

Horizon Scanning report n° 15

**Sistema extracorporeo bio-artificiale di  
supporto alla funzione epatica basato su  
epatociti umani**

**Dicembre 2013**

## Metodi

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 un servizio di Early Awareness and Alert (EAA) sulle tecnologie sanitarie attraverso attività di Horizon Scanning (HS).

Agenas rappresenta il nodo centrale della RIHTA, Rete Italiana per l'Health Technology Assessment. Le attività di HS e HTA sviluppate da Agenas sono svolte con il contributo di Regioni, Province Autonome e Agenzie Regionali di Sanità Pubblica.

L'intero processo di HS e i metodi adottati per ciascuna delle fasi del processo sono descritti dettagliatamente sul portale [www.agenas.it](http://www.agenas.it)

*Il presente documento deve essere citato come:*

Lo Scalzo A, Migliore A, Paone S, Rivoiro C Sistema di fegato bioartificiale con cellule umane. Agenas, Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali. Roma, Dicembre 2013.

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

*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](mailto: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:*

Alessandra Lo Scalzo (Agenas)

Antonio Migliore (Agenas)

Simona Paone (Agenas)

Chiara Rivoiro (Agenas)

*Ricerche bibliografiche effettuate da:*

Patrizia Brigoni (Agenas)

## 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

Marina Cerbo (Agenas), Paolo Lago (Ircss Pavia-Regione Lombardia), Giandomenico Nollo (P.A Trento), Adriano Pellicelli (AO San Camillo), Tom Jefferson (Agenas), Ms. Jennifer Guzman, Director Product Marketing and Reimbursement, Vital Therapies, Inc.

**Nome della tecnologia/procedura:** **Sistema extracorporeo bio-artificiale di supporto alla funzione epatica basato su epatociti umani**

## Popolazione target

Il sistema extracorporeo di supporto alle funzioni epatiche basato su epatociti umani è indicato in pazienti adulti con insufficienza epatica acuta (IEA), tra cui l'insufficienza epatica acuta in corso di epatopatia Cronica (IEAEC) e l'insufficienza epatica fulminante (IEF).

## Descrizione della procedura e della tecnologia

I sistemi extracorporei di supporto alle funzioni epatiche mirano a prevenire i sintomi dell'insufficienza epatica in pazienti in attesa di trapianto di fegato o a consentire il recupero delle funzioni epatiche native, evitando così il trapianto stesso. Tali sistemi possono essere raggruppati in sistemi artificiali (cioè, non biologici), se basati su fenomeni puramente meccanici, o in sistemi bio-artificiali, se sfruttano una componente cellulare attiva. Negli ultimi decenni, diversi sistemi artificiali e bio-artificiali sono stati proposti e clinicamente testati sia per la IEA che per la IEAEC [Lee WM, 2012].

I sistemi artificiali mirano ad eliminare le tossine attraverso fenomeni di diffusione (emodialisi), filtrazione (plasmaferesi), assorbimento (emoperfusione) e/o convezione (emofiltrazione) [Nevens F, 2012]. Questi sistemi hanno mostrato alcuni limiti legati alla mancanza del ruolo di sintesi, proprio delle cellule epatiche. Sistemi artificiali sono, ad esempio, i sistemi di dialisi extracorporea con albumina e i sistemi di assorbimento e separazione frazionata del plasma. I sistemi bio-artificiali sono progettati per utilizzare epatociti biochimicamente attivi per effettuare processi di detossificazione contestualmente a processi di biotrasformazione e sintesi [Nyberg SL, 2012]. Questi sistemi possono utilizzare linee cellulari epatiche derivate da animali (xenogene; tipicamente di origine porcina) o umane (allogeniche). Questo report di HS si concentra su quei sistemi extracorporei bio-artificiali di supporto alla funzione epatica basati su epatociti umani.

## Importanza clinica e peso della malattia

Per IEA si intende la perdita improvvisa della funzione epatica in un soggetto senza malattia epatica pre-esistente [Lee WM 2012]. I segni più affidabili di grave danno epatico acuto sono la presenza di coagulopatia e qualsiasi grado di encefalopatia epatica. La lunghezza della malattia è da considerarsi sempre inferiore o pari alle 24 settimane. Le cause sono molteplici: le più frequenti sono rappresentate dal consumo eccessivo di alcol, le epatiti virali acute, un'overdose di farmaci o una reazione individuale a farmaci specifici.

Forme specifiche di IEA sono lo scompenso epatico indotto dall'abuso di alcool e le epatiti fulminanti. Quando una IEA si verifica in presenza di malattie epatiche pre-esistenti, si

parla di insufficienza epatica acuta in epatopatia cronica (IEAEC) (ad esempio in caso di epatite acuta che si instaura su un quadro di cirrosi). Lo scompenso epatico indotto da abuso di alcool è una malattia che mette a rischio la vita del paziente e può avvenire con o senza epatopatia cronica pre-esistente. L'epatite alcolica acuta (EAA) è una forma di scompenso epatico indotto da abuso di alcool, caratterizzata prevalentemente da un quadro infiammatorio, con ingrossamento del fegato. Poiché prerequisito per il trapianto di fegato è l'astinenza dal consumo di alcool da almeno sei mesi, in molti casi il trapianto d'organo non è una soluzione adeguata per questo tipo di pazienti.

