

DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E
DELL'INNOVAZIONEDirezione Generale della Ricerca Sanitaria e
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
Ufficio III-IV

Minister

o della

Salute

RELAZIONE INTERMEDIA RICERCA FINALIZZATA

Istituto/DI	Denominazione Istituto/Destinataro Istituzionale		
Titolo ricerca	<i>Comparative effectiveness and costs analysis of AVR and TAVI procedures for severe symptomatic aortic stenosis treatment in the era of new generation devices</i>		
Responsabile	Prof. Corrado Tamburino		
Data convenzione	15/10/2018		
Cod. ricerca	PE-2016-02364619		
Data Inizio	18/11/2018	Data fine autorizzata	18/02/2022

Relazione Intermedia	Periodo dal 18/11/2018 al 01/10/2020
-----------------------------	---

A. Unità Operative partecipanti:

- 1) Department of Cardiology, AOU Vittorio Emanuele - Ospedale Ferrarotto
- 2) University of Oulu, Faculty of Medicine
- 3) Istituto Superiore di Sanità

B. Obiettivi del progetto

Gli obiettivi di questo progetto sono:

1. Valutare e confrontare i risultati a breve, medio e lungo termine dei pazienti affetti da stenosi valvolare aortica a rischio operatorio basso ed intermedio dopo procedura di impianto transcateretere di valvola aortica (Transcatheter aortic valve implantation: TAVI) o sostituzione valvolare aortica chirurgica (aortic valve

**DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E
DELL'INNOVAZIONE**

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
Ufficio III-IV



Minister

o della

Salute

replacement: AVR)

2. Valutare i costi a breve, medio e lungo termine legati al ricovero indice e alle re-ospedalizzazioni delle TAVI ed AVR per SA in pazienti a rischio operatorio basso ed intermedio;
3. Sviluppare un nuovo metodo di stratificazione del rischio nei pazienti con stenosi aortica sottoposti a TAVI e AVR.

C. Metodologia applicata:

Nell'arco temporale di 18 mesi il gruppo di lavoro ha collaborato costantemente in sinergia per il raggiungimento degli obiettivi prefissi. Si sono tenuti più incontri tra vari rappresentanti delle U.O. come di seguito indicato:

15/05/2019: Video-conferenza con partecipanti membri delle U.O. 1, 2 e 3

05/07/2020: Riunione presso gli uffici del destinatario istituzionale (Regione Sicilia) con partecipanti membri della U.O. 1

08/10/2019: Riunione presso l'A.O.U. Policlinico – Vittorio Emanuele con partecipanti membri delle U.O. 1 e 3

14/10/2020: Riunione presso l'ISS con partecipanti membri delle U.O. 2 e 3

02/02/2020: Video-conferenza con partecipanti membri delle U.O. 1, 2 e 3

Di seguito si riporta la metodologia applicata per il raggiungimento di ogni singolo obiettivo:

Protocollo di analisi dei dati - Obiettivo 1

L'obiettivo 1 del progetto di ricerca prevedeva di valutare e confrontare i risultati a breve, medio e lungo termine dei pazienti affetti da stenosi valvolare aortica severa a rischio operatorio basso ed intermedio dopo procedura TAVI con dispositivi di nuova

*DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E
DELL'INNOVAZIONE*

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
Ufficio III-IV

*Minister**o della**Salute*

generazione o sostituzione valvolare aortica chirurgica (AVR). Poiché lo studio OBSERVANT II ha arruolato solamente pazienti sottoposti a procedura TAVI con dispositivi di nuova generazione, il presente progetto ha previsto di paragonare questa popolazione con una coorte storica di pazienti sottoposti a sostituzione valvolare aortica chirurgica arruolati in OBSERVANT I. Per fare ciò, verrà applicato un approccio di “propensity score matching”, previa esclusione dei pazienti con torace ostile, aorta porcellana o frailty di grado 3. Verranno valutati i risultati periprocedurali, a 30 giorni, a medio termine e lungo termine. Tutti gli endpoint previsti verranno ottenuti mediante un linkage tra il DB clinico (OBSERVANT I+OBSERVANT II) e i DB Amministrativi (vedi Protocollo operativo per il Record Linkage).

Per comprendere meglio il ruolo dell'innovazione tecnologica nel miglioramento dei risultati della TAVI, il gruppo di lavoro ha impostato una ulteriore analisi che confronterà le due popolazioni TAVI transfemorale OBSERVANT I e OBSERVANT II. Il confronto verrà effettuato in termini sia di caratteristiche delle popolazioni arruolate sia di esiti periprocedurali e a breve termine. Anche in questo caso verrà utilizzato un approccio Propensity Score matching per bilanciare i fattori confondenti tra le due popolazioni. Non verranno esclusi i pazienti con torace ostile, aorta porcellana o frailty 3; verranno invece esclusi da questa analisi i pazienti trattati con approccio transapicale e i pazienti trattati con dispositivi di prima generazione arruolati in OBSERVANT II.

Protocollo di analisi dei dati - Obiettivo 2

Il secondo obiettivo della ricerca finalizzata si proponeva di valutare i costi a breve, medio e lungo termine legati al ricovero indice e alle re-ospedalizzazioni delle TAVI e della sostituzione valvolare per stenosi aortica in pazienti a rischio operatorio basso ed intermedio. Per la costruzione del modello il gruppo di lavoro ha considerato delle finestre temporali di 6 mesi; il costo iniziale delle procedure è stato stimato sulla base del DRG del ricovero indice, valutato sulla base del Tariffario dei DGR. Per i ricoveri acuti le tariffe sono applicate a ciascun DRG. Per ogni DRG è presente un valore soglia espresso in giorni di degenza e le tariffe sono differenziate tra ricoveri ordinari e ricoveri diurni, e per durata di degenza entro o oltre il valore soglia. Il costo strettamente legato

DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E
DELL'INNOVAZIONEDirezione Generale della Ricerca Sanitaria e
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
Ufficio III-IV*Minister**o della**Salute*

al ricovero è stato combinato con il costo del dispositivo, stimato acquisendo i listini utilizzati in diverse gare di appalto regionali che riportano i costi dei device forniti dalle ditte partecipanti per le TAVI di nuova generazione e basandosi su una revisione della letteratura per le TAVI di prima generazione e per le AVR. Per la stima dei costi legati a re-ricoveri sono stati sommati i DRG di tutti i ricoveri successivi al ricovero indice nel breve, medio e lungo termine valutando sia i ricoveri per acuti, sia quelli in riabilitazione o lungodegenza. Per i ricoveri in riabilitazione le tariffe sono applicate ad ogni gruppo diagnostico principale (MDC). Per ogni MDC è presente un valore soglia espresso in giorni di degenza e le tariffe sono differenziate tra ricoveri ordinari e ricoveri diurni, e per durata di degenza entro o oltre il valore soglia. Per i ricoveri in lungodegenza il valore soglia di degenza è pari a 60 giorni e la tariffa è differenziata per durata di degenza entro o oltre il valore soglia.

Protocollo di analisi dei dati - Obiettivo 3

Il terzo obiettivo si prefiggeva di sviluppare un nuovo metodo di stratificazione del rischio nei pazienti con stenosi aortica sottoposti a TAVI e sostituzione valvolare aortica chirurgica.

Lo score chirurgico verrà realizzato seguendo i seguenti passaggi: la coorte chirurgica di OBSERVANT I sarà divisa casualmente in due popolazioni, ovvero coorte di derivazione e coorte di validazione. Sul DB di derivazione sarà effettuata un'analisi di regressione logistica multipla. Sarà utilizzata una procedura stepwise con un approccio *bootstrap* con estrazione casuale di 100 campioni con una dimensione del 70% della coorte di derivazione. A ciascun campione sarà applicata una procedura stepwise; le variabili selezionate in almeno il 50% delle procedure stepwise saranno incluse nel modello. Ulteriori covariate verranno successivamente selezionate utilizzando una selezione forward e confrontando il criterio informativo di Akaike (AIC) per i modelli con e senza ciascuna covariata. Il modello con l'AIC più basso verrà selezionato per ogni passo successivo, fino a quando l'inclusione di una nuova covariata determinerà un aumento del valore AIC.

