

## SCHEDA PRODOTTO

### Con valutazione di efficacia clinica e di costo

Osservatorio SIFO Dispositivi Medici – Indirizzo web: [www.osservatorioinnovazione.org](http://www.osservatorioinnovazione.org)

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

NOME COMMERCIALE	WATCHMAN
NOME GENERICO	Dispositivo per l'occlusione dell'appendice atriale sinistra
PRODUTTORE	Atritech
FORNITORE	Boston Scientific S.p.A.
INDICAZIONE D'USO	Prevenzione dello stroke ischemico e del tromboembolismo sistemico a seguito dell'occlusione dell'appendice atriale sinistra in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare.
INTERVENTO DI RIFERIMENTO	<ul style="list-style-type: none"><li>- Terapia farmacologica con warfarin, aspirina e aspirina+clopidogrel.</li><li>- Procedure chirurgiche per la chiusura/legatura dell'appendice atriale sinistra in pazienti per i quali è controindicata la terapia con warfarin.</li></ul>
DESCRIZIONE	Dispositivo ad espansione automatica, con intelaiatura in nitinolo e siti di ancoraggio, ricoperto da un tessuto permeabile in poliestere. Il dispositivo viene inserito tramite via percutanea, con l'ausilio di un catetere. Il dispositivo agisce impedendo la fuoriuscita di coaguli di sangue dall'appendice atriale sinistra.
MARCHIO CE	SI – CE 82311, 2005 (in commercio dal 2009)
CLASSE DI APPARTENENZA	III
CND	P07040302 - PROTESI INTERATRIALI
Fonte dei dati: Repertorio Dispositivi Medici del Ministero della Salute, salvo diversa indicazione.	
APPROVAZIONE FDA	Approvazione condizionata <sup>1</sup> che prevede l'obbligo

	<p>della ditta a:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- costituire un registro di almeno 2000 nuovi pazienti da seguire per due anni per valutare i dati di esito su lungo termine;</li> <li>- proseguire il monitoraggio dei pazienti arruolati nello studio randomizzato PROTECT AF (vedi studio selezionato con l'HS) per la durata di 5 anni;</li> <li>- variare l'indicazione d'uso del prodotto in "inteso come trattamento non-inferiore al trattamento a lungo termine con warfarin...".</li> </ul> <p>Boston Scientific ha avviato un studio controllato randomizzato (studio PREVAIL) con disegno analogo a quello dello studio PROTECT AF i cui risultati saranno utilizzati per la richiesta di approvazione all'FDA.</p> <p>(fonte: comunicazione Boston Scientific).</p>
PREZZO	<p>5.000 Euro circa</p> <p>(fonte: produttore, Marzo 2011).</p>
DRG	<p>DRG 518 (Interventi sul sistema cardiovascolare per via percutanea senza inserzione di stent nell'arteria coronarica senza IMA) e DRG 555 (Interventi sul sistema cardiovascolare per via percutanea con diagnosi cardiovascolare maggiore). Tariffa unica convenzionale (TUC) = 5.592,57 Euro e 9.089,12 Euro, rispettivamente. <sup>2</sup></p>
<p>ABSTRACT DELLO STUDIO SELEZIONATO DALL'HORIZON SCANNING (HS)</p> <p><i>Nessuno studio clinico relativo alla valutazione del dispositivo Watchman è stato selezionato con l'HS. Tuttavia si ritiene opportuno presentare una valutazione di questo prodotto sulla base dell'articolo di Holmes et al. 2009 del quale è di seguito riportato l'abstract.</i></p> <p><i>Lancet. 2009 Aug 15;374(9689):534-42.</i></p>	

**Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial.**

Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Mullin CM, Sick P; PROTECT AF Investigators.

**BACKGROUND:** In patients with non-valvular atrial fibrillation, embolic stroke is thought to be associated with left atrial appendage (LAA) thrombi. We assessed the efficacy and safety of percutaneous closure of the LAA for prevention of stroke compared with warfarin treatment in patients with atrial fibrillation.

**METHODS:** Adult patients with non-valvular atrial fibrillation were eligible for inclusion in this multicentre, randomised non-inferiority trial if they had at least one of the following: previous stroke or transient ischaemic attack, congestive heart failure, diabetes, hypertension, or were 75 years or older. 707 eligible patients were randomly assigned in a 2:1 ratio by computer-generated randomisation sequence to percutaneous closure of the LAA and subsequent discontinuation of warfarin (intervention; n=463) or to warfarin treatment with a target international normalised ratio between 2.0 and 3.0 (control; n=244). Efficacy was assessed by a primary composite endpoint of stroke, cardiovascular death, and systemic embolism. We selected a one-sided probability criterion of non-inferiority for the intervention of at least 97.5%, by use of a two-fold non-inferiority margin. Serious adverse events that constituted the primary endpoint for safety included major bleeding, pericardial effusion, and device embolisation. Analysis was by intention to treat.

