



**OBSERVANT**

**OB**servational **S**tudy of **E**ffectiveness of **AVR-TAVI**  
procedures for severe **A**ortic **st**enosis **T**reatment

**Studio osservazionale per la valutazione di appropriatezza,  
efficienza ed efficacia delle procedure AVR-TAVI nel trattamento  
della Stenosi Aortica Sintomatica Severa.**

**Protocollo di studio**

**A cura del gruppo di lavoro tecnico dello studio OBSERVANT  
Composizione del gruppo in appendice**

Lo Studio OBSERVANT è parzialmente finanziato nell'ambito dell'accordo di collaborazione tra il Ministero della Salute – Dipartimento dell'Innovazione – Direzione generale dei farmaci e dispositivi medici e Istituto Superiore di Sanità *Studio osservazionale per la valutazione di appropriatezza, efficienza ed efficacia delle procedure AVR-TAVI nel trattamento della Stenosi Aortica.*



**ITACTA**  
ITALIAN ASSOCIATION OF CARDIOTHORACIC  
ANESTHESIOLOGISTS



**OBSERVANT**

**OB**servational Study of Effectiveness of AVR-TAVI  
procedures for severe **Aortic steNosis Treatment**

## **Le indicazioni del progetto Mattoni del SSN e del programma PROGRESSI per la valutazione osservazionale degli esiti di interventi sanitari.**

La salute dei cittadini è l'obiettivo generale della programmazione sanitaria che rappresenta il processo attraverso cui salute, servizi e risorse vengono posti in relazione.

Uno dei compiti più difficili della programmazione sanitaria consiste nella raccolta delle informazioni utili per l'esercizio delle funzioni di governo e committenza; essa presuppone una conoscenza valida dello stato di salute delle persone e dei fattori che lo influenzano, associata ad una adeguata misurazione dei risultati dell'assistenza sanitaria.

Nell'ambito del Progetto "Mattoni SSN", il mattone "Misura dell'Outcome" ha prodotto un documento conclusivo del progetto, ripreso e fatto proprio nel programma PROGRESSI (PROGRamma ESiti per SIVEAS e LEA) nel quale sono contenute alcune importanti raccomandazioni per il SSN. In particolare viene enfatizzato il concetto che la valutazione osservazionale degli esiti dei trattamenti sanitari deve avere, tra le varie attività di valutazione e confronto, la funzione di:

- valutazione di efficacia operativa (effectiveness) delle tecnologie sanitarie introdotte nel SSN sulla base delle prove scientifiche di efficacia (efficacy) da studi randomizzati controllati;  
*I risultati di studi randomizzati controllati, e soprattutto quelli derivanti dalle loro revisioni sistematiche, dovrebbero essere lo strumento principale per le decisioni di introduzione nel servizio sanitario nazionale di nuovi trattamenti e nuove tecnologie sanitarie. Tuttavia, gli studi controllati che forniscono le prove scientifiche di efficacia di numerosi trattamenti sono stati talora condotti in condizioni operative ottimali o comunque diverse da quelle che accompagneranno la loro implementazione nella pratica corrente dei nostri servizi sanitari. In altre parole, non sempre i risultati degli studi randomizzati controllati e delle loro revisioni sono direttamente generalizzabili alla pratica dei servizi sanitari in specifici contesti organizzativi e/o di popolazione. Inoltre, anche quando i risultati degli studi sperimentali fossero direttamente generalizzabili alle caratteristiche organizzative dei nostri servizi, e pertanto ci si dovrebbe aspettare che l'efficacia pratica dei nuovi trattamenti studiati fosse paragonabile a quella osservata negli studi sperimentali, fattori di carattere organizzativo, strutturale, culturale, sociale possono modificare l'efficacia sperimentale attesa di nuovi trattamenti. Si tratta di situazioni molto frequenti che possono determinare una efficacia osservata di trattamenti sanitari nella pratica corrente dei servizi assai eterogenea rispetto a quella stimata negli studi sperimentali. Gli studi di valutazione di esito possono fornire importanti informazioni sul "reale" impatto dei trattamenti sanitari, nella pratica corrente dei servizi, sulla salute degli individui e della popolazione.*
- valutazione di efficacia di tecnologie sanitarie introdotte nel SSN in assenza di valide prove scientifiche sperimentali di efficacia (vedi art.1 comma 8 DL 229/99);  
*Queste applicazioni riguardano la valutazione dell'efficacia di trattamenti sanitari per i quali non sono disponibili o non sono possibili per motivi etici, organizzativi, sociali ed economici, studi sperimentali (RCT) di valutazione di efficacia. Soprattutto per i trattamenti non farmacologici, ed in particolare per le modalità organizzative di erogazione dei trattamenti sanitari, il rapido sviluppo delle tecnologie sanitarie di tipo preventivo, diagnostico, terapeutico, riabilitativo può rendere spesso non possibili valutazioni sperimentali di efficacia condotte secondo i rigorosi protocolli scientifici degli studi randomizzati controllati. In questi casi gli studi di esito forniscono uno strumento importante per valutare l'efficacia di nuovi trattamenti*



