

Caso Studio HTA

Sistemi innovativi di supporto emodinamico meccanico e
assistenza ventricolare ad impianto percutaneo [Impella 5.0]
Aspetti metodologici e inquadramento clinico

Gruppo di Lavoro Impella



I.R.C.C.S. Ospedale
San Raffaele

Gruppo San Donato



Regione Lombardia
LA GIUNTA

DELIBERAZIONE N° XI / 1046 Seduta del 17/12/2018

Presidente **ATTILIO FONTANA**

Assessori regionali

FABRIZIO SALA <i>Vice Presidente</i>	GIULIO GALLERA
STEFANO BOLOGNINI	STEFANO BRUNO GALLI
MARTINA CAMBIAGHI	LARA MAGONI
DAVIDE CARLO CAPARINI	ALESSANDRO MATTINZOLI
RAFFAELE CATTANEO	SILVIA PIANI
RICCARDO DE CORATO	FABIO ROLFI
MELANIA DE NICHILLO RIZZOLI	MASSIMO SERTORI
PIETRO FORONI	CLAUDIA MARIA TERZI

Con l'assistenza del Segretario Fabrizio De Vecchi

Su proposta dell'Assessore Giulio Gallera di concerto con gli Assessori Davide Carlo Caparini, Stefano Bolognini e Silvia Piani

Oggetto

DETERMINAZIONI IN ORDINE ALLA GESTIONE DEL SERVIZIO SOCIO SANITARIO PER L'ESERCIZIO 2019 - (DI CONCERTO CON GLI ASSESSORI CAPARINI, PIANI E BOLOGNINI)

Si esprime parere di regolarità amministrativa ai sensi dell'art.4, comma 1, l.r. n.17/2014:

I Direttori Generali Luigi Cajazzo Giovanni Daverio Claudia Moneta

Il Direttore Centrale Manuela Giaretta

I Dirigenti Marco Cozzoli Aldo Bellini Laura Lanfredini Luca Merlino

Andrea Pellegrini Piero Frazzi Maria Gramegna

Nel 2019, tutte le aziende sanitarie pubbliche e private accreditate realizzeranno, **un rapporto tecnico su un dispositivo medico o altra apparecchiatura ad alta tecnologia che sia di interesse per l'azienda stessa**



I.R.C.C.S. Ospedale
San Raffaele

Gruppo San Donato

Milano, 31.05.2019

Egr. dott.
Marco Salmoiraghi
Regione Lombardia
Direzione Generale Welfare
Programmazione Polo Ospedaliero

Oggetto: Rapporto Alert HTA su una tecnologia di interesse aziendale: rimodulazione scadenza e indicazioni operative

In riferimento alla Comunicazione Protocollo numero G1.2019.0016615 del 09/05/2019 si comunica che l'argomento prescelto da IRCCS Ospedale San Raffaele per la redazione del rapporto Alert HTA è il seguente:

Sistemi innovativi di supporto emodinamico meccanico e assistenza ventricolare ad impianto percutaneo (Impella 5.0)

Sarà nostra cura concertare con il Programma regionale di HTA delle tecnologie sanitarie e la Rete Assesemnt di Regione Lombardia gli sviluppi e i dettagli del progetto di valutazione in oggetto.

Si ringrazia per la collaborazione e si porgono distinti saluti.

Il Presidente della Commissione HTA-OSR

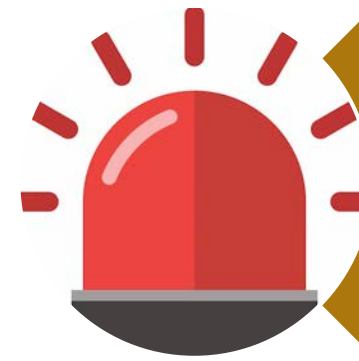
Una tecnologia
di interesse
aziendale

Cardiogenic shock

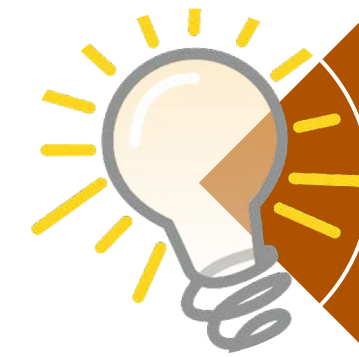
What is cardiogenic shock for clinicians?



10% acute coronary syndromes develop cardiogenic shock



Mortality is high at approximately 50%



MCS as recent therapeutic break-through



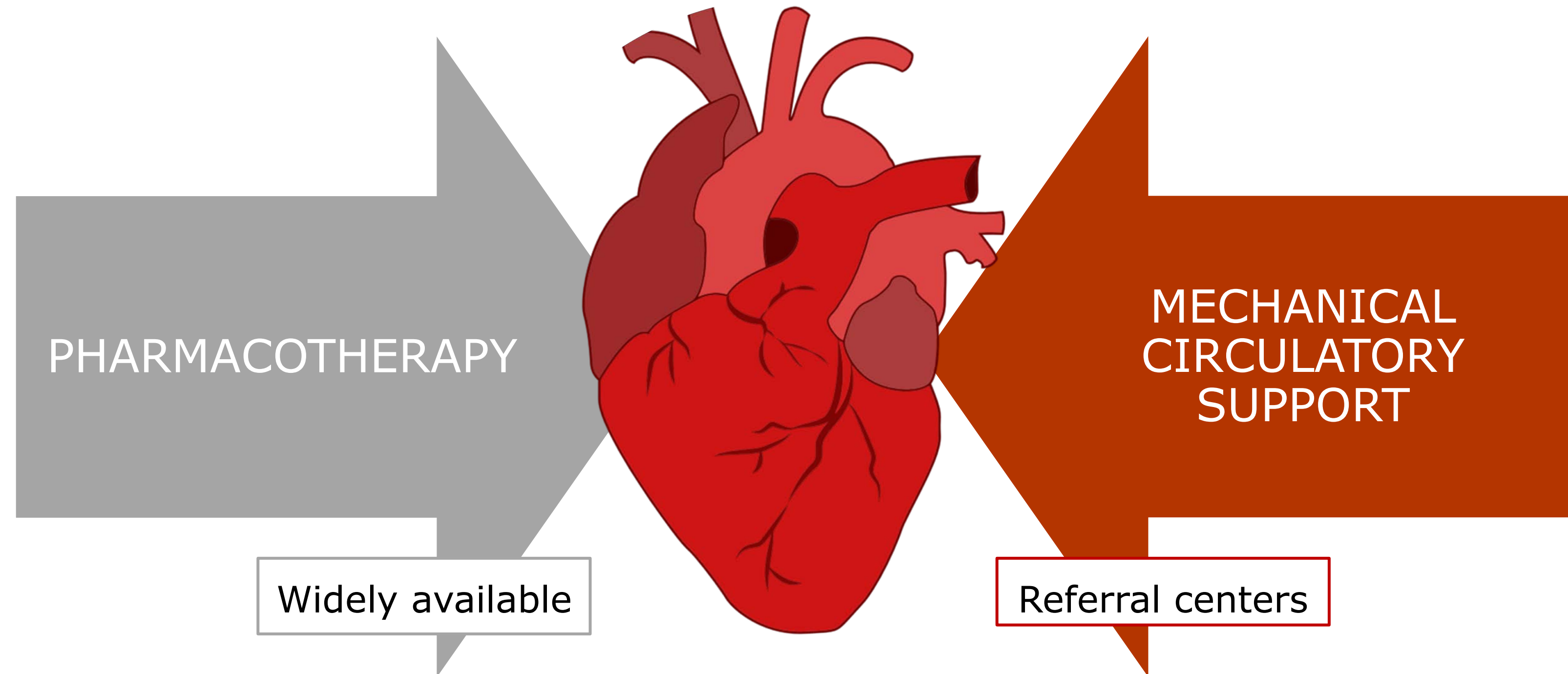
Need of advanced supportive care



I.R.C.C.S. Ospedale
San Raffaele
Gruppo San Donato

Cardiogenic shock

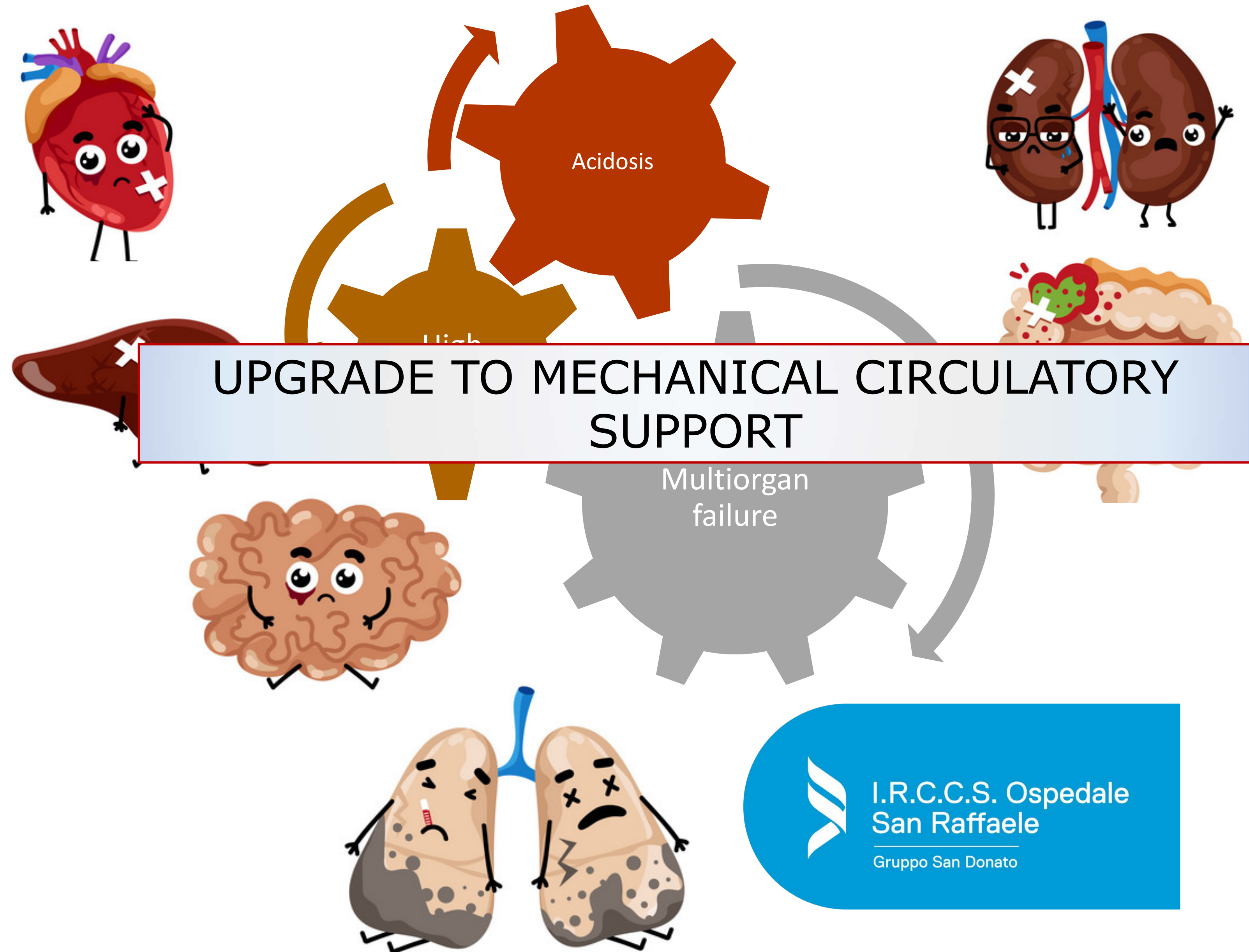
Cardiogenic shock: treatment options



I.R.C.C.S. Ospedale
San Raffaele
Gruppo San Donato

Cardiogenic shock

Cardiogenic shock: treatment options



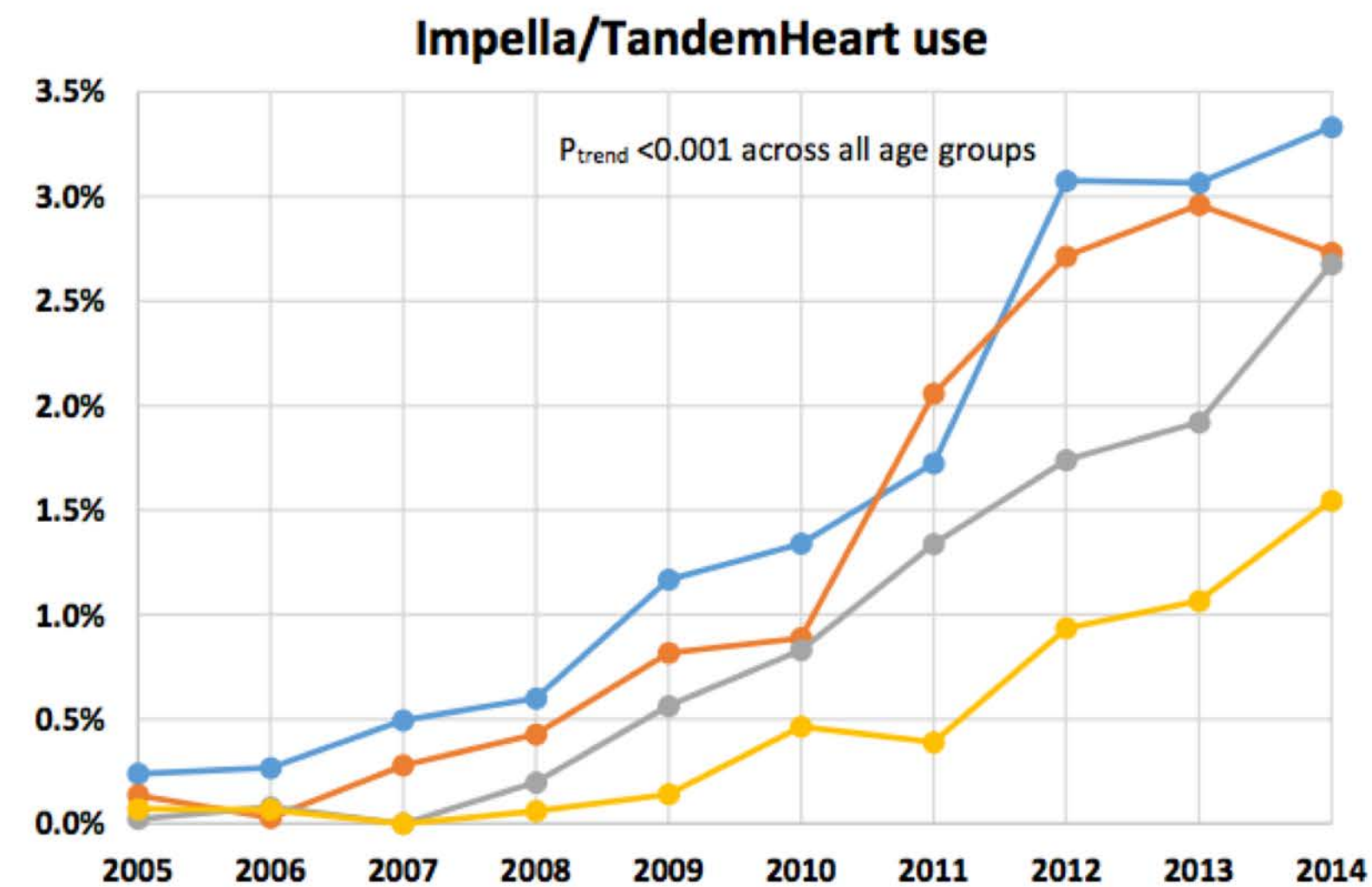
I.R.C.C.S. Ospedale
San Raffaele

Gruppo San Donato

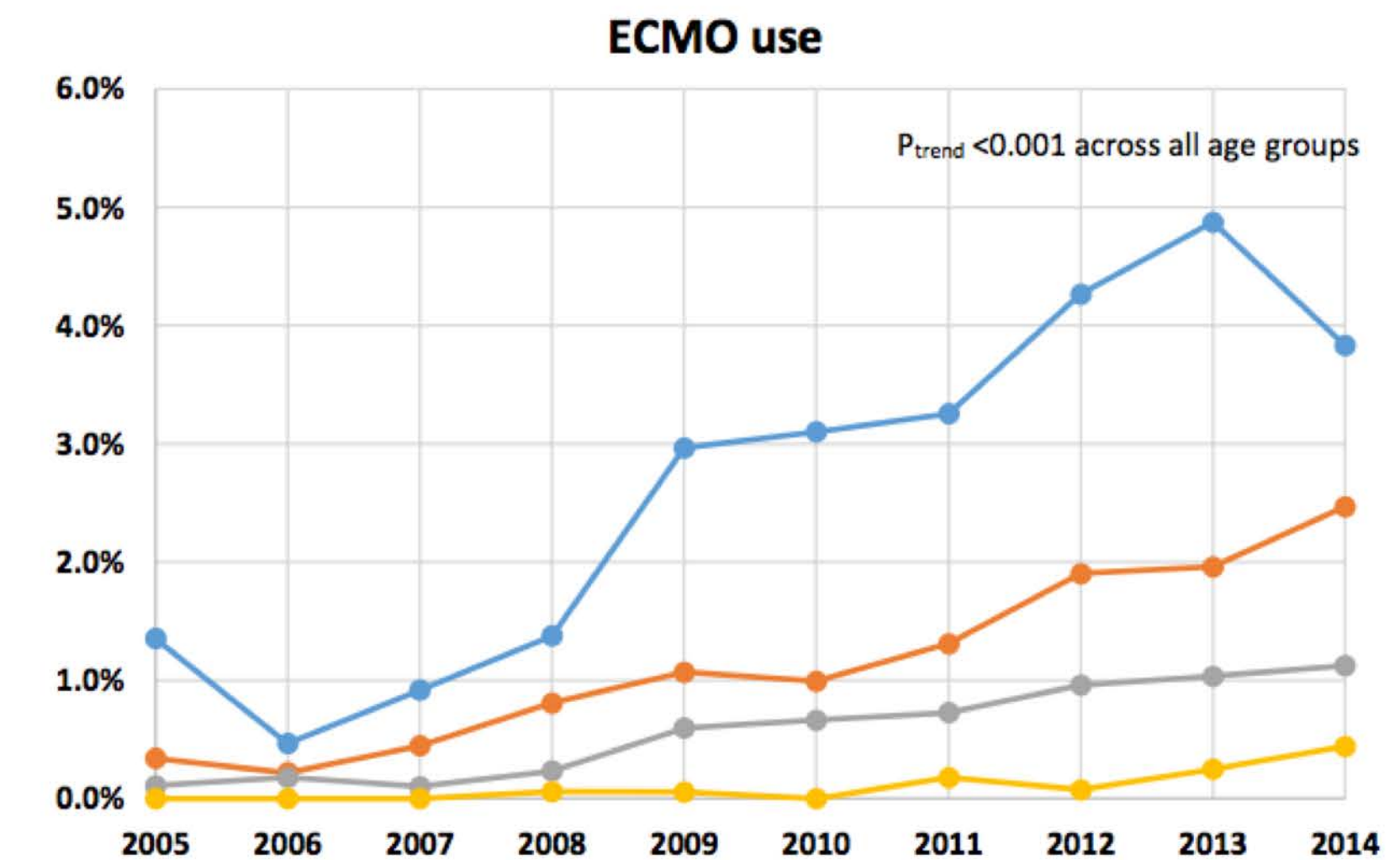
Cardiogenic shock

From drugs to machines

Trends of mechanical circulatory supports utilization from 2005 to 2014



Shah et al. Clin Res Cardiol (2018)