**FINDINGS:** At 1065 patient-years of follow-up, the primary efficacy event rate was 3.0 per 100 patient-years (95% credible interval [CrI] 1.9-4.5) in the intervention group and 4.9 per 100 patient-years (2.8-7.1) in the control group (rate ratio [RR] 0.62, 95% CrI 0.35-1.25). The probability of non-inferiority of the intervention was more than 99.9%. Primary safety events were more frequent in the intervention group than in the control group (7.4 per 100 patient-years, 95% CrI 5.5-9.7, vs 4.4 per 100 patient-years, 95% CrI 2.5-6.7; RR 1.69, 1.01-3.19).

**INTERPRETATION:** The efficacy of percutaneous closure of the LAA with this device was non-inferior to that of warfarin therapy. Although there was a higher rate of adverse safety events in the intervention group than in the control group, events in the intervention group were mainly a result of periprocedural complications. Closure of the LAA might provide an alternative strategy to chronic warfarin therapy for stroke prophylaxis in patients with non-valvular atrial fibrillation.

**FUNDING:** Atritech.

**ALTRI STUDI PUBBLICATI**

La ricerca Medline ha selezionato 10 studi, 3 dei quali hanno valutato il dispositivo Watchman.<sup>3-5</sup>

Lo studio di Holmes et al.<sup>3</sup> (vedi abstract sopra riportato), sponsorizzato da Atritech, è uno studio

randomizzato che ha confrontato l'impianto di Watchman (seguito da warfarin, clopidogrel e aspirina) verso warfarin. I risultati dello studio – ad un follow-up medio di 18 mesi - hanno riportato per l'end-point primario di efficacia (stroke, morte cardiovascolare, embolismo sistemico) la non-inferiorità del Watchman rispetto alla terapia con warfarin. Riguardo invece l'end-point primario di sicurezza (sanguinamenti intracranici, sanguinamenti gastrointestinali, effusione pericardica, embolizzazione del dispositivo e stroke) Watchman ha dimostrato di essere significativamente meno sicuro rispetto alla terapia farmacologica.

Lo studio di Sick et al 2007<sup>4</sup> ha valutato Watchman in 75 pazienti, 16 dei quali furono impiantati con il dispositivo di prima generazione e 59 furono invece trattati con quello di seconda generazione. Quest'ultimo modello, rispetto al precedente, dovrebbe consentire un impianto più facile nonché ridurre la formazione degli emboli. Queste differenze non sono state tuttavia documentate da studi di confronto.

Relativamente ai risultati:

- il successo dell'impianto si è verificato nell'88% dei pazienti;
- la chiusura dell'appendice sinistra, a 45 giorni post-intervento, si è verificata nel 93% dei pazienti;
- a 6 mesi di follow-up, il 91,7% dei pazienti ha interrotto la terapia con warfarin;
- nessun paziente è andato incontro a stroke o embolia polmonare a 24 mesi di follow-up.

Nello studio di Reddy et al. 2011<sup>5</sup> sono stati confrontati due gruppi di pazienti impiantati con

	<p>Watchman, ossia quelli dello studio PROTECT-AF (n= 542) verso quelli arruolati nel registro “CAP” (Continued Access Protocol) dall’agosto 2008 all’aprile 2010 (n=460). Per l’end-point composito di sicurezza, valutato a 7 giorni dalla procedura e che includeva sanguinamenti, effusioni del pericardio, stroke ed embolizzazioni, il confronto ha riportato una percentuale di incidenza del 3,7% nei pazienti arruolati nel registro CAP verso il 7,7% nei pazienti dello studio PROTECT-AF (p=0.007), sebbene i due gruppi di pazienti erano significativamente diversi riguardo il CHADS<sub>2</sub> score e l’età. La percentuale di successo dell’impianto è stata del 91.3% e del 95% (p=0.03) nel gruppo CAP e nello studio PROTECT-AF, rispettivamente.</p> <p>Ricerca MEDLINE, 02 Febbraio 2012, parole chiave: (left atrial appendage closure); limiti: clinical trial, english.</p>
<p>PROFILO DI COSTO-EFFICACIA</p>	<p>La ricerca MedLine ha trovato 2 studi, nessuno dei quali pertinenti la valutazione di costo-efficacia del dispositivo Watchman.</p> <p>Ricerca MEDLINE, 02 Febbraio 2012, parole chiave: (left atrial appendage AND (cost[titl] OR economic[titl]))</p>
<p>REPORT DI HTA</p>	<p>Si segnalano tre report pubblicati dalle seguenti Agenzie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ North East Treatment Advisory Group<sup>6</sup></li> <li>▪ NICE<sup>7</sup></li> <li>▪ CADTH<sup>8</sup></li> </ul>
<p>PROPOSTA PER LA “GOVERNANCE” DEL PRODOTTO (vedi Appendice)</p>	<p>Rispetto alle terapie di riferimento, Watchman è stato valutato solo verso la terapia con warfarin in uno studio controllato randomizzato<sup>3</sup> i cui risultati hanno mostrato che l’intervento con Watchman è equi-efficace alla terapia con warfarin, ma è significativamente peggiore riguardo il profilo di sicurezza.</p> <p>Watchman è stato valutato anche in due studi</p>

osservazionali<sup>4,5</sup> non finalizzati tuttavia al confronto verso altri interventi terapeutici.

