



Linee di indirizzo regionali sulle valvole aortiche a rilascio veloce

(Documento licenziato dalla Commissione Tecnica Regionale dei Dispositivi Medici nella seduta del 16 dicembre 2016 ex DGR n.2700 del 29.12.2014)

Premessa

La stenosi della valvola aortica rappresenta la tipologia più comune tra le patologie cardiache valvolari in Europa. Il tipo più comune è rappresentato dalla stenosi valvolare aortica degenerativa, causata da un processo patologico di infiammazione e infiltrazione lipidica a livello dei lembi valvolari aortici con conseguente progressiva ostruzione della valvola¹.

La prevalenza di stenosi aortica severa è maggiore nei pazienti anziani¹; stime epidemiologiche condotte in Europa e negli Stati Uniti mostrano una prevalenza di stenosi aortica moderata-severa nel 4.6% della popolazione con età >75 anni, che arriva all'8.1% dopo gli 85 anni².

La stenosi valvolare aortica è una patologia cronica progressiva, la cui storia naturale consiste in un periodo asintomatico latente prolungato che varia ampiamente tra gli individui¹.

Dal momento in cui diviene sintomatica o determina disfunzione ventricolare sinistra, è una malattia con prognosi infausta a breve termine². Nei pazienti sintomatici può verificarsi morte cardiaca improvvisa¹.

La sostituzione valvolare aortica (SVA) è la terapia di scelta poiché è l'unica in grado di modificare la prognosi nonché di migliorare significativamente la qualità di vita².

Per eseguire la sostituzione della valvola aortica è ancora in uso la sternotomia mediana convenzionale, ma è in aumento l'utilizzo di tecniche mini-invasive quali la ministernotomia e la minitoracotomia destra, introdotte nella pratica nell'intento di ridurre al minimo il traumatismo dell'intervento.

Generalmente la sostituzione della valvola cardiaca richiede un intervento nel corso del quale il cuore viene momentaneamente arrestato e il paziente collegato a una macchina cuore-polmone investita della funzione di mantenere attiva la respirazione e la circolazione sanguigna.

Nella Regione del Veneto sono stati eseguiti complessivamente 1409 interventi di SVA nel corso del 2015, eseguiti con bioprotesi¹:



* il numero di procedure si riferiscono al periodo da gennaio a luglio 2015, prima della sospensione dell'attività di cardiocirurgia.

¹ Numero di interventi riportato dalle Aziende Sanitarie per il 2015.

Attualmente risultano in commercio numerosi modelli di protesi valvolari cardiache “tradizionali”, che sono classificabili in due principali tipologie: protesi meccaniche, costruite con elemento mobile in carbonio e caratterizzate da una durata praticamente illimitata ma per le quali risulta necessario mantenere il paziente sotto terapia anticoagulante per tutta la vita, e protesi biologiche o bioprotesi, che richiedono una terapia anticoagulante solo per un breve periodo di tempo, ma che hanno una durata nel tempo limitata.

Una tecnologia di più recente introduzione è rappresentata dalle valvole aortiche a rilascio veloce, progettate anch'esse per sostituire una valvola aortica nativa ma che, rispetto alle valvole cardiache tradizionali (meccaniche o biologiche), hanno la caratteristica di consentire il posizionamento e l'ancoraggio senza o con pochi punti di sutura nella sede di impianto^{1,2}. Questa caratteristica rende la procedura di impianto più rapida, riducendo il tempo di by-pass cardiopolmonare e di clampaggio aortico.

La Regione del Veneto, con Decreto del Direttore Generale Area Sanità e Sociale n. 96 del 23 aprile 2015, valutato il documento “Protesi valvolare aortica a rilascio chirurgico veloce: rivalutazione”, ha approvato l'utilizzo di tali valvole riservandone però l'uso a pazienti selezionati che soddisfino entrambi i seguenti criteri:

1. pazienti con anulus di piccolo calibro, con problemi tecnici di SVA con sutura (anulus ≤ 21 mm);
2. pazienti sottoposti a interventi combinati (es. interventi di bypass o procedure sulle valvole mitralica e tricuspide).

All'interno del documento è stato inoltre stimato il costo totale della procedura di SVA utilizzando la valvola tradizionale e utilizzando la valvola a rilascio veloce, nella prospettiva di due centri regionali.

Sulla base dei criteri proposti, utilizzando dati rilevati dalla casistica dell'AO di Padova e dell'Ulss 12 Veneziana (anno 2013) e con la collaborazione dei clinici, è stato stimato il numero dei pazienti che potrebbero beneficiare dell'impianto di una protesi valvolare aortica a rilascio veloce per la Regione del Veneto. Tale stima corrispondeva a 217 pazienti all'anno (ovvero il 23% circa sul totale dei pazienti trattati per SVA), con una spesa aggiuntiva complessiva di circa 900.000 euro in un anno rispetto alla procedura con valvola tradizionale.

Nella realtà, per il 2015 sono stati eseguiti in Regione del Veneto 1409 interventi di SVA² con bioprotesi di cui solo 34³ con valvole a rilascio veloce.

Obiettivo

L'obiettivo del presente documento è l'elaborazione di raccomandazioni per l'uso appropriato e razionale delle valvole aortiche a rilascio veloce, che prendano in esame sia le evidenze scientifiche disponibili sia il costo delle procedure, identificando i criteri di selezione dei pazienti.