Le IEF sono caratterizzate da un rapido deterioramento delle funzioni epatiche, alterato stato mentale e coagulopatia in soggetti senza malattia epatica preesistente. Le cause più frequenti sono i farmaci, un danno epatico indotto da tossine, le epatite virali. Lo standard di cura in questi casi prevede il trapianto di fegato.

La gestione dei pazienti con insufficienza epatica acuta ha lo scopo di prevenire danni d'organo irreversibili, in attesa del recupero della funzionalità epatica o di un eventuale trapianto. I pazienti sono dunque sottoposti a trattamenti farmacologici e strumentali al fine di controllare l'insorgenza delle principali complicanze, ovvero l'edema cerebrale, la disfunzione circolatoria, le infezioni, il sanguinamento gastrointestinale. In assenza di risoluzione spontanea della fase acuta i pazienti eligibili vengono sottoposti a trapianto di fegato. I trattamenti standard per i pazienti con IEA prevedono farmaci quali la pentossifillina, i corticosteroidi e trattamenti quali la paracentesi addominale, la terapia nutrizionale, ecc. Se con la TMS (Terapia Medica Standard) non si ottengono significativi miglioramenti della condizione clinica del paziente, si prevede l'utilizzo di dispositivi di assistenza della funzionalità epatica, in attesa del trapianto o dell'eventuale recupero della funzionalità propria dell'organo. Nei pazienti con controindicazioni al trapianto di fegato, l'uso dei dispositivi di assistenza potrebbe rappresentare l'unica opzione di trattamento nel tentativo di recuperare le funzioni epatiche [T. Kantola, et al. 2011].

In Italia non esiste uno specifico sistema di monitoraggio per i casi di insufficienza epatica acuta. Esiste un osservatorio delle epatiti virali (SEIEVA), le quali, come accennato in precedenza, rappresentano un'importante causa di scompenso epatico acuto. Infatti circa lo 0,5% dei casi di epatite A si tradurrà in insufficienza epatica acuta e la mortalità causa-specifica arriva fino al 2,1% negli adulti oltre i 40 anni [Tosti ME, 2008]. I dati epidemiologici più recenti attestano un tasso di incidenza di Epatite A di circa 0,8 casi/100.000 abitanti [SEIEVA, 2012]. L' Epatite B risulta sintomatica nel 30-50% degli adulti, con una letalità di circa l'1%. In Italia, il tasso di incidenza di epatite B nel 2012 è stato di 0,85 casi/100.000 abitanti, con un 1% di sieropositivi nella popolazione generale per la HBV6 [Hyams KC.1995].

I dati provenienti da studi eseguiti negli anni novanta in Italia mostrano un tasso di prevalenza dell'infezione da Virus dell'Epatite C (HCV) variabile dal 3,9% al 16,2% [SEIEVA 2012]. Dati recenti dell'Unione Europea mostrano che l'Italia ha la più alta prevalenza di persone positive per infezione da HCV nei paesi dell'UE [ECDC, 2010]. Il tasso di incidenza nel 2012 era di 0,25/100.000 abitanti [Hatzakis A, et al. 2013]. Dati epidemiologici italiani relativi all' epatite farmaco-indotta derivano quasi esclusivamente da un'analisi delle segnalazioni spontanee effettuate dai servizi di farmacovigilanza, che dimostrano che oltre il 16% delle insufficienze epatiche acute è causata da farmaci [SIT, 2013]. In Italia le malattie epatiche sono la principale causa di morte nella fascia di età tra i 35 ei 44 anni e la terza causa di morte nella fascia tra 45 e 54 anni [ECDC, 2010]. Nel 2008, dall'analisi delle SDO, il MDC (Categoria maggiore di diagnosi) 7 "Malattie e disturbi epatobiliari e del pancreas", ha rappresentato il 5% dei rimborsi per i servizi effettuati in ambito ospedaliero [AISF, 2011].

Per quanto riguarda i trapianti, ad inizio gennaio 2012, in lista d'attesa per trapianto epatico erano presenti 2181 pazienti. Dal gennaio 2012 al dicembre 2012, sono stati effettuati 986 trapianti. Al termine del 2012, i pazienti ancora in lista d'attesa erano 973. I decessi verificatisi durante l'attesa sono stati 174, mentre 48 pazienti sono usciti dalla lista d'attesa per altre ragioni. L'attesa media per un trapianto di fegato nel nostro Paese è di 2 anni e il tasso di mortalità durante l'attesa è dell'8%. Dal 1 gennaio al 30 aprile 2013, i trapianti di fegato sono stati 976 in totale: 909 di fegato totale e 67 di parti di esso [SIT, 2013].