Il modello verrà quindi testato nella coorte di validazione per la calibrazione, utilizzando

*DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E
DELL'INNOVAZIONE*

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
Ufficio III-IV



Minister

o della

Salute

gli appropriati test di adattamento e calibrazione. Per valutare ulteriormente la bontà del modello verrà eseguito un confronto tra lo score OBSERVANT AVR e EuroSCORE II per la predizione della mortalità a 30 giorni nella popolazione complessiva. Infine, per valutare l'adattabilità del nuovo score per la predizione a lungo termine della mortalità, verranno tracciate curve di Kaplan-Meier stratificate per decili di score OBSERVANT AVR.

Lo score di rischio sviluppato per la popolazione AVR verrà successivamente applicato ai pazienti TAVI della stessa coorte arruolata allo studio. 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.

Metodologia per il Record Linkage – Protocollo operativo

Ai fini dell'ottenimento di tutti e 3 gli obiettivi del progetto è necessario procedere ad un record linkage tra il DB clinico, alimentato dai centri di emodinamica partecipanti, e il DB amministrativo delle Scede di Dimissione Ospedaliera. Tale linkage permetterà di registrare le informazioni relative a tutti gli endpoint considerati.

La gestione del record-linkage (RL) è stata appannaggio interamente dal personale dell'U.O. 3.

Il RL rappresenta uno strumento particolarmente utile negli studi di valutazione comparativa di efficacia. A questo scopo, fatta salva la necessità di garantire la riservatezza dei dati, vengono utilizzati principalmente database provenienti dai sistemi informativi sanitari (SIS). I SIS riguardano le prestazioni e i servizi erogati dalle strutture coinvolte nell'assistenza sanitaria ai diversi livelli e sono organizzati per raccogliere in maniera standardizzata e uniforme informazioni relative alla salute della popolazione o

*DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E
DELL'INNOVAZIONE*

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
Ufficio III-IV



Minister

o della

Salute

al ricorso ai servizi sanitari. Questi sistemi di raccolta dati sono nati come strumenti per la gestione economico-finanziaria dell'assistenza, ma, considerata la mole di dati di natura clinica in essi contenuta, la relativa fruibilità a bassi costi, il progressivo miglioramento della qualità dei dati raccolti, in molti Paesi del mondo vengono sempre più spesso utilizzati anche a scopi epidemiologici e valutativi. In Italia il sistema informativo maggiormente sviluppato e consolidato a livello nazionale è il Sistema informativo ospedaliero (SIO), che è presente in tutte le Regioni perché su di esso si basa il sistema di remunerazione tariffario delle prestazioni ospedaliere (DRG). All'interno del SIO la Scheda di Dimissione Ospedaliera (SDO) rappresenta lo strumento di raccolta delle informazioni relative a ogni paziente dimesso dagli istituti di ricovero pubblici e privati in tutto il territorio nazionale.

Nel caso di studi che prevedono una raccolta dati attiva da parte dei professionisti coinvolti, i SIS vengono utilizzati per effettuare il follow-up a medio e lungo termine della coorte arruolata.

Il presente studio, basato sulla raccolta attiva di informazioni da parte dei clinici afferenti alle strutture partecipanti, prevede il linkage tra il DB clinico, composto dall'unione dei due DB relativi agli studi OBSERVANT I e OBSERVANT II, ed il DB amministrativo utilizzato nell'ambito del Programma Nazionale Esiti (PNE) costituito dalle Schede di Dimissione Ospedaliera anonimizzate, arricchite con l'informazione sullo stato in vita dei pazienti ricavata dall'Anagrafe Tributaria.

Le procedure di record linkage utilizzate sono di tipo non deterministico, basate su una serie di procedure di linkage che sfruttano diverse combinazioni di chiavi di linkage applicate a cascata. La strategia adottata si basa su vari passaggi; in ogni step successivo viene utilizzata una combinazione di chiavi di linkage specifica.

Vengono considerate eleggibili ad essere utilizzate come chiavi di linkage le variabili presenti in entrambi i database (SDO e Observant II) e considerate affidabili sia in termini di completezza che di qualità del dato.

Le variabili selezionate sono state le seguenti:

- struttura di ricovero
- età del paziente

DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E
DELL'INNOVAZIONE

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
Ufficio III-IV



Minister

o della

Salute

sexo del paziente
data del ricovero
data in cui è stata effettuata la procedura
data di dimissione
codice nosologico

Una volta linkato il DB clinico con il DB amministrativo, viene effettuato il record linkage interno al SIO attraverso il codice individuale anonimizzato e 'non parlante' del paziente, che consente di seguire la sua storia clinica e, quindi, di verificare il follow-up della coorte arruolata. Gli end point previsti da protocollo sono: mortalità per tutte le cause, principali eventi avversi cardiaci e cerebrovascolari (MACCE - infarto, ictus, by-pass aortocoronarico o angioplastica coronarica), re-ospedalizzazioni a breve, medio e lungo termine. L'informazione sullo stato in vita di ciascun paziente che abbia avuto accesso ad uno qualsiasi degli istituti ospedalieri del SSN, e l'eventuale data di decesso è presente sul DB amministrativo utilizzato nell'ambito del PNE, mentre l'occorrenza di re-ospedalizzazioni per qualsiasi causa e di eventi cerebro-cardiovascolari maggiori viene determinata attraverso l'analisi delle SDO relative ai ricoveri successivi al ricovero nel quale viene effettuata la procedura in esame.

D. Risultati ottenuti complessivi e delle singole unità operative:

D.1 Risultati Complessivi

ELENCO PRODOTTI

Nell'arco dei primi 18 mesi di svolgimento del progetto:

- sono stati finalizzati il protocollo di studio definitivo e tutti i protocolli di analisi

**DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E
DELL'INNOVAZIONE**

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
Ufficio III-IV



Minister

o della

Salute

relativi ai 3 obiettivi previsti (U.O. 1, 2 e 3);

- è stato effettuato l'aggiornamento della revisione della letteratura scientifica (U.O. 1 e 2);
- è stata portata a conclusione la raccolta di dati su device di nuova generazione ed è stato completato il follow up a lungo termine dei dati precedentemente raccolti (U.O. 3);
- sono stati acquisiti i database amministrativi richiesti e sono state effettuate analisi di coerenza e completezza dei database sia clinici sia amministrativi (U.O. 3);
- è stato messo a punto il protocollo operativo per il record linkage tra le diverse fonti ed è stato predisposto il database definitivo da utilizzare nel progetto (U.O. 3).

Inoltre sono stati finalizzati i seguenti prodotti:

PRESENTAZIONI A CONVEGNI

- F. Seccareccia. I DATI DI ATTIVITA' DELLA CARDIOLOGIA INTERVENTISTICA ITALIANA – Lo Studio OBSERVANT II. Evento: ThinkHeart with GISE. Roma, 3-4 maggio 2019.
- F. Seccareccia. Digital transformation and patient pathway in cardiology. Real world data evidence – Lo Studio OBSERVANT II. Evento: 40° Congresso GISE. Milano, 15-18 ottobre 2019.

