

**Linee di indirizzo regionali sull'uso dei pacemaker leadless**

(Documento licenziato dalla Commissione Tecnica Regionale dei Dispositivi Medici nella seduta del 10 ottobre 2017 ex DGR n.206 del 28.02.2017)

Premessa

I pacemaker (PM) leadless sono dispositivi intracardiaci per la stimolazione miocardica di dimensioni estremamente ridotte e senza necessità di connessioni al muscolo cardiaco mediante elettrocateri. In un unico elemento sono contenuti i circuiti elettronici, la batteria e il polo di stimolazione. Vengono posizionati direttamente nel ventricolo destro e permettono solo una stimolazione mono-camerale. Il dispositivo viene impiantato per via transvenosa (femorale), tramite un introduttore lungo orientabile, e viene fissato direttamente al tessuto cardiaco.^{i, ii}

A differenza dei PM convenzionali, i PM leadless non richiedono il posizionamento di un generatore di impulsi in una tasca sottocutanea ricavata sulla parete toracica e non richiedono l'utilizzo di uno o più elettrocateri transvenosi per la trasmissione degli impulsi dal generatore al cuore. Il beneficio atteso è quello di evitare le possibili complicanze associate a questi due componenti del pacemaker tradizionale (per es. ematomi e infezioni della tasca, ostruzione venosa, infezione o rotture dell'elettrocateri). Ulteriori vantaggi riguardano la riduzione dei tempi di procedura e la riduzione della degenza ospedaliera.ⁱⁱⁱ

Attualmente sono presenti sul mercato due PM leadless: il dispositivo Nanostim (St. Jude Medical) e il dispositivo Micra TPS (Medtronic). Si fa presente però che, pur essendo sul mercato, attualmente il dispositivo Nanostim può essere utilizzato esclusivamente all'interno dello studio clinico "The LEADLESS Observational Study" (Codice ClinicalTrials.gov: NCT02051972).

Esistono alcune differenze tra i due sistemi come ad esempio il meccanismo di fissaggio all'interno del ventricolo destro e la dimensione del catetere di introduzione. Inoltre il dispositivo Micra non è espantabile e quindi, al raggiungimento del momento consigliato per la sostituzione, sarà necessario impiantare un nuovo dispositivo nel paziente abbandonando nel ventricolo il precedente. Al contrario, il dispositivo Nanostim teoricamente può essere recuperato con un apposito catetere da recupero e sostituito. Si sottolinea però che al momento attuale solo Micra TPS ha l'approvazione FDA.

Rispetto ad un pacemaker monocamerale convenzionale, il cui costo è di circa 1.000-1.400 euro (costi standard), il PM leadless ha un costo corrispondente a 7.500 euro per quanto riguarda il dispositivo Micra e 11.500 euro per il dispositivo Nanostim¹.

I consumi regionali di PM leadless per il 2016 corrispondono a 12 dispositivi Micra TPS, 5 utilizzati dall'Azienda Ospedaliera di Padova e 7 utilizzati dall'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona. In Italia risultano essere stati utilizzati 320 dispositivi Micra TPS nel 2016. Per quanto riguarda il primo semestre 2017, in Veneto risultano essere stati utilizzati 20 Micra TPS, mentre in Italia 246¹.

Alcune delle principali caratteristiche tecniche dei due sistemi, reperite da IFU e/o riferite dalle ditte produttrici, sono riportate in Appendice 1 (Tab. 1) consultabile sul sito <http://www.cruf.veneto.it/>, alla sezione Documenti/ PDA e linee di indirizzo dei dispositivi medici; per maggiori informazioni si invita a consultare le IFU per esteso e le schede tecniche dei dispositivi.

Obiettivo

¹ Fonte: dichiarazione della ditta.

L'obiettivo del presente documento è l'elaborazione di raccomandazioni per l'uso appropriato e razionale dei pacemaker (PM) leadless al fine di un'introduzione controllata della tecnologia nella Regione del Veneto, che prendano in esame sia le evidenze scientifiche disponibili sia il costo delle procedure, identificando i criteri di selezione dei pazienti e i requisiti dei centri impiantatori.

Qualora siano disponibili evidenze di letteratura, le raccomandazioni espresse dal gruppo di lavoro sono state qualificate con un certo grado di Livello di prova e Forza della raccomandazione, espressi rispettivamente in numeri romani (da I a VI) e in lettere (da A e E) secondo il sistema di grading adottato dal Piano Nazionale Linee Guida (Tabella 1).