## Prodotti, Produttori, Distributori e Certificazioni

Abbiamo identificato un solo sistema extracorporeo di supporto alla funzione epatica bio-artificiale basato su epatociti umani: il sistema ELAD prodotto da Vital Therapies, Inc. Le prime versioni del sistema sono state sviluppate da VitaGen, Inc. Il sistema ha ricevuto alcuni miglioramenti tecnici dopo l'acquisizione di VitaGen da parte di Vital Therapies nel 2003. Dal 2006 non sono state apportate modifiche di rilievo. Il sistema ELAD mira a stabilizzare la funzione epatica in pazienti con IEA processando le tossine e sintetizzando proteine, tenendo così in vita il paziente in attesa di trapianto o consentendo il recupero delle funzioni epatiche [sito Vital Therapies].

In termini di regolamentazione, il sistema ELAD è sottoposto a diversi regimi nei diversi contesti normativi. Riportiamo di seguito i contesti in cui sono in corso i trial su ELAD e gli organismi che ne stanno gestendo l'approvazione:

- Nell'Unione Europea: il sistema ELAD viene regolato dalla European Medicines Agency (EMA) come Combined Advanced Therapy Medicinal Product (ATMP). Nel 2013 il produttore ha ricevuto la Orphan Medicinal Product Designation da parte di EMA per l'utilizzo delle cellule come principio attivo della terapia ELAD per il trattamento della IEA [sito Vital Therapies]. In quanto tecnologia ATMP "combinata" il marchio CE non è obbligatorio per il sistema extracorporeo che supporta l'erogazione della terapia.
- In USA: il sistema ELAD viene regolato dal Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) dell'FDA come prodotto biologico combinato; nel 2013 il produttore ha ricevuto la Orphan Designation da parte dell'FDA per l'utilizzo delle cellule epatiche umane immortalizzate per trattare la IEA [sito Vital Therapies].
- In Cina: il sistema ELAD è regolato come dispositivo medico; nel 2007 il produttore ha inoltrato richiesta di autorizzazione ed attualmente in attesa di risposta.

Nome prodotto [Produttore]	Distributore	Marchio CE	RDM	FDA
ELAD System [Vital Therapies, Inc].	None for Italy	n/a*	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> **

\* n/a = non applicabile; il produttore ha ricevuto la Orphan Medicinal Product Designation dall'EMA.

\*\* FDA's CBER Orphan Designation.

Il sistema ELAD comprende quattro cartucce a fibre cave montate su un apparato di supporto che incorpora anche un'unità di ultrafiltrazione assieme a sensori di controllo di glucosio, ossigeno e temperatura. Le cartucce contengono cellule epatiche umane immortalizzate (cellule C3A). Il plasma del paziente fluisce tra le cellule attraverso le fibre cave delle cartucce, permettendo alle cellule di metabolizzare tossine (come ammoniaca e bilirubina) e sintetizzare proteine e altri prodotti specifici. Il plasma trattato viene quindi filtrato, ricostituito con la componente cellulare del sangue e immesso nuovamente in circolo al paziente attraverso una linea venosa centrale. La terapia è proposta in una singola sessione di trattamento continuo, di durata compresa tra 3 e 10 giorni, secondo indicazioni dello staff medico.

L'apparato di supporto, i dispositivi monouso e le cartucce a fibre cave, sono forniti da diversi produttori, mentre le cellule utilizzate sono proprietarie e sono coltivate all'interno delle cartucce presso lo stabilimento Vital Therapies, dove sono stoccate e inviate ai centri utilizzatori. Una volta inserito nell'apparato di supporto,

un set di cartucce consente fino a 17 giorni di trattamento continuo [sito Vital Therapies].

## Contesto di utilizzo

Il sistema ELAD può essere utilizzato solo in ospedali in cui sia disponibile l'Unità di Cure Intensive.

<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

Il sistema ELAD viene utilizzato esclusivamente all'interno di trial clinici (di fase 3) in diversi centri negli Stati Uniti, Regno Unito, Germania, Spagna e Australia. Non esistono centri italiani coinvolti nelle sperimentazioni. Il produttore ha dichiarato che il lancio commerciale in Italia è stato pianificato tra il 2016 e il 2018.

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

## Comparatori

Il sistema extracorporeo bio-artificiale di supporto alla funzione epatica basato su epatociti umani è proposto in aggiunta alla terapia standard. Tale terapia standard consiste in vari percorsi di trattamento ma non è stata studiata e definita in dettaglio [Lee WM, 2012]. Nell'ambito dei trial in corso sul sistema ELAD, la terapia standard che viene somministrata al gruppo di controllo è definita in base alle linee guida dell'American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) e dell'European Association for the Study of the Liver (EASL) (O'Shea et al. 2010, Lee WM et al. 2011, EASL, 2010).

