi A, et al. First Experience With the Coronary Sinus Reducer System for the Management of Refractory Angina in Patients Without Obstructive Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(18):1901-1903. doi:10.1016/j.jcin.2017.06.062
7. Giannini F, Baldetti L, Ponticelli F, et al. Coronary Sinus Reducer Implantation for the Treatment of Chronic Refractory Angina: A Single-Center Experience. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11(8):784-792. doi:10.1016/j.jcin.2018.01.251
8. Giannini F, Baldetti L, Konigstein M, et al. Safety and efficacy of the reducer: A multi-center clinical registry - REDUCE study. *Int J Cardiol*. 2018;269:40-44. doi:10.1016/j.ijcard.2018.06.116
9. Parikh P, Bhatt P, Shah D, et al. First-in-Human Use of Coronary Sinus Reducer in Patients With Refractory Angina. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(24):3227-3228. doi:10.1016/j.jacc.2018.09.061
10. Ponticelli F, Tzani G, Gallone G, et al. Safety and efficacy of Coronary Sinus Reducer implantation at 2-year follow-up. *Int J Cardiol*. 2019;292:87-90. doi:10.1016/j.ijcard.2019.05.026
11. Zivelonghi C, Verheye S, Timmers L, et al. Efficacy of Coronary Sinus Reducer in Patients With Non-revascularized Chronic Total Occlusions. *Am J Cardiol*. 2020;126:1-7. doi:10.1016/j.amjcard.2020.03.042
12. Tzani G, Palmisano A, Gallone G, et al. The impact of the coronary sinus reducer upon left ventricular function in patients with refractory angina pectoris. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020;95(6):1104-1108. doi:10.1002/ccd.28408
13. Slavich M, Giannini F, Godino C, et al. Reducer, extracorporeal shockwave therapy or stem cells in refractory angina: a retrospective study. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2018;19(1):42-44. doi:10.2459/JCM.0000000000000577
14. Palmisano A, Giannini F, Rancoita P, et al. Feature tracking and mapping analysis of myocardial response to improved perfusion reserve in patients with refractory angina treated by coronary sinus Reducer implantation: a CMR study [published online ahead of print, 2020 Aug 28]. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2020;10.1007/s10554-020-01964-9. doi:10.1007/s10554-020-01964-9
14. Foley MJ, Rajkumar CA, Ahmed-Jushuf F, Simader F, Pathimagaraj RH, Nijjer S, Sen S, Petraco R, Clesham G, Johnson T, Harrell FE Jr, Kellman P, Francis D, Shun-Shin M, Howard J, Cole GD, Al-Lamee R. A double-blind, randomised, placebo-controlled trial of the coronary sinus Reducer in refractory angina: design and rationale of the ORBITA-COSMIC trial. *EuroIntervention*. 2024 Feb 5;20(3):e216-e223. doi: 10.4244/EIJ-D-23-00567. PMID: 38214677; PMCID:PMC10836388.
15. Ullrich H, Hammer P, Olschewski M, Münzel T, Escaned J, Gori T. Coronary Venous Pressure and Microvascular Hemodynamics in Patients With Microvascular Angina: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2023 Oct 1;8(10):979-983. doi: 10.1001/jamacardio.2023.2566. Erratum in: *JAMA Cardiol*. 2023 Oct 1;8(10):1000. PMID: 37610757; PMCID: PMC10448373.
16. Jolicoeur EM, Verheye S, Henry TD, Joseph L, Doucet S, White CJ, Edelman E, Banai S. A novel method to interpret early phase trials shows how the narrowing of the coronary sinus concordantly improves symptoms, functional status and quality of life in refractory angina. *Heart*. 2021 Jan;107(1):41-46. doi: 10.1136/heartjnl-2020-316644. Epub 2020 Jul 21. PMID: 32719097; PMCID: PMC8641517.
17. Gallone G, Armeni P, Verheye S, et al. Cost-effectiveness of the coronary sinus Reducer and its impact on the healthcare burden of refractory angina patients. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2020;6(1):32-40. doi:10.1093/ehjqcco/qcz027
18. Verheye S, Agostoni P, Giannini F et al. Coronary sinus narrowing for the treatment of refractory angina: a multicentre prospective open-label clinical study (the REDUCER-I study). *EuroIntervention* 2021; 17(7), 561–568.
19. Konigstein M, Ponticelli F, Zivelonghi C, et al. Long-term outcomes of patients undergoing coronary sinus Reducer



- implantation - A multicenter study. Clin Cardiol. 2021 Mar;44(3):424-428. doi: 10.1002/clc.23566. Epub 2021
20. Romeo MR, Nardone A. Rapid Report HTA - Sistema di restringimento del seno coronarico Reducer Neovasc (preprint). Open Science Framework 2024, url <https://osf.io/mrg78>

Appendice 1. Raccomandazioni e livelli di evidenza per le opzioni terapeutiche per l'angina refrattaria come riportato nelle linee guida ESC 2019 [1].

