

Adapted HTA REPORT*:

“Protesi endovascolari per gli aneurismi dell’aorta addominale: analisi dell’efficacia e della costo-efficacia”

*Adattato da: “Endovascular stents for abdominal aortic aneurysms: a systematic review and economic model”. Chambers D, Epstein D, Walker S, Fayter D, Paton F, Wright K, et al. Health Technology Assessment 2009; 13 (48).

Questo report deve essere citato come: Corio M, De Rango P, Perrini MR, Cao P, Migliore A, Jefferson T, Cerbo M. – Agenas - HTA Report Adaptation – Protesi endovascolari per gli aneurismi dell’aorta addominale: analisi dell’efficacia e della costo-efficacia, Giugno 2013.

Contributi

Autori

Corio Mirella* (autore principale), De Rango Paola** (descrizione della patologia e valutazione dell'efficacia clinica e sicurezza, metanalisi), Perrini Maria Rosaria* (valutazione dell'evidenza economica e revisione generale), Cao Piergiorgio*** (descrizione della patologia e valutazione dell'efficacia clinica e sicurezza), Migliore Antonio* (descrizione della tecnologia), Jefferson Thomas* (scelta della tecnologia e revisione generale), Cerbo Marina* (revisione generale).

*Agenas, Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali, Sezione ISS (Innovazione, sperimentazione e sviluppo), Roma (Italia)

**Ospedale S.M. Misericordia, Chirurgia vascolare ed endovascolare, Università di Perugia, Perugia (Italia)

***Azienda Ospedaliera S.Camillo – Forlanini, Chirurgia vascolare, Roma.

Autore di riferimento

Mirella Corio (corio@agenas.it)

E' stato richiesto e ottenuto il permesso di tradurre parti del report originale* che abbiamo evidenziato nei commenti.

*"Endovascular stents for abdominal aortic aneurysms: a systematic review and economic model". Chambers D, Epstein D, Walker S, Fayter D, Paton F, Wright K, et al. *Health Technology Assessment* 2009; 13 (48).

Esperti e Revisori Esterni

Federico Spandonaro, Università Tor Vergata, Roma (revisore valutazione evidenza economica);

Valeria Caso, Ospedale S.M. Misericordia, Università di Perugia, Perugia (revisore valutazione dell'efficacia clinica e sicurezza);

Valentina Arena, Agenas - Sezione MMS (Monitoraggio della Spesa Sanitaria), Roma (elaborazione SDO);

Iosief Abraha, Regione Umbria – Direzione Sanità e Servizi Sociali, Perugia (estrazione studi efficacia e sicurezza);

Chiara Rivoiro, Agenas - Sezione ISS (Innovazione, sperimentazione e sviluppo), Roma (estrazione studi efficacia e sicurezza).

Ricerche bibliografiche

Fabio Bernardini, Agenas, Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali, Roma;

Chiara Bassi, Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale Emilia-Romagna, Bologna.

Editing

Cavallo Antonella - Agenas, Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali, Roma.

Ringraziamenti

Gli Autori e Agenas desiderano ringraziare tutti coloro che hanno contribuito all'adattamento di questo HTA report.

In particolare desiderano ringraziare:

Cesare Cislighi, Agenas - Sezione MMS (Monitoraggio della Spesa Sanitaria), Roma;

Laura Velardi, Agenas - Sezione ISS (Innovazione, sperimentazione e sviluppo), Roma.

Dichiarazione del conflitto di interessi

Corio Mirella, De Rango Paola, Perrini Maria Rosaria, Migliore Antonio, Jefferson Thomas, Cerbo Marina dichiarano di non ricevere benefici o danni dalla pubblicazione del presente report; né di possedere o aver posseduto azioni, aver prestato consulenza o aver avuto rapporti personali con alcuno dei produttori dei dispositivi valutati in questo documento.

Cao Piergiorgio dichiara di non aver ricevuto benefici dalla pubblicazione del presente report.

Cao Piergiorgio dichiara di aver ricevuto grant di ricerca e compensi come speaker da Bolton, Gore e Medtronic, produttori di alcuni device valutati nel presente report.

INDICE

| | |
|--|----|
| Prefazione..... | 1 |
| Sommario | 3 |
| Executive summary..... | 7 |
| Introduzione e descrizione della metodologia di adattamento..... | 10 |
| Obiettivi | 11 |
| Guida alla lettura | 11 |
| AdaptedHTA Report Endovascular stents for abdominal aortic aneurysms: a systematic review and economic model | 13 |
| 1. Problema clinico..... | 13 |
| 1.1. Descrizione del problema clinico..... | 13 |
| 1.2. Dimensione epidemiologica | 14 |
| 1.3. Descrizione dell'uso corrente dell'EVAR nella pratica clinica italiana..... | 17 |
| 2. Descrizione della tecnologia EVAR..... | 19 |
| 2.1. Caratteristiche tecniche..... | 19 |
| 2.2. Descrizione della procedura..... | 19 |
| 2.3. Innovazioni rispetto al report di origine..... | 21 |
| 3. Valutazione dell'efficacia clinica e sicurezza | 24 |
| 3.1. Valutazione dell'efficacia clinica e sicurezza del report di origine..... | 24 |
| 3.1.1. Metodi | 24 |
| 3.1.2. Sintesi delle prove dei RCTs al 2008 | 26 |
| 3.1.3. Conclusioni dei RCTs al 2008..... | 37 |
| 3.2. Valutazione dell'efficacia clinica e sicurezza nel report di "Adattamento" | 39 |
| 3.2.1. Metodi | 39 |

| | |
|--|-----|
| 3.2.2. Risultati dell'aggiornamento della revisione sistematica | 42 |
| 3.3. Discussione e conclusioni della valutazione dell'efficacia clinica dell'“Adattamento” | 67 |
| 4. Valutazione dell'evidenza economica..... | 70 |
| 4.1. Valutazione economica del report di origine..... | 70 |
| 4.1.1. Fase 1^: Revisione Sistematica | 70 |
| 4.1.2. Fase 2^: Modello economico decisionale..... | 80 |
| 4.2. Valutazione economica nel report di “Adattamento” | 89 |
| 4.2.1. Fase 1^: Revisione sistematica..... | 89 |
| 4.2.2. Parte 2^: Modello economico | 112 |
| 4.3. Discussione e conclusioni della valutazione economica dell'“Adattamento” | 115 |
| 5. Conclusioni dell'attività di adattamento | 116 |
| BIBLIOGRAFIA | 117 |
| APPENDICE 1 – Lista degli studi di efficacia esclusi ed inclusi..... | 124 |
| APPENDICE 2 – Scheda estrazione degli studi di efficacia | 128 |
| APPENDICE 3 – Lista degli studi economici esclusi ed inclusi..... | 134 |
| APPENDICE 4 – Scheda estrazione degli studi economici..... | 140 |
| GLOSSARIO | 144 |

Prefazione

Questo progetto di adattamento è stato sviluppato nell'ambito di una collaborazione tra Agenas e Ministero della Salute nell'ambito dell'attività denominata *"Sviluppo della metodologia ed adattamento al contesto italiano di n.2 report di HTA prodotti all'estero e disponibili in lingua inglese"*. L'*adaptation* è un processo finalizzato ad utilizzare le informazioni e le evidenze contenute in report di HTA già pubblicati, allo scopo di "adattarli" al contesto nazionale italiano evitando duplicazioni con un notevole risparmio di risorse. Inizialmente si è proceduto alla identificazione e selezione dei documenti di HTA prodotti da agenzie internazionali e rilevanti per il Sistema Sanitario Nazionale (SSN), da adattare al contesto italiano. A tal fine sono state effettuate ricerche su tecnologie sanitarie (impiantabili, diagnostici, per immagini o in vitro, compresi interventi organizzativi, software e procedure) nelle seguenti banche dati:

- Sito web National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE);
- Sito web Medical Services Advisory Committee (MSAC);
- Sito web Canadian Agency for Drugs and Technologies (CADHTA);
- Sito web Belgian health care Knowledge Centre (KCE);
- Sito web National Institutes of Health (NIH);
- Banca dati Centre for Reviews and Dissemination (DARE, NHS, EED, HTA);
- Cochrane Library;
- Medline database.

La ricerca è stata limitata esclusivamente ai documenti prodotti in lingua inglese. Sono state identificate 73 citazioni che sono state selezionate, sulla base del titolo e dell'abstract, da un team multidisciplinare interno ad Agenas, secondo criteri qualitativi di rilevanza per il SSN. Attraverso un confronto interno e utilizzando i pareri degli esperti clinici afferenti alla Rete Italiana di Health Technology Assessment (RIHTA), è stato selezionato un argomento potenzialmente rilevante per la sanità pubblica e quindi per il SSN: utilizzo delle protesi endovascolari (EVAR) per la riparazione

chirurgica dell'aneurisma dell'aorta addominale (AAA). Il documento pubblicato che ha rappresentato la base di evidenza dell'adattamento (d'ora in avanti *report di origine*) è:

- *Chambers D, Epstein D, Walker S, Fayter D, Paton F, Wright K, et al. Endovascular stents for abdominal aortic aneurysms: a systematic review and economic model. Health Technol Assess 2009;13(48).*

2 In data 8 ottobre 2012 è stato convocato il Comitato di Prioritarizzazione (composto da 4 membri rappresentanti delle Regioni aderenti alla RIHTA, 2 membri Agenas e un rappresentante del Ministero della Salute) che ha approvato la scelta del report da adattare.

Successivamente si è proceduto a costruire una metodologia di lavoro ad hoc, data la specificità e il carattere sperimentale dell'iniziativa. Per una maggiori informazioni di rinvia al documento "HTA Report Adaptation: Documento Metodologico"^[1].

Sommario

Introduzione

Un aneurisma dell'aorta si manifesta quando la perdita delle proprietà elastiche della parete del vaso ne causa l'indebolimento con conseguente sfiancamento del normale profilo tubulare. La dilatazione progressiva dell'aorta potrebbe provocarne la rottura, causando un'emorragia interna massiva e spesso fatale. L'aneurisma dell'aorta addominale (AAA) colpisce oltre 700.000 persone in Europa e 84.000 in Italia, con circa 220.000 nuovi casi diagnosticati ogni anno (27.000 nel nostro Paese). Correntemente, nella pratica clinica, l'AAA viene riparato chirurgicamente per evitarne la rottura, il cui elevato rischio è associato ad una mortalità di circa l'80%. Tuttavia, la riparazione a cielo aperto, chirurgia convenzionale, comporta rischi significativi e circa il 25% dei pazienti con AAA, che richiedono un intervento chirurgico, non è idoneo per la chirurgia aperta. La riparazione endovascolare dell'aneurisma (EVAR) è una tecnica minimamente invasiva impiegata per il trattamento di pazienti con un'adeguata morfologia dell'aneurisma, che sono idonei o meno alla chirurgia convenzionale. L'EVAR è utilizzata come una procedura elettiva ed anche per il trattamento di aneurismi sintomatici e rotti.

Obiettivi

L'obiettivo di questo documento è di valutare sistematicamente e sintetizzare l'efficacia e la costo-efficacia della riparazione dell'aneurisma dell'aorta addominale (AAA) con le protesi endovascolari (EVAR) rispetto ai trattamenti alternativi correntemente utilizzati nella pratica clinica in Italia, come la chirurgia a cielo aperto e la gestione clinica (sorveglianza attiva).

Metodi

La valutazione dell'EVAR nel trattamento dell'AAA si basa sull'analisi del report "*Endovascular stents for abdominal aortic aneurysms: a systematic review and economic model*"^[2], che è stata adattata al contesto italiano ed integrata da ulteriori ricerche. L'adattamento della dimensione dell'efficacia clinica è stato realizzato attraverso l'aggiornamento della revisione sistematica realizzata nel *report di origine*; si è proceduto a replicare la strategia di ricerca, consultando le stesse banche dati elettroniche, considerando il periodo temporale compreso tra la data ultima della ricerca originaria e la data in cui si è stato effettuato l'aggiornamento. Le ricerche sono state limitate relativamente alla lingua (Inglese) ed al disegno dello studio (trial clinico randomizzato). Sono stati inclusi i RCT che hanno indagato l'impiego dell'EVAR nei pazienti, asintomatici o

sintomatici, con AAA sottorenale, rotto o non rotto, rispetto alla chirurgia a cielo aperto e alla gestione clinica (sorveglianza attiva). Gli esiti clinici considerati sono stati la mortalità a 30 giorni, la mortalità associata all'AAA e la mortalità totale; la qualità della vita correlata alla salute; gli eventi avversi e le complicanze; i re-interventi che includono la conversione dall'EVAR alla chirurgia aperta e gli interventi secondari. I dati degli studi sono stati analizzati e sintetizzati in maniera descrittiva ed, inoltre, sono state condotte, qualora possibile, analisi quantitative (meta-analisi) per stimare una misura sintetica degli effetti dei trattamenti sugli esiti rilevanti.

L'adattamento dell'analisi economica è consistito nell'aggiornamento della revisione sistematica della letteratura sulla costo-efficacia delle protesi endovascolari per la correzione degli AAA sottoreali in pazienti, a vari livelli di rischio, idonei o meno alla chirurgia aperta (CA). La metodologia utilizzata per condurre la revisione sistematica è stata quella di consultare gli stessi database impiegati nel *report di origine* e di selezionare gli studi, ai fini dell'inclusione nell'analisi, sulla base degli stessi criteri di inclusione. I dati raccolti sono stati analizzati e sintetizzati attraverso una revisione narrativa. Infine, sono stati rilevati - attraverso il Nuovo Sistema Informativo Sanitario (NSIS) del Ministero della Salute^[3] - i prezzi di aggiudicazione delle endoprotesi vascolari per il trattamento dell'AAA commercialmente disponibili per le strutture del SSN italiano.

Risultati

Efficacia clinica: Diciotto pubblicazioni, relative a nove RCT, sono state incluse nella revisione sistematica dell'efficacia clinica. Quattro studi clinici randomizzati multicentrici hanno confrontato l'intervento di correzione dell'AAA con le protesi endovascolari rispetto alla CA nei pazienti con AAA non rotto, di diametro >5.5 cm, idonei alla CA: ACE, DREAM, EVAR trial 1 e OVER. Lo studio multicentrico randomizzato "*Amsterdam Acute Aneurysm Trial*" è l'unico, incluso nella revisione sistematica, che ha valutato la procedura EVAR rispetto alla CA nei pazienti con AAA rotto trattati in urgenza. Tre RCT hanno confrontato l'intervento di correzione dell'AAA con le protesi endovascolari rispetto alla sorveglianza attiva (SA): CAESAR, EVAR trial 2 e PIVOTAL. Un piccolo RCT ha valutato l'EVAR rispetto all' hand-assisted laparoscopic surgery (HALS).

L'analisi quantitativa degli esiti clinici rilevanti, derivati dagli studi clinici randomizzati che hanno valutato l'efficacia dell'EVAR rispetto alla CA in pazienti con AAA non rotto, mostra che l'EVAR riduce la mortalità a 30 giorni, ma non offre nessun beneficio significativo nella mortalità associata all'aneurisma e nella mortalità totale a lungo termine. L'EVAR, infine, risulta associato ad un numero di re-interventi più elevato rispetto alla CA, non compensato da un miglioramento

dell'HRQoL.

L'unico studio che ha analizzato l'EVAR rispetto alla CA nei pazienti con AAA rotto trattati in urgenza, non ha osservato la differenza ipotizzata, sulla base di studi osservazionali precedenti, nella mortalità e nelle complicanze gravi tra i pazienti trattati con EVAR e con CA. Tuttavia, l'esiguo numero di pazienti arruolati ed il breve orizzonte di osservazione rendono necessaria una sperimentazione più ampia che consideri protesi endovascolari più recenti, capaci di aumentare l'applicabilità dell'EVAR, per dimostrare in maniera definitiva la superiorità dell'EVAR.

5

Dalla meta-analisi degli studi randomizzati sull'EVAR comparata alla sorveglianza attiva (SA) nei pazienti con AAA di piccole dimensioni (diametro <5 cm), si osservano differenze non statisticamente rilevanti riguardo alla mortalità a 30 giorni, la mortalità associata all'aneurisma e la mortalità totale, con risultati pertanto simili nei pazienti del gruppo SA e nel gruppo EVAR. Le rotture dell'AAA si sono verificate più frequentemente nel gruppo di pazienti gestiti con SA, mentre i re-interventi e le complicanze sono stati maggiori nel gruppo EVAR.

L'EVAR trial 2, l'unico studio pubblicato che ha confrontato l'EVAR e la SA in pazienti con AAA grandi (diametro >5.5 cm), ha mostrato che l'EVAR genera, a lungo termine, un tasso di mortalità associata all'AAA significativamente inferiore rispetto alla SA ma senza riduzione della mortalità totale. I tassi di complicanze e di re-interventi correlati alle protesi sono maggiori nei pazienti sottoposti alla correzione endovascolare che risulta, inoltre, più costosa della SA.

Infine, lo studio di Veroux et al ha mostrato che il tasso di mortalità peri-operatoria è stato pari a zero in entrambi i gruppi (EVAR e HALS). La sopravvivenza a 12 mesi è risultata uguale al 100% dei pazienti che hanno partecipato allo studio.

Dimensione economica: L'aggiornamento della revisione sistematica degli studi economici ha consentito l'individuazione di sei valutazioni costo-efficacia, una delle quali ha sviluppato due analisi. Cinque studi hanno analizzato la procedura EVAR con la CA e due hanno valutato l'EVAR rispetto al non intervento/sorveglianza. L'aggiornamento della revisione sistematica degli studi economici, ha prodotto risultati non univoci non consentendo di trarre conclusioni puntuali e definite. Emerge, infatti, una sostanziale incertezza in merito al vantaggio economico dell'EVAR rispetto a tutti i comparatori con cui è stato confrontato, sulla base dell'evidenza disponibile. L'attività di adattamento del modello economico, sviluppato nel *report di origine*, ha incontrato profonde criticità che non hanno consentito di portarla a conclusione e, quindi, di trarre conclusioni

finali in merito alla valutazione di costo-efficacia in Italia della procedura EVAR, oggetto di valutazione, confrontata con le altre strategie disponibili.

Conclusioni

6
Alla luce dell'obiettivo del presente documento e sulla base dei risultati delle analisi condotte, si evince la mancanza di prove di efficacia clinica a sostegno della superiorità della correzione chirurgica endovascolare dell'AAA rispetto alle strategie terapeutiche alternative impiegate nella pratica clinica attuale. E' emersa, inoltre, la sostanziale incertezza in merito al vantaggio economico dell'EVAR rispetto a tutti i comparatori con cui è stato confrontato, chirurgia a cielo aperto e sorveglianza attiva, sulla base degli studi economici disponibili.

Executive summary

Background

Aortic aneurysms (AAAs) develop when weakening of the vessel wall causes it to bulge, forming a balloon-like projection. Eventually the vessel wall may rupture, leading to a massive internal bleeding. 700,000 people in Europe and 84,000 in Italy have AAA with an incidence of 220,000 people and 27,000 respectively. Abdominal aortic aneurysms carry a high risk of rupture, which is associated with a mortality rate of about 80%. AAAs can be treated by surgical repair to prevent rupture. However, open repair (OR) involves significant risks and approximately 25% of patients with an AAA requiring surgery are considered unfit for open surgery. Endovascular aneurysm repair (EVAR) is a minimally invasive technique that has been used to treat patients with appropriate aneurysm morphology who are classified as either fit for open repair or unfit. EVAR is used both as an elective procedure and to treat symptomatic and ruptured aneurysms.

Objective

The objective of this assessment is to determine the clinical effectiveness and cost-effectiveness of EVAR for repair of infrarenal AAAs compared to the management options available for clinical practice in Italy. Those options can be classified as immediate elective surgery with open repair; immediate elective surgery with EVAR; clinical management (active surveillance).

Methods

The assessment of EVAR for AAA treatment is based on the report "*Endovascular stents for abdominal aortic aneurysms: a systematic review and economic model*"^[2], henceforth *source report*. The *source report* analysis has been adapted to the Italian context and integrated by further researches. The adaptation of the clinical effectiveness domain was performed through the update of the systematic review carried out in the *source report*. Search strategies were re-run in the same electronic databases (BIOSIS Previews,[®] Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), Cochrane Central Register of Controlled Trials, EMBASE, ISI Proceedings, MEDLINE,[®] MEDLINE[®] In-Process & Other Non-Indexed Citations, Science Citation Index and Zetoc Conferences) to identify studies published between January 2007 to present date. Searches were restricted by language or study design and only RCTs written in English were eligible for inclusion in the review update. Studies of EVAR in patients with asymptomatic or symptomatic and ruptured or unruptured infrarenal AAAs were included. Conventional open repair or surveillance

were the appropriate comparators. Clinical outcomes were the following: 30-day mortality; aneurysm-related mortality; all-cause mortality; health-related quality of life (HRQoL); adverse effects and complications; and re-intervention rates including conversion from EVAR to open procedure and secondary intervention. RCTs data were analyzed and synthesized through a narrative review. When appropriate, meta-analysis was employed to estimate a summary measure of treatment effect on relevant outcomes based on intention to treat analyses.

An update of the systematic review of economic studies was undertaken to adapt the cost-effectiveness analyses of EVAR compared with open surgery and non-surgical interventions. The same databases of the *source report* were searched and the same inclusion criteria were applied to select studies to be included in the update. Collected data were analyzed and synthesized through a narrative review. Finally, the prices of endovascular stents for AAA, commercially available for the within the Italian National Health Service, were detected through the Nuovo Sistema Informativo Sanitario (NSIS)^[3] of the Italian Ministry of Health.

Results

Clinical effectiveness domain: eighteen publications, concerning nine RCTs were included in the review update. Four RCTs compared EVAR and open surgery in patients with unruptured AAAs (diameter >5.5 cm) who were fit for open repair: ACE, DREAM, EVAR trial 1 and OVER. One RCT "*Amsterdam Acute Aneurysm Trial*" compared EVAR and open repair in patients with ruptured AAAs. Three RCTs assessed EVAR with non-surgical management (active surveillance): CAESAR, EVAR trial 2 and PIVOTAL. A small RCT compared EVAR with hand-assisted laparoscopic surgery (HALS).

Compared with open repair, EVAR, in patients with unruptured AAA, reduces operative mortality but offers no significant difference in aneurysm-related mortality and all-cause mortality at long-term follow-up. EVAR was associated with increased rates of re-interventions and these are not offset by any increase in HRQoL.

The one RCT compared EVAR with open repair in patients with ruptured AAA, did not show the hypothesized difference in mortality and severe complications, based on previous observational studies, between EVAR and OR. However the low inclusion rate of patients and the short follow-up make a very large trial to be needed to definitively demonstrate if EVAR is superior.

Quantitative analyses from RCTs comparing EVAR with active surveillance (AS) for patients with small AAA (diameter <5 cm), show no statistically significant differences regarding 30-day

mortality, aneurysm-related mortality and all-cause mortality. Mortality results are the same among patients in the intervention group (EVAR) and patients in control group (AS). AAA ruptures occurred more frequently in the group of patients managed with AS, while re-interventions and complications were higher in the EVAR group.

The EVAR trial 2, the only RCT comparing EVAR with AS in patients with AAA large (diameter >5.5 cm), showed that EVAR generates, in the long term, an AAA-related mortality rate significantly lower than AS, but no reduction in all-cause mortality. The rates of complications and re-operations related to the stents are greater in patients who underwent EVAR which is also more expensive than the AS.

Finally, the study of Veroux et al showed that the peri-operative mortality was zero in both groups (EVAR and HALS). At 12 months the survival was equal to 100% of the patients enrolled in the study.

Economic domain: the update of the systematic review of economic studies led to the identification of 6 cost-effectiveness studies, one of which has developed two analyses. Five studies analysed EVAR procedure compared to open repair and two evaluated the EVAR compared to no intervention/surveillance. The update of the systematic review of economic studies, produced heterogeneous results not allowing clear and final conclusions to be drawn. In fact, a substantial uncertainty emerged about the economic advantage of EVAR compared to all comparators, on the basis of available evidence. The adaptation of the economic model, developed in the source report, faced deep problems that did not allow it to be carried out and, therefore, to draw final conclusions on the cost-effectiveness of EVAR compared with the other strategies available in Italy.

Conclusions

In conclusion, it appears the lack of evidence of clinical effectiveness to support the superiority of endovascular surgical repair of AAA compared to alternative therapeutic strategies used in current clinical practice. It also emerged the substantial uncertainty regarding the economic advantage of EVAR compared to all comparators, open surgery and active surveillance, on the basis of economic studies available.

Introduzione e descrizione della metodologia di adattamento

Questo progetto nasce dalla sperimentazione di una metodologia di adattamento di report di HTA, in lingua inglese, alla realtà Italiana. A questo scopo si è provveduto ad individuare eventuali strumenti di adattamento di report di HTA già disponibili e si è proceduto alla realizzazione dell'adattamento.

Lo strumento di supporto individuato per l'adattamento è stato l'*Adaptation Toolkit*⁴¹ sviluppato dal Work Package 5 di EUnetHTA nel 2011.

Lo *Speedy sifting*, parte dell' *Adaptation Toolkit*, è uno strumento che consente un'analisi rapida di un report di HTA pubblicato per valutarne la rilevanza ai fini dell'adattamento ed è stato utilizzato come supporto nella scelta del report di HTA da adattare. Successivamente, utilizzando la parte principale dell'*Adaptation Toolkit*, sono stati valutati i contenuti del report secondo criteri di rilevanza, affidabilità e trasferibilità proposti nella parte principale. Essendo uno strumento nato dalla rete EUnetHTA, esso segue la suddivisione dell'HTA report in sezioni chiamate domini che comunque sono generalmente individuabili anche negli HTA report che non seguono tale struttura. I domini considerati dall' *Adaptation Toolkit* sono 5: descrizione e uso corrente della Tecnologia (Technology and current use), Sicurezza (Safety), Efficacia (Effectiveness including efficacy), valutazione economica (Economic evaluation) ed elementi organizzativi (Organizational elements). Rimangono fuori i domini legale, sociale ed etico ritenuti campi di difficile adattabilità.

Anche noi abbiamo ritenuto opportuno focalizzarci principalmente sui domini di cui sopra per le stesse ragioni e per la finalità del progetto stesso, ovvero la sperimentazione di uno strumento di adattamento come citato sopra.

A seguire una valutazione operativa della parti di testo da adottare e tradurre integralmente, le parti da adattare alla realtà italiana, le parti da aggiornare e le parti da escludere. Per le parti da adattare si è proceduto alla individuazione di professionalità specifiche del settore interne ad Agenas e al reperimento di collaborazioni esterne utili al reperimento di dati locali e alla revisione del draft finale del report HTA adattato. Inoltre si è fatta una richiesta ufficiale di poter tradurre alcune parti integralmente dell'HTA originale ai produttori stessi, ovviamente rendendo tali parti riconoscibili all'interno del documento stesso.

Per quanto riguarda il team interno ad Agenas le professionalità ritenute necessarie sono state: un coordinatore del report HTA che in questo caso ha anche curato la stesura del report in particolare per le parti generali, epidemiologica, sicurezza ed efficacia; un ingegnere clinico che ha curato le parti inerenti la descrizione della tecnologia; un economista sanitario per l'analisi economica; un esperto in ricerche bibliografiche per l'aggiornamento della ricerca originale. Un esperto clinico (chirurgo vascolare) ha contribuito alla descrizione del problema clinico ed all'analisi della sicurezza e dell'efficacia clinica.

Lo scopo della produzione del HTA report in lingua italiana è di rendere fruibile l'informazione anche a quella parte di stakeholder che non hanno una padronanza della lingua inglese tale da usufruire di tutte le informazioni disponibili.

Obiettivi

I principali obiettivi di questo documento sono:

- Valutare sistematicamente e sintetizzare l'efficacia e la costo-efficacia della riparazione dell'aneurisma dell'aorta addominale (AAA) sottorenali con le protesi endovascolari (EVAR) rispetto ai trattamenti alternativi correntemente utilizzati nella pratica clinica in Italia.
- Sperimentare l'attività di adattamento del report di valutazione "*Endovascular stents for abdominal aortic aneurysms: a systematic review and economic model*", prodotto nell'ambito dell'Health Technology Assessment NIHR HTA programme del Regno Unito, rilevante per il SSN italiano.

Guida alla lettura

Ogni capitolo del presente documento di adattamento include:

- informazioni tratte dal *report di origine* rilevanti per il contesto di adattamento (SSN Italiano) e ritenute direttamente trasferibili: queste parti del *report di origine* sono state tradotte e sono riportate *in corsivo* nel presente documento;
- tabelle e grafici del *report di origine* sono riportate come in originale;

- informazioni del *report di origine* rilevanti ma non trasferibili direttamente al SSN Italiano: queste parti del *report di origine* sono state integrate e/o adattate dopo aver svolto le opportune attività per contestualizzarle. Le integrazioni e gli adattamenti frutto della presente attività sono riportati nel presente documento non in corsivo.

AdaptedHTA Report

Endovascular stents for abdominal aortic aneurysms: a systematic review and economic model

1. Problema clinico

(tradotto e integrato dal report di origine, in corsivo le parti fedelmente tradotte)

1.1. Descrizione del problema clinico

Un aneurisma dell'aorta si manifesta quando la perdita delle proprietà elastiche della parete del vaso, generalmente dovuto ad aterosclerosi, ne causa l'indebolimento con conseguente sfiancamento del normale profilo tubulare. Ciò, a sua volta, provoca lo stiramento della parete vasale con incremento della tensione parietale, causa di ulteriore dilatazione. Come conseguenza di tale dilatazione progressiva, l'aorta potrebbe rompersi causando un'emorragia interna massiva e spesso fatale.

La sede più frequente degli aneurismi aortici è a livello dell'aorta addominale. La maggior parte degli aneurismi dell'aorta addominale si sviluppa nell'ultimo tratto dell'aorta addominale, l'aorta sottorenale (al di sotto della emergenza delle arterie renali). Un aneurisma dell'aorta addominale (AAA) è generalmente definito come una dilatazione dell'aorta pari a 1.5 volte il diametro aortico normale (corrispondente nel maschio adulto di 60 anni ed oltre, a circa 2 cm e nella donna di stessa età a dimensioni lievemente inferiori) o con diametro maggiore di 3 cm.

La maggior parte degli AAA non dà alcun sintomo durante la comparsa e la successiva progressiva espansione. Talvolta l'espansione di un AAA si può accompagnare a segni/sintomi clinici quali la sensazione di pulsatilità addominale, dolore lombare o dolore addominale che si irradia posteriormente in sede lombare. Un AAA "sintomatico" richiede immediata valutazione clinica e trattamento perché indice di rapida espansione e, quindi, di alto rischio di rottura. La rottura di un AAA è un evento altamente fatale con un rischio di mortalità valutabile intorno all'80%; anche se i pazienti sono trasportati in emergenza in ospedale e ricevono il trattamento chirurgico immediato, solo circa la metà riesce a sopravvivere oltre 30 giorni^[5]. Il rischio di rottura dell'AAA aumenta

proporzionalmente al diametro dell'aneurisma stesso. Lo studio randomizzato inglese UK Small Aneurysm Trial (UKSAT) e lo studio associato di screening e monitoraggio dei piccoli aneurismi aortici^[6], hanno rilevato che il numero di rotture per 100 pazienti-anno nei pazienti con AAA di diametro ≤ 3.9 cm, tra 4 cm e 4.9 cm e tra 5 e 5.9 cm era pari rispettivamente a 0.3, 1.5 e 6.5. Per un AAA con diametro >6 cm il rischio di rottura annuo può superare il 25% e diversi studi hanno inoltre dimostrato che senza chirurgia la sopravvivenza a 5 anni per pazienti con AAA con diametro >5 cm è stimabile intorno al 20%^[7].

1.2. Dimensione epidemiologica

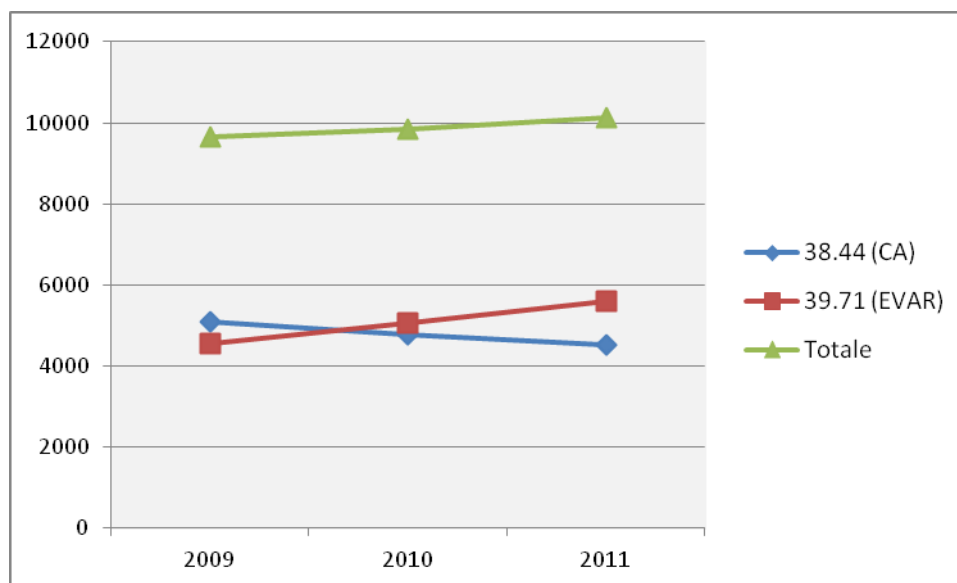
Dal momento che la maggior parte degli AAA è asintomatica, è risulta difficile quantificarne la misura esatta della prevalenza epidemiologica. La prevalenza, inoltre, varia in base all'età, al sesso ed alla definizione assunta per AAA in base alle dimensioni del diametro. L'AAA si riscontra più frequentemente negli uomini oltre i 75 anni, ipertesi e fumatori. *Gli AAA sono circa tre volte più frequenti nei maschi che nelle femmine*^[5]. L'appartenenza al sesso maschile costituisce, pertanto, uno dei principali fattori di rischio, oltre al fumo, all'invecchiamento, all'ipertensione e alla familiarità. L'AAA colpisce oltre 700.000 persone in Europa e 84.000 in Italia, con circa 220.000 nuovi casi diagnosticati ogni anno (27.000 nel nostro Paese). L'incidenza è stimata tra il 4% e l'8% negli uomini e tra lo 0,5% e l'1% nelle donne, per un'età maggiore di con più di 60 anni. In particolare, nella popolazione maschile, l'incidenza di AAA "sintomatici" è stimata intorno a 25/100.000 all'età di 50 anni ed aumenta a 78/100.000 per pazienti con 70 anni o oltre. Secondo la SICVE (Società Italiana di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare) ogni anno in Italia circa 6.000 persone muoiono per la rottura di un AAA^[8].

I due tipi principali di trattamento per l'AAA sono rappresentati dall'intervento chirurgico convenzionale a cielo aperto (CA) e da quello mininvasivo mediante endoprotesi (EVAR: EndoVAscular Aneurysm Repair). Nella pratica corrente, il trattamento chirurgico elettivo viene raccomandato per AAA con diametro $>5/5.5$ cm e per quelli con diametro >4.5 cm in rapida crescita (>0.5 cm negli ultimi 6 mesi).

La distribuzione dell'AAA ad alto rischio di rottura (diametro >5 cm) nella popolazione italiana, può essere stimata attraverso il volume delle procedure chirurgiche annuali realizzate in Italia per la riparazione dell'aneurisma (indicatore proxy). A tal fine sono state analizzate le schede di dimissione ospedaliera (SDO), relative agli ultimi 3 anni disponibili (2009, 2010 e 2011), attraverso

i codici di intervento ICD9 CM¹ correlati alla chirurgia tradizionale per il trattamento dell'AAA e all'EVAR: 38.44 "Resezione dell'aorta, addominale con sostituzione" e 39.71 "Impianto endovascolare di graft nell'aorta addominale" e sono state individuate le SDO che, per ognuno degli anni indicati, riportavano tali codici come 1° o 2° intervento. Il numero totale di interventi chirurgici per l'AAA (sia in chirurgia tradizionale che con EVAR), eseguiti nel triennio 2009-2011, è risultato pari rispettivamente a 9.637, 9.845 e 10.141. Questi numeri possono essere letti come indicatori proxy² della prevalenza dell'AAA ad alto rischio nella popolazione italiana. Il Grafico 1 raffigura il trend degli interventi chirurgici totali per l'AAA, che ha registrato un tendenziale aumento, passando da 9.637 nel 2009 a 9845 nel 2010 e, quindi, a 10.141 nel 2011. Nel grafico è riportato anche il dettaglio dell'andamento del volume di procedure chirurgiche relative ai codici 38.44 (CA) e 39.71 (EVAR). Riguardo la chirurgia convenzionale (CA) gli interventi sono diminuiti da un volume di 5100 (2009) a 4784 (2010) fino a 4531 (2011). Al contrario il numero delle procedure EVAR, nello stesso triennio, è aumentato passando da 4537 (2009) a 5061 (2010) e, infine, 5610 (2011).

Grafico 1. Trend del numero delle procedure chirurgiche per l'AAA negli anni 2009-2011



Fonte: Elaborazione Agenas

In termini percentuali, prendendo in considerazione i dati relativi alla popolazione residente in

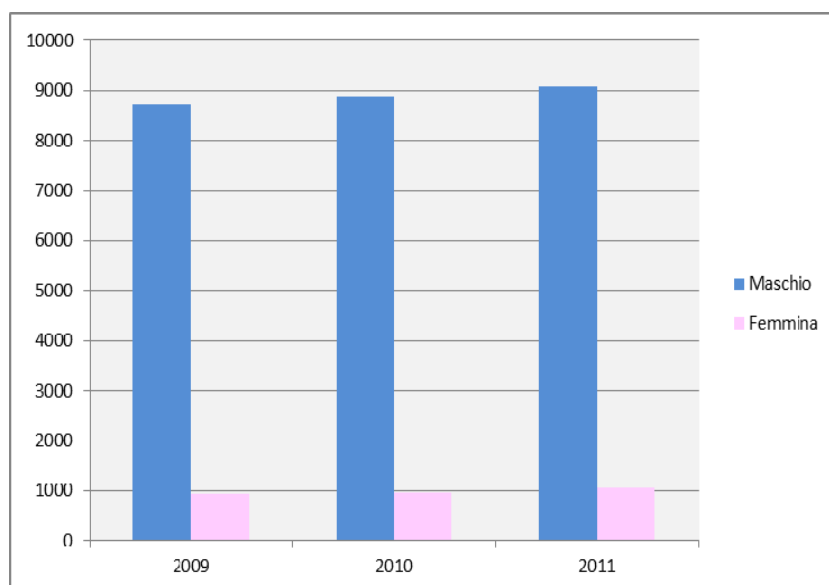
¹ Il Manuale è lo strumento che riporta in modo sistematico e secondo precise regole d'uso, la nomenclatura delle diagnosi, dei traumatismi, degli interventi chirurgici e delle procedure diagnostiche e terapeutiche. A ciascun termine è associato un codice numerico o alfanumerico^[9].

² La nostra analisi, tuttavia, non riesce a catturare i pazienti affetti da AAA a basso/medio rischio che sono seguiti clinicamente.

Italia nel triennio considerato, pari rispettivamente a 60 milioni, 60.3 milioni e 60.6 milioni^[10], l'andamento della prevalenza dell'AAA ad alto rischio risulta pari a 1.61%, 1.63% e 1.67%.

L'analisi dei dati per sesso conferma una prevalenza dell'AAA ad alto rischio, notevolmente maggiore nel sesso maschile come raffigurato nel Grafico 2.

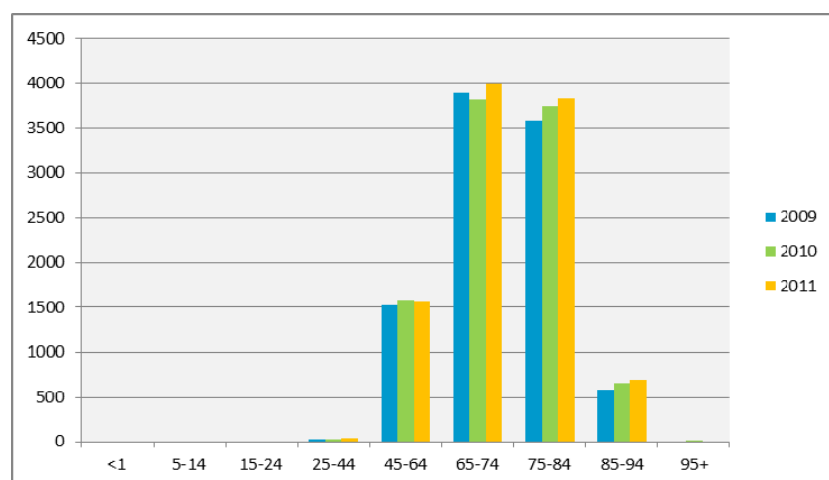
Grafico 2. Numero di procedure chirurgiche per l'AAA per sesso nel triennio 2009-2011



Fonte: Elaborazione Agenas

Il Grafico 3 mostra che, in Italia, il numero maggiore di procedure chirurgiche (CA ed EVAR) (riportato in ordinate), è stato eseguito nei pazienti con età compresa tra i 65 e gli 84 anni (classi di età riportate in ascissa). E' probabile che, con l'aumentare dell'invecchiamento della popolazione generale, l'incidenza complessiva degli AAA sia destinata a crescere nei prossimi anni.

Grafico 3. Numero di procedure chirurgiche per l'AAA per classi di età nel triennio 2009-2011



Fonte: Elaborazione Agenas

Data la assenza di sintomatologia, la maggior parte degli AAA viene diagnosticata come reperto occasionale nel corso di una visita medica o di un accertamento diagnostico (ecografia, radiografia, ecc.) eseguito per altri problemi clinici. L'efficacia dello screening su popolazione, mediante ecografia addominale per la diagnosi precoce degli AAA, è stata ampiamente analizzata. Uno dei più vasti programmi di screening, lo studio Multicenter Aneurysm Screening Study (MASS), realizzato nel Regno Unito, ha documentato la previsione di oltre 2.000 morti evitate in un anno con lo screening ultrasonografico dell'AAA in popolazione selezionata^[11,12]. In questo studio lo screening della popolazione maschile di età compresa tra 65 e 74 anni, ha ridotto del 42% il rischio di mortalità a 4 anni correlata all'AAA^[11]. Lo studio MASS ha anche misurato il rapporto costo/efficacia dello screening per aneurisma a 4 anni e nel lungo termine^[12]. Altre pubblicazioni hanno dimostrato un effetto più vantaggioso di un programma di screening per l'AAA, rispetto a screening per altre patologie dell'età adulta. Il costo per morti evitate all'anno dello screening per l'AAA è pari a 1/3 di quello relativo al cancro del polmone e del colon-retto.

Recentemente limitati programmi di screening per AAA sono stati attivati nel nostro paese. Ad esempio il progetto OASIS (Observational Aneurysms Study: the Italian Screening) che ha coinvolto 27 centri sparsi su tutto il territorio nazionale, dimostrando (risultati preliminari) l'efficacia dello screening, soprattutto se eseguito su maschi di età superiore a 65 anni con fattori di rischio, anche relativamente alla popolazione italiana^[13].

1.3. Descrizione dell'uso corrente dell'EVAR nella pratica clinica italiana

Le indicazioni al trattamento nascono dal bilanciamento tra il rischio di rottura dell'AAA non trattato (dipendente in gran parte dal diametro dell'aneurisma) e i rischi dell'intervento chirurgico.

Nella pratica corrente, come già indicato nel precedente paragrafo, il trattamento chirurgico elettivo viene raccomandato per AAA con diametro >5/5.5 cm e per quelli con diametro >4.5 cm in rapida crescita (>0.5 cm negli ultimi 6 mesi). Infatti, sia lo studio randomizzato UKSAT^[14] che quello americano ADAM^[15] hanno dimostrato come non ci sia un netto vantaggio del trattamento chirurgico (convenzionale) precoce rispetto al trattamento chirurgico dilazionato dopo sorveglianza in pazienti con aneurismi di diametro inferiore ai 5.5 cm. Il rischio di rottura è comunque aumentato negli aneurismi con diametro tra 5 e 5.5 cm giustificandone il trattamento precoce in

particolare in alcuni sottogruppi quali pazienti giovani a basso rischio chirurgico o di sesso femminile^[16]. Le linee guida correnti, ampiamente utilizzate anche in Italia, raccomandano che aneurismi di diametro <4.5 cm siano sottoposti a sorveglianza ecografica annuale e aneurismi con diametro tra 4.5 e 5 cm siano seguiti ecograficamente con cadenza semestrale per monitorarne l'eventuale crescita^[16].