Tabella 1. Livelli di prova e Forza delle raccomandazioni

LIVELLI DI PROVA	
Prove di tipo	
I	Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati.
II	Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato.
III	Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi.
IV	Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi.
V	Prove ottenute da studi di casistica («serie di casi») senza gruppo di controllo.
VI	Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o consensus conference, o basata su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida.
FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI	
A	L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II.
B	Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.
C	Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.
D	L'esecuzione della procedura non è raccomandata.
E	Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura.

Quesito 1. PM leadless: quali sono i criteri di selezione dei pazienti?

Raccomandazioni

L'utilizzo di pacemaker leadless è riservato a pazienti candidati a impianto di pacemaker monocamerale permanente secondo linee-guida con stimolazione ventricolare destra con età maggiore o uguale a 18 anni e che soddisfino almeno uno dei seguenti criteri:

1. pazienti con accessi venosi superiori (vene cefalica dx o sx, ascellare o succlavia sx o dx) impraticabili o compromessi ovvero inutilizzabili (occlusione trombotica, stenosi di varia natura, stenosi da cateteri abbandonati);
2. pazienti con malformazioni congenite o stati post-chirurgici di cardiopatie congenite che non permettono l'accesso al ventricolo dx dalla vena cava superiore (o che lo rendono molto difficile o non

adeguato);

3. pazienti con infezione del dispositivo che necessitano di estrazione dei cateteri e successivo reimpianto di pacemaker monocamerale, che presentano fattori di rischio o comorbidità tali da rendere l'impianto contro laterale ad alto rischio di reinfezione.

Livello della prova: VI

Forza della raccomandazione: B

Commento

Il dispositivo Micra TPS è stato valutato in uno studio clinico prospettico non randomizzato a singolo braccio multicentrico, tutt'ora in corso (MICRA TPS, NCT02004873)ⁱⁱⁱ, disegnato per ottenere l'approvazione FDA. Il dispositivo Nanostim è stato valutato in 2 studi clinici prospettici non randomizzati a singolo braccio multicentrici: inizialmente all'interno del LEADLESS I^{iv} (che ha incluso 33 pazienti e valutato efficacia e sicurezza a 90 giorni dall'impianto) e successivamente nello studio LEADLESS II^v.

Gli unici outcome di efficacia analizzati si riferiscono alle performance tecniche del PM (es soglie di stimolazione e sensing), mentre in termini di sicurezza viene valutata la libertà da complicanze maggiori o eventi avversi gravi dovuti al dispositivo o alla procedura. Entrambi gli outcome sono stati valutati rispetto a obiettivi di performance prefissati e basati su dati storici. Inoltre, solo per il dispositivo Micra è stata effettuata anche un'analisi post-hoc in cui l'incidenza di complicanze maggiori è stata confrontata con quella di una coorte storica di 2667 pazienti portatori di PM tradizionale, derivata da 6 precedenti studi.

Con entrambi i dispositivi sono stati raggiunti gli obiettivi prefissati di performance a 6 mesi, sia in termini di efficacia che di sicurezza. Si sottolinea che per il dispositivo Micra è stato raggiunto l'obiettivo prefissato di sicurezza anche a 12 mesi^{vi}.

Nel caso di Micra è stato registrato un tasso di complicanze maggiori a 6 mesi pari al 4%, mentre nel caso di Nanostim pari al 6.5%. Nel confronto dei dati relativi a Micra con la coorte storica di pazienti portatori di PM tradizionale, i pazienti che hanno ricevuto Micra sono andati incontro ad un numero significativamente inferiore di complicanze maggiori rispetto ai soggetti del gruppo di controllo (4% vs 7.4%, HR 0.49; IC 95% 0.33-0.75; p=0.001)ⁱⁱⁱ. Tra le complicanze maggiori si sottolinea che il tasso di infezioni al sito di impianto è stato di 0/725 nel gruppo Micra vs 7/2667 (0.22%) nel gruppo di controllo storico, il tasso di altre infezioni rispettivamente di 0/725 vs 2/2667 (0.07%). L'unica complicanza maggiore in cui è presente una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi è la dislocazione del dispositivo (0/725 per Micra vs 42/2667 (1.57%) nel gruppo di controllo. Per la descrizione più dettagliata dei risultati degli studi si rimanda all'Appendice 1 (Tab. 2) consultabile sul sito <http://www.cruf.veneto.it/>, alla sezione Documenti/PDTA e linee di indirizzo dei dispositivi medici.

