

Horizon Scanning report N°5

**Tomografia a coerenza ottica (OCT) per
lo studio della microstruttura delle
placche aterosclerotiche vulnerabili**

Aprile 2010

Metodologia

Agenas, Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali, è un ente pubblico per la promozione dell'innovazione e dello sviluppo nella sanità Italiana e svolge attività di Horizon Scanning (HS) sulle tecnologie sanitarie.

L'intero processo di HS e i metodi adottati per ciascuna delle fasi del processo sono descritti dettagliatamente sul portale www.agenas.it

Il presente documento deve essere citato come:

Paone S, Corio M, Ferroni E, Chiarolla E, Jefferson T, Cerbo M. Tomografia a coerenza ottica (OCT) per lo studio della microstruttura delle placche aterosclerotiche vulnerabili. Roma, aprile 2010.

Ogni riproduzione del documento o di parte dello stesso è vietata. Il contenuto intellettuale del documento è di proprietà del Ministero della Salute.

Informazioni sul contenuto possono essere richieste presso:

Agenas, Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali
Sezione ISS - Innovazione, Sperimentazione e Sviluppo
Via Puglie, 23 - 00187 Roma
e-mail: hta@agenas.it

Limitazioni

Il presente documento è basato su informazioni disponibili al momento delle ricerche e non contiene riferimenti a successivi sviluppi o perfezionamenti della tecnologia oggetto di valutazione. Le considerazioni sull'efficacia, la sicurezza o la costo-efficacia della tecnologia oggetto di valutazione riportate nel documento sono pertanto non definitive e di carattere provvisorio.

Autori

Il presente rapporto di Horizon Scanning è stato preparato da:

Simona Paone

Mirella Corio

Eliana Ferroni

Emilio Chiarolla

Tom Jefferson

Marina Cerbo

Dichiarazione di conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano di non ricevere benefici o danni dalla pubblicazione del presente report. Nessuno degli Autori detiene o deteneva azioni, prestato consulenza o avuto rapporti personali con alcuno dei produttori dei dispositivi valutati nel presente documento.

Ringraziamenti

Prof. Philippe Primo Caimmi (Az. Osp. Universitaria, Novara), dott. Aldo Pagani e dott. Gianni Pennestrì (Endotech S.p.A.), dott. Alessandro Beux (Coordinatore Nucleo Tecnico HTA AReSS Piemonte), prof. Francesco Prati (Dir. S.C. di Cardiologia Interventistica, Az. Osp. San Giovanni Addolorata, Roma).

Nome della tecnologia/procedura: Tomografia a coerenza ottica (OCT) per lo studio della microstruttura delle placche aterosclerotiche vulnerabili

Popolazione target

La popolazione target candidata all'indagine con tomografia a coerenza ottica (OCT) è rappresentata da tutti i pazienti con rischio cardiovascolare medio-alto (livelli IV-VI in accordo con la Carta del Rischio cardiovascolare elaborata e resa disponibile dall'Istituto Superiore di Sanità - Progetto cuore) che vengono sottoposti ad angiografia coronarica.

Descrizione della procedura e della tecnologia

L'OCT è una tecnica di *imaging* invasiva basata sull'utilizzo di un fascio di luce e sulla riflessione della stessa da parte delle strutture che vengono incontrate [Prati F, 2003]. Il sistema confronta le frequenze di propagazione dell'eco della luce riflessa dal tessuto con quelle relative allo stesso fascio di luce riflesso da uno specchio di riferimento posto a distanza nota. La tecnologia è in grado di fornire una definizione di circa 10-20 μm ovvero una risoluzione circa 20 volte superiore all'ecografia intravascolare (IVUS) ed alle diagnostiche non invasive come la tomografia assiale computerizzata, la risonanza magnetica e la scintigrafia [Matter C, 2009]. La generazione più recente dell'OCT (*Fourier-domain*, FD-OCT), rispetto ai precedenti sistemi (*Time-domain* OCT), consente una frequenza di campionamento delle immagini più veloce senza comprometterne la qualità. Inoltre, la nuova tecnologia FD-OCT permette l'acquisizione delle sequenze longitudinali e trasversali di un tratto più lungo delle coronarie con una maggiore velocità di *pull back* [Gonzalo N, 2010]. Ulteriore elemento distintivo del sistema di nuova generazione consiste nella capacità di scansione di vasi con più ampio diametro (lume maggiore di 4 mm). Relativamente ai parametri di risoluzione assiale, laterale e di profondità di penetrazione nei tessuti, non si riscontrano differenze rispetto ai sistemi tradizionali. Infine, poiché nel processo di acquisizione delle immagini i globuli rossi creano interferenza con il segnale luminoso, i precedenti sistemi utilizzano un palloncino ostruttivo per fermare temporaneamente il flusso sanguigno mentre la tecnologia di ultima generazione impiega una tecnica non occlusiva che prevede l'iniezione di una soluzione isomolare di lavaggio (tecnica flushing) [Barlis P, 2008].