Il trattamento chirurgico convenzionale (chirurgia aperta) dell'AAA richiede l'apertura dell'addome e la sostituzione della porzione di aorta addominale aneurismatica con una protesi sintetica. Tale trattamento convenzionale rappresenta un intervento di chirurgia maggiore ed è pertanto associato a rischi di mortalità e morbilità peri-operatoria non trascurabili, soprattutto perché la maggior parte dei pazienti portatori di AAA è rappresentata da pazienti anziani affetti da importanti comorbidità (ad esempio malattia cardiaca, renale, broncopneumopatia ostruttiva, ecc.) che ne riducono la idoneità chirurgica.

Circa un quarto (25%) dei pazienti con AAA richiedente correzione chirurgica è considerato ad alto rischio chirurgico (non idoneo ad un intervento di chirurgia aperta maggiore quale quello per AAA)^[17]. Tali pazienti potrebbero essere mantenuti sotto stretta sorveglianza clinica, procrastinando la chirurgia, oppure essere esclusi definitivamente dal trattamento a cielo aperto. Il processo decisionale è complesso e dinamico e va individualizzato dal momento che l'età, le comorbidità ma anche il rischio di rottura dell'AAA non trattato, evolvono nel tempo^[18,19]. Il trattamento ottimale per tali pazienti ad "alto rischio" chirurgico rimane oggi ancora poco chiaro. La strategia di scegliere un trattamento medico ottimale e la correzione di tutti i fattori di rischio, per ridurre il rischio chirurgico, (ad es. ottimizzazione terapia medica anti-ipertensiva, controllo valori glicemici e colesterolo, cessazione del fumo, ecc.) rinviando l'intervento potrebbe essere una scelta, ma tale strategia è stata scarsamente approfondita. Inoltre molte comorbidità, che rappresentano il profilo di "alto rischio" chirurgico, sono non reversibili o non sono migliorabili in modo determinante.

In alternativa alla chirurgia aperta o alla semplice sorveglianza medica, l'AAA può essere riparato mediante la chirurgia endovascolare (EVAR), procedura sviluppatasi negli anni più recenti. L'EVAR rappresenta un approccio mini-invasivo all'AAA che richiede il posizionamento di una endoprotesi (stent graft) nella sede dell'aorta aneurismatica.

2. Descrizione della tecnologia EVAR

(tradotto e integrato dal report di origine, in corsivo le parti fedelmente tradotte)

2.1. Caratteristiche tecniche

Le endoprotesi vascolari sono dispositivi impiantabili costituiti da uno stent metallico espandibile (generalmente in Nitinol, lega di nichel e titanio, o acciaio) associato a un graft in tessuto polimerico (poliestere/dacron o PTFE). Possono avere conformazione retta o biforcata e vengono posizionate all'interno di segmenti vascolari danneggiati tramite procedure mini-invasive (trans-catetere).

Le endoprotesi vascolari oggi maggiormente utilizzate per il trattamento degli AAA sono quelle biforcate, anche denominate "aorto-bisiliache". Esistono anche endoprotesi aorto-uniliache ma vengono utilizzate in condizioni particolari (es. occlusione iliaca monolaterale, impossibilità di accesso da un lato per posizionare la biforcata)^[20]. In passato era pratica abbastanza comune l'utilizzo di endoprotesi fatte su misura ("custom-made")^[21]. Attualmente, data l'ampia offerta dei produttori, le procedure vengono generalmente effettuate utilizzando dispositivi disponibili sul mercato con marcatura CE. Date le caratteristiche anatomiche aorto-iliache e la variabilità morfologica che caratterizza l'aneurisma nei diversi pazienti, è consuetudine applicare un corpo principale della protesi e delle branche iliache. Eventualmente possono essere necessarie delle estensioni a prolungamento del tratto addominale o iliaco. Le endoprotesi per il trattamento dell'AAA sono quindi dei dispositivi modulari che vengono configurati a seconda delle esigenze procedurali. Tuttavia, sono disponibili sul mercato anche endoprotesi biforcate monoblocco che non richiedono alcuna estensione.

2.2. Descrizione della procedura

L'utilizzo di endoprotesi per il trattamento degli AAA prende il nome di EVAR (*endovascular aneurysm repair*) e prevede il posizionamento di una endoprotesi vascolare nel tratto interessato da aneurisma per via mini-invasiva^[22]. *Attraverso due incisioni dell'arteria femorale al livello dell'inguine, o mediante accesso femorale percutaneo con tecnica Seldinger l'endoprotesi è inserita e posizionata a livello dell'aneurisma aortico e delle iliache per mezzo di specifici cateteri e guide (sistemi di posizionamento). La procedura viene eseguita sotto guida radioscopica. Una volta*

raggiunto il sito su cui si vuole intervenire (l'aneurisma aortico), l'endoprotesi non viene cucita dentro l'aorta nativa ma posizionata, dilatata e agganciata alle pareti vascolari secondo diversi meccanismi (che variano da un dispositivo all'altro) dentro il sacco aneurismatico. La struttura dell'endoprotesi è tale da permettere il passaggio del flusso all'interno dell'endoprotesi stessa ma non nella aorta nativa, sostituendo di fatto la funzione del tratto vascolare aneurismatico. In questo modo si evitano sollecitazioni pressorie sulla parete vasale nativa aneurismatica che espongono al rischio di rottura. Le endoprotesi hanno generalmente una configurazione biforcata e si posizionano nell'ultimo tratto della aorta addominale (aorta sottorenale, sede più frequente di aneurismi aortici) e nel primo tratto delle due arterie iliache comuni. La procedura EVAR può essere eseguita con anestesia generale, regionale o locale sia su pazienti ritenuti idonei alla procedura chirurgica tradizionale (open surgery) che su pazienti ritenuti non idonei per la presenza di fattori di alto rischio chirurgico (es. comorbilità o addome ostile). La procedura EVAR può essere applicata in elezione (su pazienti con aneurismi asintomatici) o in condizioni di emergenza (in caso di rottura) a seconda dei casi. Tuttavia, la procedura EVAR non è indicata per tutti i pazienti; pertanto, prima di indirizzare un paziente alla procedura EVAR, è necessario valutare le caratteristiche anatomiche del paziente e dell'aneurisma. Tale valutazione viene solitamente effettuata con tecniche di imaging diagnostico quali TAC e, occasionalmente, angiografia o risonanza magnetica. È stato dimostrato che su una popolazione non selezionata di soggetti con AAA circa il 55% non presentava controindicazioni morfologiche per la procedura EVAR^[23].

I vantaggi della procedura EVAR rispetto alla chirurgia tradizionale, teoricamente, consistono in: tempi di anestesia ridotti, possibilità di anestesia locale, riduzione del trauma chirurgico e del dolore associati alla chirurgia addominale, tempi di ospedalizzazione ridotti, minori perdite ematiche^[24].

Gli svantaggi potenziali dell'EVAR includono il rischio della mancata esclusione dell'aneurisma dal circolo e la limitata efficacia nella prevenzione del rischio di rottura nel tempo (limitata durabilità della efficacia del trattamento). Dal momento che la endoprotesi non viene cucita alla aorta nativa, potrebbe non essere sigillata alla aorta aneurismatica con persistenza del rifornimento ematico dell'aneurisma (endoleak). Tale persistenza di flusso causa il mantenimento della pressurizzazione nella sacca aneurismatica ed il correlato elevato rischio di rottura. Tale complicanza (endoleak) è una delle più frequenti riscontrate dopo l'EVAR e può avvenire in qualsiasi momento successivo all'impianto. In caso di fallimento della procedura endovascolare è necessaria la correzione dell'endoleak o delle altre cause di fallimento. Ciò generalmente viene effettuato con un numero di interventi endovascolari aggiuntivi (re-interventi). I re-interventi sono più frequenti dopo l'EVAR

che dopo chirurgia aortica convenzionale dotata di maggior durabilità nel tempo. Quindi, mentre il paziente trattato con chirurgia tradizionale non prevede follow-up specifico, il paziente sottoposto a EVAR dovrebbe essere sottoposto periodicamente a controlli imaging, in particolare TAC, per verificare l'assenza di endoleak o altre complicanze EVAR-specifiche, quali la possibilità di spostamento della protesi (migrazione) non cucita alla aorta nativa come nella chirurgia tradizionale^[24]. Inoltre, in caso di complicazioni intra-procedurali o di fallimento della procedura nel tempo (per complicanze che non consentono la completa esclusione dell'aneurisma dal circolo e quindi espongono al rischio di persistente pressurizzazione della sacca aneurismatica con rischio di rottura dell'aneurisma), può essere necessaria la conversione dell'EVAR in chirurgia convenzionale, anche in quei pazienti considerati inizialmente non eleggibili per tale intervento^[24].

2.3. Innovazioni rispetto al report di origine

Il documento oggetto di *adaptation*^[2] riporta evidenze relative a endoprotesi vascolari prive di marcatura CE al momento dell'impianto e/o attualmente non più in commercio e/o non registrate sul Repertorio dei Dispositivi Medici (RDM) (Tabella 6, Tabella 17 e Tabella 21 del *report di origine*). Tali dispositivi sono stati riportati per completezza in Tabella 1 ma non verranno valutati poiché non rappresentano un'opzione terapeutica.

Tabella 1. Endoprotesi vascolari valutate nel *report di origine* non considerate nell'adattamento

| Nome dispositivo | Produttore |
|------------------|------------------------------------|
| Ancure | Guidant Corp. |
| AneuRX | Medtronic Inc. |
| Bard device | Bard Corp. |
| Baxter device | Baxter Edwards Lifesciences LLC. |
| EVT | Guidant Corp. |
| Fortron | Cordis Corp. |
| Gianturco-Dacron | Home-made |
| Gianturco-PTFE | Home-made |
| H&L B Endostent | Cook Inc. |
| Ivanchev-Malmo | Home-made |
| Lifepath | Edwards Lifesciences Corp. |
| Palmaz-PTFE | Home-made |
| Quantum | Cordis Corp. |
| Stenford | Stenford Groupe Valendons |
| Stentor | MinTec (div. of Boston Scientific) |
| Teramed AAA | Cordis Corp. |
| Vanguard | Boston Scientific Corp. |

Nel presente documento di *HTA Report Adaptation* sono state considerate esclusivamente le endoprotesi vascolari attualmente in commercio e pertanto acquistabili dalle strutture del SSN, individuate tramite ricerche effettuate sul RDM, in data 17 Gennaio 2013. Secondo la CND (Classificazione Nazionale Dispositivi medici) le endoprotesi vascolari per il trattamento dell'AAA sono suddivise in tre categorie (Tabella 2):

- Endoprotesi vascolari in Dacron biforcate;
- Endoprotesi vascolari in PTFE biforcate;
- Endoprotesi vascolari altre (*non classificabili nelle classi precedenti*).

Tabella 2. Endoprotesi vascolari per il trattamento di aneurismi dell'aorta addominale (AAA) commercialmente disponibili per le strutture del SSN italiano

| Produttore | Sistema per AAA | Fonte |
|--|--|---------------------------|
| CND: P0704010102 | | |
| ENDOPROTESI VASCOLARI IN DACRON BIFORCATE | | |
| COOK INC. | Zenith Flex AAA con Z-Trak | RDM + sito web produttore |
| | Zenith Flex AAA con H&L-B One-Shot | RDM |
| JOTEC GMBH | E-vita abdominal Stentgraft System | RDM + sito web produttore |
| LOMBARD MEDICAL LTD | Aorfix AAA | RDM + sito web produttore |
| MEDTRONIC INC. | Talent Abdominal Stent Graft | RDM + sito web produttore |
| CND: P0704010202 | | |
| ENDOPROTESI VASCOLARI IN PTFE BIFORCATE | | |
| ENDOLOGIX INC. | AFX Endovascular AAA | RDM + sito web produttore |
| | IntuiTrak Powerlink System | RDM + sito web produttore |
| W.L.GORE & ASSOCIATES INC. | GORE Excluder AAA | RDM + sito web produttore |
| CND: P07040199 | | |
| ENDOPROTESI VASCOLARI – ALTRE | | |
| APTUS ENDOSYSTEMS INC. | Fortevo AAA Endograft System | RDM + sito web produttore |
| MEDTRONIC INC. | Endurant Abdominal Stent Graft | RDM + sito web produttore |
| | Endurant II AAA Stent Graft System | RDM + sito web produttore |
| TRIVASCULAR INC. | Ovation Prime Abdominal Stent Graft System | RDM + sito web produttore |
| VASCUTEK LTD | Anaconda AAA Stent Graft System | RDM + sito web produttore |

Legenda: AAA = aneurisma dell'aorta addominale; CND = Classificazione Nazionale Dispositivi medici; RDM = Repertorio dei Dispositivi Medici; PTFE = Politetrafluoroetilene. Fonte: RDM e ricerche su internet effettuate da Agenas.

In Tabella 3 sono riportate alcune caratteristiche tecniche delle protesi endovascolari identificate.

Tabella 3. Caratteristiche tecniche delle endoprotesi vascolari per il trattamento degli aneurismi dell'aorta addominale (AAA) commercialmente disponibili per le strutture del SSN italiano

| Nome sistema AAA | Conformazione | Materiale graft | Note tecniche | AUI * |
|--|----------------------|-------------------|---|-------|
| AFX Endovascular AAA | Biforcata monoblocco | ePTFE multistrato | Stent prossimale libero senza ganci di fissaggio; Il graft e' all'esterno dello stent ed e' fissato ad esso solo nella parte prossimale e distale. | No |
| Anaconda AAA Stent Graft System | Biforcata modulare | Poliestere | Sistema di riposizionamento; Fissaggio prossimale a doppio anello con ganci. | No |
| Aorfix AAA | Biforcata modulare | Poliestere | Progettata per anatomie complesse (angoli a 90°); Fissaggio prossimale con ganci. | Si |
| Endurant Abdominal Stent Graft | Biforcata modulare | Poliestere | Stent prossimale libero dotato di ganci per fissaggio soprarenale. | Si |
| Endurant II AAA Stent Graft System | Biforcata modulare | Poliestere | Evoluzione di Endurant (CE 2012); Modifiche al sistema di posizionamento e aggiunta marker radio-opachi. | Si |
| E-vita abdominal Stentgraft System | Biforcata modulare | Poliestere | Stent prossimale libero senza ganci di fissaggio. | No |
| Fortevo AAA Endograft System | Biforcata modulare | Poliestere | Fissaggio prossimale con ganci elicoidali transmurali. | No |
| GORE Excluder AAA | Biforcata modulare | ePTFE/FEP | Sistema di riposizionamento; Stent prossimale ricoperto con ganci per fissaggio sottorenale. | No |
| IntuiTrak Powerlink System | Biforcata monoblocco | ePTFE multistrato | Stent prossimale ricoperto (estensione aortica dotata di ganci per fissaggio soprarenale); Il graft e' all'esterno dello stent. | No |
| Ovation Prime Abdominal Stent Graft System | Biforcata modulare | PTFE | Stent prossimale libero dotato di ganci per fissaggio soprarenale; Fissaggio sottorenale ottenuto tramite "sealing ring". | No |
| Talent Abdominal Stent Graft | Biforcata modulare | Poliestere | Stent soprarenale libero senza ganci di fissaggio. | Si |
| Zenith Flex AAA (H&L-B One-Shot o Z-Trak) | Biforcata modulare | Poliestere | Stent prossimale libero dotato di ganci per fissaggio soprarenale; Z-Trak e' il nuovo sistema di posizionamento. | Si |

*endoprotesi disponibile in configurazione aorto-uniliaca (AUI).

Legenda: AAA = aneurisma dell'aorta addominale; ePTFE = Politetrafluoroetilene espanso; FEP = etilene-propilene fluorato.

Fonte: Siti web dei produttori, brochure e materiale informativo.

3. Valutazione dell'efficacia clinica e sicurezza

(tradotto e integrato dal report di origine, in corsivo le parti fedelmente tradotte)

3.1. Valutazione dell'efficacia clinica e sicurezza del report di origine

L'obiettivo primario del *report di origine*^[2] è quello di valutare l'efficacia clinica delle protesi endovascolari per la correzione dell'aneurisma dell'aorta addominale (AAA) sottorenale in pazienti a vari livelli di rischio, candidabili o meno all'intervento chirurgico tradizionale, consistente nella chirurgia a cielo aperto (CA).

3.1.1. Metodi

L'efficacia clinica della procedura chirurgica della correzione AAA è stata analizzata conducendo una revisione sistematica della letteratura.

Le ricerche bibliografiche sono state condotte partendo da due revisioni sistematiche^[25,26], per individuare studi clinici randomizzati pubblicati dal 2005 al febbraio 2007, pubblicazioni di registri selezionati e studi che indagano i rischi di base. Per la ricerca di tali studi sono state consultate le seguenti banche dati: BIOSIS Previews, CINAHL, Cochrane Central Register of Controlled Trials, EMBASE, ISI Proceedings, MEDLINE, MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations, Science Citation Index e Zetoc Conferences. Sistemi di allerta, per l'individuazione di studi pubblicati in tempi più recenti, sono stati attivati fino a febbraio 2008.

I titoli e gli abstract di tutte le pubblicazioni risultanti dalle ricerche sono stati scrinati da due revisori in maniera indipendente. Successivamente il testo integrale di tutti gli studi potenzialmente rilevanti sono stati raccolti e valutati ai fini dell'inclusione nell'analisi, in accordo ai criteri di inclusione riportati di seguito:

Popolazione: pazienti con AAA sottorenale asintomatico o sintomatico, rotto o non rotto anatomicamente e clinicamente idonei per la riparazione con protesi endovascolari (EVAR). Sono state utilizzate le definizioni di status dell'aneurisma e di idoneità per l'EVAR utilizzate dagli autori dello studio. Sono stati inclusi gli studi di pazienti con aneurisma di qualunque dimensione.

Intervento: EVAR di AAA sottorenali in elezione o in urgenza, impiegando protesi uni-iliache o bis-iliache. E' noto che non tutti i dispositivi valutati nella letteratura hanno il marchio CE e che molti di

essi hanno subito una serie di innovazioni. Inoltre è noto che i dispositivi di diversi produttori possono avere indicazioni e controindicazioni d'uso diverse. Quindi sono stati considerati gli studi relativi a qualsiasi dispositivo EVAR ma, quando i dati lo hanno consentito, l'analisi è stata focalizzata sui dispositivi comunemente utilizzati nella pratica clinica del Regno Unito.

Comparatori:

- *correzione convenzionale attraverso la chirurgia a cielo aperto, per i pazienti in cui la CA è un'opzione di trattamento (coerentemente ai criteri dello studio);*
- *trattamento non chirurgico (a volte indicato come sorveglianza attiva), per i pazienti per i quali la chirurgia convenzionale a cielo aperto non è un'opzione di trattamento (coerentemente ai criteri dello studio). Tale trattamento può variare nei diversi studi ma di norma consiste nel fornire la migliore assistenza clinica, includendo una serie di strategie per gestire i fattori di rischio, come la cessazione del fumo, la riduzione della pressione sanguigna e la terapia con statine e il monitoraggio seriato dell'AAA.*

Esiti clinici:

- *mortalità a 30 giorni;*
- *mortalità associata all'aneurisma;*
- *mortalità totale;*
- *qualità della vita collegata alla salute (HRQoL);*
- *eventi avversi e complicanze; vengono compresi gli eventi associati all'aneurisma, come la rottura, e le complicanze specifiche dell'EVAR, ad esempio la frequenza dell'endoleak e la migrazione della protesi; le morbilità maggiori come gli eventi cardiaci;*
- *re-interventi, che includono la conversione all'EVAR alla CA e gli interventi secondari.*

Disegno di studio: *Stime dell'effetto del trattamento e gli esiti di sicurezza dell'EVAR sono stati ottenuti da studi randomizzati e da registri rilevanti per la pratica clinica del Regno Unito. Per identificare i criteri per la selezione dei pazienti idonei all'EVAR, sono stati esaminati gli studi che hanno analizzato/modellizzato lo spettro di rischio.*

Le attività di estrazione dei dati degli studi, inclusi nella revisione sistematica, e di valutazione della qualità metodologica degli stessi sono stati eseguite da un revisore utilizzando una scheda di estrazione appositamente elaborata (descritta sommariamente nel documento senza esservi riportata) e una checklist adattata, di cui è riportato il riferimento bibliografico^[27]. Per gli studi oggetto di molteplici pubblicazioni, è stata considerata la pubblicazione principale, ossia quella con più partecipanti o follow-up più lungo o di più recente pubblicazione, contenente il maggior numero di dati di esito. I dati estratti sono stati analizzati e discussi qualitativamente e, quando possibile, la meta-analisi è stata impiegata per stimare una misura sintetica degli effetti del trattamento sugli esiti rilevanti sulla base dell'analisi intention to treat (ITT).

3.1.2. Sintesi delle prove dei RCTs al 2008

Nella revisione sistematica dell'efficacia clinica sono stati inclusi sei studi clinici randomizzati (RCTs). Quattro RCTs (DREAM^[28], EVAR trial 1^[29], Cuypers et al^[30] e Soulez et al^[31]) hanno confrontato l'EVAR con la chirurgia a cielo aperto nei pazienti con AAA non rotto e candidabili alla chirurgia aperta; le medesime opzioni chirurgiche sono state valutate nello studio di Hincliffe et al^[32] ma nei pazienti con AAA rotto. L'ultimo studio incluso (EVAR trial 2^[33]) ha indagato l'EVAR rispetto alla gestione non chirurgica dei pazienti non idonei per l'intervento a cielo aperto.

L'analisi della qualità metodologica degli studi inclusi ha evidenziato che gli studi clinici principali (DREAM, EVAR trial 1 e EVAR trial 2), erano tutti di alta qualità; mentre, sulla base delle pubblicazioni disponibili, alcuni aspetti metodologici degli altri RCTs risultavano poco chiari. Ulteriori limiti degli studi, in grado di influenzare l'utilità della valutazione dell'efficacia clinica dell'EVAR rispetto ai comparatori individuati, erano: piccola dimensione dello studio (Cuypers et al, 2001, Soulez et al, 2005 e Hincliffe et al, 2006), esiti clinici misurati (gli studi di Cuypers et al e Soulez et al non considerano i risultati clinici importanti quali la mortalità), durata del follow-up (Cuypers et al, 2001). Gli studi clinici maggiori considerati (DREAM e EVAR trial 1), d'altra parte, avendo un periodo di arruolamento lontano nel tempo (remoto), hanno il limite di utilizzare protesi che possono non riflettere la corrente migliore pratica clinica. Mentre l'EVAR trial 2 ha presentato problemi e criticità nella sua esecuzione.

Inoltre, sono state raccolte informazioni inerenti cinque studi sperimentali in corso, potenzialmente rilevanti, riportati di seguito:

- *ACE [Francia] – confronta l'EVAR rispetto alla chirurgia aperta nei pazienti con AAA soprarrenale di diametro compreso tra 4 e 5 cm.*
- *Amsterdam Acute Aneurysm Trial [Olanda] – confronta l'EVAR con la chirurgia aperta nei pazienti con aneurismi rotti.*
- *OVER [USA] – confronta l'EVAR rispetto alla chirurgia aperta nei pazienti con AAA di diametro superiore a 5 cm (o 4.5 cm se caratterizzato da una crescita rapida).*
- *NExT ERA [Canada] – finalizzato alla valutazione dell'EVAR rispetto alla chirurgia aperta. Lo studio è stato abbandonato nel 2007.*
- *CAESAR [Italia] – valuta l'EVAR rispetto alla sorveglianza (ed eventuale trattamento in condizioni definite) nei pazienti con aneurisma addominale piccoli (diametro 4.1-5.4 cm) idonei all'EVAR.*

I ricercatori delle sperimentazioni sono stati contattati per ottenere dati ulteriori utili ai fini dell'analisi.

La modesta quantità dei dati ricavabili da RCTs e l'esigenza di poter disporre di dati di efficacia clinica e sicurezza a lungo termine, ha spinto alla considerazione di tre registri rilevanti per la pratica clinica inglese (Registry of endovascular treatment of abdominal aortic aneurysms - RETA, European collaborators on stent graft techniques for AAA repair – EUROSTAR e il National Vascular Database – NVD). Due registri, RETA e EUROSTAR, sono sulla procedura EVAR mentre il registro NVD è relativo alla chirurgia aperta. I dati dei registri sono stati ricavati non dalla consultazione diretta del registro, ma da sei pubblicazioni relative ai dati dei registri.

Infine, sono stati esaminati 34 studi di modellizzazione del rischio che hanno valutato le caratteristiche di base dei pazienti sul rischio di specifici esiti clinici dopo l'EVAR.

In particolare, ai fini dell'analisi, gli studi clinici randomizzati nel *report di origine* vengono suddivisi in tre gruppi:

Gruppo 1: studi clinici che valutano l'EVAR rispetto alla CA nei pazienti con AAA non rotto;

Gruppo 2: studi clinici che valutano l'EVAR rispetto alla CA nei pazienti con AAA rotto;

Gruppo 3: studi clinici che confrontano l'EVAR con il trattamento non chirurgico dei pazienti con AAA non rotto considerati non idonei alla CA.

Gruppo 1

Caratteristiche degli studi

Quattro studi clinici randomizzati hanno confrontato l'intervento di correzione dell'AAA con le protesi endovascolari rispetto alla CA nei pazienti con AAA non rotto. La Tabella 4 (Tabella 4 del report di origine) riporta le caratteristiche degli studi.

Tabella 4. Caratteristiche dei RCTs sull'EVAR vs CA (aneurismi non rotti) (Tabella 4 del report di origine)

| Study (main publication) | Country where study was performed | Number of patients randomised | | | Age of population | Gender | Aneurysm diameter |
|--|--|-------------------------------|------|------------|---|--|--|
| | | Total | EVAR | Comparator | | | |
| DREAM Blankensteijn 2005 ⁴¹ | Multinational; the Netherlands and Belgium | 351 | 173 | 178 | Mean (SD) 70.1 years [EVAR 70.7 (6.6), open repair 69.6 (6.8)] | Percentage male (total population) 91.7% (EVAR 93.1%, open 90.4%) | Mean (SD) 6 cm [EVAR 6 (0.9), open repair 6 (0.85)] |
| EVAR trial I EVAR trial participants 2005 ⁴² | UK | 1082 | 543 | 539 | Mean (SD) 74 (6) years [EVAR 74.2 (6.0), open repair 74.0 (6.1)] | Percentage male (total population) 91% [EVAR 494 (91%), open repair 489 (91%)] | Mean (SD) 6.5 cm [EVAR 6.5 (0.9), open repair 6.5 (1.0)]. Measurement tool used spiral CT scan or conventional CT combined with conventional angiography |
| Cuyppers 2001 ⁴⁴ | Netherlands | 76 | 57 | 19 | Mean 68.5 years (EVAR 69, open repair 68). Range: EVAR 52–82, open repair 52–81 | Percentage male (total population) 92% [EVAR 54/57 (95%), open repair 16/19 (84%)] | Mean 5.4 cm (EVAR 5.6, open repair 5.2). Range: EVAR 5.2–8.4 cm, open repair 4.0–6.1 cm |
| Soulez 2005 ⁴⁵ | Canada | 40 | 20 | 20 | Mean (SD) 70.5 years [EVAR 70.3 (6.4), open repair 71.2 (7.6)] | Percentage male (total population) 39 patients (98%) [EVAR 19/20 (95%), open repair 20/20 (100%)] | Mean (SD) 5.2 cm [EVAR 5.31 (0.48), open repair 5.09 (1.61)]. Measurement tool used spiral CT |

CT, computed tomography.

Fonte: Riprodotto da Chambers D et al. 2009, in conformità alla Non-Commercial Government License for public sector information delivered by The National Archives logo

Un'ampia varietà di endoprotesi differenti è stata impiegata all'interno e tra i diversi studi. Negli studi EVAR trial 1 e DREAM i dispositivi più diffusamente impiegati sono stati le protesi Zenith (Cook) e Talent (Medtronic). Gli altri dispositivi commerciali impiegati nei RCTs in proporzione minore erano: Excluder, Stentor, Vanguard, AneuRx, lifepath ed altri non specificati. La maggior parte delle protesi endovascolari impiegate erano bis-ilache.

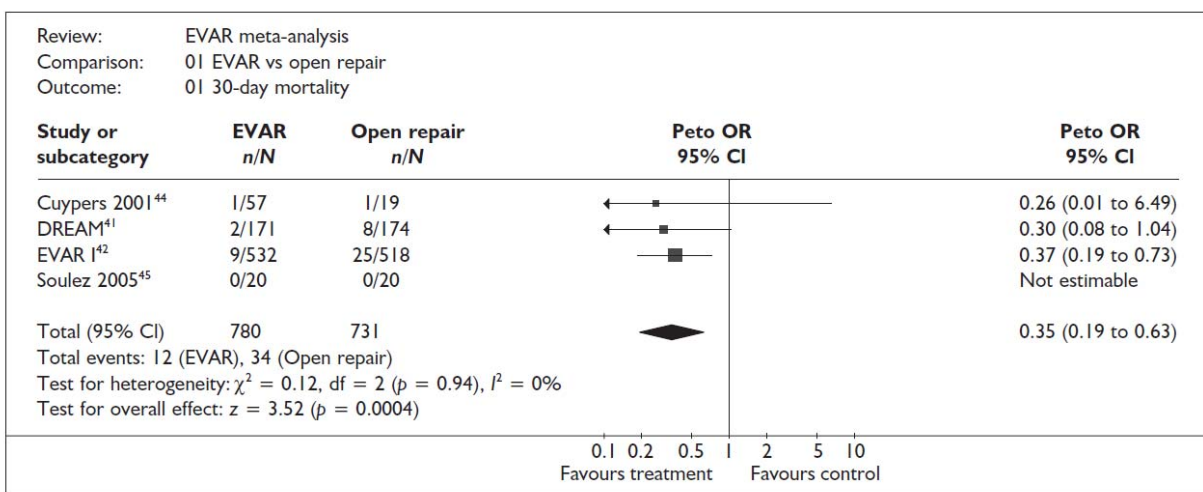
Esiti clinici

Mortalità a 30 giorni

Tutti e quattro gli studi riportano la mortalità a 30 giorni. La stima aggregata dell'effetto ha evidenziato un tasso significativamente minore della mortalità a 30 giorni nel gruppo di pazienti sottoposti ad EVAR rispetto a quelli trattati con la chirurgia a cielo aperto: odds ratio (OR) aggregato 0.35 (95% IC 0.19 a 0.63). Tale valore non si modifica non considerando i due studi di piccole dimensioni^[30-31]. I risultati della meta-analisi dei risultati di mortalità a 30 giorni condotta considerando tutti e quattro gli studi sono riportati nella Figura 1 (Figura 2 del *report di origine*).

29

Figura 1. EVAR vs CA: meta-analisi dei RCTs per la mortalità a 30 giorni (Figura 2 del *report di origine*)

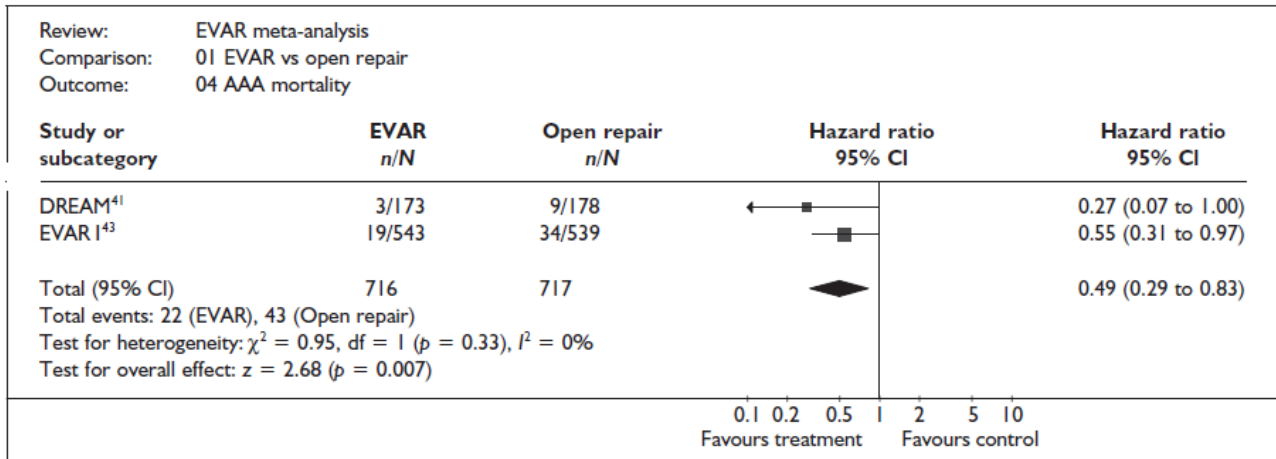


Fonte: Riprodotto da Chambers D et al. 2009, in conformità alla Non-Commercial Government License for public sector information delivered by The National Archives logo

Mortalità associata all'AAA

La mortalità associata all'AAA a medio termine è misurata solo nei due trial maggiori (EVAR trial 1^[29] e DREAM^[28]) che definiscono in maniera similare questo esito clinico in termini di morte che si verifica entro 30 giorni dalla procedura originaria o dal re-intervento. La durata media del follow-up di medio termine è stata di 22 mesi nello studio DREAM e di 35 mesi nell'EVAR trial 1. Entrambi gli studi riportano che i tassi di mortalità associati all'AAA sono più bassi nei pazienti trattati con EVAR rispetto a quelli sottoposti alla chirurgia aperta. La stima aggregata dell'hazard ratio tra i due trials pari a 0.49 (95% IC 0.29 a 0.83, $p=0.007$), ha confermato il beneficio statisticamente significativo dell'EVAR rispetto alla chirurgia aperta relativamente a questo esito clinico. I risultati della meta-analisi dell'esito clinico "mortalità associata all'AAA" sono riportati nella Figura 2 (Figura 4 del *report di origine*).

Figura 2. EVAR VS CA: meta-analisi dei RCTs per la mortalità associata all'AAA (Figura 4 del *report di origine*)



Fonte: Riprodotto da Chambers D et al. 2009, in conformità alla Non-Commercial Government License for public sector information delivered by The National Archives logo

In un'analisi *post hoc*, il follow-up è stato diviso nei primi 6 mesi seguenti la randomizzazione e nel periodo oltre i 6 mesi. L'Hazard Ratio nei primi 6 mesi è stato 0.42 (IC al 95% 0.21-0.82), mostrando una differenza statisticamente significativa a favore del gruppo EVAR. Per il periodo successivo la HR era 1.15 (IC al 95% 0.39-3.41), cioè non vi era alcuna significativa differenza tra i gruppi, l'ampio intervallo di confidenza riflette il piccolo numero di morti correlate all'AAA durante questo periodo.

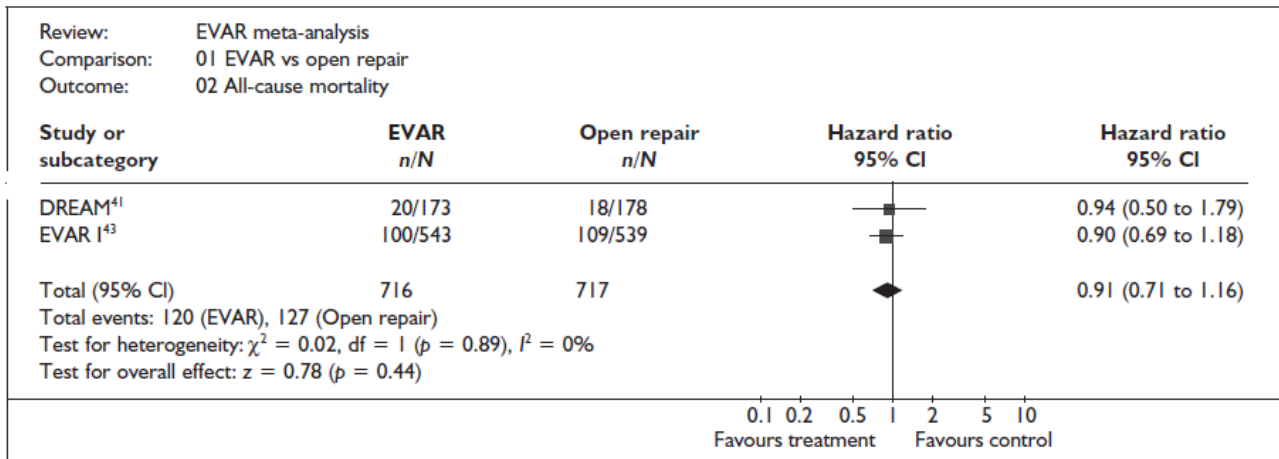
Mortalità totale

Dei quattro trial rilevanti, solo DREAM^[28] ed EVAR trial 1^[29] forniscono informazioni utili riguardo la mortalità totale. Entrambi gli studi non hanno evidenziato differenze significative nella mortalità a medio termine (35 e 42 mesi nel DREAM ed EVAR trial 1 rispettivamente) nei pazienti trattati con EVAR rispetto a quelli sottoposti alla chirurgia tradizionale.

In un'analisi *post hoc*, il follow-up è stato diviso nei primi 6 mesi seguenti la randomizzazione e nel periodo oltre i 6 mesi. L'Hazard Ratio nei primi 6 mesi era 0.55 (IC al 95% 0.33-0.93), rilevando una differenza statisticamente significativa a favore del gruppo EVAR. Oltre i sei mesi l'HR è risultato pari a 1.10 (95% CI 0.80-1,52) evidenziando l'assenza di alcuna significativa differenza tra i gruppi.

L'analisi aggregata dei risultati dei due studi ha confermato l'assenza di differenze statisticamente significative in termini di mortalità totale ai medio termine tra i due gruppi di pazienti, come rappresentato nella Figura 3 (Figura 5 del *report di origine*).

Figura 3. EVAR VS CA: meta-analisi dei RCTs per la mortalità totale a medio termine (Figura 5 del *report di origine*)



Fonte: Riprodotto da Chambers D et al. 2009, in conformità alla Non-Commercial Government License for public sector information delivered by The National Archives logo

Rotture

I quattro studi forniscono informazioni limitate riguardo la rottura dell'aneurisma come evento separato. Tali risultati suggeriscono che la rottura potrebbe essere una problematica più frequentemente riscontrabile dopo l'EVAR rispetto alla CA.

Endoleak

L'endoleak si è verificato con frequenze variabili (fino a circa il 20%) dopo l'EVAR, in quei trials che hanno riportato questo esito clinico. L'endoleak di tipo II è il più comune, seguito dal quello di tipo I. Cuypers et al^[30] non hanno comunicato i dati relativi endoleak e lo Studio DREAM^[28] ha riportato solo gli endoleak che hanno richiesto un re-intervento nel periodo peri-operatorio.

Migrazione dell'endoprotesi

I dati relativi alla migrazione della endoprotesi sono riportati solamente nella studio EVAR trial I^[29]. In questo studio, 12/529 pazienti (2.3%), con procedura EVAR completata, hanno sperimentato questo evento durante il follow-up; di cui 7 hanno richiesto un re intervento.

Re-interventi

Gli studi DREAM^[28] e EVAR trial I^[29] hanno confrontato i tassi di re-intervento complessivi tra i pazienti sottoposti ad EVAR e quelli trattati con CA. Nello studio DREAM il rischio di re-intervento era significativamente maggiore nel gruppo EVAR, nei primi 9 mesi, mentre successivamente la

differenza non era più significativa. Nell'EVAR trial 1 l'HR per il re-intervento era pari a 2.7 durante il follow-up a medio termine, mostrando un rischio significativamente più alto nel gruppo EVAR. Le stime dei re-interventi a 4 anni erano pari a 20% nel gruppo EVAR rispetto al 6% nel gruppo CA. La Tabella 5 (Tabella 9 del report di origine) riporta la specifica tipologia di re-interventi di interesse.

Tabella 5. Re-interventi nei RCTs sull'EVAR vs CA (aneurismi non rotti) (Tabella 9 del report di origine)

| Study (main publication) | Conversion to open repair (EVAR group only) | Correction of endoleak (EVAR group only) | Re-exploration of open repair (open group only) | Other (specify) | Cumulative rate from Kaplan-Meier curve | Hazard ratio |
|--|---|---|--|-----------------|---|--|
| DREAM Blankensteijn 2005 ⁴¹ | Not reported | 2 (1.2%), of which 1 was classed as severe (0.6%) | Not reported | Not reported | Not reported | 9 months: 2.9 (95% CI 1.1 to 6.2, $p = 0.03$) favouring open repair; > 9 months: 1.1 (95% CI 0.1 to 9.3, $p = 0.95$) |
| EVAR trial I EVAR trial participants 2005 ⁴² | 10/531 at 30 days (intention to treat) | 18/531 at 30 days (intention to treat) | 15/516 at 30 days (intention to treat) (16/519 patients with open repair completed at follow-up) | Not reported | EVAR 20%, open repair 6% (4-year point estimates) | 2.7 (95% CI 1.8 to 4.1) |
| Cuypers 2001 ⁴⁴ | One patient randomised to EVAR received an urgent open AAA repair because of aneurysm rupture before receiving EVAR. There were no other conversions to open repair | Not reported | Not reported | Not reported | Not reported | Not reported |
| Soulez 2005 ⁴⁵ | Not reported | 4 patients | 1 patient – operative treatment on an emergency basis with graft limb thrombosis, 7 months after surgery | Not reported | Not reported | Not reported |

Fonte: Riprodotto da Chambers D et al. 2009, in conformità alla Non-Commercial Government License for public sector information delivered by The National Archives logo

Qualità della vita collegata alla salute (HRQoL)

Tutti e quattro gli studi più rilevanti hanno riportato delle informazioni relative alla qualità della vita correlata alla salute (HRQoL). In tutti è stato impiegato il questionario Medical Outcomes Study Short Form-36 (SF-36), ma elementi diversi sono stati rilevati, rendendo difficile sintetizzare i punteggi dei diversi studi. La misura EuroQoL 5 dimension (EQ-5D) è stata utilizzata negli studi di

Cuypers et al^[30] ed EVAR trial 1^[29]. Complessivamente i dati suggeriscono un vantaggio di QoL a medio termine per i pazienti trattati con l'EVAR rispetto a quelli sottoposti alla CA. Diversamente, i dati a lungo termine relativi alla QoL tendono a favorire la CA. Questi risultati riflettono probabilmente la natura meno invasiva dell'intervento EVAR rispetto alla CA ma anche la necessità di una sorveglianza continua e di tassi più alti di complicanze e re-interventi dopo l'EVAR.

Gruppo 2

Caratteristiche degli studi

Un RCT^[32] ha confrontato l'EVAR con la CA in pazienti con AAA rotto. Su un campione pianificato di 100 pazienti, solo 32 sono stati arruolati e randomizzati; di conseguenza è difficile trarre conclusioni solide dallo studio. In confronto agli studi sull'EVAR in elezione, i pazienti erano simili per età ma avevano un AAA più largo e la proporzione delle donne era leggermente maggiore. Nello studio sono state usate protesi endovascolari non commerciali. Le caratteristiche principali dello studio sono riportate nella Tabella 6 (Tabella 11 del report di origine).

Tabella 6. Caratteristiche del RCT sull'EVAR vs CA (aneurismi rotti) (Tabella 11 del report di origine)

| Study (main publication) | Country | Number of patients randomised | | | Age of population | Gender | Aneurysm diameter |
|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|------|------------|---|-------------------------------------|--|
| | | Total | EVAR | Comparator | | | |
| Hinchliffe 2006 ⁴⁷ | UK, University Hospital Nottingham | 32 | 15 | 17 | Median: EVAR 74 years (IQR 68.8–79.5); open repair 80 years (IQR 73.8–83.8) | Male (total population) 75% (24/32) | Median 8.5 cm (IQR 8.0–10.0) in patients who had EVAR. Measurement tool used CT scan |

CT, computed tomography; IQR, interquartile range.

Fonte: Riprodotto da Chambers D et al. 2009, in conformità alla Non-Commercial Government License for public sector information delivered by The National Archives logo

Esiti clinici

Mortalità a 30 giorni

Dei 15 pazienti randomizzato nel gruppo EVAR 8 sono deceduti prima e dopo l'intervento, con un tasso di mortalità peri-operatoria pari al 53%. Dei 17 pazienti assegnati al gruppo CA 3 sono morti prima dell'intervento, 2 in sala operatoria e 4 nel periodo peri-operatorio registrando un tasso di

mortalità pari a 53% (9/17). Dati di mortalità di più lungo termini non sono riportati.

Eventi avversi

Complessivamente, 5/11 (45%) pazienti del gruppo EVAR e 7/12 (58%) del gruppo CA sopravvissuti all'intervento chirurgico hanno avuto un evento cardiaco. La maggior parte degli eventi cardiaci sono stati moderati, solo 1 nel gruppo CA è stato grave. Un paziente EVAR ha sofferto per complicazioni severe cerebrovascolari mentre nessuno nel gruppo CA.