Altri sistemi di supporto epatico e terapie che possono servire come ponte al trapianto di fegato, o possono facilitare il recupero della funzioni epatiche nella popolazione di riferimento, dovrebbero essere considerati come comparatori della tecnologia in esame. Tali sistemi sono il MARS, Molecular Adsorbent Recirculating System, il Liver Dialysis Unit (già noto come BioLogic-DT System), i sistemi di emoperfusione e ulteriormente, tutti i sistemi extracorporei bio-artificiali di supporto alla funzione epatica basati su epatociti non umani (ad es. HepatAssist, Modular Extracorporeal Liver Support).

## Efficacia e sicurezza

Abbiamo consultato il database di EuroScan (18 ottobre 2013) ricercando report di HS riguardanti sistemi di fegato bioartificiale con cellule umane, ma non sono stati individuati documenti con questo oggetto. Sono state quindi eseguite ulteriori ricerche su MEDLINE, Embase e Cochrane Library (4 novembre 2013) per individuare studi, in inglese o italiano, sull'efficacia e la sicurezza del sistema ELAD. Abbiamo identificato 411 record. I record sono stati esaminati leggendone titolo ed abstract e 13 di essi sono stati selezionati per la lettura del testo completo. La fase di lettura del testo ha portato alla esclusione di tutti e 13 gli articoli, poiché o non riguardavano la tecnologia in analisi (per es. la configurazione ELAD di ultima generazione) o il testo completo non è risultato essere in lingua italiana o inglese.

Sul database ClinicalTrial.gov risultano registrati, al 17 ottobre 2013, 8 trial clinici sul sistema in analisi (vedi Tabella 1). Due trial di fase 3 sono registrati come "non ancora in reclutamento" e riguardano l'utilizzo del Sistema ELAD per pazienti in IEF e EAA/IEA. Il completamento è previsto, rispettivamente, alla fine del 2015 e del 2017. Un trial di fase 3 registrato come "in reclutamento" riguarda la sicurezza e l'efficacia di ELAD in pazienti con EEA il cui completamento è previsto per il 2014. Un trial di fase II iniziato nel 2009, ed un Registro partito nel 2010 sono registrati il primo come "withdrawn", e l'altro, come "terminated". Tre trial, infine, risultano completati, ma non sono riportati i risultati. Il produttore ci ha confermato che i risultati dei trial conclusi non sono stati pubblicati su riviste *peer-reviewed* e sono disponibili solo come abstract di comunicazioni orali/poster. (Tabella 2).

Hillebrand D. et al. 2010 è una presentazione orale dei risultati dello studio multicentrico aperto con controlli contemporanei di fase 2 (VTI – 201, registrato su ClinicalTrials.gov come NCT00771446 e effettuato nel 2009-2011) finalizzato alla valutazione della sicurezza ed efficacia del sistema ELAD in 18 pazienti adulti con IEAEC. Gli autori affermano che in questi pazienti ELAD, in aggiunta alla Terapia Medica Standard (TMS), ha migliorato la sopravvivenza senza trapianto a 30 e 90 giorni e la sopravvivenza complessiva ed è risultato sicuro ed efficace.

Teperman L. 2012 e 2013 sono due presentazioni dei risultati di un trial clinico multicentrico di fase 2 (VTI – 206, registrato su ClinicalTrials.gov come NCT00973817 ed effettuato nel 2011-2012) volto a valutare l'efficacia e la sicurezza del sistema ELAD in pazienti con EAA o non EAA. I pazienti con EEA e non EEA e un MELD (Model for End-Stage Liver Disease) tra 18-35 sono stati randomizzati tra la TMS+ELAD o la sola TMS. L'autore asserisce che la TMS+ELAD è stata ben tollerata e ha migliorato la sopravvivenza a 90 giorni in pazienti EAA. Le percentuali di trapianto non sono state influenzate. I pazienti trattati con ELAD, diversamente da quelli trattati con la sola TMS hanno avuto un significativa riduzione dei valori totali di bilirubina. Duan Z, et al 2007 è un abstract che riporta i risultati dello studio clinico VTI 301, svolto in Cina su pazienti adulti con IEAEC. Gli autori concludono che il sistema ELAD sembra efficace nel remissione spontanea dei pazienti. Duan Z, et al. 2010 riporta i risultati del follow up a tre anni dei pazienti dello studio del 2007 con la finalità di valutare il rischio di sviluppare tumori nei tre anni successivi alla terapia ELAD e la percentuale di sopravvivenza senza trapianto. Gli autori evidenziano che c'è stato un vantaggio statisticamente significativo del gruppo ELAD rispetto all'outcome della sopravvivenza a tre anni senza trapianto e che non è emersa alcuna evidenza di aumento di rischio di formazione di tumori in questa popolazione di pazienti.

## Benefici potenziali per i pazienti

L'uso del sistema ELAD è finalizzato al miglioramento della sopravvivenza e/o alla riduzione della morbidità (per es. encefalopatia epatica, rischio immunologico) nella popolazione target.