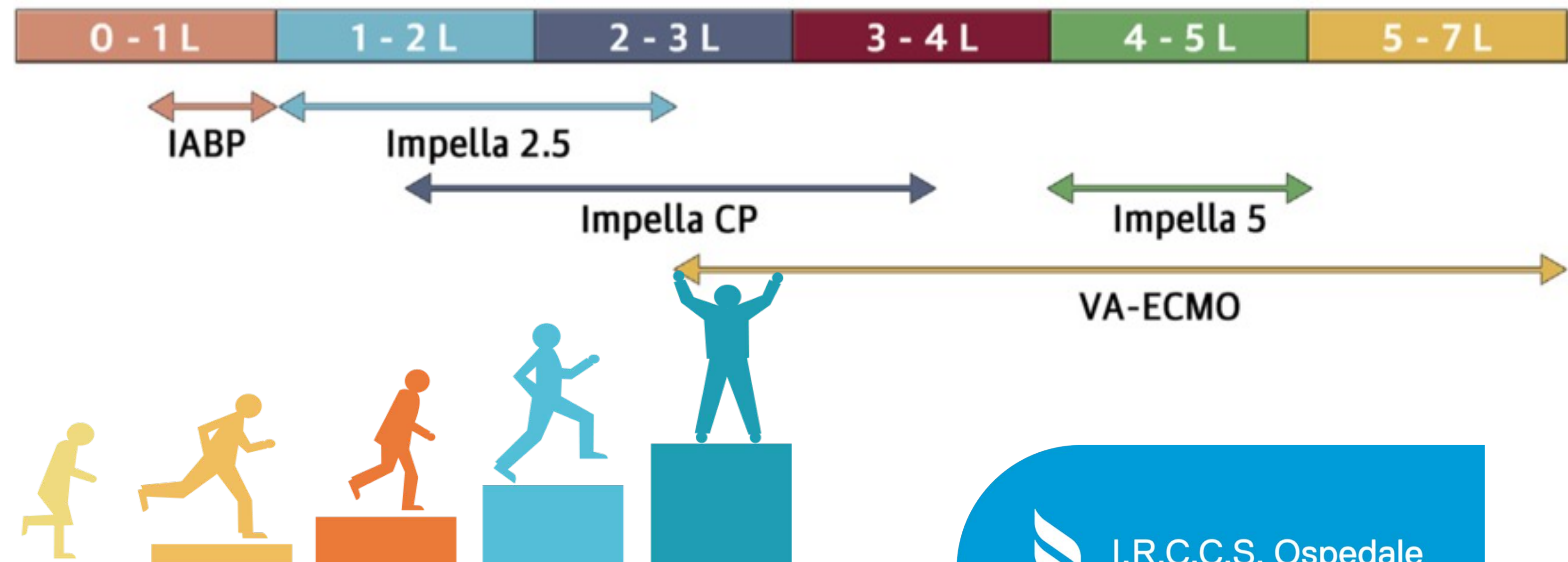
I.R.C.C.S. Ospedale
San Raffaele

Gruppo San Donato

Cardiogenic shock

From drugs to machines

The spectrum of available mechanical circulatory support devices

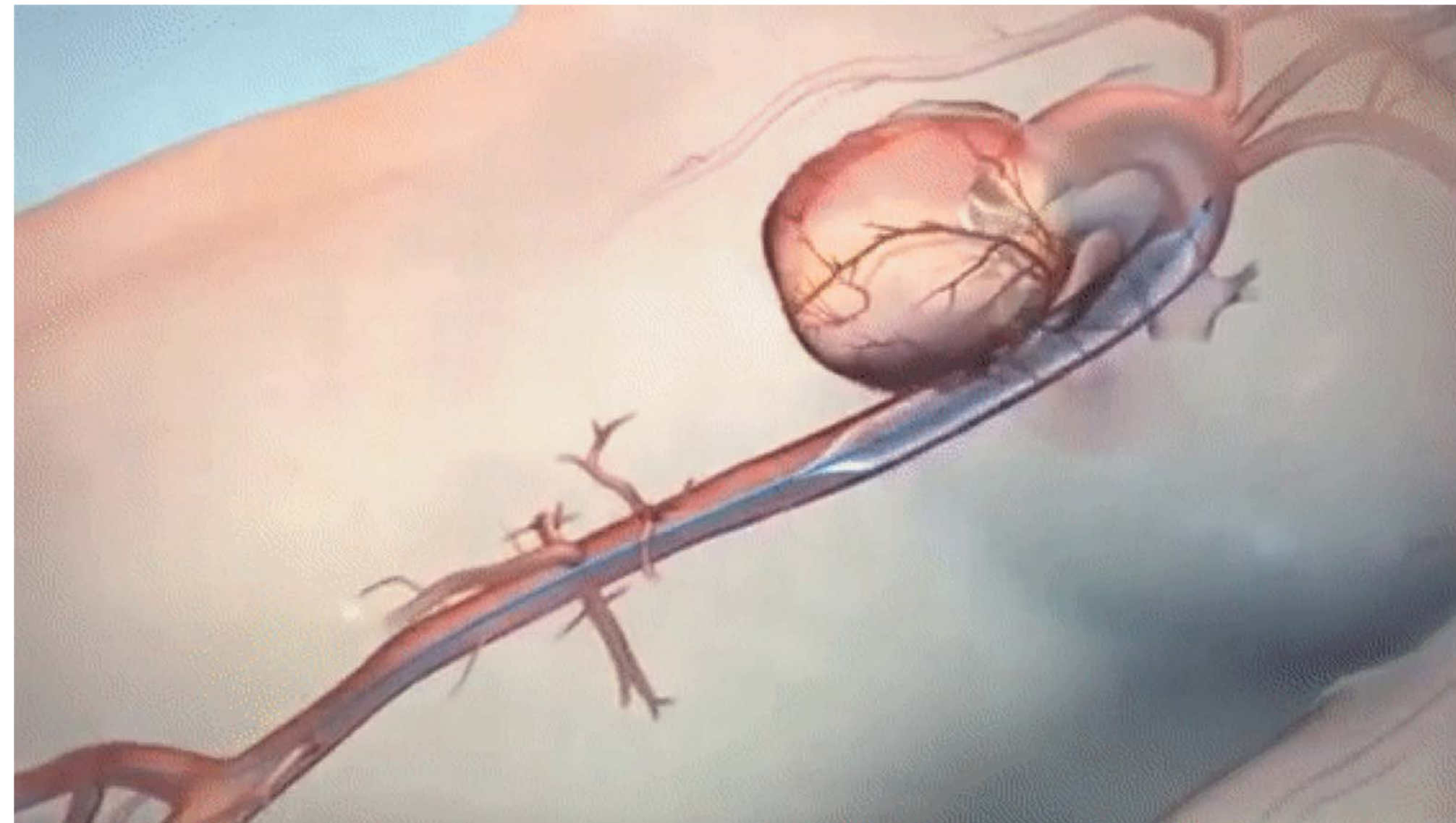


I.R.C.C.S. Ospedale
San Raffaele
Gruppo San Donato

Cardiogenic shock

Mechanical circulatory support

The intra-aortic balloon pump (IABP)



FEATURES

- Increase CO 0.5-1l/min
- Increase MAP
- Reduce LVEDP and PCWP
- Reduce wall stress and MVO_2
- Easy, bedside



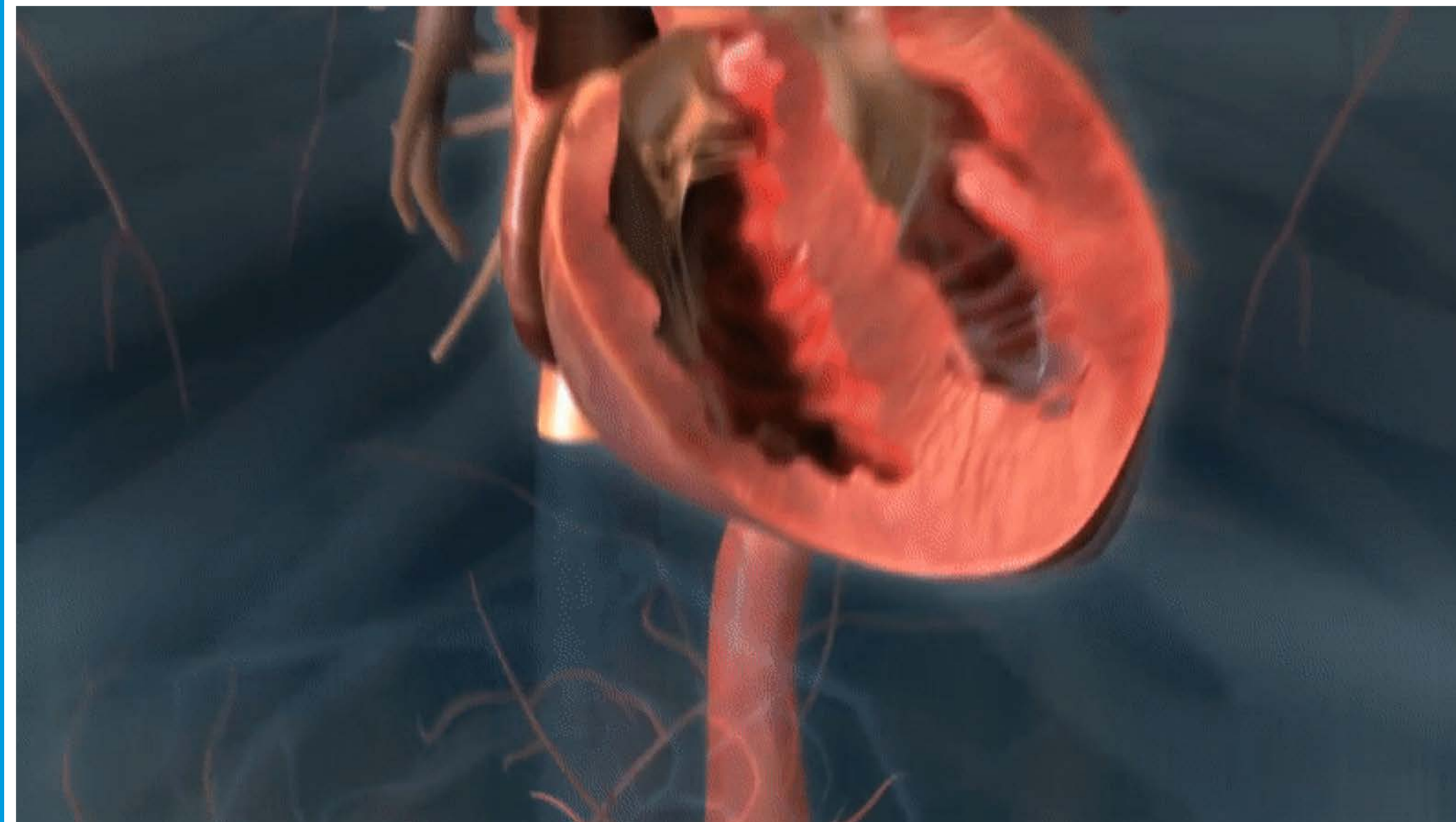
I.R.C.C.S. Ospedale
San Raffaele

Gruppo San Donato

Cardiogenic shock

Mechanical circulatory support

The Impella trans-aortic axial flow pump



FEATURES

- Increase CO and MAP
- Reduce LVEDP and PCWP
- Reduce wall stress and MVO_2
- Enhance coronary perfusion
- Arrhythmias independent
- 7-10 days



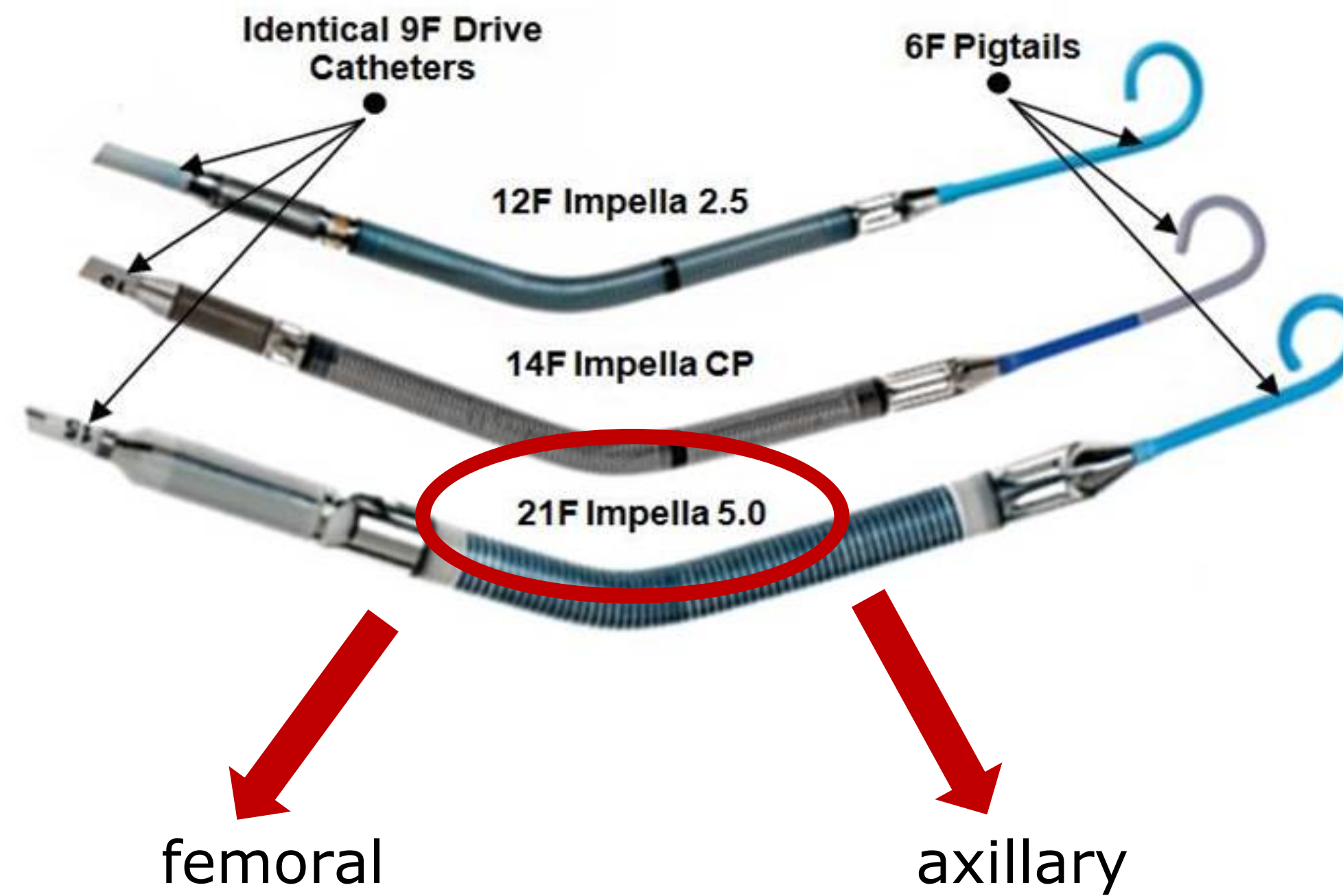
I.R.C.C.S. Ospedale
San Raffaele

Gruppo San Donato

Cardiogenic shock

Mechanical circulatory support

The Impella trans-aortic axial flow pump



Contraindicated in mechanical aortic prosthesis and LV thrombosis



I.R.C.C.S. Ospedale
San Raffaele
Gruppo San Donato

Cardiogenic shock

Mechanical circulatory support

Advantages of Impella 5.0 use in cardiogenic shock

- Up to 5 liters of adjunctive cardiac output
- Surgical fixation with lower risk of pump malpositioning
- Possibility of early mobilization
- Long durability allowing myocardial recovery (2-3 weeks)