PUBBLICAZIONI

- Fulvia Seccareccia, Giuseppe Tarantini, Francesco Bedogni, Sergio Berti, Gennaro Santoro, Corrado Tamburino, Gian Paolo Ussia, Marco Barbanti, Massimo Baiocchi, Marco Ranucci, Paola D'Errigo, Stefano Rosato, Giuseppe Musumeci, per il Gruppo di Lavoro OBSERVANT II. "OBSERVANT II: studio osservazionale per la valutazione di efficacia delle procedure transcateretere con dispositivi di nuova generazione nel trattamento della stenosi aortica sintomatica severa. Protocollo di

DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E
DELL'INNOVAZIONE

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
Ufficio III-IV



Minister

o della

Salute

studio". G Ital Cardiol 2017;18(6 Suppl 1):14S-26S

- Fulvia Seccareccia, Paola D'Errigo, Giuseppe Tarantini, Marco Barbanti, Corrado Tamburino, Giuseppe Musumeci, Francesco Bedogni, Sergio Berti, Stefano Rosato, Gennaro Santoro, Gian Paolo Ussia, Massimo Baiocchi, Marco Ranucci, Maria Chiara Corti, Gabriella Badoni, per il Gruppo di Lavoro OBSERVANT II. "Primi risultati dello studio OBSERVANT II: caratteristiche cliniche dei pazienti con stenosi aortica sottoposti a procedure transcateretere con dispositivi di nuova generazione". G Ital Cardiol 2020;21(6):469-477
- Marco Barbanti, Corrado Tamburino, Paola D'Errigo, Fausto Biancari, Marco Ranucci, Stefano Rosato, Gennaro Santoro, Danilo Fusco, and Fulvia Seccareccia for the OBSERVANT Research Group. "5-year Outcomes of Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Replacement or Surgical Aortic Valve Replacement in a Real-World Population: Final Results from the OBSERVANT Study". Circ Cardio Intervent. 2019 Jul;12(7):e007825.
- Fausto Biancari, Stefano Rosato, Giuliano Costa, Marco Barbanti, Paola D'Errigo, Corrado Tamburino, Francesco Cerza, Aldo Rosano, Fulvia Seccareccia, for the OBSERVANT Research Group. "A Novel, Comprehensive Tool for Predicting 30-day Mortality after Surgical Aortic Valve Replacement". European Journal of Cardio Thoracic Surgery, in press

Le tre U.O. hanno parimenti partecipato, ciascuna compatibilmente alle proprie competenze, alla produzione scientifica sopra descritta.

D.2 Risultati Singole UO:

U.O. 1

I membri dell'U.O. 1 coinvolti nel progetto hanno svolto attività di coordinamento attraverso l'organizzazione di incontri tra gli investigatori, finalizzati alla stesura di protocolli, analisi dei dati e scrittura di articoli scientifici.

Inoltre, hanno partecipato attivamente alla stesura del protocollo di studio definitivo e di



Minister

o della

Salute

tutti i protocolli di analisi relativi ai 3 obiettivi previsti e hanno avuto la responsabilità di effettuare una accurata revisione della letteratura, della quale si riporta di seguito una sintesi.

Revisione della letteratura

La crescente esperienza degli operatori e il miglioramento dei sistemi valvolari transcateretere hanno portato a una tendenza generale ad estendere l'uso della TAVI nei pazienti a rischio chirurgico intermedio e basso. Tale espansione dell'uso di TAVI in questo gruppo di pazienti è stata convalidata da recenti studi clinici che hanno paragonato la TAVI e la sostituzione valvolare chirurgica. Tra questi meritano particolare attenzione i trial PARTNER (Placement of Aortic Transcatheter Valves) 2 e 3, SURTAVI (Surgical Replacement and Transcatheter Aortic Valve Implantation), l'EVOLUT Low Risk, e il NOTION (Nordic Aortic Valve Intervention).

Pazienti a rischio intermedio

Lo studio PARTNER 2 è uno studio clinico prospettico, multicentrico, randomizzato in cui la TAVI con sistema valvolare SAPIEN XT (Edwards Lifesciences) è stata confrontata con la chirurgia convenzionale in pazienti con stenosi aortica sintomatica severa a rischio intermedio (1). L'end-point primario era un composto non gerarchico di morte per qualsiasi causa o ictus disabilitante a 2 anni. Sono stati arruolati 2032 pazienti a rischio intermedio con stenosi aortica severa. Sulla base dei risultati clinici e di imaging, i pazienti sono stati divisi in due diverse coorti, in base alla via di accesso (TF o transtoracica) e sono stati quindi assegnati in modo casuale (in un rapporto 1: 1) a sottoporsi a TAVI o sostituzione chirurgica della valvola aortica.

Il tasso di morte per qualsiasi causa o ictus disabilitante a 2 anni era simile nel gruppo TAVI e nel gruppo chirurgico ($P = 0,001$ per non inferiorità). A 2 anni, i tassi di eventi di Kaplan-Meier erano del 19,3% nel gruppo TAVI e del 21,1% nel gruppo chirurgico (Hazard Ratio nel gruppo TAVI, 0,89; intervallo di confidenza al 95%, da 0,73 a 1,09; $P = 0,25$). Nella coorte con accesso TF, TAVI ha determinato un minor tasso di morte o ictus

DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E
DELL'INNOVAZIONEDirezione Generale della Ricerca Sanitaria e
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
Ufficio III-IV*Minister**o della**Salute*

disabilitante rispetto alla chirurgia (Hazard Ratio 0,79; intervallo di confidenza 95%, 0,62-1,00; P = 0,05), mentre nella coorte di accesso transtoracico i risultati erano simili in i due gruppi. Anche i risultati rispetto ai singoli componenti dell'endpoint primario, morte o ictus, sono stati simili nei due gruppi (morte: 16,7% nel gruppo TAVI vs 18,0% nel gruppo chirurgico; ictus disabilitante: 6,2% il gruppo TAVI vs 6,4% nel gruppo chirurgico) (Figura 1). Allo stesso modo, i risultati precedenti a 30 giorni e 1 anno non hanno mostrato differenze significative tra i gruppi TAVI e chirurgico. La TAVI ha prodotto un'area della valvola aortica più alta rispetto alla chirurgia e ha anche determinato tassi più bassi di insufficienza renale acuta, sanguinamento grave e fibrillazione atriale di nuova insorgenza; la chirurgia ha determinato un minor numero di complicanze vascolari maggiori e una minore frequenza di rigurgito aortico paravalvolare. In conclusione, lo studio PARTNER 2 ha evidenziato che nei pazienti a rischio intermedio con stenosi aortica sintomatica severa, la sostituzione chirurgica e transcateretere della valvola erano simili rispetto all'endpoint primario di morte o ictus disabilitante per un massimo di 2 anni e hanno determinato un grado simile di diminuzione dei sintomi cardiaci.

Lo studio SURTAVI (2) è uno studio clinico multinazionale, randomizzato, di non inferiorità progettato per confrontare la sicurezza e l'efficacia della TAVI, utilizzando bioprotesi autoespandibili e la chirurgia in pazienti con stenosi aortica severa sintomatica a rischio chirurgico intermedio. L'endpoint primario era un composito di morte per qualsiasi causa o ictus invalidante a 2 anni. Sono stati sottoposti a randomizzazione un totale di 1746 pazienti. Di questi pazienti, 1660 sono stati sottoposti a TAVI o intervento chirurgico. A 2 anni, l'incidenza stimata dell'endpoint primario era del 12,6% nel gruppo TAVI e del 14,0% nel gruppo chirurgico (Figura 2). La chirurgia era associata a tassi più elevati di insufficienza renale acuta, fibrillazione atriale e necessità di trasfusioni, mentre la TAVI presentava tassi più elevati di rigurgito aortico residuo, complicazioni vascolari maggiori e necessità di impianto di pacemaker. La TAVI ha determinato gradienti medi inferiori e un'area valvolare aortica più ampie rispetto alla chirurgia, ma un numero maggiore di pazienti ha mostrato un rigurgito paravalvolare residuo moderato o severo a 1 anno (5,3% nel gruppo TAVI vs 0,6% nel gruppo chirurgico). Il deterioramento strutturale della valvola a 2 anni non si è verificato in nessuno dei due gruppi. I sintomi cardiaci e la qualità della

*DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E
DELL'INNOVAZIONE*

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
Ufficio III-IV



Minister

o della

Salute

vita sono migliorati significativamente nei due gruppi rispetto al basale e il miglioramento è persistito per tutti i 2 anni del periodo di follow-up. In conclusione, lo studio SURTAVI ha dimostrato che TAVI è un'alternativa statisticamente non inferiore alla chirurgia rispetto alla morte per qualsiasi causa o ictus invalidante a 2 anni.

In conclusione, sebbene un confronto tra due diversi studi clinici randomizzati comporti rischi intrinseci, sia lo studio PARTNER 2A che lo studio SURTAVI hanno raggiunto i loro endpoint di non inferiorità di morte per qualsiasi causa o ictus disabilitante nelle popolazioni a rischio intermedio.