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

Tabella 1. Livelli di prova e Forza delle raccomandazioni

² Numero di interventi riportato dalle Aziende Sanitarie per il 2015.

³ Dato estratto da flusso consumi DM. Il dato è stato ricavato considerando le referenze trasmesse dalle Aziende che presentano la codifica RDM (numero di repertorio), potrebbe pertanto essere sottostimato.

LIVELLI DI PROVA	
Prove di tipo	
I	Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati.
II	Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato.
III	Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi.
IV	Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi.
V	Prove ottenute da studi di casistica («serie di casi») senza gruppo di controllo.
VI	Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o consensus conference, o basata su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida.
FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI	
A	L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II.
B	Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.
C	Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.
D	L'esecuzione della procedura non è raccomandata.
E	Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura.
Quesito 1: qual è il profilo di efficacia e sicurezza delle valvole aortiche a rilascio veloce?	
Raccomandazioni	
Le valvole aortiche a rilascio veloce mostrano nel breve termine un profilo di efficacia e sicurezza paragonabile/simile alle valvole aortiche tradizionali.	
Livello della prova: II- III	
Forza della raccomandazione: B	
Non si possono esprimere raccomandazioni per gli outcome a lungo termine in quanto le evidenze sono limitate a studi che nella maggior parte dei casi non sono randomizzati.	
Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro	
<i>Sintesi generale delle evidenze</i>	
La ricerca della letteratura eseguita nel precedente report di valutazione pubblicato nel 2015 aveva permesso di reperire, fino a luglio 2014, principalmente serie di casi prospettiche e retrospettive e solo 2 studi di confronto non randomizzati delle valvole aortiche a rilascio veloce confrontate con le valvole tradizionali. ^{3, 4} L'aggiornamento delle evidenze rispetto a tale report di valutazione ha permesso di individuare da luglio 2014 a giugno 2016 ulteriori 12 studi (di cui 2 RCT) pubblicati con full text disponibile e condotti confrontando le valvole a rilascio veloce con le valvole tradizionali (si veda l'appendice per la metodologia della ricerca). ^{5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17}	
Gli outcome valutati negli studi citati sono principalmente outcome procedurali e outcome di efficacia o di sicurezza post-operatori, tra cui i maggiormente riportati sono: mortalità, tasso di ictus, tasso di infarto del miocardio, tasso di leak paravalvolari, impianto di pace-maker, sanguinamenti maggiori e necessità di trasfusioni di sangue. Tali outcome sono stati generalmente valutati entro i 30 giorni dall'intervento, ad eccezione di uno degli RCT in cui vengono valutati sia a 30 giorni che ad 1 anno.	
In alcuni studi vengono analizzati outcome quali la sopravvivenza o la mortalità a più lungo termine. Di seguito si riporta una sintesi dei principali risultati emersi dall'analisi delle evidenze (nella discussione sono stati inclusi sia i 12 studi rilevati dall'aggiornamento della letteratura, sia i 2 studi comparativi riportati nel precedente report).	

Outcome procedurali

Per quanto riguarda gli outcome procedurali, valutati in tutti gli studi considerati, le evidenze suggeriscono che l'utilizzo di valvole aortiche a rilascio veloce diminuisca in modo significativo il tempo di clampaggio aortico (ACC time) e il tempo di bypass-cardio polmonare (CPB time) rispetto all'utilizzo di valvole tradizionali.

Nonostante all'interno degli studi vengano spesso inclusi pazienti che hanno subito SVA con un approccio chirurgico diverso (tradizionale/mini-invasivo) senza però un'analisi per sottogruppi in base al tipo di approccio, i quattro studi che includono esclusivamente pazienti che hanno subito una SVA con tecnica chirurgica mini invasiva riportano una differenza statisticamente significativa in termini di CPB e ACC a favore della procedura con valvola a rilascio veloce^{4,11,12,17}.

Outcome di efficacia/sicurezza post-operatori (a 30 giorni)

- Tutti gli studi riportano che la mortalità a 30 giorni dall'intervento è simile o con differenze non statisticamente significative tra i due gruppi di trattamento. Un RCT riporta che anche ad 1 anno la mortalità è risultata simile tra i due gruppi (6% vs 6%; p= 0.96)⁶.

- In termini di ictus^{5, 6, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17} e di infarto del miocardio^{4, 5, 6, 8, 10, 11, 12, 13} post-operatori gli studi non evidenziano differenze statisticamente significative tra i due gruppi. Solo uno degli studi che valutano tali outcome riporta che l'ictus post-operatorio è risultato più comune nel gruppo che ha subito intervento con valvola convenzionale (1.6 vs 0% per patient year, p=0.044)⁸.

Per quanto riguarda i leak paravalvolari, nonostante il numero dei pazienti con tale complicanza tenda ad essere maggiore nel caso di impianto di valvola a rilascio veloce, la differenza non è risultata statisticamente significativa rispetto al controllo^{4,5,6,7,8,9,10,17}. Uno degli RCT riporta che nonostante la frequenza di leak paravalvolari di qualsiasi grado non sia risultata significativamente differente tra i due gruppi al momento della dimissione (valvola a rilascio veloce: 27% vs valvola tradizionale: 23%, p=0.81), ad un anno i tassi di leak paravalvolari erano significativamente maggiori nel gruppo che ha subito intervento con valvola a rilascio veloce (valvola a rilascio veloce: 36% vs tradizionali: 15%, p = 0.027)⁶.