## OBSERVANT OBservational Study of Effectiveness of AVR-TAVI procedures for severe Aortic steNosis Treatment

*che possono essere introdotti tra le prestazioni e tra i servizi erogati dal SSN, anche nell'ambito dei processi di health technology assesment (HTA).*

Per questo motivo, il gruppo di lavoro del programma PROGRESSI ha ritenuto di stabilire gli opportuni contatti e collaborazioni con Istituzioni e Società Scientifiche per affrontare un tema attuale e dibattuto come la valutazione di appropriatezza ed efficacia delle procedure di sostituzione valvolare aortiva (AVR) e di impianto transcateretere di una bioprotesi valvolare (TAVI) nel trattamento della Stenosi Aortica Sintomatica Severa.

### Background

La stenosi valvolare aortica rappresenta un importante problema di salute pubblica per la sua prognosi infausta e per la sua alta prevalenza legata all'invecchiamento della popolazione.

La stenosi aortica sintomatica severa (SASS) colpisce oltre il 40% dei pazienti valvolari anziani e se non trattata porta inevitabilmente ad uno stato di completa disabilità e ad una sensibile riduzione della sopravvivenza<sup>1</sup>.

Tutti i registri internazionali sulle attività cardiocirurgiche riportano negli ultimi dieci anni un considerevole incremento delle procedure di sostituzione valvolare aortica (AVR) congiuntamente all'aumento dell'età media dei pazienti cardiocirurgici. Sebbene siano ben noti, i criteri d'indicazione alla sostituzione valvolare nella popolazione generale (ruotano essenzialmente intorno alla valutazione strumentale dell'entità della stenosi e alla sua espressione sintomatologica) risulta estremamente difficoltosa l'estrapolazione di tali criteri generali nei soggetti in età avanzata. Più incerte sono, infatti, le evidenze sulla sicurezza e l'efficacia della procedura in queste fasce di età. Il rischio chirurgico è funzione lineare dell'età e i benefici a medio e lungo termine della procedura possono essere attenuati se non annullati dalle comorbidità da cui questi soggetti sono frequentemente affetti<sup>2,3</sup>. Tali criticità del processo decisionale terapeutico sono esemplarmente evidenziate da un'indagine condotta dall'"European Society of Cardiology" in 92 centri di 25 paesi europei. Lo studio dimostra che in soggetti anziani che soddisfano i criteri generali d'indicazione all'intervento, questo non viene eseguito nel 33% dei casi<sup>4</sup>. Altri studi statunitensi hanno portato ad analoghi risultati dimostrando sostanzialmente un sottotrattamento dei soggetti anziani rispetto ai criteri generali d'indicazione alla sostituzione valvolare.

L'intervento di sostituzione valvolare aortica (AVR), pur rappresentando il trattamento di elezione, nei pazienti in età più avanzata e con gravi comorbidità è spesso gravata da un elevato rischio operatorio. Da qualche anno, per questo tipo di pazienti, è disponibile un nuovo approccio terapeutico: l'impianto percutaneo o transapicale di una bioprotesi valvolare (TAVI).

Esistono attualmente due dispositivi con certificazione CE all'impiego clinico nell'Unione Europea: l'"Edwards Sapien Valve" (via femorale o transapicale) e la "CoreValve Revalving System" (via femorale o succlavia). Dalla fine del 2007 queste valvole transcateretere vengono regolarmente impiantate anche in Italia.

