

## **CYTOSORB® - Istruttoria**

*A CURA DI MARIA CAMERLINGO, ANTONELLA NEGRO, SUSANNA MALTONI*

OTTOBRE 2017

### **Premessa**

Il presente documento è stato prodotto dalla ASSR in seguito alla richiesta di valutazione HTA avanzata dall'AOU di Bologna attraverso Applicativo web per la gestione delle richieste di valutazione dei dispositivi medici.

### **1. Razionale**

Cytosorb® essendo in grado di adsorbire l'eccesso di citochine circolanti dal sangue di pazienti con sepsi grave, shock settico, danno multiorgano e "systemic inflammatory response syndrome" (SIRS) può aumentare l'efficacia della terapia standard di supporto per questi pazienti e migliorarne la prognosi. Può inoltre essere utilizzata per prevenire l'instaurarsi di livelli eccessivi di citochine circolanti (cardiochirurgia con by-pass cuore-polmoni, trapianti d'organo)

Cytosorb® è inoltre proposto per l'adsorbimento di livelli eccessivi di mioglobina, emoglobina libera e bilirubina presenti in condizioni quali rhabdmiolisi, ustioni gravi, epatiti al fine di prevenire il danno d'organo e migliorare la prognosi dei pazienti.

### **2. Indicazioni per le quali è stata richiesta la tecnologia**

La tecnologia è stata richiesta per il **trattamento** (abbassamento di livello eccessivi di citochine circolanti nel sangue) in condizioni patologiche quali

- sepsi
- shock settico
- SIRS

La tecnologia è stata richiesta per il **trattamento** della rhabdmiolisi (abbassamento della mioglobina)

La tecnologia è stata richiesta inoltre per il **trattamento** della iperbilirubinemia (abbassamento della bilirubina) nei pazienti con insufficienza epatica acuta e acuta su cronica, epatiti di varia origine, disfunzione di trapianto epatico

### **3. Destinazione d'uso della tecnologia**

La tecnologia è autorizzata (marchio CE) per l'abbassamento di livello eccessivi di citochine circolanti nel sangue.

In merito alla destinazione d'utilizzo per la rimozione di bilirubina, mioglobina ed emoglobina libera, l'azienda produttrice ha dichiarato che "è in fase di estensione ed è già stata consegnata tutta la documentazione all'ente notificatore, Dekra, e sarà pronta a breve" [comunicazione personale].

#### **4. Condizione clinica/patologia d'impiego**

| <b>Condizione patologica</b>                   | <b>Descrizione [Hawlik 2017]</b>   |
|--|--|
| Sepsi  | <p>Sindrome clinica caratterizzata da un continuum di gravità che va dall'infezione accompagnata alla batteriemia a una grave disfunzione multi-organo con shock settico.</p> <p>Secondo la task force di SCCM / ESICM, la sepsi è definita come "disfunzione d'organo pericolosa per la vita e causata da una risposta anomala all'infezione da parte dell'ospite".</p> <p>La sepsi può originare da un'infezione di qualsiasi parte del corpo, più comunemente dai polmoni, dall'intestino o dal tratto urinario.</p> <p>In circa il 30% dei casi di sepsi l'infezione causata non può essere identificata e può essere desunta solo dalla presentazione clinica del paziente.</p> <p>I pazienti con sospetta sepsi si presentano spesso con tachicardia, febbre, ipotensione e leucocitosi.</p> <p>La disfunzione d'organo può essere identificata clinicamente da una variazione repentina nel punteggio SOFA (valutazione di deficit d'organo correlato alla sepsi) di 2 o più punti ed è associata ad una mortalità ospedaliera superiore al 10%. Originariamente, con il termine "sepsi grave" si intendeva la sepsi accompagnata a disfunzione d'organo o sepsi con ipoperfusione tissutale; attualmente la sepsi grave è inclusa nelle definizioni di shock settico.</p>  |
| Shock settico                                  | <p>Lo shock settico è una reazione vasodilatatoria estesa che porta a ipoperfusione corporea. A causa della vasodilatazione delle arterie e dei capillari, il sangue si concentra a livello epriferico causando ipotensione grave. Le linee guida SCCM / ESICM definiscono lo shock settico come sottoinsieme della sepsi con un rischio di mortalità sostanzialmente maggiore, dovuto ad una risposta sistemica particolarmente massiva.</p> <p>Clinicamente, lo stato di shock settico è distinto dalla sepsi per la persistenza dell'ipotensione - che richiede una terapia vasopressoria per mantenere una pressione arteriosa media di 65 mmHG - e concentrazioni di lattato sierico superiori a 2mmol / l (18mg / dL) in assenza di ipovolemia.</p>  |
| SIRS (systemic inflammatory response syndrome) | <p>La SIRS è una sindrome clinica caratterizzata da una risposta infiammatoria anomala che può accompagnarsi o meno a un'infezione.</p> <p>Dal punto di vista clinico, viene definita dalla presenza di almeno due dei seguenti criteri:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Temperatura &gt; 38 ° C o &lt;36 ° C</li><li>- Frequenza cardiaca &gt; 90 battiti al minuto</li><li>- Frequenza respiratoria &gt; 20 battiti al minuto o PaCO<sub>2</sub> &lt; 32mmHg</li><li>- Conta leucocitaria anomala (&gt; 12.000 / mm<sup>3</sup> o &lt;4.000 / mmm<sup>3</sup>)</li></ul> <p>[...] L'eziologia della SIRS è ampia e può essere di</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- origine infettiva</li><li>- origine NON infettiva: disturbi autoimmuni, pancreatite, vasculite, tromboembolia, ustioni o interventi chirurgici.</li></ul> <p>Indipendentemente dall'eziologia, i meccanismi patofisiologici sottostanti che innescano l'eccessiva risposta immunitaria sono simili. Le cause non specifiche che possono derivare da stimoli chimici, traumatici o infettivi portano alla naturale risposta immunitaria dell'infiammazione. Viene attivata una cascata infiammatoria che coinvolge molteplici risposte umorali e cellulari che, a loro volta, portano alla liberazione e alla produzione di citochine.</p> |