I.R.C.C.S. Ospedale
San Raffaele
Gruppo San Donato

Cardiogenic shock

Focus on: Impella 5.0 device

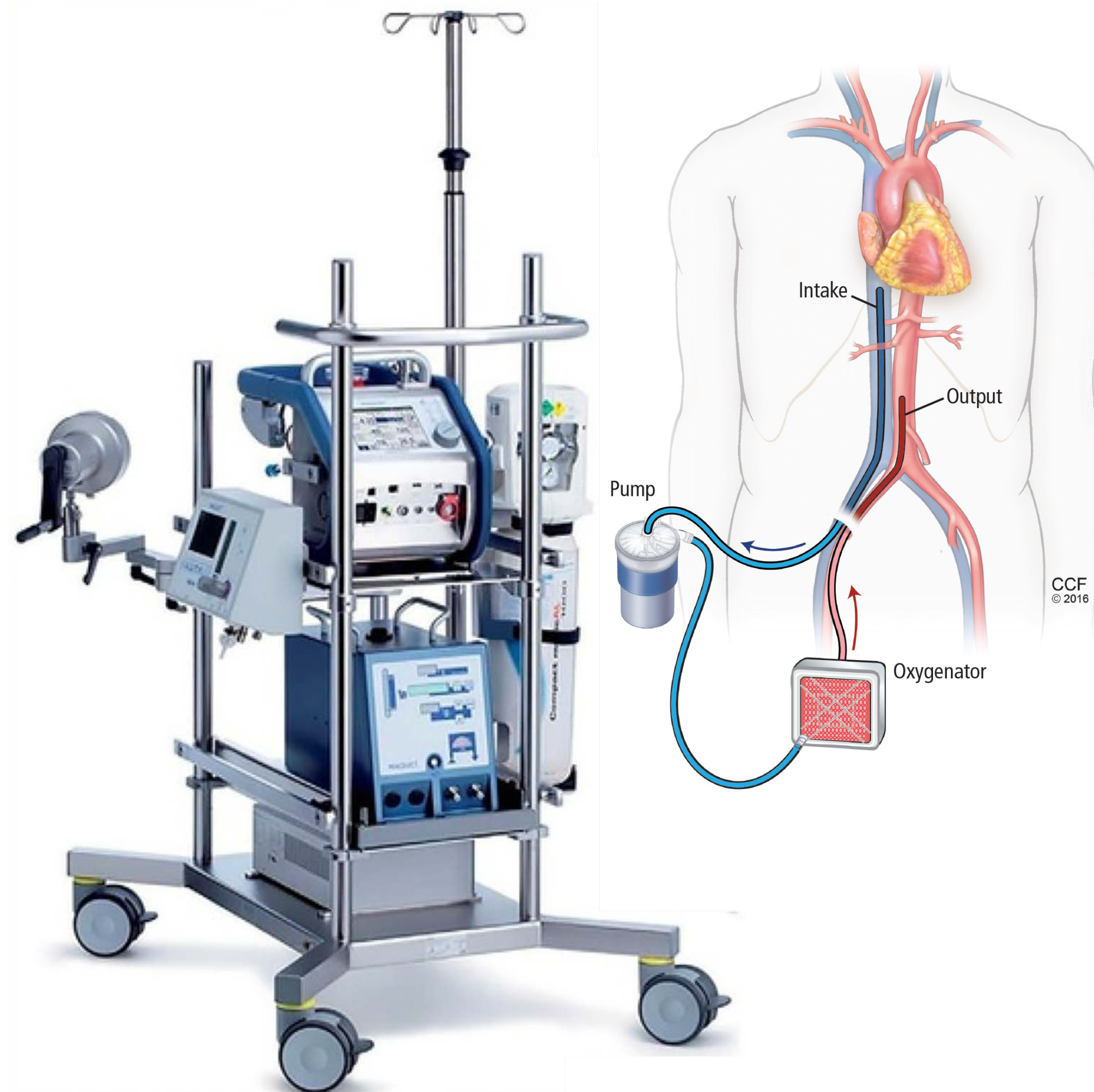


I.R.C.C.S. Ospedale
San Raffaele

Gruppo San Donato

Cardiogenic shock

Veno-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation



FEATURES

- Increase CO of 2.5-6 lt/min
- Increase MAP
- Biventricular and respiratory support
- No effect on coronary perfusion
- 3-4 weeks

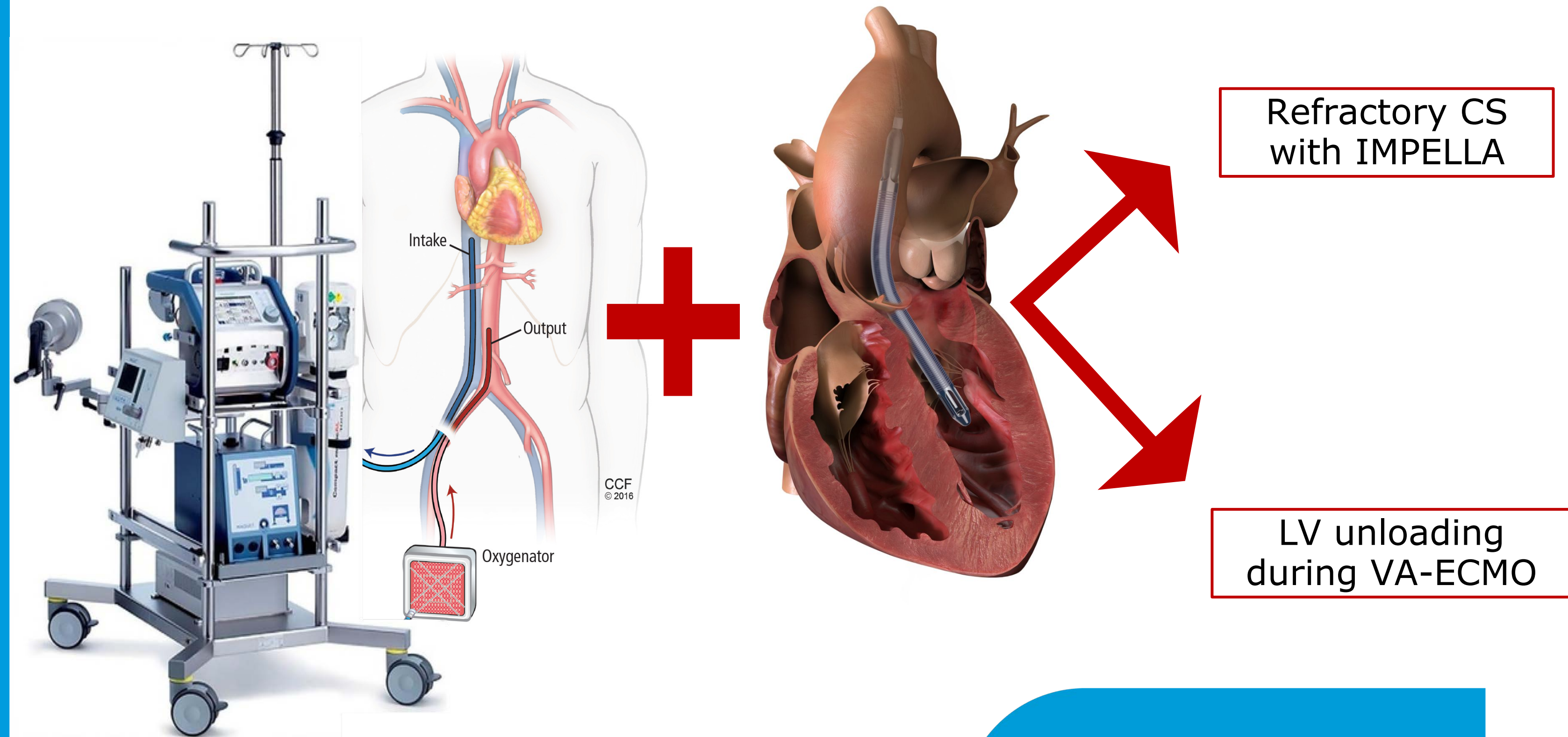


I.R.C.C.S. Ospedale
San Raffaele

Gruppo San Donato

Cardiogenic shock

VA-ECMO + Impella: ECPELLA

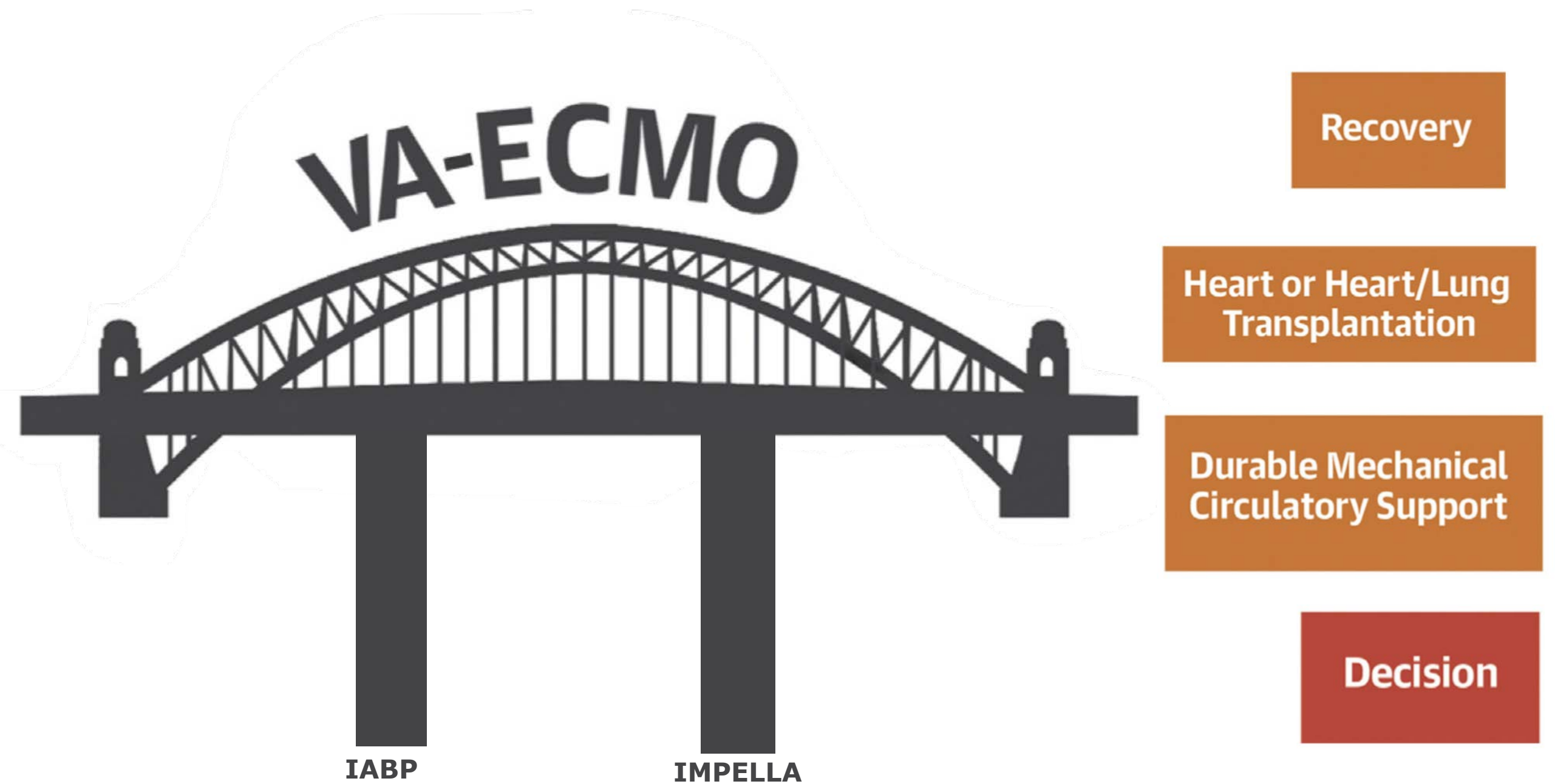


I.R.C.C.S. Ospedale
San Raffaele
Gruppo San Donato

Cardiogenic shock

The role of mechanical circulatory support

- Cardiogenic Shock**
- Acute myocardial infarction
 - Acute or chronic heart failure due to left ventricle or biventricular
 - Myocarditis
 - Chronic cardiomyopathy
 - Septic cardiomyopathy
 - Graft failure after heart transplantation
 - Chronic right ventricle (RV) failure
 - Pulmonary embolism with RV failure
 - Postcardiotomy syndrome



Guglin et al J Am Coll Cardiol. 2019;73(6):698–716



**I.R.C.C.S. Ospedale
San Raffaele**

Gruppo San Donato

Costituzione Gruppo di lavoro (nomina AD 18.07.19)

Multidisciplinarietà
Figure Professionali

Milano, 18 Luglio 2019

Egr. Prof. Alberto Zangrillo

e p.c. Gent.ma Prof.ssa Anna Odone

Gentilissimo,
Ho il piacere di comunicarLe la Sua nomina a membro del Gruppo di Lavoro HTA incaricato di valutare il device Impella 5.0 (produzione di Alert HTA per Regione Lombardia), istituito secondo le indicazioni della PSQ 028.

Nell'augurarLe un proficuo lavoro, Le invio i più cordiali saluti.

DR. ALBERTO ZANGRILLO
Direttore U.O. Anestesia e Rianimazione
DICOE

L'Amministratore Delegato
(Ing. Maria Elena Bottinelli)

Costituzione Gruppo di lavoro (nomina AD 18.07.19)

Prof. Anna Odone

Presidente Commissione HTA

Prof. Alberto Zangrillo

Referente direzionale aree cliniche
Direttore U.O Anestesia e Rianimazione
Generale e Cardio-Toraco-Vascolare

Dott. Alberto Ambrosio

Direttore sanitario aziendale

Prof. Federico Pappalardo

Responsabile Programma di Insufficienza
Cardiaca Avanzata e Supporto Circolatorio
Meccanico

Dott. Dario La Fauci

Business Analyst

Ing. Luca Diamanti

Ingegnere clinico

Ing. Davide Alessio

Ingegnere biomedico, Medicina di
laboratorio

Dott.ssa Letizia Bertoldi

Dirigente medico cardiologo

Dott.ssa Claudia Marini

Medico in formazione specialistica in
malattie dell'apparato Cardiovascolare

Dott.ssa Eleonora Bossi

Medico in formazione specialistica in Igiene
e Medicina Preventiva

Dott. Giovanni Gaetti

Medico in formazione specialistica in Igiene
e Medicina Preventiva

Schemi di riferimento

Strumenti e metodologia

Sub Allegato G Delibera XI/1046



SUB ALLEGATO G

PROGRAMMA REGIONALE DI VALUTAZIONE DELLE TECNOLOGIE SANITARIE (HTA)

Alert HTA per tecnologie di potenziale interesse per il SSN, indipendente da produttori ed erogatori

Schemi di riferimento

- 1. Ricerca documentale per Alert HTA**
- 2. Checklist per la ricerca documentale**
- 3. Alert HTA**
- 4. Checklist per valutare qualità e affidabilità di Alert HTA**
- 5. Checklist per valutare la qualità delle revisioni narrative**

Schemi di riferimento



Strumenti e
metodologia

Sub Allegato G Delibera XI/1046

D1) Rilevanza generale del problema di salute
C01 - Descrizione e gravità della malattia
D2) Rilevanza tecnica generale della tecnologia
C02 - Dimensioni della popolazione interessata
C03 - Beneficio preventivo
D3) Sicurezza della tecnologia
C04 - Beneficio curativo
C05 - Miglioramento di sicurezza e tollerabilità
D4) Efficacia teorica e pratica della tecnologia
C06 - Miglioramento di efficacia teorica e pratica
D5) Impatto economico e finanziario della tecnologia
C07 - Impatto economico diretto sul SSN
C10 - Impatto finanziario diretto sul SSN
D6) Impatto qualitativo
C11 - Impatto su altre spese sanitarie
C13 - Capacità del sistema e uso appropriato dell'intervento
C12 - Impatto su altre spese non sanitarie
C14 - Equa opportunità di accesso
D8) Impatto sociale
C15 - Pressione e difficoltà dei portatori di interesse
D9) Sicurezza della tecnologia
C16 - Adesione a requisiti legali e al mandato del SSN