Recommendations for treatment options for refractory angina

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Enhanced external counterpulsation may be considered for symptom relief in patients with debilitating angina refractory to optimal medical and revascularization strategies. ⁵²⁴	IIb	B
A reducer device for coronary sinus constriction may be considered to ameliorate symptoms of debilitating angina refractory to optimal medical and revascularization strategies. ⁵²⁵	IIb	B
Spinal cord stimulation may be considered to ameliorate symptoms and quality of life in patients with debilitating angina refractory to optimal medical and revascularization strategies. ⁵²⁶	IIb	B
Transmyocardial revascularization is not recommended in patients with debilitating angina refractory to optimal medical and revascularization strategies. ⁵²⁹	III	A

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

© ESC 2019

Table 1 | Potential treatment options for refractory angina and summary of trial data

Therapy	Type of therapy	RCT	Type of control group	Number of patients enrolled
External counterpulsation	Enhanced external counterpulsation	MUST ⁵²⁴	Sham	139
Extracorporeal shockwave	Low-energy extracorporeal shockwave therapy	Not available	Not available	—
Coronary sinus constriction	Reducer device	COSIRA ⁵²⁵	Sham	104
Neuromodulation	Spinal cord stimulation	STARTSTIM ⁵²⁶	Not available	68
	Transcutaneous electrical neural stimulation	Not available	Not available	—
	Subcutaneous electrical neural stimulation	Not available	Not available	—
	Sympathectomy	Denby <i>et al.</i> ⁵²⁷	Placebo	65
Gene therapy	Adenovirus fibroblast growth factor 5	Not available	Not available	—
Autologous cell therapy	Mononuclear bone marrow-derived haematopoietic progenitor cells	RENEW ⁵²⁸	Placebo	112

RCT = randomized clinical trial.


© ESC 2019

Copia del documento può essere scaricata dal sito Internet <http://www.regione.toscana.it/-/prodotti-hta>.

A seguire la scheda tradotta automaticamente in Inglese come risulta dal software DeepL (<http://www.deepl.com/translator>)



RAPID HTA REVIEW		
No. of requests	Date requested	Applicant
315 (formerly tab 140)	20/02/2024	Interventional Cardiology, FTGM
Type of report		
New report		
Updating a previous report		X
If updating, please state the reason: New literature available since the previous evaluation (sheet 140) processed on 20/11/2018.		

General data of the technology under evaluation					
Trade name					
Neovasc Coronary Sinus Reducer System					
Generic name					
Coronary sinus narrowing device					
Manufacturer name					
Neovasc INC.					
Supplier name					
EndoTech S.p.A					
RDM	REF				
1262167 e 132485	RED-001				
Type	CE marking (date)	Risk class	FDA approval		
available both as type 1 and as a kit (type 2)	06/04/2018	III	NO (in pre-market approval, PMA)		
CND					
P07040199 - VASCULAR ENDOPROSTHESES - OTHER					
Scope of application					
Cardiovascular surgery					
Target patient					
Patients with refractory angina undergoing maximal medical therapy and non-revascularisation.					
Indication of use					
The Neovasc Reducer System is intended for patients with refractory angina pectoris, with objective evidence of reversible myocardial ischaemia, with limited treatment options who are therefore defined as 'patients without choice'. Such patients may be non-eligible or at high risk for revascularisation after coronary artery bypass grafting or percutaneous coronary intervention.					
Main competitors					
Potential treatment options for refractory angina are numerous, but the level of evidence supporting their safety and efficacy varies from non-existent (in the case of transmural laser application) to promising. These new therapies can be classified according to their mechanism of action: collateral growth promotion, transmural redistribution of blood flow and neuromodulation of cardiac pain syndrome. These include: peripheral/external counterpulsation, extracorporeal shockwave therapy, neuromodulation (spinal nerve stimulation, transcutaneous or subcutaneous electrical nerve stimulation, sympathectomy), gene therapy (adenovirus 5 fibroblast growth factor) and autologous cell therapy [1]. Appendix 1 provides recommendations and levels of evidence for the various treatment options for refractory angina as reported in the ESC 2019 guidelines [1].					



