

## ***Percorso di valutazione Regionale:***

# ***l'esempio del RHEOS® BAROREFLEX ACTIVATION THERAPY SYSTEM***

**Anna Fratucello, Andrea Aiello**

Unità di Valutazione dell'Efficacia del Farmaco - UVEF  
Coordinamento Regionale sul Farmaco - Regione Veneto

**9-10-11  
16-17 marzo 2010**

**Corso itinerante di formazione Regionale in tema di HTA  
1<sup>^</sup> giornata – sessione II**

## a) INFORMAZIONI SUL DISPOSITIVO MEDICO

**Richiedente:** Ditta Produttrice

**Nome:** RHEOS® BAROREFLEX ACTIVATION THERAPY SYSTEM (CVRX INC)

**CND:** J99 - DISPOSITIVI IMPIANTABILI ATTIVI – ALTRI

**Numero di Repertorio nazionale:** 218347

**Classe di rischio:** dispositivo impiantabile attivo (direttiva 90/385)

### **Certificazioni**

- Marchio CE 0086 - BSI PRODUCT SERVICES Maylands Avenue HP2 4SQ HEMEL HEMPSTEAD United Kingdom
- FDA approval date: attualmente in fase di sperimentazione

**Prezzo di listino:** € 25.400

**Indicazioni e controindicazioni all'uso:** il sistema Rheos è indicato per pazienti con ipertensione refrattaria, ossia pressione sistolica superiore o uguale a 140 mmHg nonostante il trattamento con almeno tre farmaci (incluso un diuretico), somministrati in dosi adeguate, escludendo i casi di ipertensione spuria.

**Descrizione e funzionamento:** il sistema include un generatore di impulsi impiantabile, derivazioni per seni carotidei, sistema di programmazione esterno, kit di accessori. Il sistema è stato progettato per attivare elettricamente i barocettori carotidei, che sono i sensori naturali di regolazione cardiovascolare del nostro organismo. Quando i barocettori si attivano, inviano segnali al cervello lungo i percorsi neurali, dove vengono interpretati come aumento di pressione sanguigna. Il cervello reagisce a questo percepito aumento di pressione sanguigna inviando segnali ad altre parti del corpo (cuore, vasi sanguigni e reni) per rilassare i vasi e inibire la produzione degli ormoni dello stress. Queste mutazioni hanno lo scopo di ridurre la pressione sanguigna e permettere al cuore di aumentare la gittata, pur mantenendo stabile o riducendo il suo carico di lavoro.

## **b) INQUADRAMENTO DELLA PATOLOGIA**

- **la Società Europea dell'Ipertensione (EHS) definisce ipertensione arteriosa la condizione in cui si riscontra in un individuo un valore di pressione arteriosa costantemente superiore a 140 mmHg per la sistolica e 90 mmHg per la diastolica.**
- **L'ipertensione arteriosa a lungo andare porta al danneggiamento dei vasi arteriosi, a cominciare dalle arteriole più piccole, soprattutto dei reni e degli occhi. I disturbi provocati dall'ipertensione gravano sugli organi vitali: cervello, cuore, retina, vasi arteriosi, e rene.**
- **l'ipertensione refrattaria o resistente al trattamento è quella condizione clinica in cui la terapia farmacologica basata sull'impiego di almeno 3 farmaci antiipertensivi a dosaggio adeguato (incluso un diuretico), non è in grado di ridurre sufficientemente i valori pressori arteriosa sistolica e diastolica**
- **Sebbene la reale prevalenza dell'ipertensione refrattaria sia sconosciuta, i dati disponibili in letteratura sembrano suggerire che colpisca il 20-30% dei pazienti arruolati negli studi.**

## c) LINEE-GUIDA DI RIFERIMENTO

- **CHEP 2003-2008** - Canadian Hypertension Education Program (CHEP). Management and prevention of hypertension in Canada. 2003-2008
- **ESCL ESH/ESC 2007** - Versione ufficiale in lingua italiana di The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. Journal of Hypertension 2007; 25:1105-1187
- **ESCL JNC VII 2004** - National High Blood Pressure Education Program. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood
- **NICE 2006** - National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). NICE clinical guideline 34 Hypertension: management of hypertension in adults in primary care (partial update of NICE clinical guideline 18). 2006.
- **VA/DoD 2004** - Department of Veterans Administration / Department of Defense (VA/DoD). The Management Of Hypertension In The Primary Care Setting Working Group. Va/Dod clinical practice guideline for the diagnosis and management of hypertension. 2004.
- **LG** - **Regione toscana (2009)**  
[http://www.pnlq.it/cms/files/LG\\_Toscana\\_ipertensione\\_2009.pdf](http://www.pnlq.it/cms/files/LG_Toscana_ipertensione_2009.pdf). Si tratta sostanzialmente del recepimento delle LG ESH/ESC 2007.