Summary

Summary of Figures.....5
Summary of Tables.....5
List of abbreviations.....7
Executive Summary.....9
Extended abstract.....11
A. Technology and Health Care Procedures.....16
D1 – HEALTH PROBLEM.....21
C01 – Disease severity.....21
C02 – Size of population affected by disease.....22
D2 – DESCRIPTION, CURRENT USE AND TECHNICAL CHARACTERISTICS OF TECHNOLOGY.....23
C03 – Preventive benefit.....23
C04 – Therapeutic benefit.....24
B. Methods of data collection, analysis and synthesis of evidence.....25
D3 – SAFETY.....37
C05 – Improvement of safety and tolerability.....37
D4 – CLINICAL EFFECTIVENESS.....41
C06 – Improvement of efficacy and effectiveness.....41
C07 – Improvement of patient reported outcomes and patient-perceived health.....45
C08 – Comparative interventions limitations (unmet needs).....46
C09 – Expert consensus and clinical guidelines.....46
D5 – COST AND ECONOMIC EFFECTIVENESS.....48
C10 – Budget impact on health plan.....48
D6 – ORGANISATIONAL ASPECTS.....54
C13 - System capacity and appropriate use of intervention.....54
D7 – ETHICAL ASPECTS.....56
C16 - Population priorities and access.....56
D8 – PATIENT AND SOCIAL ASPECTS.....58
C17 - Stakeholder’s expectations.....58
D9 – LEGAL ASPECTS.....59
C18 – Adherence to requirements of decision-making body.....59
Annex – Tables.....61
Appendix.....119
Health Technology Assessment working group appointments.....119
Ethics Committee Approval.....129
Device technical data.....133
Bibliographic research.....133
Questionnaires.....134
BERNCA - Basel Extent of Rationing of Nursing Care Instrument.....158
Adverse event data reported on FDA’s Manufacturer and User Facility Device Experience, MAUDE Database.....162
References.....176

HTA REPORT

“Evaluation of the axillary Impella 5.0 and comparison with different mechanical circulatory support devices (Impella 2.5/CP, ECMO)”

Fonti dei dati

Strumenti e
metodologia

- 1. DATI ORIGINALI DI APPLICAZIONE DELLA TECNOLOGIA INNOVATIVA NELLA PRATICA CLINICA**
Original data derived from clinical practice at San Raffaele Hospital (D3, D4)
- 2. REVISIONI SISTEMATICHE E META-ANALISI**
Secondary data derived from systematic (D3, D4, D5) and narrative (D1, D2) reviews of the literature
- 3. DATI ORIGINALI DI COSTO**
Economic original data from San Raffaele Hospital (D5)
- 4. DATI ORIGINALI DA QUESTIONARI VALIDATI**
original data derived from validated (D4) and ad hoc developed (D3, D6, D7, D8, D9) questionnaires
- 5. DATI SIST. SEGNALAZIONI DISPOSITIVI MEDICI**
Adverse events' reporting institutional databases (D3)

Approvazione CE

Strumenti e metodologia

PonioTV

IL COMITATO ETICO
dell'Ospedale San Raffaele - Milano
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico
Istituito ai sensi del D.M. 08.02.2013

riunito in data 12/09/2019

per esaminare

la proposta di Report di Health Technology Assessment (HTA) per Regione Lombardia, avente per titolo:

“Sistemi innovativi di supporto emodinamico meccanico e assistenza ventricolare ad impianto percutaneo (Impella)”

da effettuarsi presso l'I.R.C.C.S. Ospedale San Raffaele, via Olgettina 60, 20132 Milano

v i s t i

- La richiesta da parte di Regione Lombardia alle ASST e agli IRCCS pubblici e privati accreditati di provvedere alla redazione, nell'anno 2019, di un rapporto tecnico su un dispositivo medico o su una apparecchiatura ad alta tecnologia di interesse per l'azienda stessa;
- Il Sub-allegato G_DGR 1046 del 17.12.2018: “PROGRAMMA REGIONALE DI VALUTAZIONE DELLE TECNOLOGIE SANITARIE (HTA)”;
- La lettera della Prof.ssa A. Odone a Regione Lombardia del 31/05/2019 con la comunicazione dell'argomento prescelto da IRCCS Ospedale San Raffaele per la redazione del rapporto Alert HTA;
- La lettera del 29/07/2019 di Comunicazione al CE relativa alla stesura del Report di Health Technology Assessment per Regione Lombardia da parte del responsabile Prof.ssa Anna Odone;

s e n t i t o

il parere del relatore, Dott. P. Mandelli, che si riporta:

“La Prof. Odone notifica al CE l'inizio della redazione del Report richiesto da Regione Lombardia con DGR 1046 del dicembre 2018, da parte della commissione HTA dell'Ospedale. Impella è uno dei sistemi di assistenza ventricolare in grado di supportare la funzione di pompa del ventricolo sinistro sostituendola nel momento in cui questo non sia in grado di supportare la circolazione sistemica per diverse cause che determinano un grave difetto di pompa del cuore sinistro. Saranno raccolti dati clinici anonimizzati in ossequio alle indicazioni provenienti dalla stessa Regione. I medesimi dati potranno essere eventualmente utilizzati nel rispetto delle previsioni del GDPR per una pubblicazione scientifica. Nessun problema da parte della Direzione Sanitaria”.

Si riporta il parere del DPO di OSR, Dott. G. Preseprio:
“Nulla osta”;



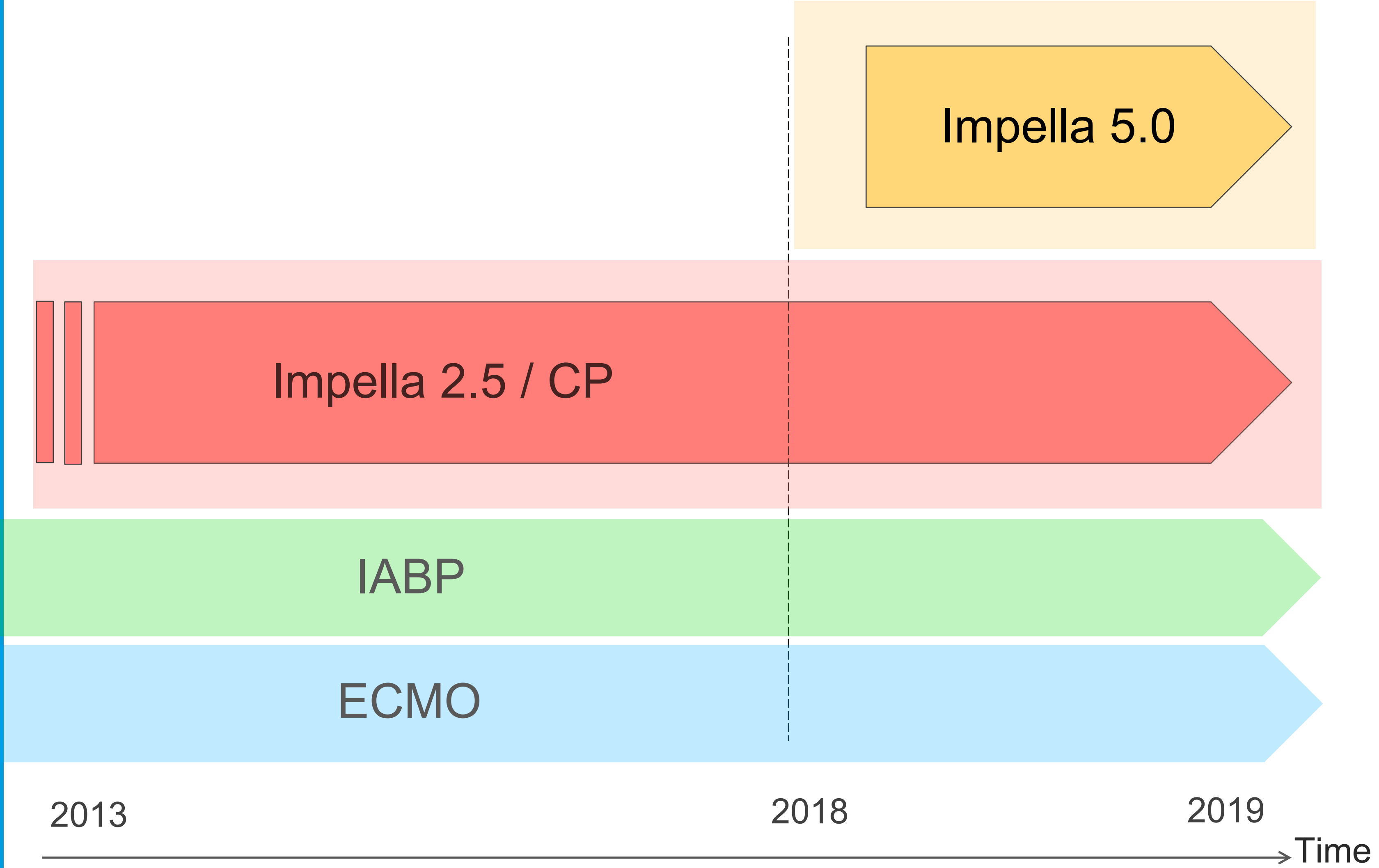
**I.R.C.C.S. Ospedale
San Raffaele**

Gruppo San Donato

Original data
derived from
clinical practice

1. **DATI ORIGINALI DI APPLICAZIONE DELLA
TECNOLOGIA INNOVATIVA NELLA PRATICA CLINICA**
Original data derived from clinical practice at San Raffaele
Hospital (D3, D4)

Methods



Methods

Implantation strategies of Impella device:

- 1) De-escalation
- 2) Escalation
- 3) First device

Primary endpoint: 30-day mortality

Secondary endpoints:

- 1) composite endpoint of mortality, LVAD implantation or HTx at 30 days
- 2) (a) device-related complications: access site complications requiring intervention, bleeding from vascular access, hemolysis
(b) device-unrelated complications: acute kidney injury requiring replacement therapy, stroke, bleeding

		Overall (n=133)	Impella 5.0 (n=22)	Impella 2.5/CP (n=111)	P-value
Results Baseline characteristics	Age (years)	60,3 ± 12,3	60,5 ± 10,6	60,3 ± 12,6	0,939
	Sex (male, %)	107 (80,5%)	20 (90,9%)	87 (78,4%)	0,176
	Body mass index (kg/m²)	25,0 [22,9–27,5]	25,5 [23,7–27,6]	25,0 [22,9–27,5]	0,466
	Arterial hypertension – n (%)	58 (43,6%)	11 (50%)	47 (42,3%)	0,530
	Diabetes mellitus – n (%)	35 (26,3%)	5 (22,7%)	30 (27,0%)	0,659
	CKD – n (%)	17 (12,8%)	5 (22,7%)	12 (10,8%)	0,131
	COPD – n (%)	8 (0,6%)	0 (0%)	8 (7,2%)	0,192
	PAD – n (%)	15 (11,3%)	4 (18,2%)	11 (9,9%)	0,270
	ICD/CRT – n (%)	20 (15,0%)	4 (18,2%)	16 (14,4%)	0,664
	Previous PCI – n (%)	47 (35,3%)	8 (36,3%)	39 (35,1%)	0,935
	Previous CABG – n (%)	10 (7,5%)	1 (4,5%)	9 (8,1%)	0,556

Results

Characteristics at presentation

	Overall (n=133)	Impella 5.0 (n=22)	Impella 2.5/CP (n=111)	P-value
Ischemic etiology – n (%)	101 (75,6%)	17 (77,3%)	84 (75,7%)	0,873
De novo heart failure – n (%)	89 (66,9%)	14 (63,6%)	75 (67,6)	0,635
MAP (mmHg)	70,3 ± 15,3	69,3 ± 15,8	70,5 ± 15,3	0,735
Heart rate (bpm)	95,4 ± 21,3	95,5 ± 19,6	95,4 ± 21,7	0,960
Arterial lactates (mmol/L)	4,8 [2,5-11]	3,7 [2,8–8,7]	5,7 [2,5-11]	0,517
Cardiac arrest – n (%)	55 (41,6%)	8 (36,3%)	47 (42,3%)	0,603
eCPR – n (%)	52 (39,1%)	6 (27,3%)	46 (41,4%)	0,213
Endotracheal intubation – n (%)	91 (68,4%)	11 (50%)	80 (72,1%)	0,042
Inotropic score	10 [5-17]	10 [5-15]	10 [4–18,5]	0,985
LV ejection fraction – %	20 [15-25]	20 [15-25]	20 [15-25]	0,374
RV dysfunction	44 (33,1%)	8 (36,3%)	36 (32,4%)	0,720
eGFR (ml/min/m2)	58,5 [38-81]	54,5 [36,3–69,8]	59 [38–81,5]	0,268
High-sensitivity TnT (pg/ml)	1418 [209-9064]	2885 [264-20299]	1418 [213-8234]	0,340

Impella implantation strategy

		Impella 5.0 (n=22)	Impella 2.5/CP (n=111)
MCS de-escalation – n (%)		9 (40,9%)	49 (44,1%)
Previous MCS	ECMO	1 (11,1%)	33 (29,7%)
	ECMO + Impella 2.5/CP	6 (77,8%)	-
	ECMO + IABP	2 (22,2%)	16 (14,4%)
ECMO removal after Impella		9 (100%)	29 (67,4%)
MCS escalation – n (%)		9 (40,9%)	33 (29,7%)
Previous MCS	IABP	3 (33,3%)	33 (100%)
	Impella 2.5	1 (11,1%)	-
	Impella CP	5 (55,6%)	-
Cause	Previous MCS complications	1 (11,1%)	2 (6%)
	Persistent shock	8 (88,9%)	31 (94%)
First support – n (%)		4 (18,1%)	29 (25,2%)

In-hospital complications

	Impella 5.0 (n=22)	Impella 2.5/CP (n=111)	P-value
AKI requiring CRRT – n (%)	5 (22,7%)	40 (36,0%)	0,228
Limb ischaemia requiring intervention – n (%)	0 (0%)	21 (18,9%)	0,026
Vascular access complication – n (%)	1 (4,5%)	17 (15,3%)	0,173
Major bleeding – n (%)	4 (18,2%)	28 (25,2%)	0,480
Minor bleeding – n (%)	4 (18,2%)	24 (21,6%)	0,718
Hemolysis – n (%)	4 (18,2%)	35 (31,5%)	0,209
Gastrointestinal bleeding – n (%)	3 (13,6%)	16 (14,4%)	0,924
Thrombosis – n (%)	1 (4,5%)	1 (0,9%)	0,199
Device exchange – n (%)	2 (9,1%)	1 (0,9%)	0,018
Sepsis	9 (40,9%)	47 (42,3%)	0,901
Stroke	1 (4,5%)	5 (4,5%)	0,993
Ischemic stroke	1 (4,5%)	5 (4,5%)	0,993

In-hospital
events

		Impella 5.0 (n=22)	Impella 2.5/CP (n=111)	P-value
Median duration of Impella – days		15 [11-18]	4 [2-7]	<0,001
Mobilization – n (%)		12 (54,5%)	0 (0%)	< 0,001
Heart recovery – n (%)		11 (50,0%)	50 (45,0%)	0,670
Discharge – n (%)		20 (90,9%)	62 (55,9%)	0,002
	With native heart	11 (50,0%)	50 (45,0%)	0,670
	With LVAD	6 (27,3%)	12 (10,8%)	0,041
	With MCS to HTX	3 (13,6%)	12 (10,8%)	0,702
Death – n (%)		2 (9,1%)	49 (44,1%)	0,002
Cause of death	Multiorgan Failure	1 (4,5%)	32 (28,8%)	0,019
	Neurological death	0 (0%)	10 (9,0%)	0,143
	Other	1 (4,5%)	7 (6,3%)	0,751