Per quanto riguarda i sanguinamenti maggiori, alcuni studi riportano un numero maggiore di sanguinamenti nel caso di impianto di valvola tradizionale mentre altri studi riportano un numero maggiore di sanguinamenti nel caso di impianto di valvola a rilascio veloce. Ad eccezione di uno studio, il quale riporta che il volume di sanguinamento prima della rimozione del drenaggio toracico risulta essere significativamente maggiore nel gruppo impiantato con valvola convenzionale (564 mL vs 328 mL; p<0.0001)¹⁷, in nessuno degli altri studi la differenza è risultata statisticamente significativa tra i due gruppi^{3, 5, 6, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15}.

- Gli unici outcome in cui si nota, in più di uno studio (seppure non in tutti), una differenza significativa tra il gruppo impiantato con valvola a rilascio veloce e il gruppo con valvola tradizionale sono l'impianto di pacemaker e la necessità di trasfusioni (o il numero di sacche a paziente). In particolare, negli studi in cui è stata evidenziata una differenza statisticamente significativa, l'impianto di pacemaker risulta essere più comune con valvola a rilascio veloce rispetto alla valvola tradizionale (0.014<p<0.045)^{8, 10, 12, 14}, mentre la necessità di trasfusioni o il numero di sacche a paziente risulta essere significativamente maggiore nel caso delle valvole tradizionali (<0.001<p< 0.025)^{4, 13, 14, 15}.

Tali dati sono da prendere con cautela poiché spesso all'interno degli studi non viene distinto se si tratta di trasfusioni intra-procedura o intra-ricovero (nei 30 giorni post-intervento).

Outcome al follow-up

Gli studi che valutano come outcome la *overall-mortality* al follow-up e/o l'incidenza di eventi cardiaci e cerebrovascolari maggiori (MACCE)⁴ a 24 mesi di follow-up non riportano differenze statisticamente significative tra i due gruppi.^{8, 13, 14}

⁴ MACCE (major adverse cerebrovascular or cardiovascular events): endpoint che include morte per causa cardiaca, infarto del miocardio, eventi emorragici maggiori ed eventi cerebrovascolari.

I risultati tratti dall'analisi delle evidenze devono essere interpretati considerando però i numerosi limiti degli studi reperiti: il disegno degli studi è complessivamente di bassa qualità (studi non randomizzati, natura retrospettiva della maggior parte degli studi), il numero di pazienti inclusi negli studi è spesso limitato; vengono talvolta evidenziate differenze al baseline tra i gruppi a confronto; complessivamente la popolazione analizzata è eterogenea in termini di età, tipo di approccio chirurgico (ministernotomia, sternotomia mediana convenzionale), caratteristiche cliniche (gravità della stenosi, dimensione dell'anulus); il follow-up è breve.

Dall'analisi della letteratura sono stati rilevati inoltre due recenti report di HTA, uno elaborato da AGENAS "Rapid HTA Report - Sutureless aortic valve replacement for aortic valve stenosis" (2015)¹ e uno del Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) "Perceval S Sutureless Valve for Aortic Valve Replacement: A Review of the Clinical Effectiveness, Safety, and Cost-Effectiveness" (2015)¹⁸.

Il report di AGENAS, se pure applicando criteri di inclusione degli studi più rigidi e di conseguenza includendo nell'analisi del profilo di efficacia e sicurezza delle valvole sutureless un numero minore di studi, conclude che le evidenze disponibili mostrano una simile efficacia e sicurezza negli outcome a breve termine tra le valvole sutureless e le valvole tradizionali. Tuttavia, per quanto riguarda gli outcome a lungo termine, le evidenze sono troppo limitate per permettere di esprimere raccomandazioni su uno specifico dispositivo o procedura rispetto alle alternative. Il documento riporta che dovrebbero essere condotti studi randomizzati multicentrici ben disegnati con valutazioni a lungo termine per consentire scelte basate su prove di buona qualità.

Il report del CADTH, focalizzato solo sulla valvola Perceval, conclude, sulla base di studi non-randomizzati, di piccole dimensioni e bassa qualità metodologica che mettono a confronto le diverse procedure di sostituzione della valvola, che l'impianto della valvola sutureless ha un alto tasso di successo iniziale, con bassi tassi di mortalità intra-ospedaliera, ictus, endocardite, e insufficienza renale. I tassi di leak paravalvolari e l'impianto di pacemaker sono risultati maggiori rispetto all'impianto di valvola tradizionale. Il report però conclude che mancano sia evidenze a lungo termine, sia i criteri per selezionare la miglior procedura per quei pazienti che sono potenzialmente candidabili anche alla procedura con valvole tradizionali o TAVI, ovvero candidabili a più di una strategia.

Quesito 2: quali sono le valvole aortiche a rilascio veloce presenti sul mercato?

I dispositivi ad oggi presenti sul mercato italiano sono due: Edwards INTUITY Elite e Perceval™ Sutureless Aortic Valve.

Nella scelta di un dispositivo rispetto all'altro vanno tenute in considerazione le controindicazioni specifiche e, a parità di indicazioni e controindicazioni, si raccomanda di utilizzare il prodotto con il prezzo inferiore.

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

Risultano attualmente in commercio due dispositivi:

- Edwards INTUITY Elite Valve System, modello 8300AB, prodotto dalla Edwards Lifesciences, Inc.

