



Valutazione dell'utilizzo
di Floseal[®], una matrice
emostatica di gelatina
di origine bovina e trombina
di origine umana,
in chirurgia cardiaca e spinale





Valutazione dell'utilizzo
di Floseal[®], una matrice
emostatica di gelatina
di origine bovina
e trombina di origine umana,
in chirurgia cardiaca e spinale

Sommario

PREFAZIONE	7
EXECUTIVE SUMMARY	9
INTRODUZIONE	15
Problema clinico	15
Agenti emostatici	15
Ambiti di utilizzo	16
OBIETTIVO DELLA VALUTAZIONE	18
METODI	18
Metodi della revisione della letteratura	18
PICO Model	18
Fonti e Metodi di ricerca per l'individuazione degli studi	18
Ricerca sui dati di sicurezza	22
Metodi per le valutazioni economiche ad hoc	22
Chirurgia cardiaca	22
Chirurgia spinale	22
Revisione della valutazione	23
RISULTATI	24
Diagramma di flusso dei risultati della ricerca in letteratura	24
Descrizione delle evidenze disponibili	25
Informazioni sulla sicurezza	27
Introduzione alle evidenze disponibili	27
Efficacia	29
Sicurezza	32
Aspetti organizzativi	33



Aspetti economici	34
Introduzione alle evidenze disponibili	34
Efficacia	38
Sicurezza	38
Aspetti organizzativi	39
Aspetti economici	39
Chirurgia cardiaca	40
Chirurgia spinale	40
DISCUSSIONE	43
Revisione di letteratura	43
Valutazioni economiche ad hoc	44
Criticità ed opportunità	45
CONCLUSIONI	46
BIBLIOGRAFIA	46
APPENDICI	48
Appendice 1. Studi selezionati: Chirurgia cardiaca	48
Appendice 2. Studi selezionati: Chirurgia spinale	55
Appendice 3. Analisi di costo-conseguenza a livello ospedaliero dell'utilizzo di Floseal®	59
Appendice 3.1 Analisi di costo conseguenza in chirurgia cardiaca	59
Appendice 3.2 Analisi di costo conseguenza in chirurgia spinale	68
Appendice 4. Revisione esterna del report di HTA	79

Centro promotore:

ALTEMS – Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

In collaborazione con:

Unità Tecnologie Sanitarie - Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS

Responsabile scientifico:

Prof. Americo Cicchetti

ALTEMS – Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari
Università Cattolica del Sacro

Ringraziamenti:

Si ringrazia il Dott. Marco Marchetti che ha fornito spunti nella fase di definizione della metodologia da applicare al lavoro qui svolto

Disclosure

Questo lavoro è stato reso possibile da un grant incondizionato di Baxter. La pubblicazione dei risultati non è stata condizionata dall'approvazione degli sponsor. Pertanto, i risultati riportati rappresentano il punto di vista degli autori e non necessariamente quello degli sponsor

Questo documento deve essere citato come:

Urbina I., Di Bidino R., Oradei M., Cicchetti A. - *Valutazione dell'utilizzo di Floseal®[®], una matrice emostatica di gelatina di origine bovina e trombina di origine umana, in chirurgia cardiaca e spinale.* ALTEMS 2018



PREFAZIONE

L'Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari (ALTEMS) ha realizzato un report di Health Technology Assessment (HTA) per valutare l'impatto dell'uso di Floseal® nella pratica clinica nell'ambito del Servizio sanitario nazionale.

Le informazioni contenute nel rapporto di HTA prodotto si affiancano al giudizio clinico per la cura di un paziente o ad altro giudizio professionale in ogni processo decisionale.

La produzione di un rapporto di HTA, in generale, produce una reale efficacia ed impatto nel migliorare la qualità e l'appropriatezza d'uso nella tecnologia sanitaria laddove sia in grado di contribuire ad informare decisioni di politica sanitaria, quelle di natura manageriale nonché le decisioni inerenti la pratica clinica.

