

SCHEDA PRODOTTO

Con valutazione di efficacia clinica e di costo

Osservatorio SIFO Dispositivi Medici – Indirizzo web: www.osservatorioinnovazione.org

I dati riportati nella scheda sono proprietà del Laboratorio SIFO di Farmacoeconomia, Firenze

NOME COMMERCIALE	RX Acculink Stent
NOME GENERICO	Sistema di stent carotideo
PRODUTTORE	Abbott Vascular Solutions, Santa Clara, CA, USA
FORNITORE	Abbott Vascular Knoll Ravizza S.p.A., Milano
INDICAZIONE D'USO	Il sistema è indicato per il trattamento delle stenosi carotidee in pazienti che sono sia ad elevato rischio che a rischio standard se sottoposti ad endarterectomia.
INTERVENTO DI RIFERIMENTO	Endarterectomia carotidea (CEA)
DESCRIZIONE	<p>Il sistema di stent carotideo RX ACCULINK comprende: uno stent premontato ad auto espansione in lega di Nichel- Titanio ed un catetere di rilascio dello stent <i>rapid Exchange</i> (detto a rapido scambio). Il sistema RX si caratterizza per il fatto che il filo guida passa in un apposito lume solo nell'estremità prossimale del catetere, cosa che consente cambi rapidi di catetere con guide corte.</p> <p>Il catetere è composto da: una guaina retrattile che copre lo stent durante il rilascio, una punta radiopaca, un lume interno del filo guida, un'impugnatura con blocco di sicurezza e un'impugnatura retrattile. Il rilascio dello stent si effettua sbloccando il sistema e ritraendo la guaina mediante la trazione prossimale della guaina.</p>

MARCHIO CE	SI, 27 giugno 2007
CND	P0704020201 - STENT VASCOLARI PERIFERICI NUDI (BMS)
CLASSE DI APPARTENENZA	III
Fonte dei dati: Repertorio Dispositivi Medici del Ministero della Salute, salvo diversa indicazione.	
APPROVAZIONE FDA	<p>Il 30 agosto 2004 grazie ai risultati dello studio ArCHER,¹ RX Acculink ha ricevuto l'approvazione per il trattamento di pazienti, sintomatici e asintomatici, con stenosi carotidea considerati ad alto rischio se sottoposti ad endarterectomia.²</p> <p>Il 6 maggio 2011 grazie ai risultati dello studio CREST,³ l'FDA ha esteso l'indicazione di RX Acculink anche per i pazienti considerati a rischio standard se sottoposti ad endarterectomia.⁴</p>
PREZZO	<p>784 euro (IVA esclusa)</p> <p>Fonte: ESTAV-Centro, al 18 Gennaio 2012</p>
DRG	DRG 577 (Inserzione di stent carotideo). Tariffa regione Toscana = 2.540 euro ⁵

ABSTRACT DELLO STUDIO SELEZIONATO DALL'HORIZON SCANNING

Lancet Neurol. 2011 Jun;10(6):530-7. Epub 2011 May 5.

Influence of sex on outcomes of stenting versus endarterectomy: a subgroup analysis of the Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST).

Howard VJ, Lutsep HL, Mackey A, Demaerschalk BM, Sam AD 2nd, Gonzales NR, Sheffet AJ, Voeks JH, Meschia JF, Brott TG; CREST investigators.

BACKGROUND: In the randomised Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST), the primary endpoint did not differ between carotid artery stenting and carotid endarterectomy in patients with symptomatic and asymptomatic stenosis. A prespecified secondary aim was to examine differences by sex.

METHODS: Patients who were asymptomatic or had had a stroke or transient ischaemic attack within 180 days before random allocation were enrolled in CREST at 117 clinical centres in the USA and Canada. The primary outcome was the composite of stroke, myocardial infarction, or death during the periprocedural period or ipsilateral stroke within 4 years. We used standard survival methods including

Kaplan-Meier survival curves and sex-by-treatment interaction term to assess the relation between patient factors and risk of reaching the primary outcome. Analyses were by intention to treat. CREST is registered with ClinicalTrials.gov, NCT00004732.