Pazienti a basso rischio

Lo studio PARTNER 3 era uno studio multicentrico, randomizzato (3) in cui pazienti assegnati in modo casuale con stenosi aortica severa e basso rischio chirurgico di sottoporsi a TAVI transfemorale di una valvola pallone-espandibile di terza generazione o sostituzione chirurgica. L'endpoint primario era un composito di morte per qualsiasi causa, ictus o riospedalizzazione a 1 anno dopo la procedura. Sono stati arruolati un totale di 1000 pazienti in 71 siti e sono stati sottoposti a randomizzazione; 503 sono stati assegnati a TAVI e 497 sono stati assegnati alla chirurgia. Questi pazienti erano più giovani (età media, 73 anni), più uomini (69,3%) e avevano punteggi STS-PROM più bassi (punteggio medio, 1,9%) e meno comorbidità rispetto ai pazienti arruolati in precedenti studi randomizzati di TAVI. Sono stati recentemente pubblicati risultati che dimostrano che la TAVI transfemorale con protesi SAPIEN 3 era superiore alla chirurgia per quanto riguarda l'endpoint composito primario di morte per qualsiasi causa, ictus o riospedalizzazione a 1 anno dopo la procedura (Figura 3). Inoltre, la TAVI è stata associata a un tempo di ospedalizzazione significativamente più breve, a un tasso inferiore di fibrillazione atriale di nuova insorgenza a 30 giorni, a un rischio inferiore di uno scarso risultato del trattamento (morte o basso punteggio KCCQ) a 30 giorni rispetto ad intervento chirurgico. La limitazione più importante dello studio PARTNER è che questi risultati riflettono solo 1 anno dopo la procedura e non affrontano il problema del deterioramento strutturale della valvola a lungo termine.

Lo studio EVOLUT LOW RISK (4) è uno studio randomizzato di non inferiorità in cui TAVI,

DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E
DELL'INNOVAZIONEDirezione Generale della Ricerca Sanitaria e
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
Ufficio III-IV*Minister**o della**Salute*

con una bioprotesi sopra-anulare autoespandibile, è stata confrontata con la sostituzione chirurgica della valvola aortica in pazienti a basso rischio chirurgico con stenosi aortica grave. L'endpoint primario di sicurezza ed efficacia era un composto di morte per qualsiasi causa o ictus disabilitante a 24 mesi dopo la procedura. Sono stati randomizzati un totale di 1468 pazienti a TAVI (734) o intervento chirurgico (734). L'età media dei pazienti era di 74 anni, tutti i pazienti erano a basso rischio chirurgico e il 34,9% erano donne. I risultati hanno mostrato che tra i pazienti ritenuti a basso rischio di morte per intervento chirurgico, la TAVI con una bioprotesi sopra-anulare autoespandibile non era inferiore alla chirurgia rispetto al rischio di ictus invalidante o morte a 24 mesi dopo la procedura (Figura 4). Inoltre, è stato associato a una minore incidenza di fibrillazione atriale, insufficienza renale acuta, eventi emorragici e ictus disabilitante rispetto alla chirurgia, ma con una maggiore incidenza di utilizzo di pacemaker permanenti e rigurgito aortico. Sia la chirurgia che la TAVI hanno portato a un miglioramento funzionale a 12 mesi, ma il gruppo TAVI ha avuto un recupero migliore a 30 giorni, come indicato dal punteggio KCCQ.

Nello studio NOTION (5), i pazienti all-comer con stenosi aortica severa e minor rischio chirurgico di mortalità sono stati randomizzati 1: 1 a TAVI (139) o intervento chirurgico (135). Lo scopo di questo studio era confrontare la durata delle valvole aortiche transcateretere e chirurgiche utilizzando criteri standardizzati. A 6 anni, i tassi di morte secondo Kaplan-Meier per qualsiasi causa erano simili per i pazienti TAVI (42,5%) e chirurgici (37,7%) (log-rank $p = 0,58$). Non c'erano differenze significative tra pazienti chirurgici e TAVI per disfunzione bioprotetica, mentre c'era un deterioramento della valvola strutturale significativo più moderato / grave per il gruppo chirurgico rispetto al gruppo TAVI (24,0% vs 4,8%; $p < 0,001$) (Figura 5).

Bibliografia

1. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. N Engl J Med [Internet]. 2016;374:1609–20. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1514616>
2. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, et al. Surgical or Transcatheter Aortic-

**DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E
DELL'INNOVAZIONE**

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
Ufficio III-IV



Minister

o della

Salute

Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. N Engl J Med [Internet]. 2017;376:1321–31. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1700456>

3. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. N Engl J Med [Internet]. 2019;380:1695–705. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30883058>

4. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. N Engl J Med. 2019;380:1706–15.

5. Søndergaard L, Ihlemann N, Capodanno D, et al. Durability of transcatheter and surgical bioprosthetic aortic valves in patients at lower surgical risk. J Am Coll Cardiol. 2019;73:546–53.

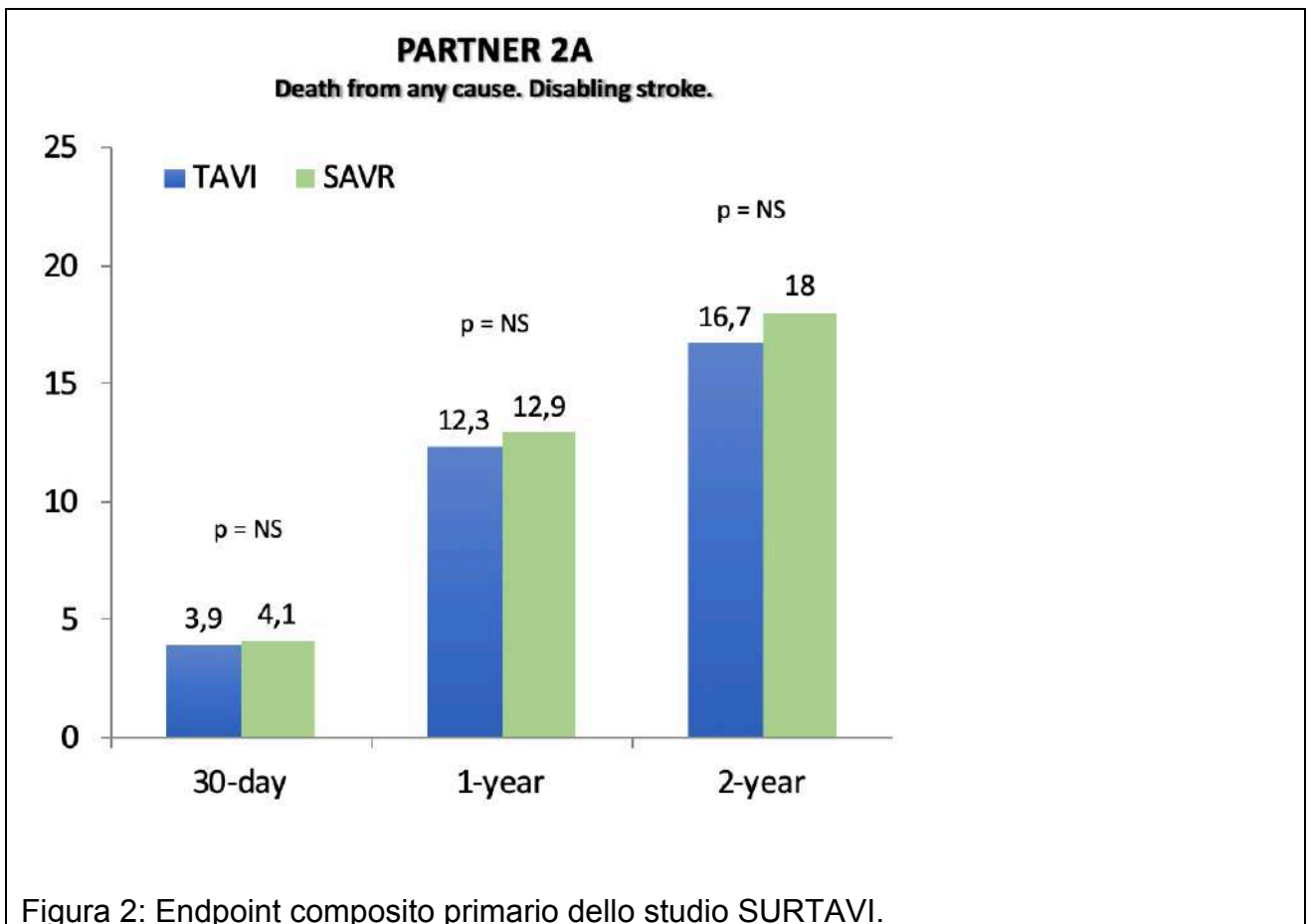
Figura 1: Endpoint primario dello studio PARTNER 2.