<input checked="" type="checkbox"/> Riduzione della mortalità o aumento della sopravvivenza	<input checked="" type="checkbox"/> Riduzione della morbidità	<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: Cicatrizzazione accelerata	<input type="checkbox"/> Non identificati

## Costo della tecnologia

Poiché il sistema in analisi viene sempre proposto in aggiunta alla TMS la sua introduzione comporta nuovi costi. Non abbiamo potuto però quantificare esattamente il costo per singolo trattamento con ELAD poiché il produttore non ha ancora valutato questo aspetto. Al momento in cui scriviamo (novembre 2013) il produttore ha reso noto che esiste però un protocollo di tracciamento dei dati economici su tre studi che al momento sono in essere.

<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 type="checkbox"/> Nuove voci di costo	<input checked="" type="checkbox"/> Altro:	

## Potenziale impatto strutturale ed organizzativo

### *Impatto strutturale*

Non ci sono particolari problematiche di tipo strutturale. Non sono necessarie particolari attrezzature e le dimensioni e il peso del sistema sono compatibili con le normali attività di reparto. Il produttore ha reso noto che la maggior parte delle attrezzature richieste per la terapia ELAD sono fornite come parte del sistema (che include le cartucce, l'apparato di supporto e altro materiale monouso come i tubi e l'unità di ultrafiltrazione). Una parte del materiale e alcune soluzioni (per es. soluzione salina, eparina, albumina) devono essere fornite dalla farmacia ospedaliera.

<input checked="" type="checkbox"/> Aumento del numero di attrezzature	<input checked="" type="checkbox"/> Utilizzabile sempre	<input 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

Una volta che l'ospedale ha ricevuto le cartucce ELAD, queste devono essere maneggiate da uno specialista appositamente inviato da Vital Therapies Inc. e collocate sull'unità di supporto, a lato del letto del paziente, e trattate con soluzione salina prima di essere utilizzate sullo stesso. Il gruppo di specialisti ELAD (tre specialisti a procedura/installazione – con turni di 8 ore ciascuno - per 5 giorni di terapia) è responsabile per l'operatività e la gestione continua (H24) del sistema ELAD. Gli specialisti, che hanno tipicamente una esperienza clinica come infermieri/e o perfusionisti/e, devono avere svolto un percorso di certificazione presso il produttore dove sono formati per gestire la fase di installazione del sistema ELAD e la fase di terapia.

<input checked="" type="checkbox"/> Aumento del numero di procedure	<input checked="" 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

Il sistema extracorporeo bio-artificiale di supporto alla funzione epatica basato su epatociti umani potrebbe rappresentare una terapia ponte appropriata, permettendo la sopravvivenza del paziente senza rischi immunologici e comorbidità. Data la scarsità di donatori di fegato, la severità della condizione e/o la mancanza di trattamenti alternativi ottimali, riconosciamo che questo terapia potrebbe essere promettente.

L'uso di cellule epatiche umane nel sistema ELAD ha permesso la Orphan Designation da parte dell'EMA e dell'FDA e, al momento, sono in corso i trial clinici di fase 3 il cui completamento è previsto per il 2015. Ad oggi non possiamo dare un giudizio definitivo sulla efficacia e sicurezza del sistema, poiché i risultati degli studi effettuati non sono stati pubblicati come articoli completi su riviste scientifiche peer-reviewed. Gli abstract di comunicazioni tenute in varie conferenze mostrano che per i pazienti con IEAEC e IEA, nei trial clinici di fase 2, il sistema ELAD sembra efficace e sicuro.

Al momento l'introduzione e l'uso della tecnologia nella pratica clinica sono subordinati al suo attuale status regolatorio e dovrebbero essere gestiti esclusivamente all'interno di chiari protocolli di generazione di evidenze.

## Prospettive future

Il produttore sta attualmente lavorando per migliorare la facilità di utilizzo del sistema e ridurre il suo ingombro, e ha dichiarato che i dati provenienti dai trial clinici di fase 3 saranno disponibili dal 2015. L'approvazione da parte di FDA e EMA verrà richiesta, rispettivamente nel 2016 e nel 2017.

**Tabella 1: Trial clinici sul sistema ELAD registrati su ClinicalTrials.gov**

Trial number: "Titolo ufficiale"	Sistema utilizzato	Condizione trattata	Obiettivo dello studio	Modello di intervento	Bracci dello studio		Pazienti arruolati	Data (Inizio-Fine)
					Sperimentale	Comparatore attivo		
<b>NOT YET RECRUITING</b>								
NCT01829347 Other study identity name: VT1-210 A Randomized, Open-Label, Multicenter, Controlled Study to Assess Safety and Efficacy of ELAD in Subjects With Acute Alcoholic Hepatitis (AAH) Who Have Failed Steroid Therapy Phase 3	ELAD	Acute Alcoholic Hepatitis (AAH)	The purpose of this study is to determine if treatment with the ELAD system is safe and effective in patients with acute alcoholic hepatitis	Parallel Assignment	ELAD plus standard of care	Predefined treatment for AAH complications	Estimated: 120 Both genders 18 Years and older Patients where the steroid treatment is not working.	Dec. 2013 – Nov. 2015 (estimated)
NCT01875874 Other study identity name: VT1-212 A Randomized, Open-Label, Multicenter, Controlled Study to Assess Safety and Efficacy of ELAD in Subjects With Fulminant Hepatic Failure (FHF) Phase 3	ELAD	Acute Liver Failure (ALF) Fulminant Hepatic Failure (FHF)	This study is developed to determine if ELAD helps survival (up to 28 days) in subjects that have fulminant hepatic failure (FHF) which is acute liver failure with no pre-existing liver disease.	Parallel Assignment	ELAD plus defined treatment for common problems that accompany FHF.	Standard of care plus defined treatment for common problems that accompany FHF.	Estimated: 126 Both genders 18 – 65 Years	Dec. 2013 – Sept . 2017 (estimated)
<b>RECRUITING</b>								
NCT01471028 Other study identity name: VT1-208 A Randomized, Open-Label,	ELAD	Acute Alcoholic Hepatitis	The objective of the study is to evaluate safety and efficacy of ELAD with respect to overall survival (OS) of subjects with a clinical diagnosis of alcohol-induced liver	Single Group Assignment	ELAD plus standard of care	Standard of care	Both genders 18 Years and older	Feb. 2013 –Aug. 2014 (estimated)

