RAPID HTA REVIEW		
N° richiesta	**Data richiesta**	**Richiedente**
144	14/05/2020	AOUP - Cardiochirurgia

Dati generali della tecnologia in valutazione			
Nome commerciale			
AVALUS™ VALVE			
Nome generico			
Protesi valvolare aortica in pericardio bovino con supporto.			
Nome fabbricante			
Medtronic Inc.			
Nome fornitore			
Medtronic Italia			
RDM	**REF**		
1621103 1621280 1621281 1621282 1621283 1835798	40019 40021 40023 40025 40027 40029		
Tipo	**Marchio CE (data)**	**Classe di rischio**	**Approvazione FDA**
1	CE design 20/06/2019 CE quality 03/07/2017	III	Si
CND			
P0703010102 - VALVOLE CARDIACHE BIOLOGICHE DA TESSUTO DI ORIGINE ANIMALE CON SUPPORTO PER IMPIANTO CHIRURGICO			
Campo di applicazione			
Cardiochirurgia – sostituzione chirurgica di valvole aortiche			
Paziente target			
Pazienti con stenosi valvolare aortica candidati a sostituzione chirurgica. In particolare, viste le caratteristiche di durabilità prolungata, il basso profilo dello stent e la flessibilità, la valvola Avalus è ideale per le procedure di valve-in-valve. Questo dispositivo potra' quindi essere utilizzato in una popolazione piu' giovane (eta' 55-65 anni) che attualmente dovrebbe essere trattata con protesi meccaniche che richiedono il trattamento anticoagulante orale cronico con rischio di tromboembolia e di sanguinamento. La procedure TAVI valve-in-valve per il trattamento della degenerazione delle protesi aortiche biologiche è ad oggi considerata la scelta ideale per i pazienti di età elevata. Se un paziente di eta' 55-65 anni riceve una protesi meccanica e presenta una disfunzione della stessa all'età di 75-85 anni oggi può essere trattato solo con reintervento cardiochirurgico tradizionale che è gravato da una mortalità superiore all'intervento transcatetere valve-in-valve effettuato per la disfunzione di una protesi biologica.			
Indicazione d'uso			
La bioprotesi Avalus è indicata per la sostituzione di valvole aortiche naturali o protesiche patologiche, danneggiate o malfunzionanti.			
Principali competitor			
Attualmente i pazienti target vengono trattati con valvole meccaniche o biologiche pericardiche con stent metallici, tra cui:			

- Trifecta (St Jude Medical, Inc.): protesi valvolare aortica biologica pericardica, con stent in titanio, sottoposta al trattamento anticalcificante Linx™;
- Carpentier Perimount Magna Ease (Edwards Lifesciences LLC): protesi valvolare aortica biologica in pericardio bovino, con stent in lega metallica (nichel/cobalto), sottoposta al trattamento anticalcificante ThermaFix;
- Inspiris Resilia (Edwards Lifesciences LLC): protesi valvolare aortica biologica in tessuto RESILIA (tessuto pericardico bovino sottoposto a trattamento con tecnologia Edwards Integrity Preservation per la preservazione dell'integrità), con stent in lega cobalto/cromo; concepita per eventuali future sostituzioni con tecnica valve-in-valve;
- Freedom SOLO (SORIN BIOMEDICA CARDIO S.r.l.): protesi valvolare aortica biologica in pericardio bovino;
- SJM Regent™ (St Jude Medical, Inc.): protesi valvolare aortica meccanica;
- MEDTRONIC OPEN PIVOT (Medtronic Inc.): protesi valvolare aortica meccanica;
- Valvola aortica On-X (ON-X LIFE TECHNOLOGIES, INC.): protesi valvolare aortica meccanica bidisco;
- Valvola aortica Carbomedics (SORIN GROUP ITALIA S.R.L.): protesi valvolare aortica meccanica.