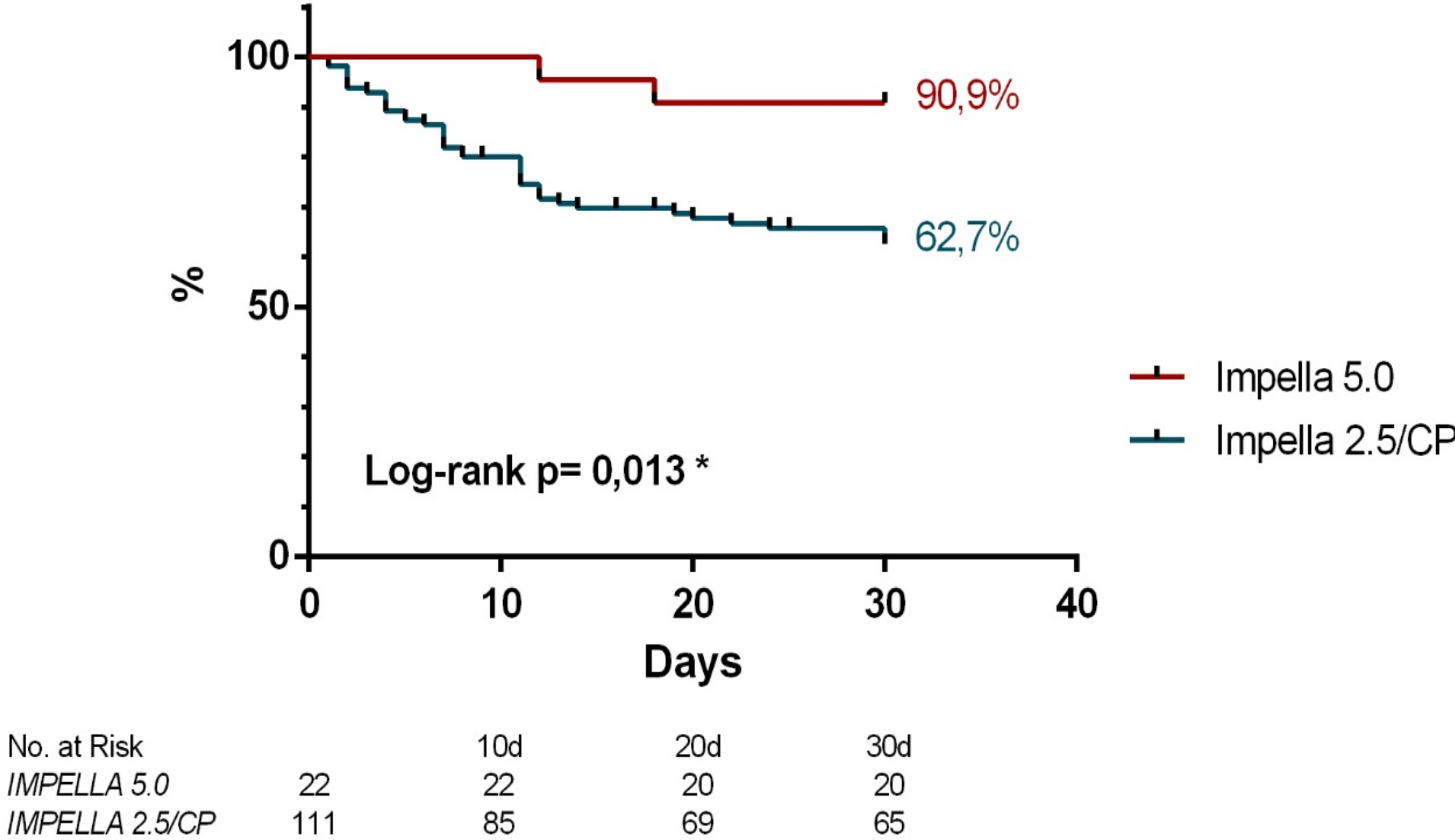
Results

Events at 30
days

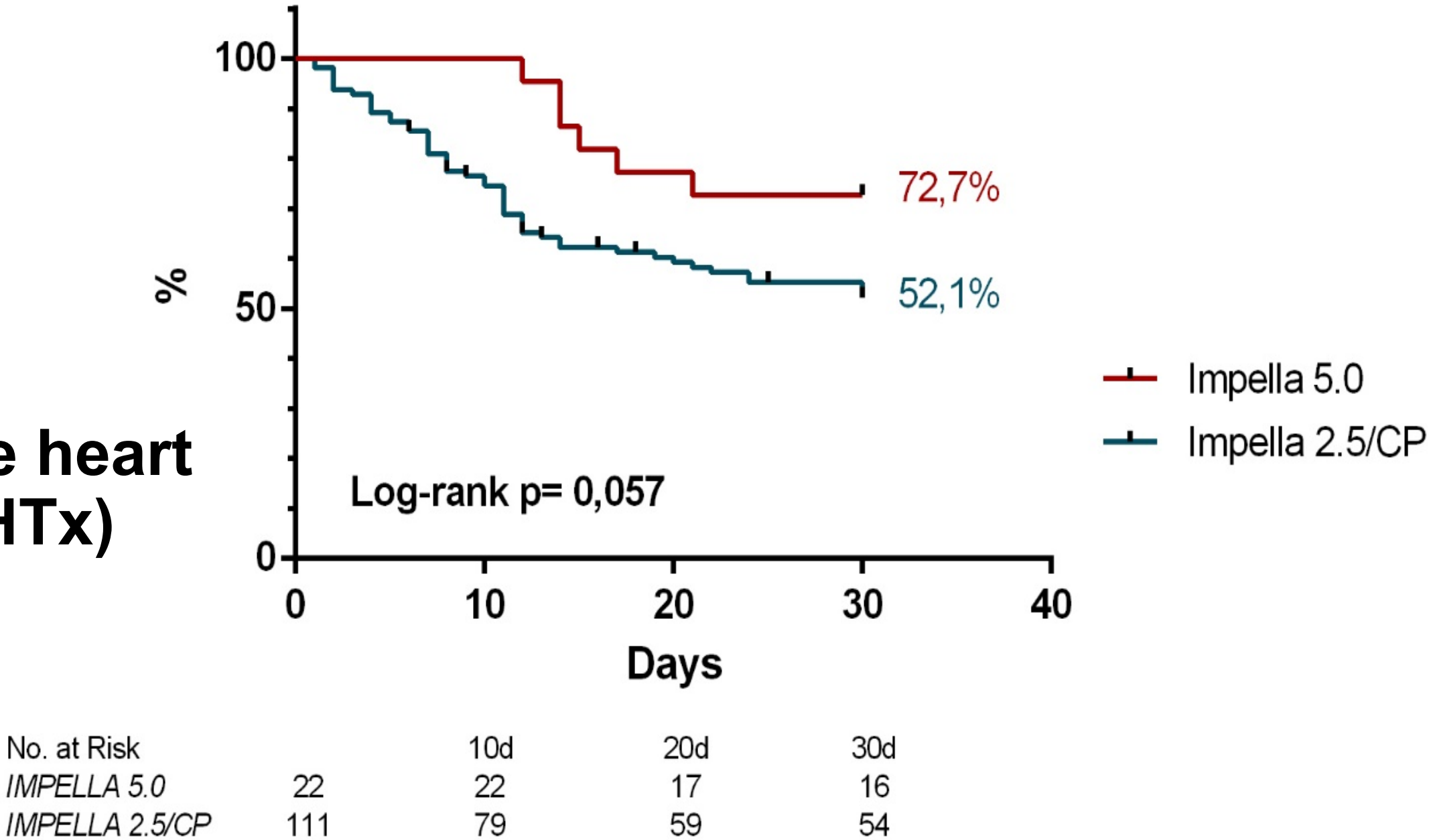
	Impella 5.0 (n = 22)	Impella 2.5/CP (n=102)	P-value
Death	2 (9,1%)	40 (39,2%)	0,007
LVAD	4 (18,2%)	10 (9,8%)	0,260
HTx	1 (4,5%)	1 (1,0%)	0,229

Results

30-day survival



30-day survival with native heart (free from death/LVAD/HTx)



Systematic Review of the literature

1. **DATI ORIGINALI DI APPLICAZIONE DELLA
TECNOLOGIA INNOVATIVA NELLA PRATICA CLINICA**
Original data derived from clinical practice at San Raffaele
Hospital (D3, D4)
2. **REVISIONI SISTEMATICHE**
Secondary data derived from systematic (D3, D4, D5) and
narrative (D1, D2) reviews of the literature

Systematic Review of the literature

Systematic review

A systematic review of the literature was conducted with the aim of retrieving, pooling and critically appraising the available evidence on the effectiveness, safety and clinical management of Impella 5.0 use in patients with CS, as well as, on all dimensions explored in the Regione Lombardia HTA framework.

Inclusion criteria:

We considered registered clinical trials, published original data as well as secondary data.

We considered studies that:

- focused on the use of Impella 5.0;
- reported quantitative data

We excluded:

- studies not reporting data on Impella 5.0
- studies reporting on in vitro or animal data

Case reports were not included in the main analysis but systematically retrieved



I.R.C.C.S. Ospedale
San Raffaele

Gruppo San Donato

Systematic Review of the literature

PICOS

Population	Patients suffering from cardiogenic shock
Intervention	Impella 5.0 heart pump
Comparison/control	Other mechanical circulatory supports (Impella 2.5/CP, Impella 2.5, intra-aortic balloon pump (IABP), ExtraCorporeal Membrane Oxygenation (ECMO).
Outcomes	○ 30-day mortality ○ 30-day mortality or long term left ventricular assist device (LVAD) or heart transplant ○ Device-related complications (vascular complications - limb ischemia in need of revascularization and / or amputation interventions, major bleeding from vascular access, vascular access infection – hemolysis). ○ Device-unrelated complications (acute renal failure requiring dialysis treatment, ischemic stroke, major bleeding from other sites). Outcomes related to the different dimensions of the EunetHTA HTA core model will be included (i.e safety, efficacy, effectiveness ecc.)
Studies	Case series, retrospective and prospective observational studies (cohort and case-control studies), randomized controlled trials (RCTs), non-randomized controlled trials, economic studies, systematic reviews, meta-analysis, guidelines, health technology assessment reports.

Systematic Review of the literature

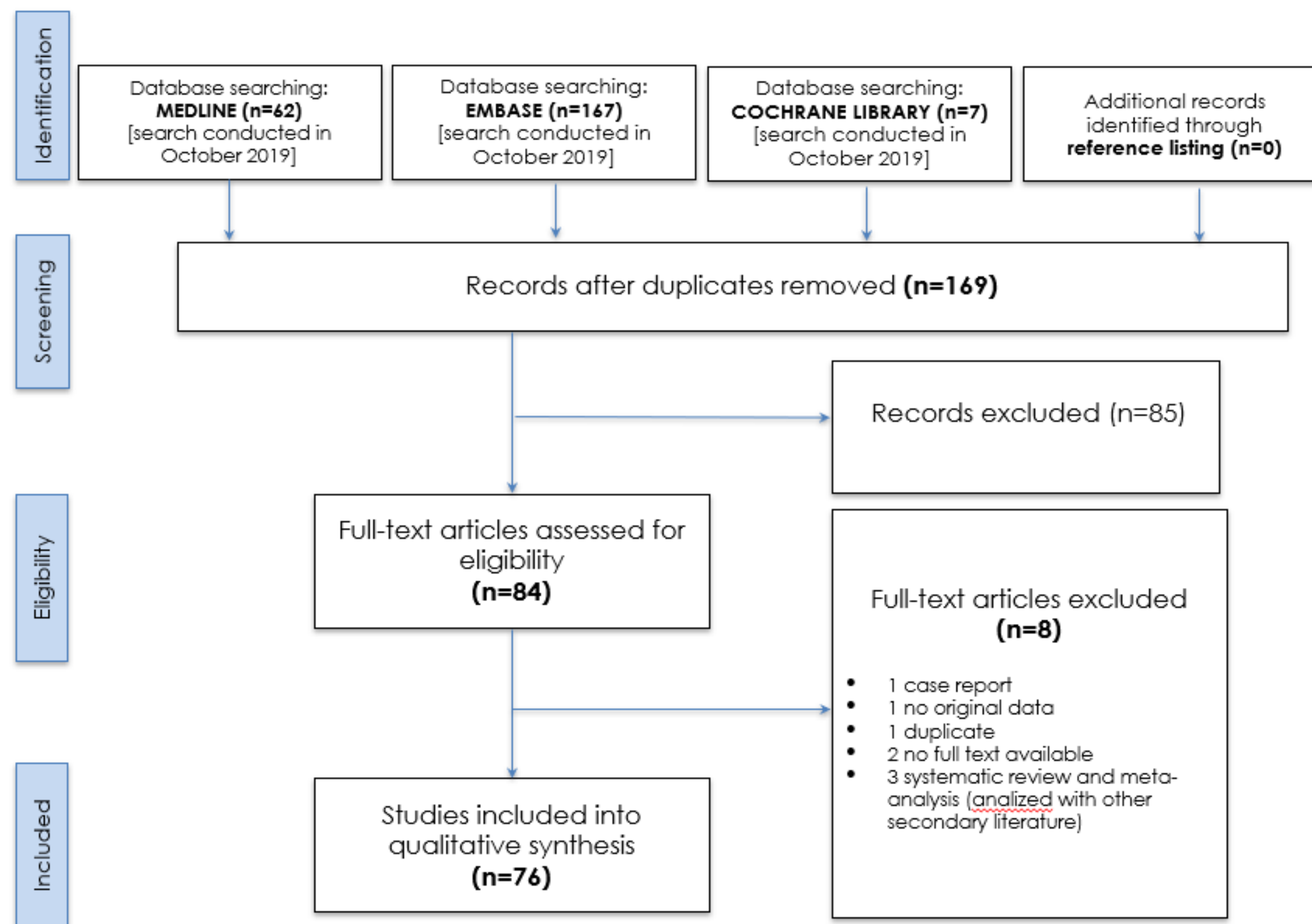
Databases:

Studies were identified by searching the electronic databases **Medline**, **Embase**, **Cochrane Library**, **Center for Reviews and Dissemination (CRD)**, **EU Clinical Trials Register**, **PROSPERO**, **ECRI Institute**, **International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)** and **ClinicalTrial.gov**. The search strategy was first developed in Medline, Embase and Cochrane Library using the free text ‘Impella 5.0’ and in the other systematic reviews, HTA reports and clinical trials databases, using the generic term ‘Impella’. Search was limited to [1st October 2019](#).

N	Database: search strategy	Records retrieved
1	Medline: Impella 5.0[Title/Abstract]	62
2	Embase: 'impella 5.0': ab,ti	167
3	Cochrane Library: Impella 5.0): ti,ab,kw	7
4	Centre for Reviews and Dissemination (CRD): Impella	13
5	EU Clinical Trials Register: Impella	1
6	PROSPERO: Impella	8
7	ECRI Institute: Impella	2
8	International Clinical Trials Registry platform (ICTRP): Impella	23
9	ClinicalTrials.gov: Impella	29

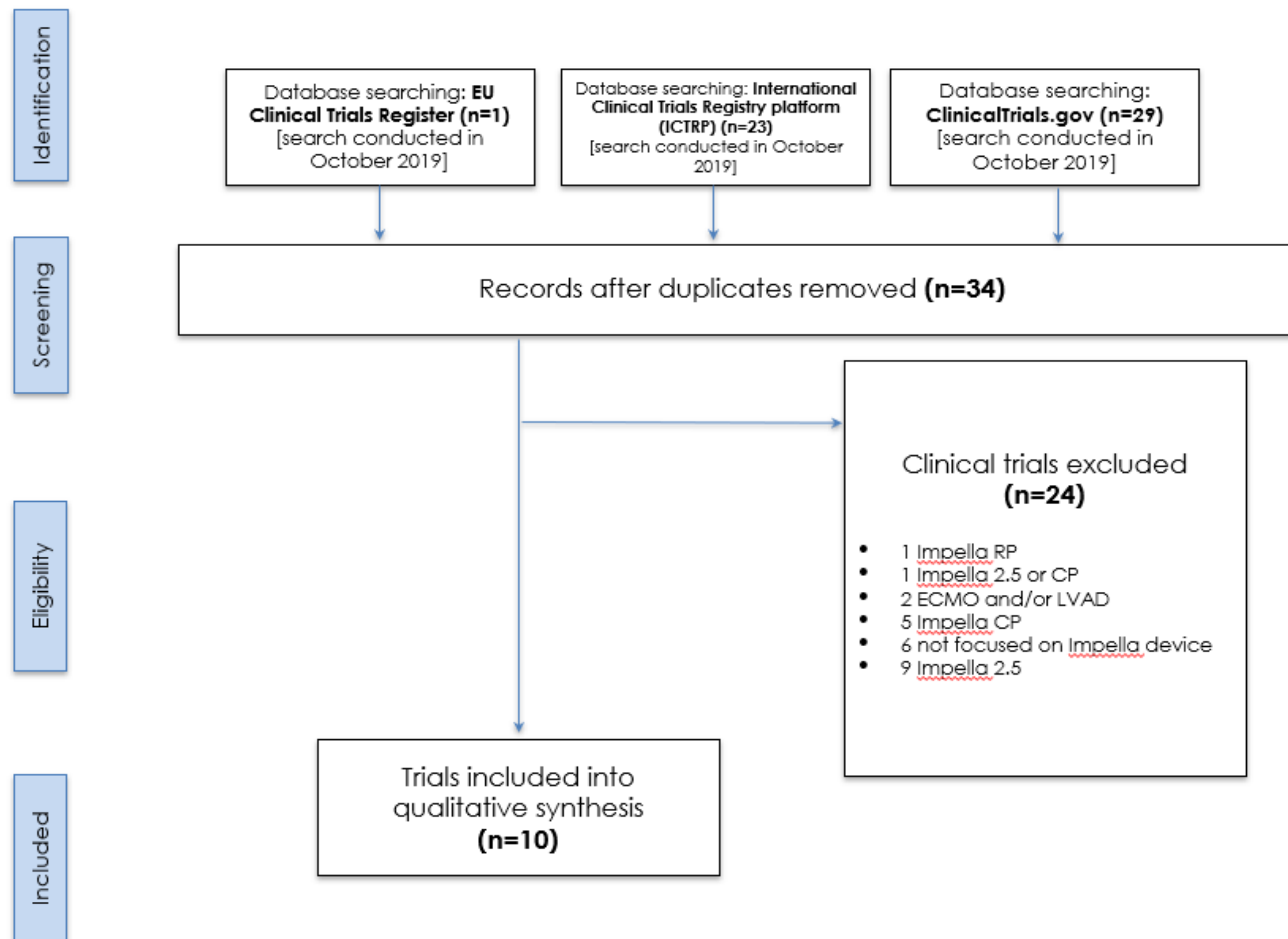
Primary Literature and Clinical Trials

Screening PRISMA of Primary Literature



Primary Literature and Clinical Trials

Screening PRISMA of Clinical Trials



Primary Literature and Clinical Trials

Problems and critical issues

1. Significant number of included and analyzed studies (76 studies)
2. A considerable number of conference abstracts and case reports/case series
3. Majority of studies without a declared comparator (descriptive or exploratory studies)(only 26 with comparator)
4. Frequently, studies with a declared comparator did not relate data of Impella 5.0 to the other devices (only one full text with an effective comparison)
5. Heterogeneity of the outcomes (more than 60 outcomes, grouped and classified in “strong” and “soft” outcomes)
6. Clinical trials have no available data (ongoing or recruitment)