**Nessuno dei documenti sopraccitati considera e/o suggerisce il posizionamento di un dispositivo che induce una stimolazione cronica del seno carotideo nel trattamento dell'ipertensione resistente alla terapia farmacologica.**

**Solo il documento ESH/ESC 2007 segnala i risultati incoraggianti dello studio europeo di fase II DEBuT-HT ottenuti a 3 mesi in una coorte di 17 pazienti trattati con il sistema RHEOS**

## **d) TRATTAMENTI ALTERNATIVI**

- **Nessun dispositivo in commercio analogo al RHEOS**
- **In caso di sospetta ipertensione resistente al trattamento, le linee-guida ESH/ESC 2007 affermano che nessun trial clinico randomizzato ha indagato quale sia il farmaco consigliato come terza, quarta o quinta scelta terapeutica.**
- **recenti trial clinici suggeriscono l'importanza dello spironolattone (anche a basse dosi), come anche dell'amiloride, nella riduzione pressoria in caso di ipertensione resistente. Non è però al momento noto se la buona risposta antiipertensiva indotta dal trattamento con farmaci aldosteronici sia in verità dovuta alla presenza di una forma di iperaldosteronismo primario o secondario alla terapia in atto.**

## e) ANALISI DEGLI STUDI CLINICI

### STRATEGIA DI RICERCA (dicembre 2009)

Banche dati consultate: Pubmed, Embase, Cochrane

1. *resistant hypertension*
2. *refractory hypertension*
3. *drug resistant hypertension*
4. *neurostimulation*
5. *neuromodulation*
6. *carotid baroreflex control*
7. *carotid nerve*
8. *carotid baroreceptor*
9. *baroreflex*
10. *Rheos® System*
11. *cost OR economic*

4 studi clinici pubblicati, di cui un case report, reperiti nelle principali banche dati bibliografiche e in seguito a contatti con il produttore.

Referenza	Caratteristiche dei pazienti	Disegno dello studio	Misure di esito	Follow-up medio	Risultati principali
Illig KA, 2006	10 pazienti (50 ± 13 anni) - PS: 175±22 mmHg - PD: 101±22 mmHg nonostante una media di 6,2±2,3 farmaci antiipertensivi	studio US di fattibilità di fase II	- descrizione della tecnica - sicurezza - efficacia emodinamica nell'immediato post-impianto	10 mesi (range 4 -14)	- Successo dell'impianto: 100% (durata media dell'intervento: 196±72 min) - Nessun evento avverso attribuibile al device e nessuna morte peri-operatoria - Indice di infezione: 5,5% (2 casi) - Riduzione PS: p=0.05 - Riduzione PD: p=0.055 - Riduzione della frequenza cardiaca: p<0.05
Tordoir JHM 2007	16 pazienti (52.3 ± 8.6 anni) - PS: 189.6±27.5 mmHg - PD: 110.7±15.3 mmHg nonostante una media di 5.2±1.8 farmaci antiipertensivi	studio europeo di fattibilità, multicentrico, DEBuT-HT trial	- sicurezza ed efficacia	4 mesi	- Successo dell'impianto: 100% (durata media dell'intervento: 202±43 min) - Eventi avversi peri-operatori: 3 correlati al device, 38 correlati alla procedura. Di questi, 3 sono stati classificati gravi (infezione con espianto del device, lesione del nervo ipoglossale, bradicardia intraoperatoria) Da 1 a 3 giorni dall'impianto, riduzione della PS e PD di 28±22mmHg e 16±11mmHg, rispettivamente. La risposta viene mantenuta a 3 mesi
Schmidli J, 2007	11 pazienti (70 ± 7.4 anni) - PS: 146±30 mmHg - PD: 66±17 mmHg N.B.: indagato il modello precedente a quello attualmente in commercio	proof-of-concept	- sicurezza ed efficacia	Non specificato	- nessun evento avverso Massima riduzione ottenuta con l'erogazione di un voltaggio compreso tra 2 e 6 V: - Riduzione PS di 23 ± 23.9 mm Hg (p <0.05). - Riduzione PD di 16 ± 10.0 mm Hg (p <0.05). - Riduzione frequenza cardiaca: 7 ± 12 bpm (p <0.05).