Cytosorb® può essere utilizzato anche in altre situazioni in cui il livello di citochine circolanti è pericolosamente elevato ("cascata di citochine") ovvero

- durante o dopo la chirurgia cardiaca,
- durante procedure di ossigenazione extracorporea,
- per la conservazione di organi da trapiantare o
- in pazienti con gravi ustioni.

#### **2.1 Incidenza e prevalenza – sepsi, shock settico, SIRS**

Paesi a reddito elevato (15 in Nord America, Europa, Asia e Australia): il tasso di incidenza della popolazione è 256 (95% CI, 182 a 360,  $\tau = 0.43$ ) casi di sepsi trattati con ospedalizzazione e 151 (95% CI, 94 a 242,  $\tau = 0.98$ ) casi di sepsi gravi trattati in ospedale per 100.000 anni-persona, con grande eterogeneità tra gli studi. Limitato all'ultimo decennio, il tasso di incidenza è di 427 (95% CI, 281-648,  $\tau = 0.24$ ) casi di sepsi e 331 (95% CI, 207-530,  $\tau = 0.59$ ) gravi casi di sepsi per 100.000 anni-persona. La mortalità ospedaliera è stata del 15% per la sepsi e il 25% per la sepsi grave durante questo periodo di tempo (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4471157/pdf/cc14101.pdf>).

Italia: si può stimare che in Italia il 5-8% dei pazienti ricoverati contrae un'infezione ospedaliera: ogni anno, quindi, si verificano in Italia 450-700 mila infezioni in pazienti ricoverati in ospedale (soprattutto infezioni urinarie, seguite da infezioni della ferita chirurgica, polmoniti e sepsi). Di queste, si stima che circa il 30% siano potenzialmente prevenibili (135-210 mila) e che siano direttamente causa del decesso nell'1% dei casi (1350-2100 decessi prevenibili in un anno) ([http://www.epicentro.iss.it/problemi/infezioni\\_correlate/epid.asp](http://www.epicentro.iss.it/problemi/infezioni_correlate/epid.asp)).

Le sepsi sono spesso fatali e rappresentano una delle principali cause di morte intraospedaliera, pari al 17% delle ospedalizzazioni verso il 2% di tutte le altre ospedalizzazioni. Il tasso di incidenza di sepsi, la sua severità e il tasso di mortalità aumenta in relazione all'età dei pazienti; in particolare sopra i 65 anni l'incidenza è 122,2 per 10,000 mentre sotto i 65 anni è pari a 9,5 per 10,000. Inoltre, coloro che sopravvivono ad una sepsi hanno maggiori probabilità di avere danni d'organo permanenti, deficit cognitivi e disabilità.

Sepsi in età pediatrica: 0,56 casi/1000 (più elevata nei primi 12 mesi di vita: 5,6 casi per 1000 bambini, 0,20 casi tra 10 e 14 anni). È la più comune causa di morte neonatale soprattutto nel bambino nato pretermine. La mortalità è circa il 50%. (<http://www.senioritalia.it/2016/01/sepsi-ministero-salute-causa-delle-morti-intraospedaliere-mortalit-aumenta-pazienti/>).

