



OBSERVANT II

Observational **S**tudy of **E**ffectiveness of transcatheter aortic valve implantation with new gene**R**ation de**V**ices for severe **A**ortic ste**N**osis Treatment - II

Observational **S**tudy of **E**ffectiveness of transcatheter aortic valve implantation with new gene**R**ation de**V**ices for severe **A**ortic ste**N**osis Treatment - II

OBSERVANT II

Studio osservazionale per la valutazione di efficacia delle procedure transcatetere con device di nuova generazione nel trattamento della Stenosi Aortica Sintomatica Severa. Fase II.

Protocollo di studio

Versione 2.1

Maggio 2016

Il Promotore dello studio
Fulvia Seccareccia
Istituto Superiore di Sanità



OBSERVANT II

OBservational Study of Effectiveness of transcatheter aortic valve implantation with new geneRation deVices for severe Aortic steNosis Treatment - II

Background

Lo studio OBSERVANT (2011-2012) partiva dall'ipotesi che i trattamenti interventistici – AVR (sostituzione valvolare aortica) e TAVI (impianto valvolare aortico transcaterale) - previsti per il trattamento della stenosi aortica sintomatica severa (SASS) avrebbero dovuto essere offerti ai pazienti SASS tenendo conto di alcune loro caratteristiche demografiche e, soprattutto, del loro profilo di rischio individuale. In realtà, almeno in alcune occasioni, la rapida diffusione della procedura TAVI aveva inaspettatamente determinato il coinvolgimento non solo di pazienti precedentemente eleggibili al solo trattamento medico, ma anche di parte di pazienti SASS con caratteristiche tali da renderli trattabili chirurgicamente e quindi eleggibili a AVR.

Per questo gruppo di pazienti, lo studio OBSERVANT ha ottenuto risultati relativi l'efficacia a breve e medio termine della TAVI rispetto a quella conosciuta e ormai consolidata dell'AVR almeno per alcune generazioni di device.

Lo studio OBSERVANT, disegnato per descrivere il fenomeno di interesse nel mondo reale, ha raccolto dati per 18 mesi riuscendo solo parzialmente a intercettare tutti i cambiamenti avvenuti nel corso dell'ultimo quinquennio.

Da questo punto di vista, il lancio di una fase II dello studio OBSERVANT – Studio OBSERVANT II – consentirebbe l'arruolamento di una nuova casistica di procedure TAVI permettendo di documentare l'impiego di device di nuova generazione, che unito al progresso in termini di "expertise" dell'operatore, potrebbe modificare alcune differenze negli esiti a medio termine che al momento vengono registrate nel confronto tra AVR e TAVI.

Nonostante nel corso degli ultimi anni siano state immesse in commercio nuove generazioni di protesi valvolari chirurgiche che consentono approcci mini-invasivi e potrebbero ampliare la casistica dei pazienti eleggibili al trattamento AVR, la procedura classica (che utilizza valvole di vecchia generazione) può ancora essere considerata il gold standard nel trattamento della SASS in quanto ampiamente consolidata sia in termini operativi sia in termini di efficacia a medio e lungo termine. Per questo motivo, la popolazione sottoposta a AVR arruolata in OBSERVANT rappresenta una valida popolazione di riferimento contro cui testare l'efficacia di device di nuova generazione per procedure TAVI.

Obiettivo dello studio

Lo studio OBSERVANT II intende promuovere un aggiornamento della casistica di pazienti SASS arruolata nello studio OBSERVANT attraverso una nuova raccolta dati.

L'obiettivo dello studio è valutare l'outcome clinico dei trattamenti TAVI di nuova e vecchia generazione, in un'ampia popolazione multicentrica di pazienti SASS, tale da costituire un "real world" dell'attuale trattamento interventistico transcaterale della SASS.

Gli obiettivi specifici dello studio OBSERVANT II sono:

1. Valutare i parametri di outcome clinico della nuova generazione di protesi TAVI
2. Valutare comparativamente l'efficacia delle nuove protesi TAVI rispetto alla "coorte storica" della popolazione OBSERVANT, al fine di verificare differenze in termini di outcome.





OBSERVANT II

OBServational Study of Effectiveness of transcatheter aortic valve implantation with new geneRation deVices for severe Aortic steNosis Treatment - II

3. Utilizzando la “coorte storica” della popolazione OBSERVANT per le procedure AVR, identificare la sottopopolazione di pazienti SASS con stessa probabilità di essere sottoposti a procedure AVR e TAVI di nuova generazione e confrontare gli outcome a breve, medio e lungo termine, in termini di sopravvivenza e incidenza di eventi cardio e cerebrovascolari maggiori (MACCE - major adverse cardiac and cerebrovascular events)

Disegno dello Studio

Lo studio OBSERVANT II è uno studio prospettico osservazionale multicentrico e come tale includerà anche quei pazienti che non avrebbero potuto essere arruolati in un RCT in quanto non adatti alla randomizzazione. Inoltre, avendo l’obiettivo di osservare e registrare quanto accade nella pratica clinica quando un paziente SASS richiede trattamento, non interferirà in nessun modo con i processi decisionali locali.