La procedura TAVI è stata utilizzata originariamente in pazienti molto anziani e con un elevato numero di comorbidità. Per identificare quali pazienti fossero ad elevato o addirittura proibitivo rischio operatorio fino a questo momento sono stati utilizzati alcuni noti sistemi di stratificazione del rischio quali l' EuroSCORE logistico, il Parsonett score, l' STS-PROM score<sup>5-8</sup>. Purtroppo, molti pazienti anziani sono giudicati "inoperabili" sulla base di comorbidità quali "l'aorta a porcellana" o la "frailty", non ancora incluse in questi calcolatori.



## OBSERVANT OBservational Study of Effectiveness of AVR-TAVI procedures for severe Aortic steNosis Treatment

Le attuali indicazioni CE per l'utilizzo della TAVI riguardano pazienti ad alto rischio (log Euroscore > 20 e/o Society of Thoracic Surgeons (STS) score superiore a 10) o con controindicazioni all'intervento (idealmente pronunciate da 2 cardiocirurghi). Anche l'attesa di vita è un fattore importante sebbene non sussistano indicazioni precise di un'età soglia (generico >75aa). Recentemente, in Italia, la Federazione Italiana di Cardiologia e la Società Italiana di Chirurgia Cardiaca hanno elaborato un documento di consenso che mira a definire criteri precisi e condivisi di indicazione alla TAVI <sup>9</sup>.

Fino a questo momento, nei due anni trascorsi dall'introduzione in Italia di questa procedura (2007) è stato possibile osservare come questa pratica, inizialmente destinata ad uno specifico sottogruppo di pazienti ad alto rischio, si stia diffondendo in modo esponenziale, interessando progressivamente pazienti anche più giovani e con poche controindicazioni all'intervento chirurgico tradizionale. Nonostante questa rapida diffusione, non sono ancora disponibili in letteratura informazioni affidabili sull'efficacia a medio e lungo termine della TAVI nonché sull'effettivo profilo di costo-efficacia.

Come è noto, l'introduzione di una nuova tecnologia nella pratica clinica ha sul sistema un forte impatto strutturale, organizzativo ed economico. In particolare, aumenti di spesa legati ai costi dei nuovi dispositivi e agli investimenti richiesti da parte delle aziende sanitarie in nuove attrezzature, strutture e formazione del personale; profonda riorganizzazione interna delle strutture dovuta alla necessità che le TAVI siano eseguite da staff clinici multidisciplinari in sale operatorie chirurgiche o ibride.

Sebbene l'argomento AVR-TAVI susciti grande interesse a livello internazionale, la letteratura scientifica è ancora carente di risultati validi e affidabili e dispone soltanto di dati provenienti da alcuni registri tenuti dalle compagnie produttrici dei device e pochissimi studi post-market.

Ad oggi, la sicurezza e l'efficacia delle procedure TAVI sono state misurate confrontando gli esiti procedurali e a 30 gg con la mortalità predetta, calcolata con discutibili e obsoleti sistemi di stratificazione del rischio ma a) non esistono risultati da trials randomizzati controllati (RCTs) che abbiano confrontato l'efficacia delle TAVI percutanee o transapicali vs altre cure mediche palliative o vs l'AVR; b) non esistono studi che abbiano ottenuto informazioni affidabili sulla efficacia a medio e lungo termine della TAVI o sul suo profilo di costo/efficacia; c) non esistono studi che abbiano riportato i risultati della TAVI nei pazienti con aorta a porcellana o friality, due tra le più frequenti comorbidità nei pazienti anziani con SASS, non ancora inserite in alcun calcolatore del rischio chirurgico.

Il controllo di questo nuovo fenomeno da dati amministrativi correnti (Schede di Dimissione Ospedaliera - SDO) non è al momento proponibile poiché non esistono linee guida condivise per la codifica dei diversi tipi di intervento. I vari sistemi regionali danno indicazioni diverse e molte volte la scelta dei codici può essere diversa anche tra istituti della stessa regione. Inoltre, la mancanza di rilevazione di alcuni parametri clinici che aiutino realmente a descrivere la gravità dei pazienti sottoposti ai diversi tipi di procedura, ne preclude ulteriormente l'utilità d'uso.