Gruppo 3

Caratteristiche degli studi

L'EVAR trial 2^[33] è l'unico RCT pubblicato in cui l'EVAR è stata confrontata con la gestione non chirurgica nei pazienti considerati non idonei alla CA. Quattordici pazienti assegnati al gruppo EVAR sono deceduti prima di ricevere l'intervento e 47 pazienti randomizzati per la gestione non chirurgica sono stati sottoposti alla riparazione chirurgica dell'aneurisma (12 dei quali sono stati trattati con CA, nonostante fossero stati giudicati inidonei a tale intervento). Questi elementi rendono difficile l'analisi e l'interpretazione dello studio. Le caratteristiche principali dello studio sono riportate nella Tabella 7 (Tabella 15 del report di origine).

Tabella 7. Caratteristiche dell'EVAR trial 2 (Tabella 15 del report di origine)

| Study (main publication) | Country | Number of patients randomised | | | Age of population | Gender | Aneurysm diameter |
|--|---------|-------------------------------|------|------------|---|---|--|
| | | Total | EVAR | Comparator | | | |
| EVAR trial 2 | UK | 338 | 166 | 172 | Mean (SD) 76.4 (6.45) years (based on n = 338); EVAR 76.8 (6.2), non-surgical treatment 76.0 (6.7); based on n = 143: Zenith device 77.3 (6.8), Talent 75.4 (6.1) | Percentage male (total population) 288 (85%) (based on n = 339); EVAR 141 (85%), non-surgical treatment 147 (85%); based on n = 143: Zenith device 98/109 (89.9%), Talent 28/34 (82.4%) | Median: EVAR 6.4 cm, non-surgical treatment 6.3 cm; range: EVAR 6.0–7.4 cm, non-surgical treatment 6.0–7.0 cm. Measurement tool used CT scan |
| EVAR trial participants 2005 ⁴⁶ | | | | | | | |

CT, computed tomography.

Fonte: Riprodotto da Chambers D et al. 2009, in conformità alla Non-Commercial Government License for public sector information delivered by The National Archives logo

Esiti clinici

Mortalità a 30 giorni

Nel gruppo EVAR 13 pazienti su 150 (pari al 9%) che hanno ricevuto la protesi endovascolare sono deceduti entro 30 giorni. Su 47 pazienti assegnati al gruppo trattamento non chirurgico che hanno ricevuto l'EVAR o la CA, 1 (9%) è deceduto entro 30 giorni.

Mortalità associata all'AAA

Nell'EVAR trial 2 non c'è nessuna differenza significativa nella mortalità associata all'AAA tra i due gruppi (EVAR e gestione non chirurgica). In base all'approccio ITT, 20/166 pazienti dell'EVAR e 22/172 nel gruppo gestione non chirurgica sono deceduti entro 4 anni dalla randomizzazione per cause legate all'aneurisma. L'Hazard ratio grezzo era pari a 1.01 (IC 0.55-1.84, $p=0.98$) e gli HR aggiustati per le covariate primarie e secondarie erano simili.

Mortalità totale

Non c'era nessuna differenza significativa nella mortalità totale tra i pazienti trattati con EVAR e quelli gestiti non chirurgicamente. In base all'approccio ITT, 74/166 pazienti dell'EVAR e 68/172 nel gruppo gestione non chirurgica sono deceduti entro 4 anni dalla randomizzazione registrando un HR grezzo pari a 1.21 (IC 0.87-1.69, $p=0.25$); gli HR aggiustati per le covariate primarie e secondarie erano simili.

Rotture

Il tasso di rottura grezzo era pari a 9 per 100 anni persona. Gli autori hanno notato che questo tasso di rottura era notevolmente inferiore di quello riportato in altri studi prospettici che hanno valutato la rottura di aneurismi di grandi dimensioni.

Endoleak

I dati relativi all'endoleak di tutti i pazienti sottoposti all'EVAR, compresi quelli che inizialmente erano stati randomizzati al gruppo "gestione non chirurgica" sono riportati nella Tabella 8 (Tabella 19 del report di origine).

Tabella 8. Insorgenza dell'endoleak nell'EVAR trial 2 (Tabella 19 del report di origine)

| Study (main publication) | Endoleak | | |
|--|---|---|---|
| | Type I | Type II | Type III |
| EVAR trial 2 EVAR trial participants 2005 ⁴⁶ | 11/178 patients who received EVAR – not ITT (10 complications after EVAR) | 23/178 patients who received EVAR – not ITT (17 complications after EVAR) | 6/178 patients who received EVAR – not ITT (5 complications after EVAR) |
| ITT, intention to treat. | | | |

Fonte: Riprodotto da Chambers D et al. 2009, in conformità alla Non-Commercial Government License for public sector information delivered by The National Archives logo

Migrazione dell'endoprotesi

Due pazienti su 178 (1.1%) trattati con l'EVAR, inclusi i crossovers, hanno avuto la migrazione della protesi nell'EVAR trial 2. Questa analisi non è ITT.

Re-interventi

Il tasso di re-interventi totale durante il follow-up è stato pari a 11.5 per 100 anni persona nel gruppo EVAR e a 11.8 nei pazienti non trattati chirurgicamente. Le stime dei tassi di re-intervento, entro 4 anni, sono pari a 26% e 4% rispettivamente (HR=5.8, IC 2.4-14.0, $p<0.0001$) sulla base dell'analisi ITT. Gli autori hanno notato che il tasso di re-interventi nel gruppo EVAR dell'EVAR trial 2 appariva maggiore di quello osservato nel gruppo EVAR dell'EVAR trial, ma la differenza non era statisticamente significativa (HR=1.4, IC 0.9-2.1, $p=0.1$).

Eventi avversi di breve termine

L'EVAR trial 2 non ha riportato eventi cardiaci e cerebrovascolari entro 30 giorni dalla chirurgia.

Qualità della vita collegata alla salute (HRQoL)

L'EVAR trial 2 riporta gli stessi risultati in termini di QoL dell'EVAR trial 1. L'unica differenza statisticamente significativa tra i due gruppi, relativa al punteggio di sintesi della componente fisica a 3 mesi, favorisce la gestione non chirurgica.

3.1.3. Conclusioni dei RCTs al 2008

Gli studi EVAR trial 1^[29] e DREAM^[28] forniscono prove di una riduzione della mortalità operatoria dopo l'EVAR rispetto alla CA in pazienti considerati idonei per entrambe le procedure. Si osserva, inoltre, che la mortalità associata all'aneurisma nel medio termine (4 anni dopo la randomizzazione nell'EVAR trial 1 e 2 anni nel DREAM) è minore nei pazienti trattati con EVAR rispetto a quelli sottoposti a CA; tuttavia non vi è nessuna differenza significativa nella mortalità totale tra l'EVAR e la CA a medio termine. Il motivo per cui il vantaggio a breve termine dell'EVAR rispetto alla CA non si traduce in un beneficio simile a lungo termine non è chiaro. Un aspetto importante da considerare è che i pazienti che richiedono la riparazione dell'AAA sono ad elevato rischio di mortalità. Poiché l'EVAR è una procedura chirurgica meno traumatica, un numero inferiore di pazienti muore a seguito della procedura rispetto a quelli trattati con CA. Questi pazienti ad alto rischio muoiono, comunque, entro un periodo di tempo relativamente breve e così, entro 4 anni, la mortalità nei pazienti trattati con l'EVAR o con la CA è la stessa. Altre ragioni che spiegano la convergenza del tasso di mortalità dei pazienti sottoposti ad EVAR con quello della CA includono il più alto tasso di complicanze e di re-interventi nel gruppo EVAR, che non sono compensati da aumenti della HRQoL, probabilmente a causa del monitoraggio più intenso richiesto dopo l'EVAR proprio a causa del rischio di complicanze.

Le prove tratte dai RCTs che confrontano l'EVAR con la gestione non chirurgica sono limitate; l'EVAR trial 2^[33] non ha trovato differenze nei risultati di mortalità tra i gruppi ma questi risultati non possono essere considerati come definitivi perché un numero sostanziale di pazienti, randomizzati alla gestione non chirurgica, sono passati alla riparazione chirurgica del loro aneurisma, diluendo pertanto, la differenza tra i due bracci. In effetti questo trial ha confrontato l'EVAR con la riparazione ritardata dell'aneurisma; sebbene non siano stati definiti i criteri per decidere quando intervenire. Uno studio disegnato e condotto specificatamente per affrontare questa questione sarebbe utile.

Diversi studi sono in corso, tra cui l'ACE (EVAR vs CA), l'OVER (RCT simile all'EVAR trial 1 sulla popolazione statunitense) e CAESAR (EVAR vs SA per piccoli aneurismi). Un piccolo trial condotto a Nottingham e l'Amsterdam Acute Aneurysm Trial stanno randomizzando i pazienti con AAA rotto tra EVAR e CA. L'evidenza complessiva rilevante per l'EVAR è, pertanto, destinata ad aumentare nei prossimi pochi anni.

3.2. Valutazione dell'efficacia clinica e sicurezza nel report di "Adattamento"

I risultati dell'analisi dell'uso corrente della tecnologia, nel contesto italiano, hanno evidenziato che le indicazioni di utilizzo della procedura EVAR in Italia non differiscono sostanzialmente del Regno Unito, contesto di riferimento del *report di origine*. Di conseguenza l'adattamento della dimensione dell'efficacia clinica al contesto italiano è stato realizzato attraverso l'aggiornamento della revisione sistematica realizzata nel *report di origine*.

3.2.1. Metodi

Nella fase iniziale di aggiornamento della revisione sistematica sono stati contattati gli autori del *report di origine* al fine di verificare l'esistenza di un aggiornamento della revisione sistematica effettuato dagli stessi. A seguito di risposta negativa, si è proceduto a replicare la strategia di ricerca elaborata nel *report di origine*, consultando le stesse banche dati elettroniche (si rimanda all'appendice 1 del *report di origine*). Il periodo temporale considerato è quello compreso tra la data ultima della ricerca originaria e la data in cui è stata ripetuta la ricerca per l'aggiornamento. Non è stato possibile replicare la ricerca nella banca dati ISI proceedings data la non disponibilità dell'abbonamento (Tabella 9).

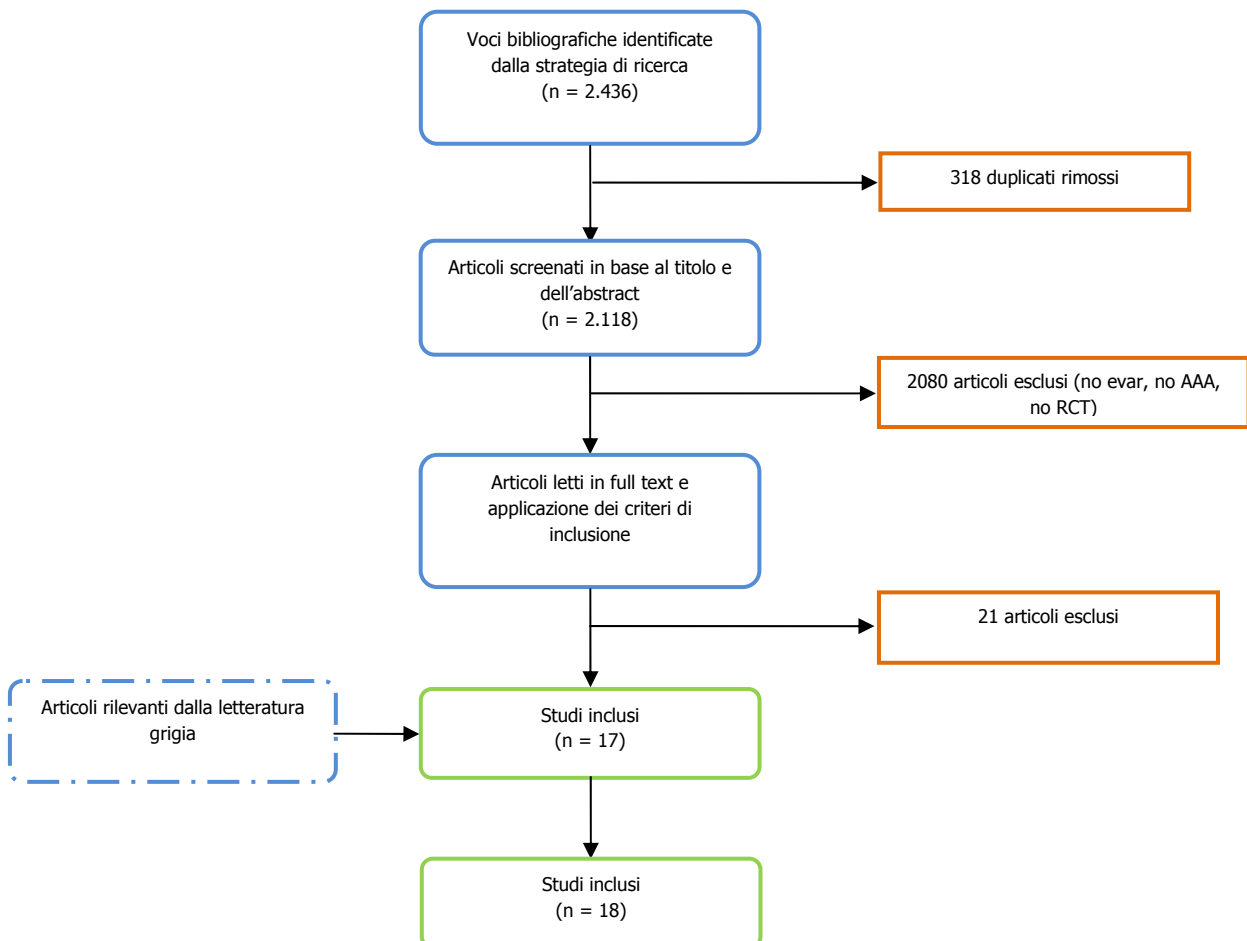
Tabella 9. Risultati ottenuti dalla consultazione dei database

| BANCHE DATI | DATA | NUMERO RECORDS |
|---|------------------|----------------|
| BIOSIS preview (via web of knowledge) | 4 aprile 2013 | 74 |
| CINAHL (via ebSCO) | 27 marzo 2013 | 330 |
| Embase (via embase.com) | 11 marzo 2013 | 550 |
| PubMed (via ovid) | 13 marzo 2013 | 558 |
| CL-Central Register of Controlled trials | 15 febbraio 2013 | 60 |
| ISI proceedings | No | - |
| Science citation index (via web of knowledge) | 5 aprile 2013 | 864 |

Dalla consultazione delle banche dati sono risultate 2.436 voci bibliografiche che sono state screenate, sulla base della lettura dei titoli e degli abstract (qualora disponibili), da due revisori

(PDR e MCo), in maniera indipendente. Le divergenze sono state risolte da un terzo arbitro (TJ). Sono così risultati 38 articoli potenzialmente rilevanti. Successivamente sono stati letti i testi integrali degli articoli, secondo lo stesso approccio sopra descritto, ai fini della loro inclusione nella revisione sistematica. Diciassette articoli hanno soddisfatto i criteri di inclusione coincidenti, quasi interamente, con quelli del *report di origine*. In particolare, per quanto riguarda il disegno degli studi, sono stati considerati esclusivamente gli studi clinici randomizzati (RCTs). Questa scelta è stata consentita dalla maggiore disponibilità di dati di efficacia clinica e sicurezza, anche a lungo termine, ricavabile dai RCTs. E' stata anche condotta una ricerca della letteratura grigia dalla quale è risultato, ed incluso, un ulteriore studio. Il totale degli articoli inclusi nell'aggiornamento è, quindi, pari a 18. Il processo di filtraggio e di inclusione è rappresentato graficamente dalla Figura 4.

Figura 4: Diagramma degli studi di efficacia clinica



I riferimenti bibliografici degli articoli esclusi, dopo la lettura del full text, sono elencati in

Appendice 1, in cui è stata riportata, anche, la ragione dell'esclusione.

L'estrazione dei dati degli articoli inclusi è stata effettuata da tre revisori, individualmente, utilizzando una "scheda di estrazione" appositamente elaborata (Appendice 2). Sono stati così rilevati dati relativi a: popolazione di riferimento, intervento, comparatore ed esiti clinici.

I dati raccolti sono stati analizzati e sintetizzati in maniera descrittiva. In relazione agli esiti clinici misurati in più studi, sono state condotte, qualora possibile, analisi quantitative (meta-analisi) per stimare una misura sintetica degli effetti del trattamento sugli esiti rilevanti. A tal fine è stato utilizzato il software RevMan 5.2.

3.2.2. Risultati dell'aggiornamento della revisione sistematica

I 18 articoli inclusi nella revisione sistematica fanno riferimento a 9 studi clinici randomizzati (RCTs). Nel presente paragrafo per ogni studio clinico è riportata la descrizione dettagliata della pubblicazione principale ossia quella contenente il maggior numero di informazioni sugli esiti clinici rilevanti, di più recente pubblicazione o con follow-up più lungo. Le pubblicazioni secondarie sono riportate nel paragrafo "*Pubblicazioni secondarie incluse nell'aggiornamento*", in cui vengono descritte brevemente le principali analisi e conclusioni.

Seguendo l'impostazione del *report di origine*, si distinguono 4 gruppi principali di studi in relazione alla popolazione di riferimento e, di conseguenza, alle tecnologie comparate:

1° gruppo: RCTs che confrontano l'EVAR con la CA nei pazienti con AAA non rotto, considerati idonei ad entrambe le procedure chirurgiche. Questo gruppo comprende 4 studi: ACE^[34], DREAM^[35], EVAR trial 1^[36] e OVER^[37].

2° gruppo: RCTs che valutano l'EVAR rispetto alla CA nei pazienti con AAA rotto. Questo gruppo comprende 1 studio: The Amsterdam Acute Aneurysm Repair^[38].

3° gruppo: RCTs che comparano la procedura endovascolare con la gestione non chirurgica (sorveglianza attiva); rientrano gli studi CAESAR^[39], EVAR trial 2^[40] e PIVOTAL^[41].

4° gruppo: un solo studio^[42] ha valutato l'EVAR rispetto alla correzione laparoscopica.

Nel processo di filtraggio della letteratura è stato anche individuato, tra i 38 full text analizzati, il protocollo di uno studio clinico multicentrico randomizzato (ECAR) in corso in Francia. Il presente studio, in fase di arruolamento pazienti, è finalizzato a confrontare l'EVAR con la CA in 160 pazienti con AAA rotti, osservati alla TAC, emodinamicamente stabili ed anatomicamente idonei all'EVAR. Il principale risultato atteso è una riduzione della mortalità significativa rispetto alla CA^[43]. Non riportando risultati, tale studio non è stato incluso nella revisione sistematica.

Nei paragrafi seguenti sono riportati, per ogni gruppo di RCTs, la descrizione qualitativa degli studi e l'analisi dei risultati. In relazione al 1° ed al 3° gruppo di studi, sono state effettuate le meta-analisi degli esiti clinici: mortalità a 30 giorni, mortalità associata all'AAA, mortalità totale, rottura dell'aneurisma, re-interventi e complicanze.

1° Gruppo

Caratteristiche degli studi

Quattro studi clinici randomizzati multicentrici hanno confrontato l'intervento di correzione dell'AAA con le protesi endovascolari rispetto alla CA nei pazienti con AAA non rotto: ACE^[34], DREAM^[35], EVAR trial 1^[36] e OVER^[37]. Le caratteristiche principali degli studi, tratte dalla pubblicazione principale, sono riportate nella Tabella 10.

Tabella 10. Caratteristiche dei RCTs sull'EVAR vs CA (aneurismi non rotti)

| Studio (pubblicazione principale) | Paese | Numero di pazienti randomizzati | | | Età | Sesso | Diametro aneurisma |
|---|-------------------|------------------------------------|-----|--------|----------|------------------|-----------------------|
| | | EVAR | CA | Totale | | | |
| ACE (Becquemin et al, 2011) | Francia | 149 | 150 | 299 | 69.0±7.0 | Uomini: 99.0% | 5.5±0.7 cm |
| DREAM (De Bruin et al, 2010) | Olanda, Belgio | 173 | 178 | 351 | 70.0 | Uomini: 91.7% | 6 cm |
| EVAR trial 1 (Greenhalgh et al, 2010) | Regno Unito | 626 | 626 | 1252 | 74.1±6.1 | Uomini: 90.7% | 6.4±0.9 cm |
| OVER (Lederle et al, 2012) | Stati Uniti | 444 | 437 | 881 | 70.0 | Uomini: 99.0% | 5.7±0.9 cm |

Fonte: Elaborazione Agenas

I pazienti arruolati negli studi avevano caratteristiche simili: un'età media compresa tra i 69 ed i 74 anni, di sesso prevalentemente maschile (la percentuale varia dal 90% al 99%) e affetti da aneurisma dell'aorta addominale sottorenale di grandi dimensioni, con un diametro medio tra 5.5 e 6.4 cm. Tutti gli studi hanno riportato in maniera più o meno esauriente, i fattori di rischio e le comorbidità dei pazienti assegnati ai due gruppi (EVAR e CA). Tali fattori sono sostanzialmente simili nei due bracci del trial EVAR 1 e negli altri studi. In particolare, nello studio DREAM il fumo, l'ipertensione e le patologie respiratorie risultano più frequenti nei pazienti EVAR, mentre la prevalenza delle patologie cardiache è maggiore nel gruppo CA. Nello studio ACE, un numero più elevato di pazienti assegnati al gruppo CA è affetto da patologie respiratorie e diabete, mentre l'ipertensione e le patologie renali sono più frequenti nei pazienti EVAR; infine, nello studio OVER i pazienti randomizzati nel gruppo CA sono più frequentemente fumatori e affetti da patologie cardiache, mentre i pazienti EVAR più frequentemente ipertesi. Il rischio chirurgico, calcolato in 3 studi (ACE, DREAM ed EVAR trial 1) impiegando strumenti di punteggio differenti, risultano simili nei pazienti randomizzati al trattamento EVAR o CA.

I pazienti sono stati arruolati in periodi di tempo differenti. Più recenti sono gli studi ACE e OVER che hanno arruolato i pazienti, rispettivamente, tra il 2003 ed il 2008 e negli anni 2002-2007; mentre il periodo di arruolamento è compreso tra il 1999-2004 nell'EVAR trial 1 e tra il 2000-2003 nel DREAM.

I tipi di protesi endovascolari utilizzate nei 4 studi per il trattamento EVAR sono prevalentemente le seguenti: Zenith (Cook), Talent (Medtronic) ed Excluder (Gore); le protesi sono impiegate in proporzioni differenti nei pazienti sottoposti all'EVAR nell'ambito dei diversi studi.

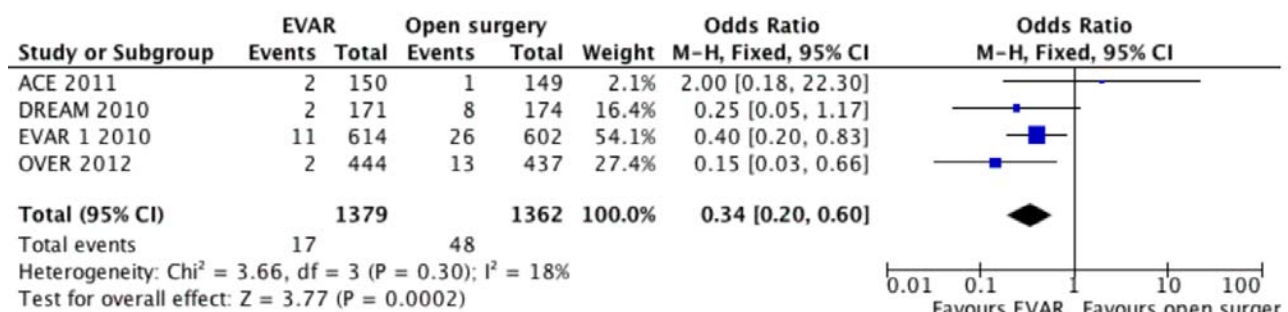
Tutti gli studi, infine, sono stati finanziati da un ente governativo o, comunque, pubblico senza alcun coinvolgimento dello sponsor nel disegno o nella conduzione dello stesso. Alcuni autori degli studi DREAM, EVAR trial 1 e OVER hanno dichiarato di avere legami finanziari con aziende produttrici mentre tutti gli autori dello studio ACE hanno espresso l'assenza di tale tipo di legami.

Esiti clinici

Mortalità a 30 giorni

La mortalità a 30 giorni è riportata in tutti e quattro gli studi che confrontano l'EVAR con la CA, come nel *report di origine*. La meta-analisi è stata ripetuta nuovamente, tenendo conto che lo studio EVAR trial 1 ha arruolato, tra gennaio ed agosto 2004, altri 170 pazienti rispetto ai 1082 inclusi nell'analisi a medio termine riportata nella pubblicazione del 2005^[29], inclusa nelle meta-analisi del *report di origine*. In particolare, per due studi (DREAM^[35] e OVER^[37]) sono stati rilevati i dati della mortalità operatoria, definita come mortalità a 30 giorni dalla procedura o durante la degenza, mentre l'EVAR trial 1^[36] e ACE^[34] riportano il numero di decessi avvenuti entro 30 giorni dalla procedura chirurgica di riparazione dell'AAA.

Figura 5. EVAR vs CA: meta-analisi dei RCTs per la mortalità a 30 giorni



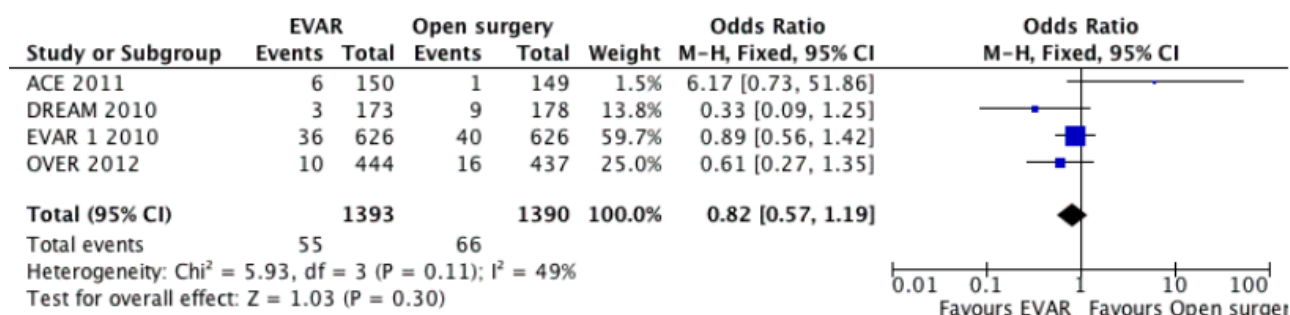
Il tasso di mortalità operatoria aggregato risulta significativamente inferiore dopo l'EVAR rispetto alla CA, con un *odds ratio* (OR) pari a 0.34 [IC 0.20-0.60]. Il risultato, rappresentato nella Figura

5, è del tutto analogo a quanto emerso nel *report di origine*. Tale risultato riflette i risultati degli studi più numerosi, in termini di pazienti arruolati, e più rilevanti (EVAR trial 1, OVER e DREAM) favorevoli all'EVAR, sebbene il dato dell'ultimo RCT non risulti significativo. Nello studio ACE non è stato rilevato un simile beneficio dopo l'EVAR; il tasso di mortalità a 30 giorni, infatti, risulta molto basso nel gruppo di pazienti sottoposti alla CA (0.6%), rispetto al tasso degli altri RCTs che varia da 3.0% (OVER) a 4.6% (DREAM), mentre la mortalità dopo l'EVAR registra un intervallo di valori simili a quelli degli altri 3 RCTs (da 0.5% a 1.8%)^[34].

Mortalità associata all'AAA

La mortalità associata all'AAA è valutata in tutti gli studi clinici che hanno valutato l'EVAR rispetto alla CA. Gli studi DREAM^[35] ed EVAR trial 1^[36] definiscono, in maniera simile, questo esito clinico in termini di morte che si verifica entro 30 giorni dalla procedura originaria o dal re-intervento, mentre nella studio ACE^[34] è definito molto genericamente come morte correlata all'aneurisma od al trattamento; *Lederle et al*^[37] (OVER) ne danno una descrizione comprensiva, definendo la mortalità collegata all'AAA in termini di tutti i decessi che si verificano entro i 30 giorni successivi alla riparazione o durante il ricovero in ospedale per la riparazione chirurgica e tutti quelli tardivi provocati direttamente o indirettamente dall'aneurisma o dal relativo trattamento. Ad eccezione dello studio ACE, gli altri RCTs riportano che i tassi di mortalità associati all'AAA sono più bassi nei pazienti trattati con EVAR rispetto a quelli sottoposti alla CA, senza raggiungere però la significatività statistica. La stima aggregata dell'*odds ratio* tra i quattro trial, pari a 0.82 [IC 0.57-1.19], conferma una minima differenza a favore dell'EVAR rispetto alla CA relativamente a questo esito clinico che, tuttavia, non risulta statisticamente significativa (Figura 6).

Figura 6. EVAR vs CA: meta-analisi dei RCTs per la mortalità associata all'AAA



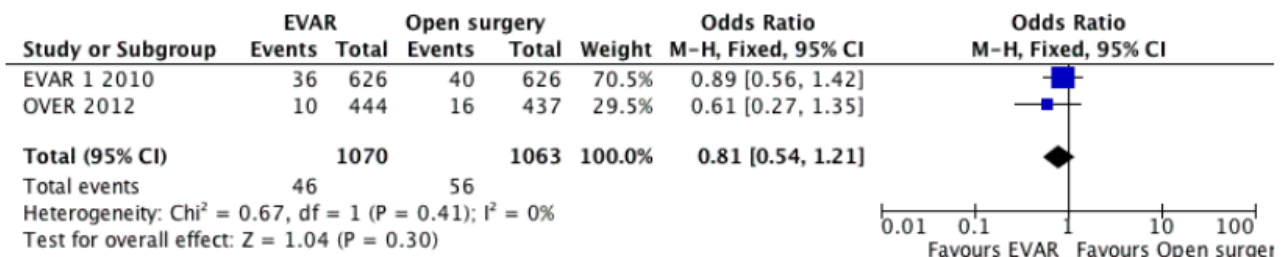
La minore mortalità associata all'AAA dell'EVAR rilevata nel *report di origine*, in cui l'*odds ratio* aggregato era pari a 0.49 [IC 0.29-0.83], risulta attenuata alla luce di un follow-up più lungo.

L'analisi post hoc del *report di origine*, in cui il follow-up era stato diviso nei primi 6 mesi seguenti la randomizzazione e nel periodo oltre i 6 mesi, aveva già mostrato che nel secondo semestre il beneficio dell'EVAR, in termini di minore mortalità associata all'AAA, andava attenuandosi (risultato non statisticamente significativo). Tale tendenza è confermata dai risultati ad un follow-up più lungo.

La durata media del follow-up è molto variabile tra gli studi e pari a 2 anni nello studio DREAM³, 3 anni nell'ACE, 5.2 anni per l'OVER e 7.5 anni nell'EVAR trial 1.

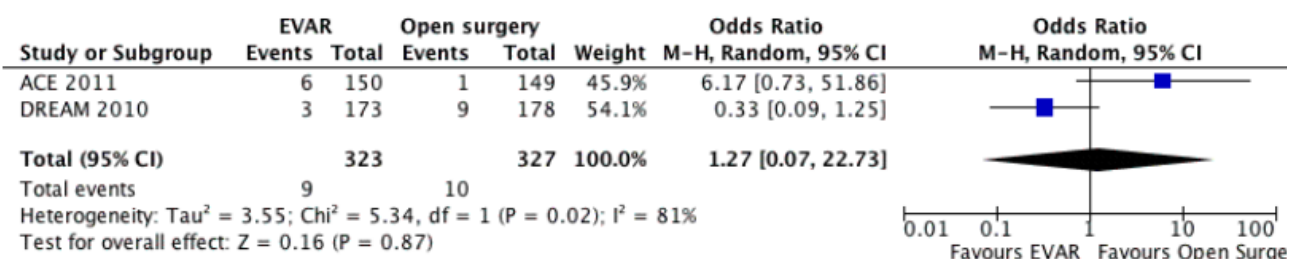
Per tale ragione, la meta-analisi del tasso di mortalità associata all'AAA, è stata replicata per gruppi dei RCTs precedenti, definiti in relazione alla durata del follow-up. Nelle Figure seguenti (6.a. e 6.b.) sono riportati, rispettivamente, i tassi aggregati degli studi con follow-up maggiore, in media >5 anni, (EVAR trial 1 e OVER) e degli studi con follow-up <5 anni (ACE e DREAM).

Figura 6.a. EVAR vs CA: meta-analisi per la mortalità associata all'AAA (EVAR trial 1 e OVER)



I due studi principali, con risultati a più lungo termine, non evidenziano nessuna differenza significativa della mortalità associata all'AAA tra i pazienti trattati con EVAR rispetto a quelli sottoposti a CA, con un *odds ratio* pari a 0.89 [IC 0.56-1.42] nell'EVAR trial 1 e 0.61 [IC 0.27-1.35] nell'OVER. La stima aggregata, pari a 0.81 [IC 0.54-1.21], conferma il risultato dei singoli studi senza, tuttavia, raggiungere la significatività statistica.

Figura 6.b. EVAR vs CA: meta-analisi per la mortalità associata all'AAA (ACE e DREAM)

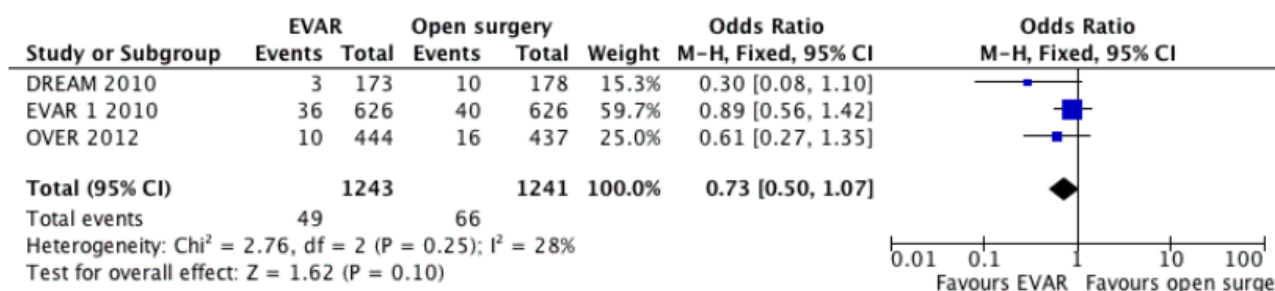


³ I dati dello studio DREAM relativi alla mortalità associata all'AAA, sono stati ricavati da una pubblicazione precedente^[44] con un follow-up minore, in quanto non esplicitamente riportati nella pubblicazione principale considerata nella nostra analisi^[35].

Lo studio ACE evidenzia che l'EVAR è caratterizzato, nei 2 anni di osservazione, da un trend crescente della mortalità associata all'AAA, che risulta maggiore rispetto a quella riscontrata nel gruppo CA. I risultati a 3 anni dello studio DREAM, al contrario, mostrano una mortalità inferiore dopo l'EVAR rispetto al gruppo di confronto. Anche in questo caso, i risultati dei singoli studi e il tasso aggregato non raggiungono la significatività statistica. L'ampio intervallo di confidenza in queste analisi riflette il piccolo numero di decessi associati all'aneurisma durante il periodo dei RCTs.

Infine, si è tentato di calcolare il tasso di mortalità aggregato considerando i dati degli studi con follow-up più lungo, pubblicati (EVAR e OVER) e non pubblicati (DREAM); in quest'ultimo caso, i dati relativi ad un follow-up medio di 6.4 anni sono stati estrapolati dalla Figura 2 della pubblicazione più recente dello studio DREAM^[35], considerando in aggiunta a tutte le morti durante la ospedalizzazione (pertanto considerate AAA-associate in quanto correlate alle procedura di riparazione AAA) le morti legate a rotture dell'AAA avvenute in pre-ospedalizzazione, ricovero o dopo la dimissione dei pazienti sottoposti a riparazione chirurgica con EVAR o CA.

Figura 6.c. EVAR vs CA: meta-analisi per la mortalità associata all'AAA (EVAR trial 1, OVER e DREAM)



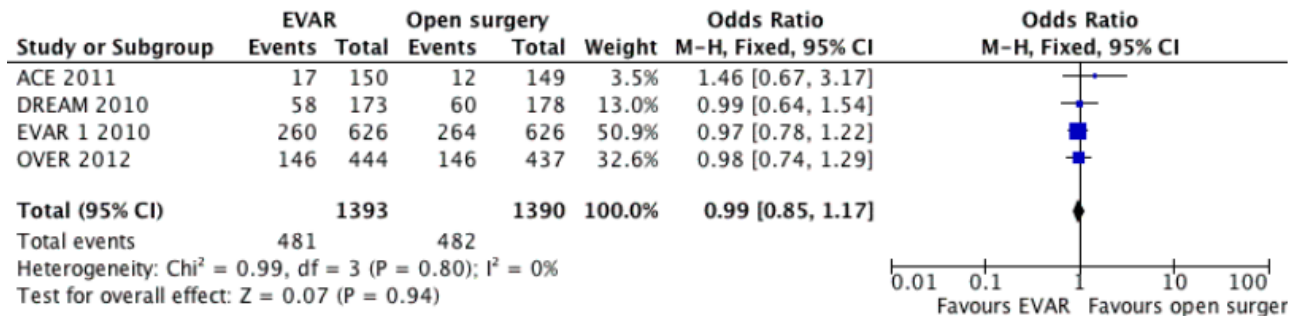
Includendo anche i dati dello studio DREAM, il tasso aggregato (OR) degli studi con follow-up più lungo risulta pari a 0.73 [IC 0.50-1.07], evidenziando un leggero beneficio, non significativo, dell'EVAR rispetto alla CA (Figura 6.c.).

Mortalità totale

La mortalità totale è stata misurata in tutti i RCTs che hanno confrontato l'EVAR con la CA nei pazienti con AAA non rotto, trattati in elezione. I 3 studi principali (DREAM^[35], EVAR trial 1^[36] e OVER^[37]) non hanno rilevato nessuna differenza, in termini di mortalità totale, tra i pazienti trattati con l'EVAR rispetto a quelli sottoposti alla CA nel lungo termine. Lo stesso è stato riscontrato nello studio più piccolo (ACE^[34]). L'analisi aggregata dei risultati dei 4 trials ha confermato l'assenza di una differenza statisticamente significativa tra l'EVAR e la CA in relazione alla mortalità totale

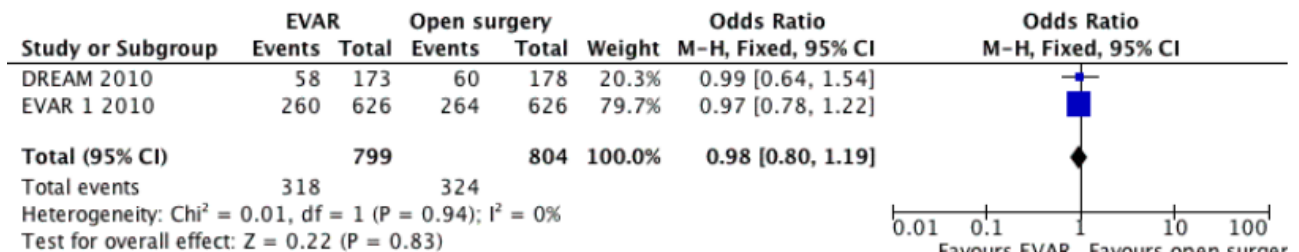
(Figura 7). La presente meta-analisi, basata su dati a lungo termine ricavati da tutti i RCTs, conferma i risultati dell'analisi condotta nel *report di origine*, relativa solamente a 2 studi (DREAM e EVAR trial 1) con dati di follow-up più breve.

Figura 7. EVAR vs CA: meta-analisi dei RCTs per la mortalità totale



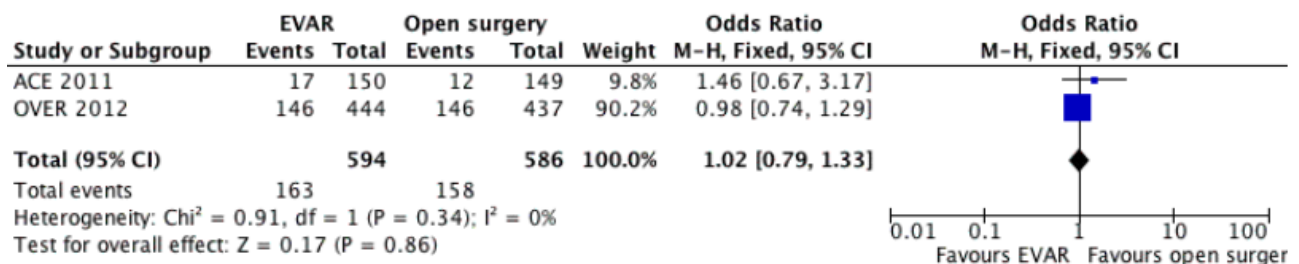
La stima aggregata (OR) del tasso di mortalità totale dei due trial con follow-up >6 anni (EVAR trial 1 e DREAM) pari a 0.98 [IC 0.80-1.19] mostra una perfetta similarità degli effetti sulla mortalità totale delle due procedure chirurgiche di riparazione dell'AAA (EVAR e CA), nessuna delle quali appare, pertanto, significativamente superiore all'altra nel lungo termine (Figura 7.a.).

Figura 7.a. EVAR vs CA: meta-analisi per la mortalità totale (DREAM e EVAR trial 1)



Simili considerazioni emergono dai risultati della meta-analisi effettuata considerando gli studi ACE e OVER con follow-up medio <6 anni (Figura 7.b.).

Figura 7.b. EVAR vs CA: meta-analisi per la mortalità totale (ACE e OVER)



Il beneficio dell'EVAR, in termini di mortalità operatoria, nel lungo termine non si traduce in una minore mortalità totale, come era già evidenziato dall'analisi a medio termine^[2].

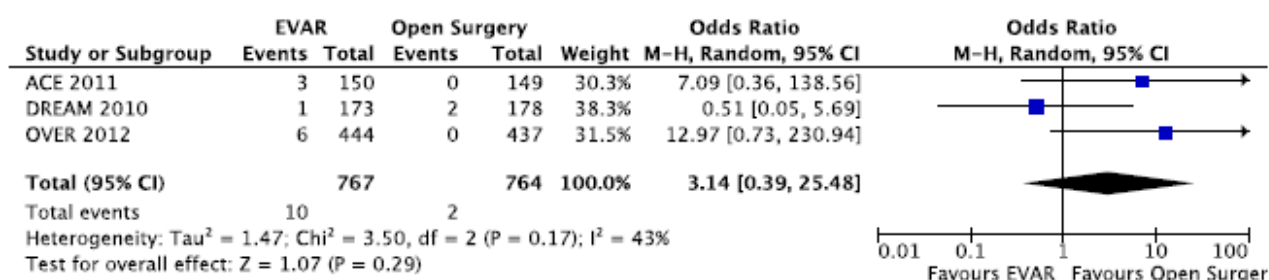
Rotture dell'AAA

Tutti gli studi hanno riportato i dati relativi alla rottura dell'aneurisma dopo l'EVAR e la CA. E' stato possibile, quindi, effettuare la meta-analisi dei dati relativi a questo esito clinico. Gli studi, ad eccezione dello studio DREAM^[35], non rilevano rotture dell'AAA nei pazienti sottoposti a CA, diversamente dai pazienti EVAR. L'unico risultato statisticamente significativo è, tuttavia, quello dello studio EVAR trial 1^[36] da cui si evince un beneficio considerevole dell'EVAR rispetto alla CA corrispondente ad un *odds ratio* pari a 50.40 [IC 3.06-829.84].

49

Le analisi dell'esito "rotture dell'AAA" dei 4 studi sono state condotte secondo due approcci diversi; nello specifico, l'EVAR trial 1 ha riportato i dati relativi al trattamento effettivo (*per protocollo*), mentre i dati negli altri studi sono stati raccolti secondo l'approccio *ITT*. Escludendo l'EVAR trial 1, la stima aggregata pari a 3.14 [IC 0.39-25.48] mostra sempre una differenza non significativa a favore della CA in termini di minore frequenza di rotture dell'aneurisma (Figura 8).