FINDINGS: Between Dec 21, 2000, and July 18, 2008, 2502 patients were randomly assigned to carotid endarterectomy (n=1240) or carotid artery stenting (n=1262), 872 (34.9%) of whom were women. Rates of the primary endpoint for carotid artery stenting compared with carotid endarterectomy were 6.2% versus 6.8% in men (hazard ratio [HR] 0.99, 95% CI 0.66-1.46) and 8.9% versus 6.7% in women (1.35, 0.82-2.23). There was no significant interaction in the primary endpoint between sexes (interaction p=0.34). Periprocedural events occurred in 35 (4.3%) of 807 men assigned to carotid artery stenting compared with 40 (4.9%) of 823 assigned to carotid endarterectomy (HR 0.90, 95% CI 0.57-1.41) and 31 (6.8%) of 455 women assigned to carotid artery stenting compared with 16 (3.8%) of 417 assigned to carotid endarterectomy (1.84, 1.01-3.37; interaction p=0.064).

INTERPRETATION: Periprocedural risk of events seems to be higher in women who have carotid artery stenting than those who have carotid endarterectomy whereas there is little difference in men. Additional data are needed to confirm whether this differential risk should be taken into account in decisions for treatment of carotid disease in women.

FUNDING: National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Abbott Vascular Solutions (formerly Guidant).

ALTRI STUDI PUBBLICATI

La ricerca MedLine ha trovato un totale di 37 studi di cui 7⁶⁻¹² pertinenti alla valutazione del dispositivo RX Acculink per il trattamento delle stenosi carotidee (CAS). Oltre agli studi selezionati dalla ricerca MedLine, in tabella 1 sono riportati anche i risultati dello studio CREST.⁴

Ricerca PubMed del 17-01-2012, parole chiave utilizzate: carotid stenting AND acculink

PROFILO DI COSTO-EFFICACIA

Nessuno studio di costo-efficacia ha valutato la procedura CAS condotta con lo stent Acculink. Sono disponibili solo analisi economiche nelle quali la procedura CAS ha utilizzato diverse tipologie di stent carotidei.

Ricerca PubMed del 31-01-2012; parole chiave utilizzate: (carotid stenting acculink) AND (cost[titl] OR economic[titl])

REPORT DI HTA

Si segnala il report di HTA elaborato dall'Agenzia canadese per la valutazione di farmaci e dispositivi

	medici ¹³
PROPOSTA PER LA “GOVERNANCE” DEL PRODOTTO (vedi Appendice)	L'unico RCT che ha confrontato la procedura di stenting carotideo utilizzando l’RX Acculink con quella di endarterectomia è lo studio CREST, ⁴ i cui risultati hanno mostrato - per l’end-point composito primario – che non esiste nessuna differenza statisticamente significativa tra i due interventi terapeutici. I risultati che emergono dall’analisi di ogni singolo end-point mostrano un rischio maggiore di stroke per la procedura di stenting e un rischio maggiore di infarto del miocardio per la procedura di endarterectomia. Un aspetto che rimane da definire riguarda il confronto tra lo stent Acculink verso i vari altri stent carotidei usati nella procedura CAS.
DATA DI REDAZIONE E NOME DELL’ESTENSORE DELLA SCHEDA	31 Gennaio 2011 Dario Maratea
DATA DI REVISIONE E MOTIVO DELLA REVISIONE	

APPENDICE

Le proposte possono essere:

1. La presenza di dati di efficacia e/o di sicurezza delineano un profilo clinico negativo pertanto si suggerisce di non introdurre il prodotto nel prontuario.
2. L’assenza o la scarsità di informazioni cliniche non consentono la conduzione di una analisi economica.
3. L’equi-efficacia tra le due alternative terapeutiche permette la conduzione di un’analisi di minimizzazione dei costi.
4. Il beneficio incrementale del prodotto innovativo consente la conduzione di un’analisi di costo-efficacia.
5. Il costo elevato e la scarsa disponibilità di dati clinici suggeriscono la creazione di un registro finalizzato al rimborso con la metodologia del “payment by results”.

Tabella riassuntiva degli studi che hanno valutato RX Acculink.