Sia dal mondo cardiocirurgico sia da quello cardiologico vengono invocati RCT che definiscano al meglio le popolazioni eleggibili a AVR e a TAVI e gli effettivi risultati delle due procedure.

Gli studi osservazionali sono ormai riconosciuti nella letteratura scientifica come studi complementari e talvolta anche alternativi agli RCTs, dotati di strumenti e metodologie idonee per raggiungere risultati affidabili, e utili per valutare comparativamente l'efficacia di trattamenti o procedure nel contesto della pratica clinica.



## OBSERVANT OBservational Study of Effectiveness of AVR-TAVI procedures for severe Aortic steNosis Treatment

Il “New National Program for Comparative-Effectiveness Research (CER)” recentemente approvato negli USA stabilisce che, per ciascun selezionato quesito scientifico debba essere identificato il metodo di ricerca più appropriato a raggiungere l’evidenza scientifica.

Relativamente ai trattamenti non farmacologici, a causa delle condizioni organizzative nella fornitura di trattamenti sanitari, la rapidità con cui sviluppano le “health technologies” spesso ne impedisce la loro rigorosa valutazione di efficacia sperimentale attraverso RCT. In questi casi, gli studi osservazionali rappresentano una valida alternativa scientifica all’approccio sperimentale. La loro implementazione permette la valutazione comparativa di efficacia di approcci terapeutici standard vs nuovi trattamenti (o tecnologie) sanitari, introdotti nel SSN senza disponibilità di valide prove di efficacia. Inoltre questo tipo di studi, essendo osservazionali e non predefiniti, consentono di monitorare l’evoluzione delle nuove tecnologie e delle conseguenze legate alla loro introduzione nel sistema sanitario. A questo proposito, un documento pubblicato recentemente sul programma CER dichiara: “Taluni quesiti scientifici richiedono RCT perfetti, ....mentre studi di coorte ben disegnati possono rispondere ad alcune altre questioni con una certezza sufficiente per i decisori politici e possono essere più applicabili al mondo reale.”<sup>10</sup>.

In accordo con la Federazione Italiana di Cardiologia e con le società scientifiche SICCH (Società Italiana di Chirurgia Cardiaca) e SICI-GISE (Società Italiana di Cardiologia Invasiva), in collaborazione tra Agenas, Ministero della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Regioni e Agenzie Regionali e con il patrocinio dell’Italian Association of Cardiothoracic Anesthesia (ITACTA) è stata quindi proposta la realizzazione di uno studio osservazionale per la valutazione comparativa di efficacia dei trattamenti TAVI e AVR. Questo studio dovrebbe coinvolgere tutte le strutture sanitarie che, al momento in Italia, sono in grado di offrire le procedure in studio.

### **Obiettivo dello studio**

Questo studio parte dall’ipotesi che i tre trattamenti (AVR, TAVI e terapia medica) dovrebbero 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 ha inaspettatamente coinvolto non solo pazienti precedentemente eleggibili al solo trattamento medico, ma anche parte di pazienti SASS con caratteristiche tali da renderli trattabili chirurgicamente e quindi eleggibili a AVR.

Almeno per questo gruppo di pazienti non è ancora stata dimostrata l’efficacia a medio e lungo termine della TAVI rispetto a quella conosciuta e ormai consolidata dell’AVR. Questo studio descrive quindi il primo studio nazionale osservazionale sull’efficacia comparativa dei trattamenti TAVI, AVR e terapia medica nella popolazione di pazienti SASS.

### **Obiettivo primario**

La raccolta da parte dei cardiocirurghi e dei cardiologi interventisti di alcune informazioni cliniche e procedurali di pazienti SASS ricoverati in un ospedale Italiano nel quale possono essere offerte procedure AVR +/- TAVI permetterà di:

- Valutare gli outcome a breve, medio e lungo termine nei pazienti sottoposti a uno dei tre trattamenti in studio (AVR, TAVI, terapia medica), e, nella sottopopolazione di pazienti



## OBSERVANT OBservational Study of Effectiveness of AVR-TAVI procedures for severe Aortic steNosis Treatment

SASS con stessa probabilità di essere sottoposti a procedure AVR e TAVI, confrontare gli outcome a breve, medio e lungo termine corretti e stratificati per il rischio pre-operatorio individuale, in termini di sopravvivenza e di incidenza di eventi cardio e cerebrovascolari maggiori (MACCE);