-Perceval™ Sutureless Aortic Valve, prodotto da Livanova / Sorin Group.

Fino a maggio 2015 era presente sul mercato un terzo dispositivo, la bioprotesi aortica 3f® Enable, modello 6000 (Medtronic, Inc.), poi sospesa su decisione del produttore.

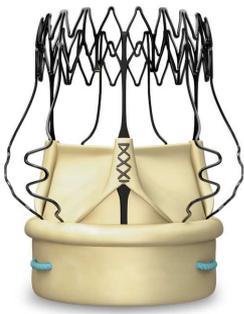
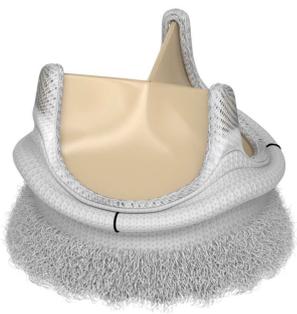
I due dispositivi in commercio differiscono per alcune caratteristiche tecniche, modalità di posizionamento e controindicazioni.

La Perceval può essere definita come una valvola "sutureless" poiché nessuno dei tre punti di sutura necessari per il posizionamento rimane in sede dopo l'impianto; al contrario, la INTUITY Elite viene posizionata ed ancorata utilizzando tre punti di sutura che rimangono in sede dopo l'impianto, per cui è spesso definita una valvola aortica a "rilascio veloce". Inoltre, la valvola Intuity Elite viene impiantata senza alcuna procedura di collassamento del telaio, necessario invece per l'impianto della valvola Perceval¹.

Si sottolinea che la valvola Perceval presenta una controindicazione all'utilizzo in caso di interventi di sostituzione valvolare doppia o multipla, non riportata invece per la valvola Intuity.

Alcune delle principali caratteristiche tecniche delle due valvole aortiche, reperite da IFU e/o riferite dalle ditte produttrici, sono riportate nella tabella sottostante (Tabella 2).

Tabella 2. Dispositivi presenti sul mercato e relative caratteristiche tecniche (informazioni reperite da IFU e/o dichiarate dalle ditte produttrici a novembre 2016 – si rimanda alle IFU aggiornate alla data di utilizzo per la verifica di quanto riportato sinteticamente in tabella)

Ditta	Livanova Canada Corp / Sorin Group Italia S.r.l.	Edwards Lifesciences
Nome commerciale	Perceval™ Sutureless Aortic Valve 	EDWARDS INTUITY Elite Valve System 
Marchio CE	CE 0459 - LNE/G-MED - Gennaio 2011, ultima rev. maggio 2016	CE 0344 – KEMA/DEKRA - Febbraio 2012, ultima rev. ottobre 2016
Approvazione FDA	Si (nel 2016)	Si (nel 2016)
CND	P07030199 (VALVOLE CARDIACHE BIOLOGICHE – ALTRE)	P07030199 (VALVOLE CARDIACHE BIOLOGICHE – ALTRE)
N. repertorio	1369825/R, 808024/R	Bioprotesi valvolare INTUITY Elite: 1126710, 1127356, 1127359, 1127360, 1127364 Kit sistema di rilascio + valvola INTUITY: 86725, 86726, 86727, 86728, 86729
Struttura	Struttura in Pericardio bovino con telaio in Nitinol.	Struttura in Pericardio bovino su stent in lega di cromo-cobalto (Elgiloy) ricoperto con poliestere con struttura in acciaio inox completamente rivestita (PET + PTFE).
Autoespandibile	Si.	No.
N. suture	3 per il posizionamento della valvola 0 permanentemente in situ	3 utilizzate per il posizionamento della valvola, successivamente lasciate in situ
Procedura di collassamento	Necessaria. Prima dell'impianto il diametro della protesi viene ridotto alle dimensioni appropriate per poterla montare sull'apposito holder. La valvola viene quindi posizionata e rilasciata nella radice aortica, dove il disegno dello stent e la sua capacità di applicare una forza radiale all'anulus consentono l'ancoraggio stabile del dispositivo.	No. Il pericardio non viene in alcun modo manipolato, né risulta a contatto con gli strumenti necessari all'impianto.