Pertanto, nelle strutture sanitarie che effettuano trattamenti TAVI e che aderiscono allo studio viene avviata un’indagine prospettica che, per ogni paziente SASS sottoposto ad un intervento TAVI, prevede:

- a. La raccolta sistematica da parte degli operatori dei centri di un set minimo di informazioni cliniche, anatomiche e procedurali standardizzate, utili a definire il profilo di rischio del paziente e della procedura.
- b. La raccolta da parte dei centri stessi della mortalità a 30 gg dall’intervento.

Metodi

Lo studio osservazionale per il monitoraggio delle procedure TAVI da parte dei cardiologi interventisti prevede la raccolta di un limitato numero di informazioni cliniche che consentirà di stimare il rischio individuale nella popolazione eleggibile ad una procedura valvolare. Il dataset proposto in OBSERVANT II s’ispira in larga parte al dataset proposto e adottato nello studio OBSERVANT, salvo alcune modifiche necessarie ad adattare questa nuova raccolta dati alle innovazioni tecnologiche, ai nuovi sistemi di stratificazione di rischio (EuroSCORE II) e ai nuovi criteri diagnostici (VARC)

Periodo dello Studio

Ciascun centro avrà la possibilità di aderire allo studio entro il **30 novembre 2016** attraverso la *presentazione del “Modulo di adesione alle Studio” al Centro di coordinamento (ISS). Successivamente, ciascun Centro dovrà espletare le pratiche relative all’approvazione dello studio da parte dei CE.* La raccolta dati inizia ufficialmente il **15 dicembre 2016**; per ciascun centro il periodo di arruolamento dei casi dovrà essere di almeno 12 mesi a partire dalla data di inizio dell’arruolamento stesso.

Popolazione dello studio

In ciascun Centro di emodinamica partecipante allo studio OBSERVANT II, costituiscono la popolazione dello studio tutti i pazienti adulti ricoverati con una diagnosi di SASS sintomatica che richiedono un trattamento TAVI. La stenosi aortica severa è definita dalla presenza di almeno una delle seguenti condizioni: Area della valvola aortica $<1 \text{ cm}^2$, massima velocità aortica $>4 \text{ m/s}$, gradiente della pressione media $>40 \text{ mmHg}$. La definizione di “sintomatica” si applica poi alla





OBSERVANT II

OBservational Study of Effectiveness of transcatheter aortic valve implantation with new geneRation deVices for severe Aortic steNosis Treatment - II

presenza concomitante di una classe NYHA >2 (ovvero la presenza di almeno uno dei seguenti sintomi: sincope, angina e/o dispnea da sforzo, scompenso cardiaco congestizio).

Nel periodo di arruolamento ciascun centro partecipante allo studio deve arruolare consecutivamente tutti i pazienti che soddisfano le condizioni elencate sopra.

Raccolta dei dati clinici

Per definire il profilo di rischio di ciascun paziente SASS arruolato nello studio, vengono raccolte una serie di variabili anagrafiche, anamnestiche, cliniche e procedurali. La raccolta dei dati avviene attraverso un sistema di data entry standardizzato su un sito web protetto e accessibile attraverso una combinazione univoca ID/password, specifica per ogni centro sanitario partecipante. In ciascun centro, la raccolta dati deve avvenire con la supervisione di un coordinatore.

Poiché la valutazione comparativa di efficacia delle procedure avviene con metodi osservazionali (non sperimentali), e pertanto l'allocazione delle persone al trattamento d'interesse non è casuale, le stime verranno prodotte tenendo conto dei fattori di confondimento e degli eventuali modificatori delle misure di effetto, attraverso un insieme di metodi definiti come "risk/proensity adjustment". Tali metodi sono specifici di ciascun confronto e soggetti a forti variazioni temporali.

Elenco variabili e definizioni

Il set minimo di variabili da rilevare per ciascun paziente arruolato è riportato in dettaglio nel dataset allegato. In particolare, questo nuovo dataset riproduce in pieno il dataset OBSERVANT relativo alla sezione TAVI, con l'aggiunta di alcune nuove variabili - evidenziate in giallo - per gli scopi specifici dello studio OBSERVANT II.

Controlli di qualità

Controllo di qualità interno e record linkage con SDO.

La scheda raccolta dati ha formato elettronico con possibilità di controlli semiautomatici da programma per valutare e garantire coerenza interna e chiavi univoche per il successivo linkage con la SDO corrispondente.

Controllo di qualità esterno

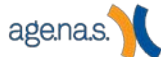
Parallelamente alla raccolta dati dei pazienti SASS sottoposti a trattamento interventistico, verrà valutata la possibilità di impiantare un sistema per il controllo di qualità dei dati trasmessi, in termini di completezza dell'arruolamento seguendo la metodologia adottata per lo studio OBSERVANT.

End-point e Follow-up

L'endpoint primario è rappresentato dalla mortalità a 36 mesi dall'intervento e dall'incidenza di eventi cardio e cerebrovascolari maggiori (MACCE - major adverse cardiac and cerebrovascular events) intra-ospedalieri.

Gli endpoint secondari sono rappresentati dalla mortalità a 30 gg, e a da mortalità e incidenza di eventi cardio e cerebrovascolari maggiori (MACCE - major adverse cardiac and cerebrovascular events) intraospedalieri a 12 e 24 mesi dall'intervento.