Minister

o della

Salute

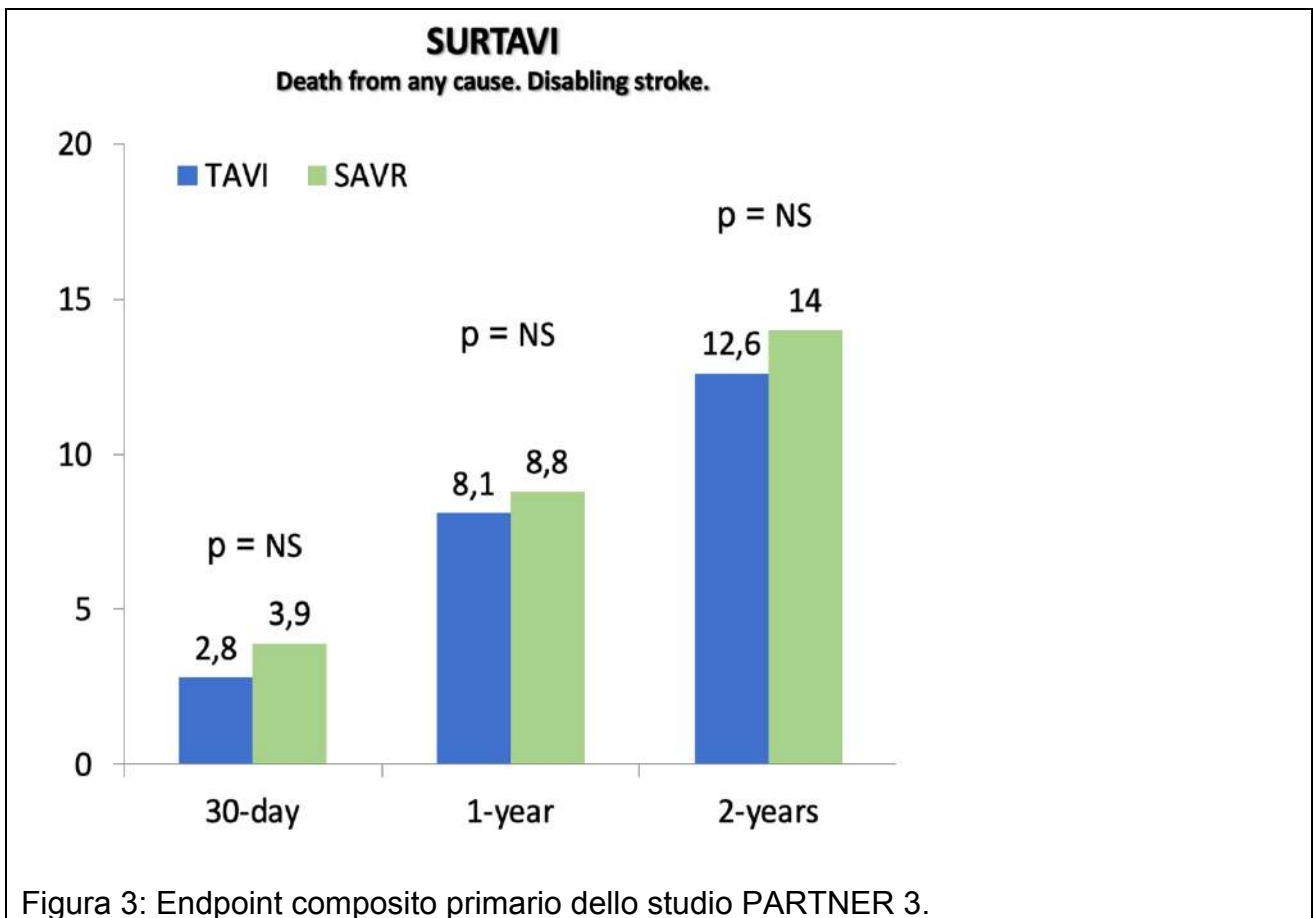




Minister

o della

Salute



DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E
DELL'INNOVAZIONE

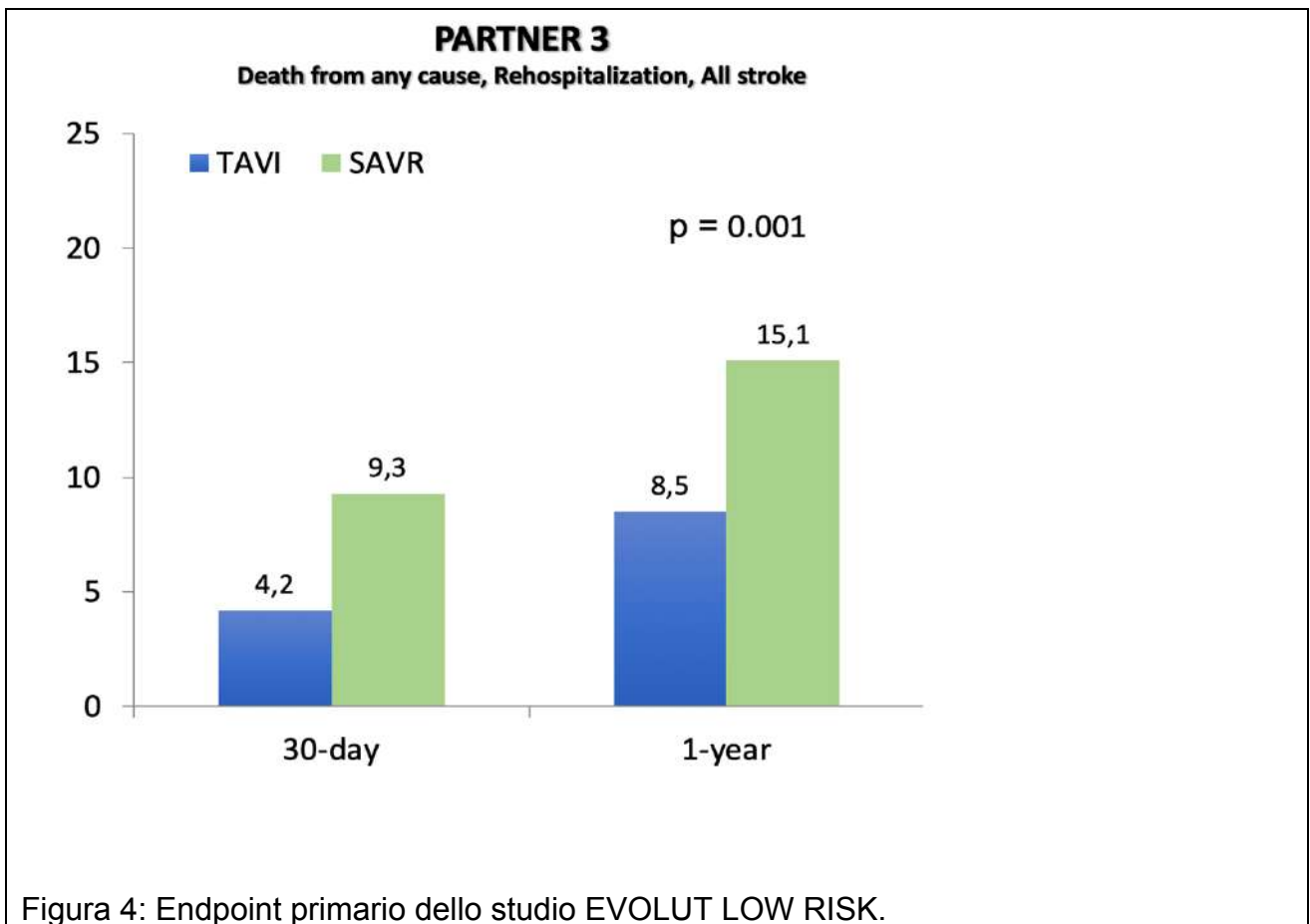
Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
Ufficio III-IV