Nonostante il tentativo di confronto dei risultati con degli obiettivi prefissati di performance e, nel caso del dispositivo Micra, con un gruppo di controllo storico in un'analisi a posteriori, i limiti degli studi rimangono l'assenza di un gruppo di controllo randomizzato e quindi l'assenza di un confronto diretto del beneficio dei PM leadless rispetto ai PM convenzionali monocamerale (terapia standard). Inoltre il follow-up è limitato ad 1 anno². Pertanto non è possibile trarre conclusioni in termini di sicurezza a medio e lungo termine relativamente a questi prodotti.

Si sottolinea che è in corso uno studio osservazionale prospettico a singolo braccio multicentrico disegnato per valutare ulteriormente l'efficacia e la sicurezza di Micra nella "real-world practice", che prevede l'inclusione di circa 1830 pazienti destinati all'impianto di Micra valutati per almeno 9 anni. L'analisi ad interim dello studio disponibile al momento complessivamente sembra confermare i dati di sicurezza ottenuti con lo studio sperimentale, anche se si sottolinea che i dati ottenuti derivano da una valutazione a 30 giorni dall'impianto^{vii}.

² Per il dispositivo Micra sono disponibili i dati di sicurezza su un campione ampio di pazienti anche a 12 mesi di follow-up, che sostanzialmente confermano i dati di sicurezza rilevati a 6 mesi, riportando 4 ulteriori eventi maggiori rispetto alla precedente analisi. I dati di follow-up a 12 mesi del PM Nanostim derivano invece dalla valutazione retrospettiva di 31 dei 33 pazienti della coorte dello studio LEADLESS I.

Si riporta inoltre che il più recente report di HTA reperito (Austria, Ludwig Boltzmann Institute, 2016), che valuta efficacia e sicurezza di entrambi i PM leadless, non raccomanda per il momento l'utilizzo di questi dispositivi date le evidenze non sufficienti a provare che questi nuovi dispositivi sono ugualmente efficienti, ma più sicuri dei PM tradizionaliⁱⁱ.

In conclusione, i pacemaker leadless sono dispositivi potenzialmente destinati ad essere utilizzati come alternativa al pacemaker monocamerale tradizionale a stimolazione ventricolare destra. La popolazione target consiste quindi nei pazienti per i quali è indicata da linee guida tale modalità di stimolazione.

Sulla base dei limitati dati clinici disponibili, soprattutto relativamente all'assenza di dati di follow-up a medio e lungo termine, il GdL concorda di limitare l'uso di PM leadless a categorie di pazienti attentamente selezionate. Gli studi analizzati non aiutano a definire i criteri di selezione dei pazienti, nonostante nello studio Micra TPS venga riportato che nel 6.2% dei pazienti il rationale per la scelta del sistema leadless sono state condizioni che precludevano l'impianto di un catetere transvenoso, come per esempio un accesso compromesso, la necessità di preservare la vena per l'emodialisi, trombosi, storia di infezione o il bisogno di un catetere venoso a dimora.

Secondo l'opinione del GdL, le tre condizioni definite nelle raccomandazioni identificano i pazienti particolarmente adatti a questi dispositivi in quanto difficilmente candidabili ad impianto di PM convenzionale o in cui l'inserimento del catetere transvenoso previsto nell'impianto di un PM convenzionale è precluso.

Quesito 2. PM leadless: quali sono i requisiti dei centri impiantatori?

Raccomandazioni

L'impianto di pacemaker leadless può essere eseguito presso centri regionali che soddisfino tutti i seguenti criteri:

- esperienza in procedure di ablazioni di fibrillazione atriale con sistemi di crioablazione e/o con sistemi di mappaggio elettroanatomico e/o di ablazioni di aritmie ventricolari a destra e a sinistra con sistemi di mappaggio elettroanatomici con utilizzo di introduttori lunghi e di ampio frenchaggio (almeno 60/anno);
- alto flusso di impiantistica tradizionale (almeno 250 impianti/anno di PM/ICD);
- presenza in sede di cardiocirurgia;
- formazione attraverso un percorso dedicato da parte della ditta produttrice.

Le raccomandazioni definite costituiscono un'introduzione controllata per due anni del PM leadless nella Regione del Veneto, prevedendo una relazione dettagliata sull'utilizzo e sugli esiti del trattamento.

Commento

Non è stato reperito alcun documento che definisca con precisione i requisiti di un centro abilitato all'impianto di PM leadless. Esistono tuttavia documenti che riportano alcune considerazioni in merito.