Per tutti i pazienti arruolati nello studio verrà controllato lo stato in vita a 30 giorni dall'intervento (end-point da scheda clinica) e ciascun centro partecipante allo studio sarà responsabile della raccolta e completezza di tale informazione. Per tutti gli altri end-point verrà impiantato un sistema di follow-up amministrativo con record linkage interno al sistema informativo delle SDO regionali o nazionali, integrato da un follow up anagrafico con record linkage tra sistema informativo SDO e anagrafe tributaria per l'aggiornamento dello stato in vita dei pazienti,





OBSERVANT II

OBServational Study of Effectiveness of transcatheter aortic valve implantation with new geneRation deVices for severe Aortic steNosis Treatment - II

I parametri di outcome clinico efficacia delle nuove protesi verranno valutati in termini di incidenza di esiti avversi periprocedurali quali danni vascolari, blocco AV permanente e rigurgito aortico postprocedurale.

Ipotesi statistiche e analisi

1. Nello studio OBSERVANT, nei pazienti sottoposti a TAVI di vecchia generazione è stata rilevata un'incidenza di danni vascolari maggiori pari all'8% e di rigurgito aortico moderato/severo pari al 10%. Per il primo obiettivo, l'ipotesi da testare è che l'impiego di device di nuova generazione determini una riduzione del 35% dell'incidenza di questi esiti avversi periprocedurali.
2. Per il secondo obiettivo si vuole valutare comparativamente l'efficacia delle protesi TAVI di vecchia e nuova generazione. Nello studio OBSERVANT, nelle sotto-popolazioni TAVI e AVR individuate con la metodologia del propensity match, quindi confrontabili in termini di gravità preoperatoria dei pazienti, è stata registrata una mortalità a 3 anni pari al 28.74% e al 24.37%, rispettivamente (HR= 1.18). Partendo dalla mortalità a 3 anni rilevata nell'intera popolazione TAVI arruolata in OBSERVANT (35.32%), le nuove protesi TAVI verranno considerate più efficaci rispetto alle vecchie se si assisterà ad una riduzione del rischio del 18%, corrispondente all'eccesso di rischio TAVI vs AVR rilevato nella "coorte storica" appaiata.
3. L'ipotesi che si vuole testare per l'obiettivo 3 è la non- inferiorità della procedura TAVI (nuova raccolta dati) rispetto all'AVR (coorte storica OBSERVANT) in termini di mortalità ed eventi cerebro e cardiovascolari maggiori (MACCE) intra-ospedalieri a 12, 24 e 36 mesi. Partendo dai dati di mortalità ottenuti nello Studio OBSERVANT (mortalità a 3 anni = 24.37% per le AVR e 28.74% per le TAVI) la TAVI sarà considerata non inferiore rispetto all'AVR se il limite superiore dell'intervallo di confidenza ad una coda al 95 % per la differenza tra i trattamenti sarà inferiore al 5% ($\alpha=0.05$). Per verificare questa ipotesi, considerando una potenza dello studio pari all'80%, saranno necessari 279 pazienti per ciascuna procedura. Questa stessa numerosità permetterà di verificare l'ipotesi di non-inferiorità della procedura TAVI vs AVR anche rispetto a tutti gli altri esiti considerati.

Nell'ambito dello Studio OBSERVANT è stato possibile appaiare per l'analisi con approccio propensity 650 coppie di pazienti, corrispondenti ad una percentuale del 33.9% nelle TAVI. Partendo da questo dato, per avere a disposizione un campione di 279 coppie di pazienti con la stessa probabilità di essere sottoposti alle procedure TAVI o AVR, sarà necessario arruolare complessivamente 823 nuove TAVI. Questa dimensione campionaria permetterà di verificare le con ampio margine anche le ipotesi al punto 1 e 2.

Per valutare comparativamente l'efficacia di AVR e TAVI in termini di esiti a breve, medio e lungo termine, verranno applicate le opportune tecniche di risk/propensity-adjustment per tener conto di possibili differenze nel case-mix dei pazienti.

Queste tecniche comportano l'applicazione di modelli di regressione multipla alla popolazione SASS arruolata (modelli predittivi) e la costruzione di una misura di "gravità dei pazienti". La misura di gravità verrà utilizzata per ottenere misure di esito "aggiustate" che renderanno possibile un valido confronto tra trattamenti. Per tener conto di possibili fattori di rischio tempo-dipendenti, verrà anche condotta un'analisi sui trend temporali.

L'applicazione del propensity-adjustment nella popolazione di pazienti SASS arruolata nello studio, permetterà di individuare un sottogruppo di pazienti TAVI con la stessa probabilità essere sottoposto alle procedure AVR nel gruppo di pazienti appartenenti alla coorte storica OBSERVANT su cui sarà possibile effettuare un confronto valido di efficacia dei trattamenti.