### **3. Tecnologia**

Cytosorb® è una cartuccia monouso di resina adsorbente costituita di piccole sfere di materiale polimerico poroso (stirene-divinilbenzene) ricoperte di polivinilpirrolidone, capace di adsorbire molecole idrofobiche di peso molecolare compreso tra 5 e 55 KDa [scheda tecnica produttore].

CytoSorb® è indicato per l'uso nelle situazioni in cui è presente un livello eccessivo di citochine catturandole quando il sangue passa attraverso il dispositivo. L'adsorbimento è dipendente dalla concentrazione: più elevati sono i livelli di citochine nel sangue, più rapidamente i livelli sono ridotti. La durata massima del trattamento per dispositivo è di 24 ore ma il trattamento con CytoSorb può essere effettuato fino a 7 giorni consecutivi. La durata media del trattamento è di 48-72 ore.

Cytosorb® opera in emoperfusione isolata ma può adattarsi a qualsiasi sistema pompante come "Continuous Renal Replacement Therapy" (CRRT), ECMO, CEC. In particolare, in caso di concomitante insufficienza renale (frequente in questo tipo di pazienti), la cartuccia può essere inserita in serie sul circuito per dialisi continua.

Attualmente (12/9/2017) è l'unico dispositivo extracorporeo per l'emoadsorbimento delle citochine dotato di marchio CE. Il marchio CE prevede esclusivamente l'adsorbimento delle citochine.

Il produttore sta chiedendo l'estensione del marchio CE anche per l'adsorbimento di altre molecole endogene quali mioglobina, bilirubina, emoglobina libera [comunicazione del distributore in Italia]. Cytosorb® non è in grado di trattenere le endotossine.<sup>1</sup>

Il DM è stato sviluppato e è prodotto da Cytosorbents™ e viene distribuito in Italia da Aferetica srl (start-up che opera a Mirandola, MO).

Il DM è iscritto nella banca dati ministeriale con il codice di repertorio "1208030".

#### **3.1 Attuale diffusione della tecnologia**

Dall'analisi delle banche dati di consumo dei DM si evincono i dati riportati in Tabella 1 e Tabella 2.

---

<sup>1</sup> Un altro DM analogo, Cytosorbent-XL® (prodotto dalla medesima ditta ma non presente nella banca dati DM ministeriale) viene indicato per questo uso specifico.

Tabella 1. Quantità e costi del dispositivo Cytosorb® (codice repertorio '1208030') - Anno 2016, per regione

| Regione                     | Quantità   | Costo medio (range) |
|-----------------------------|------------|---------------------|
| 010 - PIEMONTE              | 22         | 1,952-2,114         |
| 030 - LOMBARDIA             | 22         | 650-1,952           |
| 050 - VENETO                | 30         | 1,664-1,952         |
| 060 - FRIULI VENEZIA GIULIA | 53         | 1,952               |
| 070 - LIGURIA               | 16         | 1,952               |
| <b>080 - EMILIA ROMAGNA</b> | <b>33</b>  | <b>1,865-1,952</b>  |
| 090 - TOSCANA               | 18         | 1,220-1,952         |
| 100 - UMBRIA                | 16         | 1,952               |
| 110 - MARCHE                | 16         | 1,952               |
| 120 - LAZIO                 | 29         | 1,952               |
| 160 - PUGLIA                | 8          | 1,830               |
| 190 - SICILIA               | 57         | 2,134               |
| <b>Totale</b>               | <b>320</b> |                     |

Tabella 2. Quantità del dispositivo Cytosorb® (codice repertorio '1208030') - Anno 2016 e primo semestre 2017, regione Emilia-Romagna per Azienda

| Azienda                | Quantità-Anno 2016 | Quantità I° semestre 2017 |
|------------------------|--------------------|---------------------------|
| 080104-AUSL di Modena  | 3                  | 9                         |
| 080105-AUSL di Bologna | 5                  |                           |
| 080112-AUSL di Romagna | 6                  |                           |
| 080904-AOSP Modena     | 9                  | 21                        |
| 080909-AOSP Ferrara    | 10                 | 6                         |
| <b>Totale</b>          | <b>33</b>          | <b>36</b>                 |

#### **4. Comparatore/i**

Cytosorb® viene proposto in aggiunta alla terapia standard che include l'identificazione precoce dell'agente patogeno e l'avvio della terapia antibiotica in caso di sepsi, shock settico e SIRS su base infettiva e la terapia di supporto per garantire la stabilizzazione emodinamica.