La tecnologia FD-OCT viene impiegata durante procedura angiografica. Un catetere viene inserito attraverso l'arteria femorale fino a raggiungere le coronarie, a valle della sezione di interesse. Successivamente si attiva in *pull back* la procedura che in circa 2 secondi acquisisce le immagini. Il presente rapporto valuta esclusivamente la più recente tecnologia FD-OCT.

Importanza clinica e peso della malattia

L'aterosclerosi è una malattia infiammatoria cronica a genesi multifattoriale che colpisce le arterie ed è causa di patologie molto gravi come angina pectoris, infarto, ictus e morte improvvisa. In Italia nel 2007 (ultimo anno disponibile) i decessi per malattie ischemiche del cuore (codici ICD-9-CM 120-125) sono stati 37.712 nei maschi e 37.407 nelle donne [Istat. Cause di morte. 2010].

Anatomicamente la lesione caratteristica dell'aterosclerosi è la placca aterosclerotica, rappresentata da un ispessimento dello strato più interno delle arterie (intima) dovuto principalmente all'accumulo di materiale lipidico ed a proliferazione del tessuto connettivo.

La rottura delle placche comporta circa il 75% dei trombi coronarici che portano all'infarto del miocardio e/o alla morte [Eijgelaar WJ, 2009].

La tendenza alla rottura della placca aterosclerotica è condizionata dallo spessore del cappuccio fibroso: quanto maggiore è lo spessore tanto minore è la possibilità di ulcerazione della placca. Fattori condizionanti sono anche le dimensioni del "core" lipidico e la composizione dello stesso. Placche aterosclerotiche composte per almeno il 40% da tessuto lipidico sono a maggior rischio di rottura [Davies MJ, 1993; Davies MJ, 1994].

Un ruolo determinante sembra avere anche l'infiammazione, e quindi la marcata infiltrazione locale di macrofagi (cellule immunitarie), che è causa di assottigliamento della capsula fibrosa [Davies MJ, 1994]. Caratteristiche istologiche delle placche vulnerabili sono rappresentate principalmente da un cappuccio fibroso sottile < 65 µm, da pool lipidico (almeno il 40%) e dalla presenza di macrofagi attivi in prossimità del cappuccio.

La possibilità di effettuare uno studio attento delle componenti delle placche aterosclerotiche mediante l'uso di sonde intracoronariche porterebbe alla individuazione di un aggiuntivo fattore prognostico per la pianificazione di un appropriato percorso diagnostico-terapeutico nei pazienti a medio-alto rischio cardiovascolare.

Prodotti, Produttori, Distributori e Certificazioni

Attualmente è presente sul mercato un solo sistema FD-OCT, con il nome commerciale di C7XR prodotto dalla LightLab Imaging Inc., e commercializzato in Italia da settembre 2009 dalla EndoTech S.p.A. Il sistema è costituito dalle seguenti unità principali: una console per l'acquisizione, l'elaborazione e la visualizzazione delle immagini e un catetere monouso il cui nome commerciale è C7 Dragonfly.

L'OCT C7XR rappresenta un'evoluzione rispetto ai sistemi precedenti Time-domain OCT, M2x e M3x, prodotti anch'essi dalla LightLab e tutt'ora disponibili in commercio.

Secondo le indicazioni riportate dal produttore, il sistema C7XR ed il catetere C7 Dragonfly sono destinati alla valutazione qualitativa e quantitativa della morfologia vascolare delle arterie coronariche, come strumento adiuvante nelle procedure di angiografia di tipo tradizionale, al fine di fornire un'immagine del lume vascolare e delle strutture parietali e delle arterie coronariche.

La tecnologia è altresì indicata nelle procedure invasive di angioplastica coronarica transluminale, per il corretto posizionamento degli stent e per la valutazione del grado di endotelizzazione degli stessi [LightLab, Inc. manuale operativo].

Il sistema individuato ha il marchio CE da marzo 2009, ma non ha ancora ottenuto l'approvazione dalla Food and Drug Administration (FDA).