<p>Indicazioni</p>	<p>La protesi Perceval S è indicata per la sostituzione di una valvola aortica nativa patologica o di una protesi valvolare aortica malfunzionante tramite chirurgia a cuore aperto. La protesi è indicata nei pazienti adulti ai quali sia stata diagnosticata una stenosi della valvola aortica oppure una steno-insufficienza.</p>	<p>La valvola è indicata per pazienti con valvulopatia aortica sufficientemente avanzata da giustificare la sostituzione della valvola nativa con una valvola protesica. Questi dispositivi sono inoltre destinati all'uso in pazienti già sottoposti a un impianto di valvola aortica che necessita di sostituzione.</p>
<p>Controindicazioni</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Soggetti con precedenti impianti di protesi valvolari o di anelli da annuloplastica che non possono essere sostituiti dalla valvola Perceval S. 2. Soggetti che richiedono una sostituzione o correzione valvolare doppia o multipla. 3. Soggetti con dilatazione o dissezione aneurismatica della parete aortica ascendente. 4. Soggetti con endocardite attiva. 5. Soggetti con miocardite attiva. 6. Soggetti con valvola aortica bicuspidie congenita. 7. Soggetti con infarto miocardico recente (< 90 giorni). 8. Soggetti con ipersensibilità nota alle leghe di nichel. 9. Soggetti con insufficienza renale cronica o disturbi del metabolismo del calcio. 10. Soggetti sottoposti a un trattamento farmacologico cronico con preparazioni a base di calcio. 11. Soggetti affetti in passato da deficit neurologico preoperatorio acuto, infarto miocardico o evento cardiaco che non sono tornati ai valori iniziali, né si sono stabilizzati 30 giorni prima della chirurgia d'impianto valvolare programmato. 12. Soggetti con caratteristiche anatomiche diverse da quelle previste dai modelli di protesi disponibili. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Soggetti con insufficienza aortica pura. 2. Soggetti con aneurismi della radice aortica o dell'aorta ascendente. 3. Soggetti con storia di endocardite/miocardite attiva nei tre mesi che precedono l'intervento pianificato.
<p>Prezzo medio di vendita in Veneto e in Italia (IVA 4% esclusa) relativo all'anno 2015 comprensivo di sconti *</p>	<p>Prezzo medio Regione Veneto, anno 2015: 5.800 euro Prezzo medio in Italia, anno 2015: 6.145 euro</p>	<p>Prezzo medio di vendita Veneto, anno 2015: 6.200 euro Prezzo medio di vendita Italia, anno 2015: 6.200 euro</p>

* i prezzi comunicati dalle ditte sono indicativi e non possono essere l'unico riferimento per gare aziendali e/o regionali.

Quesito 3: qual è il costo della procedura di SVA tradizionale e SVA con utilizzo di valvole aortiche a rilascio veloce?

Il costo stimato della procedura di SVA valvola aortica tradizionale è di 13.679 euro (14.738 euro se si include la quota di costi generali), mentre il costo stimato della procedura di SVA con l'utilizzo di una valvola aortica a rilascio veloce è di 16.537 euro (17.885 euro se si include la quota di costi generali.)

La procedura con valvola aortica a rilascio veloce ha un costo diretto addizionale rispetto alla procedura con valvola tradizionale pari a + 2.858 euro (il costo addizionale diventa + 3.147 euro se si considerano anche i costi generali). La differenza è determinata dal maggior costo della valvola che supera il minor costo della procedura/intervento.

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

È stata condotta un'analisi comparativa dei costi della procedura di SVA con valvola aortica tradizionale rispetto a quella con valvola a rilascio veloce, nella prospettiva di un'Azienda Sanitaria del Servizio Sanitario Regionale (SSR) del Veneto.

Le voci di costo da considerare ai fini dell'analisi sono state validate dai clinici appartenenti al gruppo di lavoro a partire da quelle considerate nell'aggiornamento regionale di HTA sulle valvole aortiche del 1 ottobre 2014 e distinte per le tre fasi principali della procedura di SVA: 1) pre-procedura; 2) procedura; 3) post-procedura.

La tipologia di costi diretti valutati ha incluso: esami di laboratorio, diagnostica, degenza, valvole, altri materiali per l'intervento, utilizzo sala operatoria, personale coinvolto nell'intervento e costi generali.

Il consumo risorse è stato stimato mediante questionario semi-strutturato inviato a due Aziende Sanitarie di riferimento appositamente selezionate tra quelle a più alto numero di SVA (Azienda Ospedaliera di Padova e ULSS 12) e sottoposto a *consensus* nel gruppo di lavoro.

I costi unitari sono stati individuati grazie alla collaborazione del controllo di gestione delle due Aziende Sanitarie selezionate e ha considerato le tariffe regionali vigenti esclusivamente per gli esami di laboratorio, la diagnostica. Conseguentemente i costi generali sono stati calcolati pari al 10% dei costi di "fase 2", dal momento che quelli pre-procedura e post-procedura, essendo valorizzati in base alle tariffe regionali, includono già i costi generali.

La Tabella 1 riassume i risultati principali dell'analisi. La media dei costi stimati nelle due strutture della procedura di SVA con valvola tradizionale, esclusi i costi generali, è di 13.679 euro (13.550 - 13.809 euro), mentre quella con valvola a rilascio veloce è stata pari a 16.537 euro (16.342 - 16.732 euro). Se si considerano i costi generali, il differenziale di costo tra le due procedure aumenta limitatamente rispetto al risultato basale.

In sintesi, i minori costi della procedura associata all'impianto di valvola a rilascio veloce non compensa l'alto costo della tecnologia rispetto alla bioprotesi tradizionale (5.765 euro vs 2.668 euro, in base ai prezzi medi d'acquisto delle due strutture nel periodo considerato).

Tabella 1. Analisi dei costi per la procedura di SVA tradizionale e a rilascio veloce.

Tipologia di costi diretti	SVA tradizionale		SVA a rilascio veloce	
	€	%	€	%
1) Costi pre-procedura	2.675,55	18	2.672,05	15
Laboratorio	98,50	1	95,00	1
Diagnostica	2.577,05	17	2.577,05	14
2) Costi della procedura	10.584,44	72	13.470,91	75
Utilizzo sala operatoria	521,25	4	469,13	3
Personale	1.374,50	9	1.237,05	7
Valvola aortica*	2.668,00	18	5.765,50	32
Altro materiale*	1.961,65	13	1.940,28	11
Degenza	4.059,04	28	4.058,95	23
3) Costi post-procedura	419,50	3	394,50	2

Laboratorio	192,00	1	192,00	1
Diagnostica	227,50	2	202,50	1
4) Costo procedura (1+2+3)	13.679,49	93	16.537,46	92
5) Costi generali (2*10%)	1.058,44	7	1.347,09	8
6) Costo totale procedura (4+5)	14.737,93	100	17.884,55	100

SVA = sostituzione valvolare aortica.