##### **4.1 Vantaggi rispetto a tecnologie analoghe**

Il richiedente dichiara che: "altri sistemi per casi di insufficienza epatica (MARS e Prometheus) e shock settico (CPFA) risultano molto più complessi dal punto di vista tecnico, meno maneggevoli da parte del personale e meno immediati nel bisogno di rapido avvio del trattamento. Infatti, tutti questi trattamenti depurativi lavorano su plasma e non su sangue intero (come è in grado di fare Cytosorb): il fatto che lavorino su plasma comporta una doppia circolazione extracorporea, con più filtri, più sensori di pressione".

#### **5. Analisi preliminare della letteratura scientifica disponibile**

La ricerca della letteratura secondaria, primaria e degli studi in corso ha prodotto i risultati esposti di seguito. La strategia di ricerca e il dettaglio dei documenti e/o studi reperiti e considerati pertinenti sono disponibili su richiesta.

##### **5.1 Letteratura secondaria**

Sono stati reperiti 2 documenti considerati pertinenti: 1 Medtech innovation briefing prodotto dal NICE nel 2016 [NICE 2016] e 1 Revisione sistematica/Rapid REA prodotto dall'Istituto Boltzmann nel 2017 [Hawlik 2017] di cui, in Tabella 3, si riportano brevemente le conclusioni.

Tabella 3. Conclusioni dei 2 documenti di letteratura secondaria

| Referenza   | Quesiti affrontati   | Conclusioni  |
|-------------|--|--|
| NICE 2016   | Sepsi  | Key uncertainties are that there is little evidence on key outcomes for CytoSorb therapy compared with standard care.<br>Also, the generalisability of the available evidence to NHS clinical practice is unclear.<br>The main resource impact on the NHS would be the costs of the technology in addition to standard care.   |
| Hawlik 2017 | Sepsi, shock settico, SIRS (durante e dopo cardiocirurgia con CPB) | The current evidence does not suffice to prove that ECAT in patients with sepsis, septic shock and SIRS is effective and safe. Clinical benefits in terms of patient-relevant outcomes in both indications need to be demonstrated in order to introduce ECAT into practice.<br>A re-evaluation is recommended in 2019, if results from RCTs or CT including more than 100 patients are available. |

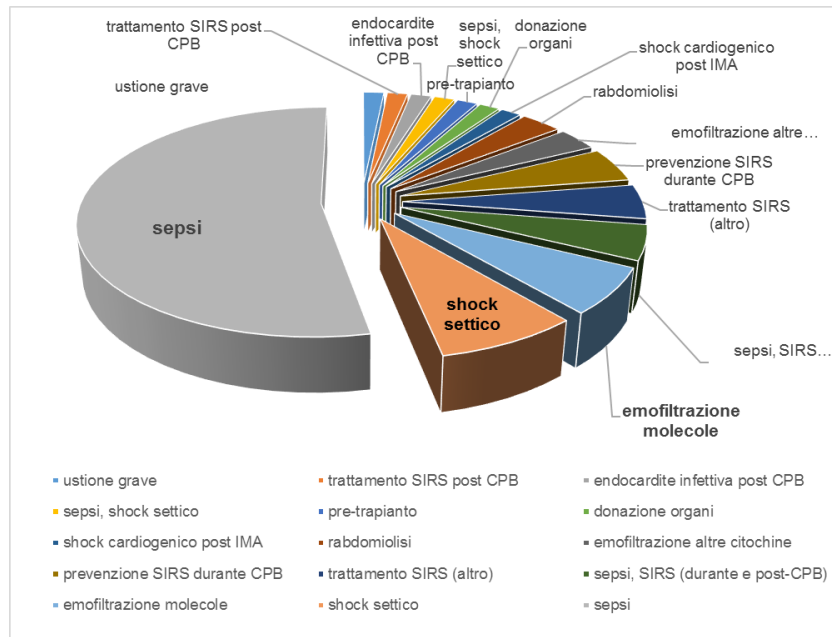
## 5.2 Letteratura primaria

Sono stati reperiti 100 studi di cui ne sono stati esclusi 38 (36 non pertinenti, 1 in tedesco, 1 doppio) mappati sulla base dell'indicazione analizzata e del disegno di studio e riassunti in Tabella 4 e Figura 1.