La letteratura specialistica evidenzia che l'impatto di un HTA sul sistema sanitario è funzione di diversi aspetti:

- la qualità del documento prodotto e la percezione della sua robustezza sotto il profilo tecnico da parte del target a cui esso si rivolge;
- la novità delle evidenze prodotte con il report in relazione a quelle fino a quel momento disponibili;
- l'adozione di canali di comunicazione in grado di raggiungere i decision maker;
- la predisposizione dei diversi decision makers all'utilizzo dell'evidenza scientifica come driver fondamentale della loro decisione.



EXECUTIVE SUMMARY

Introduzione

L'emorragia perioperatoria è uno dei fattori che contribuisce maggiormente alla morbilità e mortalità operatoria e post-operatoria. L'emostasi, ossia l'arresto dell'emorragia, si può ottenere come normale risposta fisiologica ad una lesione tissutale che coinvolga anche l'apparato vascolare o tramite l'intervento medico o chirurgico sia topico che sistemico. Una varietà di agenti possono essere utilizzati localmente, in aggiunta alle procedure standard, per l'ottenimento dell'emostasi in modo rapido.

Problema clinico e descrizione della tecnologia e delle alternative disponibili

Ottenere l'emostasi è un obiettivo fondamentale in chirurgia. Le emorragie perioperatorie incidono sugli esiti clinici, hanno ripercussioni a livello organizzativo (ad esempio sulla durata degli interventi chirurgici, sulla necessità di reinterventi e sulla durata della degenza), nonché incidono sui costi diretti e indiretti.

Al fine di ridurre il rischio di emorragie perioperatorie, e di contenerne la severità, mercato diversi agenti emostatici. Floseal® è una matrice di gelatina di origine bovina, trombina di derivazione umana, che trova possibile impiego in questo ambito.

Obiettivo della valutazione di HTA

L'obiettivo del lavoro è quello di valutare l'utilizzo di Floseal® in chirurgia cardiotoracica e spinale in un'ottica di HTA ponendo particolare attenzione alle dimensioni dell'efficacia, sicurezza e degli aspetti economici ed organizzativi.

La valutazione adotta un approccio comparativo verso le alternative attualmente disponibili nella pratica clinica.

Metodi

La valutazione di HTA si basa su una revisione sistematica di letteratura, la quale ha l'obiettivo di aggiornare il lavoro pubblicato da Echave 2013 limitatamente alla chirurgia cardiaca e spinale. Inoltre, sono state condotte analisi di impatto dell'introduzione di Floseal® in contesti ospedalieri italiani.

Risultati

Sono stati selezionati ed analizzati i risultati di 8 studi, di cui 4 relativi all'utilizzo di Floseal® in chirurgia cardiaca e 4 in interventi di chirurgia spinale.

Chirurgia cardiaca	
Riferimento biografico	Tipologia di studio
[10] Nasso et al, 2009	RCT
[8] Krishnan et al, 2009	Analisi di database amministrativi
[14] Tackett, Calcaterra, et al. 2014	Analisi di database amministrativi
[15] Tackett, Sugarman, et al, 2014	Analisi economica
Chirurgia spinale	
[7] Helenius et al, 2015	RCT (Abstract)
[9] Landi et al, 2015	NRCT
[11] Price et al, 2015	Studio di coorte retrospettivo
[2] David et al, 2015	Analisi di database amministrativi + analisi economica

Discussione

Le evidenze disponibili per Floseal® non risultano omogenee in termini di:

- **qualità** dell'evidenza e **disegno dello studio**. Gli studi pubblicati sono sia studi clinici (interventistici o osservazionali) sia analisi di database amministrativi (o studi di *real world data*) che studi economici. Solamente tre *randomized controlled trial* (RCT) coinvolgono la matrice di gelatina di origine bovina e trombina di origine umana Floseal®. Inoltre, gli studi hanno adottato criteri d'inclusione ed esclusione diversi tra loro. Infine, la dimensione dei campioni di pazienti analizzati varia da studio a studio. Rispetto ai RCT, le analisi dei data-



base amministrativi hanno permesso di condurre stime relative a campioni di pazienti reali di maggiori dimensioni;