Figura 8. EVAR vs CA: meta-analisi per la rottura dell'AAA – approccio *ITT* (ACE, DREAM e OVER)

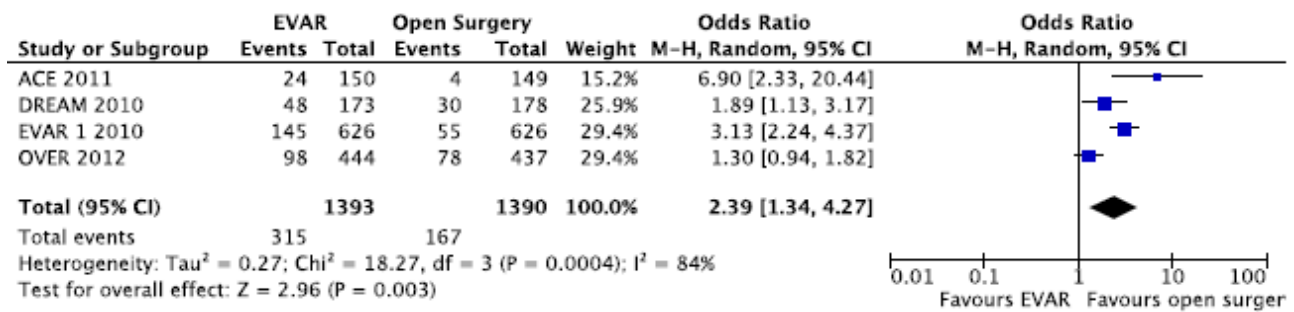


Re-interventi

Tutti i RCTs che comparano l'EVAR con la CA riportano il numero di pazienti che, all'interno di ogni gruppo di studio, ha subito almeno un re-intervento. Le cause che hanno determinato i re-interventi sono definite in tutti gli studi⁴, nei quali si osserva una differenza statisticamente significativa (ad eccezione dell'OVER^[37]) a favore della CA (Figura 9).

⁴ L'EVAR trial 1, l'ACE ed il DREAM hanno considerato esclusivamente o prevalentemente i re-interventi collegati alle protesi (es. sostituzione, endoleak, occlusione, stenosi ecc.). Nell'EVAR1 non sono stati considerati dopo CA i re-interventi collegati all'accesso chirurgico, quali riparazioni dell'ernia. Nell'OVER il re-intervento è determinato direttamente o indirettamente dalla procedura iniziale e ha compreso, in ordine di frequenza, le procedure endovascolari, le procedure aperte, quelle collegate all'incisione chirurgica, ecc. nel gruppo EVAR e le riparazioni dell'ernia, le procedure endovascolari, le procedure aperte e le laparotomie per l'ostruzione e l'ischemia intestinale, ecc. nel gruppo CA.

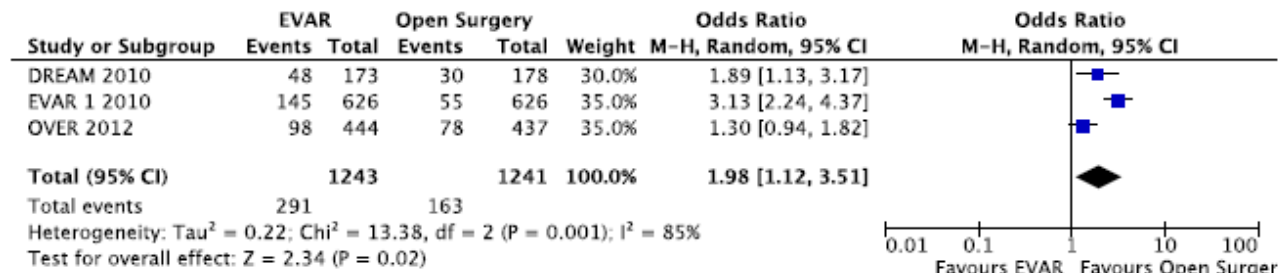
Figura 9. EVAR vs CA: meta-analisi dei RCTs per i re-interventi



La stima aggregata evidenzia un numero significativamente più elevato di re-interventi nel gruppo di pazienti sottoposti all'EVAR rispetto a quelli trattati con la CA. L'*odds ratio* aggregato, infatti, risulta pari a 2.39 [IC 1.34-4.27].

Considerando solo gli studi con follow-up più lungo (DREAM^[35], EVAR trial 1^[36] e OVER^[37]), la frequenza dei re-interventi rimane significativamente più elevata nel gruppo EVAR rispetto alla CA, nel lungo termine (>5 anni in media).

Figura 9.a. EVAR vs CA: meta-analisi per i re-interventi (DREAM, EVAR trial 1 e OVER)



La Figura 9.a. rappresenta graficamente la stima aggregata pari a 1.98 [IC 1.12-3.51].

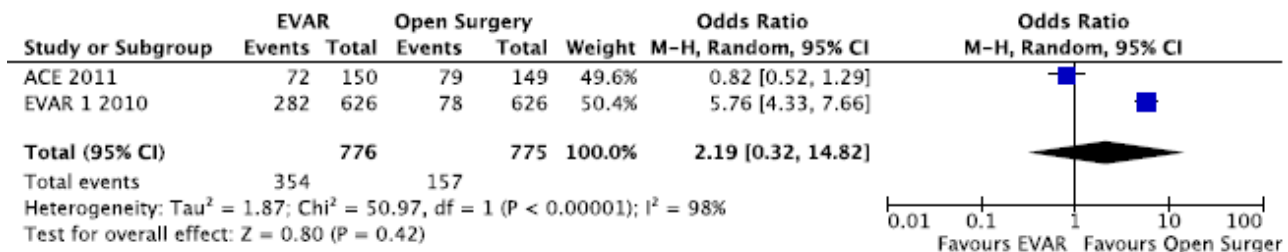
Complicanze

Due studi (EVAR trial 1^[36] e ACE^[34]) hanno analizzato le complicanze sorte in seguito alla riparazione chirurgica effettuata con EVAR o CA. In particolare, l'EVAR trial 1 riporta il numero di pazienti che, in entrambi i gruppi, hanno avuto almeno una complicanza associata alla protesi; lo studio ACE ha registrato il numero di pazienti con complicanze maggiori (infarto del miocardio, complicanze neurologiche, scompenso renale, rottura dell'AAA e re-interventi) o minori (emorragia, infezione, complicanze cardiache minori, complicanze respiratorie, complicanze dell'incisione, ecc.).

I risultati dei due studi non convergono tra loro. Nello specifico, non viene evidenziata nessuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi del tasso di complicanze totali, maggiori e minori, nello studio ACE; nell'EVAR trial 1, diversamente, risulta in un tasso di complicanze

significativamente e notevolmente più elevato nei pazienti trattati con EVAR rispetto a quelli sottoposti a CA (Figura 10). Il tasso aggregato delle complicanze evidenzia un vantaggio non significativo a favore della CA, essendo pari a 2.19 [IC 0.32-14.82].

Figura 10. EVAR vs CA: meta-analisi dei RCTs per le complicanze



Tenendo in considerazione il diverso follow-up dei 2 RCTs pari rispettivamente a 6 anni (EVAR trial 1) e 3 anni (ACE), si può argomentare che se nel medio termine non sembra esserci alcuna differenza tra i due trattamenti chirurgici dell'AAA, in termini di complicanze, nel lungo termine, invece, quest'ultime tendono ad essere più frequenti nei pazienti EVAR piuttosto che nei pazienti operati con CA.

Endoleak

L'endoleak si è verificato in un percentuale di pazienti sottoposti all'EVAR che varia dal 10.4% (18/173), dello studio DREAM^[35], al 22.7% (144/624), dello studio EVAR trial 1^[36] fino al 27.3% (41/150), nello studio ACE^[34]. Lo studio OVER riporta nel 2009^[45], che il 25% di pazienti trattati con EVAR ha avuto almeno un endoleak. Il tipo più frequente di endoleak è il tipo II nell'EVAR trial 1, con 91 casi su 144, e nello studio ACE, con 31 casi su 41; mentre nello studio DREAM 12 pazienti su 18 hanno sperimentato l'endoleak di tipo I.

Migrazione dell'endoprotesi

Solo 2 studi, EVAR trial 1^[36] e DREAM^[35], hanno riportato questo fenomeno, che risulta variare tra il 4.6% ed il 4% nel lungo termine (>6 anni), nei pazienti sottoposti ad EVAR.

Qualità della vita associata alla salute (HRQoL)

I 3 studi più rilevanti (DREAM^[35], EVAR trial 1^[36] e OVER^[37]) hanno indagato la qualità della vita correlata alla salute (HRQoL) attraverso la somministrazione di questionari in tempi predefiniti del follow-up. Solo due studi (EVAR 1 e OVER) hanno riportato, tuttavia, i risultati dell'analisi svolta sulla HRQoL. In entrambi gli studi la qualità della vita è stata misurata con due questionari il

2° gruppo

Caratteristiche degli studi

Lo studio multicentrico randomizzato "Amsterdam Acute Aneurysm Trial"^[38] è l'unico, incluso nella revisione sistematica, che ha valutato la procedura EVAR rispetto alla CA nei pazienti con AAA rotto trattati in urgenza. Le caratteristiche principali dello studio sono riportate nella Tabella 11.

Tabella 11. Caratteristiche del RCT sull'EVAR vs CA (aneurisma rotto)

| Studio (pubblicazione principale) | Paese | Numero di pazienti randomizzati | | | Età | Sesso | Diametro aneurisma |
|---|--------|------------------------------------|----|--------|------|---------------|-----------------------|
| | | EVAR | CA | Totale | | | |
| Amsterdam Acute Aneurysm Trial (Reimerink et al, 2011) | Olanda | 57 | 59 | 116 | 74.7 | Uomini: 85.5% | NA |

Legenda: NA=Non Applicabile

Fonte: Elaborazione Agenas

Lo studio, condotto in 3 ospedali universitari olandesi, ha arruolato 116 pazienti con AAA rotto, diagnosticato tramite ecografia addominale e/o angiografia tomografica computerizzata (angio TC), idonei sia all'EVAR che alla CA, tra aprile 2008 e febbraio 2011. I pazienti sono stati randomizzati in due gruppi, per essere sottoposti ad EVAR (57 pazienti) o a CA (59 pazienti). Le caratteristiche cliniche dei pazienti randomizzati erano simili nei due gruppi; l'età media era pari, rispettivamente, a 74.9 e 74.5 anni e la percentuale di uomini arruolati era 86% e 85%. I pazienti sono stati osservati durante un follow-up medio di 1533 giorni.

Le protesi endovascolari utilizzate nello studio sono state, in ordine di frequenza, Talent ed Endurant (entrambe Medtronic) e Zenith (Cook).

Lo studio è stato finanziato in parte dall'Hearth Foundation olandese e dall'AMC Foundation, che non hanno partecipato all'analisi ed interpretazione dei dati o alla stesura del documento. Nessun conflitto di interessi è stato dichiarato dagli autori.

Esiti clinici

L'esito clinico primario analizzato nello studio è il "tasso combinato" di mortalità e complicanze gravi a 30 giorni. Il grado di severità delle complicanze è stato valutato secondo le linee guida della Società di Chirurgia Vascolare/Società Internazionale di Chirurgia Cardiovascolare (SVS/ISCVS); sono state considerate gravi le complicanze cardiache gravi, l'insufficienza renale grave moderata o grave, l'ischemia intestinale grave, l'ictus, la trombosi della protesi aortica, l'amputazione maggiore, l'ischemia del midollo spinale, l'infezione della protesi ed il re-intervento in acuto. Il tasso combinato è risultato pari a 42% (24 su 57 pazienti) nel gruppo EVAR e 47% (28 su 59) nel gruppo CA. Il valore del tasso combinato a 6 mesi ha raggiunto, rispettivamente, il 46% e 47% dei pazienti.

Mortalità a 30 giorni

L'analisi dei dati di mortalità, a 30 giorni dall'intervento, mostra che 12 pazienti (21%) sono deceduti nel gruppo EVAR e 15 (25%) nel gruppo CA. Considerando anche le morti verificatesi dopo il 30° giorno nell'ambito della medesima degenza, il tasso di mortalità aumenta a 28% nel gruppo EVAR e al 29% nel gruppo CA.

Mortalità totale

Lo studio ha evidenziato che non c'è nessuna differenza significativa nella mortalità tra i due gruppi (EVAR e CA) durante un follow-up medio a lungo termine di 4 anni.

Complicanze

L'analisi dei dati delle complicanze mostra che il numero totale delle stesse nei pazienti trattati con EVAR è minore rispetto a quello nei pazienti sottoposti a CA (32 vs 57). Tuttavia, esaminando ogni singola complicanza, si evince che nessuna differenza tra i due bracci dello studio è statisticamente significativa ad eccezione dell'insufficienza renale che si è verificata meno frequentemente nel gruppo EVAR (6 pazienti rispetto a 18).

Endoleak

Dopo la procedura EVAR l'endoleak è stato diagnosticato in 24 pazienti (42%); nel follow-up si sono verificati altri 9 casi di endoleak.

3° gruppo

Caratteristiche degli studi

Tre studi clinici randomizzati hanno confrontato l'intervento di correzione dell'AAA con le protesi endovascolari rispetto alla sorveglianza attiva (SA): CAESAR^[39], EVAR trial 2^[40] e PIVOTAL^[41]. Le caratteristiche principali degli studi, tratte dalla pubblicazione principale, sono riportate nella Tabella 12.

54

Tabella 12. Caratteristiche dei RCTs sull'EVAR vs SA

| Studio (pubblicazione principale) | Paese | Numero di pazienti randomizzati | | | Età | Sesso | Diametro aneurisma |
|---|--|------------------------------------|-----|--------|----------|---------------|-----------------------|
| | | EVAR | SA | Totale | | | |
| CAESAR (Cao et al, 2011) | Italia, Spagna, Olanda, Germania, Israele, Francia, Inghilterra, Repubblica Ceca, Polonia | 182 | 178 | 360 | 68.9±6.8 | Uomini: 95.8% | 4.7±0.3 cm |
| EVAR trial 2 (Greenhalgh et al, 2010) | Regno Unito | 197 | 207 | 404 | 76.8±6.5 | Uomini: 86% | 6.7±1.0 cm |
| PIVOTAL (Ouriel et al, 2010) | Stati Uniti | 366 | 362 | 728 | 71.0±8.0 | Uomini: 86.7% | 4.5±0.3 cm |

Fonte: Elaborazione Agenas

I pazienti arruolati nei 3 studi presentano caratteristiche simili relativamente all'età, ≥ 70 anni, e al sesso, prevalentemente maschile. In relazione alla dimensione dell'aneurisma, è possibile individuare due sottogruppi:

- a) 2 studi (CAESAR e PIVOTAL) hanno valutato l'EVAR rispetto alla SA nei pazienti con aneurisma di piccole dimensioni, con un diametro medio pari, rispettivamente, a 4.7 e 4.5 cm;
- b) 1 studio (EVAR trial 2) ha confrontato gli stessi trattamenti in pazienti con AAA di grandi dimensioni (diametro medio pari a 6.7 cm) e valutati non idonei alla CA.

Tutti e 3 gli studi hanno valutato i fattori di rischio e le co-morbilità; non sono state rilevate differenze rilevanti tra i due gruppi di pazienti (EVAR e SA) in nessuno studio.

Il periodo complessivo di arruolamento dei pazienti è molto ampio e compreso tra il 1999 ed il 2008; in particolare lo studio CAESAR ha arruolato i pazienti tra il 2004 ed il 2008, l'EVAR trial 2 tra gli anni 1999 e 2004 e, infine, lo studio PIVOTAL tra marzo 2005 e dicembre 2008.

Nell'EVAR trial 2 sono state impiegate prevalentemente le protesi endovascolari Zenith (Cook), Talent (Medtronic) ed Excluder (Gore), nello studio CAESAR le protesi Zenith (Cook) e nello studio PIVOTAL le protesi Medtronic commercializzate negli Stati Uniti.

Solo gli studi CAESAR e EVAR trial 2 forniscono informazioni in merito al finanziamento. In particolare, lo studio CAESAR è stato finanziato, inizialmente, con una sovvenzione dell'azienda produttrice Cook Medical. Dopo il 1° anno la sponsorizzazione si è interrotta e lo studio è proseguito come ricerca spontanea non finanziata. Lo sponsor, comunque, non ha preso parte al disegno dello studio, alla raccolta, analisi ed interpretazione dei dati e alla stesura dei risultati. Gli autori hanno dichiarato di non avere conflitti di interesse. L'EVAR trial 2, invece, è stato finanziato da un ente governativo che non è stato coinvolto nel disegno o nella conduzione dello stesso; alcuni autori hanno dichiarato di avere legami finanziari con le aziende produttrici.

Esiti clinici

La maggiore disponibilità⁵ di dati, relativi al confronto tra l'EVAR e la SA, ha consentito di svolgere un'analisi quantitativa degli esiti clinici valutati negli studi PIVOTAL^[41] e CAESAR^[39] la cui popolazione di riferimento ha caratteristiche simili in relazione alla dimensione dell'aneurisma, di ampiezza compresa tra i 4 e i 5 cm di diametro. L'EVAR trial 2^[40], avendo considerato pazienti con AAA >5.5 cm non idonei alla CA, non è stato considerato nella meta-analisi. Nei paragrafi seguenti, per ogni esito clinico, verranno presentati:

- a) i risultati aggregati, tramite meta-analisi, del primo sottogruppo di studi (CAESAR e PIVOTAL);
- b) i risultati dell'EVAR trial 2.

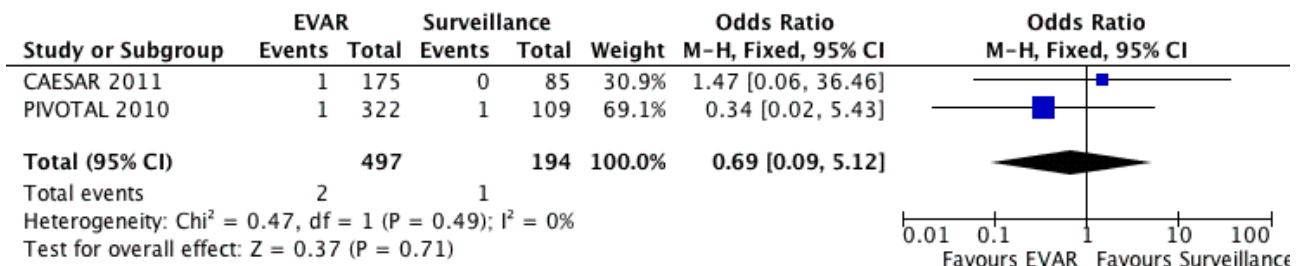
⁵ Nel *report di origine* la disponibilità di dati, inerenti la valutazione comparativa dell'EVAR con la SA; era limitata all'unico studio pubblicato (EVAR trial 2), incluso nella revisione sistematica.

Mortalità a 30 giorni

a) CAESAR^[39] e PIVOTAL^[40]

La mortalità a 30 giorni è definita in maniera simile nei due studi come mortalità operatoria che si verifica entro 30 giorni dalla procedura chirurgica o durante la degenza connessa alla procedura chirurgica per l'AAA. Per entrambi i RCTs sono stati considerati i dati "per protocol", considerando, pertanto, nel gruppo SA i decessi verificatisi tra i pazienti che hanno ricevuto la riparazione chirurgica "tardiva" dell'aneurisma. Le analisi condotte nei due studi rilevano risultati non significativi. In entrambi gli studi sono risultati tassi di mortalità a 30 giorni molto bassi (<1%) sia nei pazienti trattati con EVAR "precocé" che per quelli trattati con EVAR "tardivo" dopo SA.

Figura 11. EVAR vs SA: meta-analisi dei RCTs per la mortalità a 30 giorni



La stima aggregata, pari a 0.69 [IC 0.09-5.12], mostra una differenza non significativa a favore dei pazienti del gruppo EVAR (Figura 11).

b) EVAR trial 2^[40]

La mortalità operatoria, definita come morti avvenute entro 30 giorni dall'intervento chirurgico o durante la degenza ed analizzata secondo l'approccio "per protocol", risulta pari a 15.6% (28 su 179 pazienti) nel gruppo EVAR e 7.1% (5 su 70 pazienti) nel gruppo SA.

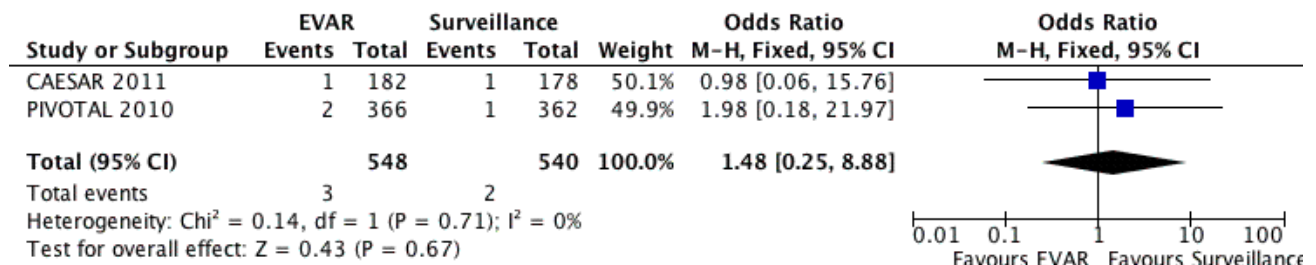
Mortalità associata all'AAA

a) CAESAR^[39] e PIVOTAL^[40]

Entrambi gli studi hanno valutato la mortalità associata all'AAA, outcome primario dello studio di *Ouriel et al* e secondario nello studio di *Cao et al*. I decessi sono stati considerati correlati all'aneurisma se provocati direttamente o indirettamente dalla rottura dell'aneurisma o come conseguenza della riparazione chirurgica. I dati di mortalità associata all'aneurisma sono stati rilevati secondo l'approccio ITT. Il follow-up dei due studi è in media pari a 20 mesi (PIVOTAL) e 30 mesi (CAESAR). I risultati di mortalità associata all'AAA sono simili tra i due gruppi di pazienti nello studio CAESAR mentre, nell'altro studio, la SA sembra avere un vantaggio rispetto all'EVAR.

Tuttavia entrambi i risultati non sono statisticamente rilevanti, essendo caratterizzati, peraltro, da intervalli di confidenza molto ampi a causa, probabilmente, del modesto numero di decessi associati all'aneurisma durante il periodo dei RCTs. Conclusioni simili possono essere formulate anche in riferimento alla stima aggregata pari a 1.48 [IC 0.25-8.88] (Figura 12).

Figura 12. EVAR vs SA: meta-analisi dei RCTs per la mortalità associata all'AAA



b) EVAR trial 2^[40]

La mortalità associata all'AAA, misurata ad un follow-up medio di 7.5 anni, è significativamente minore nel gruppo EVAR rispetto ai pazienti gestiti attraverso la SA. Nel gruppo EVAR sono deceduti 25 pazienti su 197 (12.7%), per cause correlate all'aneurisma, mentre nel gruppo SA 53 su 207 (25.6%). L'*hazard ratio* (HR) aggiustato⁶ risulta pari a 0.53 [IC 0.32-0.89] evidenziando un beneficio significativo del trattamento chirurgico con EVAR.

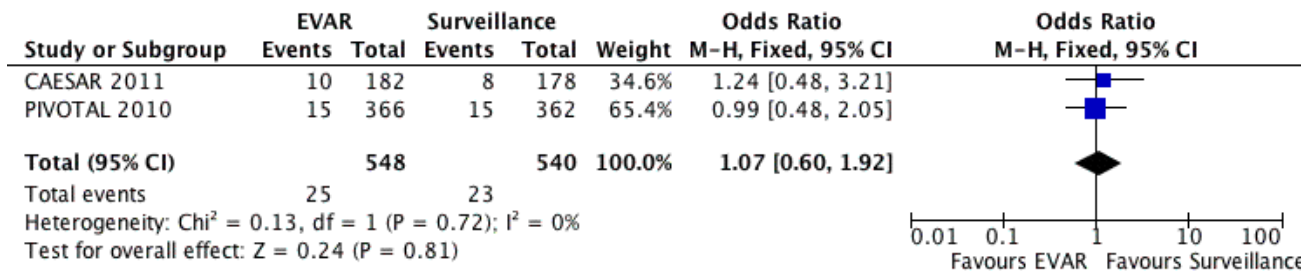
Mortalità totale

a) CAESAR^[39] e PIVOTAL^[40]

La mortalità totale è stata misurata in entrambi i RCTs, come esito clinico principale nello studio CAESAR e secondario nel PIVOTAL. I dati di mortalità totale sono stati rilevati secondo l'approccio *ITT*. Il tasso aggregato non mostra nessuna differenza tra i pazienti sottoposti ad EVAR ed i pazienti gestiti clinicamente con SA. L'*odds ratio* aggregato risulta, infatti, pari a 1.07 [IC 0.60-1.92]. Il risultato, rappresentato in Figura 13, non è, comunque, statisticamente significativo.

⁶ L'HR è stato aggiustato per l'età, il sesso, il diametro dell'AAA e le altre caratteristiche cliniche misurate alla visita iniziale.

Figura 13. EVAR vs SA: meta-analisi dei RCTs per la mortalità totale

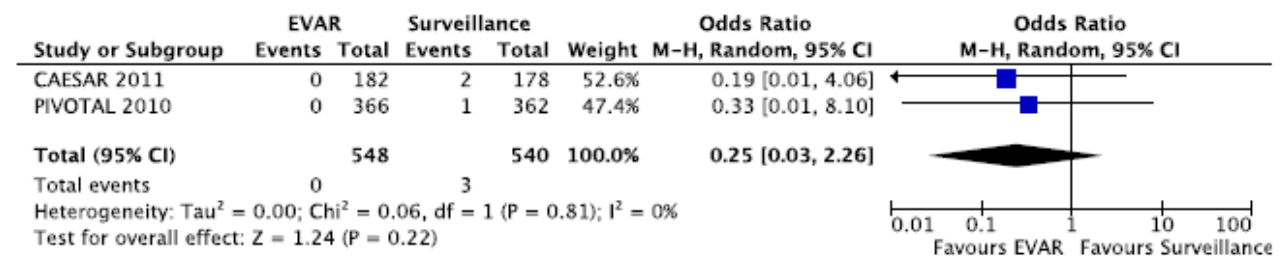
b) EVAR trial 2^[40]

Il tasso di mortalità totale non mostra differenze significative tra i due bracci dello studio, risultando uguale a 21.1 morti per 100 anni persona nel gruppo EVAR e a 27.6 morti per 100 anni persona nel gruppo SA. L'*Hazard ratio* (HR) aggiustato è pari a 0.82 con IC 0.63-1.07.

*Rotture dell'AAA*a) CAESAR^[39] e PIVOTAL^[40]

I dati relativi all'esito clinico "*Rotture dell'aneurisma*" sono stati ricavati sulla base dell'analisi *ITT*. Entrambi gli studi evidenziano un vantaggio non significativo nei pazienti trattati con EVAR rispetto a quelli gestiti con SA. La stima aggregata conferma il vantaggio dell'EVAR sulla SA in termini di minore frequenza di rotture dell'aneurisma, registrando un *odds ratio* pari a 0.25 [IC 0.03-2.26] che non raggiunge la significatività statistica (Figura 14).

Figura 14. EVAR vs SA: meta-analisi dei RCTs per la rottura dell'AAA

b) EVAR trial 2^[40]

Lo studio riporta il numero di AAA rotti, per entrambi i gruppi, che hanno causato la morte del paziente. Nel gruppo EVAR, 13 pazienti sono morti per la rottura dell'aneurisma ad un follow-up medio di 7.5 anni. Nel gruppo SA, 53 decessi sono avvenuti per la rottura dell'aneurisma, la maggior parte dei quali (35/43) si è verificata dai 6 mesi ai 4 anni successivi alla randomizzazione.

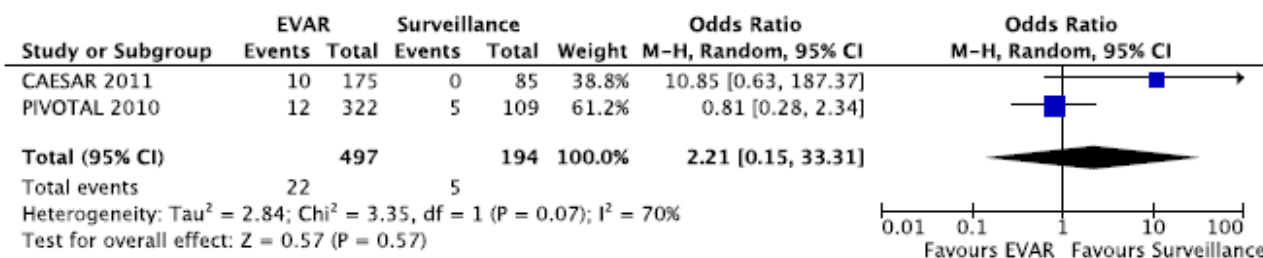
Re-interventi

a) CAESAR^[39] e PIVOTAL^[40]

Entrambi gli studi riportano il numero di pazienti, all'interno di ogni gruppo di studio, che hanno subito almeno un re-intervento. I dati degli studi CAESAR e PIVOTAL derivano da analisi "per protocol". Le ragioni principali dei re-interventi registrati nei 2 studi sono correlate alle protesi (endoleak, occlusione, torsione, stenosi). I risultati dei due studi non sono allineati. In particolare, si osserva una differenza non significativa a favore della SA nello studio CAESAR; diversamente, lo studio PIVOTAL non rileva nessuna differenza significativa tra i 2 gruppi (Figura 15).

59

Figura 15. EVAR vs SA: meta-analisi dei RCTs per i re-interventi



Il valore aggregato dei re-interventi, pari a 2.21 [IC 0.15-33.31], evidenzia un vantaggio non significativo a favore della SA.

b) EVAR trial 2^[40]

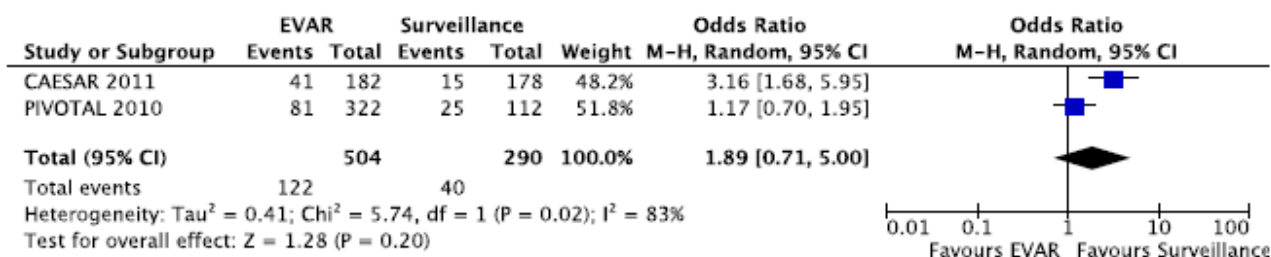
Lo studio riporta che, complessivamente, 66 re-interventi sono stati realizzati in 55 pazienti, senza specificare il numero tra i due bracci della sperimentazione.

Complicanze

a) PIVOTAL^[40] e CAESAR^[39]

Nello studio PIVOTAL, le complicanze più frequenti nei pazienti EVAR e SA sono state quelle vascolari, le infezioni della ferita e gli eventi cardiaci e polmonari. Nello studio CAESAR la maggior parte delle complicanze rilevate, in entrambi i bracci dello studio, sono state quelle di minore gravità. Quest'ultimo studio evidenzia un'incidenza delle complicanze significativamente minore nei pazienti gestiti con SA rispetto a quelli sottoposti ad EVAR. Risultato analogo, seppure statisticamente non significativo, emerge dall'altro studio. Conclusioni simili possono essere formulate anche in riferimento alla stima aggregata pari a 1.89 [IC 0.71-5.00] (Figura 16).

Figura 16. EVAR vs SA: meta-analisi dei RCTs per le complicanze

b) EVAR trial 2^[40]

Nell'EVAR trial 2 sono state rilevate esclusivamente le complicanze correlate alla protesi. Lo studio riporta il numero totale di pazienti con complicanze all'interno di ogni gruppo di studio ed il numero di complicanze totale e per specifica tipologia. Nel gruppo EVAR, 64 pazienti su 174 hanno avuto almeno una complicanza e, nel gruppo SA, 23 pazienti su 55.

*Endoleak*a) CAESAR^[39] e PIVOTAL^[40]

L'endoleak si è verificato in una percentuale di pazienti superiore al 10% in entrambi gli studi, con una frequenza maggiore dell'endoleak di tipo II.

b) EVAR trial 2^[40]

La percentuale di pazienti, sottoposti a EVAR, che hanno sperimentato l'endoleak è pari a 24.7. La tipologia di endoleak più frequente è il tipo II.

*Migrazione dell'endoprotesi*a) CAESAR^[39] e PIVOTAL^[40]

La migrazione dell'endoprotesi aortica si è verificata in 2 pazienti dello studio PIVOTAL dopo 1 anno di follow-up. Nello studio CAESAR non è stata riscontrata nessuna migrazione o perdita di integrità endoprotesica.

b) EVAR trial 2^[40]

Un solo paziente ha sperimentato la migrazione dell'endoprotesi al follow-up medio di 7.5 anni.

Qualità della vita associata alla salute (HRQoL)

a) CAESAR^[39] e PIVOTAL^[40]

Lo studio PIVOTAL non riporta informazioni relative alla valutazione dell'HRQoL. Nello studio CAESAR, invece, l'HRQoL è stata misurata utilizzando il questionario Short-form 36-item (SF-36) somministrato ai pazienti alla visita iniziale, all'arruolamento e, successivamente, durante il follow-up. Lo studio evidenzia che sia l'EVAR che la SA incidono sulla qualità della vita (QoL); in particolare, l'EVAR sembra avere un impatto significativamente positivo sulla HRQoL a 6 mesi, al contrario della SA. Dopo 6 mesi la percezione della propria salute sembra deteriorarsi in maniera simile sia nel gruppo EVAR che in quello SA con valori SF-36 inferiori a quelli iniziali. Dopo 1 anno la percezione dello stato di salute risulta più alto nel gruppo EVAR rispetto alla SA ma in misura non significativa.

b) EVAR trial 2^[40]

Non sono state rilevate differenze rilevanti nella HRQoL tra i due gruppi dello studio. L'HRQoL, misurata con l'EuroQoL 5 dimension (EQ-5D), tende ad essere più elevata durante i primi 3 anni successivi all'EVAR ma, a partire dal terzo anno migliora, diventando superiore, nei pazienti gestiti clinicamente attraverso la SA, sebbene l'ampiezza degli intervalli di confidenza aumenti considerevolmente, a causa della diminuzione della dimensione del campione, nel corso del follow-up. Molti di questi pazienti vivono con patologie concomitanti gravi che sono molto più invalidanti rispetto alla presenza di un aneurisma aortico; non appare, perciò, sorprendente che la correzione del loro aneurisma non sembra aver avuto un impatto positivo sulla qualità della loro vita.

4° gruppo

Caratteristiche dello studio

Lo studio clinico monocentrico di *Veroux et al*^[42] ha randomizzato, tra maggio 2006 e maggio 2008, 100 pazienti per essere sottoposti alla riparazione chirurgica dell'AAA con EVAR o con HALS (hand-assisted laparoscopic surgery). L'obiettivo principale dello studio è stato la valutazione dell'incidenza della disfunzione sessuale e dell'eiaculazione retrograda dopo l'EVAR e l'HALS, ad un follow-up di 12 mesi. Altri esiti clinici sono stati analizzati, come la mortalità peri-operatoria e le complicanze (endoleak e trombosi). Le caratteristiche principali dello studio sono riportate nella Tabella 13.

62

Tabella 13. Caratteristiche del RCT sull'EVAR vs HALS

| Studio (pubblicazione principale) | Paese | Numero di pazienti randomizzati | | | Età | Sesso | Diametro aneurisma |
|-----------------------------------|--------|---------------------------------|------|--------|----------------------------|-----------------|--|
| | | EVAR | HALS | Totale | | | |
| (Veroux et al, 2010) | Italia | 50 | 50 | 100 | 69.6 (EVAR) 61.2 (HALS) | Uomini: 100% | 5.7±2.1 cm (EVAR) 5.9±1.8 cm (HALS) |

Fonte: elaborazione Agenas

Riguardo alle caratteristiche dei pazienti alla visita iniziale (baseline), i pazienti del gruppo HALS erano più giovani rispetto ai pazienti EVAR, 61 rispetto a 69 anni ($p=0,002$). Non c'era nessuna differenza significativa nel diametro dell'aorta tra i due gruppi: 5.7 ± 2.1 cm (EVAR) contro 5.9 ± 1.8 cm (HALS). I fattori di rischio cardiovascolare e le co-morbilità erano simili in entrambi i gruppi, sebbene la percentuale di pazienti affetti da patologie respiratorie e diabete, nel gruppo HALS, fosse leggermente minore.

Nei pazienti trattati con EVAR sono state impiantate le protesi Talent ed Endurant (Medtronic).

Lo studio non ha ricevuto finanziamento e tutti gli autori hanno dichiarato di non avere conflitti di interessi.

Esiti clinici

Il tasso di mortalità peri-operatoria è stato pari a zero in entrambi i gruppi (EVAR e HALS). La sopravvivenza a 12 mesi è risultata uguale al 100% dei pazienti che hanno partecipato allo studio. La qualità della funzione sessuale a 1 anno, valutata usando il test IIEF, era simile in entrambi i

gruppi: punteggio totale 66 (interquartile, 63-70) nel gruppo EVAR e 68 (interquartile, 64-73) nel gruppo HALS. Tre pazienti del gruppo EVAR (6%) e due pazienti nel gruppo HALS (4%) hanno riportato una disfunzione erettile. L'eiaculazione retrograda è stata rilevata in 3 pazienti nel gruppo HALS ed in nessun paziente nel gruppo EVAR. L'insorgenza di complicanze è stata registrata in entrambi i gruppi dello studio. Le complicanze respiratorie sono state rare nei due gruppi (1% EVAR e 0% HALS), 2 pazienti nel gruppo HALS hanno sviluppato il laparocele mentre il 4% dei pazienti trattati con EVAR ed il 2% di quelli del gruppo HALS hanno riportato l'ischemia degli arti inferiori. In 2 pazienti EVAR si è verificata la trombosi correlata all'impianto e 7 hanno sperimentato l'endoleak di tipo I o II.

Pubblicazioni secondarie incluse nell'aggiornamento

Altre 9 pubblicazioni che hanno incontrato i criteri di inclusione sono state incluse nella revisione sistematica. Dal momento che si tratta di pubblicazioni secondarie (che analizzano aspetti particolari o con follow-up inferiori) relative ai RCTs descritti sopra, sono delineate brevemente di seguito:

64

EVAR trials

Lo studio di *Brown et al* del 2011^[46] ha misurato il tasso di eventi cardiovascolari (infarto del miocardio e ictus fatale e non fatale) conseguente all'EVAR rispetto alla CA (EVAR trial 1). L'analisi è stata condotta su tutti i dati raccolti fino a luglio 2009 (follow-up minimo di 5 anni). Si evidenzia che i pazienti trattati con EVAR sembrano avere un'incidenza di eventi cardiovascolari minore rispetto alla CA in ogni intervallo di tempo considerato. La mortalità cardiovascolare complessiva è molto simile nei due gruppi; la convergenza nella mortalità totale tra i pazienti EVAR e quelli sottoposti a CA, durante i primi due anni successivi alla riparazione chirurgica, sembrerebbe essere spiegato parzialmente dal maggior numero di decessi per cause cardiovascolari nel gruppo EVAR. Ne consegue che un trattamento medico ottimale del rischio cardiovascolare prima e dopo la correzione dell'AAA potrebbe ridurre la mortalità complessiva ed attenuare ogni differenza nella mortalità tardiva.

Brown et al del 2010^[47] hanno valutato il tasso di eventi cardiovascolari (infarto del miocardio o ictus fatale o non fatale) nei pazienti con AAA ritenuti inadatti per la CA, trattati con EVAR o sorveglianza attiva. L'analisi è stata condotta su tutti i dati raccolti fino a luglio 2009. L'analisi dei dati mostra che il numero di eventi cardiovascolari è stato più elevato nel gruppo EVAR rispetto al gruppo SA, anche se questa differenza non è significativa. I risultati di questa pubblicazione confermano quelli dell'analisi a medio termine^[33], dove veniva evidenziato che il miglioramento dei fattori di rischio e della idoneità del paziente alla chirurgia dovrebbe essere l'obiettivo primario in questi pazienti prima di considerare la riparazione dell'AAA.

Due studi di *Brown et al* del 2010^[48] hanno valutato, rispettivamente, le complicanze renali e le prime complicanze gravi o il primo re-intervento dopo la procedura EVAR, sia nell'EVAR trial 1 sia nell'EVAR trial 2; in entrambi gli studi sono stati confrontati i dati complessivi dei pazienti senza considerare i dati per i singoli bracci dello studio. L'analisi è stata condotta su tutti i dati raccolti fino ad agosto 2009. La prima analisi evidenzia che la funzionalità renale a lungo termine (follow-up >1 anno) nei pazienti con AAA grandi sembra essere notevolmente stabile nel tempo e non ci

sono prove che suggeriscono una differenza riconducibile alle politiche di gestione dell'AAA. Le complicanze collegate alle protesi, i re-interventi e la necessità di un monitoraggio continuo continuano ad essere i 3 principali svantaggi dell'EVAR. Il secondo studio di *Brown et al*^[49], oltre e rilevante l'intensità e la frequenza di questi fenomeni, ha indagato i fattori che potrebbero ridurre l'intensità. Gli studi EVAR1 e EVAR2 dimostrano che sia l'età più elevata che il diametro dell'aneurisma più grande sono significativamente associati con una maggiore incidenza delle complicanze e dei re-interventi. Pazienti più giovani e con AAA di diametro più vicino alla soglia di 5.5 cm hanno sperimentato tassi inferiori.

Lo studio di *Brown et al* del 2012^[50], infine, sintetizza in un unico documento i risultati a lungo termine: tassi di mortalità, complicanze e re-interventi, eventi avversi, HRQoL, funzionalità renale, tasso di mortalità ed eventi cardiovascolari, dei due trial (EVAR 1 e 2), descritti ed analizzati nelle pubblicazioni precedenti.

DREAM

De Bruin et al^[51] in una pubblicazione del 2012 hanno valutato la lunghezza residua del segmento aortico sottorenale dopo l'EVAR e la CA, poiché l'efficacia clinica della riparazione chirurgica può essere compromessa dal deterioramento del colletto sottorenale residuo dell'aneurisma. L'analisi evidenzia che un segmento più lungo del colletto aortico sottorenale rimane non trattato dopo la CA rispetto all'EVAR e che, quindi, sono necessari studi a lungo termine per determinare le conseguenze di questa differenza sugli esiti clinici.

OVER

Nel 2009 *Lederle et al*^[45] hanno pubblicato una valutazione degli esiti clinici registrati due anni dopo l'EVAR o la CA; nello specifico vengono analizzati la mortalità operatoria (a 30 giorni dall'intervento o ancora durante il ricovero in ospedale), il tasso di re-interventi, la durata del ricovero, la qualità della vita, la disfunzione erettile, le altre complicanze e la mortalità totale. Questa pubblicazione è un report intermedio all'interno di uno studio con un follow-up pianificato di 9 anni. I risultati di efficacia clinica di più lungo termine sono stati misurati nella pubblicazione del 2012 che è stata descritta nei paragrafi precedenti.

L'analisi di *De Rango et al* del 2011^[52] è finalizzata a valutare e confrontare i cambiamenti nel tempo della qualità della vita collegata alla salute (HRQoL) dei pazienti con AAA piccolo che sono trattati con EVAR o con SA. L'HRQoL è stata misurata utilizzando il questionario Short-form 36-item (SF-36) che consiste di 36 domande inerenti 8 dimensioni della qualità della vita legate alla salute. Il presupposto di questa analisi è che data la mancanza di prove a sostegno della superiorità, in termini di sopravvivenza, della correzione chirurgica dei piccoli AAA rispetto alla SA, la soddisfazione dei pazienti ed i costi del trattamento possono diventare un elemento determinante nella scelta del trattamento migliore nella pratica clinica. Lo studio ha evidenziato che sia l'EVAR che la SA incidono sulla qualità della vita (QoL); in particolare, l'EVAR sembra avere un impatto significativamente positivo sulla HRQoL nei primi 6 mesi al contrario della SA. Dopo 6 mesi, tuttavia, la percezione della propria salute sembra deteriorarsi in maniera simile sia nel gruppo EVAR che in quello SA con valori SF-36 inferiori a quelli iniziali. Dopo 1 anno la percezione dello stato di salute risulta più alto nel gruppo EVAR rispetto alla SA ma in misura non significativa.

De Rango et al del 2012^[53] hanno analizzato l'impatto del diabete nella gestione dei pazienti affetti da AAA di piccole dimensioni e trattati con EVAR o SA. Il diabete è un importante fattore di rischio per gli eventi cardiovascolari nei pazienti con AAA di piccole dimensioni, con conseguente aumento della mortalità e della morbilità e livelli di QoL inferiori. Tuttavia l'esposizione al diabete sembra essere indipendentemente associata ad un minor rischio di crescita dell'aneurisma che risulta diminuito di più del 60% rispetto ai non diabetici. Anche se il ruolo protettivo del diabete sulla crescita dell'AAA rimane poco chiaro e necessita di ulteriore conferma, questo dato potrebbe essere utile nella selezione delle strategie per la gestione dei pazienti con piccoli AAA. Nel frattempo, per la maggior parte dei pazienti diabetici con AAA di diametro compreso tra 4 e 5 cm, la crescita più lenta dell'aneurisma e la mortalità cardiovascolare più elevata, suggeriscono l'adozione di una strategia di sorveglianza attiva senza riparazione chirurgica dell'AAA.

3.3. Discussione e conclusioni della valutazione dell'efficacia clinica dell'“Adattamento”

L'analisi quantitativa degli esiti clinici rilevanti, derivati dagli studi clinici randomizzati^[34,35,36,37] che hanno valutato l'efficacia dell'EVAR rispetto alla CA in pazienti con AAA di diametro >5.5 cm idonei alla CA, produce risultati a lungo termine non significativi, ad eccezione del tasso aggregato di mortalità a 30 giorni e del tasso di re-interventi. In particolare, il numero di decessi avvenuti a 30 giorni risulta significativamente minore dopo l'EVAR rispetto alla CA, confermando il risultato dell'analisi del *report di origine*. Le analisi condotte sulla mortalità associata all'AAA e quella totale evidenziano che l'EVAR non ha effetti diversi rispetto alla CA a lungo termine. L'EVAR, infine, risulta associato ad un numero di re-interventi più elevato rispetto alla CA. Bisogna considerare però l'eterogeneità tra gli studi meta-analizzati con riferimento alla definizione sia di complicità che di re-intervento. Alcuni studi hanno considerato prevalentemente o esclusivamente i re-interventi e le complicanze associate alle protesi, sottostimando gli effetti avversi verificatisi dopo CA. Inoltre, la qualità della vita associata alla salute (HRQoL) non viene percepita a livelli superiori nei pazienti a seguito della riparazione dell'aneurisma con l'EVAR rispetto ai pazienti trattati con CA.

In conclusione, l'analisi dell'evidenza disponibile non dimostra una efficacia clinica maggiore, in maniera rilevante, dell'EVAR rispetto alla CA a lungo termine nei pazienti con AAA di grandi dimensioni trattati in elezione.

L'unico studio che ha analizzato l'EVAR rispetto alla CA nei pazienti con AAA rotto trattati in urgenza^[38], non ha osservato la differenza ipotizzata, sulla base di studi osservazionali precedenti, nella mortalità e nelle complicanze gravi tra i pazienti trattati con EVAR e con CA. L'EVAR e la CA hanno effetti equivalenti nei pazienti con AAA rotto, la cui anatomia e condizione fisica li rendono idonei ad entrambi gli approcci chirurgici. La mortalità associata alla CA, infatti, è stata notevolmente più bassa, nello studio considerato, rispetto a quella osservata in studi precedenti e questo risultato potrebbe essere spiegato dall'ottimizzazione della logistica del servizio di assistenza dell'AAA in acuto, dalla previsione routinaria di un esame di angio TC in fase preoperatoria e dalla centralizzazione delle cure in centri di riferimento. È auspicabile che l'impatto

sugli esiti clinici dell'accentramento dell'assistenza sia ulteriormente confermato in altri studi, in quanto ciò potrebbe avere importanti implicazioni per la cura di questi pazienti.

Il tasso di conversione intra-operatoria dall'EVAR alla CA pari al 14% (8/57) è risultato elevato, in questo studio, rispetto al 4% e al 6% registrato negli studi osservazionali. La conversione precoce è un fattore predittivo di prognosi sfavorevole e, se ridotta, potrebbe portare a livelli inferiori di mortalità e di complicanze gravi dopo l'EVAR. La selezione dei pazienti con aneurismi ad anatomia più favorevole all'EVAR potrebbe essere una leva di riduzione del tasso di conversione, migliorandone i risultati di efficacia. L'interpretazione e la generalizzazione dei risultati di questo studio dovrebbero essere svolte con cautela alla luce dei diversi limiti dello stesso. Il numero di pazienti arruolati e randomizzati è stato esiguo rispetto ai 520 pazienti con AAA rotto presentatisi ai centri della sperimentazione; la ragione principale è stata l'alta percentuale di esclusione dovuta alla inidoneità anatomica all'EVAR. Il breve orizzonte di osservazione, associato ad un basso tasso di inclusione dei pazienti, ha consentito la realizzazione di uno scarso numero di procedure. Lo studio, infine, è sottopotenziato rispetto all'outcome primario; pertanto, una sperimentazione più ampia che consideri protesi endovascolari più recenti, capaci di aumentare l'applicabilità dell'EVAR, sarebbe necessaria per dimostrare in maniera definitiva la superiorità dell'EVAR.

Dalla meta-analisi degli studi randomizzati sull'EVAR comparata alla SA^[39,41], nei pazienti con AAA di piccole dimensioni, si osservano differenze non statisticamente rilevanti riguardo alla mortalità a 30 giorni, la mortalità associata all'aneurisma e la mortalità totale con risultati pertanto simili nei pazienti del gruppo SA e nel gruppo EVAR. Prevedibilmente il numero di AAA rotti è maggiore nel gruppo di pazienti gestiti con SA piuttosto che in quelli in cui l'aneurisma è stato riparato chirurgicamente con l'apposizione della protesi endovascolare, mentre maggiori sono i re-interventi e le complicanze verificatesi nel gruppo EVAR, dato che la definizione include anche eventi avversi collegati esclusivamente alla riparazione chirurgica. Nessun risultato della meta-analisi raggiunge, comunque, la significatività statistica. Data la mancanza di prove a sostegno della superiorità, in termini di sopravvivenza, della correzione chirurgica dell'AAA piccolo rispetto alla SA, la soddisfazione dei pazienti ed i costi del trattamento possono diventare un elemento determinante nella scelta del trattamento migliore nella pratica clinica^[52]. Tuttavia, l'unico studio evidenzia che, dopo 1 anno, la percezione dello stato di salute risulta più alta nel gruppo EVAR rispetto alla SA ma in misura non significativa.

In conclusione, la meta-analisi condotta sui risultati degli studi che hanno confrontato l'EVAR rispetto alla SA (gestione clinica e non chirurgica) degli aneurismi di dimensioni <5.5 cm, non ha

rilevato un beneficio statisticamente significativo nei pazienti sottoposti alla riparazione endovascolare dell'AAA.

L'EVAR trial 2^[40] ha mostrato che, nei pazienti con AAA di grandi dimensioni (diametro >5.5 cm) considerati inelleggibili alla CA, l'EVAR genera, a lungo termine, un tasso di mortalità associata all'AAA significativamente inferiore rispetto alla SA ma senza riduzione della mortalità totale. I tassi di complicanze e di re-interventi correlati alle protesi sono maggiori nei pazienti sottoposti alla correzione endovascolare che risulta, inoltre, più costosa della SA. L'EVAR trial 2 è l'unico studio pubblicato che ha confrontato l'EVAR e la SA in pazienti con AAA grandi. Le difficoltà logistiche di condurre tale sperimentazione comparativa, legate all'elevato rischio di rottura a cui sono esposti i pazienti con queste caratteristiche, determinano l'esiguità di prove disponibili. L'interpretazione dei risultati del trial appare molto difficoltosa e problematica dato il numero consistente di pazienti del braccio controllo (SA) che, essendo ad elevato rischio di rottura, convergono verso la riparazione chirurgica dell'aneurisma. In conclusione, come già osservato nel *report di origine*, questo trial ha, nella pratica, valutato l'EVAR rispetto alla riparazione ritardata dell'aneurisma.

Lo studio di *Veroux et al*^[42], infine, pone l'attenzione sul ruolo della conservazione della funzionalità sessuale, tra i fattori da considerare nel valutare le opzioni di trattamento per un AAA in pazienti maschi sessualmente attivi. L'EVAR e la riparazione laparoscopica (HALS), risultano nello studio associati con una bassa incidenza di disfunzione erettile. Lo studio conclude che la tecnica HALS potrebbe essere un'alternativa minimamente invasiva per i maschi sessualmente attivi non idonei per la riparazione dell'aneurisma con l'EVAR.

Bisogna, tuttavia, considerare che l'introduzione di nuove generazioni di protesi endovascolari, rispetto a quelle valutate negli RCT inclusi nell'analisi, potrebbe determinare, da un lato, l'aumento dell'applicabilità delle stesse a pazienti attualmente anatomicamente non idonei e, dall'altro, potrebbe migliorare gli effetti sugli esiti clinici.

4. Valutazione dell'evidenza economica

(tradotto e integrato dal report di origine, in corsivo le parti fedelmente tradotte)

La valutazione dell'evidenza economica sviluppata nel *report inglese di origine*^[2] è stata articolata in due fasi: una *revisione sistematica* di studi economici ed un *modello economico decisionale*.

Con riferimento alla prima fase gli autori hanno condotto una *revisione sistematica* al fine di indagare la costo-efficacia della procedura Endovascolare (EVAR) per la riparazione dell'aneurisma dell'aorta addominale (AAA) sottorenale in pazienti, a vari livelli di rischio, idonei o meno alla procedura della Chirurgia aperta (CA).

Nella seconda fase della valutazione gli autori hanno sviluppato *un modello economico decisionale*, composto di due parti complementari: la prima finalizzata a comparare la procedura EVAR con la CA in pazienti, con aneurisma di diametro ≥ 5.5 cm, per i quali è stata già presa la decisione di intervenire chirurgicamente; la seconda parte della valutazione è volta a decidere, sulla base dei risultati di costo-efficacia, quando e come intervenire nella riparazione dell'aneurisma, considerando come alternative, oltre alla *chirurgia* (EVAR e CA), anche il *non intervento* e la *vigile attesa*.

Nell'adattare la valutazione del report inglese al contesto del SSN italiano, siamo partiti da quanto sviluppato nel *report di origine* e abbiamo realizzato le attività necessarie per aggiornare i risultati della valutazione (adattamento nel tempo) e contestualizzarli al nostro setting di riferimento (adattamento nello spazio).

4.1. Valutazione economica del report di origine

4.1.1. Fase 1[^]: Revisione Sistematica

Metodi

Nella revisione sistematica degli studi economici condotta da *Chambers D. et al* sono state incluse solo valutazioni economiche, quindi "full", che comparavano due o più opzioni e consideravano sia i costi che le conseguenze.

Sono stati consultati i seguenti database per la ricerca della letteratura rilevante pubblicata: EconLIT, EMBASE, Health Economic Evaluations Database (HEED), MEDLINE, IDEAS e NHS

Economic Evaluation Database (NHS EED). I dettagli delle principali strategie di ricerca di questa revisione sono presentati nell'Appendice 1⁷ del report.

Un revisore ha valutato per l'inclusione tutti i titoli e gli abstract, ottenuti dalla ricerca.

La qualità degli studi di costo-efficacia è stata valutata secondo la checklist aggiornata di Drummond e Jefferson^[54]. Questa informazione è sintetizzata all'interno del testo del report, insieme ad una critica dettagliata dello studio e della rilevanza per il servizio sanitario nazionale del Regno Unito. La versione completa della checklist per ogni studio considerato è presentato nell'Appendice 2 del report.

71

Risultati e Conclusioni

La ricerca sistematica della letteratura, per la revisione di costo-efficacia, ha identificato sette studi^[55,56,57,58,59,60,33] che corrispondevano ai criteri di inclusione. La revisione di costo-efficacia ha anche considerato la submission di Medtronic^[62] al NICE.

I risultati sono stati presentati in diverse sezioni del report, fornendo una dettagliata analisi critica dell'evidenza di costo-efficacia derivante dagli studi inclusi e fornendo una valutazione della qualità e della rilevanza dei dati analizzati, nella prospettiva del sistema sanitario nazionale del Regno Unito. La checklist per la valutazione della qualità è stata riportata per ogni studio.

Gli autori hanno suddiviso gli studi in due gruppi, analizzati in sezioni distinte del report, a seconda della popolazione di riferimento:

1. pazienti che necessitano della chirurgia e sono stati considerati idonei alla CA: la sezione considera le valutazioni economiche focalizzandosi su una popolazione di pazienti simili a quelli dell'EVAR trial 1⁸ sottoposti a EVAR o CA;
2. pazienti non idonei alla CA: la sezione considera le valutazioni economiche focalizzandosi su una popolazione di pazienti simili a quelli dell'EVAR trial 2 trattati con EVAR o con nessun intervento/sorveglianza attiva.

⁷ Le ricerche della letteratura sono state condotte per identificare revisioni sistematiche, linee guida, trial in corso, RCT, modelli di studio del rischio, report per specifici registri sull'EVAR e studi economici.

⁸ EVAR trial 1 e 2 sono i principali trial, condotti nel Regno Unito, e considerati nel *report di origine*.

I processi di consultazione dei database e di filtraggio/selezione degli studi non sono descritti in modo puntuale. Gli autori, infatti, hanno riportato in *Appendice 1 del report di origine* i database consultati, con la strategia di ricerca utilizzata per ognuno e la data in cui è stata effettuata la ricerca, non indicando però il risultato finale degli studi trovati per ogni banca dati. Inoltre, è assente la descrizione, sia narrativa che grafica, del processo di filtraggio e selezione degli studi inclusi nella revisione sistematica.

Nella prima sezione sono stati analizzati gli studi del primo gruppo comprendente 7 studi economici e la submission Medtronic. Nella Tabella 14 (Tabella 53 del *report di origine*) sono riportati: le caratteristiche principali degli studi economici, i dati di efficacia (QALY) e di costo - entrambi come differenza dell'EVAR rispetto alla CA - e il risultato in termini di rapporto incrementale di costo-efficacia (ICER).

Tabella 14. Sintesi degli studi per la popolazione EVAR trial 1 (Tabella 53 del *report di origine*)

| Study | Summary | Patient population | QALYs | Costs | ICER |
|----------------|---|---|------------------------------------|------------------------------------|---------------------|
| Michaels 2005 | Markov model comparing EVAR with open repair | Fit 70-year-old patients with an AAA of 5.5 cm diameter | 0.10 | £11,449 | £110,000 per QALY |
| Bosch 2002 | Markov model comparing EVAR with open repair | 70-year-old men with an AAA of between 5 and 6 cm in diameter | 0.22 | US\$179 | US\$9905 per QALY |
| Patel 1999 | Markov model comparing EVAR with open repair | 70-year-old men with an AAA of 5 cm in diameter | 0.42 | US\$9587 | US\$22,836 per QALY |
| Epstein 2008 | Markov model comparing EVAR with open repair | Male patients aged 74 years with an AAA of diameter \geq 5.5 cm | -0.020 | £3,578 | EVAR dominated |
| Prinssen 2007 | Within-trial analysis comparing EVAR with open repair | Fit patients with an AAA of \geq 5.5 cm in diameter | -0.01 | €4,968 | EVAR dominated |
| Medtronic 2007 | Markov model comparing EVAR with open repair | Patients with an average age of 70 years, 90% of whom are men, and with an AAA of at least 5.5 cm in diameter | (CiC information has been removed) | (CiC information has been removed) | £15,681 per QALY |

CiC, commercial-in-confidence.

Fonte: Riprodotto da Chambers D et al. 2009, in conformità alla Non-Commercial Government License for public sector information delivered by The National Archives logo

In questa sezione gli autori descrivono ed analizzano i 7 studi inclusi nella revisione sistematica anche se, nella Tabella 14 e nella discussione finale, vengono presentati e commentati solo i

risultati di 5 studi. Entrambi gli studi^[60,61], non riportati in Tabella 14, sono condotti dagli stessi autori e fanno riferimento allo stesso trial⁹. In particolare, nell'analisi descrittiva, lo studio di *Bowen et al* del 2007^[61] è brevemente presentato evidenziando le ragioni della successiva esclusione; diversamente, la scelta di non considerare lo studio di *Bowen et al* del 2005^[60], appare poco chiara non essendo esplicitate le ragioni che l'hanno determinata. Quest'ultimo studio, nello specifico, ha sviluppato un modello di Markov a 12 mesi che confronta l'EVAR con la CA in pazienti maschi di 70 anni di età con AAA di diametro ≥ 5.5 cm, clinicamente candidabili ad entrambe le opzioni chirurgiche. Nel caso base, l'incremento di efficacia determinato dall'utilizzo dell'EVAR risulta pari a 0.091 QALY, mentre l'incremento dei costi è C\$ 14,576 con ICER di C\$ 160,176 per QALY.

Gli studi considerati nella prima sezione hanno prodotto risultati conflittuali; in alcuni studi^[55,56,62] EVAR risulta essere costo-efficace nell'uso delle risorse, mentre in altri studi^[57,58,59] EVAR risulta essere non costo-efficace. Nello studio di Bowen et al del 2005 l'EVAR non sembra essere costo-efficace rispetto alla CA nel caso base nell'uso delle risorse. Tuttavia, se vengono usati dati non della letteratura ma dell'indagine sul campo, condotta dagli autori dello studio, l'EVAR appare costo-efficace considerando una soglia di C\$ 23,000 per QALY.

Per ogni studio incluso nella revisione sistematica è stata valutata la validità interna, in termini di rigore metodologico con cui è stato condotto lo studio, in grado di prevenire possibili errori sistematici o rischio di bias, e la validità esterna, in termini di trasferibilità dei risultati dello studio al contesto del SSN inglese.

La Tabella 15 riporta le valutazioni economiche incluse nel 1° gruppo in cui i pazienti sono trattati con EVAR o CA seguendo l'ordine di descrizione degli studi come riportato nel *report di origine*.

⁹Il report pubblicato nel 2007^[61] è riportato ai fini esclusivamente informativi e descrittivi. Esso, infatti, poiché presenta dati basati esclusivamente su uno studio su campo non randomizzato degli stessi autori, risulta, a giudizio degli autori del *report di origine*, poco rilevante per il contesto inglese e, pertanto, non viene considerato nella RS.

Tabella 15. Validità interna ed esterna degli studi del 1° gruppo

| Studio | Oggetto | Conclusioni | Validità interna | Validità esterna |
|--------------------------------------|------------------------|---|--|--|
| Patel et al 1999 [USA] | EVAR Vs CA | EVAR è costo-efficace rispetto alla CA nel caso base. | Limite principale: lo studio si basa su dati di studi non randomizzati. | Limiti: - lo studio è condotto nel contesto americano ed è datato; - le assunzioni non sono supportate dalle evidenze fornite dai successivi RCT; - i metodi per il calcolo del periodo di disutilità post trattamento non sono in linea con quelli utilizzati negli studi successivi; - i punteggi di misurazione dell'HRQoL utilizzati nello studio potrebbero non essere appropriati per il Regno Unito. |
| Bosch et al 2002 [USA] | EVAR Vs CA | EVAR è probabilmente costo-efficace rispetto alla CA nel caso base. | Limiti: - i parametri del modello non si basano su prove di studi randomizzati; - numerose assunzioni (in mancanza di dati). | Limiti: - includere i costi sostenuti dal pz (prospettiva sociale) limita il confronto dei risultati di questo studio con quelli di studi che non includono tali costi; - i pz target dello studio presentano un diametro dell'AAA < 5,5 cm, mentre nel Regno Unito la chirurgia è raccomandata per i pz con diametro >5,5 cm; - i risultati si basano sulla popolazione USA nel contesto USA (limiti di trasferibilità). |
| Michaels et al 2005 [Regno Unito] | EVAR Vs CA (RC1) | EVAR non appare essere costo-efficace rispetto alla CA nel caso base. | Limiti: - le probabilità di lungo termine non derivano da RCT; - l'orizzonte temporale (10 anni) potrebbe non essere in grado di | Limiti: - non tutti i parametri derivano da RCT e pertanto sono esposti a bias. Vantaggio: - lo studio è realizzato nel Regno Unito, secondo |

| | | | | |
|----------------------------------|------------|---|---|--|
| | | | catturare tutti i costi e i risultati delle procedure. | la prospettiva del SSN inglese. |
| Epstein et al 2008 [Regno Unito] | EVAR Vs CA | EVAR è dominata (+ costi e – QALYs) dalla CA nel caso base. | Limiti: - le assunzioni sui tassi di mortalità cardiovascolare e degli eventi non fatali a medio termine; - le assunzioni sui valori dei parametri del modello dopo 4 anni (lunghezza di follow up disponibile dall'RCT). | Limiti: - se le ipotesi su cui si basa il modello non sono validate dalla realtà, la rilevanza dello stesso per il SSN inglese sarebbe discutibile; - alcuni dati dell'RCT potrebbero essere datati. |
| Prinssen et al 2007 [Olanda] | EVAR Vs CA | EVAR è dominata (+ costi e – QALYs) dalla CA nel caso base. | Limite: - orizzonte temporale molto breve (1 anno). | Limiti: - studio Olandese; - inclusione dei costi sostenuti dal paziente che non sono considerati, invece, nel processo decisionale del NICE . |
| Submission Medtronic | EVAR Vs CA | EVAR è costo-efficace rispetto alla CA nel caso base (assumendo un soglia pari a £20,000 per QALYs) | Limiti: - Adozione di diverse assunzioni: 1. il non verificarsi di: <i>1.a)</i> complicanze sistemiche, dopo 18 mesi dalla correzione chirurgica; <i>1.b)</i> insufficienza renale, dopo 30 giorni. 2. Uguale incidenza delle complicanze sistemiche, nei 2 bracci ¹⁰ , a 18 mesi; 3. Assenza di disutilità legata al 2° | Limite: - oltre alle questioni di validità interna sono rilevati altri aspetti non riportati in quanto inerenti a info commerciali confidenziali. |

¹⁰ Tuttavia gli autori del report da adattare hanno testato se queste assunzioni potessero incidere sulle conclusioni del modello, concludendo in senso negativo.

| | | | | |
|---------------------------|------------|--|---|--|
| | | | <p>intervento e di rischio di complicanze peri-operatorie;</p> <p>4. Vantaggio dell'EVAR, in termini di sopravvivenza, per tutta la vita del paziente (non supportata dai risultati degli RCTs).</p> <p>- Le informazioni commerciali confidenziali sono state rimosse.</p> | |
| Bowen et al 2005 [Canada] | EVAR Vs CA | EVAR non sembra costo-efficace rispetto alla CA nel caso base. Tuttavia se i dati vengono presi non dalla letteratura, ma dall'indagine sul campo condotta dagli autori dello studio, EVAR appare costo-efficace considerando una soglia di 23,000 C\$ per QALY. | <p>Limiti:</p> <ul style="list-style-type: none"> - uso di dati di studi non randomizzati, anche se la meta-analisi include RCT, questi sono stati combinati insieme a risultati di studi non randomizzati; - non sono state effettuate analisi di sensibilità per testare la robustezza dei risultati. | <p>Limiti:</p> <ul style="list-style-type: none"> - La prospettiva considerata è quella del Sistema sanitario canadese. |

Fonte: Elaborazione Agenas

Nel secondo gruppo di studi, esaminati nella sezione seguente del *report di origine*, 2 studi^[57,33] sono descritti ed analizzati. E' opportuno sottolineare che lo studio clinico randomizzato EVAR trial 2, sebbene non sia esplicitamente uno studio di valutazione economica, è stato incluso nella revisione in quanto valuta l'aspettativa di vita ed i costi dell'EVAR rispetto all'alternativa di non effettuare nessun intervento e anche perché non sono state pubblicate altre analisi di costo-efficacia alla luce dei risultati di questo trial.

La Tabella 16, fedelmente riportata dal *report di origine*, sintetizza, per i due studi che considerano i pazienti non idonei alla CA (popolazione dell'EVAR trial 2), le seguenti informazioni: le caratteristiche principali, i risultati in termini di efficacia (QALY), costi e rapporto incrementale di costo-efficacia (ICER).

Tabella 16. Sintesi degli studi per la popolazione EVAR trial 2 (Tabella 57 del *report di origine*)

| Study | Summary | Patient population | Incremental QALYs, EVAR | Incremental costs, EVAR | ICER |
|------------------------------|---|--|-------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
| Michaels 2005 | Markov model comparing EVAR with medical management | 80-year-old patients with an AAA of 6.5 cm diameter who were considered unfit for open surgery | 1.64 | £14,077 | £ 8,579 per QALY |
| EVAR trial participants 2005 | Within-trial analysis comparing EVAR with no intervention | 76-year-old patients with a mean AAA diameter of approximately 6.3 cm who are considered unfit for open repair | Not stated | £8,649 | EVAR dominated by no intervention arm |

Fonte: Riprodotto da Chambers D et al. 2009, in conformità alla Non-Commercial Government License for public sector information delivered by The National Archives logo

I due studi inclusi mostrano risultati opposti: *Michaels et al*^[57] ha trovato che l'EVAR è costo-efficace nell'uso delle risorse comparato con la gestione clinica (prevalentemente la sorveglianza attiva) nei pazienti con AAA considerati non idonei alla CA (RC2). I risultati prodotti per il gruppo RC2, comunque, non concordano con quanto rilevato dall'EVAR trial 2^[33] in cui l'EVAR risulta essere dominato dalla gestione clinica /non intervento (EVAR ha costi considerevolmente più alti ed una sopravvivenza simile a 4 anni).

*Tuttavia, ci sono diverse questioni collegate all'EVAR trial 2 che limitano la capacità dei risultati dello studio di riflettere accuratamente costi e benefici delle due strategie confrontate. Il modello economico, sviluppato nella seconda parte della fase 2, è finalizzato ad integrare l'evidenza prodotta dagli studi clinici randomizzati, sui costi e sugli outcome dei pazienti trattati, con i dati limitati della storia naturale dei pazienti non trattati, al fine di comparare le strategie di *chirurgia*, *non chirurgia* e *vigile attesa*.*

Anche per il 2° gruppo sono state valutate la validità interna e la validità esterna di ogni studio incluso (Tabella 17).

Tabella 17. Validità interna ed esterna degli studi del 2° gruppo

| Studio | Oggetto | Conclusioni | Validità interna | Validità esterna |
|--|---|---|---|--|
| Michaels et al 2005 [Regno Unito] | EVAR Vs Gestione clinica (RC2) ¹¹ | EVAR è costo-efficace rispetto alla gestione clinica (sorveglianza attiva) nei pz non idonei alla CA. | Limiti: - alcuni parametri non derivano da studi randomizzati, poiché lo studio è stato condotto prima della pubblicazione dei dati di lungo termine dell'RCT EVAR2; - sono stati utilizzati dati dell'EVAR1 che ha una popolazione di riferimento diversa. | Limiti: - stime dei tassi di crescita e di rottura dell'AAA, derivate dalla letteratura, per i pz non trattati potrebbero non rappresentare valori appropriati per pz eleggibili per EVAR. Vantaggio: - lo studio realizzato nel Regno Unito, con la prospettiva del SSN inglese. |
| Evar trial participants 2005 [Regno Unito] | EVAR Vs Nessun intervento | l'EVAR sembra essere dominato dal non intervento nel gruppo di pazienti considerato. L'EVAR non migliora gli esiti clinici nel follow up di 4 anni e ha costi molto più alti. | Limiti: - notevole ritardo tra il momento della randomizzazione e la procedura; - numerosi pz del gruppo "non intervento" sono stati sottoposti all'intervento chirurgico (EVAR o CA) nonostante fossero stati valutati non idonei alla CA. Queste questioni sollevano dubbi sulla capacità dello studio di catturare accuratamente i costi ed i benefici delle due strategie che si era proposto di valutare. | |

Fonte: Elaborazione Agenas

#

¹¹ Comparatore considerato nel gruppo 2 di pazienti non idonei alla chirurgia.

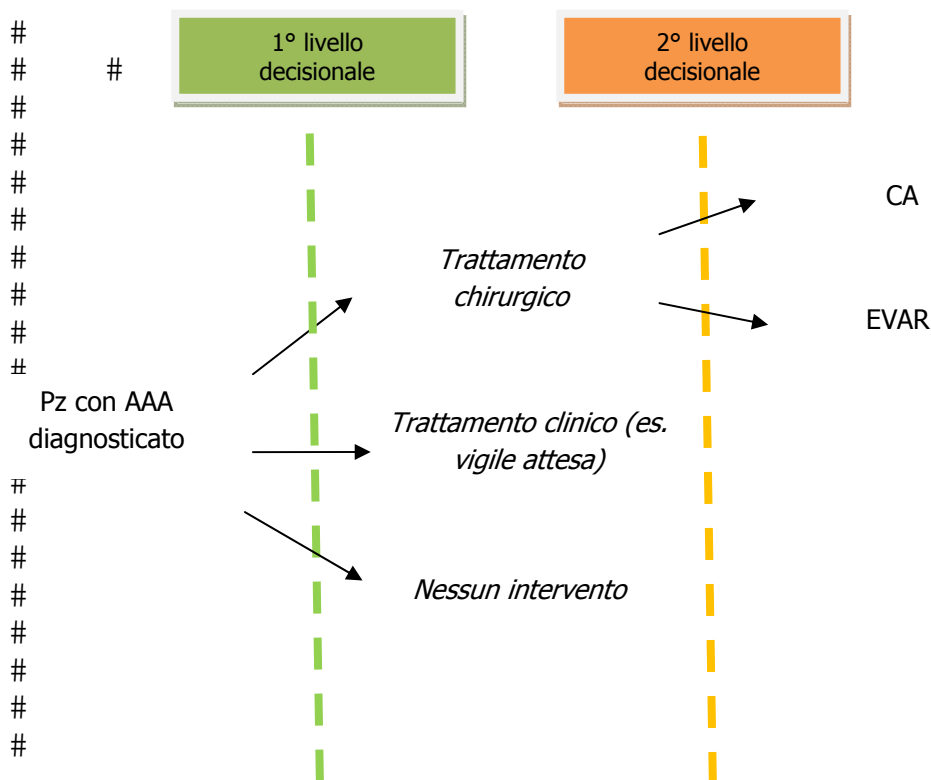
4.1.2. Fase 2[^]: Modello economico decisionale

Il modello economico sviluppato dall'Università di York nel *report di origine*, si articola in 2 parti (Figura 17):

1° parte: modello finalizzato ad analizzare la costo-efficacia dell'EVAR rispetto alla CA nei pazienti con grandi aneurismi, quando la decisione di intervenire chirurgicamente è già stata presa (2° livello decisionale).

2° parte: modello che analizza la costo-efficacia delle politiche di riparazione dell'aneurisma, in merito al quando e al come intervenire. Le opzioni considerate sono: EVAR, CA, nessun intervento, vigile attesa (1° livello decisionale).

Figura 17. Modello economico di York



Fonte: Elaborazione Agenas

Metodi

YORK Assessment: 1° modello

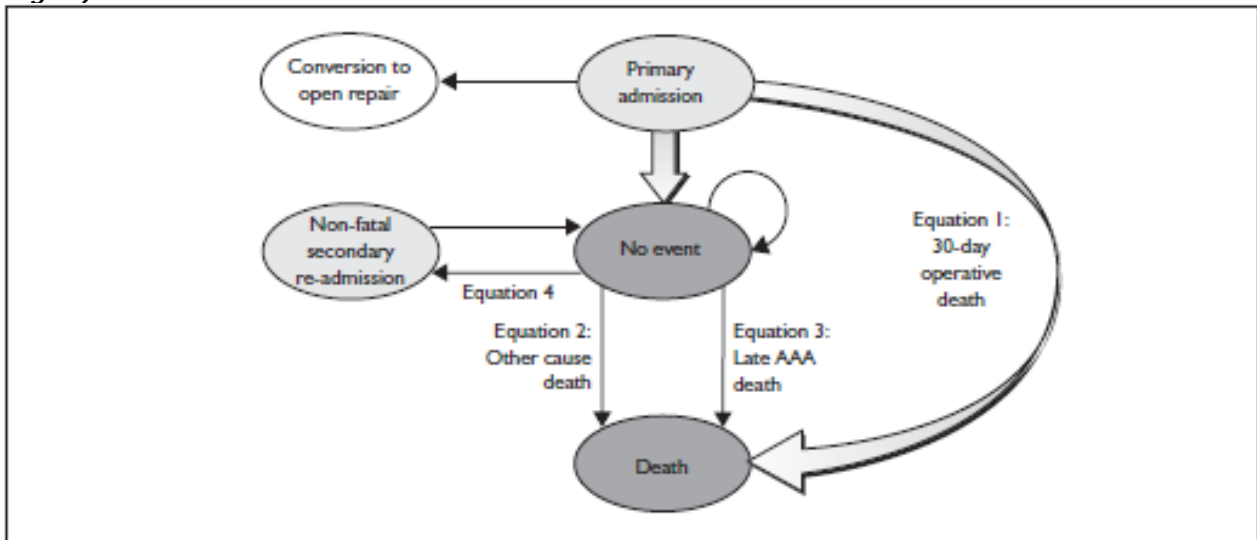
Questo modello valuta la costo-efficacia dell'EVAR rispetto alla CA in pazienti con grandi aneurismi, per i quali è stata già presa la decisione di intervenire chirurgicamente.

Il modello confronta una strategia di correzione dell'aneurisma dell'aorta addominale con CA rispetto all'EVAR in pazienti con un AAA diagnosticato, di diametro di almeno 5.5 cm, e considerati idonei alla riparazione con CA. La prospettiva del modello è quella del servizio SSN del Regno Unito. La misura del beneficio sanitario è il QALY atteso per l'intera vita del paziente.

Il prezzo è riferito all'anno 2007 e tutti i costi sono misurati in sterline. I costi ed i benefici sanitari futuri sono attualizzati ad un tasso di sconto pari a 3,5% annuo. Il modello è strettamente basato su uno studio pubblicato precedentemente^[58] e condotto da alcuni membri del team di valutazione. La principale differenza è che il presente modello estende l'analisi a pazienti di differente età, stato di salute/forma fisica (rischio di mortalità operatoria) e grandezza dell'aneurisma, al momento in cui viene presa la decisione di sottoporre il paziente a chirurgia. Nel caso base del modello è stato assunto che questi fattori hanno influenzato i rischi di base, ma che l'effetto del trattamento sulla mortalità operatoria (odds ratio dell'EVAR rispetto alla CA) rimanga costante per tutti i gruppi di pazienti.

Il modello inizia dopo che la decisione di intervenire chirurgicamente è stata presa. La struttura del modello è raffigurata in Figura 18 (Figura 69 del report di origine).

Figura 18. Struttura del Modello dopo che la decisione a trattare è stata presa (Figura 69 del report di origine)



Fonte: Riprodotto da Chambers D et al. 2009, in conformità alla Non-Commercial Government License for public sector information delivered by The National Archives logo

I pazienti sono sottoposti ad una prima procedura di riparazione dell'aneurisma (EVAR o CA). Successivamente, i pazienti potrebbero morire, passare alla chirurgia aperta (solo i pz EVAR) o

sopravvivere alla procedura. Chi sopravvive entra nella coorte del modello di Markov per stimare i costi ed i QALY per l'intera vita. Si assume che i pazienti che passano dall'EVAR alla CA abbiano la stessa prognosi a lungo termine dei pazienti inizialmente sottoposti alla CA. Inoltre non si considera l'incidenza delle complicanze cardiovascolari (es. ictus, IMA, ecc.) dato che la revisione sistematica non ha rilevato differenze a breve o lungo termine tra i due trattamenti.

YORK Assessment: 2° modello

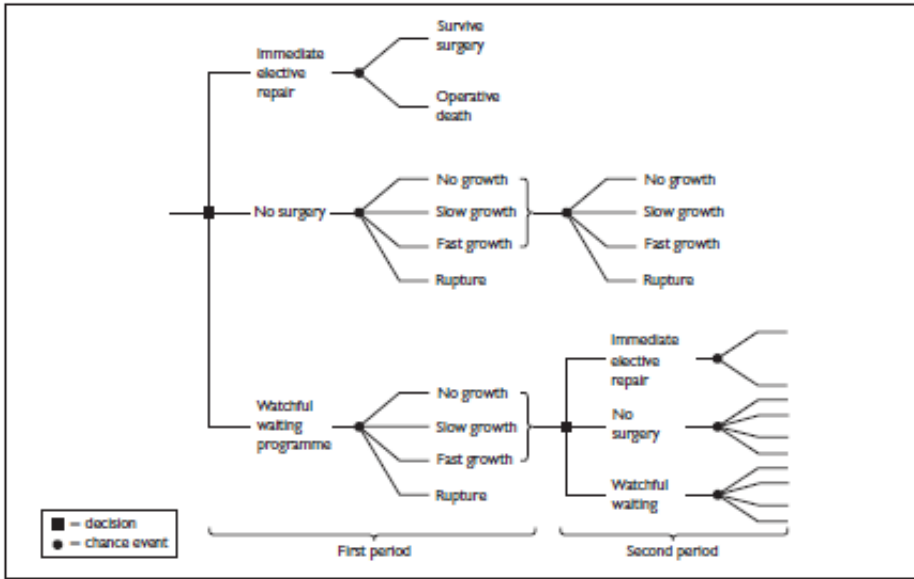
L'obiettivo del secondo modello era di ampliare la comparazione tra le diverse alternative usata nel primo modello. In particolare, il secondo modello considera quando la chirurgia (CA o EVAR) potrebbe essere costo-efficace rispetto alla "non chirurgia" o alla possibilità di "ritardare la decisione di intervenire". Il modello raccoglie le poche evidenze disponibili in merito alla storia naturale dei pazienti non trattati con quelle riguardanti i pazienti trattati, al fine di prevedere gli outcome relativi alle alternative possibili nella gestione dei pazienti con un aneurisma diagnosticato.

Il modello decisionale valuta la costo-efficacia della chirurgia, della vigile attesa o della non chirurgia per pazienti di differente età, forma fisica (rischio di mortalità operatoria) e grandezza dell'aneurisma. L'approccio usato per il 2° modello (vigile attesa) si articola in due sottomodelli: il primo compara l'EVAR rispetto alla CA per stimare il massimo beneficio netto atteso della chirurgia, in pazienti con un dato grado di rischio chirurgico in relazione alle dimensioni dell'aneurisma (4-8 cm con incrementi di 0.5 cm) e all'età (70-85 anni, con incrementi di 6 mesi) (vedi modello 1); il secondo è costruito per valutare l'opzione della non chirurgia (ad es. la storia naturale di un aneurisma non trattato e senza sorveglianza) per gli stessi gruppi di pazienti.

Nel secondo sottomodello è usato un modello di Markov per simulare la storia naturale di un aneurisma non trattato (Figura 19). L'obiettivo è stimare i QALY guadagnati durante tutta la vita del paziente non trattato. I costi sostenuti sono nulli non essendo prevista nessuna sorveglianza o procedura chirurgica. I dati per popolare il modello, tasso medio di crescita e tasso di rottura, sono stati ricavati da una revisione della letteratura inerente la storia naturale di un aneurisma non trattato. E' stato ipotizzato che la rottura fosse fatale.

Infine, è stato costruito un programma, utilizzando i risultati dei sottomodelli sopra descritti, per stimare il beneficio netto della strategia di vigile attesa e calcolare la politica ottimale da adottare (chirurgia, nessun intervento o vigile attesa) in pazienti che differiscono a seconda dell'età e della dimensione dell'aneurisma.

Figura 19: Gestione del paziente con AAA diagnosticato con le strategie di riparazione (Chirurgia, Non chirurgia, Vigile attesa) (Figura 80 del *report di origine*)



Fonte: Riprodotto da Chambers D et al. 2009, in conformità alla Non-Commercial Government License for public sector information delivered by The National Archives logo

Risultati

YORK Assessment: 1° modello

La Tabella 18 (Tabella 67 del *report di origine*) mostra i risultati del modello decisionale per la popolazione media nel Regno Unito.

Nell'analisi del caso base, il costo totale incrementale sull'intera vita dell'EVAR versus la Chirurgia aperta è £ 2,002, anno di riferimento 2007. Questo può essere considerato composto da: costi della procedura iniziale (£520), conversioni alla CA (£250), re-interventi tardivi (£820) e costi addizionale della sorveglianza (circa £410). La differenza totale nei QALY per l'intera vita tra EVAR e la CA è stata stimata essere di 0.041.

Il beneficio di EVAR è mantenuto come guadagno cumulativo di QALY pari a 0.056 fino a 3 anni ma, successivamente, è compensato dalle morti extra ritardate collegate all'aneurisma e ai re-interventi a lungo termine dopo EVAR. L'ICER per il caso base è approssimativamente di £49,000 per QALY (calcolato come 2,002/0.041).

Gli autori hanno condotto un'analisi di sensibilità probabilistica i cui risultati sono riportati in tabella 67 del report. La probabilità che EVAR sia costo-efficace nel caso base è pari a 0.261 alla soglia di £20,000 per QALY o pari a 0.424 alla soglia di £30,000 per QALY. Definendo una soglia di *Willingness To Pay* (WTP) pari a £20,000 per QALY, l'EVAR potrebbe risultare costo-efficace rispetto alla CA a seconda dei diversi scenari descritti in Tabella 18 (Tabella 67 del *report di origine*).

Tabella 18: Risultati del caso base e analisi di sensibilità per la popolazione media del Regno Unito idonea all' (del report di origine)

| No. | Description of scenario | Parameters | | Model predictions | | | | |
|-----|---|---------------------------------------|--|-----------------------------------|--------------------------------------|---|-------|-----------|
| | | Hazard ratio for late aneurysm deaths | Excess non-aneurysm mortality after EVAR | Cost/year of follow-up visits (£) | Hazard ratio for late reintervention | Years to convergence of survival curves | ΔQALY | ΔCost (£) |
| 1. | Base case | 1.5 | 1.072 | 108 | 6.7 | 3.0 | 0.041 | 2002 |
| 2. | No difference in late non-aneurysm mortality: survival curves do not converge | 1.5 | 1.000 | 108 | 6.7 | Lifetime | 0.107 | 2023 |
| 3. | Very small difference in late non-aneurysm mortality: very slow rate of convergence of the survival curves | 1.5 | 1.010 | 108 | 6.7 | 8.0 | 0.090 | 2018 |
| 4. | Small difference in late non-aneurysm mortality: slow rate of convergence of the survival curves | 1.5 | 1.030 | 108 | 6.7 | 5.0 | 0.067 | 2011 |
| 5. | Larger difference in late non-aneurysm mortality: faster convergence of the survival curves | 1.5 | 1.144 | 108 | 6.7 | 2.0 | 0.021 | 1995 |
| 6. | No difference in late aneurysm mortality | 1.0 | 1.072 | 108 | 6.7 | 4.0 | 0.068 | 1999 |
| 7. | Lower HR of late aneurysm mortality (HR = 1.2) | 1.2 | 1.072 | 108 | 6.7 | 3.5 | 0.055 | 2001 |
| 8. | No difference in aneurysm mortality after 4 years (HR = 2.46 from 30 days to 4 years and HR = 1 thereafter) | Time varying | 1.072 | 108 | 6.7 | 2.5 | 0.041 | 2005 |
| 9. | Half the yearly cost of follow-up after EVAR | 1.5 | 1.072 | 54 | 6.7 | 3.0 | 0.041 | 1798 |
| 10. | No follow-up beyond first year after EVAR or open repair | 1.5 | 1.072 | 0 | 6.7 | 3.0 | 0.041 | 1593 |
| 11. | No difference between treatments in late reinterventions | 1.5 | 1.072 | 108 | 1.0 | 3.0 | 0.044 | 1187 |
| 12. | Lower HR of late reinterventions | 1.5 | 1.072 | 108 | 1.5 | 3.0 | 0.043 | 1259 |
| 13. | Lower cost of follow-up and lower rate of reintervention than in base case | 1.5 | 1.072 | 54 | 1.5 | 3.0 | 0.043 | 1052 |
| 14. | Odds ratio of operative mortality is 0.25 not 0.35 | 1.5 | 1.072 | 108 | 6.7 | 4.5 | 0.091 | 2000 |
| 15. | EVAR procedure costs £1100 less than in base case (e.g. less use of ITU), i.e. £623 less than open repair instead of £523 more than open repair) | 1.5 | 1.072 | 108 | 6.7 | 3.0 | 0.041 | 868 |
| 16. | EVAR procedure costs same as open repair | 1.5 | 1.072 | 108 | 6.7 | 3.0 | 0.041 | 1485 |
| 17. | EVAR and open repair procedure costs are equal, with lower cost of follow-up and lower rate of reintervention than in base case | 1.5 | 1.072 | 54 | 1.5 | 3.0 | 0.043 | 534 |
| 18. | EVAR procedure costs £623 less than open repair, fewer reinterventions than in base case, lower rate of excess mortality after EVAR (Medtronic model) | ^a | 1.055 | 98 | 2.7 | Lifetime | 0.076 | 1098 |

HR, hazard ratio; P(20K)/P(30K), probability that EVAR is cost-effective at £20,000/£30,000 per QALY.
^a In this scenario there is an excess rate of mortality for any cause (HR = 1.055) for 4 years after EVAR. There are no additional late aneurysm deaths. There is no excess mortality after 4 years, and the survival curves do not meet.