Indicazione	Schema di trattamento (numero pazienti)	Comparator (numero pazienti)	End-point	Risultati	Autore (anno)
STUDIO CREST					
Trattamento di stenosi carotidee in pazienti sintomatici e asintomatici*	RX Acculink/Accunet §§ (1262)	Endarterectomia (1240)	<p>End-point composito primario (qualsiasi evento di stroke, o morte, o infarto del miocardio durante il periodo periprocedurale o qualsiasi evento di stroke ipsilaterale ad un follow-up di 4 anni)**</p> <ul style="list-style-type: none"> • qualsiasi evento di stroke • qualsiasi evento di stroke o morte • mortalità <p>End-point composito (stroke, o morte, o infarto del miocardio) periodo periprocedurale</p> <ul style="list-style-type: none"> • qualsiasi evento di stroke • eventi di infarto del miocardio • eventi di morte 	<p>7.2% e 6.8%, HR:1.11 [95%CI: 0.81-1.51, p=0.51]</p> <p>10.2% e 7.9% , HR 1.40 [95%CI:1.04-1.89 p=0.03]</p> <p>6.4% e 4.7%, HR 1.50 [95%CI: 1.05-2.15, p=0.03]</p> <p>11.3% e 12.6%, HR 1.12 [95%CI: 0.83-1.51, p=0.45]</p> <p>5.2% e 4.5%, HR 1.18 [95%CI: 0.82-1.68, p=0.38]</p> <p>4.1% e 2.3%, HR 1.79 [95%CI: 1.14-2.82. p=0.01]</p> <p>1.1% e 2.3%, HR 0.50 [95%CI: 0.26-0.94, p=0.03]</p> <p>0.7% e 0.3%, HR 2.25 [95%CI: 0.69-7.30, p=0.18]</p>	Brott TG et al (2011 ⁴)

STUDIO CAPTURE: registro richiesto dall'FDA a seguito dell'approvazione nel 2004					
Trattamento di pazienti, sintomatici e asintomatici, con stenosi carotidea e ad alto rischio se sottoposti ad endarterectomia	RX Acculink/Accunet §§ (3500)		<p>End-point composito primario (morte, o stroke, o infarto del miocardio) a 30 giorni dall'intervento)</p> <ul style="list-style-type: none"> • morte • infarto del miocardio • qualsiasi evento di stroke <p>End-point composito secondario (stroke morte) a 30 giorni end-point composito secondario (stroke maggiore o morte)</p>	<p>6.3% (95%CI:5.5%-7.1%)</p> <p>1.8% §</p> <p>0.9% §</p> <p>4.8% §</p> <p>5.7% §</p> <p>2.9% (95%CI:2.4%-3.5%)</p>	Gray WA et al (2007a ⁷); Gray WA et al 2007b ⁸)
STUDIO CAPTURE 2: seconda fase dello studio CAPTURE					
Trattamento di pazienti, sintomatici ed asintomatici, con stenosi carotide e ad alto rischio se sottoposti ad endarterectomia	RX Acculink/Accunet §§ (5297)		<p>End-point composito primario (morte, o stroke, o infarto del miocardio) a 30 giorni dall'intervento</p> <p>End-point composito secondario (morte o stroke) a 30 giorni dall'intervento</p>	<p>3.5% §</p> <p>3.3% §</p>	Gray WA et al (2011 ⁹); Matsumura et al (2010 ¹⁰)
STUDIO CAPTURE 2: analisi di sottogruppo					
Pazienti asintomatici con età = 80 anni	RX Acculink/Accunet §§ (3388)		<p>End-point composito primario (stroke, o morte o infarto del miocardio) a 30 giorni dall'intervento</p> <p>End-point composito secondario (morte o stroke) a 30 giorni dall'intervento)</p>	<p>2.9% §</p> <p>2.7% §</p>	Gray WA et al (2011 ⁹)