Technological details

Description

The Reducer™ system is a percutaneously implantable intraluminal vascular device designed to create a permanent and controlled reduction of the coronary sinus lumen in order to increase myocardial perfusion in the presence of ischaemic cardiomyopathy. The Reducer™ system consists of the Reducer™ implantable device and the Reducer™ balloon catheter.

The Reducer™ balloon catheter is an 'over-the-wire', expandable balloon with an 'hourglass' balloon geometry that will characterise the final shape of the Reducer. The distal and proximal portions of the balloon have different diameters to match the coronary sinus structure. The balloon catheter of the Reducer™ system has 2 separate lumens. The first lumen is reserved for the guide wire (0.035"), while the second is used for inflation and deflation of the balloon. Two radiopaque markers placed on the catheter highlight the position of the crimped Reducer™ on the release balloon. A third marker, also positioned on the catheter, proximal to the balloon, allows the operator to ensure that the positioning balloon is completely out of the guide catheter.

Elements of Innovation

The 'hourglass' shape of the Reducer™ system, once positioned, is able to promote a permanent and controlled reduction of the coronary sinus lumen in a short time, improving myocardial perfusion. It is ensured by the balloon catheter, of semi-compliant type, which is able to provide different diameters, in direct relation to the inflation pressure exerted, to the distal and proximal segments of the Reducer™ device, in order to guarantee the correct positioning in the tapering of the coronary sinus lumen.

The design of the Reducer™ device ensures a residual coronary sinus lumen of at least 3.0 mm.

Clinical and economic evidence

Clinical studies

The literature search conducted on 23 February 2024 with the words <<(reducer OR neovasc) AND "coronary sinus">> selected 135 articles. Of these, 15 articles [2-16] were selected based on the "Clinical Trial" filter; they were relevant to the evaluation of the Neovasc Coronary Sinus Reducer System (CS Reducer) coronary sinus narrowing device. The main characteristics of these studies are shown in Table 1.

The first human study evaluating the efficacy and safety of CS Reducer in a population of 15 patients was a multi-centre prospective study [2], the results of which were subsequently confirmed by an open-label study of the same duration (n= 23) [3]. One year after this last study, the COSIRA (Coronary Sinus Reducer for Treatment of Refractory Angina) study was published, to date the only randomised double-blind, controlled trial with a simulation procedure that has shown significant improvements in terms of both efficacy and quality of life. With regard to safety, only one case of periprocedural myocardial infarction was recorded in the treatment group, whereas in the control group one patient died and three had a myocardial infarction [4].

Subsequently, several "real world" studies [5-8, 10] were conducted with follow-ups of 6 months to 2 years. The study by Parick et al [9] confirmed after 12 years the position, integrity and patency of the implanted device by computed tomography (CT) angiography on patients involved in the first clinical trial (n=7) [2].

In the study by Zivelonghi et al. [11] the efficacy of the procedure was investigated in patients with refractory angina and presence of chronic total coronary occlusions (CTO) showing that, patients with non-revascularised CTO lesions have a better response to CS Reducer implantation than patients without CTO. Furthermore, in a further study [12], the impact of CS Reducer on left ventricular function was evaluated with demonstration of a significant improvement in LVEF (left ventricular ejection fraction) especially in the subgroup of patients with reduced ejection fraction.

The study by Slavich et al [13] retrospectively evaluated three non-pharmacological procedures such as extracorporeal shock wave therapy (ESWT), stem cell therapy (SCT) and coronary sinus narrowing with CS Reducer in a population of 20 patients. The latter gave better results compared to baseline in terms of control and improvement of quality-of-life symptoms than ESWR and SCT.



A study [14] was recently published with the aim of assessing the possible impact of CS reducer on myocardial systolic-diastolic strain and microstructural remodelling. CS Reducer was shown to improve longitudinal and circumferential myocardial strain without microstructural remodelling and without impact on diastolic properties.

Table 1. Characteristics of clinical studies evaluating the Neovasc Coronary Sinus Reducer System.