Ad oggi Avalus™ è l'unica valvola biologica disponibile con stent in materiale polimerico.

Dettagli tecnologici

Descrizione

La protesi valvolare cardiaca Avalus™ è una valvola biologica in tessuto di pericardio bovino tagliato al laser e selezionato con lo spessore e la deflessione ottimali in modo da fornire prestazioni costanti nel tempo e ridurre al minimo il rigurgito centrale. Più nel dettaglio, la bioprotesi Avalus™ è costituita da una base rivestita in poliestere e da una struttura di supporto (stent) ai tre lembi in pericardio bovino. La base e la struttura di supporto sono realizzate in PEEK (polietereterchetone) impregnato di solfato di bario per consentirne la visualizzazione radiografica. I lembi sono tagliati a laser da tessuto di pericardio bovino sottoposto a reticolazione in glutaraldeide tamponata e trattato con un processo antimineralizzante a base di acido alfa-ammino-oleico (AOA) che si è rivelato efficace nel ridurre la calcificazione dei lembi nel modello animale. I tre lembi valvolari in pericardio bovino sono montati all'interno dei pilastri (post) del supporto valvolare (stent). Questo metodo di montaggio consente di ridurre le sollecitazioni sui lembi valvolari e migliorare le prestazioni della valvola. Tutti i componenti sono saldamente suturati insieme. Un anello di sutura in poliestere consente la sutura e il posizionamento della bioprotesi in sede sovranulare. Avalus è disponibile in varie misure (19, 21, 23, 25, 27 e 29 mm).

Elementi di innovazione

La protesi valvolare aortica Avalus rappresenta l'evoluzione tecnologica delle protesi biologiche. Avalus, infatti, è attualmente l'unica valvola in pericardio bovino con stent in materiale polimerico, flessibile che consente una minore sollecitazione dei lembi stessi. Tale caratteristica, unitamente al trattamento anticalcificante con AOA, dovrebbe garantire una maggiore durabilità alla valvola con l'impiego in pazienti con stenosi o insufficienza valvolare aortica in età giovanile. Inoltre, lo specifico design ottimizza l'impiantabilità e rende questo dispositivo ideale per una futura sostituzione con valvola transcatetere (tecnica valve-in-valve). Avalus non contiene metalli ed è quindi compatibile con la risonanza magnetica nucleare.

Evidenze cliniche ed economiche

Studi clinici

La ricerca PubMed (sito: www.pubmed.org) condotta in data 1 Settembre 2020 con la parola chiave "avalus OR (bovine pericardial aortic bioprosthesis)" ha selezionato 124 articoli, di cui 4 sono risultati pertinenti alla valutazione della protesi valvolare aortica Avalus.

Tutti gli articoli selezionati fanno riferimento ai risultati del PERIGON trial (NCT02088554) che dal sito www.clinicaltrials.gov (ultimo accesso 1 Settembre 2020) risulta tuttora in corso con termine previsto per il 2035.

Si tratta di uno studio prospettico, multicentrico, internazionale, volto a valutare la sicurezza e l'efficacia della valvola Avalus.