Minister

o della

Salute

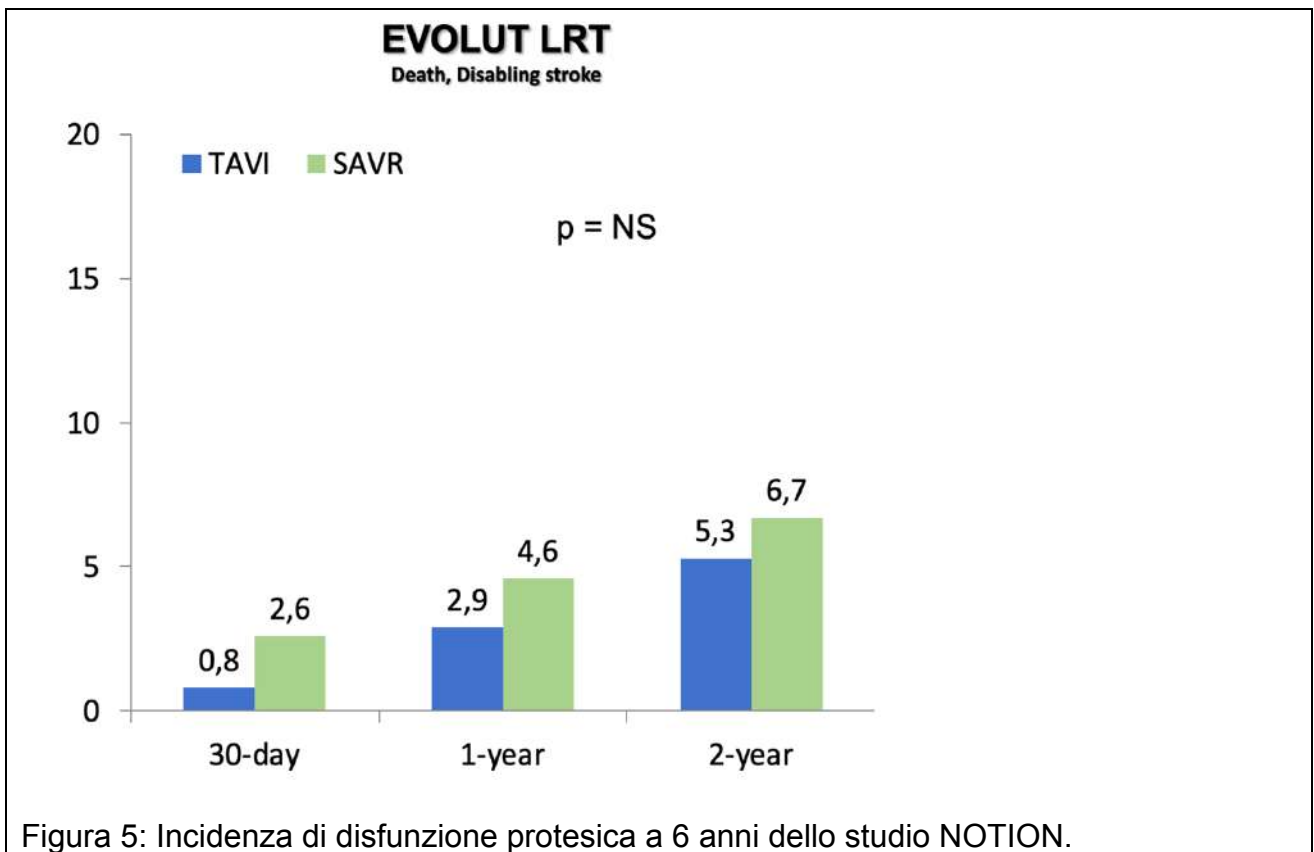




Minister

o della

Salute



DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E
DELL'INNOVAZIONE

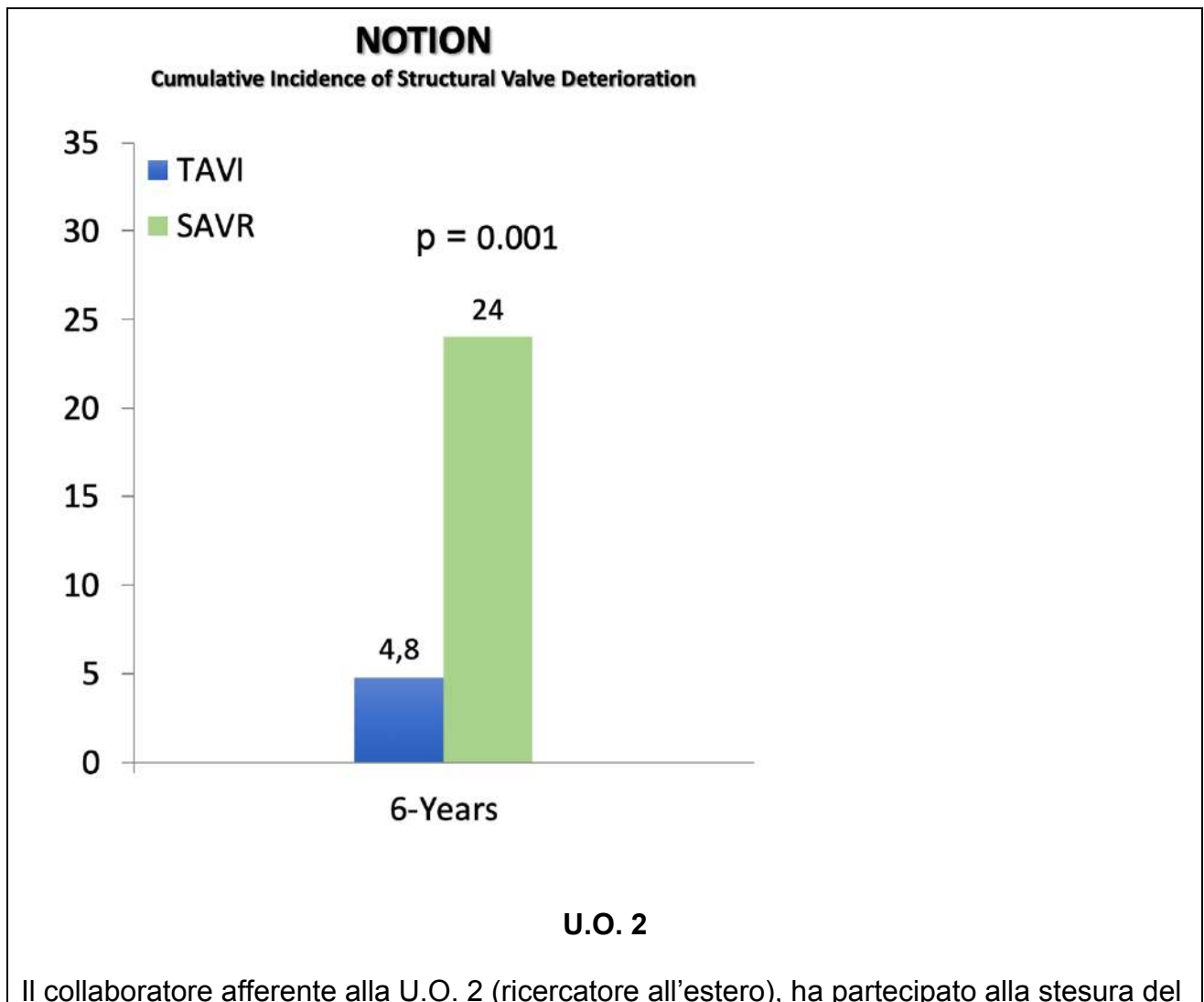
Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
Ufficio III-IV



Minister

o della

Salute



DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E
DELL'INNOVAZIONE

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
Ufficio III-IV



Minister

o della

Salute

protocollo di studio definitivo, ha collaborato alla revisione della letteratura ed ha partecipato alla produzione dei lavori scientifici prodotti. In particolare il Dott. Biancari ha svolto attività di coordinamento, disegno e conduzione delle attività scientifiche finalizzate all'ottenimento dell'obiettivo 3. Quindi nella creazione di un nuovo metodo di stratificazione del rischio nei pazienti con stenosi aortica sottoposti a TAVI e sostituzione valvolare aortica chirurgica.