Patients	Intervention	Comparator	Outcome	Author (year)
Patients with refractory angina who are not candidates for conventional revascularisation procedures	Neovasc Reducer® (n= 15)	-	Follow-up at 6 months: - No MACE - CCS score (mean): 3.07 (baseline) vs. 1.64 (n= 14, p<0.0001).	Banai et al. 2007 [2]
Patients with refractory angina who are not candidates for conventional revascularisation procedures	Neovasc Reducer® (n= 23)	-	Follow-up at 6 months: - No adverse events - CCS score: 3.3 (baseline) vs. 2.0 (n = 20, p<0.01)	Konigstein et al. 2014 [3]
Patients with CCS class III or IV angina considered unfit for revascularisation procedure	Neovasc Reducer® (n= 52)	Sham procedure (n= 52)	Follow-up at 6 months: - Improvement of at least 2 CCS classes: 34.6% vs. 15.3% (p=0.02) - Improvement of at least 1 CCS class: 71.1% vs. 42.3% (p=0.003) - SAQ (score): 17.6 vs. 7.6 (p=0.03) - Adverse events: 64% vs 68.5% (p=0.680)	Verheye et al. 2015 [4] (COSIRA Study)
Patients with severe refractory angina who are not candidates for conventional revascularisation procedures	Neovasc Reducer® (n= 23)	-	Median follow-up of 9 months: - Device-related adverse events: none - CCS class improvement and revascularisation-free survival: 17/23 (74%): 34.8% improved by 1 CCS class, 30.4% by 2 CCS classes and 8.7% by 3 CCS classes	Abawi et al. 2016 [5]
Patients with severe refractory angina without obstructive coronary artery disease	Neovasc Reducer® (n= 8)	-	Follow-up at 12 months: - CCS score (mean): 3.0 (baseline) vs. 1.5 (p= 0.014) - Suspension of at least 1 antianginal agent: 37.5%. - SAQ: physical limitation improved from 46.0 to 64.0 (p= 0.028), angina stability from 40.0 to 80.0 (p= 0.028), angina frequency from 47.0 to 66.0 (p= 0.028), treatment satisfaction from 40.0 to 75.0 (p= 0.063) and quality of life from 26.5 to 56.0 (p= 0.018).	Giannini et al. 2017 [6]



<p>Patients with severe refractory angina on optimal therapy and who are not candidates for conventional revascularisation procedures</p>	<p>Neovasc Reducer® (n= 50)</p>	<p>-</p>	<p>At 4 months:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Procedural success: 100% - Adverse events: none - Improvement of at least 2 CCS classes: 20 patients (40%) - Improvement of at least 1 CCS class: 40 patients (80%) - CCS score (mean): 2.98 (baseline) vs. 1.67 (p < 0.001) - SAQ: all questionnaire items improved significantly (p < 0.001 for all). - Reduction of at least 1 or 2 antianginal drugs: 16 patients (32%) and 3 patients (6%) respectively. <p>At 1 year:</p> <ul style="list-style-type: none"> - CCS score (mean): 2.98 (baseline) vs. 1.72 (p < 0.001) - SAQ: all questionnaire items remained significant (p < 0.001 for all). 	<p>Giannini et al. 2018 [7]</p>
<p>Patients with severe refractory angina who are not candidates for revascularisation procedures</p>	<p>Neovasc Reducer® (n= 141)</p>	<p>-</p>	<p>Median follow-up of 14 months</p> <ul style="list-style-type: none"> - Procedural success: 98.6%. - CCS score (mean): 3.05 (baseline) vs. 1.63 (p < 0.001) - Improvement of at least 2 CCS classes: 63 patients (45%) - Improvement of at least 1 CCS class: 113 patients (81%) - SAQ: all items improved significantly (p < 0.001 for all) - Reduction in the mean number of anti-ischaemic drugs prescribed: 2.37 vs 2.17 (p = 0.003). 	<p>Giannini et al. 2018 [8]. (REDUCE Studio)</p>
<p>Patients with refractory angina who are not candidates for conventional revascularisation procedures</p>	<p>Neovasc Reducer® (n= 7)</p>	<p>-</p>	<p>At the age of 12:</p> <ul style="list-style-type: none"> - All devices were correctly positioned in the proximal segment of the CS, without migration, occlusion or thrombosis - Improvement of at least 2 CCS classes: 4 patients (57%) - Improvement of at least 1 CCS class: 2 patients (29%) - CCS score (mean): 3.14 (baseline) vs. 1.7 (p= 0.01). 	<p>Parikh et al. 2018 [9].</p>
<p>Patients with severe refractory angina who are not candidates for</p>	<p>Neovasc Reducer® (n= 50)</p>	<p>-</p>	<p>2-year follow-up:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Improvement of at least 1 CCS class: 34 patients (75.6%) 	<p>Ponticelli et al. 2019 [10]</p>