* IVA inclusa.

Da un punto di vista amministrativo, la SVA con protesi biologiche viene identificata con codice di procedura 35.21 “sostituzione della valvola aortica con bioprotesi”. Tale procedura può generare due DRG a seconda che venga effettuata con o senza cateterismo cardiaco: DRG 104 “interventi sulle valvole cardiache e altri interventi maggiori cardiotoracici con cateterismo cardiaco” con una valorizzazione di 34.179 euro e DRG 105 “interventi sulle valvole cardiache e altri interventi maggiori cardiotoracici senza cateterismo cardiaco” con valorizzazione di 27.476 euro. Entrambi i DRG coprono quindi i costi della prestazione erogata.

Quesito 4: quali sono i pazienti per i quali è raccomandato l'uso di valvole aortiche a rilascio veloce?

Raccomandazioni

L'utilizzo delle valvole aortiche a rilascio veloce è riservato a pazienti con stenosi valvolare aortica candidati a sostituzione valvolare e che soddisfino almeno uno dei seguenti criteri:

1. pazienti con anulus di piccolo calibro (≤ 19 mm) e/o
2. pazienti sottoposti a SVA con tecnica chirurgica mini-invasiva.

Livello della prova: VI

Forza della raccomandazione: B

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

Come riportato nel quesito 1, le valvole aortiche a rilascio veloce mostrano nel breve termine un profilo di efficacia e sicurezza paragonabile/simile alle valvole aortiche tradizionali, comportando però una riduzione del tempo di CPB e ACC.

Dall'analisi della letteratura e della popolazione inclusa negli studi non emerge alcuna documentazione che definisca chiaramente i criteri di selezione dei pazienti. La popolazione inclusa all'interno degli studi clinici risulta essere eterogenea sia considerando la tipologia di procedura a cui i pazienti sono sottoposti (isolata o combinata), sia in termini di tecnica chirurgica utilizzata (mini-invasiva o sternotomia tradizionale).

Di conseguenza il gruppo di lavoro ha evidenziato, sulla base della propria esperienza, quali sono le condizioni in cui l'utilizzo della valvola a rilascio veloce potrebbe garantire un maggior beneficio al paziente; i criteri sopra definiti derivano quindi dal consenso del gruppo di lavoro, tenendo in considerazione le priorità e la programmazione regionale/aziendale.

In particolare:

1. i pazienti con anulus di piccolo calibro sono potenziali beneficiari in quanto, proprio in virtù della caratteristica anatomica, un anulus piccolo rende più difficile la sutura della valvola. Inoltre le suture stesse possono creare un edema a livello dell'anulus con un aumento dei gradienti transaortici;
2. le tecniche mini-invasive quali la ministernotomia e la minitoracotomia destra sono state introdotte nella pratica nell'intento di ridurre al minimo il traumatismo legato alla sternotomia mediana convenzionale. Nell'approccio mini-invasivo la finestra operatoria ridotta e la visibilità diminuita rendono l'intervento più difficoltoso e causano un aumento dei tempi di intervento rispetto all'approccio tradizionale con sternotomia. L'inserimento di una valvola senza suture o con pochi punti di sutura comporta quindi la semplificazione dell'intervento mini-invasivo e una riduzione dei tempi operatori.

Quesito 5. qual è la spesa annuale incrementale stimata per la procedura di SVA con utilizzo di valvola aortica a rilascio veloce rispetto alla procedura di SVA con utilizzo di valvola tradizionale se venissero applicati i criteri di selezione dei pazienti definiti nel quesito 4?

La stima del numero di pazienti potenzialmente candidabili a valvola aortica a rilascio veloce sulla base dei nuovi criteri proposti è di 166 all'anno sul territorio regionale, con una spesa addizionale di circa 470.000 euro in un anno rispetto alla procedura con valvola tradizionale (tale valore diventa circa 520.000 euro se si include la quota di costi generali).

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

A causa della difficoltà nel fare una stima del numero di pazienti candidabili sulla base dei criteri di selezione dei pazienti riportati nel quesito 4, il GdL ha concordato di effettuare tale stima sulla base dello storico degli interventi.

Pertanto, con nota regionale è stato chiesto a tutte le U.O. di cardiocirurgia del Veneto per l'anno 2015, il numero di pazienti che avessero soddisfatto almeno uno dei due criteri proposti nel quesito 4.

Sulla base dei dati ricevuti dai centri, emerge che il numero di interventi di SVA eseguiti nel 2015 in pazienti potenzialmente candidabili all'impianto di una valvola aortica a rilascio veloce è 166, che corrisponde a circa il 12% degli interventi totali di SVA (tabella 3)⁵.

Poiché la procedura con valvola aortica a rilascio veloce ha un costo diretto addizionale rispetto alla procedura con valvola tradizionale pari a + 2.858 euro, ciò si traduce in una spesa addizionale di circa 470.000 euro all'anno (tale valore diventa circa 520.000 euro se si include la quota di costi generali).

Tabella 3.