Tutti i documenti reperiti riportano che i PM leadless vengono utilizzati nel medesimo contesto dei PM convenzionali, cioè in sala di elettrofisiologia-elettrostimolazione o in sala operatoria; anche il personale coinvolto e richiesto per l'impianto è il medesimo, ma con la necessità di adeguata formazione.^{i,ii,viii}

Solo un report (MHRA - marzo 2017) riporta che dovrebbero essere presenti in aggiunta mezzi per la rianimazione compreso defibrillatore, personale medico formato con accesso all'ecocardiografia e all'attrezzatura per pericardiocentesi^{x,ix}. Riporta infine la necessità di impiantare i PM leadless in centri con la cardiocirurgia in sede, finché non sono disponibili dati più consolidati di sicurezza^x.

Sulla base di questi documenti e sulla base della propria esperienza il gruppo di lavoro ha formulato le raccomandazioni sopra elencate.

La limitazione alle indicazioni definite per la selezione dei pazienti candidabili, dovuta alla scarsa letteratura esistente al momento, e la necessità di mantenere in ogni centro impiantatore una casistica adeguata per garantire un conseguente livello di esperienza adeguato, suggeriscono che tale attività sia concentrata in un limitato numero di centri impiantatori.

In particolare il gruppo di lavoro ritiene che l'esperienza maturata nell'esecuzione di procedure transcateretere percutanee che prevedono l'utilizzo di introduttori lunghi e ad ampio frenchaggio (es. ablazioni di fibrillazione atriale che richiedono l'accesso in atrio sinistro o di tachicardie ventricolari eseguite con

sistemi di mappaggio elettroanatomico e/o l'utilizzo di sistemi per crioablazione) sia necessaria per assicurare la buona riuscita dell'intervento.

Inoltre ritiene sia necessaria un'adeguata casistica storica e la conseguente esperienza maturata nell'impianto di sistemi tradizionali.

Pur non richiedendo di per sé un intervento del cardiocirurgo, il gruppo di lavoro ritiene infine che limitare l'esecuzione della procedura ai centri con cardiocirurgia sia opportuno per diversi motivi. Innanzitutto perché uno dei criteri di selezione dei pazienti definiti dal GdL prevede l'indicazione nei pazienti con infezione del dispositivo che necessitano di estrazione dei cateteri; inoltre la cardiocirurgia garantisce la sicurezza qualora si verificasse la necessità di un intervento chirurgico durante l'impianto o la degenza (sebbene raramente riportato in letteratura). In particolare, durante l'impianto di PM leadless potrebbero verificarsi problematiche quali la perforazione cardiaca o problemi relativi alla perdita del *device* che, qualora non si ancorasse in modo adeguato, potrebbe migrare a livello dell'arteria polmonare con rischio di vita per il paziente. Tali eventi, sebbene raramente riportati in letteratura, potrebbero rendere necessario l'intervento urgente in cardiocirurgia la cui presenza pertanto assicura una maggiore sicurezza per il paziente in questa fase iniziale di introduzione del dispositivo.

Infine, la selezione dei centri con cardiocirurgia in sede assicura un alto flusso di pazienti, permettendo così di mantenere un'expertise adeguata.

Al fine di favorire l'accesso alla tecnologia innovativa, seppur con limitate evidenze a disposizione, le raccomandazioni definite sono da intendersi come un'introduzione controllata per due anni in centri con determinate caratteristiche e per tipologie selezionate di pazienti, prevedendo altresì la raccolta e la valutazione dei dati relativi agli esiti del trattamento.

Gruppo di Lavoro su defibrillatori e pacemaker

(Istituito con decreto del Direttore Generale dell'Area Sanità e Sociale n. 149 del 30.06.2017 e n. 157 del 04.09.2017)

Anna Cavazzana – Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco, Regione del Veneto (coordinatore);

Vittorio Calzolari – Cardiologia, ULSS 2 Marca Trevigiana – Ospedale di Treviso;

Massimo Castoro – Unità di Valutazione delle Tecnologie, Azienda Ospedaliera di Padova;

Erica Ceresola – Azienda Zero;

Carlo Bonanno – Cardiologia, ULSS 8 Berica – Ospedale di Vicenza;

Antonella Garna – Unità Organizzativa Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici, Area Sanità e Sociale, Regione del Veneto;

Giovanna Ghirlanda - Direzione medica, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona;

Loira Leoni – Cardiologia, Azienda Ospedaliera di Padova;