Multicenter, Controlled Study to Assess Safety and Efficacy of ELAD in Subjects With Alcohol-Induced Liver Decompensation (AILD)  Phase 3			decompensation up to Study Day 91. Secondary objectives are to evaluate the proportion of overall survival at Study Days 28 and 91.  An exploratory objective is to evaluate the ability of ELAD to stabilize liver function, measured using the Model for End Stage Liver Disease (MELD) -based time to progression (TTP), with progression defined as the earlier of death or an increase of 5 points or more in MELD score at defined times post-randomization.						
<b>COMPLETED</b>									
NCT00771446  Other study identity name: VT1-201  Safety & Efficacy of the Extracorporeal Liver Assist Device (ELAD) System in Patients With Hepatic Insufficiency  Phase 1  Phase 2	ELAD	Acute on Chronic Hepatitis	To provide evidence that (1) subjects treated with ELAD have a higher 30-day transplant-free survival in subjects with AOCK than those not treated with ELAD, and (2) it is safe when used for 3 to 10 days of treatment.	Parallel Assignment	Medical therapy for acute liver failure plus the ELAD	Standard medical therapy (i.e. conventional therapy for AOCK determined to be clinically appropriate by the treating physician)	N=18 Both genders 19- 69 Years	Oct. 2008 – Apr. 2009 (for primary outcome measures)  Certification or Request for Extension to Delay Results Received: Jul. 24, 2012	
NCT00973817  Other study identity name: VT1-206  Efficacy and Safety of the Extracorporeal Liver Assist Device (ELAD) in Acute on Chronic Hepatitis (SILVER)  Phase 2	ELAD	Acute On Chronic Hepatitis (AOCK)	The purpose of this study is to investigate the safety and efficacy of the use of ELAD in patients with diagnosed AOCK including Acute Alcoholic Hepatitis.		ELAD plus standard of care	Standard of care for AOCK including medications and treatments for AH (pentoxifylline, corticosteroids, etc., if indicated)	N=62 Both genders 18-67 Years	May 2011- Apr. 2011 (for primary outcome measure)  Certification or Request for Extension to Delay Results Received: July 24, 2012	

19 Years to 69

Phase 3								
NCT00030225 Other study identity name: CR-202  Phase 2 Evaluation of the Vitagen Extracorporeal Liver Assist Device (ELAD) System in the Management of the Patients With Fulminant Hepatic Failure  Phase 2	ELAD – former configuration	Acute Liver Failure (ALF)	The purpose of this study is to determine if treatment ELAD is beneficial to patients in ALF either as a bridge to liver transplant or bridge to native liver recovery	Single Group Assignment	ELAD	Standard of care for patients with fulminant hepatic (liver) failure	N= 19 Both genders 18-50 Years	Jan. 2002-Feb. 2003
<b>WITHDRAWN</b>								
NCT00832728  Safety and Efficacy of the Extracorporeal Liver Assist Device (ELAD) In Patients With Fulminant	ELAD	Fulminant Hepatic Failure	Primary Outcome Measures: The effect of ELAD therapy: 1) as a bridge-to-transplant/recovery and 2) on 30-day transplant-free survival in subjects with FHF   Time Frame: 30	Parallel Assignment	ELAD plus standard of care	Standard of care	N=62 Both genders 10-65 Years	Marc 2009- Sept 2011

Hepatic Failure (FHF) Phase 2			day] . To assess its safety when used for a minimum of 3 days or up to a maximum of 30 days of treatment [ Time Frame: 30 day ]					
<b>TERMINATED</b>								
NCT01452295 Registry Protocol for Tracking the Incidence of Transplant, the Incidence and Type of Cancer, and Survival Rate of Subjects Participating in Protocol VTI-206	ELAD	Acute on chronic (AOCH) hepatitis; Acute alcoholic hepatitis (AAH)	As hypothetical risk exists that, over an extended period of time, there may be an increased incidence of tumour in subjects treated with ELAD.  This VTI-207 is designed to follow subjects, both treated and control, for five years after their completion of study participation in protocol VTI-206 to gather information relating to the incidence of liver transplant, the incidence and type of cancer (if any), and survival.	Parallel Assignment	ELAD	Standard of care	N=62 Both genders 10-65 Years	Jun. 2010 – Sept. 2012