I primi risultati a 1 anno di follow-up sono stati riportati da Klautz et al. [1]. La tabella 1 riassume i dati in sintesi. In particolare, per quanto riguarda la sicurezza, lo studio ha confrontato la percentuale di eventi avversi tardivi (AEs, da 30 giorni fino a 1 anno) correlati all'impianto della valvola rispetto ai criteri di prestazione oggettivi (OPC) definiti dalle EN ISO 5840:2009 e da FDA; tali criteri richiedono che una nuova bioprotesi debba funzionare come o meglio rispetto ai suddetti criteri. In particolare, è previsto che il limite superiore dell'intervallo di confidenza al 95% della percentuale degli AEs tardivi sia < 2 x OPC. Complessivamente, l'analisi ha dimostrato buone prestazioni emodinamiche e un buon profilo di sicurezza della valvola Avalus ad eccezione degli eventi emorragici.
Risultati analoghi a 1 anno di follow-up, ma su un numero più ampio di pazienti (n=864) sono stati riportati da Sabik et al. [2]. Anche i risultati a 2 anni di follow-up (n=1110) sono rimasti complessivamente paragonabili a quelli a 1 anno [3].
Al fine di approfondire i risultati relativi agli eventi emorragici e tromboembolici, Klautz et al. [4] hanno analizzato i dati del PERIGON trial a 3 anni di follow-up (n=1115). L'analisi ha confermato che la percentuale di eventi emorragici tardivi supera i criteri OPC. Tuttavia, è emerso che la maggior parte dei pazienti che aveva avuto un evento emorragico o tromboembolico stava utilizzando una terapia anticoagulante/antiaggregante per indicazioni non correlate alla profilassi post-impianto, ma a varie comorbidità.

Tabella 1. Caratteristiche del PERIGON trial che ha valutato la bioprotesi valvolare Avalus™ – risultati a 1 anno di follow-up da Klautz et al. (2017) [1].

Pazienti	Intervento	Comparator	Outcome
Pazienti con stenosi aortica sintomatica moderata/severa o con rigurgito aortico cronico severo	Sostituzione chirurgica della valvola aortica con Avalus™ (n=686)	-	<u>Sicurezza a 1 anno</u> Limite superiore dell'IC 95% della percentuale degli AEs tardivi correlati alla valvola: < 2 x OPC per tromboembolismo, trombosi valvolare, perdita paravalvolare e endocardite; ≥ 2 x OPC per eventi emorragici. Sopravvivenza: 96,4%. <u>Efficacia a 1 anno</u> Classificazione funzionale NYHA: quasi il 75% dei pazienti sono migliorati di 1 o 2 classi dal baseline a 1 anno; l'1,5% dei pazienti è peggiorato di 1 classe nello stesso periodo. Funzionalità emodinamica: miglioramento del gradiente aortico medio e della EOA. Mismatch della protesi:

			nessuno 24,4%, moderato 50,0% e severo 25,6%.

Abbreviazioni: AEs, eventi avversi; OPC, criteri di prestazione oggettivi; IC, intervallo di confidenza; NYHA, New York Heart Association; EOA, effective orifice area.

Sperimentazioni cliniche

La ricerca sul sito https://clinicaltrials.gov/ condotta in data 1 settembre 2020 con la parola chiave "pericardial bioprostheses" ha selezionato 17 studi clinici, di cui 2 relativi alla valvola biologica Avalus™:

- "Comparison of Two Pericardial Bioprostheses in AVR" (NCT03796442), studio interventistico, randomizzato, multicentrico, finalizzato a confrontare i risultati clinici e le prestazioni emodinamiche di due valvole biologiche: Avalus e Carpentier Edwards Perimount Magna Ease. L'end point primario è il gradiente di pressione transvalvolare medio a 1 anno di follow-up. Sono previsti 386 pazienti, il termine è stimato per il 2022.
- "PERIGON Pivotal Trial" (NCT02088554), si veda la sezione studi clinici.

Linee guida

Le ultime linee guida ESC (2017) sulla gestione delle valvulopatie [5] riportano le raccomandazioni da seguire per scegliere in modo più appropriato tra una protesi meccanica e una biologica. In linea generale, la scelta è determinata principalmente dalla stima del rischio di sanguinamento e tromboembolia legati alla terapia anticoagulante necessaria con una valvola meccanica rispetto al rischio di deterioramento strutturale della valvola con una bioprotesi, nonché dalla considerazione dello stile di vita e delle preferenze del paziente. Tuttavia, le linee guida non scendono nel dettaglio delle diverse tipologie di valvole disponibili in commercio.

Analisi di costo-efficacia

Non disponibili.