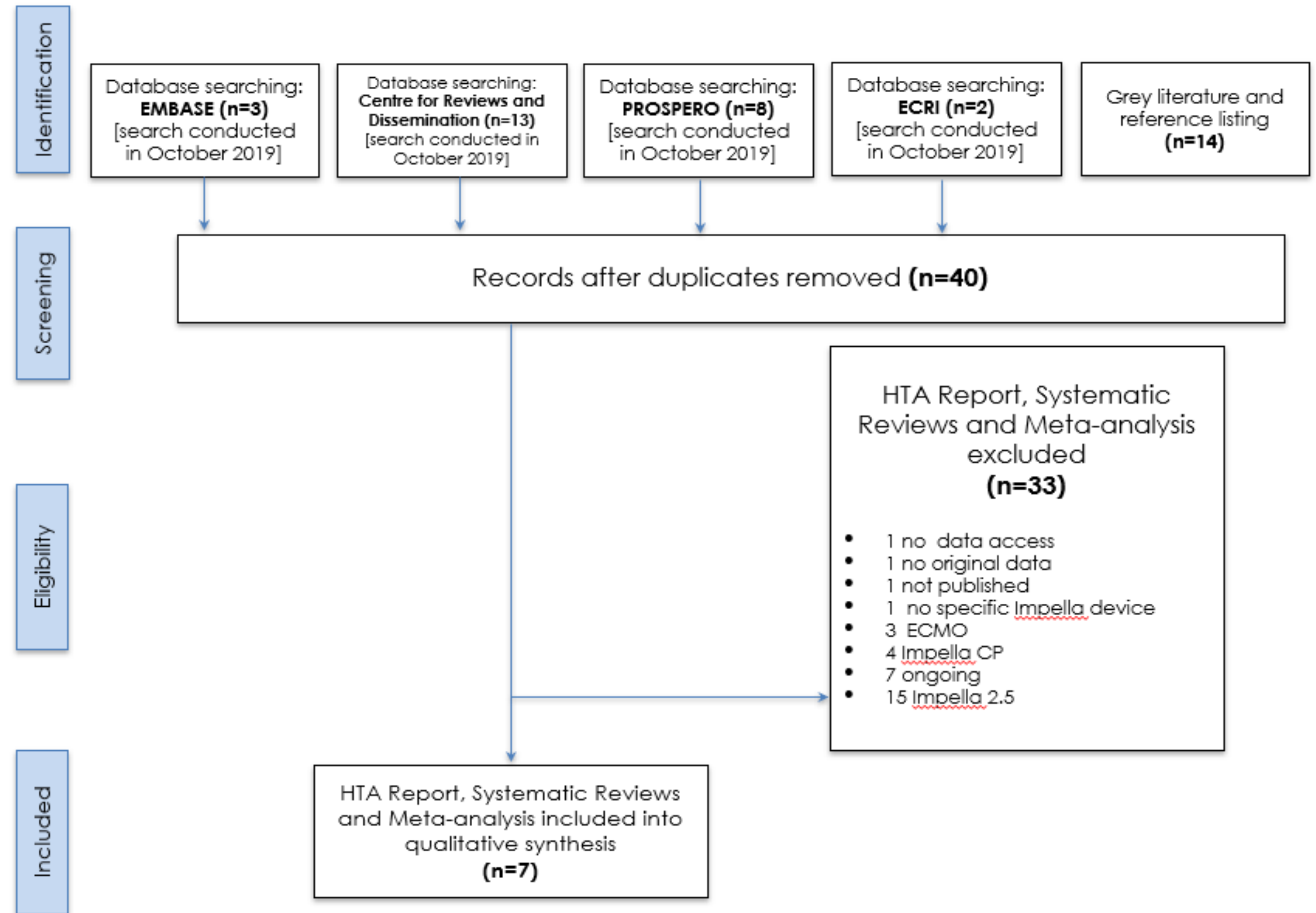
Primary Literature and Clinical Trials

Positive aspects and strenghts

1. Primary outcome (30-day mortality) is present in most of the analyzed studies
2. Overall positive impact of Impella 5.0 on safety and effectiveness outcomes
3. Two studies report economic outcomes (blood product costs saving, perfusion costs saving, ICU costs saving, reduction in LOS, total costs saving) with results in favor of Impella 5.0.

Secondary Literature

Screening PRISMA of Secondary Literature



Secondary Literature

1 Revisione Sistematica

- 2018 - Health Evidence Review Commission (HERC) (Draft for public Consultation) [USA]

3 Meta-analisi

- 2017 - European Journal of Cardio-Thoracic Surgery [Olanda]
- 2018 - Innovations [USA]
- 2019 - Journal of Cardiac Failure [USA]

3 Report HTA

- 2009 - Report HTA of the McGill University Health Centre [Canada]
- 2017 - Report HTA - Health Quality Ontario [Canada]
- 2017 - ECRI

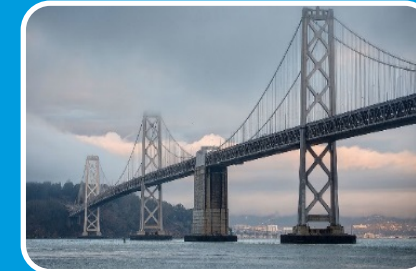
Secondary Literature

1 Meta-analisi



Maggiore percentuale di sopravvivenza a 30 giorni (68,6% e 64%) rispetto a IABP (pompa a palloncino intra-aortica) ed ECMO (ossigenazione extracorporea della membrana)

1 Meta-analisi



Utile da utilizzare come ponte per la terapia successiva perché la durata media del supporto è maggiore rispetto a IABP

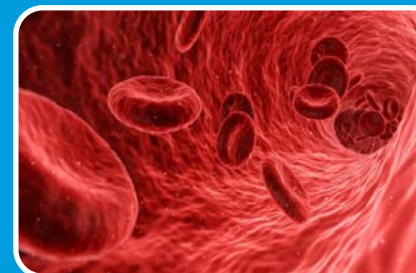
2 Meta-analisi



Eccellente flusso emodinamico
Mobilizzazione precoce

Bassi eventi avversi
Requisito minimo per AC

1 Revisione Sistemica
1 Report HTA



Le complicanze vascolari e di sanguinamento sono peggiori in Impella che in IABP

1 Revisione Sistemica
1 Report HTA



La mortalità a 30 giorni è pressoché uguale tra Impella e IABP (40,8% vs 41,3%)

La mortalità a 6 mesi è inferiore per IABP rispetto Impella (41,3% vs 46,9%)

1 Revisione Sistemica
1 Report HTA



Impella ® è considerata troppo costosa rispetto a IABP

1 Report HTA



Impella 5.0 può permettere un risparmio economico, ma la selezione dei casi risulta un fattore fondamentale

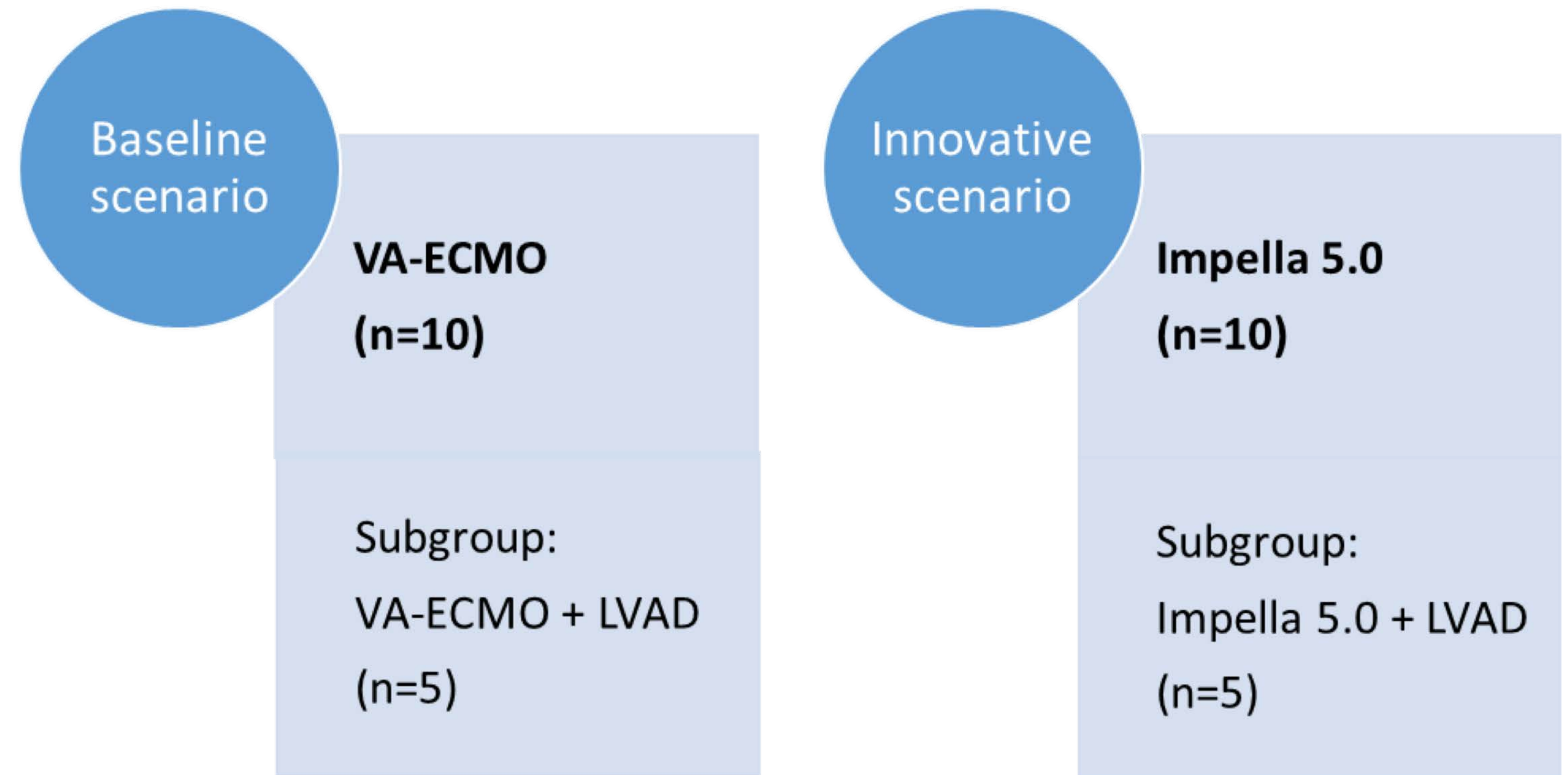
Economic original data

- 1. DATI ORIGINALI DI APPLICAZIONE DELLA
TECNOLOGIA INNOVATIVA NELLA PRATICA CLINICA**
Original data derived from clinical practice at San Raffaele Hospital (D3, D4)
- 2. REVISIONI SISTEMATICHE E META-ANALISI**
Secondary data derived from systematic (D3, D4, D5) and narrative (D1, D2) reviews of the literature
- 3. DATI ORIGINALI DI COSTO**
Economic original data from San Raffaele Hospital (D5)

Economic
original data

Cost and economic effectiveness

Study population



**I.R.C.C.S. Ospedale
San Raffaele**

Gruppo San Donato

Economic
original data

VA-ECMO and IMPELLA 5.0 implantations
Reimbursement by NHS

DRG n. 541	Extracorporeal oxygenation of the membranes or tracheostomy with mechanical intervention for 96 hours or more, or main diagnosis not related to face, mouth and neck with major surgery (Hospital stay > 30 days)	€ 74.247
DRG n. 541	Extracorporeal oxygenation of the membranes or tracheostomy with mechanical intervention for 96 hours or more, or main diagnosis not related to face, mouth and neck with major surgery (Hospital stay up to 30 days)	€ 37.123

→ VA-ECMO average income value: € 68.975

No specific DRG exists for IMPELLA 5.0

DRG n. 525	Implantation of another cardiac assistance system	€ 21.232
------------	---	----------

→ IMPELLA 5.0 average income value: € 24.044

Economic
original data

VA-ECMO and IMPELLA 5.0 implantations

Average length of hospital stay (ALOS)

	Average length of stay	
	VA-ECMO <i>days</i>	IMPELLA 5.0 <i>days</i>
Coronary Care Unit	-	27,6
Cardiac Surgery Intensive Care Unit	69,0	-

Economic
original data

VA-ECMO and IMPELLA 5.0 implantations

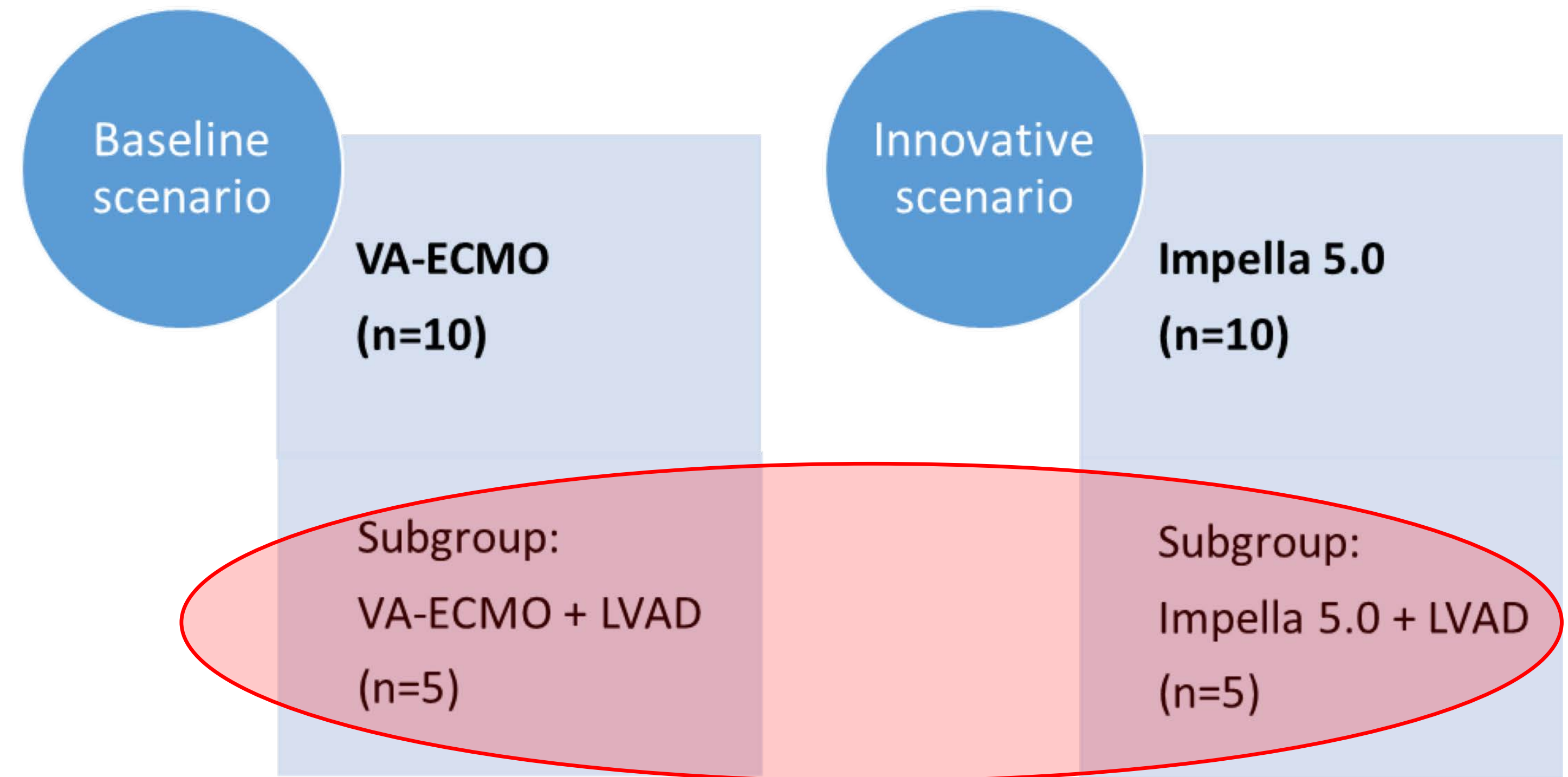
Cost Analysis

	VA-ECMO	IMPELLA 5.0	<i>D %</i>
Drugs and disposables	-€ 50.124	-€ 8.951	-82%
Blood components and blood products	-€ 4.515	-€ 3.880	-14%
ECMO	-€ 13.221	€ 0	-24%
IMPELLA 2.5 / CP	-€ 5.928	€ 0	
IMPELLA 5.0	€ 0	-€ 14.640	
Personnel <i>(medical, surgical, nurse, administrative, staff, ...)</i>	-€ 45.356	-€ 21.619	-52%
Diagnostic tests <i>(lab., imaging, instrumental, ...)</i>	-€ 8.026	-€ 5.112	-36%
Direct and Indirect other Hospital costs	-€ 25.780	-€ 9.365	-64%
TOTAL Costs	-€ 152.950	-€ 63.567	-58%

Economic
original data

VA-ECMO and IMPELLA 5.0 implantations

Subgroups



I.R.C.C.S. Ospedale
San Raffaele

Gruppo San Donato

Economic original data

VA-ECMO/L-VAD and IMPELLA 5.0/L-VAD implantations

Reimbursement by NHS

Reimbursement for L-VAD implantation is regulated by DGR n. 2313 issued on 01.08.2014 by Regione Lombardia in which is established a specific codification ICD-9-CM (3752, 3765, 3766) for DRG n. 103.