Lo score chirurgico (vedi articolo Biancari et al. riportato nei prodotti) è stato già realizzato e i risultati sono i seguenti:

A 30 giorni, 90 (2,54%) e 35 (2,97%) pazienti sono morti rispettivamente nella popolazione di derivazione e validazione. L'età, la broncopneumopatia cronica ostruttiva, la rivascolarizzazione coronarica concomitante, la fragilità stratificata secondo la Geriatric Status Scale, la procedura urgente e la velocità di filtrazione glomerulare stimata erano predittori indipendenti di mortalità a 30 giorni. L'OBSERVANT AVR score stimato ha mostrato una discriminazione [area sotto la curva (AUC) 0,76 vs 0,70, $p < 0,01$] e calibrazione [Hosmer-Lemeshow (H-L) $p = 0,85$ vs $p = 0,13$] più elevate rispetto a l'EuroSCORE II. Le prestazioni più elevate del punteggio OBSERVANT AVR sono state confermate dalle analisi della curva di decisione, dell'indice di riclassificazione netto (NRI, 0,46, $p = 0,01$) e del miglioramento della discriminazione integrata (IDI, 0,02, $p < 0,01$). La mortalità a cinque anni è aumentata in modo significativo all'aumentare dei decili del punteggio OBS AVR ($p < 0,0001$).

U.O. 3

I membri dell'U.O. 3 hanno collaborato alla stesura del protocollo di studio definitivo e di tutti i protocolli di analisi dati per i 3 obiettivi previsti dal progetto; hanno avuto la responsabilità del completamento della raccolta di dati su device di nuova generazione e del follow up a lungo termine dei dati precedentemente raccolti; hanno provveduto all'acquisizione e all'analisi di qualità dei DB amministrativi necessari e alla predisposizione delle procedure per il record linkage e si sono occupati della creazione e mantenimento del sito web dedicato al progetto. Inoltre, l'U.O. 3 ha collaborato con i suoi



Minister

o della

Salute

ricercatori alla produzione dei lavori scientifici prodotti.

Si riporta di seguito la descrizione delle attività svolte per la creazione e mantenimento del sito web dedicato al progetto e i report relativi ai risultati delle procedure di record linkage e all'analisi di qualità dei database acquisiti.

Creazione e aggiornamento sito web

Il progetto prevede la realizzazione di un sito web dedicato alle attività progettuali. Il sito è accessibile all'indirizzo <https://www.outcomeresearch.it/OBSERVANT2/> e viene periodicamente aggiornato. Il sistema, che supporta tutti i browser di uso comune, è stato adattato per funzionare su qualsiasi dispositivo (anche smartphone e tablet).

Il sito contiene informazioni generali come la presentazione del progetto, la composizione del Gruppo di Lavoro, una serie di documenti (protocollo, lista delle variabili raccolte, ecc...), link utili, pubblicazioni prodotte (costantemente aggiornate) e i contatti dei referenti dello studio.

Attualmente è in fase di elaborazione un calcolatore del rischio operatorio basato su un nuovo metodo di stratificazione del rischio per la predizione della mortalità a 30 gg dalla procedura. Il nuovo score di rischio includerà fattori che non sono mai stati considerati negli score attualmente disponibili e che sono specifici per la popolazione di pazienti con stenosi valvolare aortica. Sulla base dello score di rischio elaborato verrà messo a disposizione sul sito web un calcolatore del rischio che avrà lo scopo di aiutare i clinici ad indirizzare i pazienti alla procedura interventistica più adatta alle proprie caratteristiche cliniche.

Report – Risultati delle procedure di record linkage

Il link del database Observant II con l'archivio delle SDO è avvenuto attraverso l'applicazione di una successione di passaggi che hanno portato al link del numero di pazienti di seguito indicato.

Step 1 - Chiave di linkage = Struttura di ricovero + codice progressivo del ricovero.

Sono stati linkati 2949 record di Observant2 con una SDO. In particolare:

- per 2121 record, oltre al codice progressivo del ricovero e alla struttura di ricovero,



Minister

o della

Salute

coincideva ogni altra variabile riprodotta nel database clinico e desumibile da SDO (sesso del paziente, età del paziente, data del ricovero, data della procedura e data di dimissione)

- per 233 record, oltre al codice progressivo del ricovero e alla struttura di ricovero, coincideva ogni altra variabile riprodotta nel database clinico e desumibile da SDO ad eccezione della data di intervento (si fa presente che sulle SDO a nostra disposizione è disponibile la data per la sola procedura principale)

- per 138 record, oltre al codice progressivo del ricovero e alla struttura di ricovero, coincideva ogni altra variabile riprodotta nel database clinico e desumibile da SDO ad eccezione della data di dimissione

- per 134 record, oltre al codice progressivo del ricovero e alla struttura di ricovero, coincideva ogni altra variabile riprodotta nel database clinico e desumibile da SDO ad eccezione della data di ricovero

- per 37 record, oltre al codice progressivo del ricovero e alla struttura di ricovero, coincideva ogni altra variabile riprodotta nel database clinico e desumibile da SDO ad eccezione del sesso del paziente

- per 286 record, oltre al codice progressivo del ricovero e alla struttura di ricovero, almeno due variabili riprodotte nel database clinico e desumibili da SDO (sesso del paziente, età del paziente, data del ricovero, data della procedura e data di dimissione) non coincidevano. Per questi record si è proceduto ad un controllo manuale ad uno ad uno dei record linkati, considerando accettabili solo quelli plausibili al di là di ogni ragionevole dubbio (141 su 286).

(Numero di record linkati = 2804)

Step 2 - Chiave di linkage = Struttura di ricovero + sesso del paziente + età del paziente + data del ricovero + data della procedura + data di dimissione.

(Numero di record linkati = 118)

Step 3 - Chiave di linkage = Struttura di ricovero + sesso del paziente + età del paziente + data della procedura.

Questo step prevede una successiva verifica uno ad uno dei record linkati, considerando accettabili solo quelli plausibili al di là di ogni ragionevole dubbio.



Minister

o della

Salute

(Numero di record linkati = 34)

Alla fine della procedura descritta, 2956 record del database OBSERVANT-II (pari al 98.90% dell'intero database), sono risultati linkati alla corrispondente SDO.

Report - Acquisizione database e analisi di qualità

Lo studio PE-2016-02364619 – “Comparative effectiveness and costs analysis of AVR and TAVI procedures for severe symptomatic aortic stenosis treatment in the era of new generation devices” utilizza come fonti di dati clinici quelli raccolti nell'ambito degli studi OBSERVANT e OBSERVANT II per saggiare le due ipotesi che per follow-up a lungo termine le TAVI con protesi di prima generazione non confermino la loro “non inferiorità” nei confronti dell'AVR e che, di contro, l'uso di protesi TAVI di nuova generazione porti a riaffermare l'ipotesi di “non inferiorità” per esiti sia a breve, sia a medio e lungo termine. Nell'arco dei primi 18 mesi di svolgimento dello studio è stato effettuato il FU a lungo termine (5 anni) dello studio OBSERVANT ed è stata completata la raccolta dati sui device di nuova generazione avvenuta nell'ambito dello studio OBSERVANT II. Tale attività era già, di fatto, spontaneamente iniziata al momento del lancio del progetto PE-2016-02364619, ma non tutte le strutture partecipanti avevano raggiunto i 12 mesi di raccolta consecutiva, pertanto la raccolta dati è proseguita al fine di garantire per tutte le strutture partecipanti un arruolamento continuo di pazienti di almeno un anno.