- Verificare uso, appropriatezza, impatto economico e organizzativo delle procedure TAVI e AVR negli ospedali Italiani;
- Definire “criteri di indirizzo” per garantire la corretta selezione dei pazienti da destinare ad una delle due procedure in studio;
- Valutare gli esiti della TAVI in pazienti giudicati inoperabili per cause quali “aorta a porcellana” o “friality”;
- Costruire una nuova misura di stratificazione del rischio pre-intervento, utilizzabile anche su pazienti di età avanzata;
- Produrre linee-guida per la codifica delle procedure TAVI e un sistema di follow-up amministrativo da proporre ai SSR per controllare e gestire l’uso delle procedure AVR e TAVI.

### Obiettivo secondario

- Valutare l’impatto dei tre trattamenti in studio (AVR, TAVI, terapia medica) sulla qualità della vita e sullo stato affettivo e cognitivo dei pazienti SASS trattati;
- Relativamente ad un sottogruppo di pazienti SASS a “elevato rischio pre-operatorio”, stimare il guadagno effettivo nella prognosi per i pazienti sottoposti a TAVI vs prognosi per pazienti sottoposti ad approcci tradizionali (AVR, terapia media e valvuloplastica);
- Costruire un algoritmo che permetta di identificare correttamente i pazienti SASS e i loro parametri di qualità della vita nei database amministrativi.

### Disegno dello Studio

Lo studio OBSERVANT 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 AVR più o meno TAVI e che aderiscono allo studio viene avviata un’indagine prospettica che, per ogni paziente SASS sottoposto ad un intervento AVR o TAVI, e per coloro che non vengono giudicati trattabili con nessuna delle due procedure ma avviati al solo trattamento medico, 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.



## OBSERVANT OBservational Study of Effectiveness of AVR-TAVI procedures for severe Aortic steNosis Treatment

- b. La raccolta da parte dei centri stessi della mortalità a 30 gg dall'intervento.
- c. In un sottogruppo selezionato di centri, un'analisi specifica della qualità della vita a 12 mesi

Inoltre, in ciascun ospedale aderente all'iniziativa viene avviato uno studio trasversale per registrare le caratteristiche di ciascuna unità operativa e per monitorare le loro possibili modifiche nel tempo legate alla diffusione di nuove tecnologie. A tal proposito, all'inizio dello studio OBSERVANT e dopo 12 mesi verrà distribuito alle strutture partecipanti un questionario strutturato atto a descrivere le risorse umane disponibili, i corsi di formazione, le sale operatorie e le sale ibride presenti.

### **Metodi**

Lo studio osservazionale per il monitoraggio delle procedure AVR e TAVI da parte dei cardiocirurghi e 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. Esistono esempi di minimal data set già testati e standardizzati. Il dataset proposto in OBSERVANT s'ispira in larga parte al "UK Central Cardiac Audit Database" (<http://www.bcis.org.uk/resources/tavi>).

#### **Periodo dello Studio**

Lo studio inizia ufficialmente il 1° settembre 2010; ciascun centro avrà la possibilità di aderire allo studio non oltre il 31 dicembre 2010.

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 ciascuna struttura sanitaria arruolata, costituiscono la popolazione dello studio tutti i pazienti adulti ricoverati con una diagnosi di SASS sintomatica che richiedono un trattamento medico o chirurgico. 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 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, dove applicabile, 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.

Ai fini di una completa definizione della coorte SASS, per favorire e controllare l'identificazione dei pazienti con stenosi aortica severa sintomatica che transitano per le strutture sanitarie aderenti



## **OBSERVANT** **OB**servational Study of Effectiveness of AVR-TAVI procedures for severe **Aortic steNosis Treatment**

allo studio ma non vengono sottoposti a trattamenti AVR o TAVI verranno utilizzate in prima battuta le diagnosi di dimissione ospedaliera riportate nelle SDO durante il periodo di studio; successivamente, le diagnosi di SASS verranno validate e le variabili cliniche richieste dallo studio verranno ricostruite dalle relative cartelle cliniche.

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 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 in Appendice 2.