revascularisation procedures			<ul style="list-style-type: none"> - Improvement of at least 2 CCS classes: 16 patients (35.6%) - CCS score (mean): 2.98 (baseline) vs. 1.74 (p<0.001) - SAQ: four out of five items on the questionnaire improved significantly (p = 0.001 for all) 	
Patients with refractory angina and presence of chronic total coronary occlusions (CTO)	Neovasc Reducer® in patients with CTO (n= 103)	Neovasc Reducer® in patients without CTO (n= 102)	<p>Follow-up at 6 months:</p> <ul style="list-style-type: none"> - CCS score (mean): 1.6 vs. 2 (p = 0.01) - Any improvement in CCS class: 79 patients (80.6%) vs. 65 (66.3%), p = 0.03 	Zivelonghi et al. 2020 [11]
Patients with refractory angina at least CCS class II who are not candidates for revascularisation procedures	Neovasc Reducer® (n= 19)	-	<p>Follow-up at 4 months:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Improvement of at least 1 class: 16 patients (84%) - LVEF: 61 [IQR 47-71] to 66 [IQR 57-72]% (p = 0.009) - LVEDV/BSA: 65.7 [IQR 57.4-89.6] to 64.7 [IQR 53.7-74.1] mL/m² (p = 0.036) - LVESV/ BSA: 28.7 [IQR 18.6-38.8] to 20.0 [IQR 15.0-31.4] mL /m² (p = 0.007) 	Tzanis et al. 2019 [12]
Patients with refractory angina	Neovasc Reducer® (n= 8)	<p>ESWT (n= 7)</p> <p>SCT (n= 5)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Reducer vs. ESWT: has a better SAQ result in angina control (p= 0.04), treatment satisfaction (p= 0.0011) and quality of life (p= 0.0093). - Reducer vs. SCT: has a better SAQ result in physical limitation (p= 0.002), treatment satisfaction (p= 0.0002) and quality of life (p= 0.0014). - ESWT vs. SCT: has a better SAQ result in physical limitation (p= 0.0003), treatment satisfaction (p= 0.03) and quality of life (p= 0.05). 	Slavich et al. 2017 [13]
Patients with refractory angina at least CCS class II on optimal therapy and who are not candidates for revascularisation procedures	Neovasc Reducer® (n=20)	-	<p>Follow-up at 4 months:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ejection fraction: 61% to 67% (p = 0.0079) - Longitudinal deformation: - 16 to - 19% (p = 0.0192) - Circumferential deformation: - 18 to - 21% (p = 0.0017) - Reduction in ischaemic load: 13-11% (p = 0.0135) - MPRI endocardial/epicardial ratio: 0.67 to 0.96 (p = 0.0107). 	Palmisano et al. 2020 [14]



Patients with refractory angina who are not candidates for conventional revascularisation procedures (ORBITA-COSMIC trial)	Neovasc Reducer®	Placebo	The article describes in detail the protocol of an RCT that will be undertaken shortly. The outcomes will be recorded at 6 months.	Foley et al. 2024 [14]
Patients with moderate/severe angina pectoris (Canadian Cardiovascular Society class 2-4) due to microvascular dysfunction	Neovasc Reducer®	Placebo	Study of 20 patients with randomised cross-over design. DM resulted in a significant reduction in microvascular resistance	Ullrich et al. 2023 [15]
Patients with Canadian Cardiovascular Society class 3-4 refractory angina	Neovasc Reducer®	Sham implantation	The comparison included 52 patients in each of the two groups. The treated patients showed an improvement in symptoms and quality of life at 6 months.	Jolicoeur et al. 2021 [16]

Abbreviations: MACE, major cardiac adverse event; CCS, Canadian Cardiovascular; SAQ, Seattle Angina Questionnaire (0 to 100 scale); LVEF, left ventricular ejection fraction; LVEDV, left ventricular diastolic volume; LVESV, left ventricular end-systolic volume; BSA, body surface area; IQR, interquartile range; ESWT, Extracorporeal shockwave therapy; SCT, stem cell therapy; MPRi, myocardial perfusion reserve index.

Clinical trials

The search on <https://clinicaltrials.gov/>, with the keyword "neovasc reducer", last accessed 31 August 2020, produced 4 results.