- **definizione dell'intervento chirurgico** in cui Floseal® viene impiegato. Oltre 20 tipologie d'intervento chirurgico sono state considerate negli studi analizzati;
- **interventi.** La matrice di gelatina di origine bovina e trombina di origine umana Floseal® (Baxter) viene utilizzata singolarmente o in combinazione (con procedure standard per l'emostasi e con altri agenti emostatici);
- **comparatori.** L'agente emostatico oggetto di studio viene confrontato con le procedure standard per l'emostasi e con altri emostatici topici (Surgiflo® con e senza trombina, Surgicel® con e senza trombina, Gelfoam® con e senza trombina);
- **end-point** e loro definizione. Gli *endpoint* considerati negli studi si riferiscono sia agli aspetti di sicurezza (complicanze, mortalità) sia all'efficacia in termini di controllo dell'emostasi (successo dell'emostasi, tempi e ricorso a reintervento e/o trasfusioni). Tra gli *endpoint* considerati vi sono anche quelli organizzativi, come la durata dell'intervento e/o della degenza. Ogni studio tende poi a dare una propria definizione per ciascun *endpoint* considerato. Col termine complicanze vengono considerati eventi come ictus, shock, sepsi, infarto miocardico, encefalopatia, sepsi, infezioni post-operatorie, insufficienza respiratoria, insufficienza cardiaca, ed anche disidratazione, emorragia, anemia, trombocitopenia, eventi embolici, ematomi, sieroma, complicazioni urinarie;
- **contesto di riferimento.** Due studi hanno arruolato o analizzato i dati di pazienti trattati in Italia. Si tratta di un RCT (Nasso 2009) relativo a interventi di chirurgia cardiotoracica e di uno studio prospettico interventistico non randomizzato (Landi 2016), che ha arruolato pazienti italiani sottoposti a chirurgia spinale;
- **modalità di presentazione dei risultati.** Il dettaglio fornito dei risultati varia da studio a studio.

La prossima tabella confronta per ciascun ambito (chirurgia cardiaca e chirurgia toracica) le evidenze che emergono dagli 8 studi selezionati. Per ognuno degli *endpoint* è possibile capire quale studio lo ha valutato e se lo studio è stato di evidenziare o meno una differenza statisticamente significativa tra Floseal® e l'intervento di confronto.

Per stimare l'impatto economico dell'utilizzo di Floseal® nella pratica clinica italiana, sono stati elaborati due modelli di simulazioni che sono giusti, sia per la chirurgia cardiaca che quella spinale, a stimare un potenziale risparmio per una struttura ospedaliera ipotetica. E' stata indagata anche la sensibilità della stima ai parametri che popolano il modello. Per la chirurgia spinale, l'entità del risparmio o costo incrementale è legata al prezzo dei prodotti emostatici a disposizione.

	Chirurgia cardiotoracica					Chirurgia Spinale					
Tipologia di studio											
Riferimento bibliografico	[10]	[8]	[14]			[15]	[7]	[9]	[11]		[2]
End point dello studio			A	B	C			A	B		
Mortalità											
Complicanze maggiori	s										
Complicanze minori	s										
Complicanze											
Successo dell'emostasi											
Tempo per l'emostasi											
Volume di sangue perso											
Reintervento per sanguinamento	s										
Trasfusioni											
Durata della degenza		!									
Degenza in terapia intensiva											
Durata della procedura											
Quantità di emostatico utilizzata											
Costo emostatico											
Costo-risparmio											

s Floseal® presenta risultati positivi in un sottogruppo analizzato.
! Surgicel® + trombina presenta risultati positivi in termini di tasso relativo di pazienti che raddoppiano la degenza attesa

Leggenda

Per Tipologia di Studio e Riferimenti bibliografici vedere la Tabella 4.
Per interpretare le caselle, nel confronto Floseal® vs. comparatore:

Risultato significativamente migliore del comparatore	Risultato significamente peggiore del comparatore	Differenza non significativa	Endpoint non analizzato
---	---	------------------------------	-------------------------



Discussione

La presente valutazione di HTA permette di aggiornare al 2016 il lavoro di Echave 2013 limitatamente alla chirurgia cardiotoracica e spinale.