In questo stesso periodo è iniziato il FU della coorte arruolata nell'ambito di questa nuova fase di raccolta dati.

La coorte arruolata nello studio OBSERVANT II era costituita da 3075 pazienti affetti da stenosi valvolare aortica (AS), sottoposti a procedura di sostituzione valvolare aortica transcateretere (TAVI), in uno dei centri di emodinamica partecipanti allo studio.

Le variabili cliniche raccolte nell'ambito dello studio sono state suddivise in due gruppi: “essenziali” (Gruppo A) e “richieste” (Gruppo B). al Gruppo A appartengono tutte quelle variabili necessarie a “definire” la popolazione in studio, sia in termini di livello di rischio (variabili necessarie a definire la classe EUROSCORE I e II), sia in relazione a confronti con la popolazione sottoposta a AVR (frialty, torace ostile, aorta a porcellana, ecc...), sia

**DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E
DELL'INNOVAZIONE**

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
Ufficio III-IV



Minister

o della

Salute

relativamente alle procedure di linkage probabilistico con i database amministrativi (variabili anagrafiche, date di ricovero, intervento, ecc..), sia in termini di esiti (rigurgito aortico, infarto periprocedurale, ecc..). Le variabili del Gruppo B rappresentano ulteriori possibili fattori di rischio, variabili necessarie a identificare sottogruppi di popolazione potenzialmente interessanti da analizzare, ecc... Sulla base della completezza delle variabili appartenenti al Gruppo A (almeno l'80%) e del numero di mesi di raccolta dati (almeno 12 mesi) è stato valutato quali strutture potessero entrare a far parte del DB definitivo dello studio.

Una prima analisi di qualità del dato ha evidenziato la presenza di due strutture che non raggiungevano i criteri di qualità e completezza per poter essere inseriti nel DB definitivo e sono state, pertanto escluse dall'analisi (per un totale di 74 record). (Tab. 1)

Tabella 1. Adesione delle strutture partecipanti ai criteri di inclusione nel DB analitico.

DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E
DELL'INNOVAZIONE

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
Ufficio III-IV



Minister

o della

Salute

Centro	Mesi di raccolta dati	N. procedure	% completezza variabili Gruppo A
010003	15	129	100%
010005	9	42	88%
010007	21	61	100%
030002	22	392	100%
030003	7	16	94%
030004	21	60	93%
030006	12	41	100%
030009	21	186	99%
030011	16	57	96%
030013	15	36	100%
030014	22	167	100%
030020	7	15	20%
030022	17	62	100%
030023	15	34	91%
050006	19	172	100%
080001	22	86	100%
080005	20	111	100%
090003	17	199	86%
090004	21	144	100%
090006	12	70	100%
120002	17	22	100%
120006	18	112	87%
120007	21	84	88%
150002	9	55	100%
150004	20	70	100%
150009	20	83	82%
160002	0	0	0%
160005	0	3	100%
160007	17	51	100%
180001	12	59	66%
190001	22	337	94%
190003	13	119	96%
TOTALE raccolti	3075	141	5%
TOTALE esclusi i due centri da eliminare	3001	109	4%

DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E
DELL'INNOVAZIONEDirezione Generale della Ricerca Sanitaria e
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
Ufficio III-IV

Minister

o della

Salute

Dei 3001 record appartenenti alle strutture incluse nel DB analitico, per ulteriori 12 record era stata completata solo la scheda raccolta dati riguardante la sezione anagrafica, pertanto, non essendo questi record utili ai fini dello studio, sono stati esclusi dall'analisi. Il DB analitico definitivo risulta quindi composto da 2989 record distribuiti in 28 centri di emodinamica.

Su questi dati sono stati eseguiti una serie di controlli di coerenza e completezza, riguardanti sia le variabili cliniche che quelle necessarie per l'effettuazione del follow-up, dei quali vengono riportati di seguito alcuni esempi.

Tabella 2. Incongruenze tra stato alla dimissione, modalità di dimissione e follow-up 30gg

centro	numeroscheda	e1_07	e2_02	decesso30	gg_degenza	incongruenza
120007	12	1	1	0	13	risulta dimesso deceduto entro 30gg, ma vivo al FU
010007	36	0	1	1	34	risulta dimesso vivo, ma con mod_dim=deceduto e deceduto al FU ma con degenza >30gg
030002	4	0	1	1	17	risulta dimesso vivo, ma con mod_dim=deceduto e deceduto al FU
030009	56	0	1	1	34	risulta dimesso vivo, ma con mod_dim=deceduto e deceduto al FU ma con degenza >30gg
030009	102	1	1	1	32	risulta deceduto al FU ma con degenza superiore a 30gg
030009	128	0	1	1	17	risulta dimesso vivo, ma con mod_dim=deceduto e deceduto al FU
090006	62	1	1	1	33	risulta deceduto al FU ma con degenza superiore a 30gg
120007	50	0	1	1	30	risulta dimesso vivo, ma con mod_dim=deceduto e deceduto al FU
150002	14	1	1	1	35	risulta deceduto al FU ma con degenza superiore a 30gg

Tabella 3. Esempi di record con errori nelle date

centro	numero scheda	data di ricovero
010007	28	01/06/1936
010007	58	05/03/1929
030002	176	07/10/1927
030002	243	29/01/1931
030002	314	20/07/1938
030013	21	14/05/1932
090004	54	18/05/1926
120002	7	19/07/1917
190001	44	01/02/1928

Tabella 4. Record che presentano una probabile inversione tra peso e altezza

**DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E
DELL'INNOVAZIONE**

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
Ufficio III-IV



Minister

o della

Salute

centro	numero scheda	altezza	peso
010007	27	90	174
030009	24	104	182
030009	79	87	160
080005	58	84	172
150009	68	90	160
190001	43	86	162

Per tutte le criticità riscontrate è stato avviato un processo di verifica con i centri partecipanti per apportare le necessarie correzioni.

Nelle tabelle 5, 6 e 7 è riportata un'analisi dei missing presenti in ciascuna variabile del DB suddivise nelle diverse sezioni tematiche previste (schede anagrafica e storia medica, schede stato clinico e procedura, schede esiti). Si può evidenziare come per tutte le variabili del Gruppo A (riportate in blu) vi sia una percentuale di missing estremamente bassa, sempre inferiore al 3%, con la sola eccezione della variabile "mortalità a 30gg" che, in ogni caso verrà completata attraverso l'informazione desumibile dai DB amministrativi.

Tabella 5. Schede anagrafica e storia medica

**DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E
DELL'INNOVAZIONE**

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
Ufficio III-IV



Minister

o della

Salute

Variable	Missing	Total	% Missing
genere	0	2,989	0
etnia	12	2,989	0.4
condizione abitativa	345	2,989	11.54
eta	1	2,989	0.03
endocardite	0	2,989	0
diabete	11	2,989	0.37
creatinina preoperatoria	3	2,989	0.1
dialisi	12	2,989	0.4
precedente IMA	4	2,989	0.13
COPD	4	2,989	0.13
ossigeno terapia	9	2,989	0.3
disfunzione neurologica	1	2,989	0.03
arteriopatia extracardiaca	25	2,989	0.84
prec. intervento aorta	13	2,989	0.43
aorta porcellana	60	2,989	2.01
torace ostile	83	2,989	2.78
frailty	1	2,989	0.03
pregressa TAVI	0	2,989	0
prec. interventi cardiaci	0	2,989	0
prec. PCI stadiata	6	2,989	0.2
altezza	14	2,989	0.47
peso	9	2,989	0.3
bmi	14	2,989	0.47
stato preop. critico	1	2,989	0.03
NYHA	25	2,989	0.84
iperten. polmonare	3	2,989	0.1
angina riposo	1	2,989	0.03
emoglobina	68	2,989	2.28
albuminemia	889	2,989	29.74
cirrosi	55	2,989	1.84
neoplasia	45	2,989	1.51

**DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E
DELL'INNOVAZIONE**

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
Ufficio III-IV



Minister

o della

Salute

Il Responsabile del Progetto
Prof. C. Tamburino

C. Tamburino