Fonte: Riprodotto da Chambers D et al. 2009, in conformità alla Non-Commercial Government License for public sector information del

YORK Assessment: 2° modello

La pratica clinica corrente nel Regno Unito raccomanda la chirurgia in elezione generalmente nei pazienti con AAA ≥ 5.5 cm o con AAA ≥ 4.5 cm caratterizzati da una crescita del diametro superiore a 0.5 cm nel semestre precedente. Le linee guida sono basate esclusivamente sui rischi e benefici della CA senza considerare i costi. Inoltre non sono stati considerati i risultati dell'EVAR trial 2, che ha esaminato se la riparazione dell'aneurisma risulta efficace nei pazienti non idonei alla chirurgia.

Il modello decisionale è stato usato per definire la gestione costo-efficace della riparazione dell'aneurisma, tra cui EVAR è una possibile opzione, in pazienti differenti per età e per dimensione dell'aneurisma.

Risultati per pazienti con forma fisica molto scarsa

Il modello evidenzia che l'EVAR potrebbe essere costo-efficace con una soglia di £20,000 per QALY in pazienti con AAA di 8 cm fino a 77 anni, in pazienti con AAA di 6 cm fino a 74 anni, in pazienti con AAA di 5 cm fino a 71.5 anni. Aumentando la soglia a £30,000 l'età con cui EVAR risulta costo-efficace aumenta di due anni.

La vigile attesa risulta costo-efficace in pazienti con piccolo AAA, di 4 cm, fino a 68.5 anni considerando una soglia di £20,000 per QALY. Per i pazienti con un aneurisma superiore, ritardare il trattamento potrebbe essere costo-efficace per alcuni pazienti sui quali la decisione se trattare/non trattare è incerta. Se l'aneurisma è >4 cm l'attesa potrebbe essere costo-efficace per un periodo massimo di 18 mesi. Questi risultati risultano sufficientemente robusti sulla base delle assunzioni dei costi dell'EVAR. Un'analisi di sensibilità è stata condotta per testare i risultati del modello.

Risultati per pazienti con forma fisica scarsa

L'EVAR potrebbe essere costo-efficace nei pazienti fino ad 82.5 anni di età con aneurisma di 8 cm e tra 74 e 78 anni con aneurisma di 6 cm, considerando una soglia di £20,000 per QALY. Considerando le assunzioni del caso base, i pazienti più giovani sarebbero trattati in maniera più costo-efficace con la CA. I risultati sono comunque sensibili alle assunzioni del modello. Ad una soglia di £30,000 per QALY, l'EVAR sarebbe costo-efficace fino a 85 anni negli aneurismi di 8 cm e fino a 80 anni in quelli di 6 cm.

Per i pazienti con aneurismi piccoli il modello suggerisce che le linee guida dovrebbero essere rivalutate. Il modello predice che la vigile attesa è costo-efficace per questi pazienti con un aneurisma di 4 cm fino a 75.5 anni di età. Per i pazienti con aneurisma di 5 cm il modello rileva che l'EVAR è costo-efficace alla soglia di £30,000 per QALY fino a 78 anni.

Risultati per pazienti considerati idonei alla chirurgia aperta

Dal modello decisionale del caso base risulta che l'EVAR non è costo-efficace in media per i pazienti che sono idonei alla CA, con un ICER pari a £49,000 per QALY. Il modello ha anche considerato la variazione della costo efficacia per i sottogruppi definiti a seconda dell'età, dimensione aneurisma e rischio operatorio. Se i pazienti possono essere classificati in rischio operatorio buono, medio e scarso, allora per i pazienti con età e dimensioni dell'aneurisma maggiori, l'EVAR è costo-efficace rispetto alla CA in quelli con rischio scarso, mentre non è costo-efficace in quelli con rischio buono. Il beneficio assoluto dell'EVAR comparato alla CA è basso in pazienti con rischio operatorio buono. Inoltre c'è il rischio di complicanze e re-interventi a lungo termine dopo l'EVAR. La decisione è molto incerta nei pazienti con rischio moderato.

Conclusioni della valutazione economica di York

La valutazione economica conclude che:

- EVAR non è sempre costo-efficace rispetto alla CA, date le assunzioni del caso base, considerando una soglia di £30,000 per QALY.*
- I risultati sono molto sensibili alle assunzioni del modello. EVAR potrebbe essere più costo-efficace rispetto alla CA se i costi relativi alla procedura fossero inferiori, i re-interventi relativamente meno frequenti e la sorveglianza al follow-up meno frequente rispetto alle assunzioni del caso base.*
- I risultati sono sensibili al rischio base di mortalità operatoria, apparendo EVAR essere più costo-efficace comparata con la CA nei pazienti meno in forma. Si rende necessario uno strumento di valutazione dell'idoneità, validato ed accettato.*
- In pazienti considerati in forma fisica molto scarsa (inidonei alla CA secondo le correnti Linee Guida), EVAR potrebbe essere costo-efficace con una soglia di £20,000 per QALY per pazienti*

fino ai 77 anni con aneurisma di 8 cm, per i pazienti fino ai 74 anni con aneurisma 6 cm e per i pazienti fino ai 71,5 anni con aneurisma di 5 cm. Incrementando la soglia a £30,000 per QALY aumenta l'età, in cui EVAR è più costo-efficace, di 2 anni. Il modello di EVAR versus il Non intervento e la Vigile attesa è indicativo ed esplorativo, basato sulle assunzioni che riguardano la storia naturale dell'aneurisma non trattato in pazienti idonei all'EVAR. Ulteriori ricerche in questi campi potrebbero essere utili per fornire informazioni sui modelli di studio.

- *I risultati dei modelli suggeriscono che EVAR potrebbe essere costo-efficace in alcuni gruppi di pazienti con piccoli aneurismi e le correnti Linee Guida, che affermano che i pazienti con aneurisma <5.5 cm non devono essere trattati, dovrebbero essere revisionate.*

#

#

4.2. Valutazione economica nel report di “Adattamento”

In questo paragrafo sono descritti i metodi ed i risultati delle attività realizzate per l’adattamento del *report di origine*.

4.2.1. Fase 1[^]: Revisione sistematica

Metodi

Abbiamo condotto l’aggiornamento della revisione sistematica della letteratura sulla costo-efficacia delle protesi endovascolari per la correzione degli AAA sottorenali in pazienti, a vari livelli di rischio, idonei o meno alla Chirurgia aperta (CA). La metodologia utilizzata per condurre la revisione sistematica è stata quella di consultare gli stessi database impiegati nel *report di origine* e di selezionare gli studi, ai fini dell’inclusione nell’analisi, sulla base degli stessi criteri di inclusione. Abbiamo così consultato: MedLine via OVID, Embase, CL EED; non è stato possibile consultare i database EconLIT, Health Economic Evaluations Databases (HEED) e IDEAS, in quanto non disponibili (Tabella 19).

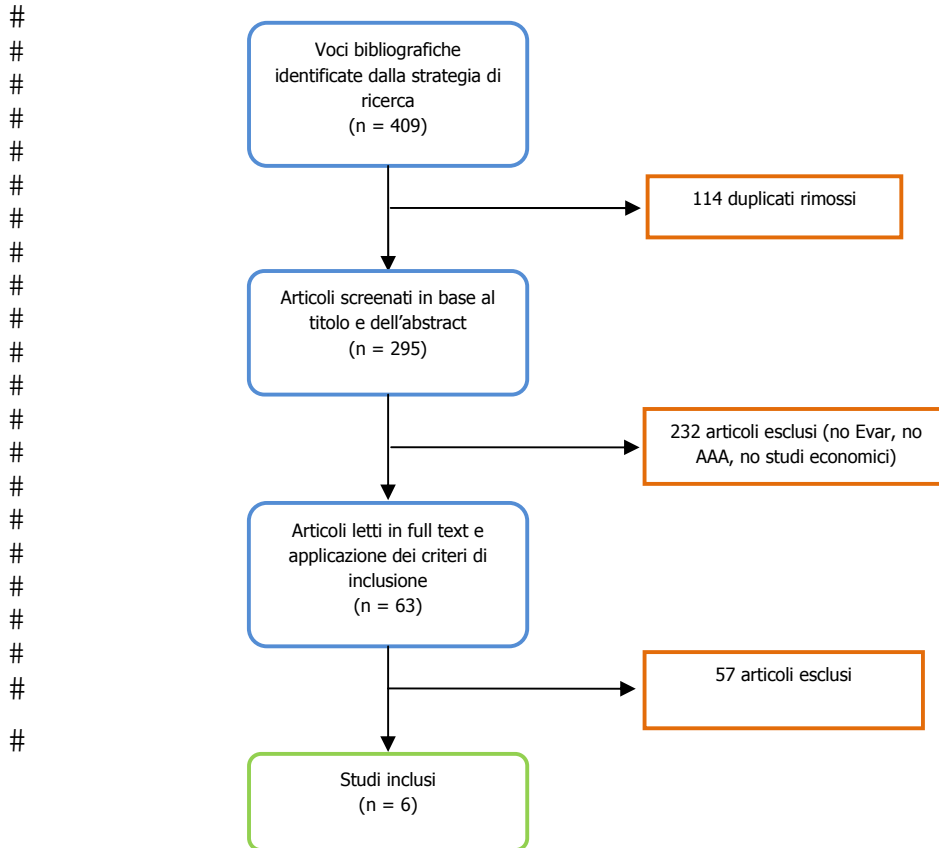
Tabella 19. Risultati ottenuti dalla consultazione dei database

| BANCA DATI | DATA RICERCA | RISULTATI RECORDS |
|--|------------------|-------------------|
| MedLine via OVID | 11 Febbraio 2013 | 129 |
| Embase | 27 Febbraio 2013 | 218 |
| CL EED | 28 Febbraio 2013 | 62 |
| EcoLIT | No | - |
| Health Economic Evaluations Databases (HEED) | No | - |
| IDEAS | No | - |

Dalla consultazione dei database abbiamo ottenuto come risultato 409 record dai quali, dopo la lettura dei titoli e degli abstract, sono risultati 63 studi potenzialmente inclusi (Figura 20). L’attività è stata svolta dai due revisori (MCo e MRP) individualmente; le eventuali divergenze sono state risolte attraverso la discussione.

Dopo la lettura dei full text, seguita secondo l'approccio sopra descritto, 6 studi sono stati inclusi poiché incontravano i criteri di inclusione della nostra revisione sistematica. L'elenco degli studi esclusi è riportato in Appendice 3.

Figura 20. Diagramma degli studi di valutazione economica dell'EVAR



L'estrazione dei dati riportati negli studi inclusi è stata effettuata dai revisori utilizzando una scheda di estrazione dei dati, appositamente costruita (Appendice 4) e, successivamente, discussa da entrambi i revisori. I dati raccolti sono stati analizzati e sintetizzati attraverso una revisione narrativa.

Risultati

I sei studi economici^[63,50,64,65,66,67] inclusi nell'aggiornamento della revisione sistematica sono stati analizzati e descritti nel presente paragrafo seguendo l'impostazione del *report di origine* (Tabella 20).

Tabella 20. Sintesi degli studi inclusi

| Autori, anno | Titolo | Paese | Intervento e comparatore | Finanziamento |
|--|--|--------------|---|---|
| Blackhouse et al, 2009 ^[63] | A Cost-Effectiveness Model Comparing Endovascular Repair to Open Surgical Repair of Abdominal Aortic Aneurysms in Canada | Canada | EVAR vs CA | Nessuno |
| Brown et al, 2012 ^[50] | The UK endovascular aneurysm repair (EVAR) trials: randomized trials of EVAR versus standard therapy. | Regno Unito | EVAR vs CA EVAR vs Nessun Intervento | NYHR Health Technology Assessment Program |
| Hayes et al, 2010 ^[64] | Cost-Effectiveness Analysis of Endovascular Versus Open Surgical Repair of Acute Abdominal Aortic Aneurysms based on Worldwide Experience. | Regno Unito | EVAR vs CA (in urgenza) | Medtronic International SA |
| Stroupe et al, 2012 ^[65] | Cost-effectiveness of open versus endovascular repair of abdominal aortic aneurysms in the OVER trial. | Stati Uniti | EVAR vs CA | Cooperative Studies Program of the Department of Veterans Affairs, Office of Research and Development |
| Tarride et al, 2011 ^[66] | Should Endovascular Repair Be Reimbursed for Low Risk Abdominal Aortic Aneurysm Patients? Evidence from Ontario, Canada | Canada | EVAR vs CA | Ontario Ministry of Health & Long-Term Care |
| Young et al, 2010 ^[67] | Cost-effectiveness of abdominal aortic aneurysm repair based on aneurysm size | Stati Uniti | EVAR precoce vs EVAR o CA | Non riportato in modo chiaro |

Fonte: Elaborazione Agenas

Lo studio di *Blackhouse et al*^[63] è finalizzato a valutare se l'EVAR è costo-efficace rispetto alla CA in Canada. L'analisi ha considerato i pazienti maschi di 70 anni di età con AAA di diametro >5.5 cm, clinicamente idonei ad essere sottoposti sia alla correzione endovascolare che alla CA. Gli autori hanno sviluppato un modello decisionale analitico probabilistico; la prospettiva dell'analisi è quella del terzo pagante. Il modello si compone di una fase post-operatoria di 30 giorni e di una fase a lungo termine rappresentata tramite modello di Markov. Il modello a 30 giorni è strutturato in modo che i pazienti di entrambi i bracci, nella fase post-operatoria, possano transitare in 3 stati di salute: sopravvivenza

senza complicanze, sopravvivenza con complicanze (ictus, infarto miocardico, insufficienza renale, insufficienza cardiaca congestizia) e morte. Mentre solo i pazienti nel braccio EVAR sono a rischio di conversione alla CA.

Il Modello di Markov a lungo termine, con un orizzonte temporale di 10 anni, si compone di cicli di 3 mesi di durata. I pazienti transitano tra vari stati di salute durante ogni ciclo. I pazienti con complicanze, di entrambi i bracci, transitano in uno stato "sopravvivenza" finché non muoiono. I pazienti senza complicanze post-operatorie del gruppo EVAR, transitano in 5 stati di salute: rottura aneurisma, endoleak, conversione alla CA, morte, nessun evento; mentre i pazienti senza complicanze post-operatorie del gruppo CA, transitano tra gli stati di salute: rottura aneurisma, morte e nessun evento.

I parametri clinici del modello a 30 giorni (mortalità post-operatoria e tasso di complicanze nei due bracci) sono derivati da una revisione sistematica condotta ad hoc. I parametri del modello a lungo termine sono ricavati dalla letteratura pubblicata attraverso diverse fonti: revisione sistematica ad hoc (per endoleaks, conversione alla CA, rottura dell'AAA), studi peer-reviewed, pubblicazioni governative e banche dati amministrative. I principali dati di efficacia sono riportati nella Tabella 21. La mortalità cumulativa a 4 anni del modello è pari al 21% sia per l'EVAR che per la CA. Questo valore è in linea con quanto riscontrato nello studio clinico EVAR trial 1.

Tabella 21. Parametri principali di efficacia [Blackhouse et al, 2009]

| Parametri | Valore | Fonte |
|---|------------------|---|
| Mortalità a postoperatoria EVAR | 1.47% | Revisione sistematica ad hoc |
| Mortalità a postoperatoria CA | 4% | |
| Conversione da EVAR a CA | 1.8% | |
| Complicanze postoperatorie | | |
| IM EVAR – CA | 3.5% - 5.3% | |
| Ictus EVAR – CA | 0.1% - 0.15% | |
| IR EVAR – CA | 0.0% - 0.57% | |
| ICC EVAR – CA | 3.5% - 5.3% | |
| Mortalità complessiva a lungo termine | Dipende dall'età | Tabelle demografiche canadesi (calibrate con i risultati degli studi DREAM ^[28] e EVAR Trial 1 ^[29]) |
| Rischio relativo (RR) di mortalità pazienti con AAA rispetto alla popolazione generale a lungo termine. | 1.3 | Studio osservazionale canadese ^[61] |
| Mortalità cumulativa a 4 anni EVAR - CA | 21% (EVAR e CA) | Modello |

Fonte: Elaborazione Agenas

I valori di utilità di base per età sono ricavati dai valori di utilità della popolazione generale stimati per i maschi nello studio di *Kind et al*^[68] (studio considerato da *Blackhouse et al*, 2009). Le differenze delle utilità tra il gruppo EVAR e quello della CA sono basate sui dati riportati nello studio EVAR trial1.

I costi di ospedalizzazione per l'EVAR e la CA sono stati stimati attraverso un'analisi condotta nell'ambito di uno studio osservazionale canadese^[61]. I dati di costo relativi a: procedura di correzione dell'aneurisma e dispositivo utilizzato, altri test e procedure, durata della degenza, medicinali, sono stati ottenuti dal servizio di contabilità di un ospedale dell'Ontario meridionale, per i pazienti sottoposti ad EVAR o CA tra agosto 2003 ed aprile 2005. I compensi del personale medico (chirurghi ed anestesisti) sono stati aggiunti sulla base del Prospetto delle prestazioni mediche dell'Ontario^[69]. Per ogni ricovero erano disponibili i dati relativi ad ogni complicanza post-operatoria verificatasi. Nella Tabella 22 sono riportati i dati di costo principali.

Tabella 22. Parametri principali di costo [Blackhouse et al,2009]

| Parametro | Costo | Fonte |
|---|-----------|--|
| Ospedalizzazione senza complicanze EVAR | 26,985 \$ | Bowen et al ^[61] |
| Ospedalizzazione senza complicanze Chirurgia Aperta | 15,358 \$ | Southern Ontario Hospital ^[69,70] |
| Complicanze postoperatorie | | |
| IM | +755\$ | Southern Ontario Hospital ^[69,70] |
| Ictus | +10,908\$ | |
| IR | +32,537\$ | |
| ICC | +3,211\$ | |
| Morte | +15,916\$ | |
| Follow up EVAR (annuale) | 352\$ | |
| Procedura EVAR a 10 anni (stima) | 31,908\$ | Southern Ontario Hospital ^[69,70] |
| Procedura CA a 10 anni (stima) | 18,552\$ | |

Fonte: Elaborazione Agenas

Utilizzando come misura di esito clinico gli anni di vita guadagnati (LY), la costo-efficacia incrementale dell'EVAR è stimata \$444,129, mentre il costo incrementale per QALY risulta pari a \$268,337. Considerando i LY, la probabilità che l'EVAR sia costo-efficace è di 0.02 ad una soglia di disponibilità a pagare (WTP) di \$50,000 e di 0.03 a una soglia WTP di \$100,000; considerando i QALY, la probabilità che l'EVAR sia costo-efficace è 0.03 a una soglia WTP di \$50,000 e 0.07 a una soglia WTP di \$100,000.

Sulla base delle soglie di WTP comunemente accettate, si evince che l'EVAR non è costo-efficace rispetto alla CA (Tabella 23).

Tabella 23. Risultati di costo-efficacia [Blackhouse et al, 2009]

| Scenario | ICER |
|--|--|
| Caso base | \$268,337 per QALY \$444,129 per LY |
| QALY EVAR (totali) | 5.063 |
| QALY CA (totali) | 5.014 |
| Anni di vita guadagnati (LY) EVAR | 6.631 |
| Anni di vita guadagnati (LY) CA | 6.601 |
| Costo incrementale attualizzato EVAR rispetto a CA | \$13,355 |

Fonte: Elaborazione Agenas

Lo studio sembra metodologicamente valido in quanto i parametri clinici del modello sono determinati principalmente attraverso una revisione sistematica degli studi randomizzati e degli studi osservazionali di recente pubblicazione. Per tutte le variabili del modello sono stati usati i dati degli studi randomizzati ad eccezione delle stime dell'ictus post-operatorio e della conversione dall'EVAR alla CA. Tuttavia, non viene fatta una distinzione in sottogruppi tra pazienti ad alto rischio e pazienti a basso rischio di mortalità e morbilità, che potrebbe portare a risultati diversi in termini di costo-efficacia. Inoltre, i tassi di complicanze non sono correlati all'età dei pazienti, diversamente dai tassi di mortalità e dalle utilità. Per i dati di costo lo studio fa riferimento essenzialmente ai costi di un solo ospedale dell'Ontario meridionale. I costi sono valorizzati in dollari, ma non è chiaro se dollari canadesi o americani.

L'incertezza dei parametri del modello è stata valutata attraverso un'analisi di sensibilità univariata e da un'analisi di sensibilità probabilistica per testare la consistenza dei parametri del modello.

I risultati dello studio sono difficilmente trasferibili al contesto del SSN italiano, in quanto il modello fornisce una valutazione della costo-efficacia a lungo termine calibrata sul Canada. In effetti i dati di costo sono presi da un unico ospedale dell'Ontario meridionale, limitandone la generalizzabilità. Inoltre l'analisi, considerando i risultati di medio periodo di alcuni RCT, come l'EVAR trial 1, potrebbe non essere supportata dai più recenti risultati.

Lo studio di *Brown et al*^[50] riporta i risultati di due analisi economiche. La prima è finalizzata a valutare i costi e la costo-efficacia dell'EVAR rispetto alla CA in pazienti considerati idonei alla chirurgia

tradizionale; la seconda compara l'EVAR con nessun intervento (sorveglianza attiva) nei pazienti non idonei alla CA.

In merito alla prima valutazione economica, è stato sviluppato un modello che, diversamente dai modelli precedenti, inizia nel momento della randomizzazione assicurando un'analisi *intention to treat* (ITT) più rigorosa. La prospettiva adottata è quella del SSN inglese con orizzonte temporale pari all'intera vita. Il tempo di follow up è diviso in quattro periodi: 0-6 mesi; 6 mesi-4 anni; 4-8 anni e >8 anni. La lunghezza dei cicli di osservazione è di 6 mesi. Si assume che l'ammissione avvenga nei primi 6 mesi ed i sopravvissuti passino nel modello a lungo termine. In ogni ciclo il paziente può incorrere in complicanze che necessitano di re-intervento, può morire a causa dell'AAA o per altre cause, oppure può sopravvivere senza complicanze. Rispetto ai modelli precedenti altre possibili complicanze (come lo scompenso renale, l'infarto del miocardio, ecc.) non sono considerate, data la mancanza di prove circa una loro differenza tra i due gruppi.

Per quanto concerne i dati di efficacia, il modello utilizza i risultati a otto anni degli RCT rilevanti: EVAR trial 1^[36], DREAM^[35] e OVER^[45]. Poiché la disponibilità di dati oltre gli 8 anni è scarsa, le stime dei tassi a lungo termine sono state ricavate dai dati di studi osservazionali e dall'opinione di esperti (Tabella 24).

Tabella 24. Parametri principali di efficacia [Brown et al, 2012 – 1^ valutazione]

| Parametri | Valore | Fonte |
|---|--------------------------------|--|
| OR Mortalità a postoperatoria EVAR vs CA | 0.39 | Evar trial 1 ^[36] |
| HR Mortalità associata all'AAA EVAR vs CA | | |
| 0-6 mesi | 0.47 | Evar trial 1 ^[36] |
| 6 mesi-4 anni | 1.46 | (assunzione degli esperti >8 anni) |
| 4-8 anni | 4.85 | |
| >8 anni | 1 | |
| Mortalità complessiva EVAR – CA (lungo termine) | Valore NR | Evar trial 1 ^[36] e DREAM ^[35] |
| Tasso di mortalità standardizzato (SMR) a lungo termine in pazienti con AAA rispetto alla popolazione generale. | Nessuna differenza dopo 2 anni | |
| | 1.1 | |
| HR Re-interventi associati alla protesi EVAR vs CA | | Evar trial 1 ^[36] |
| 0-6 mesi | 1.65 | |
| 6 mesi-4 anni | 9.97 | |
| 4-8 anni | 3.12 | |
| >8 anni | 2.86 | |
| QALYs totali intera vita attualizzati EVAR | 5.391 | Modello (base case deterministico) |
| QALYs totali intera vita attualizzati CA | 5.433 | |

Fonte: Elaborazione Agenas

I dati di costo medi per la riparazione primaria dell'AAA sono derivati dall'EVAR trial 1. I costi unitari sono ottenuti dalle fonti nazionali e dai risultati di un questionario ad hoc inviato ai centri partecipanti (maggio 2004) adattati per l'inflazione. I costi e gli esiti clinici sono attualizzati ad un tasso di sconto pari a 3.5% (Tabella 25).

Tabella 25. Parametri principali di costo [Brown et al, 2012 – 1^ valutazione]

| Parametro | Costo | Fonte |
|--|---------|------------------------------------|
| Costo della procedura primaria EVAR | £13,019 | Evar trial 1 ^[36] |
| Costo della procedura primaria CA | £11,842 | |
| Costo re-intervento dopo EVAR | £7,536 | |
| Costi intera vita medi attualizzati EVAR | £15,784 | Modello (base case deterministico) |
| Costi intera vita medi attualizzati CA | £12,263 | |

Fonte: Elaborazione Agenas

Il modello del caso base rileva una differenza nella speranza di vita e di QALY a favore della CA (differenza media di QALY, -0.042) con costi maggiori per l'intera vita dopo EVAR (differenza di £3,521 significativa). L'EVAR è, quindi, dominato dalla CA. La speranza di vita e i QALY sono maggiori dopo la CA, perché si presume che le curve di sopravvivenza per tutte le cause si incontrino a 2 anni e vi sia un maggiore rischio di morte tardiva associata all'AAA dopo l'EVAR fino a 8 anni. Ciò significa che entro otto anni, l'iniziale vantaggio in termini di sopravvivenza è quasi interamente compensato da mortalità tardiva associata all'AAA.

L'analisi di sensibilità probabilistica condotta sui parametri del modello di base, ha stimato che la differenza media dei costi, dell'EVAR rispetto alla CA, è £3,519 e la differenza media in QALY è -0.032. La probabilità di EVAR di essere costo-efficace è 0.01 ad una soglia di £20,000 per QALY e 0.02 a £30,000 per QALY.

La seconda valutazione economica ha valutato la costo-efficacia dell'EVAR rispetto a nessun intervento chirurgico in pazienti non idonei alla CA. A tal fine è stato costruito un modello per l'intera durata della vita secondo la prospettiva del SSN inglese. L'analisi del caso base ha valutato i pazienti sia secondo il loro gruppo randomizzato di trattamento (*ITT*) che secondo l'effettiva procedura ricevuta dai pazienti (*analisi per protocollo*); è un'analisi intra-trial con un orizzonte temporale di 8 anni. Una seconda

analisi ha costruito un modello decisionale parametrico per stimare l'aspettativa di vita ed i QALY associati ai trattamenti per l'intera vita.

Gli outcome di salute sono calcolati, su un orizzonte di 8 anni, in QALY e sono derivati nel caso base, sia per l'analisi *ITT* che per l'analisi *per protocollo*, dallo studio EVAR 2^[40] (Tabella 26). Con riferimento agli outcome dopo gli otto anni sono stati impiegati metodi statistici per stimare i valori futuri.

Tabella 26. Parametri principali di efficacia [Brown et al, 2012 – 2^a valutazione]

| Parametri | Valore | Fonte |
|--------------------------------|--------|---|
| QALYs EVAR | 1.846 | Evar trial 2 ^[40] (caso base - <i>ITT</i>) |
| QALYs nessun intervento | 1.809 | |
| Anni di vita EVAR | 3.228 | |
| Anni di vita nessun intervento | 3.360 | |
| QALYs EVAR | 1.892 | Evar trial 2 ^[40] (caso base – analisi <i>per protocollo</i>) |
| QALYs nessun intervento | 1.493 | |
| Anni di vita EVAR | 3.299 | |
| Anni di vita nessun intervento | 2.700 | |
| QALYs EVAR | 2.62 | Modello parametrico – analisi secondaria |
| QALYs nessun intervento | 2.27 | |
| Anni di vita EVAR | 4.26 | |
| Anni di vita nessun intervento | 3.81 | |

Fonte: Elaborazione Agenas

Il consumo delle risorse per il **caso base** è stato raccolto dallo studio EVAR 2^[40]; i costi unitari (riferiti agli anni 2008-2009) sono stati ricavati dai flussi informativi nazionali^[71,72,73] e dai risultati di un questionario ad hoc inviato ai centri partecipanti nell'ambito del EVAR trial 2 (Tabella 27). L'analisi non ha incluso i costi della sorveglianza, ma è poco probabile che questa omissione abbia potuto influenzare i risultati dal momento che la sorveglianza sarebbe stata richiesta in entrambe le strategie. Per quanto riguarda i costi, dato che la maggior parte di essi è sostenuta nei primi 2 anni, si è ipotizzato – nella seconda analisi - l'assenza di ulteriori costi dopo 8 anni.

Tabella 27. Parametri principali di costo [Brown et al, 2012 – 2^a valutazione]

| Parametro | Costo | Fonte |
|-------------------------------|---------|---|
| Costo medio EVAR | £15,690 | Evar trial 2 ^[40] (base case - <i>ITT</i>) |
| Costo medio nessun intervento | £5,094 | |
| Costo medio EVAR | £14,662 | Evar trial 2 ^[40] (base case – analisi <i>per protocollo</i>) |
| Costo medio nessun intervento | £596 | |

Fonte: Elaborazione Agenas

Nell'analisi *ITT*, i costi del gruppo EVAR sono notevolmente maggiori rispetto al gruppo non-intervento (differenza media £10,596). Poiché questi costi comprendono la riparazione dell'AAA, i re-interventi associati alla protesi e la sorveglianza, tutti i costi del gruppo non-intervento derivano dai pazienti che hanno ricevuto un intervento chirurgico. L'aspettativa di vita è in media inferiore nel gruppo EVAR a 8 anni. Tuttavia, vi è una differenza di 0.04 a favore di EVAR dei QALY guadagnati. L'ICER è £264,900 per QALY. La probabilità che EVAR sia conveniente (calcolata con il metodo bootstrap) è 0 ad una soglia di £20,000 per QALY e 0.01 ad una soglia di £30,000 per QALY.

Nell'analisi *per protocollo* a 8 anni non ci sono costi nel gruppo non-intervento, dato che questa analisi include solo i pazienti fino al momento in cui sono sottoposti a qualsiasi riparazione dell'AAA. La differenza media di costo è £14,066. La differenza nei QALY è più grande e significativa (differenza media 0.40) rispetto all'analisi *ITT*. L'ICER è £35,253 per QALY. La probabilità che EVAR sia costo-efficace è di 0.03 ad una soglia di £20,000 per QALY, 0.33 ad una soglia di £30,000 per QALY e 0.61 ad una soglia di £40,000 per QALY.

Nella **seconda analisi** la differenza in QALY per l'intera vita è stimata essere 0.35 (analisi *ITT*) e di 0.79 (analisi *per protocollo*). Per quanto riguarda i costi, dato che la maggior parte di essi è sostenuta nei primi 2 anni, si è ipotizzato l'assenza di ulteriori costi dopo 8 anni; ne risulta una differenza di £10,596 nell'analisi *ITT* e di £14,066 nell'analisi *per protocollo*. Il costo incrementale stimato per QALY dell'EVAR rispetto a nessun intervento è pari a £30,274 nell'analisi *ITT*. La probabilità che EVAR sia conveniente è 0.23 ad una soglia di £20,000 per QALY e 0.49 a £30,000 per QALY. Nell'analisi *per protocollo*, usando il modello parametrico, l'ICER è £17,805 per QALY e la probabilità che EVAR sia costo-efficace è 0.61 a £20,000 per QALY e 0.91 a £30,000 per QALY (Tabella 28).

Tabella 28. Risultati di costo-efficacia [Brown et al, 2012 – 2^a valutazione]

| Misura | Valore |
|-------------------|---|
| ICER (£ per QALY) | 264,900 (base case - <i>ITT</i>) |
| ICER (£ per QALY) | 35,253 (base case - <i>per protocollo</i>) |
| ICER (£ per QALY) | 30,274 (modello parametrico - <i>ITT</i>) |
| ICER (£ per QALY) | 17,805 (modello parametrico - <i>per protocollo</i>) |

Fonte: Elaborazione Agenas

Gli studi EVAR trial 1 ed EVAR trial 2 presentano diversi limiti, di seguito descritti. Sebbene nei trial sono state impiegate protesi endovascolari di seconda e terza generazione, più recenti innovazioni

delle stesse potrebbero aumentarne la durabilità a lungo termine e ridurre i tassi di complicanza e re-interventi.

La selezione dei centri partecipanti, che avviene secondo una soglia minima di 20 procedure da realizzare nell'ambito del trial, non tiene conto delle prove più recenti che suggeriscono una curva di apprendimento più lunga e una diretta correlazione tra volumi di attività e risultati prodotti. Le limitazioni derivano dal fatto che non sono stati registrati e raccolti dati relativi ad alcune importanti complicanze collegate alla CA (es. ernia addominale), a modifiche nel trattamento farmacologico o a ulteriori procedure da eseguire durante il follow up.

Le modalità di registrazione degli eventi cardiovascolari potrebbero, tra l'altro aver sottostimato l'incidenza degli stessi, tuttavia le limitazioni si applicano in maniera equivalente ad entrambi i gruppi.

Hayes PD et al^[64] hanno condotto un'analisi di costo-utilità finalizzata a valutare l'EVAR rispetto alla CA, per la riparazione in emergenza di un AAA rotto o sintomatico.

A tal fine è stato sviluppato un modello a 2 fasi che ha stimato i costi e gli esiti clinici (QALYs) dell'EVAR rispetto alla CA per l'intera vita del paziente, nei pazienti con età media di 70 anni con AAA acuto (rotto o sintomatico) trattati con EVAR o CA in urgenza. Un modello decisionale ad albero (fase 1) è stato delineato in modo da catturare i costi e gli esiti clinici di breve periodo (sopravvivenza, re-intervento, rischio di conversione alla CA per il gruppo EVAR) nei primi 30 giorni successivi alla procedura chirurgica. Successivamente un modello di Markov (fase 2) ha valutato i costi e gli esiti clinici di lungo termine (complicanze tecniche: endoleak, migrazione della protesi, torsione e difetti dei diversi tipi di protesi), dal 31° giorno successivo alla chirurgia fino alla morte. Sono stati utilizzati cicli mensili nei primi 24 mesi e, successivamente, cicli annuali.

I dati di efficacia, per popolare il modello, sono stati desunti da una revisione sistematica e da una meta-analisi, condotte dagli stessi autori e comprendenti 22 studi di cui l'unico randomizzato risulta non concluso [Sadat U et al 2008]. Data la mancanza dei dati di mortalità e di complicanze tardive ricavabili dalla meta-analisi, relativi al trattamento chirurgico (EVAR o CA) dei pazienti con AAA acuto, molti parametri del modello sono stati stimati sulla base di assunzioni – considerando simili gli esiti clinici dei pazienti in elezione e quelli dei pazienti in urgenza - e di giudizi clinici.

I dati di utilizzo delle risorse determinate dall'ospedalizzazione (durata media della degenza ospedaliera e della terapia intensiva (UTI), durata intervento chirurgico e quantità di sangue trasfuso) sono stati stimati dalla meta-analisi; per i relativi costi sono stati utilizzati dati amministrativi/istituzionali o di letteratura. Il costo del dispositivo utilizzato per l'EVAR e la CA in urgenza e la tipologia degli interventi secondari, con i relativi costi, sono stati considerati simili a quelli della riparazione in elezione. Il costo medio del follow up è stato ricavato dalla letteratura e da dati amministrativi. Date queste premesse, sono stati calcolati i costi cumulativi, a vari intervalli di tempo, dell'EVAR e della CA erogati in urgenza (Tabella 29).

Tabella 29. Parametri principali di costo [Hayes et al, 2010]

| Parametro | Costo | Fonte |
|----------------------------|---------|-------|
| Costi medi cumulativi EVAR | | |
| 30 giorni | £15,957 | |
| 1 anno | £16,386 | |
| 2 anni | £16,514 | |
| 5 anni | £16,820 | |
| 30 anni | £17,422 | |
| Costi medi cumulativi CA | | |
| 30 giorni | £18,779 | |
| 1 anno | £18,930 | |
| 2 anni | £18,930 | |
| 5 anni | £18,930 | |
| 30 anni | £18,930 | |

Greco et al 2006 ^[74]; costi dei pazienti trattati in elezione; dati amministrativi/istituzionali.

Fonte: Elaborazione Agenas

L'EVAR domina la CA. Come mostrano i valori dell'ICER, stimati in diversi momenti e riportati in Tabella 30, la dominanza è determinata principalmente dal minore tasso di mortalità e degenza in UTI associati all'EVAR. Nel tempo il vantaggio si assottiglia poiché aumentano i costi "tardivi" dell'EVAR (per complicanze, re-interventi) rispetto a quelli della CA che rimangono costanti, data l'assunzione di assenza di complicanze dopo sei mesi dall'intervento.

Tabella 30. Risultati di costo-efficacia [Hayes et al, 2010]

| Scenario | ICER |
|-----------|------------|
| Caso base | £ per QALY |
| 30 giorni | - £357,769 |
| 1 anno | - £32,757 |
| 2 anni | - £16,474 |
| 5 anni | - £6,578 |
| 30 anni | - £2,359 |

Fonte: Elaborazione Agenas

Le analisi di sensibilità mostrano che la probabilità dell'EVAR di essere un trattamento alternativo costo-efficace è pressoché pari al 100% a soglie di £20,000-£30,000 per QALY.

Il presente studio presenta diversi limiti che indeboliscono la robustezza dei risultati. La maggior parte dei parametri del modello è tratta da studi osservazionali che possono essere soggetti a bias nella selezione dei pazienti per i due bracci di trattamento. La mancanza di dati relativi alla riparazione in urgenza, a lungo termine, ha portato all'utilizzo dei dati dei pazienti trattati in elezione, assumendo la similarità degli esiti clinici del trattamento in emergenza con quello in elezione, introducendo inevitabilmente incertezza nei risultati. Analogamente le utilità utilizzate nell'analisi sono derivate da quelle dei pazienti in elezione e potrebbero non riflettere in modo appropriato la realtà. Gli autori hanno condotto ampie analisi di sensibilità probabilistiche univariate e multivariate per testare queste assunzioni e l'incertezza dei risultati del caso base. Non è indicata la prospettiva con cui è condotta l'analisi e l'applicazione di un tasso di sconto. Questi limiti metodologici indeboliscono i risultati dell'analisi rendendone difficile la trasferibilità al contesto del SSN italiano.

Lo studio di *Stroupe KT et al*^[65] è stato condotto per determinare i costi e la costo-efficacia comparativa di due metodiche per la riparazione dell'AAA, nell'ambito della sperimentazione multicentrica OVER (Open Versus Endovascular Repair), promossa dal Veteran Affairs (VA) statunitense. In particolare lo studio compara l'EVAR con la CA in pazienti, arruolati nel trial OVER, con AAA di diametro esterno massimo ≥ 5.0 cm, con associato aneurisma iliaco di diametro ≥ 3.0 cm, o con un diametro massimo ≥ 4.5 cm caratterizzato da crescita rapida o con morfologia sacciforme. I pazienti erano idonei all'EVAR e alla CA. L'analisi economica ha considerato i dati del trial a 2 anni di follow up. I costi e gli esiti clinici sono stati attualizzati con un tasso di sconto del 3%; i costi sono stati stimati secondo la prospettiva dei fornitori di prestazioni sanitarie (*health care providers*) ed indicizzati al valore del dollaro statunitense al 2008. Non è stato sviluppato un modello economico.

I dati di efficacia, raccolti dallo studio randomizzato, sono riportati in Tabella 31. Sebbene la mortalità operatoria risulta minore per i pazienti trattati con EVAR, la differenza nella mortalità a due anni, dell'EVAR rispetto alla CA, non appare statisticamente significativa.

Tabella 31. Parametri principali di efficacia [Stroupe et al, 2012]

| Parametri | Valore | Fonte |
|---|--------|--|
| Mortalità peri operatoria (30gg e in ricovero) EVAR | 0.5% | Trial OVER (30 giorni) ^[45] |
| Mortalità peri operatoria (30gg e in ricovero) CA | 3.0% | |
| Mortalità EVAR (a 2 anni) | 7.0% | Trial OVER ^[45] |
| Mortalità CA (a 2 anni) | 9.8% | |

Fonte: Elaborazione Agenas

I QALY sono stati calcolati utilizzando i questionari EuroQol (EQ-5D) distribuiti e raccolti, durante la visita iniziale e, in seguito, annualmente.

I dati di utilizzo delle risorse sanitarie sono tratti direttamente dalla popolazione dello studio e dalle banche dati del VA e di Medicare. I costi del VA sono ottenuti dai flussi informativi del VA impiegando i metodi precedentemente sviluppati dal VA Health Economics Resource Center; mentre i costi delle cure non erogate nell'ambito del VA sono stati determinati dai dati di Medicare o dalle fatture emesse dagli erogatori di assistenza sanitaria al paziente (Tabella 32).

Tabella 32. Parametri principali di costo [Stroupe et al, 2012]

| Parametro | Costo | Fonte |
|---------------------------|----------|---|
| Pre-ospedalizzazione EVAR | \$2,292 | Decision support system (DSS) National Data Extracts* ^[75] |
| Pre-ospedalizzazione CA | \$2,064 | |
| Ospedalizzazione EVAR | \$37,068 | |
| Ospedalizzazione CA | \$42,970 | |
| Follow up EVAR (1 anno) | \$18,348 | DSS National Data Extracts ^[75] ; VA Health Economics resource Center (HERC), Medicare and other health care payers reimbursement rates ^[76,77] |
| Follow up CA (1 anno) | \$16,149 | |
| Follow up EVAR (1-2 anni) | \$15,272 | |
| Follow up CA (1-2 anni) | \$17,091 | |
| Procedura EVAR (2 anni) | \$73,325 | |
| Procedura CA (2 anni) | \$80,344 | |

* DSS National Data Extracts combina dati da: Sistemi VA di contabilità e buste paghe; servizi amministrativo e di assistenza; Database nazionale VA delle protesi.

Fonte: Elaborazione Agenas

Dopo 2 anni di follow-up l'incremento medio di efficacia, sia in termini di anni di vita guadagnati che di QALY, era maggiore nel gruppo di pazienti sottoposti ad EVAR rispetto a quelli trattati con CA. Nello specifico la differenza risultava pari rispettivamente a 0.04 e a 0.006 (differenza aggiustata per il punteggio base EQ-5D). Sul versante dei costi sanitari, lo studio ha registrato che, dopo due anni, i

costi totali della procedura EVAR rimanevano minori dei costi complessivi sostenuti per la CA, ma la differenza non era più significativa.

I risultati dell'analisi mostrano che l'EVAR, registrando costi minori e più anni di vita guadagnati, risulta essere la strategia dominante rispetto alla CA nel sistema del VA degli Stati Uniti, almeno nei primi 2 anni; pertanto l'ICER non è stato calcolato.

Lo studio presenta diversi limiti. Alcuni costi, nonostante applicabili ad un solo gruppo, vengono distribuiti tra i pazienti di entrambi i gruppi. Il costo di alcuni esami di pre-ospedalizzazione non è stato incluso, poichè i pazienti dovevano essere candidabili ad entrambe le procedure prima della randomizzazione. Inoltre, il protocollo di studio presenta alcune divergenze rispetto alla pratica clinica, comportando delle distorsioni nei costi. I dati sulla qualità della vita (QoL) non sono stati raccolti tra la visita iniziale e i sei mesi, periodo durante il quale altri studi hanno rilevato una differenza della QoL a favore dell'EVAR. Ancora, lo studio è stato condotto nei centri VA, usando i sistemi di contabilità ivi impiegati e molti dati di costo sono stati ricavati dalle banche dati amministrative locali (ad esempio il costo della protesi endovascolare è riferito a quello sostenuto dai centri VA). Di conseguenza i risultati potrebbero non essere facilmente trasferibili ad altre popolazioni e/o ad altri contesti.

Lo studio di *Tarride J et al*^[66] valuta l'efficacia e la costo-efficacia della procedura EVAR comparata con la CA per l'aneurisma dell'aorta addominale in Ontario.

Nel 2006 gli autori avevano condotto una valutazione simile a quella sviluppata nel presente studio ma, data l'incertezza dei dati, i risultati prodotti non furono utilizzati. Di qui l'esigenza di condurre un'analisi più approfondita. Lo studio è stato richiesto e finanziato dal Ministero della Salute dell'Ontario.

La popolazione considerata nello studio è rappresentata da pazienti con aneurisma > 5.5 cm di diametro ad alto o basso rischio chirurgico per morte o morbilità peri-operatoria.

Sono state considerate come misure di efficacia: il successo tecnico primario (PTS), le complicanze intra-operatorie e post-operatorie, la mortalità a 30 giorni e ad un anno e la sopravvivenza.