- The 'REDUCER-I' study, NCT02710435, is a three-arm multicentre observational trial with up to 400 subjects and conducted at up to 40 trial centres. Arm 1 will include potential eligible subjects. Arm 2 will include subjects who have been previously enrolled and treated with CS Reducer during the COSIRA study. Arm 3 will include subjects who have received CE-labelled DM (unrelated to the COSIRA study). Completion is planned for December 2022.
- The study 'Feasibility and Efficacy of Coronary Sinus Narrowing in Patients With Coronary Microvascular Dysfunction (The Reducer)', NCT04523168, is a phase II study with the aim of evaluating the device in improving microvascular function, symptoms and quality of life in symptomatic patients with coronary microvascular dysfunction and estimates to enrol 30 patients. First completion is planned for September 2021.
- The interventional study NCT01566175 aims to evaluate patients with symptoms of refractory angina and who show reversible ischaemia. It estimates to enrol 100 patients and first completion is planned for December 2030.
- The study 'CoRONary SinuS Reducer implantatiON for ischemiA reDuction (CrossRoad)', NCT04121845, aims to evaluate the improvement of aerobic exercise capacity compared to optimal medical therapy alone. The extent of the reduction in reversible myocardial ischaemia and the possible influence on hrECG markers of left ventricular arrhythmogenicity will also be explored. It is estimated to enrol 40 patients with CCS class II-IV refractory angina and confirmed reversible ischaemia. Patients will be randomised into two groups (CS Reducer vs. sham procedure). First completion is planned for December 2021.

Guidelines

According to the ESC (European Society of Cardiology) 2019 guidelines [1] the use of the Reducer device for coronary sinus constriction can be considered to improve symptoms of debilitating angina refractory to optimal medical therapy and revascularisation strategies (IIb).

Cost-effectiveness analysis

The MEDLINE search PubMed version (site: www.pubmed.org) conducted on 3 February 2024 with the keyword '(cost[ti] OR economic[ti]) AND (reducer OR neovasc) AND sinus' led to the result of only one article by Gallone et al. [17]. In this study, data on angina-related healthcare resource utilisation and quality of life were collected for



215 patients with refractory angina undergoing implantation of the CS Reducer in Belgium, the Netherlands and Italy. Data were evaluated from the date of diagnosis to CS Reducer implantation (Standard of Care, SoC) and from CS Reducer implantation to follow-up (Reducer-period). During the latter period, there was a significant reduction in angina-related hospitalisations, outpatient visits, coronary angiograms and percutaneous coronary interventions per patient-year, which resulted in significantly reduced costs per patient-year. To assess cost-effectiveness, the costs and utilities of the 1-year SoC were compared to the 1-year Reducer-period. The reducer-period SoC was associated with higher QALYs (Quality Adjusted Life Years) (QALY: 0.665 vs 0.580, $P < 0.001$) and higher costs, resulting in an incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of € 53,197, € 34,948 and € 63,146 per QALY gained in Belgium, the Netherlands and Italy, respectively.

In conclusion, in patients with refractory angina, the Reducer device reduces the use of healthcare resources and related costs. With regard to the Italian setting, Reducer also demonstrated -on the basis of 1-year data- a borderline cost-effectiveness ratio, as it coincides with the limit of acceptability.

A methodological problem concerning the analysis of Gallone et al. is the considerable difference between the follow-up of the actual studies (varying between 6 and 14 months) and the time horizon of 3 years and more on which the modelling simulation was based. The question therefore arises as to whether the clinical and economic results observed at 1 year can also be considered reproducible over the time span of 2 to 5 years. There are three studies, identified in this investigation [10,18,19], which suggest this continuation beyond 1 year of the effects observed at 1 year. Accepting this assumption, the profile of the device is favourable, whereas, limiting the analysis to 1 year, the profile is borderline, as noted by Gallone et al. [17].

Finally, we would like to point out the cost-effectiveness analysis carried out by the Monasterio Foundation and downloadable as a preprint [20].

HTA Report

Not available.

Expected benefits

The benefit obtained with induced coronary sinus narrowing is related to the increased pressure in the coronary sinus, which induces greater perfusion in the most ischaemic areas of myocardium.

Price and cost of therapy per patient with annual forecasts

Product (Manufacturer)	Unit price (euro)	Therapy cost per patient (euro)	Annual quantity (n)	Annual expenditure (euro)
Neovasc INC.	6.350*	6.350*	5	31.750

*Source: FTGM Pharmacy, 20-2-2024.

Price and cost of therapy per patient with treatment alternatives already in use

Product (Manufacturer)	Unit price (euro)	Therapy cost per patient (euro)
-	-	-

Reimbursement procedure related to the use of the requested medical device

ICD9-CM main diagnosis code (description)	ICD9-CM code of intervention (description)	DRG code (description)	Tariff (euro)
---	--	------------------------	---------------



413.9- Other and unspecified forms of angina pectoris	37.49 (Other repair of heart and pericardium) and 38.91 (Arterial catheterisation)	556 - Percutaneous cardiovascular interventions with unmedicated stents without a major cardiovascular diagnosis	4747 (for DRG 556)
---	--	--	--------------------