DRG n. 103	Heart transplant or cardiac assistance system implantation (3752, 3765, 3766)	€ 125.900
-------------------	--	------------------



I.R.C.C.S. Ospedale
San Raffaele

Gruppo San Donato

Economic
original data

VA-ECMO/L-VAD and IMPELLA 5.0/L-VAD implantations

Average length of hospital stay (ALOS)

	Average length of stay	
	VA-ECMO/L-VAD <i>days</i>	IMPELLA 5.0 / L-VAD <i>days</i>
Coronary Care Unit	-	22,8
Cardiac Surgery Intensive Care Unit	78,6	31,6
TOTAL ALOS	78,6	54,4

Economic
original data

VA-ECMO/L-VAD and IMPELLA 5.0/L-VAD implantations

Cost Analysis

	VA-ECMO/L-VAD	IMPELLA 5.0 / L-VAD	D %
Drugs and disposables	-€ 60.096	-€ 33.224	-45%
Blood components and blood products	-€ 8.653	-€ 5.617	-35%
ECMO	-€ 8.434	€ 0	
IMPELLA 2.5 / CP	-€ 2.496	€ 0	
VAD	-€ 92.040	-€ 92.040	4%
IMPELLA 5.0	€ 0	-€ 14.640	
Personnel (medical, surgical, nurse, administrative, staff, ...)	-€ 52.742	-€ 39.580	-25%
Diagnostic tests (lab., imaging, instrumental, ...)	-€ 11.772	-€ 9.280	-21%
Direct and Indirect other Hospital costs	-€ 38.200	-€ 31.945	-16%
TOTAL Costs	-€ 274.432	-€ 226.326	-18%

Economic original data

VA-ECMO/L-VAD and IMPELLA 5.0/L-VAD implantations

Operating Income loss of study population

	VA-ECMO	IMPELLA 5.0	VA-ECMO/ L-VAD	IMPELLA 5.0/ L-VAD
DRG - average income value	€ 68.975	€ 24.044	€ 135.772	€ 130.480
TOTAL Costs - average value	-€ 152.950	-€ 63.567	-€ 274.432	-€ 226.326
Operating Income loss <i>average value</i>	-€ 83.974	-€ 39.523	-€ 138.660	-€ 95.846



I.R.C.C.S. Ospedale
San Raffaele

Gruppo San Donato

Survey and Experts consultation

- 1. DATI ORIGINALI DI APPLICAZIONE DELLA
TECNOLOGIA INNOVATIVA NELLA PRATICA CLINICA**
Original data derived from clinical practice at San Raffaele Hospital (D3, D4)
- 2. REVISIONI SISTEMATICHE E META-ANALISI**
Secondary data derived from systematic (D3, D4, D5) and narrative (D1, D2) reviews of the literature
- 3. DATI ORIGINALI DI COSTO**
Economic original data from San Raffaele Hospital (D5)
- 4. DATI ORIGINALI DA QUESTIONARI VALIDATI**
original data derived from validated (D4) and ad hoc developed (D3, D6, D7, D8, D9) questionnaires

Survey and Experts consultation

Come presidiare le dimensioni qualitative?

D3 → Percezione della sicurezza

D6 → Impatto organizzativo

D7 → Impatto etico (equità)

D8 → Impatto sociale

D9 → Impatto legale.

NO letteratura

NO statistiche

NO dati real world.

→ **QUESTIONARI**



I.R.C.C.S. Ospedale
San Raffaele

Gruppo San Donato

Survey and Experts consultation

Tools

D3 → Percezione della sicurezza

D6 → Impatto organizzativo

D7 → Impatto etico (equità)

D8 → Impatto sociale

D9 → Impatto legale

Questionari elaborati e validati da **Università Carlo Cattaneo - LIUC**, rielaborati per adattamento alla tecnologia in esame

C07 → Esiti riferiti dai pazienti → Esiti riferiti dal personale infermieristico

Questionario BERNCA (Basel Extent of Rationing of Nursing Care Instrument), elaborato e validato da Università di Basilea: impatto sull'assistenza infermieristica.

Survey and Experts consultation

Interviste
semistrutturate:
valutazioni numeriche e
raccolta di
opinioni/commenti/moti
vazioni

Questionnaires were administered in person by ad hoc trained staff to selected healthcare professionals, including:

Head of clinical units:

- ✓ **Prof. Alberto Zangrillo** - Referente direzionale aree cliniche
Direttore U.O Anestesia e Rianimazione Generale e Cardio-Toraco-Vascolare
- ✓ **Dr. Alberto Ambrosio** - Direttore Sanitario Aziendale
- ✓ **Prof. Federico Pappalardo** - Responsabile Programma di Insufficienza Cardiaca Avanzata e Supporto Circolatorio Meccanico
- ✓ **Dr. Matteo Montorfano**, Direttore U.O. Emodinamica e Cardiologia Interventistica
- ✓ **Dr. Alberto Cappelletti**, Direttore U.O. Semintensiva Cardiologica



I.R.C.C.S. Ospedale
San Raffaele
Gruppo San Donato

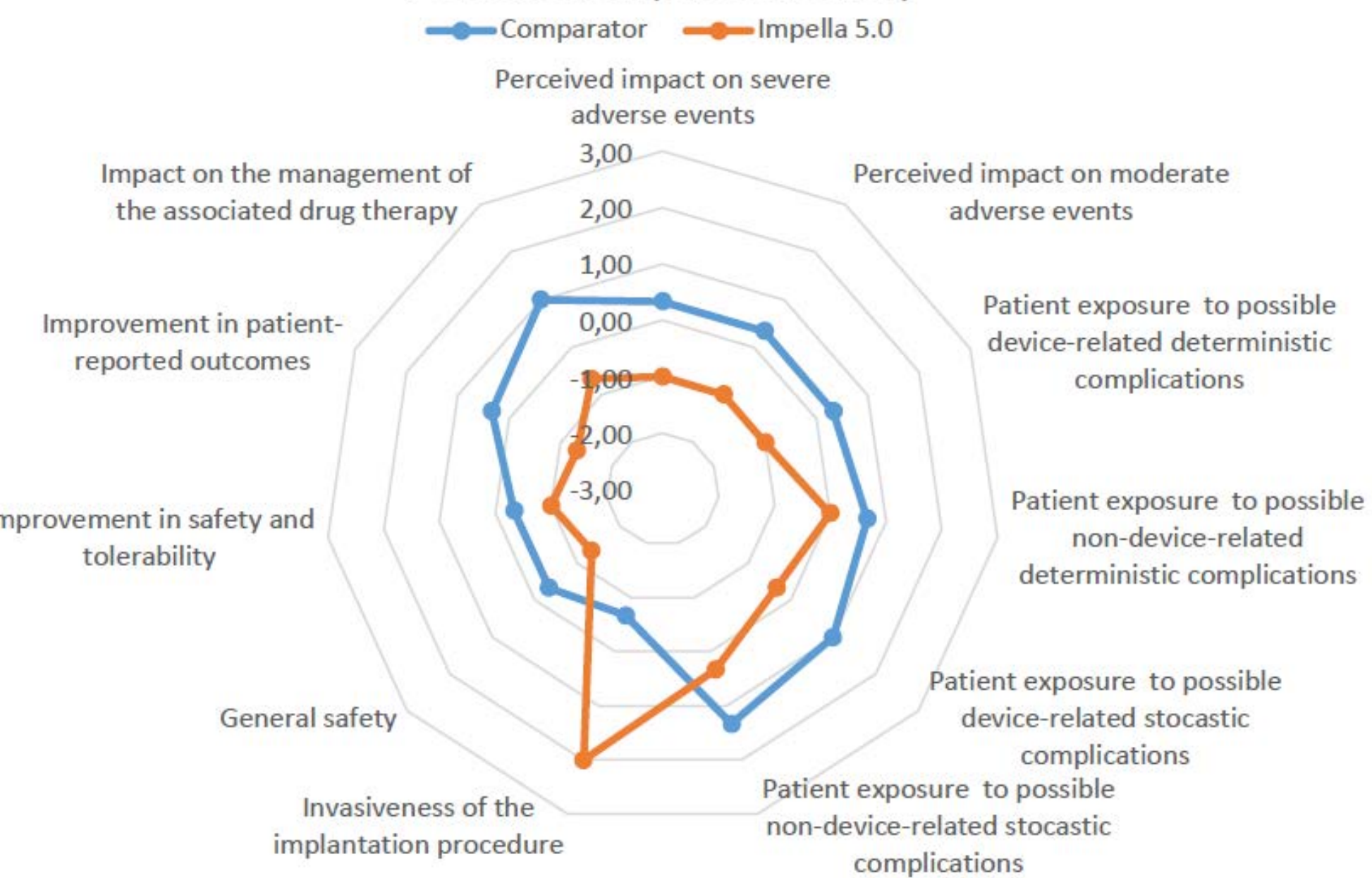
Survey and Experts consultation

Somministrazione questionari (LIUC e BERNCA)

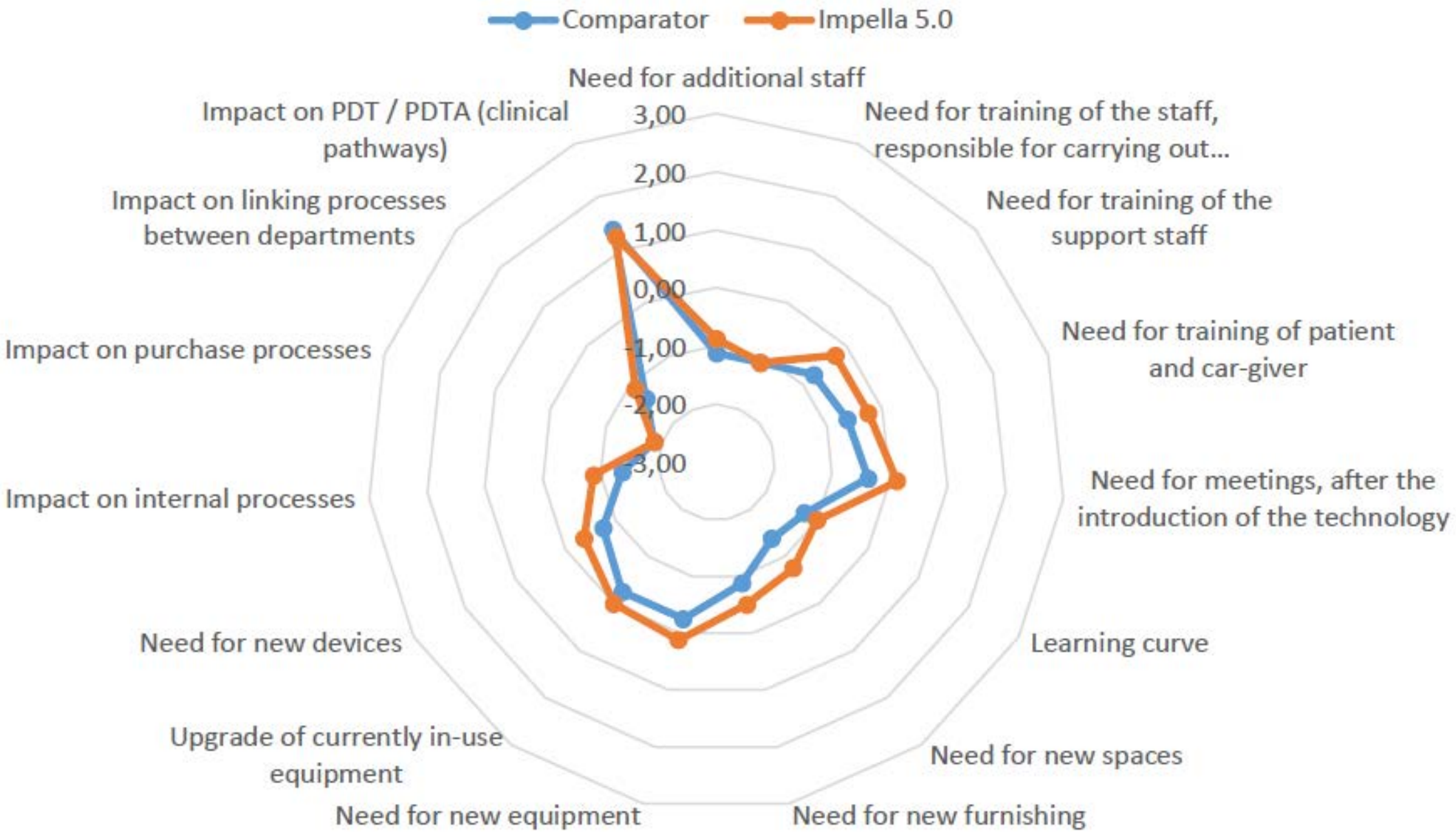
- Ad altri **quattro clinici** (cardiologi) sono stati distribuiti i questionari LIUC relativi a Sicurezza (D3) e Impatto organizzativo (D6).
- Un **ingegnere clinico** è stato sottoposto al questionario sull'impatto legale (D9).
- A **35 infermieri** (TICCH e UTIC) sono stati distribuiti i questionari BERNCA sull'impatto nell'Assistenza infermieristica (C07).
- I dati raccolti sono stati elaborate tramite tabelle e grafici **radar**.
- Valutazioni **standardizzate** su un range da -3 a +3.