Paola Marini – Farmacia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona;

Giovanni Morani – Cardiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona;

Gianni Pastore – Cardiologia, ULSS 5 Polesana – Ospedale di Rovigo;

Greta Scaboro - Cardiologia, ULSS 3 Serenissima - Ospedale dell'Angelo di Mestre;

Sakis Themistoclakis – UOSD Elettrofisiologia ed elettrostimolazione, ULSS 3 Serenissima - Ospedale dell'Angelo di Mestre;

Paolo Turri - Unità Organizzativa Assistenza specialistica, liste di attesa, termale – Regione del Veneto;

Pietro Turrini – Cardiologia, ULSS 6 Euganea – Ospedale di Camposampiero;

Alessandra Ventura - Cardiologia, Azienda Ospedaliera di Padova.

Supporto Metodologico e Tecnico Scientifico

Margherita Andretta – Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco, Regione del Veneto

Segreteria del Gruppo di Lavoro

Elena Poerio – Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco, Regione del Veneto

-
- ⁱ AGENAS: Paone S., Trimaglio F., Migliore A., Maltoni S., Vignatelli L. Pacemaker miniaturizzati senza elettrocatereteri ed impiantabili per via transcateterale. Roma, Dicembre 2014.
- ⁱⁱ Kissler A, Emprechtinger R. Leadless pacemakers for right ventricle pacing. Decision Support Document No. 97; 2016. Vienna: Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment.
- ⁱⁱⁱ Reynolds D, Duray GZ, Omar R, Soejima K, Neuzil P, Zhang S, Narasimhan C, Steinwender C, Brugada J, Lloyd M, Roberts PR, Sagi V, Hummel J, Bongiorno MG, Knops RE, Ellis CR, Gornick CC, Bernabei MA, Laager V, Stromberg K, Williams ER, Hudnall JH, Ritter P; Micra Transcatheter Pacing Study Group. *A Leadless Intracardiac Transcatheter Pacing System*. N Engl J Med. 2016 Feb 11; 374(6):533-41.
- ^{iv} Reddy VY, Knops RE, Sperzel J, Miller MA, Petru J, Simon J, Sediva L, de Groot JR, Tjong FV, Jacobson P, Ostroff A, Dukkipati SR, Koruth JS, Wilde AA, Kautzner J, Neuzil P. *Permanent leadless cardiac pacing: results of the LEADLESS trial*. Circulation. 2014 Apr 8; 129(14):1466-71.
- ^v Reddy VY, M.D., Exner, DV M.D., M.P.H., Cantillon DJ, M.D., Doshi R, M.D., T. Bunch J, M.D., Tomassoni GF, M.D., Friedman PA, M.D., N.A. Estes M, III, M.D., Ip J, M.D., Niazi I, M.D., Plunkitt K, M.D., Banker R, M.D., Porterfield J, M.D., Ip JE, M.D., and Dukkipati SR, M.D., for the LEADLESS II Study Investigators* *Percutaneous Implantation of an Entirely Intracardiac Leadless Pacemaker*. N Engl J Med. 2015 Sep 17;373(12):1125-35.
- ^{vi} Duray GZ, Ritter P, El-Chami M, Narasimhan C, Omar R, Tolosana JM, Zhang S, Soejima K, Steinwender C, Rapallini L, Cicic A, Fagan DH, Liu S, Reynolds D; Micra Transcatheter Pacing Study Group. *Long-term performance of a transcatheter pacing system: 12-Month results from the Micra Transcatheter Pacing Study*. Heart Rhythm. 2017 May;14(5):702-709.
- ^{vii} Roberts PR, Clementy N, Al Samadi F, Garweg C, Martinez-Sande JL, Iacopino S, Johansen JB, Vinolas Prat X, Kowal RC, Klug D, Mont L, Steffel J, Li S, Van Osch D, El-Chami MF. *A leadless pacemaker in the real-world setting: The Micra Transcatheter Pacing System Post-Approval Registry*. Heart Rhythm. 2017 May 11.
- ^{viii} Ndegwa S. Leadless pacemakers for the treatment of cardiac arrhythmias [Issues in emerging health technologies, Issue 134]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2015.
- ^{ix} DOCUMENTO AIAC-FIC: Struttura e organizzazione funzionale dell'Aritmologia. G Ital Cardiol 2010; 11 (7-8): 604-624
- ^x Leadless cardiac pacemaker therapy: design of pre- and post-market clinical studies. Initial recommendations from MHRA Expert Advisory Group. March