Summary data		
Request number	Date requested	Applicant
315	06/05/2020	Interventional Cardiology, FTGM
Technology under evaluation		
Neovasc Coronary Sinus Reducer System, coronary sinus narrowing device		
Any external experts involved		
-		
Conclusions		
<p>Neovasc Reducer® is a medical device indicated for the treatment of patients with angina pectoris refractory to optimal drug therapy and deemed unsuitable or at high risk for revascularisation by coronary artery bypass or percutaneous coronary intervention.</p> <p>The evidence supporting the efficacy and safety of Neovasc Reducer® is currently based on a randomised controlled trial, albeit with short follow-up, and several observational studies with follow-up of up to 12 years. The ESC guidelines highlight the use of Neovasc Reducer® as a treatment option for the indicated patient population [1].</p> <p>Regarding the economic aspect, the cost of Neovasc Reducer®, around EUR 6,500, is higher than the DRG rate of around EUR 5,000. On the other hand, cost-effectiveness analyses suggest a favourable profile (if data are extrapolated beyond 1 year) or borderline (if data are limited to the first 12 months).</p> <p>In the light of these considerations, a favourable opinion is expressed, bearing in mind the small annual requirement indicated by the applicant structures.</p>		
Date of drafting		
March 2024		
Author(s) of the report		
Andrea Messori		
Referring pharmacist		
Stefania Alduini		



BIBLIOGRAPHY

1. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-477. doi:10.1093/eurheartj/ehz425
2. Banai S, Ben Muvhar S, Parikh KH, et al. Coronary sinus reducer stent for the treatment of chronic refractory angina pectoris: a prospective, open-label, multicenter, safety feasibility first-in-man study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(17):1783-1789. doi:10.1016/j.jacc.2007.01.061
3. Konigstein M, Meyten N, Verheye S, Schwartz M, Banai S. Transcatheter treatment for refractory angina with the Coronary Sinus Reducer. *EuroIntervention*. 2014;9(10):1158-1164. doi:10.4244/EIJV9I10A196
4. Verheye S, Jolicoeur EM, Behan MW, et al. Efficacy of a device to narrow the coronary sinus in refractory angina. *N Engl J Med* 2015;372:519-27.
5. Abawi M, Nijhoff F, Stella PR, et al. Safety and efficacy of a device to narrow the coronary sinus for the treatment of refractory angina: A single-centre real-world experience. *Neth Heart J*. 2016;24(9):544-551. doi:10.1007/s12471-016-0862-
6. Giannini F, Baldetti L, Ielasi A, et al. First Experience With the Coronary Sinus Reducer System for the Management of Refractory Angina in Patients Without Obstructive Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(18):1901-1903. doi:10.1016/j.jcin.2017.06.062
7. Giannini F, Baldetti L, Ponticelli F, et al. Coronary Sinus Reducer Implantation for the Treatment of Chronic Refractory Angina: A Single-Center Experience. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11(8):784-792. doi:10.1016/j.jcin.2018.01.251
8. Giannini F, Baldetti L, Konigstein M, et al. Safety and efficacy of the reducer: A multi-center clinical registry - REDUCE study. *Int J Cardiol*. 2018;269:40-44. doi:10.1016/j.ijcard.2018.06.116
9. Parikh P, Bhatt P, Shah D, et al. First-in-Human Use of Coronary Sinus Reducer in Patients With Refractory Angina. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(24):3227-3228. doi:10.1016/j.jacc.2018.09.061
10. Ponticelli F, Tzani G, Gallone G, et al. Safety and efficacy of Coronary Sinus Reducer implantation at 2-year follow-up. *Int J Cardiol*. 2019;292:87-90. doi:10.1016/j.ijcard.2019.05.026
11. Zivelonghi C, Verheye S, Timmers L, et al. Efficacy of Coronary Sinus Reducer in Patients With Non-revascularized Chronic Total Occlusions. *Am J Cardiol*. 2020;126:1-7. doi:10.1016/j.amjcard.2020.03.042
12. Tzani G, Palmisano A, Gallone G, et al. The impact of the coronary sinus reducer upon left ventricular function in patients with refractory angina pectoris. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020;95(6):1104-1108. doi:10.1002/ccd.28408
13. Slavich M, Giannini F, Godino C, et al. Reducer, extracorporeal shockwave therapy or stem cells in refractory angina: a retrospective study. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2018;19(1):42-44. doi:10.2459/JCM.0000000000000577
14. Palmisano A, Giannini F, Rancoita P, et al. Feature tracking and mapping analysis of myocardial response to improved perfusion reserve in patients with refractory angina treated by coronary sinus Reducer implantation: a CMR study [published online ahead of print, 2020 Aug 28]. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2020;10.1007/s10554-020-01964-9. doi:10.1007/s10554-020-01964-9
14. Foley MJ, Rajkumar CA, Ahmed-Jushuf F, Simader F, Pathimagaraj RH, Nijjer S, Sen S, Petraco R, Clesham G, Johnson T, Harrell FE Jr, Kellman P, Francis D, Shun-Shin M, Howard J, Cole GD, Al-Lamee R. A double-blind, randomised, placebo-controlled trial of the coronary sinus reducer in refractory angina: design and rationale of the ORBITA-COSMIC trial. *EuroIntervention*. 2024 Feb 5;20(3):e216-e223. doi: 10.4244/EIJ-D-23-00567. PMID: 38214677; PMCID:PMC10836388.
15. Ullrich H, Hammer P, Olschewski M, Münzel T, Escaned J, Gori T. Coronary Venous Pressure and Microvascular Hemodynamics in Patients With Microvascular Angina: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2023 Oct 1;8(10):979-983. doi: 10.1001/jamacardio.2023.2566. Erratum in: *JAMA Cardiol*. 2023 Oct 1;8(10):1000. PMID: 37610757; PMCID: PMC10448373.
16. Jolicoeur EM, Verheye S, Henry TD, Joseph L, Doucet S, White CJ, Edelman E, Banai S. A novel method to interpret early phase trials shows how the narrowing of the coronary sinus concordantly improves symptoms, functional status and quality of life in refractory angina. *Heart*. 2021 Jan;107(1):41-46. doi: 10.1136/heartjnl-2020-316644. Epub 2020 Jul 21. PMID: 32719097; PMCID: PMC8641517.
17. Gallone G, Armeni P, Verheye S, et al. Cost-effectiveness of the coronary sinus reducer and its impact on the healthcare burden of refractory angina patients. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2020;6(1):32-40. doi:10.1093/ehjqcco/qcz027
18. Verheye S, Agostoni P, Giannini F et al. Coronary sinus narrowing for the treatment of refractory angina: a multicentre prospective open-label clinical study (the REDUCER-I study). *EuroIntervention* 2021; 17(7), 561-568.
19. Konigstein M, Ponticelli F, Zivelonghi C, et al. Long-term outcomes of patients undergoing coronary sinus