Results

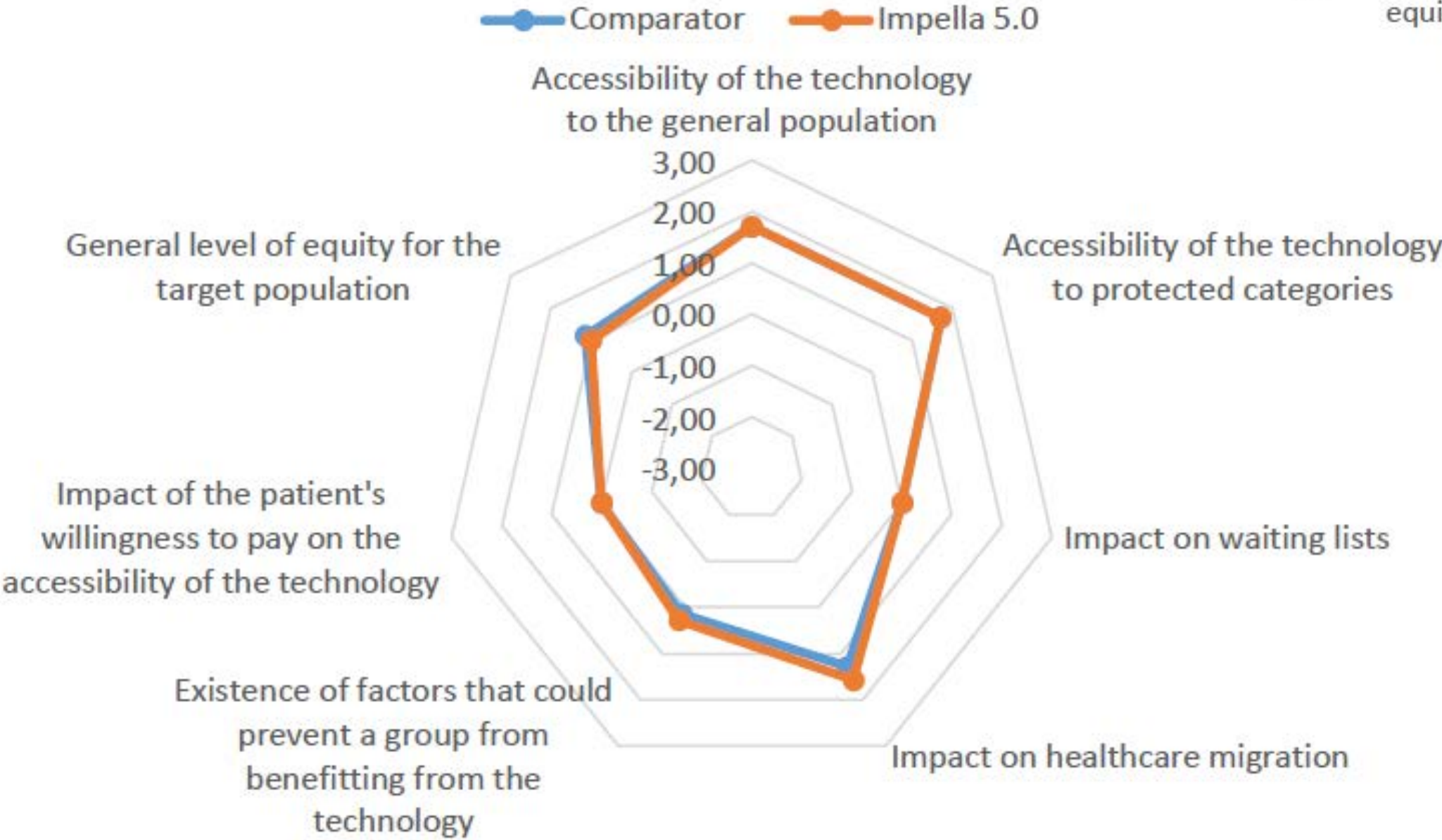
Perceived impact on safety



Organizational impact - Short term



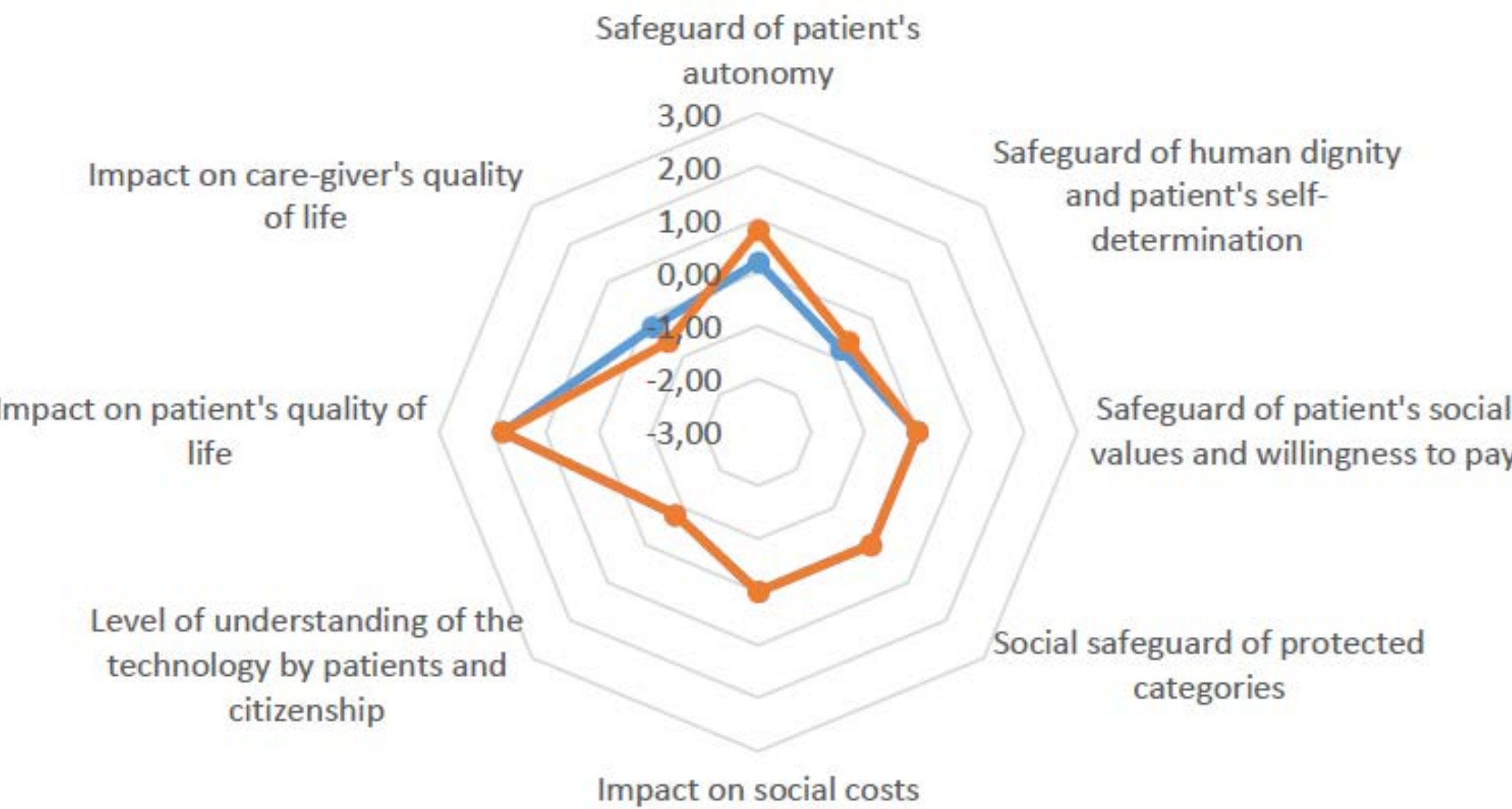
Impact on equity



Results

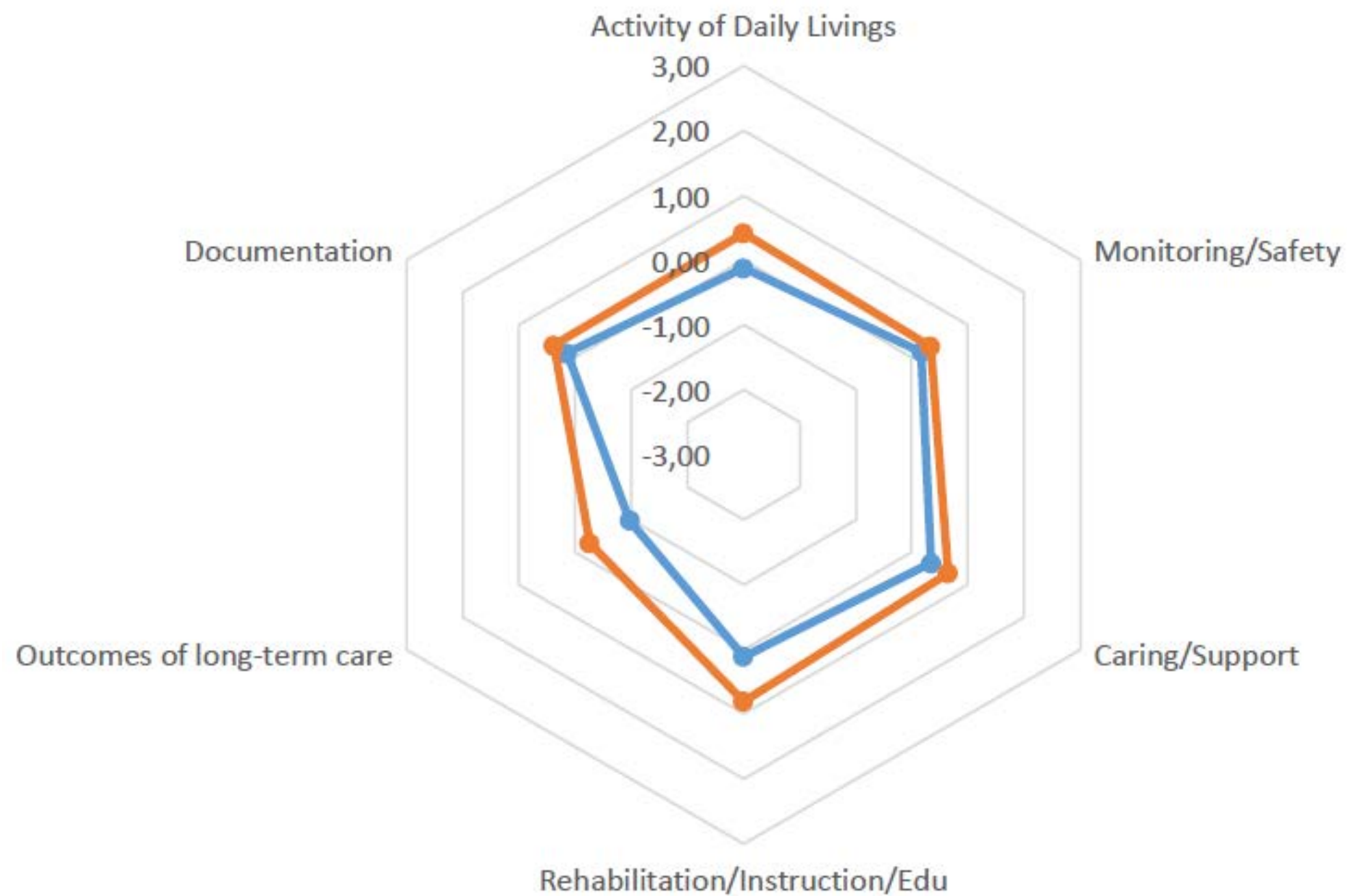
Social and ethical impact

Comparator Impella 5.0



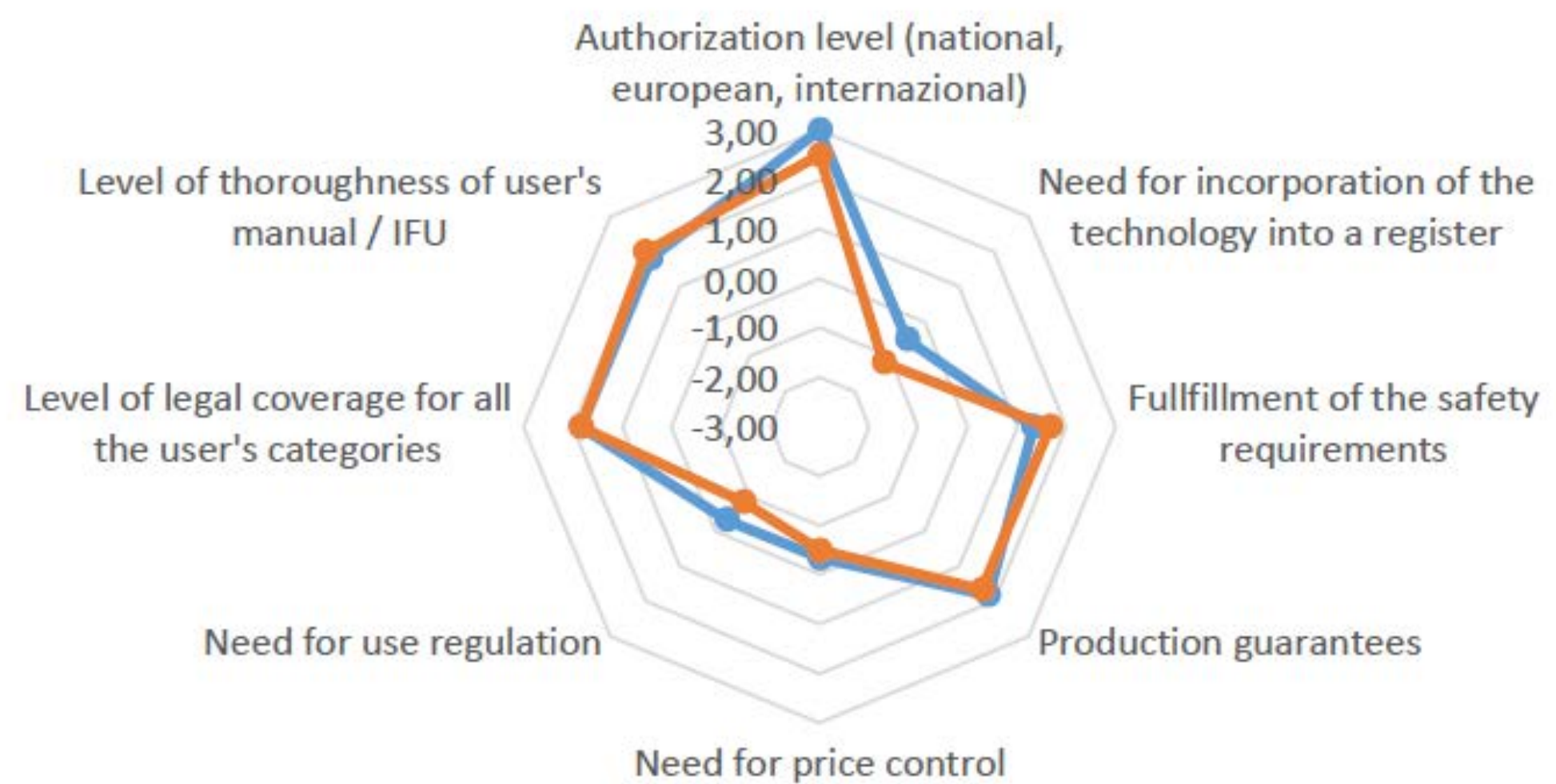
Impact on nursing care activities

Comparator Impella 5.0



Legal impact

Comparator Impella 5.0



Fonti dei dati

Strumenti e metodologia

- 1. DATI ORIGINALI DI APPLICAZIONE DELLA TECNOLOGIA INNOVATIVA NELLA PRATICA CLINICA**
Original data derived from clinical practice at San Raffaele Hospital (D3, D4)
- 2. REVISIONI SISTEMATICHE E META-ANALISI**
Secondary data derived from systematic (D3, D4, D5) and narrative (D1, D2) reviews of the literature
- 3. DATI ORIGINALI DI COSTO**
Economic original data from San Raffaele Hospital (D5)
- 4. DATI ORIGINALI DA QUESTIONARI VALIDATI**
original data derived from validated (D4) and ad hoc developed (D3, D6, D7, D8, D9) questionnaires
- 5. DATI SIST. SEGNALAZIONI DISPOSITIVI MEDICI**
Adverse events' reporting institutional databases (D3)

Institutional databases

Approfondimenti sulla sicurezza

- Nessuna segnalazione su sito Ministero della Salute (database richiami di sicurezza).
- 48 segnalazioni su MAUDE (Manufacturer and User Facility Device Experience), database di FDA.

(Disclaimer FDA: “these data alone cannot be used to establish rates of events, evaluate a change in event rates over time or compare event rates between devices. The number of reports cannot be interpreted or used in isolation to reach conclusions about the existence, severity, or frequency of problems associated with devices”).



I.R.C.C.S. Ospedale
San Raffaele

Gruppo San Donato

Conclusion

- Solo centri specializzati e multispecialistici dispongono di risorse tecnologiche e know-how per l'impianto di Impella 5.0
- **Poche evidenze disponibili su analisi comparative (osservazionali e sperimentali)** che dimostrino/quantifichino la superiorità di Impella 5.0 rispetto agli altri devices di supporto meccanico al circolo
- Dati raccolti in OSR hanno dimostrato un **impatto positivo** nell'uso di Impella 5.0 in termini di sicurezza ed efficacia
- L'analisi del campione mostra una riduzione dei costi nell'impianto di Impella 5.0 rispetto all'ECMO in presenza comunque di risultati economici negativi associati a degenze prolungate e costo dei devices.
- Impella 5.0 **non ha un DRG specifico**

Conclusion

- Sono **necessari ulteriori studi** per accumulare dati su benefici clinici e valutazioni di *cost-effectiveness* di Impella 5.0, compresa **l'istituzione e il mantenimento di un database multicentrico**
- Aumentare l'accesso a questa tecnologia, ma opportunamente regolamentato sulla base di una solida evidenza scientifica sul corretto **management clinico** e accurata selezione dei pazienti
- Per una corretta valutazione di Impella 5.0 è necessario tenere in considerazione gli aspetti economici, organizzativi, sociali ed etici, al fine di garantire la sua **sostenibilità nel contesto dell' SSN**

Iter and next steps

NEL CONTESTO DEL PROGRAMMA REGIONALE HTA

- Pubblicazione portale regionale
- Processo *peer review* presso centro d'eccellenza terzo
- Validazione e condivisione per accesso organi regionali e altre aziende
- Appraisal da Commissione HTA regionale

NEL CONTESTO OSR-UniSR

- Approfondimento analisi costo-efficacia
- Output scientifico
- Consolidamento metodologia

Considerations and future perspectives

- È essenziale, in presenza di risorse limitate, e al fine di massimizzare la qualità dell' assistenza sanitaria offerta, effettuare **un'analisi preliminare degli investimenti** (e dei disinvestimenti) a livello aziendale
- È virtuoso che OSR disponga di una Commissione HTA dotata delle risorse intellettuali necessarie per produrre valutazioni multidisciplinari delle tecnologie innovative utili sia a **supportare i processi di acquisizione**, sia nelle argomentazioni con il legislatore
- Si auspica un **consolidamento della metodologia** e delle procedure, di concerto e in collaborazione con le UU.OO che utilizzano e dispongono di tecnologie sanitarie innovative
- Rete con le **eccellenze GSD e IRCCS Lombardi**

Grazie



I.R.C.C.S. Ospedale
San Raffaele

Gruppo San Donato