Si segnala, inoltre, che un'altra ditta, la Volcano Corporation, sta sviluppando una tecnologia OCT [Villard, 2009], che probabilmente sarà commercializzata nei prossimi mesi.

Produttore	Distributore	Marchio CE	RDM	FDA
LightLab Imaging, Inc.	EndoTech S.p.A.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Contesto di utilizzo

La tecnologia viene utilizzata esclusivamente in un contesto ospedaliero ove siano presenti unità operative di emodinamica attrezzate con sale angiografiche. Tuttavia, la casistica trattata e la curva di apprendimento sono due fattori che potrebbero incidere sul numero massimo di centri che impiegherebbero la metodica.

<input type="checkbox"/> Domicilio	<input checked="" type="checkbox"/> Ospedale	<input type="checkbox"/> Ambulatorio
<input type="checkbox"/> Pronto soccorso	<input type="checkbox"/> Altro:	

Livello di sviluppo/grado di diffusione in Italia

Ad oggi il sistema C7XR è presente nel nostro paese in 15 centri. Si contano invece 30 installazioni dei vecchi modelli per le quali non si hanno informazioni sulle applicazioni cliniche e sull'effettivo utilizzo per la valutazione delle placche aterosclerotiche vulnerabili. Il produttore prevede di installare il nuovo modello in 40 centri (parte dei quali sostituiranno i vecchi modelli) entro la fine di settembre 2010 e stima di installarne un totale di circa 80 nelle 240 sale di emodinamica presenti in Italia.

<input type="checkbox"/> Pre-marketing	<input type="checkbox"/> In commercio da 1-6 mesi	<input checked="" type="checkbox"/> In commercio 7-12 mesi
<input type="checkbox"/> In commercio >12 mesi	<input type="checkbox"/> Non identificato	

Comparatori

Ad oggi l'OCT risulta l'unica tecnologia intracoronarica in grado di poter studiare le placche vulnerabili poiché le altre tecnologie, sia quelle di *imaging* non invasivo (CT, MRI, Angiografia, SPECT, PET-CT), che quelle di *imaging* invasivo (IVUS, IVUS-virtual histology, Angioscopia, termografia) non sono in grado contemporaneamente di differenziare le caratteristiche istologiche della placca e di effettuare le misure delle microstrutture.

Efficacia e Sicurezza

L'efficacia della tecnologia è la capacità dell'FD-OCT di visualizzare e misurare in maniera precisa ed accurata la composizione delle placche aterosclerotiche. La sicurezza è riferita alla esecuzione della procedura in termini di complicanze ed eventi avversi.

La ricerca della letteratura sull'utilizzo dell'FD-OCT per lo studio della microstruttura delle placche aterosclerotiche, è stata effettuata mediante i database di EuroScan e CRD (DARE & HTA), al fine di individuare i rapporti di Horizon Scanning (HS) e di rapid Health Technology Assessment, pubblicati in lingua italiana ed inglese, sullo specifico argomento. Non è stato individuato nessun rapporto di HS e di rapid HTA.

L'evidenza scientifica di riferimento è stata individuata considerando gli studi pubblicati in lingua inglese ed italiana a partire dal 1 gennaio 2008 (anno precedente a quello di ottenimento del marchio CE) e presenti nelle principali Banche Dati: Medline (22 gennaio 2010), Cochrane Library (29 gennaio 2010) ed Embase (22 febbraio 2010). È stato, inoltre, consultato il distributore italiano per la raccolta di studi di pre e post commercializzazione. I criteri di inclusione degli studi sono rappresentati da studi comparativi *in vivo* su pazienti con rischio cardiovascolare medio-alto sottoposti ad esame FD-OCT con il sistema C7XR per lo studio della placca aterosclerotica vulnerabile. I comparatori della tecnologia in esame sono rappresentati sia dalle tecniche di *imaging* che analizzano almeno una sola delle componenti la placca aterosclerotica vulnerabile, sia dai precedenti sistemi OCT (ancora in commercio al momento della stesura del presente rapporto).

Non sono stati trovati studi comparativi che abbiano valutato l'efficacia diagnostica *in vivo* del modello considerato rispetto ad altre tecniche di *imaging*.

Non sono stati trovati studi relativi alla sicurezza del sistema C7XR. Il distributore sostiene che i rischi legati alla procedura mediante l'OCT sono i medesimi dell'angioplastica.