- implantation - A multicenter study. Clin Cardiol. 2021 Mar;44(3):424-428. doi: 10.1002/clc.23566. Epub 2021
20. Romeo MR, Nardone A. Rapid Report HTA - Coronary sinus narrowing system Reducer Neovasc (preprint). Open Science Framework 2024, url <https://osf.io/mrg78>

Appendix 1. Recommendations and levels of evidence for treatment options for refractory angina as reported in the ESC 2019 guidelines [1].

Recommendations for treatment options for refractory angina

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Enhanced external counterpulsation may be considered for symptom relief in patients with debilitating angina refractory to optimal medical and revascularization strategies. ⁵²⁴	IIb	B
A reducer device for coronary sinus constriction may be considered to ameliorate symptoms of debilitating angina refractory to optimal medical and revascularization strategies. ⁵²⁵	IIb	B
Spinal cord stimulation may be considered to ameliorate symptoms and quality of life in patients with debilitating angina refractory to optimal medical and revascularization strategies. ⁵²⁶	IIb	B
Transmyocardial revascularization is not recommended in patients with debilitating angina refractory to optimal medical and revascularization strategies. ⁵²⁹	III	A

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

© ESC 2019

Table 11 Potential treatment options for refractory angina and summary of trial data

Therapy	Type of therapy	RCT	Type of control group	Number of patients enrolled
External counterpulsation	Enhanced external counterpulsation	MUST ⁵²⁴	Sham	139
Extracorporeal shockwave	Low-energy extracorporeal shockwave therapy	Not available	Not available	—
Coronary sinus constriction	Reducer device	COSIRA ⁵²⁵	Sham	104
Neuromodulation	Spinal cord stimulation	STARTSTIM ⁵²⁶	Not available	68
	Transcutaneous electrical neural stimulation	Not available	Not available	—
	Subcutaneous electrical neural stimulation	Not available	Not available	—
	Sympathectomy	Denby <i>et al.</i> ⁵²⁷	Placebo	65
Gene therapy	Adenovirus fibroblast growth factor 5	Not available	Not available	—
Autologous cell therapy	Mononuclear bone marrow-derived haematopoietic progenitor cells	RENEW ⁵²⁸	Placebo	112

RCT = randomized clinical trial.

© ESC 2019

A copy of the document can be downloaded from the website <http://www.regione.toscana.it/-/prodotti-hta>.