OBSERVANT II

OBservational Study of Effectiveness of transcatheter aortic valve implantation with new geneRation deVices for severe Aortic steNosis Treatment - II

Centri partecipanti

Il responsabile del centro di cardiologia interventistica che decide di partecipare allo studio deve sottoscrivere una lettera di adesione nella quale dichiarare esplicitamente di:

- approvare il protocollo dello studio
- assumersi, anche a nome della struttura di appartenenza, la responsabilità di trasmettere informazioni cliniche dei pazienti
- accettare di essere sottoposto a procedure di monitoraggio clinico
- raccogliere e custodire i consensi informati e rispettare i criteri di buona pratica clinica nella conduzione della ricerca scientifica, inclusa la corretta informazione nei confronti del paziente.

Il responsabile del centro deve altresì inoltrare la documentazione dello studio al Comitato Etico dell'azienda sanitaria di appartenenza ed inviare la delibera al centro di coordinamento dello studio (ISS).

Tutti i pazienti arruolati nello studio dovranno firmare un consenso informato. Per verificare la presenza di eventuali bias di selezione, verrà effettuata un'analisi dei rifiuti, di tipo amministrativo ed anonima, che terrà conto delle principali variabili cliniche e demografiche.

Strategia di sviluppo dello studio

Lo studio ha la durata di circa 36 mesi e viene condotto in 4 fasi distinte:

Nella prima fase vengono portate a termine tutte le attività preliminari allo studio quali la messa a punto di un sistema web-based per la raccolta dati, il censimento delle strutture sanitarie italiane che offrono trattamenti procedurali a pazienti con SASS, l'invito a partecipare, la raccolta delle adesioni allo studio e la raccolta delle approvazioni dei comitati etici di struttura.

Nella seconda fase dello studio avrà inizio la raccolta dati. Con l'uso del package statistico SAS verranno sviluppate le procedure di record linkage per i file SDO dei pazienti presenti nel registro clinico. Verranno inoltre avviate tutte le procedure e attività previste per la valutazione della qualità e completezza delle informazioni cliniche trasmesse.

La terza fase vedrà il proseguimento delle attività di reclutamento di pazienti e la raccolta di informazioni cliniche. Inoltre, avrà inizio la raccolta di dati di follow-up sia clinico sia attraverso il linkage con i registri amministrativi. Verranno condotte analisi statistiche ed epidemiologiche interinali.

Nella quarta fase verranno completate tutte le analisi statistiche ed epidemiologiche sui dati raccolti. I risultati riguardanti gli obiettivi dichiarati nello studio verranno sintetizzati in un report scientifico e resi pubblici nel corso di un workshop finale.

Risultati attesi

1. Profili di sicurezza ed efficacia delle nuove generazioni di protesi TAVI
2. Valutazione comparativa di efficacia a breve, medio e lungo termine delle nuove protesi TAVI rispetto alle procedure TAVI della "coorte storica" della popolazione OBSERVANT
3. Valutazione comparativa di efficacia a breve, medio e lungo termine, delle nuove protesi TAVI rispetto alle procedure AVR della "coorte storica" della popolazione OBSERVANT,





OBSERVANT II

OBServational Study of Effectiveness of transcatheter aortic valve implantation with new geneRation deVices for severe Aortic steNosis Treatment - II

Archivio dei dati

L'archivio centralizzato dei dati sarà istituito presso il centro di coordinamento dello studio OBSERVANT II (ISS), che ne sarà anche l'unico proprietario. Il Gruppo di lavoro sarà responsabile di detto archivio. Ogni centro di cardiologia interventistica sarà invece proprietario dei propri dati e responsabile della loro gestione. Ogni centro avrà accesso al proprio archivio attraverso un sistema congiunto di ID/password.

Gestione e analisi dei dati

La gestione e l'analisi dei dati contenuti nell'archivio centralizzato verrà effettuata dal centro di coordinamento dello studio OBSERVANT II (ISS). Le analisi dei dati saranno utilizzate per la produzione degli output previsti dallo studio e per pubblicazioni scientifiche. Ciascun centro di cardiologia e ciascuna struttura regionale partecipante potrà presentare proposte di protocolli di analisi dei dati, aggiuntivi al protocollo principale dello studio. Il gruppo di lavoro valuterà le proposte autorizzando in caso di approvazione, la utilizzazione dell'archivio centralizzato, secondo modalità specifiche.

Nelle analisi statistiche relative allo studio i centri partecipanti verranno trattati in forma anonima.

Valore contributivo dei Centri

A ciascun Centro di Cardiologia Interventistica partecipante allo studio verrà assegnato un VALORE CONTRUBUTIVO sulla base del numero di pazienti arruolati e della qualità dei dati trasmessi.

Nel dataset OBSERVANT II le variabili sono distinte in variabili "obbligatorie" e variabili "richieste". In ciascun centro partecipante, il valore contributivo per ciascun paziente arruolato verrà calcolato tenendo conto del numero di variabili obbligatorie e richieste compilate. La somma dei punteggi ottenuti per ciascun paziente arruolato rappresenterà il VALORE CONTRUBUTIVO del Centro.

Pubblicazione dei Risultati

Compatibilmente alle politiche della rivista scelta, il main paper OBSERVANT II avrà come autori tutti i componenti del gruppo di lavoro ristretto.

Per tutte le ulteriori proposte di lavori scientifici sarà necessario compilare e inviare al GdL un form predisposto, per approvazione. Le proposte potranno giungere anche da professionisti esterni al GdL, purchè afferenti alle strutture che partecipano allo studio OBSERVANT II.

Tra gli autori dei lavori che verranno prodotti, dovranno essere obbligatoriamente presenti, oltre al proponente, i seguenti membri del GdL ristretto: il responsabile scientifico dello studio, quattro rappresentanti del Gruppo Promotore, un rappresentante GISE, un rappresentante FIC, un rappresentante ITACTA.

Inoltre, indipendentemente dall'appartenenza del proponente, avranno diritto ad inserire il nome del proprio referente 2 Centri di Cardiologia Interventistica a rotazione tra i primi 10 centri delle due graduatorie relative al VALORE CONTRUBUTIVO.

Il gruppo di lavoro completo dovrà essere citato tra gli autori con la formula "and the OBSERVANT II research group" e riportato esplicitamente in appendice. Compatibilmente con le politiche della rivista scelta, verrà ricompreso nella definizione di "OBSERVANT II research group" anche l'elenco completo dei centri partecipanti.

Inoltre, per ogni lavoro basato sull'elaborazione delle SDO dovrà essere citata la fonte "Banca Dati SDO—Ministero della Salute".





OBSERVANT II

OBServational Study of Effectiveness of transcatheter aortic valve implantation with new geneRation deVices for severe Aortic steNosis Treatment - II

Struttura dello studio e collaborazioni

Il Centro di Coordinamento (Istituto Superiore di Sanità) si avvarrà della collaborazione di tutte le strutture sanitarie in cui vengono eseguite procedure TAVI e che accettano di partecipare allo studio OBSERVANT II.

Lo studio verrà condotto dal Gruppo di Lavoro dello studio OBSERVANT II.

Nello studio OBSERVANT II, saranno coinvolte altre tre unità operative (UO): la prima UO (Dipartimento di Epidemiologia del SSR – Regione Lazio) collaborerà con il Centro di Coordinamento nelle attività scientifiche di analisi dati e follow-up; una UO da definire collaborerà direttamente e indipendentemente con il Centro di Coordinamento per impiantare e realizzare tutte le attività previste nelle procedure di Controllo di Qualità; la terza UO sarà responsabile delle attività informatiche e della gestione dei software per la raccolta dati.

Il Coordinamento dello studio dell'Istituto Superiore di Sanità si avvale della collaborazione di consulenti scientifici esterni al GdL per lo sviluppo di progetti di ricerca connessi allo studio OBSERVANT II da presentare in bandi nazionali e internazionali (Ricerca Finalizzata, Horizon 2020, ecc..)

Collaborazioni istituzionali sono state stabilite tra il Centro di Coordinamento (ISS) e AgeNaS, PNE, FIC (Federazione Italiana di Cardiologia), GISE (Società Italiana di Cardiologia Interventistica), ITACTA (Italian Association of Cardiothoracic Anesthesia) e alcune selezionate Agenzie Regionali.





OBSERVANT II

OBservational Study of Effectiveness of transcatheter aortic valve implantation with new geneRation deVices for severe Aortic steNosis Treatment - II

ARTICOLI ESAMINATI

1. Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC, Pai RG. Clinical profile and natural history of 453 nonsurgically managed patients with severe aortic stenosis. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 2111-5.
2. Gilbert T, Orr W, Banning AP. Surgery for aortic stenosis in severely symptomatic patients older than 80 years: experience in a single UK centre. *Heart* 1999; 82: 138-42.
3. Melby SJ, Zierer A, Kaiser SP, et al. Aortic valve replacement in octogenarians: risk factors for early and late mortality. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 1651-7.
4. Iung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on valvular heart disease. *Eur Heart J* 2003; 24: 1231-43.
5. Roques F, Gabrielle F, Michel P, De Vincentiis C, David M, Baudet E. Quality of care in adult heart surgery: proposal for a self-assessment approach based on a French multicenter study. *Eur J Cardiothorac Surg* 1995;9:433-439.
6. Michel P, Roques F, Nashef SAM. Logistic or additive EuroSCORE for high-risk patients? *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;23:684-687.
7. Parsonnet V, Dean D, Bernstein A. A method of uniform stratification of risk for evaluating the results of surgery in acquired heart disease. *Circulation* 1989;79:12-3.
8. Ferguson TB Jr, Dziuban SW Jr, Edwards FH, Eiken MC, Shroyer AL, Pairolero PC, Anderson RP, Grover FL.. The STS National Database: current changes and challenges for the new millennium. Committee to Establish a National Database in Cardiothoracic Surgery, The Society of Thoracic Surgeons. *Ann Thorac Surg* 2000;69(3):680-91.
9. Gennaro Santoro, Ettore Vitali, Corrado Tamburino, Eugenio Quaini, Angelo Ramondo, Francesco Pizzuto, Daniela Innocenti, Giuseppe Di Pasquale. Impianto transcateretere di protesi valvolare aortica in pazienti con stenosi valvolare severa sintomatica. Documento di Consenso Federazione Italiana di Cardiologia (FIC) - Società Italiana di Chirurgia Cardiaca (SICCH). *G Ital Cardiol* 2010; 11 (1): 45-53
10. VanLare JM, Conway PH, Sox HC. Five next steps for a new national program for comparative-effectiveness research. *NEJM* 2010; 362(11):970-3.
11. Kappetein AP, Head SJ, Genereux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: The Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;42:S45-60
12. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;42:S1-S44
13. Orlando R, Pennant M, Rooney S, Khogali S, Bayliss S, Hassan A, et al. Cost-effectiveness of transcatheter aortic valve implantation (TAVI) for aortic stenosis in patients who are high risk or contraindicated for surgery: a model-based economic evaluation. *Health Technol Assess* 2013;17:1-86
14. D'Onofrio A, Rubino P, Fusari M, Salvador L, Musumeci F, Rinaldi M, et al. Clinical and hemodynamic outcomes of "all-comers" undergoing transapical aortic valve implantation:





OBSERVANT II

OBservational Study of Effectiveness of transcatheter aortic valve implantation with new geneRation deVices for severe Aortic steNosis Treatment - II

- results from the Italian Registry of Trans-Apical Aortic Valve Implantation (I-TA). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;142:768-775
15. Ferrari E. Transapical aortic “valve-in-valve” procedure for degenerated stented bioprosthesis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41:485-490
 16. Wilbring M, Tugtekin S-M, Alexiou K, Simonis G, Matschke K, Kappert U. Transapical transcatheter aortic valve implantation vs conventional aortic valve replacement in high-risk patients with previous cardiac surgery: a propensity-score analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;44:42-47
 17. D’Onofrio A, Rubino P, Fusari M, Musumeci F, Rinaldi M, Alfieri O, et al. Impact of previous cardiac operations on patients undergoing transapical aortic valve implantation: results from the Italian Registry of Transapical Aortic Valve Implantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;42:480-485
 18. Walther T, Falk V, Borger MA, Kempfert J, Ender J, Linke A, et al. Transapical aortic valve implantation in patients requiring redo surgery. *Eur J Cardiothorac Surgery* 2009;36:231-35
 19. Eggebrecht H, Schafer U, Treede H, Boekstegers P, Babin-Ebell J, Ferrari M, et al. Valve-in-valve transcatheter aortic valve implantation for degenerated bioprosthetic heart valves. *J Am Coll Cardiol Intv* 2011;4:1218-27
 20. Von Segesser LK, Gerosa G, Borger MA, Ferrari E. Prevention and management of potential adverse events during transapical aortic valve replacement. *J Heart Valve Dis* 2013;22:276-86
 21. Higgins J, Ye J, Toggweiler S, Webb JG, Cheung A. Transapical aortic valve implantation: the Vancouver experience. *Ann Cardiothorac Surg* 2012;1:138-44
 22. Seco M, Martinez G, Bannon PG, Cartwright BL, Adams M, Ng M, et al. Transapical aortic valve implantation – an Australian experience. *Heart Lung Circ* 2014;23:462-68
 23. Strauch JT, Scherner M, Haldenwang PL, Madershahian N, Pfister R, Kuhn EW, et al. Transapical minimally invasive aortic valve implantation and conventional aortic valve replacement in octogenarians. *Thorac Cardiovasc Surg* 2012;60:335-42
 24. Santarpino G, Pfeiffer S, Jessl J, Dell’Aquila A, Vogt F, von Wardenburg C, Schwab J, Sirch J, Pauschinger M, Fischlein T. Clinical Outcome and Cost Analysis of Sutureless Versus Transcatheter Aortic Valve Implantation With Propensity Score Matching Analysis. *Am J Cardiol*. 2015 Sep 10. pii: S0002-9149(15)01925-6.
 25. 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 Aug 24. pii: S0022-5223(15)01515-9.
 26. Vola M, Maureira P, Kassir R, Fuzellier JF, Campisi S, Doguet F, Albertini JN, Ruggieri VG, Folliguet T. Robotic total endoscopic sutureless aortic valve replacement: proof of concept for a future surgical setting. *Int J Med Robot*. 2015 Aug 18. doi: 10.1002/rcs.1694. [Epub ahead of print]
 28. Laborde F, Fischlein T, Hakim-Meibodi K, Misfeld M, Carrel T, Zembala M, Madonna F, Meuris B, Haverich A, Shrestha M; Cavalier Trial Investigators. Clinical and haemodynamic outcomes in 658 patients receiving the Perceval sutureless aortic valve: early results from a prospective European multicentre study (the Cavalier Trial)†. *Eur J*



OBSERVANT II

OBservational Study of Effectiveness of transcatheter aortic valve implantation with new geneRation deVices for severe Aortic steNosis Treatment - II

Cardiothorac Surg. 2015 Aug 4. pii: ezv257. [Epub ahead of print]

29. Miceli A, Gilmanov D, Murzi M, Marchi F, Ferrarini M, Cerillo AG, Quaini E, Solinas M, Berti S, Glauber M. Minimally invasive aortic valve replacement with a sutureless valve through a right anterior mini-thoracotomy versus transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015 Jun 25. pii: ezv210. [Epub ahead of print]
30. Kamperidis V, van Rosendaal PJ, de Weger A, Katsanos S, Regeer M, van der Kley F, Mertens B, Sianos G, Ajmone Marsan N, Bax JJ, Delgado V. Surgical sutureless and transcatheter aortic valves: hemodynamic performance and clinical outcomes in propensity score-matched high-risk populations with severe aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015 Apr 27;8(5):670-7. doi: 10.1016/j.jcin.2014.10.029.

OBSERVANT

1. Onorati F, D'Errigo P, Barbanti M, Rosato S, Covello RD, Maraschini A, Ranucci M, Grassi C, Santoro G, Tamburino C, Santini F, Seccareccia F, OBSERVANT Research Group. Results differ between trans-aortic and open surgical aortic valve replacement in women. *Annals of thoracic surgery* 2013;96:1336–1342.
2. D'Errigo P, Barbanti M, Ranucci M, Onorati F, Covello RD, Rosato S, Tamburino C, Santini F, Santoro G, Seccareccia F, OBSERVANT Research Group. Transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement for severe aortic stenosis: results from an intermediate risk propensity-matched population of the Italian OBSERVANT Study. *International journal of cardiology* 2013;167(5):1945–1952.
3. Onorati F, D'Errigo P, Barbanti M, Rosato S, Covello RD, Maraschini A, Ranucci M, Grossi C, Santoro G, Tamburino C, Santini F, and Seccareccia F, on behalf of the OBSERVANT Research Group. Results Differ Between Transaortic and Open Surgical Aortic Valve Replacement in Women. *The Annals of Thoracic Surgery* 2013 Oct;96(4):1336-1342
4. Onorati F, D'Errigo P, Barbanti M, Rosato S, Covello RD, Maraschini A, Ranucci M, Santoro G, Tamburino C, Grossi C, Santini F, Menicanti L and F Seccareccia on behalf of the OBSERVANT Research Group. Different impact of sex on baseline characteristics and major periprocedural outcomes of transcatheter and surgical aortic valve interventions: Results of the multicenter Italian OBSERVANT Registry. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2014 May; 147(5):1529–1539
5. Onorati F, D'Errigo P, Grossi C, Barbanti M, Ranucci M, Covello RD, Rosato S, Maraschini A, Santoro G, Tamburino C, Seccareccia F, Santini F, and Menicanti L, on behalf of the OBSERVANT Research Group. Effect of severe left ventricular systolic dysfunction on hospital outcome after transcatheter aortic valve implantation or surgical aortic valve replacement: Results from a propensity-matched population of the Italian OBSERVANT multicenter study. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2014 Feb; 147(2):568-575
6. D'Errigo P, Barbanti M, Santini F, Grossi C, Ranucci M, Onorati F, Covello DR, Rosato S, Tamburino C, Santoro G, Seccareccia F, Gruppo di lavoro dello Studio OBSERVANT. Risultati dello studio OBSERVANT: caratteristiche cliniche ed esiti a breve termine della popolazione arruolata sottoposta a sostituzione valvolare aortica (transcatetere versus chirurgica). *Giornale italiano di cardiologia* 2014;15(3):177-184.
7. Capodanno D, Barbanti M, Tamburino C, D'Errigo P, Ranucci M, Santoro G, Santini F,





OBSERVANT II

Observational Study of Effectiveness of transcatheter aortic valve implantation with new generation devices for severe Aortic stenosis Treatment - II

- Onorati F, Grossi C, Covello DR, Capranzano P, Rosato S, Seccareccia F, OSSERVANT Research Group. A simple risk tool (the OBSERVANT Score) for prediction of 30-day mortality after transcatheter aortic valve replacement. *American journal of cardiology* 2014;113(11):1851-1858.
8. Ohno Y, Attizzani GF, Barbanti M, D'Errigo P, Grossi C, Covello RD, Onorati F, Santini F, Ranucci M, Rosato S, Santoro G, Fusco D, Tamburino C, Seccareccia F, OBSERVANT Research Group. Transcatheter aortic valve implantation for severe aortic stenosis patients undergoing chronic dialysis: insights from Italian OBSERVANT Registry. *JACC* (in press)
 9. Tamburino C, Barbanti M, D'Errigo P, Ranucci M, Onorati F, Covello RD, Santini F, Rosato S, Santoro G, Fusco D, Grossi C and Seccareccia F. One-Year Outcomes after Transfemoral Transcatheter or Surgical Aortic Valve Replacement: Results from the Italian OBSERVANT Study. *JACC* (in press)
 10. Fausto Biancari, Paola D'Errigo, Stefano Rosato, Marco Ranucci, Francesco Onorati, Marco Barbanti, Francesco Santini, Corrado Tamburino, Gennaro Santoro, Claudio Grossi, Remo Daniel Covello, Martina Ventura, Danilo Fusco and Fulvia Seccareccia on behalf of the OBSERVANT Research Group. Comparative Analysis of the Immediate and Intermediate Outcome after Transapical versus Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Replacement *American Journal of Cardiology* (in press)
 11. Paola D'Errigo, Claudio Moretti, Fabrizio D'Ascenzo, Stefano Rosato, Fausto Biancari, Marco Barbanti, Francesco Santini, Marco Ranucci, Antonio Miceli, Corrado Tamburino, Francesco Onorati, Gennaro Santoro, Claudio Grossi, Danilo Fusco and Fulvia Seccareccia on behalf of the OBSERVANT Research Group. Transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement for severe aortic stenosis in patients with chronic kidney disease stages 3b-5. *Annals of Thoracic Surgery* (in press)
 12. Stefano Rosato MSc, Francesco Santini MD, PhD, Marco Barbanti MD, PhD, Fausto Biancari MD, PhD, Paola D'Errigo MSc, Francesco Onorati MD, PhD, Corrado Tamburino MD, PhD, Marco Ranucci MD, PhD, Remo Daniel Covello MD, Gennaro Santoro MD, Claudio Grossi MD, Martina Ventura MSc, Danilo Fusco MSc and Fulvia Seccareccia MSc on behalf of the OBSERVANT Research Group. Transcatheter Aortic Valve Replacement versus Surgical Aortic Valve Replacement in Low Risk Patients. *Circulation Cardio Interv* (in press)
 13. Fausto Biancari, MD, PhD, Paola D'Errigo, MSc, Stefano Rosato, MSc, Marek Pol, MD and Fulvia Seccareccia, MSc, on behalf of the OBSERVANT Research Group. Outcome after Transcatheter Aortic Valve Replacement in Nonagenarians: Analysis of the OBSERVANT Registry and Meta-analysis of the Literature. *Catheterization Cardio Interv* (submitted)
 14. Chiara Fraccaro, MD PhD, Stefano Rosato MSc, Giuseppe Tarantini, MD PhD, Paola Tellaroli, Paola D'Errigo, MSc, Corrado Tamburino, MD PhD, Francesco Onorati, MD PhD, Marco Ranucci, MD PhD, Marco Barbanti, MD, Claudio Grossi, MD, Gennaro Santoro, MD, Francesco Santini, MD PhD, Remo Daniel Covello, MD, Danilo Fusco, MSc and Fulvia Seccareccia, MSc on behalf of the OBSERVANT Research Group. Early and mid-term outcome of elderly patients (≥ 80 years old) with severe aortic stenosis undergoing surgical aortic valve replacement or transcatheter aortic valve implantation. Insight from the OBSERVANT Study. *Eurointervention* (in press)
 15. Paola D'Errigo, MStat, Marco Ranucci, MD, Remo Daniel Covello, MD, Fausto Biancari, MD, PhD, Stefano Rosato, MStat, Marco Barbanti, MD, Francesco Onorati, MD, PhD, Corrado Tamburino, MD, PhD, Gennaro Santoro, MD, Claudio Grossi, MD, Francesco Santini, MD, Katia Bontempi, MStat, Danilo Fusco, MStat and Fulvia Seccareccia, MSc, on



OBSERVANT II

OBServational Study of Effectiveness of transcatheter aortic valve implantation with new geneRation deVices for severe Aortic steNosis Treatment - II

behalf of the OBSERVANT Research Group. Outcome after General versus Local Anesthesia in Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Replacement. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia (submitted)





OBSERVANT II

OBservational Study of Effectiveness of transcatheter aortic valve implantation with new geneRation deVices for severe Aortic steNosis Treatment - II

GRUPPO DI LAVORO OBSERVANT II

GRUPPO DI LAVORO RISTRETTO

GRUPPO PROMOTORE

➤ **COORDINAMENTO (ISS)**

- **Fulvia Seccareccia, Paola D'Errigo, Stefano Rosato, Maria Elena Tosti, Gabriella Badoni** Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute - Istituto Superiore di Sanità, Roma

➤ **COLLABORATORI/CONSULENTI DELL'ISS PER RICERCA FINALIZZATA**

- **Corrado Tamburino, Marco Barbanti**, Ospedale Ferrarotto – Università Catania
- **Fausto Biancari**, Department of Surgery, Oulu University Hospital, Oulu, Finland
- **Francesco Onorati**, Università di Verona
- **Danilo Fusco**, Dipartimento di Epidemiologia del SSR - Regione Lazio

RAPPRESENTANTI SOCIETA' SCIENTIFICHE

➤ **FIC**

- **Gennaro Santoro**, Ospedale di Careggi, Firenze
- **Gian Paolo Ussia**, Policlinico Tor Vergata, Roma

➤ **GISE**

- **Giuseppe Musumeci**, Presidente GISE, AO Papa Giovanni XXIII, Bergamo
- **Francesco Bedogni**, IRCCS Policlinico S. Donato, S. Donato Milanese
- **Sergio Berti**, Fondazione G. Monasterio, Massa
- **Giuseppe Tarantini**, Policlinico Universitario, Padova

➤ **ITACTA**

- **Massimo Baiocchi**, Policlinico Sant'Orsola, Bologna
- **Marco Ranucci**, IRCCS Policlinico S. Donato, S. Donato Milanese

COLLABORAZIONI ISTITUZIONALI

REGIONALI

- **Danilo Fusco**, Dipartimento di Epidemiologia del SSR - Regione Lazio
- **Rossana De Palma**, Regione Emilia Romagna
- **Salvatore Scondotto**, Regione Sicilia
- **Anna Orlando**, Regione Piemonte

NAZIONALI

- **Mario Braga**, Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali - Age.Na.S
- **Marina Davoli**, PNE - Age.Na.S