Benefici potenziali per i pazienti

L'efficacia dell'FD-OCT in termini di capacità di indirizzare i pazienti verso un percorso terapeutico il più appropriato possibile non è identificabile, in quanto ad oggi non esistono trattamenti delle placche aterosclerotiche vulnerabili la cui efficacia (in termini di stabilità delle condizioni cliniche del paziente nel tempo, ossia assenza o rallentamento della comparsa di eventi acuti maggiori) sia supportata da studi clinici.

<input type="checkbox"/> Riduzione della mortalità o aumento della sopravvivenza	<input type="checkbox"/> Riduzione della morbilità	<input type="checkbox"/> Miglioramento della qualità della vita (del paziente o degli utilizzatori)
<input type="checkbox"/> Monitoraggio più accurato delle condizioni del paziente	<input type="checkbox"/> Altro:	<input checked="" type="checkbox"/> Non identificati

Costo della tecnologia

Il sistema C7XR viene venduto con diverse formule che prevedono l'acquisto della console e dei cateteri il cui prezzo di listino, indicato dal distributore italiano e depositato presso la camera di commercio, è rispettivamente di €150.000,00 + IVA e €3.000,00 + IVA. Il prezzo di listino (depositato presso la camera di commercio) del precedente modello M2x è di €110.000,00 +IVA; il sistema prevede l'impiego di due cateteri: la guida di luce ed il palloncino di occlusione il cui prezzo è rispettivamente di €1.700,00 e di €1.100,00 oltre l'IVA. Altra formula di acquisizione della tecnologia è il noleggio della console con l'acquisto separato dei cateteri. In ogni caso la fornitura è comprensiva della formazione della durata di circa 20 giorni e della manutenzione che, nel caso dell'acquisto copre il solo periodo di garanzia, mentre nel caso del noleggio è inclusa nel canone. Infine, un'ulteriore formula di approvvigionamento è il comodato d'uso della tecnologia e l'acquisto di almeno 60-70 cateteri annui. In questo caso la manutenzione e la formazione sono compresi nel costo del materiale consumabile. La procedura diagnostica con l'impiego della tecnologia FD-OCT al momento non ha un DRG specifico, ma viene ricondotta alla procedura angioplastica.

<input type="checkbox"/> Aumento del costo incrementale unitario rispetto all'alternativa	<input type="checkbox"/> Aumento dei costi legato all'aumento della domanda	<input type="checkbox"/> Aumento dei costi legato agli investimenti richiesti
<input checked="" type="checkbox"/> Nuove voci di costo	<input type="checkbox"/> Altro:	

Potenziale impatto strutturale ed organizzativo

Impatto Strutturale

La procedura deve essere esclusivamente effettuata in laboratori di emodinamica dotati di sala angiografica. La sala angiografica deve avere dimensioni sufficienti ad ospitare in modo agevole il dispositivo, benché il dispositivo abbia dimensioni contenute e sia facilmente posizionabile.

<input checked="" type="checkbox"/> Aumento del numero di attrezzature	<input type="checkbox"/> Utilizzabile sempre	<input checked="" type="checkbox"/> Utilizzabile solo in condizioni specifiche
<input type="checkbox"/> Riduzione del numero di attrezzature	<input type="checkbox"/> Altro:	<input type="checkbox"/> Non identificato

Impatto Organizzativo

La procedura FD-OCT prolunga i tempi dell'angiografia di circa 3 minuti. Secondo le indicazioni forniti dalla ditta distributrice l'utilizzo della tecnologia non richiede l'impiego di ulteriore personale rispetto alle consuete procedure angiografiche, ma è necessario considerare una curva di apprendimento della metodica mediamente lunga. Infatti, in analogia alle altre metodiche di *imaging*, l'FD-OCT richiede il continuo esercizio per la corretta interpretazione delle immagini prodotte durante l'esame. Si stima un numero minimo di 15 procedure/anno per acquisire una completa autonomia.

<input checked="" type="checkbox"/> Aumento del numero di procedure	<input type="checkbox"/> Necessità di riorganizzazione	<input checked="" type="checkbox"/> Necessità di formazione degli operatori
<input type="checkbox"/> Riduzione del numero di procedure	<input type="checkbox"/> Altro:	<input type="checkbox"/> Non identificato

Osservazioni conclusive

La tecnologia FD-OCT può essere ritenuta emergente per lo studio della microstruttura delle placche aterosclerotiche vulnerabili, ed è utilizzata in Italia in via esclusivamente sperimentale.