Ricerca MEDLINE versione PubMed (sito: www.pubmed.org) condotta il 1 Settembre 2020 con la parola chiave "(cost[titl] OR economic[titl]) AND avalus".

Report HTA

Non disponibili.

Benefici attesi

In generale, la biocompatibilità e l'assenza di necessità di una terapia anticoagulante cronica rappresentano i vantaggi principali delle protesi biologiche rispetto a quelle meccaniche, a discapito di una limitata durabilità. Tuttavia Avalus, grazie alle caratteristiche tecnologiche che dovrebbero garantirne una durabilità prolungata, potrebbe essere utilizzato per trattare pazienti con stenosi o insufficienza valvolare aortica anche in età giovanile (55-65 anni). Inoltre, in caso di una futura disfunzione della bioprotesi, Avalus non necessita di un reintervento cardiochirugico, ma consente la sostituzione transcatetere (tecnica valve-in-valve).

Prezzo e costo terapia per paziente con previsioni annue

Prodotto (Fabbricante)	Prezzo unitario (euro)	Costo terapia per paziente (euro)	Quantità annua (n)	Spesa annua (euro)
Avalus™ (Medtronic Inc.)	2.200 – 2.500*	2.200 – 2.500*	informazione riservata	

*Fonte dato: Modulo 1.

Prezzo e costo terapia per paziente con le alternative terapeutiche già in uso

Prodotto (Fabbricante)	Prezzo unitario (euro)	Costo terapia per paziente (euro)
Trifecta (St Jude Medical, Inc.)	2.100*	2.100*
Carpentier Perimount Magna Ease (Edwards Lifesciences LLC)	2.300*	2.300*

Inspiris Resilia (Edwards Lifesciences LLC)	3.590*	3.590*
SJM RegentTM (St Jude Medical, Inc.)	1.980*	1.980*
MEDTRONIC OPEN PIVOT (Medtronic Inc.)	1.550*	1.550*
Valvola aortica On-X (ON-X LIFE TECHNOLOGIES, INC.)	2.199*	2.199*
Valvola aortica Carbomedics (SORIN GROUP ITALIA S.R.L.)	1.590*	1.590*

*Fonte dato: portale MAV ESTAR (ultimo accesso 2 settembre 2020), prezzo IVA esclusa.

Rimborso procedura legata all'uso del dispositivo medico richiesto			
Codice ICD9-CM di diagnosi principale (descrizione)	**Codice ICD9-CM di intervento (descrizione)**	**Codice DRG (descrizione)**	**Tariffa (euro)**
424.1 (Disturbi della valvola aortica)	35.21 (Sostituzione della valvola aortica con bioprotesi)	104 (Interventi sulle valvole cardiache e altri interventi maggiori cardiotoracici con cateterismo)	23.441
		105 (Interventi sulle valvole cardiache e altri interventi maggiori cardiotoracici senza cateterismo)	19.462

Dati riassuntivi		
Numero richiesta	**Data richiesta**	**Richiedente**
144	14/05/2020	AOUP - Cardiochirurgia
Tecnologia in valutazione		
Avalus™ - protesi valvolare aortica biologica, in pericardio bovino, con supporto in materiale polimerico flessibile.		
Eventuali esperti esterni coinvolti		
-		
Conclusioni		

La sostituzione della valvola aortica è una terapia ormai ben consolidata per trattare le valvulopatie sintomatiche, quali stenosi o rigurgito aortico [3]. Generalmente la sostituzione valvolare viene effettuata per via transcatetere nei pazienti ad alto rischio, mentre i pazienti a basso rischio sono tutt'ora candidati alla procedura chirurgica (SAVR, Surgical Aortic Valve Replacement) [1]. Le protesi valvolari aortiche ad oggi disponibili per la SAVR possono essere suddivise in due categorie: meccaniche e biologiche. Le protesi meccaniche hanno un costo più contenuto e, considerando la maggior durabilità, sono indicate nei pazienti con un'aspettativa di vita ragionevole [5]; tuttavia richiedono una terapia anticoagulante orale cronica, sottoponendo i pazienti a rischi di tromboembolia e sanguinamento. Le protesi biologiche, invece, non necessitano di una terapia anticoagulante e sono caratterizzate da una migliore biocompatibilità, ma la loro limitata durabilità rappresenta uno svantaggio importante [1], per cui vengono solitamente impiegate in pazienti con aspettativa di vita inferiore alla presunta durata della bioprotesi [5].