STUDIO CAPTURE 2: analisi di sottogruppo					
Pazienti sintomatici con età = 80 anni	RX Acculink/Accunet §§ (1166)		<p>Confronto tra i 1166 pazienti del sottogruppo con i restanti 4131 pazienti – età inferiore di 80 anni – sottogruppo dello studio CAPTURE 2</p> <p>End-point composito (morte o stroke o infarto miocardio)</p> <p>End-point composito (morte o stroke)</p> <p>Tutti gli stroke</p> <p>End-point composito (morte o stroke maggiore)</p> <p>Stroke maggiore</p> <p>Stroke minori</p>	<p>(4.5% versus 3.3%,p>0.05)</p> <p>(4.5% versus 3.0%,p<0.05)</p> <p>(3.8% versus 2.4%,p<0.05)</p> <p>(1.9% versus 1.3%,p>0.05)</p> <p>(1.2% versus 0.7%,p>0.05)</p> <p>(2.6% versus 1.7%,p>0.05)</p>	Chaturvedi S et al (2010 ¹¹)
Studio ARChER: sequel di 3 studi prospettici, multicentrici, non-randomizzati***					
Trattamento di pazienti, sintomatici e non asintomatici, con stenosi carotidea e ad alto rischio se sottoposti ad endarterectomia	<p>ARChER 1, sistema di rilascio "over-the wire" ACCULINK senza filtro protettivo (158)</p> <p>ARChER 2, sistema di rilascio "over-the wire" Acculink/Accunet §§ (278)</p> <p>ARChER 3, sistema RX (rapid Exchange) Acculink/Accunet §§ (145)</p>		<p>End-point composito primario (morte, o stroke, o infarto del miocardio) a 30 giorno dall'intervento, e stroke ipsolaterale (tra i giorni 31-365)</p> <ul style="list-style-type: none"> • morte • infarto del miocardio • tutti gli stroke • stroke ipsolaterale 	<p>9.6% di eventi (95%CI:7.2%-12.0%).</p> <p>2.1%(95%CI:1.1%3.6%)</p> <p>2.4%(95%CI:1.3%-4.0%)</p> <p>5.5%(95%CI:3.8%-7.7%)</p> <p>1.3%§</p>	Gray WA et al (2006 ¹)

Studio ARChER: altre analisi

a) Gli studi ARChER1 e ARChER2 hanno avuto anche l'obiettivo di dimostrare la non-inferiorità, per l'end-point primario, rispetto alla terapia di riferimento CEA (i risultati per la CEA sono stati analizzati su base bibliografica). Dal confronto indiretto emergono i seguenti risultati: CAS(9.6%) vs CEA(14.4%): $p < 0.001$. *(Per la procedura CAS i risultati sono stati prodotti utilizzando i dati dei tre studi ARChER, non confrontati i dati di ogni singolo studio verso la CEA).*

b) Riguardo invece l'equivalenza tra i dispositivi utilizzati nei 3 studi, le percentuali di eventi per l'end-point composito in ARChER1, ARChER2 e ARChER3, sono del 7.6%, 8.6% e 8.3%, rispettivamente. Tuttavia, questo dato non può essere utilizzato per provare l'equivalenza tra RX ACCULINK/ACCUNET e over-the wire Acculink/Accunet, poiché non confrontati in maniera diretta.

Altro studio

Trattamento di stenosi carotidee in pazienti, sintomatici e asintomatici, ad alto rischio se sottoposti ad endarterectomia	RX Acculink (232)		<p>Risultati immediati post-intervento</p> <p>Risultati a 30 giorni di follow-up post-intervento</p> <p>Risultati a 30 mesi di follow-up post-intervento</p>	<p>La procedura è riuscita con successo in 231 pazienti; durante la procedura 11 pazienti hanno manifestato bradicardia e in due pazienti si sono verificati eventi di stroke maggiore.</p> <p>Due pazienti hanno avuto un evento di stroke, 3 pazienti un attacco ischemico transitorio (TIA) non fatale, 7 pazienti un infarto del miocardio.</p> <p>4 pazienti sono morti</p>	Saratzis et al (2007 ¹²)
--	-------------------	--	--	--	--------------------------------------

*Inizialmente (anni 2000-2005) nello studio sono stati inclusi pazienti sintomatici con stenosi carotidea = 50% rilevata mediante angiografia o = 70% rilevata mediante ultrasuoni; dal 2005-2008 sono stati inclusi anche pazienti asintomatici con stenosi carotidea = 60% rilevata mediante angiografia o = 70% rilevata mediante ultrasuoni. I risultati si riferiscono alla casistica totale di pazienti.