### **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 con SASS verrà impiantato un sistema per il controllo di qualità dei dati trasmessi, basato su due diversi approcci:

1. *Monitoraggio clinico.* Per ciascun centro partecipante allo studio verrà estratto casualmente un campione di schede cliniche dall'archivio elettronico. Osservatori indipendenti appartenenti a organismi scientifici specializzati nella gestione dei controlli di qualità nei clinical trial (Clinical Research Organization - CRO), seguendo specifiche SOP (Standardized Operating Procedures), visiteranno i centri e confronteranno il contenuto delle schede cliniche registrate con quanto riportato nelle cartelle cliniche originali. Questa procedura permetterà di valutare l'affidabilità e la completezza del database e assicurare un costante controllo di qualità delle informazioni raccolte.
2. *Valutazione della completezza.* La completezza nell'arruolamento verrà valutata in ciascun centro partecipante attraverso le SDO messe a disposizione dal sistema informativo ospedaliero e regionale. Per ciascun paziente con sospetta diagnosi di SASS (ICD-9-CM 424.1), ma non arruolato nello studio verrà analizzato il contenuto della relativa cartella clinica. Qualora le informazioni presenti confermino una diagnosi SASS, il paziente verrà incluso nel database e i parametri clinici e procedurali verranno estratti direttamente dalla sua cartella clinica. Questa procedura garantirà il controllo continuo della completezza della coorte.

### **End-point e Follow-up**

La mortalità a 30 gg dal trattamento rappresenta l'evento avverso primario. Per tutti i pazienti arruolati nello studio e sottoposti a trattamento medico o procedurale (AVR o TAVI) verrà controllato lo stato in vita a 30 giorni dall'intervento (end-point da scheda clinica) e ciascun centro



## **OBSERVANT** **OB**servational Study of Effectiveness of **AVR-TAVI** procedures for severe **Aortic steNosis** Treatment

cardiochirurgico e cardiologico partecipante allo studio sarà responsabile della raccolta e completezza di tale informazione.

L'endpoint secondario è rappresentato dalla mortalità a 12 e 24 mesi dall'intervento (AVR, TAVI o trattamento medico) e dall'incidenza di eventi cardio e cerebrovascolari maggiori (MACCE - major adverse cardiac and cerebrovascular events) intra-ospedalieri. Per questo obiettivo, verrà impiantato un sistema di follow-up amministrativo con record linkage tra il primo e l'ultimo ricovero del paziente, registrati nei file SDO regionali. Questo sistema, dove possibile, verrà integrato anche da un follow up di tipo anagrafico con record linkage tra SDO del paziente e registri regionali delle cause di morte.

### **Analisi statistiche**

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 con la stessa probabilità di essere sottoposto alle procedure TAVI o AVR su cui sarà possibile effettuare un confronto valido di efficacia dei trattamenti.

### **Centri partecipanti**

Il responsabile del centro cardiochirurgico o 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.

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:



## **OBSERVANT** **OB**servational Study of Effectiveness of **AVR-TAVI** procedures for severe **Aortic steNosis Treatment**

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 medici e procedurali per 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 regionali dei pazienti presenti nel registro clinico. Verranno inoltre avviate tutte le procedure e attività previste nel monitoraggio clinico per la valutazione della qualità e completezza delle informazioni cliniche trasmesse.

La terza fase vedrà il proseguimento delle attività di reclutamento di pazienti SASS e la raccolta di informazioni cliniche. Inoltre, avrà inizio la raccolta di dati di follow-up sia all'interno del sistema informativo ospedaliero (re-ricoveri) che, dove possibile, attraverso il linkage con i registri nominativi delle cause di morte. Il monitoraggio clinico diventerà operativo e 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.

### **Archivio dei dati**

L'archivio centralizzato dei dati sarà istituito presso il centro di coordinamento dello studio OBSERVANT, che ne sarà anche l'unico proprietario. Il Gruppo di lavoro tecnico sarà responsabile di detto archivio. Ogni centro (cardiochirurgico o 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 presso il Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute dell'ISS. Le analisi dei dati saranno utilizzate per la produzione degli output previsti dallo studio e per pubblicazioni scientifiche. Ciascun centro di cardiochirurgia e 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 tecnico valuterà le proposte autorizzando in caso di approvazione, la utilizzazione dell'archivio centralizzato, secondo modalità specifiche.