Avalus è una protesi valvolare aortica biologica di nuova generazione; infatti, è attualmente l'unica valvola in pericardio bovino con stent flessibile che dovrebbe migliorare le procedure valve-in-valve. Inoltre, tale caratteristica, unitamente al trattamento anticalcificante con AOA, dovrebbe garantire una maggiore durabilità alla valvola che potrebbe consentirne l'impiego anche in pazienti più giovani.

Ad oggi Avalus è stata valutata in un unico studio clinico, il PERIGON trial. I dati di follow-up fino a 3 anni hanno dimostrato buone prestazioni emodinamiche e un buon profilo di sicurezza ad eccezione degli eventi emorragici, che sono risultati maggiori rispetto ai criteri di prestazione oggettivi (OPC) [1-4]. Tali dati sono risultati pressocché sovrapponibili a quelli presenti in letteratura ottenuti con altre bioprotesi, quali Trifecta, Magna Ease e Inspiris sottoposte anch'esse a trattamenti che ne dovrebbero prolungare la durabilità [1,4]. Tuttavia, la mancanza di studi randomizzati con confronto diretto non consente di definire e differenziare il profilo di sicurezza ed efficacia di Avalus rispetto alle varie bioprotesi in commercio. Ciò nonostante si esprime parere favorevole all'acquisto di questa valvola viste le caratteristiche tecnologiche innovative che dovrebbero garantirne una durabilità prolungata e la possibilità di trattare pazienti con stenosi o insufficienza valvolare aortica anche in età giovanile (55-65 anni).
Data di redazione della scheda
1 Settembre 2020 (estensore: Laura Bartoli, Sabrina Trippoli)
Data di revisione della scheda
10 Ottobre 2020

BIBLIOGRAFIA

1. Klautz RJM, Kappetein AP, Lange R, et al. Safety, effectiveness and haemodynamic performance of a new stented aortic valve bioprosthesis. Eur J Cardiothorac Surg. 2017;52(3):425-431. doi:10.1093/ejcts/ezx066
2. Sabik JF 3rd, Rao V, Lange R, et al. One-year outcomes associated with a novel stented bovine pericardial aortic bioprosthesis. J Thorac Cardiovasc Surg. 2018;156(4):1368-1377.e5. doi:10.1016/j.jtcvs.2018.03.171
3. Dagenais F, Moront MG, Brown WM, et al. Safety, efficacy, and hemodynamic performance of a stented bovine pericardial aortic valve bioprosthesis: Two-year analysis. J Thorac Cardiovasc Surg. 2020;160(2):371-381.e4. doi:10.1016/j.jtcvs.2019.07.132
4. Klautz RJM, Vriesendorp MD, Dagenais F, et al. Antithrombotic therapy and bleeding events after aortic valve replacement with a novel bioprosthesis [published online ahead of print, 2019 Nov 2]. J Thorac Cardiovasc Surg. 2019;S0022-5223(19)32400-6. doi:10.1016/j.jtcvs.2019.10.095
5. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J. 2017;38(36):2739-2791. doi:10.1093/eurheartj/ehx391

Copia del documento può essere scaricata dal sito Internet http://www.regione.toscana.it/-/prodotti-hta.

Redazione a cura del Gruppo di Lavoro Regionale Permanente sui Dispositivi Medici, Decreto n.7468 del 17-05-2018.