**i risultati del trial sono stati pubblicati considerando una mediana di follow-up di 2.5 anni.

***Le tre fasi dello studio ARChER sono state condotte in parallelo allo sviluppo del device e all'introduzione dei sistemi di protezione per la fuoriuscita di emboli.

§ intervallo di confidenza e significatività statistica non riportati.

§§ filtro di sicurezza per la fuoriuscita di emboli (ACCUNET).

BIBLIOGRAFIA

1. Gray WA, Hopkins LN, Yadav S, Davis T, Wholey M et al. Protected carotid stenting in high-surgical-risk patients: the ARCHeR results. *J Vasc Surg.* 2006 Aug;44(2):258-68.
2. FDA, sito web:
<http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/Recently-ApprovedDevices/ucm080874.htm>
3. Howard VJ, Lutsep HL, Mackey A, Demaerschalk BM, Sam AD 2nd et al. Influence of sex on outcomes of stenting versus endarterectomy: a subgroup analysis of the Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST). *Lancet Neurol.* 2011 Jun;10(6):530-7. Epub 2011 May 5.
4. Food and Drug Administration (FDA), sito web:
<http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/Recently-ApprovedDevices/ucm255200.htm>
5. Sistemi tariffari e ricoveri, Age.NA.S. 2009, sito web:
http://www.agenas.it/monitoraggio_costi_tariffe/2009_SistemiTariffariRicoveri.pdf
6. Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G, Roubin GS, Clark WM et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2010 Jul 1;363(1):11-23. Epub 2010 May 26. Erratum in: *N Engl J Med.* 2010 Jul 29;363(5):498. *N Engl J Med.* 2010 Jul 8;363(2):198.
7. Gray WA, Yadav JS, Verta P, Scicli A, Fairman R et al. The CAPTURE registry: results of carotid stenting with embolic protection in the post approval setting. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007 Feb 15;69(3):341-8.
8. Gray WA, Yadav JS, Verta P, Scicli A, Fairman R et al. The CAPTURE registry: predictors of outcomes in carotid artery stenting with embolic protection for high surgical risk patients in the early post-approval setting. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007 Dec 1;70(7):1025-33.
9. Gray WA, Rosenfield KA, Jaff MR, Chaturvedi S, Peng L et al. Influence of site and operator characteristics on carotid artery stent outcomes: analysis of the CAPTURE 2 (Carotid ACCULINK/ACCUNET Post Approval Trial to Uncover Rare Events) clinical study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011 Feb;4(2):235-46.
10. Matsumura JS, Gray W, Chaturvedi S, Gao X, Cheng J, Verta P; CAPTURE 2 Investigators and Executive Committee. CAPTURE 2 risk-adjusted stroke outcome benchmarks for carotid artery stenting with distal embolic protection. *J Vasc Surg.* 2010 Sep;52(3):576-83, 583.e1-583.e2.
11. Chaturvedi S, Matsumura JS, Gray W, Xu C, Verta P et al. Carotid artery stenting in octogenarians: periprocedural stroke risk predictor analysis from the multicenter Carotid ACCULINK/ACCUNET Post Approval Trial to Uncover Rare Events (CAPTURE 2) clinical trial. *Stroke.* 2010 Apr;41(4):757-64. Epub 2010 Feb 25.
12. Saratzis N, Saratzis A, Melas N, Lioupis A, Lykopoulos D et al. Carotid artery stent placement with embolic protection: single-center experience. *J Vasc Interv Radiol.* 2007 Mar;18(3):337-42.
13. CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, sito web:
http://cadth.ca/media/pdf/L0130_CAS_vs._Endarterectomy_final.pdf

Disclaimer

La SIFO, Società Italiana di Farmaco Ospedaliera, si propone di pubblicare sul sito del Laboratorio SIFO di Farmacoeconomia informazioni precise ed aggiornate su farmaci e dispositivi medici, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione.

In particolare, SIFO precisa che le risposte fornite ai quesiti terapeutici fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti non garantisce la esaustività. Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura.

La SIFO, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel sito Osservatorio Innovazione e le raccomandazioni d'uso hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia.

IL SITO INTERNET DI SIFO E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI. Quindi, SIFO declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso.

Né SIFO, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIFO possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto.