

C1. Riassunto

La sostituzione chirurgica della valvola aortica (AVR) è considerata l'intervento di scelta per il trattamento della stenosi valvolare aortica (AS), ma il suo ruolo di benchmark è stato messo in dubbio dall'introduzione della procedura di sostituzione valvolare aortica transcaterete (TAVI). Lo studio che si propone in questa sede rappresenta uno dei pochi tentativi di analizzare nella pratica clinica una popolazione di pazienti AS, a rischio operatorio basso/intermedio, confrontando gli esiti delle TAVI (device di nuova e vecchia generazione) con quelli delle AVR.

Poiché la scelta della procedura più appropriata per ciascun paziente è un problema sanitario emergente, questo studio ha l'obiettivo di costruire uno score di rischio operatorio al fine di identificare correttamente i pazienti con AS che potrebbero beneficiare di una delle due procedure. Lo score aiuterebbe i clinici e il SSN a intraprendere le azioni più appropriate per migliorare la qualità delle cure e controllare i costi. Il linkage tra i dati clinici e amministrativi garantirà la possibilità di condurre analisi di follow-up a lungo termine per definire l'impatto delle due procedure in termini di sopravvivenza e costi legati alle re-ospedalizzazioni.

C2. Stato dell'arte

La prevalenza dell'AS nei soggetti di età superiore ai 75 anni è circa del 40%. Qualora non trattata, la AS severa è associata ad una prognosi infausta e la TAVI rappresenta una valida alternativa al trattamento chirurgico dei pazienti ad elevato rischio operatorio¹. Contrariamente a quanto riportato nelle linee guida originali, negli ultimi tre anni in Europa la TAVI viene utilizzata anche nei pazienti a rischio operatorio intermedio². Infatti, lo studio PARTNER 2 ha dimostrato la non-inferiorità della TAVI rispetto al trattamento chirurgico anche in questo tipo di pazienti³. Inoltre, la Food and Drug Administration ha dato il via a due studi clinici randomizzati nei pazienti a basso rischio, lo studio PARTNER 3 e l'Evolut R Low Risk. Ciò nonostante, è necessario poter valutare i risultati a distanza dopo TAVI ed AVR nei pazienti a rischio basso o intermedio al di fuori di studi comparativi randomizzati. Infatti, gli studi osservazionali possono confermare o meno l'efficacia dei trattamenti nei pazienti generalmente esclusi dai trial clinici.

OBSERVANT I è uno studio osservazionale condotto in Italia su procedure AVR e TAVI per il trattamento della AS che ha dimostrato un aumento del numero di interventi TAVI in pazienti senza controindicazioni all'intervento chirurgico tradizionale⁴. Questo spostamento verso pazienti a basso rischio richiede analisi a lungo termine per valutare la durabilità delle TAVI rispetto alle AVR. Il nuovo studio prospettico osservazionale OBSERVANT II permetterà di ottenere informazioni sui potenziali benefici della recente evoluzione della tecnologia transcaterete.

D. IPOTESI ED OBIETTIVI SPECIFICI

D1.1 IPOTESI E SIGNIFICATO DELLO STUDIO

Nello studio OBSERVANT I, le analisi comparative prodotte con appaiamento per propensity score hanno dimostrato tassi di mortalità a 30 giorni e ad un anno simili nei pazienti sottoposti a TAVI e AVR⁴, mentre a tre anni dall'intervento le curve di sopravvivenza tendono a divergere. La nostra ipotesi è che per follow-up a lungo termine, almeno per le TAVI con protesi di prima generazione, la non inferiorità della TAVI nei confronti dell'AVR non potrà essere confermata. Di contro, dal

momento che i progressi in termini di tecnologie e di expertise professionale potrebbero mitigare le differenze di risultati a medio e lungo termine fino ad ora osservate tra le due procedure⁵, la nostra ipotesi è che i dati che riguardano l'uso di protesi TAVI di nuova generazione raccolti in OBSERVANT II permetteranno di confermare la non inferiorità della TAVI rispetto all'AVR, per esiti a breve, medio e lungo termine.

Studi recenti hanno dimostrato un rapporto costo-beneficio favorevole nei pazienti ad alto rischio sottoposti a TAVI⁶. La nostra ipotesi è che la riduzione dei costi di degenza legati all'intervento primario di TAVI e di quelli legati alla re-ospedalizzazione possono dimostrarsi significativi anche nei pazienti a rischio basso e intermedio.

Attualmente il rischio operatorio dei pazienti sottoposti a TAVI e AVR viene stimato con metodi di stratificazione del rischio (ad esempio, EuroSCORE, EuroSCORE II and STS) derivati da pazienti sottoposti a un ampio spettro di interventi cardiocirurgici e non unicamente ad AVR. I dati raccolti negli studi OBSERVANT I e II forniranno i dati per generare un metodo di stratificazione del rischio operatorio specifico per la predizione di esiti in pazienti AS sottoposti a TAVI o AVR.

D1.2. DATI PRELIMINARI

Lo studio OBSERVANT I ha raccolto dati sui variabili pre-, intra-, e postoperatorie, su 5707 pazienti sottoposti ad AVR e 1911 pazienti sottoposti a TAVI. La media dell'EuroSCORE logistico era rispettivamente del 6,4% e del 14,6% ($p < 0.001$)⁷, a conferma di un trend generale verso l'impiego della TAVI in pazienti non ad alto rischio operatorio.

Le analisi condotte su 650 coppie di pazienti con rischio operatorio intermedio appaiate per propensity score hanno mostrato un tasso di mortalità a 30 giorni del 3,3% dopo TAVI e 3,8% dopo AVR ($p = 0.546$), mentre ad un anno i tassi erano rispettivamente del 13,8% e del 13,6% ($p = 0.912$).⁴ Successive analisi esplorative hanno evidenziato un iniziale trend divergente tra le curve di sopravvivenza delle due procedure, già a partire dal terzo anno di follow-up. Ulteriori analisi mostrano che alcune variabili non incluse nell'EuroSCORE sono fortemente associate con la mortalità a breve termine dopo TAVI (Frailty di grado severo OR=2.1, classe NYHA IV OR=2.0, $p = 0.020$)⁸. Il linkage tra il database OBSERVANT I e il database nazionale delle schede di dimissione ospedaliera (HDR) ha portato ad un appaiamento del 97% dei record.

D2. OBIETTIVI SPECIFICI

Gli obiettivi di questo progetto sono:

1. Valutare e confrontare i risultati a breve, medio e lungo termine dei pazienti a rischio operatorio basso ed intermedio dopo procedura TAVI o AVR per AS;
2. Valutare i costi a breve, medio e lungo termine legati al ricovero indice e alle re-ospedalizzazioni delle TAVI ed AVR per AS in pazienti a rischio operatorio basso ed intermedio;
3. Sviluppare un nuovo metodo di stratificazione del rischio nei pazienti con AS sottoposti a TAVI e AVR.

D3.1. Disegno dello studio - Obiettivo 1

OBSERVANT I è uno studio di coorte osservazionale prospettico multicentrico che ha raccolto dati su pazienti sottoposti ad AVR e TAVI per AS negli ospedali Italiani. In base alle ipotesi del PARTNER 2A Trial^{9,10}, la verifica della “non inferiorità” a breve termine della TAVI vs AVR viene effettuata in pazienti AS a rischio basso/intermedio; nel nostro studio pazienti con questa caratteristica analizzati verranno per confrontare la mortalità a medio e lungo termine in una popolazione AS del “mondo reale”. Per valutare l’impatto delle protesi TAVI di nuova generazione sugli esiti a breve, medio e lungo termine, lo studio OBSERVANT I verrà aggiornato con una nuova raccolta dati (OBSERVANT II).

Dal momento che gli studi OBSERVANT I e II sono di tipo osservazionale e non consentono la randomizzazione di pazienti sottoposti a TAVI o AVR, i gruppi di studio potranno presentare delle differenze sostanziali in termini di comorbidità e quindi di rischio operatorio. Come effettuato in precedenza,⁴ verrà quindi utilizzata una metodologia propensity per ricreare una situazione simile alla randomizzazione. Tutte le analisi effettuate per valutare i risultati a breve e lungo termine delle TAVI con protesi di vecchia e nuova generazione vs le procedure AVR utilizzeranno come riferimento la coorte dei pazienti sottoposti ad AVR, arruolati per lo studio OBSERVANT I. I database dei due studi OBSERVANT saranno linkati con il database HDR-TR (HDR linkato con Anagrafica Tributaria) per ricostruire il FU dei pazienti.

D3.2. Disegno dello studio - Obiettivo 2

Per verificare l’ipotesi che le TAVI effettuate con protesi di ultima generazione hanno un buon rapporto costo /efficacia anche nei pazienti AS a rischio basso ed intermedio, per i pazienti TAVI arruolati nello studio OBSERVANT II verranno valutati i costi di degenza legati all’intervento primario e quelli di re-ospedalizzazione a breve, medio e lungo termine; per il confronto, verrà utilizzata la popolazione di pazienti sottoposta ad AVR inclusa nello studio OBSERVANT I. Le informazioni riguardanti le re-ospedalizzazioni e la sopravvivenza dei pazienti saranno ottenute dal registro HDR-TR.

I costi dell’intervento primario verranno calcolati in base alle tariffe DRG regionali. I costi saranno aggiornati all’anno 2016 utilizzando l’indice dei prezzi al consumo e saranno integrati dal costo diretto delle protesi ottenuto dalle rispettive case produttrici.

I dati demografici e clinici inclusi nei database OBSERVANT I e II saranno utilizzati per predire il costo cumulativo degli interventi fino a 3 anni dall’intervento primario.

D3.3. Disegno dello studio - Obiettivo 3

Le caratteristiche cliniche dei pazienti inclusi negli studi OBSERVANT I e II verranno utilizzate per generare e validare un nuovo metodo di stratificazione del rischio per la predizione della mortalità a 30 gg dalla procedura. Questo nuovo score di rischio includerà fattori di rischio che non sono mai stati considerati negli score attualmente disponibili e che sono specifici per la popolazione di pazienti con AS.

Un calcolatore online del rischio operatorio basato su questo metodo di stratificazione verrà incluso nel sito web dello studio OBSERVANT (www.outcomeresearch.it/OBSERVANT) per aiutare i clinici ad indirizzare i pazienti alla procedura interventistica più adatta alle proprie caratteristiche cliniche.

D5. Metodologie e analisi statistiche

Disegno dello studio. OBSERVANT I e II sono studi osservazionali che includono pazienti ricoverati negli ospedali italiani con diagnosi di AS severa (area valvolare aortica $<1 \text{ cm}^2$, velocità aortica massima $> 4 \text{ m/s}$ oppure gradiente medio di pressione $> 40 \text{ mmHg}$ e classe NYHA ≥ 2) e che richiedono un trattamento interventistico.

OBSERVANT I è stato condotto nel 2011-2012 e ha raccolto dati clinici su 7618 pazienti sottoposti a TAVI o AVR. Nel dicembre 2016 è programmato l'inizio di una nuova raccolta dati sui pazienti TAVI trattati con protesi di nuova generazione (studio OBSERVANT II) che raccoglierà dati su pazienti consecutivi operati durante un periodo di 12 mesi.

I database OBSERVANT I e II verranno linkati con il database HDR-TR per recuperare informazioni sui pazienti in termini di riammissioni ospedaliere e stato di vita (database OBS-HDR-TR).

Gli end point dello studio sono: 1) mortalità per tutte le cause, principali eventi avversi cardiaci e cerebrovascolari (MACCE) e re-ospedalizzazioni a 30 giorni, 36 e 60 mesi (solo OBSERVANT I) dall'intervento; 2) costi legati alle ospedalizzazioni a breve, medio e lungo termine.

Analisi dei dati.

Obiettivo 1: Nello studio OBSERVANT I sono state identificate 650 coppie di pazienti trattati con TAVI e AVR⁴. La nostra prima ipotesi è che la TAVI eseguita con i dispositivi di prima generazione abbia prestazioni peggiori rispetto all'AVR in termini di mortalità per tutte le cause e MACCE a 60 mesi. Sulla base delle curve di sopravvivenza delle 650 coppie appaiate AVR e TAVI dello studio OBSERVANT I, si prevede che il tasso di mortalità a 5 anni sia del 44% dopo AVR e del 54% dopo TAVI. Con una potenza dell'80% e con un errore α a una coda = 0,05, dovrebbero essere necessari 308 pazienti per ciascuna procedura e FU a 5 anni per rilevare questa differenza (delta = 10%). Le 650 coppie disponibili in OBSERVANT I consentiranno di testare anche un'ipotesi più restrittiva (delta = 7%).

La seconda ipotesi è che la TAVI eseguita con protesi di nuova generazione non sia inferiore all'AVR per FU a breve, medio e lungo termine. Partendo dai tassi di mortalità a 3 anni delle 650 coppie appaiate (24,4% dopo AVR, 28,7% dopo TAVI), la TAVI sarà considerata non inferiore all'AVR se il limite superiore dell'intervallo di confidenza al 95% ad una coda per la differenza di trattamento sarà $< 5\%$ ($\alpha = 0,05$). Le coppie appaiate richieste per verificare questa ipotesi sono 279 (potenza = 80%). Dato che in OBSERVANT I il tasso di appaiamento delle TAVI è stato del 33,9%, per verificare questa ipotesi OBSERVANT II dovrebbe arruolare 823 nuove TAVI.

Obiettivo 2: I costi dei dispositivi e delle ospedalizzazioni saranno stimati utilizzando le tariffe dei DRG regionali e i listini prezzi delle aziende produttrici dei dispositivi. I costi delle re-ospedalizzazioni saranno stimati tenendo conto della potenziale interruzione anticipata del FU di ciascun paziente. Il costo medio cumulativo a 1 anno e a 3 anni di FU sarà stimato utilizzando lo stimatore IPW (inverse probability weighting)¹¹. La distribuzione dei censorati sarà stimata utilizzando il metodo Kaplan-Meier. Nell'analisi dei fattori di previsione dei costi verrà utilizzato il metodo proposto da Lin¹² che tiene conto delle spese mediche con dati censorati. I fattori di rischio correlati con il costo cumulativo saranno valutati attraverso i modelli generali lineari (GLM), utilizzando la funzione di sopravvivenza per tener conto dei censorati durante il FU.

Obiettivo 3: Per costruire un nuovo metodo di valutazione del rischio per i pazienti con AS severa, sulla popolazione AVR dello studio OBSERVANT I verrà stimato un modello di regressione logistica che verrà poi applicato ai pazienti TAVI della stessa coorte. I tassi di mortalità standardizzati (SMR) saranno calcolati all'interno delle classi di rischio identificate in base ai quantili del rischio AVR (RQ). L'SMR sarà utilizzato per generare un punteggio di rischio a tre classi: i pazienti da inviare a TAVI (RQ con SMR significativamente <1); i pazienti da inviare ad AVR (RQ con SMR in modo significativo > 1); pazienti per i quali sono necessarie ulteriori valutazioni cliniche per determinare la corretta strategia terapeutica. Il punteggio di rischio stimato verrà aggiornato utilizzando la popolazione TAVI arruolata nello studio OBSERVANT II.

D6. Risultati attesi

Principale: efficacia comparativa a breve, medio e lungo termine della TAVI rispetto all'AVR, per il trattamento della AS severa, nella popolazione italiana a rischio operatorio basso/intermedio. Poiché le curve di sopravvivenza costruite sulle TAVI effettuate con dispositivi di prima generazione vs le AVR hanno mostrato una iniziale tendenza divergente a 3 anni di FU, ci si aspetta che tali differenze diventino significative a 5 anni di FU. Al contrario, i risultati della raccolta dati sulle TAVI che utilizzano dispositivi di nuova generazione dovrebbero mostrare curve di sopravvivenza a lungo termine comparabili con quelle delle AVR.

Interim: 1) arruolamento soddisfacente dei pazienti con AS negli ospedali partecipanti. Questo requisito è stato verificato confrontando OBSERVANT I con il database HDR-TR. Lo stesso risultato è previsto per OBSERVANT II; 2) bontà del linkage tra i database dei due studi OBSERVANT e HDR-TR. Sulla base della nostra precedente esperienza, la quantità prevista di record linkati dovrebbe essere almeno il 95% dei record OBSERVANT complessivi.

Analisi dei costi: stima dei costi relativi alle riammissioni per TAVI eseguite con dispositivi di nuova generazione e AVR, a breve, medio e lungo termine.

Score di rischio: calcolatore di rischio on-line per stratificare il rischio dei pazienti AS e indirizzarli al trattamento più idoneo.

D7. Analisi del rischio, possibili problemi e soluzioni

La stessa valutazione di qualità predisposta in OBSERVANT I verrà implementata in OBSERVANT II per valutare l'affidabilità dei dati raccolti. Gli ospedali con una bassa qualità dei dati raccolti saranno esclusi dall'analisi.

I dati di OBSERVANT I sono stati linkati con il database HDR-TR raggiungendo un record linkage del 97%. Questo risultato garantisce la fattibilità di un FU a lungo termine senza perdite dei pazienti. Nello studio OBSERVANT II si prevede un record linkage di almeno il 95%. Nel caso in cui questo target non venga raggiunto, verrà utilizzata una strategia semi-deterministica con un progressivo ampliamento dei criteri di corrispondenza. Per evitare il fenomeno dell'over-linkage dovuto a questa strategia non specifica, i record linkati verranno successivamente controllati uno ad uno. Le analisi delle stime dei costi possono essere distorte in presenza di FU incompleti. Per superare questo problema, il costo cumulativo medio entro 1 anno e 3 anni verrà valutato utilizzando lo stimatore IPW. Poiché i dati di costo potrebbero essere distorti positivamente, verranno esaminati

i fattori che influenzano il costo delle re-ospedalizzazioni valutando specifiche alternative nel GLM, quali la funzione di distribuzione gamma e di collegamento logaritmico.

Poiché il nuovo score di rischio non può essere validato a causa della mancanza di un gold standard, la validazione verrà effettuata utilizzando una metodologia alternativa: nella popolazione complessiva di OBSERVANT I verrà stimato un modello predittivo di aggiustamento del rischio; verrà costruito un nuovo modello con la probabilità di evento stimata (EEP) e con l'interazione tra tipo di intervento (AVR o TAVI) e EEP e verrà disegnata la curva di rischio corrispondente. In base agli intervalli di confidenza della curva di rischio, verranno definite tre classi di punteggio di rischio. Se più del 5% dei pazienti non rientrerà nella stessa classe di punteggio di rischio definita con la metodologia principale, potrebbe diventare necessario raccogliere dati supplementari per testare nuove funzioni di rischio e calcolare uno score più affidabile.

E. Significato e Innovazione

Questa proposta rappresenta uno dei pochi tentativi di analizzare, nella pratica clinica, una popolazione di pazienti con stenosi valvolare aortica a rischio basso/ intermedio, e di confrontare i risultati e i costi della TAVI, utilizzando sia i dispositivi di vecchia sia di nuova generazione, con la sostituzione valvolare aortica chirurgica (AVR).

Il cross-linking con le informazioni del registro HDR-TR è un sistema a funzionalità innovativa che garantisce di ottenere un follow-up a lungo termine senza perdite.

Inoltre, la partnership con uno studio multicentrico europeo in corso sulla sostituzione valvolare aortica chirurgica che utilizza la stessa CRF degli studi OBSERVANT I e II, consentirà anche il confronto dei risultati della TAVI con dispositivi di nuova generazione con quelli della chirurgia valvolare aortica mini-invasiva e con protesi valvolari "sutureless".

L'analisi dei costi associati ai ricoveri ospedalieri dopo TAVI e AVR sarà inoltre uno strumento utile e valido per il controllo dell'allocazione delle risorse del Sistema Sanitario Nazionale.

Infine, un ulteriore aspetto innovativo di questa proposta è la derivazione di un metodo di valutazione del rischio che sarà implementato come un calcolatore del punteggio on-line dello score di rischio, facile da usare e che aiuterà i medici ad indirizzare i pazienti con stenosi aortica severa al trattamento più appropriato.

F. Descrizione della complementarietà e sinergia della squadra di ricerca

Un professore ordinario di cardiologia (PI), con un'esperienza consolidata nel campo della TAVI e con comprovata abilità nella conduzione e nel coordinamento dei progetti, assicurerà il raggiungimento di tutti gli obiettivi previsti della proposta.

Un professore ordinario in chirurgia cardiotoracica (PE), leader di numerosi studi multicentrici a livello europeo, con elevata esperienza chirurgica clinica e scientifica, garantirà un'appropriata interpretazione clinica dei risultati dello studio, assicurando il raggiungimento degli obiettivi previsti nella proposta, supporterà lo sviluppo dello score di valutazione del rischio pre-procedurale e contribuirà alla diffusione dei risultati.

Un esperto epidemiologo, con comprovata esperienza nella valutazione comparativa dell'efficacia, garantirà l'applicazione delle metodologie appropriate e l'interpretazione critica dei risultati.

Due esperti di statistica con comprovata esperienza nelle procedure di record linkage, gestione dei dati e analisi statistica dei dati clinici e amministrativi, garantiranno il raggiungimento di tutti i risultati attesi.

Due cardiologi interventisti e un cardiocirurgo, esperti in aspetti clinici e metodologici, in analisi dei dati e stesura di documenti scientifici, garantiranno un'appropriate interpretazione clinica dei risultati dello studio e contribuiranno alla diffusione dei risultati.

Un tecnico qualificato supporterà tutte le attività tecnico-amministrative.

G. Training ed attività di tutoraggio

Le attività di formazione e tutorial per diffondere la metodologia e i risultati della ricerca saranno eseguite sotto forma di workshop di formazione.

Per i ricercatori coinvolti nella proposta è anche prevista la partecipazione a seminari, corsi e conferenze relative agli argomenti dello studio.

Bibliografia

1. REARDON MJ; Transcatheter aortic valve replacement. Indications and beyond the clinical trials. *Tex Heart Inst J.* 2013; 40(5): 583–586
2. WENAWESER P; Clinical outcomes of patients with estimated low or intermediate surgical risk undergoing transcatheter aortic valve implantation. *EJH* 2013; 34, 1894–1905
3. Leon MB; Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *NEJM* 2016; 374:1609-20
4. TAMBURINO C; 1-Year outcomes after transfemoral transcatheter or surgical aortic valve replacement. Results from the Italian OBSERVANT study. *JACC* 2015; 66(7):804-812
5. TARMASSO M; New devices for TAVI: technologies and initial clinical experiences. *Nat Rev Cardiol.* 2014 Mar;11(3):157-67
6. FAIRBAIRN TA; The cost-effectiveness of transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis at high operative risk. *Heart.* 2013 Jul;99(13):914-20
7. D'ERRIGO; Risultati dello studio OBSERVANT: caratteristiche cliniche ed esiti a breve termine della popolazione arruolata sottoposta a sostituzione valvolare aortica (transcatetere versus chirurgica) *G Ital Cardiol* 2014;15(3):177-184
8. CAPODANNO D; A simple risk tool (the OBSERVANT Score) for prediction of 30-day mortality after transcatheter aortic valve replacement. *Am J Cardiol* 2014; 113:1851-1858
9. SMITH CR; Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011;364:2187-98
10. KODALI SK; Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic valve replacement. *N Engl J Med.* 2012;366(18):1686-95
11. BANG H; Estimating medical costs with censored data. *Biometrika* 2000; 87:329-43
12. LIN D; Linear regression analysis of censored medical costs. *Biostatistics* 2000;1:35

K. Cronologia/Deliverables/Milestones

- 18 mesi. Revisione della letteratura scientifica sull'argomento del progetto. Redazione della versione finale del protocollo di studio. Finalizzazione di tutti i requisiti e le procedure per

l'avvio di OBSERVANT II. Aggiornamento del sito web OBSERVANT. Lancio e conclusione della nuova raccolta di dati. Acquisizione di tutti i database amministrativi richiesti. Aggiornamento dei follow-up di OBSERVANT I. Verifica della coerenza e completezza del database OBSERVANT II. Messa a punto delle procedure di record linkage per generare il database OBS-HDR-TR. Organizzazione di 3 riunioni del gruppo di ricerca.

- **36 mesi.** Aggiornamento del database HDR-TR. Analisi della qualità del database OBS-HDR-TR. Analisi dei dati e discussione critica dei risultati. Sviluppo, test e implementazione dei calcolatori di rischio on-line. Aggiornamento del sito web. Presentazione dei calcolatori di rischio on-line agli operatori del Servizio Sanitario Nazionale. Diffusione dei risultati del progetto attraverso una riunione conclusiva. Redazione del rapporto finale e invio per pubblicazione scientifica. Organizzazione di 3 riunioni del gruppo di ricerca sui risultati finali.

K. 1.1. Milestones 18 mesi

1. Tutti i protocolli disponibili
2. Follow-up a 5 anni di OBSERVANT I disponibile
3. Nuova raccolta dati completata
4. Tutti i database amministrativi richiesti disponibili
5. Database OBS-HDR-TR pronto per essere analizzato

K. 1.2. Milestones 36 mesi

1. Tutte le analisi statistiche concluse
 - i. Analisi del FU a lungo termine di OBSERVANT I
 - ii. Analisi del FU da 1 a 3 anni di OBSERVANT II
 - iii. Creazione del nuovo score di rischio
 - iv. Analisi dei costi
2. Score di rischio on-line disponibile
3. Resoconto di fine progetto

I. Equipaggiamento e risorse disponibili

I. 1 Servizi disponibili

Centro di coordinamento della Sicilia (U1). Per l'adempimento di tutte le attività del progetto saranno messi a disposizione: due PC, una stampante, un fax e parte dei materiali di consumo e delle forniture. Per l'analisi dei dati verrà messo a disposizione del progetto il pacchetto statistico SPSS. Come risorse umane, oltre al PI, saranno direttamente coinvolti nello studio altri due cardiologi interventisti che contribuiranno alle varie fasi del progetto, con particolare riferimento all'interpretazione critica dei risultati, alla stesura di articoli scientifici e alla partecipazione a riunioni nazionali e internazionali per presentare e diffondere i risultati dello studio.

Università di Oulu, Facoltà di Medicina (U2). Saranno messi a disposizione del progetto: un PC, una stampante, un fax e una parte dei materiali di consumo e delle forniture.

Istituto Superiore di Sanità (U3). Saranno messi a disposizione del progetto: cinque PC, due stampanti, un fax e una parte dei materiali di consumo e delle forniture. Verrà creata una sezione dedicata di un server locale per la memorizzazione dei dati. Il pacchetto statistico SAS verrà utilizzato per le procedure di record linkage mentre i pacchetti statistici SAS e STATA verranno

messi a disposizione del progetto per l'analisi dei dati. Come risorse umane, un ricercatore senior contribuirà ad alcune fasi del progetto, con particolare riferimento all'interpretazione critica dei risultati, scrittura di articoli scientifici e partecipazione a riunioni nazionali e internazionali per presentare e diffondere i risultati degli studi. Due statistici senior, esperti nella gestione e analisi dei dati contribuiranno a tutte le fasi del progetto relative all'analisi statistica. Un cardiocirurgo consulente sarà coinvolto nello studio in base alle esigenze specifiche delle varie fasi del progetto. Un assistente tecnico sarà impiegato per la cooperazione nelle procedure amministrative e tecniche relative all'avanzamento del progetto.

J. Rilevanza e impatto traslazionale per il Sistema Sanitario Nazionale

La ricerca proposta consentirà la valutazione comparativa dei risultati nel mondo reale tra AVR e TAVI in pazienti a rischio basso e intermedio, generando così conoscenze direttamente trasferibili alla pratica clinica. I risultati di questa ricerca aiuteranno i professionisti del SSN a monitorare e controllare l'ormai documentato ampliamento dell'indicazione alla TAVI verso i pazienti a basso rischio.

Il nuovo score di rischio fornirà al SSN uno strumento valido per un'adeguata allocazione delle risorse. Supporterà i medici nell'indirizzare i pazienti con stenosi valvolare aortica all'approccio terapeutico più appropriato, aiutando ad evitare interventi inutili, prevenendo ricoveri ripetuti e re-interventi e migliorando la qualità della vita e l'aspettativa di vita dei pazienti.

Poiché l'OBSERVANT I è stato effettuato condotto nel 2011-12 e il suo database è immediatamente utilizzabile, una versione provvisoria dello score di rischio potrebbe già essere disponibile per un periodo di prova entro i primi 18 mesi dall'inizio dello studio. La strategia di questa proposta può essere facilmente applicata ad argomenti simili che riguardino le scelte terapeutiche.