Per i pazienti EVAR sono stati considerati anche il tasso di mortalità a 5 anni e le cause di morte. Il PTS è determinato da: 1) introduzione e posizionamento della protesi; 2) assenza di conversione ad altra tecnica chirurgica o di morte, 3) assenza di ostruzione della protesi e di endoleaks di tipo I o III.

Per i pazienti sottoposti a CA, il PTS è determinato da: sostituzione con successo o bypass del segmento dell'aneurisma con una protesi, in assenza di mortalità o trombosi sia durante la procedura chirurgica che nelle 24 ore post-intervento.

La qualità della vita associata alla salute (HRQoL) è stata valutata usando due strumenti utilizzati negli studi EVAR, in particolare SF-36 e EQ-5D. In Tabella 33 sono riportati i principali parametri di efficacia.

Tabella 33. Parametri principali di efficacia [Tarride et al, 2011]

| Parametri | Valore |
|---|--|
| Successo tecnico primario: | |
| 1) EVAR | 100% |
| 2) CA | 100% |
| Complicanze intraoperatorie e post operatorie | Simili (EVAR e CA basso rischio) EVAR < CA Alto rischio |
| Mortalità 30 giorni | |
| 1) EVAR | 0.7% |
| 2) CA (Alto rischio) | 9.6% |
| 3) CA (Basso rischio) | 1.4% |
| Mortalità 1 anno | |
| 1) EVAR | 1) 7.1% |
| 2) CA (Alto rischio) | 2) 17.3% |
| 3) CA (Basso rischio) | 3) 4.2% |

Fonte: Elaborazione Agenas

Una significativa riduzione dei tassi di mortalità è stata osservata, a 30 giorni e ad 1 anno, nella procedura EVAR per i pazienti ad alto rischio. Tuttavia, quando la procedura EVAR, nei pazienti ad alto rischio, è stata comparata con la CA nei pazienti a basso rischio, queste differenze non erano significative in termini di mortalità.

Gli autori hanno condotto una valutazione economica, in particolare di costo-efficacia, dei dati del trial per comparare le opzioni chirurgiche in termini di costi attesi annuali e anni di vita guadagnati. Per rappresentare sia la prospettiva sociale che del terzo pagante, sono stati considerati i dati sull'utilizzazione delle risorse (es. ospedalizzazione, visite mediche) e la perdita di produttività. Relativamente all'analisi di costo-efficacia, per ogni gruppo di osservazione, sono stati determinati gli

anni di vita e utilizzate le misure di efficacia. In assenza di dominanza, è stato determinato il costo incrementale per anni di vita guadagnati della procedura EVAR comparata con la CA, per pazienti considerati a basso ed alto rischio. Tutti i valori di costo sono stati rappresentati in dollari canadesi all'anno 2006 (Tabella 34).

Tabella 34. Parametri principali di costo [Tarride et al, 2011]

| Parametro | Costo |
|--|--------------|
| Ospedalizzazione iniziale EVAR | \$28,139 |
| Ospedalizzazione iniziale CA Alto rischio | \$31,181 |
| Ospedalizzazione iniziale CA Basso rischio | \$15,494 |
| Follow up EVAR | \$5,172 |
| Follow up CA Alto rischio | \$2,171 |
| Follow up CA Basso rischio | \$1,890 |
| Produttività EVAR | \$835 |
| Produttività CA Alto rischio | \$818 |
| Produttività CA Basso rischio | \$1,779 |
| Costi totali | |
| 1) EVAR | 1) \$ 34,146 |
| 2) CA Alto rischio | 2) \$ 34,170 |
| 3) CA Basso rischio | 3) \$ 19,163 |

Fonte: Elaborazione Agenas

In termini di costi, il costo annuale della procedura EVAR era simile a quello della procedura della CA nei pazienti ad alto rischio, nonostante il costo aggiuntivo del dispositivo. A confronto, per i pazienti a basso rischio trattati con CA è stato stimato un risparmio di quasi \$15,000 l'anno in termini di benefici di mortalità.

Gli autori, riportando i risultati dello studio, dichiarano che l'EVAR risulta più costosa rispetto alla CA per pazienti a basso rischio, nonostante una efficacia clinica simile, e può essere costo-efficace rispetto alla CA per pazienti ad alto rischio (considerando il prezzo della protesi endovascolare, circa \$10,000). I dati di efficacia a sostegno di questi risultati non sono, però, riportati nello studio.

Dal punto di vista metodologico lo studio presenta dei limiti poiché mentre i pazienti ad alto rischio trattati con EVAR e con CA erano comparabili, poiché avevano le stesse caratteristiche di base, i pazienti a *basso rischio* sottoposti a CA non erano comparabili con i pazienti EVAR o Chirurgia ad *alto*

rischio. L'analisi non è stata modificata comparando EVAR ad alto rischio e CA a basso rischio. Inoltre, il numero dei pazienti della CA ad alto rischio era limitato.

In termini di vantaggi lo studio fornisce nuove informazioni sulla comparazione dei costi e degli outcome associati alle diverse opzioni di trattamento per pazienti con AAA > 5.5 cm. In termini di trasferibilità lo studio presenta un limite dovuto al fatto che è condotto in un solo ospedale dell'Ontario e, questo fattore, potrebbe limitarne la generalizzabilità.

Sulla base delle evidenze generate da tale studio, per i pazienti ad *alto rischio* è stata raccomandata la maggiore accessibilità alla procedura EVAR modificando lo stato di tale procedura da un livello di "non rimborso" ad un livello di "rimborso", modificando anche il programma vascolare della Provincia.

Con riferimento, invece, ai pazienti a *basso rischio* lo studio non fornisce informazioni sulla rimborsabilità della procedura EVAR e, pertanto, la chirurgia aperta rimane la procedura raccomandata.

Lo studio di *Young KC et al*^[67] valuta la costo-efficacia della riparazione endovascolare (EVAR) per piccoli aneurismi; in particolare, è stato sviluppato un modello di Markov al fine di determinare la costo-efficacia della procedura EVAR per "piccoli" aneurismi (4.0 cm – 5.4. cm) comparata con la riparazione elettiva (chirurgia aperta o endovascolare) al cut-off tradizionale di aneurisma con diametro di 5.5 cm.

La popolazione considerata è composta da pazienti con età media di 68 anni con un diametro iniziale di 4.0 cm (coorte ipotetica). Obiettivo dello studio è determinare i benefici di un intervento di riparazione per aneurisma con diametro tra 4.0 cm e 5.5 cm.

Il modello di Markov valuta i costi sanitari diretti, la morbilità e la mortalità in seguito alla procedura EVAR, per aneurismi <5.5 cm, e pesa questi fattori rispetto alla sorveglianza con riparazione elettiva per aneurismi con diametro di 5.5 cm.

Gli stati di salute considerati nel modello sono: sorveglianza, post-EVAR, post-chirurgia aperta, ictus grave, dialisi, amputazione, morte. Sono considerati stati di salute temporanei: ictus minore, infarto miocardico, ischemia intestinale, infezione, polmonite. Per ictus grave, dialisi e amputazione è prevista la transizione nello stato di salute corrente o nella morte.

La prospettiva è il terzo pagante e lo studio ha incluso solo costi sanitari diretti.

Il modello ha dimostrato che la procedura EVAR utilizzata per aneurismi con diametro tra 4.0 cm e 5.4 cm conduce ad un minor numero di QALY con maggiori costi sanitari diretti rispetto alla sorveglianza con la riparazione elettiva per aneurismi con diametro di 5.5 cm. Le analisi di sensibilità suggeriscono che la procedura EVAR precoce per aneurismi di 4.6 cm - 4.9 cm può risultare costo-efficace se il tasso di mortalità a lungo termine, dopo EVAR, è $\leq 1,91\%$ per anno o se la qualità della vita dopo EVAR risulta migliorata. Allo stesso modo, se la qualità della vita prima della riparazione risulta bassa, il trattamento EVAR, per aneurismi ≥ 4.6 cm, può risultare costo-efficace. Con una probabilità $>70\%$, la sorveglianza potrà risultare il trattamento costo-efficace per aneurismi di diametro fino a 5.5 cm con una soglia, di WTP, pari a \$100,000 per QALY.

La qualità della vita gioca un ruolo fondamentale nel risultato di costo-efficacia della procedura EVAR per piccoli aneurismi.

Conclusioni

L'aggiornamento della revisione sistematica degli studi di costo-efficacia ha consentito l'individuazione di 6 studi economici, uno dei quali^[50] ha sviluppato due analisi. Di questi, 5^[63,50,64,65,66] comparano la procedura EVAR con la CA, mentre 2^[50,67] analizzano l'EVAR rispetto a nessun intervento (sorveglianza attiva).

108

Gli studi sono stati suddivisi in due gruppi in relazione alla comparazione tra le procedure oggetto di analisi e ne sono stati analizzati i risultati a seconda delle seguenti variabili: popolazione target, grandezza dell'aneurisma, orizzonte temporale dell'analisi e regime di erogazione (in elezione o in urgenza).

Tabella 35. 1° gruppo - EVAR versus CA

| Autori, anno | Popolazione target e dimensione AAA | Regime | Orizzonte temporale | Risultati |
|------------------------|---|---------------|----------------------------|---|
| Blackhouse et al, 2009 | Pazienti uomini, 70 anni, AAA>5.5 | Elezione | 10 anni | Evar no CE |
| Brown et al, 2012 | Pazienti 60 anni, AAA≥5.5 | Elezione | Tutta la vita | Evar dominato da CA |
| Hayes et al, 2010 | Pazienti n.r. con AAA rotto o sintomatico | Urgenza | Tutta la vita | Evar è dominante rispetto a CA |
| Stroupe et al, 2012 | Pazienti n.r. con AAA>5 o >4.5 con crescita rapida | Elezione | 2 anni | Evar è dominante |
| Tarride et al, 2011 | Pazienti (Alto e Basso rischio) da 70 anni, AAA>5.5 | Elezione | 1 anno | l'Evar è CE nei pazienti ad alto rischio; Evar è più costoso nei pazienti a basso rischio. |

Legenda: n.r. = non riportato

Fonte: Elaborazione Agenas

Nell'ambito del primo gruppo, che comprende 5 studi (Tabella 35), 4 hanno analizzato la procedure erogate in regime di elezione ed 1 in regime di urgenza; di questi, solo 3 studi hanno riportato i dati relativi alla popolazione target, con una età minima di 60 anni (1 studio) e di almeno 70 anni (2 studi); la grandezza dell'aneurisma, tranne che per lo studio che considera il regime in urgenza per l'AAA rotto o sintomatico, è in 3 studi >5.5 cm, di cui uno ≥5.5 cm, e per uno studio è >5 cm o di 4.5

cm con crescita rapida; l'orizzonte temporale è eterogeneo con solo 2 studi che considerano l'intera vita. Un unico studio^[66] sviluppa l'analisi per livello di rischio chirurgico dei pazienti.

I risultati del confronto in elezione appaiono contraddittori; infatti, per gli studi di *Blackhouse et al*^[63] e *Tarride et al*^[66] (quest'ultimo limitatamente alla popolazione a basso rischio chirurgico), l'EVAR non è costo-efficace rispetto alla CA. *Brown et al*^[50] hanno trovato che l'EVAR è dominata dalla CA; mentre, al contrario, nello studio di *Stroupe et al*^[65] la procedura endovascolare risulta dominante rispetto alla CA. L'unico studio condotto in regime di urgenza^[64] su pazienti con AAA acuto (rotto o sintomatico), ha dimostrato che EVAR è dominante rispetto alla CA.

109

Stratificando l'analisi dei risultati in funzione della dimensione dell'aneurisma, i 3 studi che considerano aneurismi di diametro >5.5 cm raggiungono conclusioni divergenti tra di loro. Tuttavia, i limiti che caratterizzano gli studi portano ad interpretare i risultati in maniera prudente; infatti, nello studio realizzato in regime di urgenza, la maggior parte dei parametri del modello sono stati desunti da studi osservazionali e sono stati usati dati di pazienti gestiti in elezione, indebolendone la robustezza dei risultati. Per quanto riguarda gli studi condotti in elezione alcuni limiti appaiono rilevanti e, pertanto, dovrebbero essere tenuti in considerazione nell'analisi dei risultati.

In particolare, l'orizzonte temporale considerato è, in alcuni studi, breve, non permettendo di catturare così la totalità dei costi e dei possibili eventi o effetti associati alle alternative valutate; nello studio di *Stroupe et al*^[65], con un orizzonte temporale di soli due anni, EVAR risulta dominante rispetto alla CA. Tuttavia, l'evidenza ha mostrato che, l'iniziale beneficio dell'EVAR rispetto alla CA, dovuto ad una minore mortalità post-operatoria, viene compensato nel medio-lungo termine a causa delle maggiori morti collegate all'AAA dopo la procedura EVAR. Simili considerazioni possono essere avanzate per lo studio di *Tarride et al*^[66] in cui l'EVAR appare costo-efficace nei pazienti ad alto rischio; diversamente, nei pazienti a basso rischio, l'EVAR produce risultati di efficacia simili a quelli della CA ma a costi maggiori.

D'altra parte, nello studio in cui l'orizzonte temporale considerato è più lungo^[50], EVAR risulta dominante ma, l'impiego di protesi di non recente innovazione, potrebbe averne alterato i risultati a svantaggio dell'EVAR essendo le stesse meno durevoli nel tempo e associate, probabilmente, a tassi di complicanze e re-interventi maggiori.

Con riferimento alla generalizzabilità e robustezza dei dati utilizzati nelle valutazioni, limiti sono presenti sia con riferimento ai dati di efficacia sia ai dati di costo; in particolare, due studi^[64,66] utilizzano dati di efficacia derivanti da studi osservazionali e non randomizzati, mentre uno studio^[66] considera i dati di efficacia di un solo centro. In merito ai dati di costo, la maggior parte degli studi utilizza dati di costo provenienti dalla letteratura o da flussi informativi nazionali; tra questi due studi^[66,67] dichiarano di aver consultato fonti pubbliche disponibili senza specificarle. Uno studio^[63] fa riferimento solo ai dati di un singolo ospedale canadese mentre *Brown et al*^[50], oltre ad utilizzare i dati della letteratura, di flussi informativi nazionali, ha condotto un'indagine ad hoc nei centri partecipanti alla sperimentazione.

Il secondo gruppo comprende solo 2 studi (Tabella 36) che considerano entrambi la procedura erogata in regime di elezione. L'orizzonte temporale delle valutazioni condotte in entrambi gli studi è ampio (tutta la vita); inoltre, *Brown et al*^[50] hanno condotto un'ulteriore valutazione a 8 anni.

Tabella 36. 2° gruppo - EVAR versus non intervento/sorveglianza

| Autori, anno | Popolazione target e dimensione AAA | Regime | Orizzonte temporale | Risultati |
|-------------------|---|----------|------------------------|--|
| Brown et al, 2012 | Pazienti 60 anni, AAA > 5.5 cm non idonei alla CA | Elezione | 8 anni e tutta la vita | Caso base (<i>ITT</i>) EVAR no CE, (<i>protocollo</i>) EVAR è CE aumentando lo soglia di WTP. 2° modello: Tutta la vita. EVAR No CE (20.000€) ma aumentando la soglia diventa CE (<i>ITT</i>); (<i>protocollo</i>) è CE. |
| Young et al, 2010 | Pazienti 68 anni, AAA da 4.0 cm fino a 5.5 cm | Elezione | Tutta la vita | EVAR fino a 5.5 non è CE rispetto alla sorveglianza anche se è sensibile al tasso di mortalità e alla qualità della vita. |

Fonte: Elaborazione Agenas

Appare difficile confrontare i risultati di questi due studi per due ragioni: la popolazione oggetto di studio è estremamente eterogenea sia in termini di età che di grandezza dell'aneurisma; con riferimento alla grandezza dell'AAA, *Brown et al*^[50] valutano l'EVAR a partire dal cut-off di 5.5 cm di diametro, secondo quanto raccomandato dalle linee guida internazionali, mentre lo studio di *Young et*

a^[67] valuta l'EVAR "precocce" ovvero per diametri per i quali non è raccomandato l'intervento chirurgico.

Nello studio di *Brown et al*^[50] nella prima analisi (8 anni) l'EVAR risulta non costo-efficace rispetto alla sorveglianza sia secondo l'approccio *ITT* che *per protocollo*, alla soglia di £20,000 ma, aumentando la soglia, diventa costo-efficace solo per il secondo approccio. Nella seconda analisi (tutta la vita), l'EVAR risulta non costo-efficace secondo l'approccio *ITT*, ma aumentando la soglia (oltre £20,000) diventa costo-efficace, mentre è sempre costo-efficace secondo l'approccio *per protocollo*.

111

Nello studio di *Young et al*^[67] la procedura EVAR è utilizzata per diametri per i quali non è raccomandata e risulta essere non costo-efficace, con dominanza del non intervento/sorveglianza, anche se i tassi di mortalità e la qualità della vita condizionano fortemente tale risultato.

4.2.2. Parte 2^: Modello economico

Metodi

Il processo di adattamento di un modello economico consta di due attività principali:

- analisi del modello, per verificarne la trasferibilità e coerenza con il contesto di adattamento;
- raccolta dei dati di contesto per popolare il modello.

Durante la prima attività, qualora il modello dovesse risultare non trasferibile, il modello non viene adattato; nel caso in cui il modello è perfettamente trasferibile, si passa direttamente alla seconda attività.

Nell'ambito della prima attività è ricompresa, anche, l'analisi approfondita dei dati utilizzati nel *report di origine*, confrontandoli con quelli disponibili nel contesto italiano. Con riferimento alla seconda attività si rimanda ai paragrafi seguenti.

Raccolta dati di contesto: prezzo delle endoprotesi vascolari

I prezzi di aggiudicazione delle endoprotesi vascolari per il trattamento dell'AAA commercialmente disponibili per le strutture del SSN italiano (riportate nella Tabella 2, par. 3.3), sono stati rilevati attraverso il Nuovo Sistema Informativo Sanitario (NSIS) del Ministero della Salute^[3]. E' stato consultato, nello specifico, il flusso informativo sul Monitoraggio dei Consumi dei Dispositivi Medici, Reportistica Boxi – "Costi per Categoria CND" (Report CNS_005) relativo al primo trimestre del 2013 e all'anno 2012. La ricerca è stata effettuata in data 1 e 2 agosto del 2013.

Sulla base della Classificazione Nazionale Dispositivi medici (CND), sono state individuati i dati di prezzo relativi alle endoprotesi vascolari in Dacron Biforcate (CND: P0704010102), in BTFE Biforcate (CND: P0704010202) e quelle rientranti nella categoria "altre" (CND: P07040199). La Tabella 37 riporta, per ogni endoprotesi vascolare commercializzata in Italia, il prezzo unitario aggiudicato¹² o l'intervallo di variazione dello stesso. Il prezzo unitario aggiudicato è il prezzo di acquisto esente da IVA (4%) sostenuto dalle aziende sanitarie locali del SSN.

¹² E' stato riportato un unico prezzo di aggiudicazione nel caso in cui nel database tutte le strutture presenti, una o più, hanno riportato lo stesso valore.

Tabella 37. Endoprotesi vascolari: Prezzo unitario di aggiudicazione (anno 2012 e 1° trimestre 2013)

| Produttore | Sistema per AAA | Prezzo unitario di aggiudicazione (€) | |
|--|--|---------------------------------------|---------------------------|
| | | 2012 | 2013 (1° trimestre) |
| CND: P0704010102 | | | |
| ENDOPROTESI VASCOLARI IN DACRON BIFORCATE | | | |
| COOK INC. | Zenith Flex AAA con Z-Trak | 2.500,00-3.100,00 | 2.830,00-3.800,00 |
| | Zenith Flex AAA con H&L-B One-Shot | 2.958,00-3.100,00 | 2.830,00-3.000,00 |
| JOTEC GMBH | E-vita abdominal Stentgraft System | 4.500,00 | - |
| LOMBARD MEDICAL LTD | Aorfix AAA | 5.500,00-5.800,00 (corpo centrale) | - |
| MEDTRONIC INC. | Talent Abdominal Stent Graft | 4.533,00-6.548,00 (corpo centrale) | 6.236,21 (corpo centrale) |
| CND: P0704010202 | | | |
| ENDOPROTESI VASCOLARI IN PTFE BIFORCATE | | | |
| ENDOLOGIX INC. | AFX Endovascular AAA | - | - |
| | IntuiTrak Powerlink System | 8.285,00 | - |
| W.L.GORE & ASSOCIATES INC. | GORE Excluder AAA | - | - |
| CND: P07040199 | | | |
| ENDOPROTESI VASCOLARI – ALTRE | | | |
| APTUS ENDOSYSTEMS INC. | Fortevo AAA Endograft System | - | 5.500,00 |
| MEDTRONIC INC. | Endurant Abdominal Stent Graft | 2.750,00-9.870,00 | 2.900,00-8.000,00 |
| | Endurant II AAA Stent Graft System | 3.153,00-8.490,75 | 2.908,00-8.490,00 |
| TRIVASCULAR INC. | Ovation Prime Abdominal Stent Graft System | - | 2.000,00 |
| VASCUTEK LTD | Anaconda AAA Stent Graft System | 3.400,00-5.290,00 | 3.500,00-3.700,00 |

Fonte: NSIS – Monitoraggio dei Consumi dei Dispositivi Medici, Reportistica Boxi – "Costi per Categoria CND" (Report CNS_005)

La variazione del prezzo unitario di aggiudicazione, riscontrata per alcune categorie di endoprotesi vascolari in entrambi gli anni, potrebbe dipendere dal fatto che il prezzo, in alcuni casi, comprende non solo il corpo centrale dell' endoprotesi ma anche le componenti che ne costituiscono le estensione per i diversi rami dell'aorta addominale.

Risultati e Conclusioni

L'analisi condotta sul modello di York ha evidenziato l'impossibilità di procedere all'adattamento dello stesso al contesto italiano, per diverse ragioni. Con riferimento alla prima fase, le ragioni sono riconducibili a:

- La particolare complessità del modello economico. Il modello si compone di 2 sotto-modelli distinti sulla base delle diverse comparazioni analizzate, EVAR vs CA (1° modello) e procedure chirurgiche (EVAR e CA) vs SA o nessun intervento (2° modello), articolate, a loro volta, in differenti sotto-analisi. Inoltre la non collaborazione da parte degli autori del *report di origine* nel rendere disponibile il modello, al fine di adattarlo facendolo "girare" con i dati di contesto italiano, non ha consentito di superare questa difficoltà.
- Il tempo e le risorse disponibili programmate per l'attività sperimentale. Per poter adattare il modello, infatti, era necessario raccogliere dati di efficacia e di costo, al fine di popolarlo. I dati di efficacia sono stati prodotti aggiornando la revisione sistematica del *report di origine*; attività risultata particolarmente complessa e duratura data l'eccessiva articolazione dell'analisi contenuta nel *report di origine*. Ciò non ha consentito di eseguire l'attività di rilevazione dei costi relativi alla procedura EVAR ma soltanto l'individuazione dei prezzi delle endoprotesi vascolari. La rilevazione dei costi, infatti, si basa sull'utilizzo di strumenti costruiti ad hoc per indagare il contesto di riferimento, richiedendo tempo nelle fasi di costruzione degli stessi e di rilevazione ed elaborazione dei dati.

4.3. Discussione e conclusioni della valutazione economica dell'“Adattamento”

Le conclusioni dell'intero processo di adattamento della dimensione economica risultano, alla luce dei risultati della prima e seconda fase, controversi e parziali.

La Fase 1, ovvero l'aggiornamento della revisione sistematica degli studi economici, ha prodotto risultati non univoci non consentendo di trarre conclusioni puntuali e definite. Emerge, infatti, una sostanziale incertezza in merito al vantaggio economico dell'EVAR rispetto a tutti i comparatori con cui è stato confrontato, sulla base dell'evidenza disponibile.

La Fase 2, essendo caratterizzata da profonde criticità, non ha consentito di adattare il modello economico e, quindi, di trarre conclusioni finali in merito alla valutazione di costo-efficacia in Italia della procedura EVAR, oggetto di valutazione, confrontata con le altre strategie disponibili.

In conclusione, l'esperienza di adattamento della valutazione economica ha evidenziato come fattore critico la collaborazione degli autori del modello di valutazione, soprattutto in analisi di particolare complessità.

5. Conclusioni dell'attività di adattamento

Alla luce degli obiettivi del presente documento e sulla dei risultati delle analisi condotte nell'ambito della prima esperienza di adattamento, si evince:

- La mancanza di prove di efficacia clinica a sostegno della superiorità della correzione chirurgica endovascolare dell'AAA rispetto alle strategie terapeutiche alternative impiegate nella pratica clinica attuale.
- La sostanziale incertezza in merito al vantaggio economico dell'EVAR rispetto a tutti i comparatori con cui è stato confrontato, chirurgia a cielo aperto e sorveglianza attiva, sulla base degli studi economici disponibili.

I dati di contesto italiano (analisi delle SDO) hanno evidenziato un trend crescente del volume di procedure chirurgiche per la riparazione dell'AAA, nel triennio 2009-2011, erogate dal SSN italiano. In particolare, si è registrato nel triennio un aumento del numero di procedure di riparazione chirurgica con EVAR rispetto ad una diminuzione delle procedure effettuate con la chirurgia convenzionale (CA).

Le caratteristiche cliniche dei pazienti interessati (es. condizioni di rischio, diametro dell'aneurisma, comorbidità, ecc.) potrebbero spiegare in parte questo andamento, nonostante la sostanziale scarsità di evidenza a supporto dell'efficacia clinica e della costo-efficacia dell'EVAR.

Nello sperimentare e delineare l'attività di adattamento, sono emerse diverse criticità, descritte in modo puntuale nel documento "HTA Report Adaptation: Documento Metodologico"^[1] al quale si rimanda. Si evince, in conclusione:

- La necessità di sviluppare una serie di strumenti, variabili ed indicatori, definiti sulla base delle peculiarità e caratteristiche del contesto italiano, in grado di favorire e facilitare l'adattamento di report di HTA prodotti in contesti sanitari differenti.

BIBLIOGRAFIA

1. Jefferson T, Migliore A, Corio M, Gillespie F, Chiarolla E, Perrini MR, Cerbo M. HTA Report Adaptation: Documento metodologico. Luglio 2013. Agenas, Roma.
2. Chambers D, Epstein D, Walker S, Fayter D, Paton F, Wright K, et al. Endovascular stents for abdominal aortic aneurysms: a systematic review and economic model. *Health Technol Assess* 2009;13(48).
3. <https://nsis.sanita.it/ACCN/accessportalnsis/> (ultimo accesso in data 2 agosto 2013).
4. EUnetHTA HTA Adaptation Toolkit & Glossary: Version 5, October 2011
5. Powell JT, Greenhalgh RM. Clinical practice. Small abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 2003;348:1895–901.
6. Brown LC, Powell JT. Risk factors for aneurysm rupture in patients kept under ultrasound surveillance. *UK Small Aneurysm Ann Surg* 1999;230:289–96.
7. Wilmink AB, Quick CR. Epidemiology and potential for prevention of abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 1998;85:155–62.
8. www.sicve.it (ultimo accesso in data 10 febbraio 2013).
9. <http://www.salute.gov.it/ricoveriOspedalieri/paginaInternaMenuRicoveriOspedalieri.jsp?menu=classificazione&id=1278&lingua=italiano> (ultimo accesso 20 febbraio 2013).
10. <http://www.istat.it/it/popolazione> (ultimo accesso in data 20 febbraio 2013).
11. Multicentre Aneurysm Screening Study Group. The Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) into the effect of abdominal aortic aneurysm screening on mortality in men: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1531–9.
12. Multicentre Aneurysm Screening Study Group. Multicentre aneurysm screening study (MASS): cost effectiveness analysis of screening for abdominal aortic aneurysms based on four year results from randomised controlled trial. *BMJ* 2002;325:1135.
13. sicve.it/iniziativa2.html (ultimo accesso in data 10 febbraio 2013).
14. United Kingdom Small Aneurysm Trial Participants. Long-term outcomes of immediate repair compared with surveillance of small abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 2002;346:1445–52.

15. Lederle F, Wilson S, Johnson G. Immediate repair compared with surveillance of small abdominal aortic aneurysms *N Engl J Med* 2002;346:1437–44.
16. Chaikof EL, Brewster DC, Dalman RL, Makaroun MS, Illig KA, Sicard GA, et al. SVS practice guidelines for the care of patients with an abdominal aortic aneurysm: executive summary. *J Vasc Surg* 2009;50: 880-96
17. Brown LC, Epstein D, Manca A, Beard JD, Powell JT, Greenhalgh RM. The UK Endovascular Aneurysm Repair (EVAR) trials: design, methodology and progress. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;27:372–81.
18. Driffield T, Smith P. A real options approach to watchful waiting: theory and an illustration. *Med Decis Making* 2007;27:178–88.
19. Michaels J. The management of small abdominal aortic aneurysms: a computer simulation using Monte Carlo methods. *Eur J Vasc Surg* 1992;6:551–7
20. Jackson BM, Carpenter JP. Devices used for endovascular aneurysm repair: past, present, and future. *Semin Intervent Radiol.* 2009 Mar;26(1):39-43.
21. Thomas SM, Beard JD, Ireland M, Ayers S. Results from the prospective Registry of Endovascular Treatment of Abdominal Aortic Aneurysms (RETA): mid term results to five years. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;29:563–70.
22. NICE. Stent-graft placement in abdominal aortic aneurysm. *Interventional Procedure Guidance 163.* London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2006.
23. Woodburn KR, Chant H, Davies JN, Blanshard KS, Travis SJ. Suitability for endovascular aneurysm repair in an unselected population. *Br J Surg* 2001;88:77–81.
24. MSAC. Endoluminal grafting for abdominal aortic aneurysm. Canberra: Medicare Services Advisory Committee; 1999.
25. Drury D, Michaels JA, Jones L, Ayiku L. Systematic review of recent evidence for the safety and efficacy of elective endovascular repair in the management of infrarenal abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 2005;92:937–46.
26. Lederle FA, Kane RL, MacDonald R, Wilt TJ. Systematic review: repair of unruptured abdominal aortic aneurysm. *Ann Intern Med* 2007;146:735–41.
27. NHS Centre for Reviews and Dissemination. Undertaking systematic reviews of research on effectiveness. CRD's guidance for those carrying out or commissioning reviews. 2nd edn. York: NHS Centre for Reviews and Dissemination; 2001.

28. Blankensteijn JD, de Jong SEC, Prinssen M, van der Ham AC, Buth J, van Sterkenburg SMM, et al. Two year outcomes after conventional or endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 2005;352:2398–405.
29. EVAR Trial Participants. Endovascular aneurysm repair versus open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:2179–86.
30. Cuypers PMW, Gardien M, Buth J, Peels CH, Charbon JA, Hop W. Randomized study comparing cardiac response in endovascular and open abdominal aortic aneurysm repair. *Br J Surg* 001;88:1059–65.
31. Soulez G, Thérasse E, Monfared AA, Blair JF, Choinière M, Elkouri S, et al. Pain and quality of life assessment after endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysms in patients at low risk. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:1093–100.
32. Hinchliffe RJ, Bruijstens L, MacSweeney ST, Braithwaite BD. A randomised trial of endovascular and open surgery for ruptured abdominal aortic aneurysm – results of a pilot study and lessons learned for future studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;32:506–13.
33. EVAR trial participants. Endovascular aneurysm repair and outcome in patients unfit for open repair of abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 2): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:2187–92.
34. Becquemin JP, Pillet JC, Lescalie F, Sapoval M, Goueffic Y, Lermusiaux P, Steinmetz E, Marzelle J. A Randomized Controlled Trial of Endovascular Aneurysm Repair Versus Open Surgery for Abdominal Aortic Aneurysms in Low- to Moderate-Risk Patients. *Journal of Vascular Surgery* 53, no. 5 (2011): 1167-73.
35. De Bruin JL, Baas AF, Buth J, Prinssen M, Verhoeven E L, Cuypers PW, van Sambeek MR, Balm R, Grobbee DE, Blankensteijn JD. Long-term outcome of open or endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med*. 2010 May 20; 362(20):1881-9.
36. Greenhalgh RM, Allison DJ, Bell PRF, Buxton MJ, Harris PL, Hopkinson BR, Powell JT, Russell IT, Thompson SG, Brown LC, Epstein D, Sculpher MJ, Beard JD, Rose JDG, Lilford RJ, Whitaker SC, Poole-Wilson PA, Ruckley CV, Campbell WB, Dean MRE, Ruttley MST, Coles EC, Halliday A, Gibbs S, Dorricott HD. Endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm. *New England Journal of Medicine* (2010) 362:20 (1863-1871).
37. Lederle FA, Freischlag JA, Kyriakides TC, Matsumura JS, Padberg FT Jr, Kohler TR, Koungias P, Jean-Claude JM, Cikrit DF, Swanson KM, OVER Veterans Affairs Cooperative Study Group. Long-term comparison of endovascular and open repair of abdominal aortic aneurysm. *New England Journal of Medicine*, 2012 Nov 22; 367 (21): 1988-97.

38. Reimerink JJ, Hoornweg LL, Vahl AC, Wisselink W, van den Broek TA, Legemate DA, Reekers JA, Balm R. Endovascular Repair Versus Open Repair of Ruptured Abdominal Aortic Aneurysms: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Ann Surg*. 2013 Apr 1. [Epub ahead of print]
39. Cao P, De Rango P, Verzini F, Parlani G, Romano L, Cieri E. "Comparison of Surveillance Versus Aortic Endografting for Small Aneurysm Repair (Caesar): Results From a Randomised Trial." *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 41, no. 1 (2011): 13-25.
40. Greenhalgh RM, Allison DJ, Bell PRF, Buxton MJ, Harris PL, Hopkinson BR, Powell JT, Russell IT, Thompson SG, Brown LC, Epstein D, Sculpher MJ, Beard JD, Rose JDG, Lilford RJ, Whitaker SC, Poole-Wilson PA, Ruckley CV, Campbell WB, Dean MRE, Ruttley MST, Coles EC, Halliday A, Gibbs S, Dorricott HD. Endovascular repair of aortic aneurysm in patients physically ineligible for open repair. *New England Journal of Medicine* (2010) 362:20 (1872-1880).
41. Ouriel K, Clair DG, Kent KC, Zarins CK. Endovascular repair compared with surveillance for patients with small abdominal aortic aneurysms. *Journal of Vascular Surgery* (2010) 51:5 (1081-1087).
42. Veroux P, D'Arrigo G, Veroux M, Giaquinta A, Lomeo A. Sexual dysfunction after elective endovascular or hand-assisted laparoscopic abdominal aneurysm repair. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* (2010) 40:1 (71-75).
43. Desgranges P, Kobeiter H, Castier Y, Senechal M, Majewski M, Krimi A. "The Endovasculaire Vs Chirurgie Dans Les Aneurysmes Rompus Protocol Trial Update." *Journal of Vascular Surgery* 51, no. 1 (2010): 267-70.
44. Prinssen M, Verhoeven EL, Buth J, et al. A randomized trial comparing conventional and endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 2004;351:1607-18.
45. Lederle FA, Freischlag JA, Kyriakides TC, Padberg FT, Matsumura JS, Kohler TR, Lin PH, Jean-Claude JM, Cikrit DF, Swanson KM, Peduzzi PN. "Outcomes Following Endovascular Vs Open Repair of Abdominal Aortic Aneurysm a Randomized Trial." *Jama-Journal of the American Medical Association* 302, no. 14 (2009): 1535-42.
46. Brown LC, Thompson SG, Greenhalgh RM, Powell JT. "Incidence of Cardiovascular Events and Death After Open or Endovascular Repair of Abdominal Aortic Aneurysm in the Randomized Evar Trial 1." *British Journal of Surgery* 98, no. 7 (2011): 935-42.
47. Brown LC, Greenhalgh RM, Thompson SG, Powell JT. "Does Evar Alter the Rate of Cardiovascular Events in Patients With Abdominal Aortic Aneurysm Considered Unfit for Open Repair? Results From the Randomised Evar Trial 2." *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 39, no. 4 (2010): 396-402.

48. Brown LC, Brown EA, Greenhalgh RM, Powell JT, Thompson SG. "Renal Function and Abdominal Aortic Aneurysm (Aaa) the Impact of Different Management Strategies on Long-Term Renal Function in the Uk Endovascular Aneurysm Repair (Evar) Trials." *Annals of Surgery* 251, no. 5 (2010): 966-75.
49. Brown LC et al. Use of baseline factors to predict complications and reinterventions after endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *The British journal of surgery*. 2010;97(8):1207-17.
50. Brown LC, Powell JT, Thompson SG, Epstein DM, Sculpher MJ, Greenhalgh RM. "The Uk Endovascular Aneurysm Repair (Evar) Trials: Randomised Trials of Evar Versus Standard Therapy." *Health Technology Assessment* 16, no. 9 (2012): 1-+.
51. De Bruin JL, De Jong S, Pol J, Van Der Jagt M, Prinssen M, Blankensteijn JD. Residual infrarenal aortic neck following endovascular and open aneurysm repair. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* (2012) 43:4 (415-418).
52. De Rango P, Verzini F, Parlani G, Cieri E, Romano L, Loschi D, Cao P. "Quality of Life in Patients With Small Abdominal Aortic Aneurysm: the Effect of Early Endovascular Repair Versus Surveillance in the Caesar Trial." *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 41, no. 3 (2011): 324-31.
53. De Rango P, Cao P, Cieri E, Parlani G, Lenti M, Simonte G, Verzini F. "Effects of Diabetes on Small Aortic Aneurysms Under Surveillance According to a Subgroup Analysis From a Randomized Trial." *Journal of Vascular Surgery* 56, no. 6 (2012): 1555-63.
54. Drummond M, Jefferson T. Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ. *BMJ* 1996;313:275-83.
55. Patel ST, Haser PB, Bush HL Jr, Kent KC. The cost- effectiveness of endovascular repair versus open surgical repair of abdominal aortic aneurysms: a decision analysis model. *J Vasc Surg*.1999;29:958-72.
56. Bosch JL, Kaufman JA, Beinfeld MT, Adriaensen MEAPM, Brewster DC, Gazelle GS. Abdominal aortic aneurysms: cost-effectiveness of elective endovascular and open surgical repair. *Radiology* 2002;225:337-44.
57. Michaels JA, Drury D, Thomas SM. Cost-effectiveness of endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *Br J Surg* 2005;92:960-7.
58. Epstein D, Sculpher MJ, Manca A, Michaels JA, Thompson SG, Brown LC, et al. Modelling the long-term cost-effectiveness of endovascular or open repair for abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 2008;94:183-90.

59. Prinssen M, Buskens E, de Jong S, Buth J, Mackaay A, Sambeek M, et al. Cost-effectiveness of conventional and endovascular repair of abdominal aortic aneurysms: results of a randomized trial. *J Vasc Surg* 2007;46:883–90.
60. Bowen J, De Rose G, Hopkins R, Novick T, Blackhouse G, Tarride JE, et al. Systematic review and cost-effectiveness analysis of elective endovascular repair compared to open surgical repair of abdominal aortic aneurysms. Hamilton, Canada: McMaster University; 2005.
61. Bowen J, De Rose G, Novick T, Blackhouse G, Hopkins R, Tarride JE, et al. Systematic review and cost-effectiveness analysis of elective endovascular repair compared to open surgical repair of abdominal aortic aneurysms. Final report. Prepared for the Ontario Ministry of Health and Long-term Care. Hamilton, Canada: McMaster University; 2007.
62. Medtronic Endovascular aneurysm repair (EVAR) for the treatment of infra-renal abdominal aortic aneurysms (AAA). A submission to the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) by Medtronic; 2007.
63. Blackhouse G, Hopkins R, Bowen JM, De Rose G, Novick T, Tarride JE, O'Reilly D, Xie F, Goeree R. A cost-effectiveness model comparing endovascular repair to open surgical repair of abdominal aortic aneurysms in Canada. *Value Health*. 2009; 12(2):245-252.
64. Hayes PD, Sadat U, Walsh SR, Noorani A, Tang TY, Bowden DJ, Gillard JH, Boyle JR. Cost-effectiveness analysis of endovascular versus open surgical repair of acute abdominal aortic aneurysms based on worldwide experience. *J. Endovasc. Ther.* 2010; 17(2):174-182.
65. Stroupe KT, Lederle FA, Matsumura JS, Kyriakides TC, Jonk YC, Ge L, Freischlag JA, and Open Versus Endovascular Repair (OVER) Veterans Affairs Cooperative Study Group. Cost-effectiveness of open versus endovascular repair of abdominal aortic aneurysm in the OVER trial. 2012 Oct.
66. Tarride JE, Blackhouse G, De Rose G, Bowen JM, Nakhai-Pour HR, O'Reilly D, Xie F, Novick T, Hopkins R, Goeree R. Should endovascular repair be reimbursed for low risk abdominal aortic aneurysm patients? Evidence from ontario, Canada. 2011.
67. Young KC, Awad NA, Johansson M, Gillespie D, Singh MJ, Illig KA. Cost-effectiveness of abdominal aortic aneurysm repair based on aneurysm size. *J. Vasc. Surg.* 2010; 51(1):27-32.
68. Kind P, Hardman G, Macran S. UK Population Norms for EQ-5D [Discussion Paper 172]. York (UK): University of York, Centre for Health Economics, 1999. Available from: <http://www.york.ac.uk/inst/che/pdf/DP172.pdf>.
69. Ontario Ministry of Health and Long-Term Care. Schedule of Benefits: Physician Services under the Health Insurance Act—Effective July 1, 2006. Toronto: The Ministry, 2006.
70. Ontario Ministry of Health and Long-Term Care. Ontario Guide to Case Costing: Updated September 2006. Toronto: The Ministry, 2006. Available from: <http://www.occip.com/guide>

/documents/OCCI%20Guide.pdf [Accessed October 5, 2007].

71. NHS. NHS trust reference cost schedules 2007–08. London: Department of Health; 2009.
72. NHS Scotland. Scottish Health Service Costs (Costs Book) 2008/2009. Edinburgh: ISD Scotland; 2009.
73. National Blood Service (NBS). National blood & components price list 2009/10. London: NBS;2009.
74. Greco G, Egorova N, Anderson PL, et al. Outcomes of endovascular treatment of ruptured abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 2006;43:453–459.
75. Phibbs CS, Barnett PG, Fan A, Harden C, King SS, Scott JY. Research guide to decision support system national cost extracts. Health Economics Resource Center of Health Service R&D Services. Menlo Park, CA: Department of Veterans Affairs; 2010. Available at: <http://www.herc.research.va.gov>. Accessed July 2011.
76. Medical SAS® inpatient dataset FY2009: VIREC research user guide. Hines, IL: U.S. Dept. of Veterans Affairs, Health Services Research and Development Service, VA Information Resource Center, January 2011. Available at: <http://www.virec.research.va.gov>. Accessed July 2011.
77. Medical SAS® outpatient datasets and inpatient encounters dataset FY2009: VIREC research user guide. Hines, IL: Dept of Veterans Affairs, Health Services Research and Development Service, VA Information Resource Center; 2011. Available at: <http://www.virec.research.va.gov>. Accessed July 2011.

APPENDICE 1 – Lista degli studi di efficacia esclusi ed inclusi

ESCLUSI

Protocollo di studio in corso

Becquemin, J. P. "The Ace Trial: a Randomized Comparison of Open Versus Endovascular Repair in Good Risk Patients With Abdominal Aortic Aneurysm." *Journal of Vascular Surgery* 50, no. 1 (2009): 222-24.

Desgranges, P., H. Kobeiter, Y. Castier, M. Senechal, M. Majewski, and A. Krimi. "The Endovasculaire Vs Chirurgie Dans Les Anevrysmes Rompus Protocol Trial Update." *Journal of Vascular Surgery* 51, no. 1 (2010): 267-70.

Powell, J. T., S. G. Thompson, M. M. Thompson, R. Grieve, A. A. Nicholson, R. Ashleigh, T. Hassan, F. Moore, A. Walker, B. D. Braithwaite, R. J. Hinchliffe, R. M. Greenhalgh, N. J. Cheshire, S. J. Howell, and C. V. Soong. "The Immediate Management of the Patient With Rupture : Open Versus Endovascular Repair (Improve) Aneurysm Trial - Isrctn 48334791 Improve Trialists." *Acta Chirurgica Belgica* 109, no. 6 (2009): 678-80.

No disegno di studio

Revisione

Ouriel, K. "The Pivotal Study: a Randomized Comparison of Endovascular Repair Versus Surveillance in Patients With Smaller Abdominal Aortic Aneurysms." *Journal of Vascular Surgery* 49, no. 1 (2009): 266-69.

Eliason, J. L. and Upchurch, G. R. Endovascular Abdominal Aortic Aneurysm Repair. *Circulation*. 2008 Apr 1; 117(13):1738-1744.