PS: sistolica; PD: diastolica; proof-of-concept: studio sulla verifica - sperimentale - della validità di un principio/teoria/meccanismo; bpm: battiti per minuto

## f) STUDI IN CORSO CON IL DISPOSITIVO MEDICO

**3 trials prospettici multicentrici di fattibilità in corso**  
(ricerca effettuata dicembre 2009)



- **Device-based Therapy of Hypertension - DEBuT-HT** - studio europeo di fase II che ha arruolato **45 pazienti** tra il 2004 e il 2007. Lo studio ha lo scopo di indagare sicurezza ed efficacia del sistema a 4 mesi.
- **Device Based Therapy in Hypertension Extension Trial - DEBuT-HET** - lo studio rappresenta il prolungamento dello studio precedente e ha l'obiettivo di valutare sicurezza ed efficacia del sistema a lungo termine, seguendo la stessa coorte di pazienti del DEBuT-HT.
- **Rheos Pivotal Trial**, studio prospettico, randomizzato, multicentrico avviato nel febbraio 2007, e che ha previsto un arruolamento di **300 pazienti** tra 50 centri USA ed Europa. Tra gli obiettivi principali vi sono la valutazione della sicurezza e dell'efficacia del sistema, intesa come una riduzione sostenuta della pressione sanguigna a 12 mesi e l'indice di eventi avversi correlati alla procedura e al device a 30 giorni e fino a 13 mesi dall'impianto

Home - ClinicalTrials.gov - Microsoft Internet Explorer fornito da Azienda Ospedaliera di Verona

Indirizzo: http://www.clinicaltrials.gov/

### ClinicalTrials.gov

A service of the U.S. National Institutes of Health

Home Search Study Topics Glossary

ClinicalTrials.gov is a registry of federally and privately supported clinical trials conducted in the United States and around the world. ClinicalTrials.gov gives you information about a trial's purpose, who may participate, locations, and phone numbers for more details. This information should be used in conjunction with advice from health care professionals. [Read more...](#)

Resources:  
[Understanding Clinical Trials](#)  
[What's New](#)  
[Glossary](#)

Study Topics:  
[List studies by Condition](#)  
[List studies by Drug Intervention](#)  
[List studies by Sponsor](#)  
[List studies by Location](#)

Search for Clinical Trials  
Find trials for a specific medical condition or other criteria in the ClinicalTrials.gov registry. ClinicalTrials.gov currently has 86,460 trials with locations in 172 countries.

Investigator Instructions  
Get instructions for clinical trial investigators/sponsors about how to register trials in ClinicalTrials.gov. Learn about mandatory registration and results reporting requirements and US Public Law 110-85 (FDAAA).

Background Information  
Learn about clinical trials and how to use ClinicalTrials.gov, or access other consumer health information from the US National Institutes of Health.

Contact Help Desk  
Lieberman National Center for Biomedical Communications U.S. National Library of Medicine  
U.S. National Institutes of Health U.S. Department of Health & Human Services  
USA.gov Copyright Privacy Accessibility Freedom of Information Act

NIH  
NLM  
NIH

http://www.nlm.nih.gov/

## **g) VALUTAZIONI DI HTA PUBBLICATE**

Non risultano pubblicati report di HTA sul sistema Rheos.



## **h) ANALISI DEI DATI LOCALI DI UTILIZZO**

Prevalenza e Incidenza della patologia di riferimento nella Regione Veneto: 15% nei centri dell'ipertensione, 5% negli ambulatori dei medici di medicina generale (*dati indicati dalla ditta*).

## **i) Informazioni su eventuali Delibere di altre Regioni relative a valorizzazioni del DRG o a tariffe aggiuntive per il dispositivo medico oggetto di valutazione**

Da contatti con la ditta, risulta che 3 regioni (Emilia Romagna, Toscana, Lombardia) avvieranno a breve (Emilia-Romagna e Toscana a partire dal 1° gennaio; Lombardia partirà a marzo, circa) un periodo di valutazione dell'appropriatezza di utilizzo del device.