Anno 2015			
Struttura	Numero di SVA che soddisfano uno dei due criteri	Numero totale di SVA*	% sul totale di SVA
ULSS 6	35	218	16%
ULSS 9	18	218	8%
ULSS 12	64	278	23%
AO PD	33	182	18%
AOUI VR	16	457	4%
Totale	166	1353	12%

*dato dichiarato dalle Aziende Sanitarie per l'anno 2015.

Indicatori di monitoraggio

Numero di impianti di valvole aortiche a rilascio veloce sul totale delle SVA

Numeratore: numero di interventi di SVA con valvola aortica a rilascio veloce estratto da flusso SDO, utilizzando i codici intervento 35.21 "Sostituzione di valvola aortica con bioprotesi" associato a 39.61 "Circolazione extracorporea ausiliaria per chirurgia a cuore aperto (C.E.C.)" e 37.99 "Altri interventi sul cuore e sul pericardio" (codifica delle nuove LG SDO per tracciare le valvole aortiche a rilascio veloce).

Denominatore: numero di interventi di SVA estratto da flusso SDO, utilizzando i codici intervento 35.21 "Sostituzione della valvola aortica con bioprotesi" associato a 39.61 "Circolazione extracorporea ausiliaria

⁵ Sono stati esclusi dall'analisi i dati relativi al ULSS 13, avendo sospeso la sua attività di cardiocirurgia nel corso del 2015.

per chirurgia a cuore aperto (C.E.C.)”.

Lista delle abbreviazioni

SVA	Sostituzione valvolare aortica
GdL	Gruppo di lavoro
RCT	Randomized controlled trial
CPB	Cardiopulmonary bypass - bypass-cardio polmonare
ACC	Aortic cross-clamp - clampaggio aortico
IFU	Instruction for use – Istruzioni d’uso

Gruppo di lavoro sulle valvole aortiche a rilascio veloce

(Istituito con Decreto Direttore Generale Sanità e Sociale n. 103 del 13.10.2016)

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

Domenico Bagnara – Controllo di Gestione, Azienda ULSS 12

Massimo Castoro – Coordinamento Regionale Health Technology Assessment, Azienda Ospedaliera di Padova

Gino Gerosa – Cardiocirurgia, Azienda Ospedaliera di Padova

Domenico Mangino – Cardiocirurgia, Azienda ULSS 12 – Ospedale dell’Angelo di Mestre

Vincenzo Rebba – Dipartimento di Scienze Economiche e Aziendali “Marco Fanno” – Università degli Studi di Padova

Carlo Sorbara – Anestesia e Rianimazione – Azienda ULSS 9 di Treviso

Fabio Zorzetto – Programmazione e Controllo di Gestione – Azienda Ospedaliera di Padova

Supporto metodologico

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

Anna Cavazzana – Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco, Regione del Veneto

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

Segreteria scientifica ed organizzativa

Anna Cavazzana – Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco, Regione del Veneto

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

Bibliografia

¹ AGENAS 2015: Paone S, Migliore A, Abraha I, Amicosante AMV, Lo Scalzo A, Rivoiro C, Cavazzana A, Caimmi P, Jefferson TO. Sutureless aortic valve replacement for aortic valve stenosis. Rome, October 2015.

² Report CRUF 2015: Protesi valvolare aortica a rilascio chirurgico veloce: rivalutazione
http://www.cruf.veneto.it/sites/5382dfcf574c0fe81c000001/content_entry547f4696574c0f0ae40000d5/553e15d7574c0fd661000010/files/Protesi_valvolare_aortica_a_rilascio_chirurgico_veloce_ottobre_2014_RIVALUTAZIONE.pdf