**Tabella 2: Descrizione degli abstract di comunicazioni orali e poster**

Rif.	Descrizione	Pazienti	Risultati riportati dall'autore
Teperman L., 2012	Clinical Trial VTI - 206 is multicenter, phase 2, randomized, controlled study evaluating ELAD in acute alcoholic hepatitis (AAH) or acute decompensation of cirrhosis (non-AAH). Endpoints: survival at 30 & 90 days and median time to progression (TTP) defined as a MELD increase of >5 points, transplant or death.	N=62 Age: 18-35 years	Standard Medical Therapy plus ELAD was well tolerated and numerically improved 90-day survival in acute alcoholic hepatitis (AAH) subjects. Transplant rates were not affected. A sufficiently powered, randomized, controlled trial in an AAH population is currently underway. Mean ELAD treatment was 93 (24-144) hours. 90-day OS numerically favored AAH subjects in the ELAD group (9/13 vs 7/16, p=0.27). Non-AAH subjects showed the opposite trend (1/6 ELAD vs 6/10 SMT). Liver transplant rates were similar with ELAD (2/19) and SMT (4/26).
Teperman L., 2013	Same study as the above (VTI – 206)	Same population as the above	ELAD subjects but not SMT subjects had significant reductions from baseline in total bilirubin during ELAD therapy (days 1, 2, 3 and 4). Mean reduction from baseline for ELAD subjects was 20% at days 3 and 4 (p<0.01) while SMT subjects had a mean increase of 4% and 8%, respectively. Categorical analysis based on 10% threshold change from baseline total bilirubin showed significant differences between ELAD and SMT AAH subjects on days 1-4 (p<0.01). Changes in sodium and creatinine were also evaluated.
Duan Z, Xin S, Zhang J, et al, 2010	Clinical Trial VTI 301 – Determine 3 years Transplant free survival and tumor incidence in a controlled study of safety and efficacy of ELAD in in AoCLF patients in China.	N=49 Age: not declared	Three (3) years follow up of subjects enrolment in a clinical trial of ELAD in ACLF patients in CHINA confirmed that ELAD gives a statistically significant 3 years transplant free survival advantage compared with standard of care alone. There was no evidence of an increased risk of tumor formation in this patients population.
Duan Z, Zhang J, Xin S, et al, 2007	Clinical Trial VTI 301 – Details of a first use of ELAD in ACLF patients .	N=90 Age: mean 39,6 ±9.9 (ELAD group) - mean 39, 6 ±11.6 (Control)	The study showed a 30 day transplant free survival of 47% in controls and of 86% in the treated group (p= 0.004). Biochemical improvement supported the increased survival in the treated group. Thrombocytopenia was the only statistically significant safety issue. Platelets dropped in 28% of ELAD patients vs 0% in control group, but it could be managed by platelet transfusion and ELAD discontinuation. Results were on 54 patients (19= controls and 35=elad). ELAD is safe and there is statistically significant transplant free survival advantage for the ELAD treated patients. The technology appears to be effective in bridging patients with Acute on chronic liver disease to transplantation.
Hillebrand DJ, Frederick RT, Williams WW, et al, 2010	Clinical Trial VTI 201- Multicenter phase 2 open label concurrent control study. Efficacy endpoints included (transplant free survival) and overall survival at 30 and 90 days.	N= 18	ELAD+ SMT in ACLF patients improves Survival at 30 and 90 days. It is safe and well tolerated. ELAD treatment ranged from 36 to 240 hours. In the SMT+ELAD group 23% vs 0% of patients achieved 30-day transplant free survival, while there was no difference in the 30-day overall survival (SMT+ELAD 46% vs SMT 50%). 90 days overall survival and transplant free survival were both improved in the ELAD group. The rate of liver transplantation was higher for SMT patients (75%) vs ELAD (23%). ELAD was well tolerated. Of 39 SAEs reported (SMT+ELAD= 32, SMT=7) none were unexpected, and in 2 patients they were thought to be related to ELAD.

## Ricerche bibliografiche

Le ricerche sulle banche-dati sono state effettuate il 4 novembre 2013 secondo i seguenti criteri. Tempo: gennaio 200 ad oggi; lingua: inglese e italiano; popolazione/pazienti: qualsiasi (umani).