Tabella 4. Indicazioni e disegno di studio degli studi primari reperiti su Cytosorb®

| Impiego                          | numero di studi | %    | tipo/i studio  |
|----------------------------------|-----------------|------|--|
| sepsi                            | 33              | 53%  | 1 RCT (abstract), 2 case series retrospettive (abstract), 7 case report (2 pediatrici), 16 pre-clinici (10 in vitro, 6 su animali), 7 revisioni narrative, 1 RS ma su emofiltrazione in generale |
| shock settico                    | 5               | 8%   | 2 case-report, 3 case series non controllate (tot: 53 pts)   |
| emofiltrazione molecole          | 4               | 6%   | farmaci (2 pre-clinici in vitro per mezzo di contrasto e amlodipina, 1 case-report con venlafaxina), veleno di insetto   |
| prevenzione SIRS durante CPB     | 3               | 5%   | 1 pre-clinico su animali, 1 RCT (37 pts), 1 protocollo RCT (40 pts)  |
| trattamento SIRS (altro)         | 3               | 5%   | case-report (intossicazione puntura di insetto, ostruzione intestinale, post-trapianto di fegato)  |
| sepsi, SIRS (durante e post-CPB) | 3               | 5%   | 1 registro, 2 revisioni  |
| rabdomiolisi                     | 2               | 3%   | 1 case-report, 1 in vitro (??)   |
| emofiltrazione altre citochine   | 2               | 3%   | 1 case-report (suPAR), 1 pre-clinico in vitro (HBMG1)  |
| ustione grave                    | 1               | 2%   | pre-clinico animale  |
| trattamento SIRS post CPB        | 1               | 2%   | serie di casi retrospettiva (16 pts)   |
| endocardite infettiva post CPB   | 1               | 2%   | case series (28 pts)   |
| sepsi, shock settico             | 1               | 2%   | revisione narrativa  |
| pre-trapianto                    | 1               | 2%   | RCT (8 pts)  |
| donazione organi                 | 1               | 2%   | pre-clinico animale  |
| shock cardiogenico post IMA      | 1               | 2%   | case-report (intossicazione puntura di insetto, ostruzione intestinale, post-trapianto di fegato)  |
| Totale                           | 62              | 100% |  |

Figura 1. Indicazioni e disegno di studio degli studi primari reperiti su Cytosorb®



### **5.3 Studi in corso**

Sono stati reperiti 20 trials in corso (dettagli su richiesta) di cui 1 registro prospettico in corso; 1 studio sperimentale compassionevole; 12 RCT; 3 studi caso-controllo; 3 studi prospettici senza controllo. 7/20 risultano finanziati dal produttore.

Per quel che riguarda gli impieghi studiati:

- 11/20 studiano l'impiego di Cytosorb® in cardiocirurgia con CPB
- 3/20 studiano la sepsi e lo shock settico
- 1/20 la sepsi correlata a pancreatiti acute;
- 1/20 la ARDS/ALI,
- 1/20 la rabdomiolosi,
- 1/20 l'esofagectomia elettiva;
- 1/20 l'insufficienza renale grave
- 1/20 per utilizzi multipli (sepsi, shock settico, cardiocirurgia con CPB, altri impieghi).

### **5.4 Sicurezza**

Dall'analisi della letteratura e dei database di dispositivo-vigilanza sono stati reperiti 1 avviso di sicurezza, 1 case-report con complicanza e una revisione tedesca [Gehling 2016] che si occupa degli effetti negativi conseguenti alla rimozione non selettiva di citochine (L'eliminazione delle citochine, quindi, non ha necessariamente effetti clinicamente positivi, "la conseguenza clinica di una riduzione non selettiva delle citochine non è quindi prevedibile senza sperimentazioni cliniche").

## **6. Informazioni aggiuntive**

È stata reperita la proposta di protocollo per uno studio multicentrico promosso dall'Ospedale S. Donato di Arezzo e che si propone i seguenti obiettivi

- Obiettivo primario: verificare se l'utilizzo tempestivo del sistema Cytosorb su tali pazienti sia in grado di ripristinare una omeostasi delle citochine sia infiammatorie (IL6) che anti-infiammatorie (IL10).
- Obiettivo secondario: valutare il miglioramento della condizione clinica, espressa attraverso la stabilizzazione dell'emodinamica, MAP e svezamento dai farmaci vasoattivi, il miglioramento dello stato metabolico, ed eventuali altre concomitanti situazioni (riduzione Mioglobina, CK, Bilirubina).

## **7. Referenze**

Gehling 2016 - Gehling M, Tryba M. [Is the time ripe for cytosorb]. Dtsch Med Wochenschr. 2016 Mar;141(6):428-9

Hawlik 2017 - Hawlik K, Wild C. Extracorporeal cytokine haemadsorption therapy in patients with sepsis or SIRS, Decision Support Document No.106; 2017. Vienna: Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment.

NICE 2016 – National Institute for Clinical Excellence. Medtech innovation briefing. CytoSorb therapy for sepsis. 2016. [nice.org.uk/guidance/mib87](http://nice.org.uk/guidance/mib87)