## **i) ANALISI ECONOMICHE**



Dai DataBase, Pubmed ed EMBASE, è stato reperito solamente un articolo di farmacoeconomia

J Clin Hypertens (Greenwich). 2009 Oct;11(10):555-63.

### **Cost-effectiveness of treating resistant hypertension with an implantable carotid body stimulator.**

Young KC, Teeters JC, Benesch CG, Bisognano JD, Illig KA.

## i) ANALISI ECONOMICHE



La popolazione target nello studio è costituita da una coorte di pazienti di 50 anni asintomatici, con ipertensione non controllata dai farmaci (variabile tra 140 e 220 mmHg) e che non avevano ancora manifestato ictus o eventi cardiovascolari (Framingham).

Attraverso un modello di Markov è stata sviluppata un'analisi di Costo-Utilità confrontando i trattamenti con Rheos vs. normale terapia farmacologica (BSC).

Sono stati considerati i costi diretti sanitari (device, impianto, farmaci, ospedalizzazioni dovute a eventi avversi) e da dati di letteratura si sono stimati i possibili tassi per gli eventi avversi (infarto, ictus, malattia renale in stato finale ecc..) e le misure di utilità (QALY).

I costi e le utilità sono stati scontati del 3% annuo.

Sono state inoltre sviluppate diverse analisi di sensibilità facendo variare i costi, la pressione di partenza, la percentuale di sconto annua e la popolazione di riferimento.

## i) ANALISI ECONOMICHE

Nel base case dello studio era individuato un costo per il device e un costo per l'impianto ciascuno di \$10.000. Come riportato in tabella gli autori hanno stimato un ICER=\$64.400/QALY. Inoltre questo diminuiva al crescere della pressione sistolica di partenza ed era particolarmente favorevole nella popolazione con ipertensione resistente.

	Rheos	BSC	Δ Trattamenti
Costi (\$)*	72.699	54.421	18.278
QALY	16,868	16,584	0,284
ICER	\$18.278/0,284QALY = \$64.400/QALY		

*\*Costi comprensivi dei trattamenti, della procedura chirurgica, del costo degli eventi avversi e della probabilità che si verificano e dei farmaci*

## i) ANALISI ECONOMICHE



In Italia il prezzo di listino della Rheos è pari a €25.400; alla luce di questa informazione, come considerare i risultati nello studio? Cosa fare? Cosa si è fatto?

Per prima cosa si è convertito il prezzo del dispositivo da euro a dollari utilizzando siti specifici quali ad esempio di natura finanziaria come

[www.bloomberg.com](http://www.bloomberg.com) nel quale vengono riportati i convertitori di valuta.

Nel caso specifico il costo del dispositivo era pari a circa \$37.000, cioè \$27.000 in più di quanto non riportato nello studio.

## i) ANALISI ECONOMICHE

Questo nuovo valore è stato sostituito nel trattamento con la Rheos e si è proceduto ad un nuovo calcolo dell'ICER di circa \$159.430/QALY.

	Rheos	BSC	Δ Trattamenti
Costi (\$)*	99.699	54.421	45.278
QALY	16,868	16,584	0,284
ICER	\$45.278/0,284QALY = \$159.430/QALY		

*\*Costi comprensivi dei trattamenti, della procedura chirurgica, del costo degli eventi avversi e della probabilità che si verifichino e dei farmaci*

Qualora non fosse stato possibile calcolare nuovamente il rapporto, comunque il valutare l'articolo alla luce del prezzo italiano, ci avrebbe quantomeno permesso di contestualizzare i risultati, mettendo chiaramente in luce quanto questi siano effettivamente meno favorevoli ad un'eventuale introduzione del device nella nostra realtà rispetto a quanto riportato nell'articolo.