Abbiamo utilizzato le seguenti parole chiave per indicare:

- **la tecnologia di interesse:** *bio artificial liver therapy, bio artificial liver AND allogeneic therapy, bio artificial liver +human cells based therapy, extracorporeal liver assist system, extracorporeal liver assist device, bridge therapy for liver transplantation.*
- **la patologia di riferimento:** *Acute Liver Failure, Acute on Chronic Liver Failure, Fulminant Liver Failure, Liver Transplantation, Acute alcohol Hepatitis, Liver cirrhosis.*

## Bibliografia

- AISF, Associazione Italiana per lo Studio del Fegato. Epidemiologia delle epatopatie acute e croniche in Italia, Febbraio 2007.
- AISF, Associazione Italiana per lo Studio del Fegato. Libro Bianco, 2011.
- Duan Z, Xin S, Zhang J, You S, Millis JM. 3-year follow up of acute-on-chronic liver failure (ACLF) subjects in a randomized, controlled, multicenter trial of the ELAD Bioartificial Liver Support System in 49 Chinese subjects reveals significant transplant-free survival (TFS) benefit. *Hepatology* 2010; 52:S1:1089.
- Duan Z, Zhang J, Xin S, Chen J, He D, Brotherton J, Maxwell K, Millis M. Interim results of randomized controlled trial of ELAD™ in acute on chronic liver disease. *Hepatology*, October 2007; AASLD Abstracts, 274A.
- ECDC - European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis B and C in the EU neighborhood: prevalence, burden of disease and screening policies. Stockholm: ECDC; 2010.
- European Association for the Study of the Liver (2012). EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. *Journal of Hepatology*, 57, 399-420.
- Hatzakis A, Van Damme P, Alcorn K, Gore C, Benazzouz M, Berkane S, et al. The state of hepatitis B and C in the Mediterranean and Balkan countries: report from a summit conference, *J Viral Hepat.* 2013 Aug; 20 Suppl 2: 1-20.
- Hyams KC, Risks of chronicity following acute hepatitis B virus infection: a review. *Clin Infect Dis* 1995;20:992-1000
- Hillebrand DJ, Frederick RT, Williams WW, Brown Jr. RS, Napotilano LM, Te HS, Millis JM, Ashley RA, Pockros PJ. Safety and Efficacy of the extracorporeal liver assist device (ELAD) in patients with acute on chronic liver failure. *Journal of Hepatology* 2010;52:S323-S324.
- Kantola, T, Ilmakunnas, M, Koivusalo, AM, Isoniemi H, Bridging therapies and liver transplantation in acute liver failure, *Scandinavian Journal of Surgery* 100: 8–13, 2011.
- Lee WM, Stravitz RT, Larson AM. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011, *Hepatology* 2012; 55:965.
- Lee WM, Recent developments in acute liver failure. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012 Feb;26(1):3-16.
- Lee WM, Larson AM, Stravitz T. AASLD position paper: the management of acute liver failure: update 2011. Baltimore (MD): American Association for the Study of Liver Diseases; 2011 Sep. 26 p.
- Nevens F, Laleman W. Artificial liver support devices as treatment option for liver failure. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012 Feb;26(1):17-26.
- Nyberg SL. Bridging the gap: advances in artificial liver support. *Liver Transpl.* 2012 Nov;18 Suppl 2:S10-4.
- O'Shea, R. S., Dasarathy, S., & McCullough, A. J. (2010). AASLD Practice Guidelines For Alcoholic Liver Disease. *Hepatology*, 51(1), 307 - 328.
- SEIEVA, Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta at National Institute of Health, 2012, <http://www.iss.it/seieva/> (accessed on 12th November 2013).



SIT, Sistema Informativo Trapianti <https://trapianti.sanita.it/statistiche/home.asp> (accessed on 12th November 2013).

Teperman L. 2013 "Bilirubin Improvement Correlates with 90-Day Survival with Use of the ELAD® System in a Randomized, Controlled Study of Subjects with Acute Alcoholic Hepatitis or Acute Decompensation of Cirrhosis" ATC Abstracts - Abstract number: 147.

Teperman L. 2012 "A Phase 2b Study of Safety & Efficacy of a Human Cell-Based Biological Liver Support System (ELAD®) in Subjects with Acute-on-Chronic Hepatitis (AOCH) Due Either to Acute Alcoholic Hepatitis or Acute Decompensation of Cirrhosis" Oral presentation at the 18th Annual International Congress of the International Liver Transplantation Society - 2012.

Tosti ME , Spada E, Romano L, Zanetti A, Mele A, group Sc. Acute hepatitis A in Italy: incidence, risk factors and preventive measures. J Viral Hepat 2008;15 Suppl 2:26-32.

Vital Therapies website <http://vitaltherapies.com> (accessed on 4th November 2013).

## Glossario

**CRD:** Centre for Reviews and Dissemination

**EAA:** Epatite Alcolica Acuta

**IEAEC:** Insufficienza Epatica Acuta in corso di Epatopatia Cronica

**ELAD:** Extracorporeal Liver Assist Device

**EMA:** European Medicine Agency

**FDA:** Food and Drug Administration

**IEA:** Insufficienza Epatica Acuta

**IEF:** Insufficienza Epatica Fulminante

**MELD:** Model for End-Stage Liver Disease

**RDM:** Repertorio Dispositivi Medici

**SFDA:** China's State Food and Drug Administration

**SMT:** Standard Medical Therapy