Sono previste analisi intermedie per le strutture con dati completi per lo specifico periodo di analisi.

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

### **Risultati finali attesi**

- Impianto di un sistema di follow-up amministrativo con identificazione di codici ICD-9-CM univoci per l'identificazione di eventi cardio e cerebrovascolari maggiori (MACCE) nel corso di ricoveri successivi alla procedura in esame
- Confronto tra gli esiti a breve e medio termine dei trattamenti considerati (AVR, TAVI e terapia medica) nei pazienti SASS, controllando per i fattori di selezione delle due procedure e per la gravità dei pazienti.



## OBSERVANT OBservational Study of Effectiveness of AVR-TAVI procedures for severe Aortic steNosis Treatment

- Definizione delle metodologie per il confronto tra gli esiti a lungo termine (24 mesi e oltre) e stime di sopravvivenza dei trattamenti considerati (AVR, TAVI e terapia medica) nei pazienti SASS, controllando per i fattori di selezione delle due procedure e per la gravità dei pazienti.
- Verifica di modalità di adozione, appropriatezza d'uso, impatto organizzativo ed economico delle procedure AVR e TAVI nei pazienti SASS
- Descrizione della casistica delle TAVI in termini di approccio e tipologia di device
- Studio degli esiti della TAVI in pazienti giudicati inoperabili per “aorta a porcellana” o “friality”;
- Costruzione di una nuova misura di stratificazione del rischio, adeguata alla popolazione italiana e utilizzabile anche su pazienti di età avanzata, basata sugli esiti effettivamente osservati a breve, medio e lungo termine e calibrata sull'attesa di vita dei singoli pazienti.
- Stesura di linee guida, condivise dai vari sistemi sanitari regionali, per una codifica univoca delle procedure AVR e TAVI che consenta un controllo del fenomeno di tipo amministrativo.
- Elaborazione di criteri di indirizzo per una corretta selezione dei pazienti SASS da inviare ad una delle due procedure in esame (AVR e TAVI).
- Descrizione dei pazienti SASS rifiutati per entrambe le procedure e confronto di esiti a breve, medio e lungo termine con le due procedure in studio controllando per i fattori di selezione e per la gravità dei pazienti.
- In un sottocampione, valutazione a 12 mesi del miglioramento della qualità della vita nei pazienti SASS sottoposti ai diversi tipi di trattamento

### **Publicazione dei Risultati**

Le proposte di pubblicazioni scientifiche saranno valutate dal gruppo di lavoro tecnico che fornirà un parere motivato su metodi, risultati e discussione. Tutti i centri partecipanti saranno coautori delle pubblicazioni scientifiche prodotte utilizzando l'intero archivio centralizzato.

### **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 o AVR e che accettano di partecipare allo studio OBSERVANT. Saranno invitate a partecipare e a presiedere il tavolo di lavoro tecnico dello studio OBSERVANT anche tutte le Regioni nelle quali risiedono tali strutture. La loro principale funzione sarà di supportare alcune specifiche attività dello studio quali facilitare i contatti e l'arruolamento degli ospedali selezionati, garantire la completezza nell'arruolamento della coorte di pazienti SASS, impiantare il sistema per il follow up amministrativo. Alla stesura della versione finale del protocollo OBSERVANT, le Regioni Piemonte, Lombardia, Friuli VG, Veneto, Emilia Romagna, Toscana, Lazio, Campania, Calabria, Puglia e Sicilia hanno già aderito all'iniziativa.

Nello studio OBSERVANT, 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 e nell'organizzazione di workshop; una UO da definire



**OBSERVANT**  
**OB**servational Study of **E**ffectiveness of **AVR-TAVI**  
procedures for severe **Aortic steNosis** **T**reatment

collaborerà direttamente e indipendentemente con il Centro di Coordinamento per impiantare e realizzare tutte le attività previste nelle procedure di Monitoraggio Clinico; la terza UO sarà responsabile delle attività informatiche e della gestione dei software per la raccolta dati.