Al momento, in assenza di studi che confrontano l'efficacia diagnostica dell'FD-OCT rispetto ai suoi comparatori, l'effettivo potenziale, in termini di capacità di valutare qualitativamente e quantitativamente la microstruttura della placca vulnerabile, non è valutabile.

È da evidenziare, inoltre, l'assenza di indicatori (ad esempio score valutativi) che correlino le caratteristiche delle placche vulnerabili visibili con l'OCT al rischio di eventi morbosi maggiori.

Ad oggi infatti, le placche instabili possono essere trattate farmacologicamente o chirurgicamente, ma permane incertezza sul grado di correlazione tra le caratteristiche delle placche e gli eventi aterotrombotici.

Inoltre, l'eventuale trattamento della placca vulnerabile (farmacologico e/o chirurgico) è ancora in fase di studio e, di conseguenza, il beneficio relativo per il paziente non è definibile.

In conclusione emerge l'esigenza di studi clinici comparativi in vivo che valutino l'efficacia diagnostica della tecnologia correlata ai benefici terapeutici per il paziente, in modo da rendere più

evidenti i vantaggi dell'introduzione di nuovi modelli rispetto ai precedenti. Si segnala, infine, che l'OCT è attualmente impiegata prevalentemente per la valutazione del posizionamento e del grado di endotelizzazione degli stent coronarici.

Prospettive future

Poiché al momento i sistemi OCT rappresentano l'unica tecnologia in grado di eseguire una sorta di "biopsia virtuale", il loro valore diagnostico per la valutazione della placca vulnerabile potrebbe diventare rilevante allorquando saranno disponibili evidenze significative sul loro trattamento.

Ricerche bibliografiche

Le ricerche sulle banche dati sono state effettuate utilizzando le seguenti parole chiave in riferimento, rispettivamente, alla patologia target e alla tecnologia valutata:

- circulatory system disease, coronary artery disease, Atherosclerosis, atheromas, atherosclerotic plaques, “coronary atherosclerosis” e “cardiovascular disease”, “vulnerable plaque”;
- Intravascular imaging, Optical coherence tomography, OCT, C7XR, “atherosclerotic plaque imaging”, C7XR OCT imaging system, OCT imaging system, Fourier domain.

Bibliografia

Barlis P, Schmitt JM, Current and future developments in intracoronary optical coherence tomography imaging, *EuroInterv* 2008; 4: 529-534.

Davies MJ, Woolf N, Rowles P, Richardson PD. Lipid and cellular constituents of unstable human aortic plaques. *Basic Res Cardiol* 1994; 89: 133-39.

Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, Katz DR, Mann J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *Br Heart J* 1993; 69: 377-381.

Eijgelaar WJ, Heeneman S, Daemen MJ. The vulnerable patient: refocusing on the plaque? *Thromb Haemost* 2009 Aug; 102 (2): 231-9.

Gonzalo N, Optical Coherence Tomography for the Assessment of Coronary Atherosclerosis and Vessel Response after Stent Implantation.

Doctoral Thesis - 2010-02-03. Erasmus University Rotterdam
(http://repub.eur.nl/resource/pub_18058/index.html. Ultimo accesso 01/04/2010).

Istat - Indagine sulle cause di morte: http://www.istat.it/dati/dataset/20100129_00/. Ultimo accesso 23/04/2010.

Istituto Superiore di Sanità - Progetto Cuore: <http://www.cuore.iss.it/valutazione/carte.asp>. Ultimo accesso 01/04/2010.

Matter C, Stuber M, Nahrendorf M. Imaging of the unstable plaque: how far have we got? *European Heart Journal* 2009; 30: 2566-2574.

Prati F, Manzoli A, Imola F. La placca vulnerabile. *Emodinamica* 2003; 34: 15-23.

Villard J W, Paranjape A S, Victor D A, and Feldman M D. Applications of optical coherence tomography in cardiovascular medicine, Part 1. *J Nucl Cardiol* 2009 March/April; 16: 287-303.

Glossario

CT: *Computed Tomography*, Tomografia assiale computerizzata.

FDA: *Food and Drug Administration*.

ISS: Istituto Superiore di Sanità.

Istat: Istituto Nazionale di Statistica.

IVUS: *Intravascular ultrasound*; ecografia intravascolare.

MRI: *Magnetic Resonance Imaging*; Risonanza magnetica nucleare.

RDM: Repertorio dei Dispositivi Medici del Ministero della Salute
(<http://www.salute.gov.it/dispositivi/paginainternasf.jsp?id=499&menu=repertorio>).