## I) FONTI DI INFORMAZIONI UTILIZZATE

1. Bisognano J et al. [abstract 2751]. *Circulation* 2006, 114(18 Suppl):II575
2. Bollettino Epidemiologico Nazionale - Notiziario ISS - Vol. 15 - n. 9. 2002)
3. Calhoun D et al. *Hypertension* 2008, 51:1403–1419
4. Chobanian AV et al. *Hypertension* 2003 ;42 :1206-1252
5. Dahlof B. et al. *Lancet*. 2005;366:895–906.
6. de Leeuw PW et al. *Journal of Hypertension* 2006; 24(suppl 4):S300-S301
7. Illig KA, et al. *J Vasc Surg*, 2006;44:1213–18
8. Markus , et al. *Hypertension*, 2007 ;50 :825-828.
9. Sarada C. et al. *Current Hypertension Reports* 2009, 11:69–75
10. Schmidli J, et al. *Vascular*, 2007;15:63–9.
11. Tordoir JH, et al. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2007;33:414–21.
12. Young KC et al. *J Clin Hypertens* (Greenwich). 2009 Oct;11(10):555-63
13. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Journal of Hypertension* 2007; 25:1105-1187
14. [www.aiesweb.it](http://www.aiesweb.it)
15. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)
16. <http://www.pnlg.it/cms/files/documento%20confronto%20analitico%20ipertensione.pdf>
17. [http://www.pnlg.it/cms/files/LG\\_Toscana\\_ipertensione\\_2009.pdf](http://www.pnlg.it/cms/files/LG_Toscana_ipertensione_2009.pdf)
18. <http://www.informazionisuifarmaci.it/database/fcr/sids.nsf>
19. Pubmed, embase, cochrane
20. Contatti con il fornitore

Data di redazione: dicembre 2009

# Considerazioni

**Dati pubblicati  
su 38 pazienti,  
end-point  
surrogati**

**Evidenze  
cliniche non  
mature**

**Evidenze  
economiche  
difficilmente  
trasferibili nel  
nostro contesto**

**Trial in corso**



Compatibilmente con la natura di tecnologia emergente, le conoscenze sulla effettiva efficacia clinica e potenziale impatto sulla salute sono tuttora decisamente limitate.

# Considerazioni

- Le evidenze disponibili suggeriscono che l'innovazione è meglio della pratica corrente ?
- Vale la pena raccogliere ulteriori informazioni ?
- E' giusto attendere ulteriori informazioni ?
- Nella nostra Regione vi è l'expertise per questa tecnologia "immatura"?

**Rischio di non agire per eccesso di prudenza suggerito dalla razionalità**

**Rischio di agire per eccesso di audacia suggerito dalle aspettative**



# **Commissione Tecnica per il Repertorio Unico Regionale dei Dispositivi Medici**

**(C.T.R.D.M.)**

- **Acquisito parere dell'esperto clinico: l'impiego e lo sviluppo della nuova strategia terapeutica necessita dell'acquisizione di una specifica esperienza e richiede la coesistenza di una duplice "expertise" di tipo ipertensiologico di 3° livello e di tipo chirurgico, con la disponibilità di una Chirurgia Vascolare di alto profilo;**
- **Nel Centro afferiscono mensilmente circa 200 pazienti ipertesi, inviati dai Medici di Medicina Generale, dagli Ospedali del Triveneto e del resto del Paese. Il 10-15% circa di questi pazienti risulta resistente alla politerapia farmacologica con 3 o più farmaci; la metà di questi presentano già evidenze clinico-strumentali di danno a carico degli organi (cuore, rene, encefalo e arterie) "bersaglio" dell'ipertensione arteriosa, che li rende particolarmente soggetti a sviluppare a breve o medio termine le disastrose conseguenze cardio- e cerebro- vascolari dell'ipertensione non controllata.**

# **Commissione Tecnica per il Repertorio Unico Regionale dei Dispositivi Medici (C.T.R.D.M.)**

## **Considerati:**

- 1.i risultati preliminari degli studi (casistica limitata e con brevi follow-up), che sembrano comunque incoraggianti**
- 2.il costo elevato del DM**
- 3. la necessità di un'attenta selezione dei pazienti**

## **la CTRDM si sta così orientando:**

- 1. Non raccomandato nella ordinaria pratica clinica**
- 2. Utilizzo solamente in un ambito sperimentale (da definire il protocollo di studio)**
- 3. individuare un solo Centro di riferimento a livello Regionale per la terapia barocettoriale disponibile ad effettuare uno studio clinico non controllato su pazienti altamente selezionati**
- 4. Acquisizione del parere del Comitato Etico**
- 5. Fornitura gratuita del DM**
- 6. Rivalutazione da parte della CTRDM a seguito dei risultati ottenuti.**



***GRAZIE PER  
L'ATTENZIONE!***