-
- ³ Shrestha M, Maeding I, Höffler K, et al. Aortic valve replacement in geriatric patients with small aortic roots: are sutureless valves the future? *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2013;17(5):778-782.
- ⁴ Giuseppe Santarpino, MD, Steffen Pfeiffer, MD, Giovanni Concistr_e, MD, Irena Grossmann, MD, Martin Hinzmann, MD, and Theodor Fischlein, MD The Perceval S Aortic Valve Has the Potential of Shortening Surgical Time: Does It Also Result in Improved Outcome? *Ann Thorac Surg* 2013;96:77–82
- ⁵ Michael A. Borger, MD, PhD, Vadim Moustafine, MD, Lenard Conradi, MD, Christoph Knosalla, MD, PhD, Markus Richter, MD, PhD, Denis R. Merk, MD, Torsten Doenst, MD, PhD, Robert Hammerschmidt, MD, Hendrik Treede, MD, PhD, Pascal Dohmen, MD, PhD, and Justus T. Strauch, MD. A Randomized Multicenter Trial of Minimally Invasive Rapid Deployment Versus Conventional Full Sternotomy Aortic Valve Replacement. *Ann Thorac Surg* 2015;99:17–25
- ⁶ Borger MA, Dohmen PM, Knosalla C, Hammerschmidt R, Merk DR, Richter M, Doenst T, Conradi L, Treede H, Moustafine V, Holzhey DM, Duhay F, Strauch J. Haemodynamic benefits of rapid deployment aortic valve replacement via a minimally invasive approach: 1-year results of a prospective multicentre randomized controlled trial†. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016 Mar 2.
- ⁷ Dedeilias P, Baikoussis NG, Prappa E, Asvestas D, Argiriou M, Charitos C. Aortic valve replacement in elderly with small aortic root and low body surface area; the Perceval S valve and its impact in effective orifice area. *J Cardiothorac Surg*. 2016 Apr 11;11(1):54.
- ⁸ Andreas M, Wallner S, Habertheuer A, Rath C, Schauerl M, Binder T, Beitzke D, Rosenhek R, Loewe C, Wiedemann D, Kocher A, Laufer G. Conventional versus rapid-deployment aortic valve replacement: a single-centre comparison between the Edwards Magna valve and its rapid-deployment successor. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016 Jun;22(6):799-805.
- ⁹ Beckmann E, Martens A, Alhadi F, Hoeffler K, Umminger J, Kaufeld T, Sarikouch S, Koigeldiev N, Cebotari S, Schmitto JD, Haverich A, Shrestha M. Aortic valve replacement with sutureless prosthesis: better than root enlargement to avoid patient-prosthesis mismatch? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016 Jun;22(6):744-9.
- ¹⁰ Forcillo J, Bouchard D, Nguyen A, Perrault L, Cartier R, Pellerin M, Demers P, Stevens LM, Carrier M. Perioperative outcomes with sutureless versus stented biological aortic valves in elderly persons. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016 Jun;151(6):1629-36.
- ¹¹ Gilmanov D, Miceli A, Ferrarini M, Farneti P, Murzi M, Solinas M, Glauber M. Aortic valve replacement through right anterior minithoracotomy: can sutureless technology improve clinical outcomes? *Ann Thorac Surg*. 2014 Nov;98(5):1585-92.
- ¹² Glauber M, Gilmanov D, Farneti PA, Kallushi E, Miceli A, Chiaramonti F, Murzi M, Solinas M. Right anterior minithoracotomy for aortic valve replacement: 10-year experience of a single center. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015 Sep;150(3):548-56.e2.
- ¹³ Muneretto C, Bisleri G, Moggi A, Di Bacco L, Tespili M, Repossini A, Rambaldini M. Treating the patients in the 'grey-zone' with aortic valve disease: a comparison among conventional surgery, sutureless valves and transcatheter aortic valve replacement. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2015 Jan;20(1):90-5.
- ¹⁴ Muneretto C, Alfieri O, Cesana BM, Bisleri G, De Bonis M, Di Bartolomeo R, Savini C, Folesani G, Di Bacco L, Rambaldini M, Maureira JP, Laborde F, Tespili M, Repossini A, Folliguet T. A comparison of conventional surgery, transcatheter aortic valve replacement, and sutureless valves in "real-world" patients

with aortic stenosis and intermediate- to high-risk profile. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015 Dec;150(6):1570-7; discussion 1577-9.

¹⁵ Pollari F, Santarpino G, Dell'Aquila AM, Gazdag L, Alnahas H, Vogt F, Pfeiffer S, Fischlein T. Better short-term outcome by using sutureless valves: a propensity-matched score analysis. *Ann Thorac Surg.* 2014 Aug;98(2):611-6; discussion 616-7.

¹⁶ Shalabi A, Spiegelstein D, Sternik L, Feinberg MS, Kogan A, Levin S, Orlov B, Nachum E, Lipey A, Raanani E. Sutureless Versus Stented Valve in Aortic Valve Replacement in Patients With Small Annulus. *Ann Thorac Surg.* 2016 Mar 23. pii: S0003

¹⁷ Vola M, Campisi S, Gerbay A, Fuzellier JF, Ayari I, Favre JP, Faure M, Morel J, Anselmi A. Sutureless prostheses and less invasive aortic valve replacement: just an issue of clamping time? *Ann Thorac Surg.* 2015 May;99(5):1518-23.

¹⁸ Perceval S Sutureless Valve for Aortic Valve Replacement: A Review of the Clinical Effectiveness, Safety, and Cost-Effectiveness. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2015 Jan 29.

Appendice 1

Metodologia

Ricerca della letteratura

La ricerca della letteratura è stata eseguita in Pubmed (giugno 2016), impostando come arco temporale da luglio 2014 a giugno 2016, ed utilizzando la seguente stringa di ricerca:

(“aortic valve stenosis” OR “aortic valve replacement” OR AVR OR “aortic valve stenosis” OR “aortic stenosis” or “aortic surgery” OR “cardiac surgery” OR “aortic valve replacement*” OR “aortic disease*” OR “aortic calcification*” OR “valve calcification*” OR “heart valve prosthesis” OR “aortic valve surgery” OR TAVI OR “conventional aortic valve*”) AND (“sutureless aortic valves” OR (“sutureless prostheses” AND “aortic valve”) OR “3f Enable” OR Perceval OR Intuity OR “bioprosthetic heart valve” OR “sutureless bioprosthesis” OR “sutureless valve*”)*

I 111 record risultanti dalla ricerca sono stati successivamente selezionati sulla base del disegno dello studio e sulla base del comparator: sono stati presi in considerazione report di HTA, linee-guida, RCT, studi non-randomizzati ma con un gruppo di controllo.

Il comparator considerato è stato l'intervento di sostituzione valvolare aortica con valvola tradizionale (sono stati esclusi quindi gli studi che mettono a confronto le valvole sutureless solo con le TAVI oppure gli studi che confrontano due diversi approcci chirurgici di impianto come la sternotomia vs mini-sternotomia).

Non sono stati inclusi gli studi per i quali non è stato possibile reperire il full-text.