Ouriel, K. Randomized Clinical Trials of Endovascular Repair Versus Surveillance for Treatment of Small Abdominal Aortic Aneurysms. *Journal of Endovascular Therapy*. 2009; 16:94-105.

Commento

Joseph P. Long-term outcome of open or endovascular repair of abdominal aortic aneurysm: The DREAM Study Group. *The New England Journal of Medicine* 2010; 362: 1881-1889. *Vascular Medicine* (2010) 15:6 (515-516).

Powell JT et al. Time to IMPROVE the management of ruptured abdominal aortic aneurysm: IMPROVE trialists. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2009; 38(2):237-8.

CCT

Wang G.J. Carpenter J.P. The Powerlink system for endovascular abdominal aortic aneurysm repair: Six-year results. *Journal of Vascular Surgery* (2008) 48:3 (535-545.e3)

[No tecnologia](#)

Baas, A. F.; Janssen, K. J.; Prinssen, M.; Buskens, E., and Blankensteijn, J. D. The Glasgow Aneurysm Score as a tool to predict 30-day and 2-year mortality in the patients from the Dutch Randomized Endovascular Aneurysm Management trial. *J Vasc Surg.* 2008 Feb; 47(2):277-81.

[No lingua](#)

Chen, Z.; Wang, S.; Tang, X. B.; Wu, Z. M.; Kou, L.; Liu, H.; Li, Q.; Yang, Y. G.; He, N.; Zhang, Z.; Jia, Y. F., and Wu, Q. H. [Comparison of open and endovascular repair for abdominal aortic aneurysm mid-term outcomes: a single center randomized controlled trial]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 2011 Oct 1; 49(10):869-72.

[No outcome](#)

Rodway AD. Et al. Do abdominal aortic aneurysm necks increase in size faster after endovascular than open repair? *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery.* 2008;35(6):685-93.

[Incluso nella revisione sistematica del report di origine](#)

Prinssen, M., E. Buskens, S. E. De Jong, J. Buth, A. J. Mackaay, M. R. Sambeek, and J. D. Blankensteijn. "Cost-Effectiveness of Conventional and Endovascular Repair of Abdominal Aortic Aneurysms: Results of a Randomized Trial." *Journal of Vascular Surgery* 46, no. 5 (2007): 883-90.

[Incluso nella revisione sistematica del report di adattamento](#)

Stroupe KT et al. Cost-effectiveness of open versus endovascular repair of abdominal aortic aneurysm in the OVER trial. *Journal of vascular surgery.* 2012;56: 901-9.

[Full text non trovato](#)

Brown, L. C., R. M. Greenhalgh, J. T. Powell, and S. G. Thompson. "Use of Baseline Factors to Predict Serious Complications and Re-Interventions After Endovascular Aneurysm Repair (Evar) in Patients With a Large Abdominal Aortic Aneurysm: Results From the Uk Evar Trials." *British Journal of Surgery* 98 (2011): 7.

Van Sambeek, M. R. "Cost-Effectiveness of Conventional and Endovascular Repair of Abdominal Aortic Aneurysms: Results of a Randomized Trial (Vol 46, Pg 883, 2007)." *Journal of Vascular Surgery* 47, no. 2 (2008): 483.

Ouriel K. et al. Endovascular repair compared with surveillance for patients with small abdominal aortic aneurysms. *Journal of Vascular Surgery.* 2009;50(2):449.

Lederle FA et al. Two-year comparison of endovascular and open repair of abdominal aortic aneurysm. *Journal of Vascular Surgery.* 2009; 50(2):447.

Wyss, T. R.; Brown, L. C.; Powell, J. T., and Greenhalgh, R. M. Rate and Predictability of Graft

Rupture After Endovascular and Open Abdominal Aortic Aneurysm Repair: Data From the Evar Trials. *British Journal of Surgery*. 2011 Jan; 98:10.

Brown L et al. Cardiovascular events and the convergence of mid-term mortality after endovascular aneurysm repair (EVAR) or open repair of abdominal aortic aneurysm. *The Vascular Society of Great Britain & Ireland Yearbook* 2009. 2009;63.

Duplicato

"Rate and Predictability of Graft Rupture After Endovascular and Open Abdominal Aortic Aneurysm Repair Data From the Evar Trials." *Annals of Surgery* 252, no. 5 (2010): 805-11.

Brown LC. Et al. Endovascular repair of aortic aneurysm in patients physically ineligible for open repair. *The New England journal of medicine*. 2010;362(20):1872-80.

Inclusi

Becquemin, J. P., J. C. Pillet, F. Lescalie, M. Sapoval, Y. Goueffic, P. Lermusiaux, E. Steinmetz, and J. Marzelle. "A Randomized Controlled Trial of Endovascular Aneurysm Repair Versus Open Surgery for Abdominal Aortic Aneurysms in Low- to Moderate-Risk Patients." *Journal of Vascular Surgery* 53, no. 5 (2011): 1167-73.

Brown, L. C., E. A. Brown, R. M. Greenhalgh, J. T. Powell, and S. G. Thompson. "Renal Function and Abdominal Aortic Aneurysm (Aaa) the Impact of Different Management Strategies on Long-Term Renal Function in the Uk Endovascular Aneurysm Repair (Evar) Trials." *Annals of Surgery* 251, no. 5 (2010): 966-75.

Brown, L. C., R. M. Greenhalgh, S. G. Thompson, and J. T. Powell. "Does Evar Alter the Rate of Cardiovascular Events in Patients With Abdominal Aortic Aneurysm Considered Unfit for Open Repair? Results From the Randomised Evar Trial 2." *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 39, no. 4 (2010): 396-402.

Brown, L. C., J. T. Powell, S. G. Thompson, D. M. Epstein, M. J. Sculpher, and R. M. Greenhalgh. "The Uk Endovascular Aneurysm Repair (Evar) Trials: Randomised Trials of Evar Versus Standard Therapy." *Health Technology Assessment* 16, no. 9 (2012): 1-+.

Brown, L. C., S. G. Thompson, R. M. Greenhalgh, and J. T. Powell. "Incidence of Cardiovascular Events and Death After Open or Endovascular Repair of Abdominal Aortic Aneurysm in the Randomized Evar Trial 1." *British Journal of Surgery* 98, no. 7 (2011): 935-42.

Cao, P., P. De Rango, F. Verzini, G. Parlani, L. Romano, and E. Cieri. "Comparison of Surveillance Versus Aortic Endografting for Small Aneurysm Repair (Caesar): Results From a Randomised Trial." *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 41, no. 1 (2011): 13-25.

De Rango, P., P. Cao, E. Cieri, G. Parlani, M. Lenti, G. Simonte, and F. Verzini. "Effects of Diabetes on Small Aortic Aneurysms Under Surveillance According to a Subgroup Analysis From a Randomized Trial." *Journal of Vascular Surgery* 56, no. 6 (2012): 1555-63.

De Rango, P., F. Verzini, G. Parlani, E. Cieri, L. Romano, D. Loschi, and P. Cao. "Quality of Life in Patients With Small Abdominal Aortic Aneurysm: the Effect of Early Endovascular Repair Versus Surveillance in the Caesar Trial." *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 41, no. 3 (2011): 324-31.

Lederle, F. A., J. A. Freischlag, T. C. Kyriakides, F. T. Padberg, J. S. Matsumura, T. R. Kohler, P. H. Lin, J. M. Jean-Claude, D. F. Cikrit, K. M. Swanson, and P. N. Peduzzi. "Outcomes Following Endovascular Vs Open Repair of Abdominal Aortic Aneurysm a Randomized Trial." *Jama-Journal of the American Medical Association* 302, no. 14 (2009): 1535-42.

Lederle FA; Freischlag JA; Kyriakides TC; Matsumura JS; Padberg FT Jr; Kohler TR; Kougiias P; Jean-Claude JM; Cikrit DF; Swanson KM; OVER Veterans Affairs Cooperative Study Group; Long-term comparison of endovascular and open repair of abdominal aortic aneurysm. *New England Journal of Medicine*, 2012 Nov 22; 367 (21): 1988-97

De Bruin J.L. De Jong S. Pol J. Van Der Jagt M. Prinssen M. Blankensteijn J.D. Residual infrarenal aortic neck following endovascular and open aneurysm repair. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* (2012) 43:4 (415-418).

Veroux P. D'Arrigo G. Veroux M. Giaquinta A. Lomeo A. Sexual dysfunction after elective endovascular or hand-assisted laparoscopic abdominal aneurysm repair. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* (2010) 40:1 (71-75).

Greenhalgh R.M. Allison D.J. Bell P.R.F. Buxton M.J. Harris P.L. Hopkinson B.R. Powell J.T. Russell I.T. Thompson S.G. Brown L.C. Epstein D. Sculpher M.J. Beard J.D. Rose J.D.G. Lilford R.J. Whitaker S.C. Poole-Wilson P.A. Ruckley C.V. Campbell W.B. Dean M.R.E. Ruttlely M.S.T. Coles E.C. Halliday A. Gibbs S. Dorricott H.D. Endovascular repair of aortic aneurysm in patients physically ineligible for open repair. *New England Journal of Medicine* (2010) 362:20 (1872-1880).

Greenhalgh R.M. Allison D.J. Bell P.R.F. Buxton M.J. Harris P.L. Hopkinson B.R. Powell J.T. Russell I.T. Thompson S.G. Brown L.C. Epstein D. Sculpher M.J. Beard J.D. Rose J.D.G. Lilford R.J. Whitaker S.C. Poole-Wilson P.A. Ruckley C.V. Campbell W.B. Dean M.R.E. Ruttlely M.S.T. Coles E.C. Halliday A. Gibbs S. Dorricott H.D. Endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm. *New England Journal of Medicine* (2010) 362:20 (1863-1871).

Ouriel K. Clair D.G. Kent K.C. Zarins C.K. Endovascular repair compared with surveillance for patients with small abdominal aortic aneurysms. *Journal of Vascular Surgery* (2010) 51:5 (1081-1087).

De Bruin, J. L.; Baas, A. F.; Buth, J.; Prinssen, M.; Verhoeven, E. L.; Cuypers, P. W.; van Sambeek, M. R.; Balm, R.; Grobbee, D. E., and Blankensteijn, J. D. Long-term outcome of open or endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med*. 2010 May 20; 362(20):1881-9.

Brown LC. Et al. Use of baseline factors to predict complications and reinterventions after endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *The British journal of surgery*. 2010;97(8):1207-17.

APPENDICE 2 – Scheda estrazione degli studi di efficacia

NOTE ALLA COMPILAZIONE

La scheda va compilata in Italiano, ad eccezione dei campi in cui è specificato di "Copiare come riportato nello studio".

Nei campi "Copiare come riportato nello studio" riportare fedelmente il testo dello studio nella lingua di pubblicazione ed in *corsivo*.

Ogni campo va compilato, riportando l'informazione dello studio. Qualora l'informazione mancasse, scrivere nel campo corrispondente la sigla NR (non riportato).

Nel campo "Note alla tabella" riportare un commento generale ai dati contenuti nelle tabelle.

Nel campo "Commenti" inserire osservazioni e/o chiarimenti relativi ai dati che si ritiene opportuno precisare.

SEZIONE A. INFORMAZIONI GENERALI

| | |
|--|--|
| Iniziali revisore | |
| ID dello studio (cognome ed iniziale del nome del 1° autore) | |
| Pubblicato (S/N) | |
| Anno di pubblicazione | |
| Periodo di riferimento dello studio | |
| Paese(i) dello studio | |
| Obiettivo(i) | |

SEZIONE B. CRITERI DI INCLUSIONE

| |
|-----------------------|
| Partecipanti: |
| Intervento: |
| Comparatore: |
| Esiti: |
| Disegno dello studio: |

SEZIONE C. CARATTERISTICHE DELLO STUDIO

Numero registrazione del Trial:

1. Tipo di trial

- Due bracci Bracci multipli
 Superiorità Non-inferiorità Equivalenza
 Trial interrotto

2. Caratteristiche dei pazienti

Status aneurisma Rotto Non rotto Non riportato

Idoneità alla chirurgia Sì No

| | Gruppo Intervento | Gruppo controllo ¹³ | Totale |
|---|-------------------|--------------------------------|--------|
| (a) Numero pazienti | | | |
| (b) Età ¹⁴ | | | |
| (c) Genere | | | |
| Maschi (%) | | | |
| Femmine (%) | | | |
| (d) Diametro dell'aneurisma ¹⁵ | | | |

¹³ Se bracci multipli elencare come A), B), C)...

¹⁴ Riportare il dato come indicato nello studio (es. media, media e [intervallo], media ± Deviazione Standard (SD), ecc.)

Fattori di rischio/comorbidità

130

| | Gruppo Intervento | Gruppo controllo | Totale |
|--|-------------------|------------------|--------|
| Fumo | | | |
| Diabete | | | |
| Patologie cardiache | | | |
| Ipertensione | | | |
| Patologie renali | | | |
| Patologie respiratorie | | | |
| Punteggio rischio chirurgico (<i>fitness</i>) | | | |

3. Intervento

| | |
|--|--|
| Procedura in elezione o in urgenza | |
| Nome commerciale protesi | |
| Tipo di protesi utilizzata (es. uni-iliaca, bi-iliaca, ecc.) | |

4. Comparatore

| | |
|--|--|
| Tipo comparatore | |
| Procedura in elezione o in urgenza ¹⁶ | |

5. Follow up (in mesi)

| |
|--|
| |
|--|

¹⁵ Media \pm Deviazione Standard (SD), se riportato.

¹⁶ Non applicabile alle procedure non chirurgiche.

6. Finanziamento dello studio

| | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Azienda con fini di lucro | Coinvolgimento dello sponsor nel disegno o conduzione dello studio <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No |
| <input type="checkbox"/> Azienda produttrice | |
| <input type="checkbox"/> Privato senza fini di lucro | |
| <input type="checkbox"/> Ente Governativo/Pubblico | |
| <input type="checkbox"/> Nessun finanziamento | |
| <input type="checkbox"/> Non riportato | |

7. Conflitto di interesse

- Dichiarazione di assenza di conflitto di interessi
- Dichiarazione di legami finanziari
- Conflitti di interesse non riportati

SEZIONE D. RISULTATI

1. Esiti clinici misurati nello studio

| Esito clinico misurato | Misura utilizzata | Gruppo Intervento* | Gruppo controllo* | Follow up | Commenti |
|--|-------------------|--------------------|-------------------|-----------|----------|
| Mortalità a 30 giorni | | | | | |
| Mortalità collegata all'AAA | | | | | |
| Mortalità complessiva | | | | | |
| Qualità della vita collegata alla salute (HRQoL) | | | | | |
| Altro esito (specificare) ¹⁷ : | | | | | |
| Note alla tabella: | | | | | |

* Riportare tra parentesi il numero di pazienti di ciascun gruppo cui effettivamente si riferisce il dato dell'esito; se non è specificato nello studio scrivere (NR).

2. Eventi avversi e complicanze misurati nello studio

| Evento/complicanza misurato | Misura utilizzata | Gruppo Intervento* | Gruppo controllo* | Follow up | Commenti |
|---|-------------------|--------------------|-------------------|-----------|----------|
| Rottura aneurisma | | | | | |
| Endoleak | | | | | |
| Migrazione protesi | | | | | |
| Eventi cardiaci | | | | | |
| Eventi cerebrovascolari | | | | | |
| Altro evento/complicanza (specificare) ¹⁸ : | | | | | |

¹⁷ Nel campo "Altro esito", inserire gli esiti analizzati nello studio e non già elencati nella tabella. Se più di uno, inserire righe, in modo che in ciascuna riga siano riportati i dati di ciascun "Altro esito".

Note alla tabella:

* Riportare tra parentesi il numero di pazienti di ciascun gruppo cui effettivamente si riferisce il dato dell'evento/complicanza; se non è specificato nello studio scrivere (NR).

3. Re-interventi misurati nello studio

| Tipo di re-intervento | Misura utilizzata | Gruppo Intervento* | Gruppo controllo* | Follow up | Commenti |
|--|-------------------|--------------------|-------------------|-----------|----------|
| Conversione alla chirurgia aperta [solo gruppo intervento] | | | | | |
| Correzione endoleak [solo gruppo intervento] | | | | | |
| Riesplorazione della correzione a cielo aperto [solo gruppo controllo] | | | | | |
| Altro tipo (specificare) ¹⁹ : | | | | | |
| Note alla tabella: | | | | | |

* Riportare tra parentesi il numero di pazienti di ciascun gruppo cui effettivamente si riferisce il dato del re-intervento; se non è specificato nello studio scrivere (NR).

¹⁸ Nel campo "Altro evento/complicanza", inserire gli eventi/complicanze analizzati nello studio e non già elencati nella tabella. Se più di uno, inserire righe, in modo che in ciascuna riga siano riportati i dati di ciascun "Altro evento/complicanza".

¹⁹ Nel campo "Altro tipo", inserire i re-interventi analizzati nello studio e non già elencati nella tabella. Se più di uno, inserire righe, in modo che in ciascuna riga siano riportati i dati di ciascun "Altro tipo".

APPENDICE 3 – Lista degli studi economici esclusi ed inclusi

ESCLUSI

Report di origine

Chambers, D.; Epstein, D.; Walker, S.; Fayter, D.; Paton, F.; Wright, K.; Michaels, J.; Thomas, S.; Sculpher, M., and Woolacott, N. Endovascular stents for abdominal aortic aneurysms: a systematic review and economic model. 2009 Oct.

Inclusi nella revisione sistematica del report di origine

Epstein, D. M.; Sculpher, M. J.; Manca, A.; Michaels, J.; Thompson, S. G.; Brown, L. C.; Powell, J. T.; Buxton, M. J., and Greenhalgh, R. M. Modelling the long-term cost-effectiveness of endovascular or open repair for abdominal aortic aneurysm. 2008 Feb.

Prinssen, M.; Buskens, E.; de Jong, S. E.; Buth, J.; Mackaay, A. J.; Sambeek, M. R., and Blankensteijn, J. D. Cost-effectiveness of conventional and endovascular repair of abdominal aortic aneurysms: Results of a randomized trial. *J. Vasc. Surg.* 2007; 46(5):883-890.e1; ISSN: 0741-5214.

No comparatore o intervento

Chandra, V.; Greenberg, J. I.; Al-Khatib, W. K.; Harris, E. J.; Dalman, R. L., and Lee, J. T. Cost impact of extension cuff utilization during endovascular aneurysm repair. 2012 Jan.

Kapma M R; Groen H; Oranen B I; Hilst C S; Tielliu I F; Zeebregts C J; Prins T R; Dungen J J, and Verhoeven E L. Emergency abdominal aortic aneurysm repair with a preferential endovascular strategy: mortality and cost-effectiveness analysis (Provisional abstract). *Journal of Endovascular Therapy.*

No disegno di studio

Revisione

Ballard, D. J.; Filardo, G.; Graca, B. D., and Powell, J. T. Clinical practice change requires more than comparative effectiveness evidence: Abdominal aortic aneurysm management in the USA. *J. Comp. Eff. Res.* 2012; 1(1):31-44; ISSN: 2042-6305. 2042-6313.

Bush, R. L.; Mureebe, L.; Bohannon, W. T., and Rutherford, R. B. The Impact of Recent European Trials on Abdominal Aortic Aneurysm Repair: Is a Paradigm Shift Warranted? *J. Surg. Res.* 2008; 148(2):264-271; ISSN: 0022-4804. 1095-8673.

Jonk, Y. C.; Kane, R. L.; Lederle, F. A.; MacDonald, R.; Cutting, A. H., and Wilt, T. J. Cost-effectiveness of abdominal aortic aneurysm repair: A systematic review. *Int. J. Technol. Assess. Health Care.* 2007; 23(2):205-215; ISSN: 0266-4623. 1471-6348.

Mani, K.; Lundkvist, J.; Holmberg, L., and Wanhainen, A. Challenges in analysis and interpretation of cost data in vascular surgery. *J. Vasc. Surg.* 2010; 51(1):148-154; ISSN: 0741-5214.

Rutherford, R. B. Open Versus Endovascular Stent Graft Repair for Abdominal Aortic Aneurysms: An Historical View. *Semin. Vasc. Surg.* 2012; 25(1):39-48; ISSN: 0895-7967. 1558-4518.

Commento

Sternbergh, C. Prinssen, Buskens, de Jong, et al. cost-effectiveness of conventional and endovascular repair of abdominal aortic aneurysms: Results of a clinical trial. *J Vasc Surg.* 2007;46:883-890. *Perspect. Vasc. Surg. Endovasc. Ther.* 2008; 20(4):384-385.

No analisi economica

Boyle, E.; Aziz, A.; O'Callaghan, A.; Walsh, S.; Burke, P.; Grace, P., and Kavanagh, E. Endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm-a single centre experience. *Ir. J. Med. Sci.* 2011; 180S92-S93.

Burruss, M.; Durham, C.; Capps, T.; Bogey, W.; Powell, C. S., and Stoner, M. Patient socioeconomic status is associated with aortic aneurysm repair modality and procedural costs. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 59(13):E2106.

Conrad, M. F.; Haurani, M. J.; Ergul, E. A.; Patel, V. I.; Kwolek, C. J., and Cambria, R. P. Contemporary management of ruptured abdominal aortic aneurysms in the medicare population. *J. Vasc. Surg.* 2010; 52(3):812.

Durham, C. A.; Ehlert, B. A.; McNally, M. M.; Mays, A. C.; Gronet, E. M.; Powell, C. S.; Bogey, W. M.; Parker, F. M., and Stoner, M. C. Socioeconomic status correlates with treatment modality and cost for patients undergoing repair of abdominal aortic aneurysm. *J. Vasc. Surg.* 2011; 53(6):35S.

Feezor, R. J.; Huber, T. S.; Berceli, S. A.; Nelson, P. R.; Seeger, J. M., and Lee, W. A. Impact of endograft design and product line on the device cost of endovascular aneurysm repair. *J. Vasc. Surg.* 2008; 47(3):499-503.

Giles, K. A.; Hamdan, A. D.; Pomposelli, F. B.; Wyers, M. C.; Dahlberg, S. E., and Schermerhorn, M. L. Population-based outcomes following endovascular and open repair of ruptured abdominal aortic aneurysms. *J. Endovasc. Ther.* 2009; 16(5):554-564.

IMPROVE Trial; Powell, J. T.; Thompson, S. G.; Thompson, M. M.; Grieve, R.; Nicholson, A. A.; Ashleigh, R.; Hassan, T.; Moore, F.; Walker, A.; Braithwaite, B. D.; Hinchliffe, R. J.; Greenhalgh, R. M.; Cheshire, N. J.; Howell, S. J., and Soong, C. V. The Immediate Management of the Patient with Rupture: Open Versus Endovascular repair (IMPROVE) aneurysm trial--ISRCTN 48334791 IMPROVE trialists. 2009 Nov-2009 Dec 31.

Jetty, P.; Hebert, P., and van Walraven, C. Long-term outcomes and resource utilization of endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysms in Ontario. *J. Vasc. Surg.* 2010; 51(3):577-583.e3.

Karmy-Jones, R.; Bloch, R., and Nicholls, S. A comparison of endovascular repair versus open repair of abdominal aortic aneurysms in a community Setting. *Innov. Technol. Tech. Cardiothorac. Vasc. Surg.* 2009; 4(5):261-264.

Lange, C.; Aasland, J. K.; Odegard, A., and Myhre, H. O. The durability of EVAR - What are the evidence and implications on follow-up? *Scand. J. Surg.* 2008; 97(2):205-212.

Mohan, P. P. and Hamblin, M. Comparison of the outcomes of endovascular and open repairs of ruptured abdominal aortic aneurysm in the United States from 2001 to 2009. *J. Vasc. Intervent. Radiol.* 2012; 23(3):S74.

Paraskevas, K. I. Regarding "Cost-effectiveness analysis of elective endovascular repair compared with open surgical repair of abdominal aortic aneurysms for patients at a high surgical risk: a 1-year patient-level analysis conducted in Ontario, Canada". 2009 Jan.

Notes: COMMENTS: Comment on: *J Vasc Surg.* 2008 Oct;48(4):779-87; PMID.

Paraskevas, K. I.; Bessias, N.; Giannoukas, A. D., and Mikhailidis, D. P. Endovascular abdominal aortic aneurysm repair (EVAR) procedures: Counterbalancing the benefits with the costs. *Vasc. Endovasc. Surg.* 2010; 44(4):319-320.

Park, B. D.; Azefor, N. M.; Huang, C.-C.; Akbari, C.; Beavers, F. P.; Deaton, D.; MacSata, R. S.; O'Donnell, S.; Shin, S., and Ricotta, J. J. EVAR in the elderly: Trends and outcomes from the nationwide inpatient sample. *J. Vasc. Surg.* 2012; 55(6):325.

United Kingdom EVAR Trial Investigators; Greenhalgh, R. M.; Brown, L. C.; Powell, J. T.; Thompson, S. G.; Epstein, D., and Sculpher, M. J. Endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm. 2010 May 20.

Analisi dei costi

Azefor, N.; Park, B. D.; Huang, C.-C.; Akbari, C.; Beavers, F.; Deaton, D.; MacSata, R.; O'Donnell, S.; Shin, S., and Ricotta, J. Endovascular aneurysm repair in the elderly: Trends and outcomes from the national inpatient sample. *J. Vasc. Surg.* 2012; 56(3):884-885.

Fotis, T.; Tsoumakidou, G.; Katostaros, T.; Kalokairinou, A.; Konstantinou, E.; Kiki, V., and Perdikides, T. Cost and effectiveness comparison of endovascular aneurysm repair versus open surgical repair of abdominal aortic aneurysm: a single-center experience. 2008 Mar.

Gnus, J. J.; Witkiewicz, W.; Pfanhauser, M. W.; Hauzer, W., and Piegza, W. M. The evaluation of costs of treating abdominal aortic aneurysm. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2007; 16(6):761-768.

Greenhalgh, R. M.; Allison, D. J.; Bell, P. R. F.; Buxton, M. J.; Harris, P. L.; Hopkinson, B. R.; Powell, J. T.; Russell, I. T.; Thompson, S. G.; Brown, L. C.; Epstein, D.; Sculpher, M. J.; Beard, J. D.; Rose, J. D. G.; Lilford, R. J.; Whitaker, S. C.; Poole-Wilson, P. A.; Ruckley, C. V.; Campbell, W. B.; Dean, M. R. E.; Ruttley, M. S. T.; Coles, E. C.; Halliday, A.; Gibbs, S., and Dorricott, H. D. Endovascular repair of aortic aneurysm in patients physically ineligible for open repair. *New Engl. J. Med.* 2010; 362(20):1872-1880.

Greenhalgh, R. M.; Brown, L. C.; Powell, J. T.; Thompson, S. G., and Epstein, D. Long-term results of endovascular aneurysm repair (EVAR) in patients considered unfit for open repair: Results of the UK EVAR Trial 2. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 56(13):B92.

Greenhalgh, R. M.; Brown, L. C.; Powell, J. T.; Thompson, S. G.; Epstein, D., and Sculpher, M. J. Long-term results of endovascular aneurysm repair (EVAR) versus open repair in patients with large abdominal aortic aneurysm: Results of the UK EVAR trial 1. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 56(13):B92.

Hynes N and Sultan S. A prospective clinical, economic, and quality-of-life analysis comparing endovascular aneurysm repair (EVAR), open repair, and best medical treatment in high-risk patients with abdominal aortic aneurysms suitable for EVAR: the Irish patient trial (Provisional abstract). *Journal of Endovascular Therapy.*

Mani, K.; Bjorck, M.; Lundkvist, J., and Wanhainen, A. Similar cost for elective open and endovascular AAA repair in a population-based setting. *J. Endovasc. Ther.* 2008; 15(1):1-11.

Min, S. I.; Min, S. K.; Ahn, S.; Kim, S. M.; Park, D.; Park, T.; Chung, J. W.; Park, J. H.; Ha, J.; Kim, S. J., and Jung, I. M. Comparison of costs of endovascular repair versus open surgical repair for abdominal aortic aneurysm in Korea. 2012 Apr.

Morimae, H.; Maekawa, T.; Tamai, H.; Takahashi, N.; Ihara, T.; Hori, A.; Narita, H.; Banno, H.; Kobayashi, M.; Yamamoto, K., and Komori, K. Cost disparity between open repair and endovascular aneurysm repair for abdominal aortic aneurysm: a single-institute experience in Japan. 2012 Jan.

Vogel, T. R.; Dombrovskiy, V. Y.; Haser, P. B., and Graham, A. M. Has the implementation of EVAR for ruptured AAA improved outcomes? *Vasc. Endovasc. Surg.* 2009; 43(3):252-257.

No lingua

Cairols-Castellote, M. A.; Salmeron-Febres, L. M.; Fernandez-Samos, R.; Iborra-Ortega, E.; Vaquero-Puerta, C.; Marco-Luque, M.; Doblas-Dominguez, M.; Riera De Cubas, L.; Reparaz-Asensio, L. M.; Fernandez-Valenzuela, V.; Crespo, C., and Rodriguez, J. M. Analysis of the cost-effectiveness of using stents to treat abdominal aortic aneurysms in Spain: Analisis coste-efectividad del tratamiento del aneurisma de aorta abdominal mediante protesis endovascular en Espana. *Angiologia.* 2009; 61(2):51-61.

Gnus, J.; Witkiewicz, W.; Hauzer, W., and Pfanhauser, M. [The evaluation of costs of the abdominal aortic aneurysm endovascular treatment]. 2008 May.

Pubblicazione ridondante

Lederle, F. A. and Stroupe, K. T. Cost-effectiveness at two years in the VA open versus endovascular repair trial. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2012; 44(6):543-548.

Tarride, J.-E.; Blackhouse, G.; De Rose, G.; Novick, T.; Bowen, J. M.; Hopkins, R.; O'Reilly, D., and Goeree, R. Cost-effectiveness analysis of elective endovascular repair compared with open surgical repair of abdominal aortic aneurysms for patients at a high surgical risk: A 1-year patient-level analysis conducted in Ontario, Canada. *J. Vasc. Surg.* 2008; 48(4):779-787.

Poster richiesto full text ma non ottenuto

Dorairaj, J.; Martin, Z.; Moores, S.; Fitzgerald, B.; Haider, S. N.; Colgan, M. P.; O'Neill, S.; Moore, D.

J., and Madhavan, P. An Irish perspective on comparison of hospital costs of endovascular versus open abdominal aortic aneurysm repair. *Ir. J. Med. Sci.* 2011; 180S98-S99.

Lederle, F. Repair of nonruptured abdominal aortic aneurysm: A systematic review of randomized trials. *Vascular.* 2009; 17S71.

McNally, M. M.; Agle, S. C.; Hayes, S. A.; Kori, S. K.; Curry, W. F.; Jones, C. I.; Parker, F. M.; Bogey, W. M.; Powell, C. S., and Stoner, M. C. Endoluminal infrarenal aortic aneurysm repair: A costly endeavor for low risk patients. *J. Vasc. Surg.* 2009; 49(5):33S-34S.

Sultan, S. and Hynes, N. A prospective clinical and quality of life analysis of open repair (OR), endovascular repair (EVAR), and best medical treatment in high-risk patients: Cost-effectiveness during global recession. *Vascular.* 2009; 17S70-S71.

[Full text non trovato](#)

Apostolou, D.; Mangiacotti, B.; Scovazzi, P., and Novali, C. Aneurysms of the abdominal aorta: Results and considerations for their treatment using extraperitoneal and endovascular approach. *Ital. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2011; 18(3):167-173.

Baratto, F.; Mezzetto, L.; Mezzacasa, S.; Bontempi, F.; Mansueto, G., and Scuro, A. Comparison between cost-effectiveness of conventional and endovascular repair of abdominal aortic aneurysms: Eleven-year outcomes. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2009; 8S95-S96.

Chang, Q.; Wei, Y. Z.; Yu, C. T.; Sun, X. G., and Meng, Y. H. Comparison of treatment of simple abdominal aortic aneurysm by open surgery and endovascular stent. *Cardiology.* 2009; 1145.

Lammer, J. EVAR is now cost effective and should replace open surgery for all suitable patients: *Pro. Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2012; 35S48.

Lindholt, J. S. and Sorensen, J. [Hospital costs for abdominal aortic aneurysm surgery]. 2010 Aug 16. Notes: COMMENTS: Comment in: *Ugeskr Laeger.* 2010 Nov 8;172(45):3124.

Mohan, P. P.; Rozenfeld, M.; Hamblin, M.; Kane, R., and Calandra, J. Endovascular Abdominal Aortic Aneurysm Repair and its utilization in the emergency setting: Analysis of nationwide trends from 2001 to 2006. *J. Vasc. Intervent. Radiol.* 2011; 22(3):S3-S4.

Mohan, P. P.; Rozenfeld, M.; Kane, R. A.; Calandra, J. D., and Hamblin, M. H. Nationwide trends in abdominal aortic aneurysm repair and use of endovascular repair in the emergency setting. *J. Vasc. Intervent. Radiol.* 2012; 23(3):338-344.

Shiels, H.; Desmond, A. N.; Parimkayala, R., and Cahill, J. The impact of abdominal aortic aneurysm surgery on intensive care unit resources in an Irish tertiary centre. *Ir. J. Med. Sci.* 2012; 1-5.

Stroupe, K. T.; Lederle, F. A.; Matsumura, J. S.; Kyriakides, T. C.; Jonk, Y. C.; Ge, L., and Freischlag, J. A. Cost-effectiveness of open vs endovascular repair of abdominal aortic aneurysm: Results of a multicenter randomized trial. *J. Vasc. Surg.* 2012.

Tang, X. B.; Chen, Z.; Wang, S.; Wu, Z. M.; Kou, L.; Liu, H.; Li, Q., and Wu, Q. H. [Comparison of open and endovascular repair for abdominal aortic aneurysm]. 2009 May 1.

Taylor, P. R.; Mani, K., and Clough, R. E. EVAR is now cost effective and should replace open surgery for all suitable patients: Con. Cardiovasc. Intervent. Radiol. 2012; 35S48-S49.

Yue, W.-L.; Xin, S.-J.; Zhang, J.; Xiao, L.; Hu, H.-D.; Hu, X.-H.; Yang, D.-H.; Zhang, Z.-S.; Duan, Z.-Q., and Xu, K. The study of different operative style for abdominal aortic aneurysm during surrounding operation. Nat. Med. J. China. 2010; 90(19):1309-1312.

Inclusi

Blackhouse, G.; Hopkins, R.; Bowen, J. M.; De Rose, G.; Novick, T.; Tarride, J.-E.; O'Reilly, D.; Xie, F., and Goeree, R. A cost-effectiveness model comparing endovascular repair to open surgical repair of abdominal aortic aneurysms in Canada. Value Health. 2009; 12(2):245-252.

Brown, L. C.; Powell, J. T.; Thompson, S. G.; Epstein, D. M.; Sculpher, M. J., and Greenhalgh, R. M. The UK endovascular aneurysm repair (EVAR) trials: Randomised trials of EVAR versus standard therapy. Health Technol. Assess. 2012; 16(9):i, xii+1-218.

Hayes, P. D.; Sadat, U.; Walsh, S. R.; Noorani, A.; Tang, T. Y.; Bowden, D. J.; Gillard, J. H., and Boyle, J. R. Cost-effectiveness analysis of endovascular versus open surgical repair of acute abdominal aortic aneurysms based on worldwide experience. J. Endovasc. Ther. 2010; 17(2):174-182.

Stroupe, K. T.; Lederle, F. A.; Matsumura, J. S.; Kyriakides, T. C.; Jonk, Y. C.; Ge, L.; Freischlag, J. A., and Open Versus Endovascular Repair (OVER) Veterans Affairs Cooperative Study Group. Cost-effectiveness of open versus endovascular repair of abdominal aortic aneurysm in the OVER trial. 2012 Oct.

Tarride, J. E.; Blackhouse, G.; De Rose, G.; Bowen, J. M.; Nakhai-Pour, H. R.; O'Reilly, D.; Xie, F.; Novick, T.; Hopkins, R., and Goeree, R. Should endovascular repair be reimbursed for low risk abdominal aortic aneurysm patients? Evidence from ontario, Canada. 2011.

Young, K. C.; Awad, N. A.; Johansson, M.; Gillespie, D.; Singh, M. J., and Illig, K. A. Cost-effectiveness of abdominal aortic aneurysm repair based on aneurysm size. J. Vasc. Surg. 2010; 51(1):27-32.

APPENDICE 4 – Scheda estrazione degli studi economici

Sezione 1: Informazioni generali

| | | | | | |
|--|--|--------------------------|--|----------------------------------|--|
| Nome dell'estrattore: | | Data di estrazione: | | | |
| Autore/Anno/Paese: | | | | | |
| Titolo: | | | | | |
| Rivista: | | | | | |
| Fonte di finanziamento: | | | | | |
| <i>Caratteristiche dello studio</i> | | | | | |
| Obiettivo dello studio: | | | | | |
| Popolazione dello Studio: | | | | | |
| Intervento: | | | | | |
| Comparatore: | | | | | |
| <i>Tipologia di studio/analisi economica</i> | | <i>Prospettiva</i> | | <i>Tasso di sconto applicato</i> | |
| Analisi Costo-efficacia | | <input type="checkbox"/> | | | |
| Analisi Costo-utilità | | <input type="checkbox"/> | | SSN <input type="checkbox"/> | |

| | | | | |
|--|--------------------------|---------------------|--------------------------|----------------------------|
| Analisi Costo-beneficio | <input type="checkbox"/> | Sociale | <input type="checkbox"/> | <i>Orizzonte temporale</i> |
| Analisi Costo conseguenze | <input type="checkbox"/> | Ospedaliero | <input type="checkbox"/> | |
| Studio di Costo | <input type="checkbox"/> | Non dichiarato | <input type="checkbox"/> | |
| Altro (specificare) | <input type="checkbox"/> | Altro (specificare) | <input type="checkbox"/> | |
| Non riportato | <input type="checkbox"/> | | | |
| <i>Modello</i> | | | | |
| E' stato usato un Modello? | | | | |
| Si | <input type="checkbox"/> | | | |
| No | <input type="checkbox"/> | | | |
| Se si, dichiarare scopo e tipologia: | | | | |
| <i>Analisi Sensibilità (descrizione tipologia)</i> | | | | |

Sezione 2: Fonte dei Dati

| |
|--------------------------|
| Dati di Efficacia |
|--------------------------|

| <u>Disegno di studio</u> | | |
|---|---|--------------|
| <u>Parametri</u> | <u>Valore</u> | <u>Fonte</u> |
| <u>Risultati di efficacia</u> <i>(riportare in sintesi i risultati dello studio)</i> | | |
| Dati di utilizzazione di risorse e di costo | | |
| <u>Parametro</u> | <u>Costo</u> <i>(tipologia e valore)</i> | <u>Fonte</u> |
| | | |

Sezione 3: Risultati

| |
|---|
| Costo-efficacia |
| Descrivere il risultato dell'analisi come riportato nello studio |

| Misura | Valore |
|--------|--------|
| | |
| | |

Sezione 4: Commenti

Validità Interna

Descrivere i limiti metodologici

Validità Esterna

Descrivere i limiti/vantaggi della trasferibilità dei risultati

Conclusioni dell'estrattore

GLOSSARIO

(integralmente tradotto dal report di origine)

Analisi di Costo-efficacia: stima dei costi e dei benefici clinici delle opzioni terapeutiche le cui conseguenze sono misurate in unità naturali come gli anni di vita guadagnati (LYs).

Analisi di sensitività: metodo matematico che esamina l'incertezza associata ai parametri, stimati nell'analisi, per testarne la robustezza dei risultati. Nell'analisi di sensitività univariata ogni parametro è variato singolarmente; nell'analisi multivariata due o più parametri vengono variati simultaneamente; l'analisi identifica una soglia con valori critici al di sopra o al di sotto dei quali i risultati dello studio variano; l'analisi degli estremi è utilizzata per esaminare gli scenari più pessimistici o più ottimistici. Infine, l'analisi di sensitività probabilistica attribuisce distribuzioni di probabilità a variabili incerte incluse all'interno del modello.

Aneurisma aortico addominale sottorenale: indebolimento della parete dell'aorta può condurre ad una dilatazione del vaso, o aneurisma, nella parte sottorenale più bassa dell'aorta addominale.

Anni di vita aggiustati per la qualità (QALY): indice degli anni di vita guadagnati in cui la durata della sopravvivenza è pesata o aggiustata per la qualità della vita del paziente durante il periodo di sopravvivenza. I QALY hanno il vantaggio di considerare cambiamenti sia nella quantità (mortalità) che della qualità della vita (morbilità).

Comorbilità: la presenza di una o più malattie ulteriori rispetto alla patologia principale.

Complicanze ed eventi avversi: include gli esiti clinici associati all'aneurisma come la rottura e gli eventi specifici della riparazione endovascolare, la maggiore morbilità (ad es. eventi cardiaci) e il re-intervento includendo la conversione dalla riparazione endovascolare alla procedura chirurgica a cielo aperto e l'intervento secondario.

Endoleak: persistenza del flusso sanguigno all'esterno della protesi endovascolare ma all'interno della sacca dell'aneurisma o adiacente ai vasi in cui la protesi viene posizionata. Il tipo I è collegato alla protesi (anastomosi prossimale, distale, occlusiva). Il flusso sanguigno all'interno della sacca dell'aneurisma può verificarsi a causa di una adesione incompleta o inefficace alla fine della protesi. Questo tipo di endoleak di solito si verifica nel decorso del trattamento iniziale, ma può anche avvenire in momenti successivi. Il Tipo II è retrogrado o collaterale (mesenterico, lombare, accessorio renale). Il sangue fluisce all'interno della sacca dell'aneurisma a causa del flusso sanguigno opposto che proviene dai vasi collaterali. In alcune circostanze, quando ci sono due o più vasi, lo sviluppo del flusso sanguigno interno od esterno crea un flusso sanguigno attivo all'interno del canale che si è creato nella sacca dell'aneurisma. Il Tipo III riguarda il midgraft (rottura strutturale, dislocazione della protesi, disintegrazione della protesi). Il flusso sanguigno all'interno della sacca dell'aneurisma può verificarsi a causa di una sigillatura inadeguata o inefficace degli innesti della protesi o da rottura strutturale della protesi. Ancora, questo tipo di endoleak si verifica solitamente dopo il trattamento a

causa di problemi tecnici o successivamente per rottura del dispositivo. Il Tipo IV è dovuto alla porosità del materiale della protesi causando il passaggio del sangue nella protesi e nella sacca dell'aneurisma.

Meta-analisi: metodo che combina gli effetti del trattamento misurati nei diversi studi per produrre una sintesi generale.

Migrazione dell'endoprotesi: la migrazione può riguardare la fase successiva all'impianto dove si verificano alcuni movimenti o spostamenti della protesi in relazione all'aorta nativa e alle arterie renali. Il rischio di migrazione cresce nel tempo e genera la mancanza di fissaggio della protesi. Per massimizzare il fissaggio della lunghezza iliaca, la protesi è fissata all'origine delle arterie ipogastriche. La migrazione della protesi non dovrebbe richiedere ulteriori trattamenti e può essere monitorata o può generare la rottura dell'aneurisma o dell'endoleak, richiedendo un secondo intervento.

Mortalità associata all'aneurisma: cause di morte associate ad aneurisma, come la rottura. Include la mortalità operatoria e può includere, anche se non sempre, la mortalità post-intervento chirurgico.

Odds ratio: un modo per comparare se l'odds, o probabilità, di un determinato evento è lo stesso per entrambi i gruppi: l'odds si riferisce al rapporto tra il numero di popolazione interessato da un evento e il numero di popolazione senza evento.

Peri-operatorio: generalmente si riferisce a tre fasi della chirurgia – pre-intervento, intra-operatorio, e post-operatorio – e include, ad esempio, il ricovero, l'anestesia, l'intervento chirurgico e la guarigione.

Qualità della vita (HRQoL): un concetto che incorpora tutti i fattori che potrebbero impattare sulla vita dell'individuo, includendo fattori come l'assenza di malattia o infermità, e fattori che potrebbero riguardare l'aspetto del benessere psichico, mentale o sociale.

Re-intervento: vedi *Complicanze ed effetti avversi*

Riparazione endovascolare: una tecnica che consiste nel posizionare una protesi nel sito dell'aneurisma. La protesi è inserita attraverso una piccola incisione nell'arteria femorale dell'inguine, attraverso l'uso di un catetere, di un filo guida che conduce al sito dell'aneurisma e piazzato nella posizione attraverso la guida radiografica.

Short Form-36 (SF-36): Il SF-36 è un piccolo format utilizzato per le indagini multiscopo. Produce un profilo di 8 gradazioni di salute funzionale e punteggi di benessere così come misure di sintesi psicometriche sia psichiche che mentali e un indice di utilità basato sulle preferenze. E' una misura generica opposta ad un'altra che mira ad uno specifico gruppo di età, malattia o trattamento.