Collaborazioni istituzionali sono state stabilite tra il Centro di Coordinamento (ISS) e il Ministero della Salute, AgeNaS, FIC (Federazione Italiana di Cardiologia), SICCH (Società Italiana di Chirurgia Cardiaca), SICI-GISE (Società Italiana di Cardiologia Invasiva), ITACTA (Italian Association of Cardiothoracic Anesthesia)



**OBSERVANT**

**OB**servational **S**tudy of **E**ffectiveness of **AVR-TAVI**  
procedures for severe **A**ortic **st**enosis **T**reatment

## **BIBLIOGRAFIA**

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.



**OBSERVANT**

**OB**servational **S**tudy of **E**ffectiveness of **AVR-TAVI**  
procedures for severe **Aortic steNosis** **T**reatment

## APPENDICE 1

### Gruppo di lavoro

Per il Ministero della Salute - Direzione Generale della programmazione sanitaria, dei livelli di assistenza e dei principi etici di sistema:

- **Dott. Filippo Palumbo**
- **Dott. Alessandro Ghirardini**

Per l' Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali - Age.Na.S.

- **Dott. Fulvio Moirano**
- **Dott. Francesco Di Stanislao**

Per l' Istituto Superiore di Sanità

- **Dott.ssa Fulvia Seccareccia**  
Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute
- **Dott.ssa Paola D'Errigo**  
Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute
- **Dott. Mauro Grigioni**  
Direzione Dipartimento Tecnologie e Salute

Per la Federazione Italiana di Cardiologia – FIC

- **Dr. Gennaro Santoro**  
ANMCO - Firenze
- **Prof. Francesco Pizzuto**  
SIC - Roma

Per la Società Italiana di Chirurgia Cardiaca - SICCH

- **Prof. Francesco Santini**  
Cardiochirurgia Clinica - Ospedale Civile Maggiore - Verona
- **Dott. Claudio Grossi**  
Ospedale Santa Croce - Cuneo

Per la Società Italiana di Cardiologia Invasiva – SICI-GISE

- **Prof. Corrado Tamburino**  
Direttore U.O. Cardiologia, Ospedale Ferrarotto, Catania
- **Dott. Angelo Bruno Ramondo**  
Struttura Complessa Cardiologia - Ospedale Civile - Bassano del Grappa – Vicenza

Per l' Italian Association of Cardiothoracic Anesthesia – ITACTA

- **Dott. Marco Ranucci**  
IRCCS Policlinico S. Donato, Anestesia e Terapia Intensiva Cardiotoracica, S. Donato Milanese, MI
- **Dott. Fabio Guarracino**  
AOU Pisana, UO Anestesia e Rianimazione Cardiotoracica, Pisa



**OBSERVANT**  
**OB**servational **S**tudy of **E**ffectiveness of **AVR-TAVI**  
procedures for severe **Aortic steNosis Treatment**

- **Dott. Remo Daniel Covello**  
IRCCS Ospedale San Raffaele, Unità Operativa di Anestesia e Rianimazione Cardio-Toraco-Vascolare, Milano

Per la Commissione Unica dei Dispositivi medici del Ministero della Salute (CUD)

- **Dott. Fabio Tiecco**  
Laboratorio di Cardiologia Interventistica, Casa di Cura Villa Bianca, Bari

Per il Dipartimento di Epidemiologia del SSR – Regione Lazio

- **Dott. Danilo Fusco**

Per la Regione Emilia Romagna

- **Dott.ssa Rossana De Palma**

Per la Regione Lombardia

- **Ing. Carlo Zocchetti**

Per la Regione Sicilia

- **Dott. Salvatore Scondotto**

Per la Regione Lazio

- **Dott. Piero Borgia**

Per la Regione Friuli VG

- **Dott.ssa Antonella Bulfone**
- **Dott. Loris Zanier**

Per la Regione Campania

- **Dott. Egidio Celentano**

Per la Regione Toscana

- **Dott. Mario Cecchi**
- **Dott.ssa Stefania Rodella**

Per la Regione Calabria

- **Ing. Aldo Mauro**

Per la Regione Piemonte

- **Dott.ssa Anna Orlando**

Per la Regione Veneto (\*)

- **Dott. Paolo Spolaore**

Per la Regione Puglia (\*)

- **Dott. Gaetano Antonio Di Pietro**

(\*) *in attesa di conferma ufficiale*