In sintesi, relativamente al profilo clinico, solo ulteriori studi randomizzati, con lungo periodo di follow-up, potranno consentire di definire il “place in therapy” di questo dispositivo.

Tuttavia, in attesa di ulteriori dati clinici, è stata calcolata una stima di prezzo basata sull'utilizzo della metodologia dell'analisi di costo-efficacia. L'end-point utilizzato per la valutazione del beneficio clinico è la percentuale di stroke per ogni causa a 2 anni. Lo studio PROTECT-AF<sup>3</sup> riporta una percentuale di evento del 4,5% e del 5,7% (differenza statisticamente non significativa), per il gruppo dei pazienti trattati con il Watchman e per il gruppo dei pazienti che riceve il trattamento farmacologico, rispettivamente (dato estrapolato dalla curva di Kaplan-Meier, fig 2, pannello C del trial PROTECT-AF). Il beneficio incrementale (1,2% stroke evitati) derivante dalla procedura innovativa è convertito in un controvalore economico riconoscendo ad ogni stroke evitato il costo lifetime dello stroke.

Utilizzando quindi il valore di 50,000 sterline per il costo del trattamento di uno stroke come stimato da Horsely<sup>6</sup> si ottiene un controvalore economico di 600 sterline corrispondente a 726 Euro. Aggiungendo poi a questo valore il costo della terapia con warfarin che comprende sia il costo per il monitoraggio (2.847 Euro<sup>9</sup>) sia quello del trattamento farmacologico (24 Euro per 2 anni stimato con i prezzi ESTAV Centro del warfarin) si stima per il dispositivo Watchman un prezzo costo-efficace di 3.597 Euro.

Il calcolo eseguito è il seguente:

	<p>(50,000 sterline x 1.2)/100 = \$ 600 = 726 Euro + costo warfarin (2.847 + 24 Euro) = 3.597 Euro (value based pricing, VBP).</p> <p>Sulla base di questa stima, si può concludere che Watchman non ha un profilo economico favorevole in quanto il suo prezzo reale (5.000 Euro) è superiore a quello costo-efficace (3.597 Euro).</p>
DATA DI REDAZIONE E NOME DELL'ESTENSORE DELLA SCHEDA	Aprile 2011, Dario Maratea
DATA DI REVISIONE E MOTIVO DELLA REVISIONE	Aprile 2012. La scheda-prodotto è stata revisionata dietro richiesta di chiarimenti da parte della ditta Boston Scientific.

## 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".

## BIBLIOGRAFIA

1. Food and drug administration (FDA), indirizzo web: <http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/MedicalDevices/MedicalDevicesAdvisoryCommittee/CirculatorySystemDevicesPanel/ucm152596.htm>. Accessed on 25/10/2010.
2. Compensazione interregionale della mobilità sanitaria, Testo unico. Conferenza delle Regioni e delle Province autonome. 11/57/CR08/C7. Indirizzo web: [http://www.regioni.it/it/show-doc\\_approvato\\_-\\_mobilit\\_sanitaria\\_compensazione\\_interregionale\\_testo\\_unico\\_2010/news.php?id=104766](http://www.regioni.it/it/show-doc_approvato_-_mobilit_sanitaria_compensazione_interregionale_testo_unico_2010/news.php?id=104766)
3. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. Lancet. 2009 Aug 15;374(9689):534-42. Erratum in: Lancet. 2009 Nov 7;374(9701):1596.
4. Sick PB, Schuler G, Hauptmann KE, Grube E, Yakubov S, Turi ZG, Mishkel G, Almany S, Holmes DR. Initial worldwide experience with the WATCHMAN left atrial appendage system for stroke prevention in atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2007;49:1490-5

5. Reddy VY, Holmes D, Doshi SK, Neuzil P, Kar S. Safety of Percutaneous Left Atrial Appendage Closure: Results From the Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients With AF (PROTECT AF) Clinical Trial and the Continued Access Registry. *Circulation*. 2011 Feb 1;123(4):417-24. Epub 2011 Jan 17
6. Horsley W. Left atrial appendage occlusion with the Watchman device for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. North East Treatment Advisory Group, NHS, July 2010, sito web: <http://www.netag.nhs.uk/files/appraisal-reports/NETAG%20appraisal%20report%20-%20Watchman%20device%20-July%202010.pdf>
7. National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE), sito web: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11216/49407/49407.pdf>
8. CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, sito web: [http://www.cadth.ca/media/pdf/10222\\_left\\_atrial\\_appendage\\_occlusion\\_economic\\_recommendations\\_htis-2.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/10222_left_atrial_appendage_occlusion_economic_recommendations_htis-2.pdf)
9. Björholt I, Andersson S, Nilsson GH, Krakau I. The cost of monitoring warfarin in patients with chronic atrial fibrillation in primary care in Sweden. *BMC Fam Pract*. 2007 Feb 26;8:6.

#### **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 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.