L'eterogeneità degli studi, ampiamente discussa, richiede cautela nel trarre conclusioni in merito all'entità dei benefici clinici, organizzativi ed economici associati all'utilizzo di Floseal®. A seguito delle incertezze che ne derivano, si è optato, in sede di analisi economica, per modelli di simulazione per i quali si è valutata anche la sensibilità dei risultati ai parametri che li compongono.

Le analisi economiche presentate hanno il pregio di adattare al contesto italiano ed ospedaliero analoghi modelli elaborati per altri contesti operativi. Sforzi significativi sono stati effettuati per utilizzare, in sede di valutazione italiana, valori dei parametri attinti da affidabili fonti nazionali/locali.

Inoltre, dalle discussioni con il clinico esperto di riferimento per la chirurgia spinale, emerge come i dati di evidenza scientifica prodotti ad oggi in questo ambito clinico relativamente all'utilizzo di Floseal® andrebbero aggiornati per tenere in considerazione l'evoluzione delle tecniche chirurgiche e dei diversi associati livelli di rischio di emorragie perioperatorie.

Conclusione

La valutazione dell'utilizzo di Floseal® in chirurgia cardiaca e spinale permette di confermare gli attesi benefici clinici legati all'utilizzo della matrice emostatica di gelatina di origine bovina e trombina di origine umana, nonché di identificare le possibili ripercussioni positive a livello organizzativo ed economico. La robustezza delle analisi presentate risente dell'eterogeneità degli studi finora condotti, ampiamente indagata nel documento.



INTRODUZIONE

L'emorragia perioperatoria è uno dei fattori che contribuisce maggiormente alla morbilità e mortalità operatoria e post-operatoria. L'emostasi, ossia l'arresto dell'emorragia, si può ottenere come normale risposta fisiologica ad una lesione tissutale che coinvolga anche l'apparato vascolare o tramite l'intervento medico o chirurgico sia topico che sistemico. Una varietà di agenti possono essere utilizzati localmente, in aggiunta alle procedure standard, per l'ottenimento dell'emostasi in modo rapido.

PROBLEMA CLINICO E DESCRIZIONE DELLA TECNOLOGIA E DELLE ALTERNATIVE DISPONIBILI

Problema clinico

Ottenere l'emostasi è un obiettivo fondamentale in chirurgia. Le emorragie perioperatorie incidono sugli esiti clinici ed anche sui costi diretti e indiretti. Si rende necessario considerare tutte le loro ricadute in termini, ad esempio, di ricorso a trasfusioni, tempi dell'intervento chirurgico, prolungamento del tempo di degenza nel reparto di chirurgia o in terapia intensiva e ,più in generale, in termini di risorse materiali e umane legate all'assistenza ai pazienti ed eventuali reinterventi che si possono rendere necessari a seguito dell'emorragia (Boucher 2009).

Agenti emostatici

Gli agenti emostatici possono essere suddivisi in base alla natura del materiale (derivati animali, umani, vegetali e sintetici), al meccanismo d'azione e alla classe di appartenenza.

Gli agenti emostatici si distinguono in emostatici topici, sigillanti e adesivi. Si

tratta di dispositivi medici.

Gli **emostatici topici** sono materiali che arrestano il sanguinamento inducendo la coagulazione del sangue, e quindi, richiedono che esso sia presente per svolgere la loro funzione.

I **sigillanti** sono agenti capaci d'impedire la fuoriuscita di fluidi che non vanno incontro a coagulazione come il liquido cerebrospinale del sistema nervoso centrale, ma possono anche essere in grado di impedire la fuoriuscita di sangue dai vasi sanguigni.

Gli emostatici **adesivi** sono sostanze in grado di fissare insieme vari tessuti, compresa una varietà di superfici come la pelle, il muscolo o i vasi sanguigni (Spotnitz 2010).

Gli agenti emostatici utilizzati in chirurgia cardiaca e spinale sono presentati in modo sintetico nella Tabella 1. I prodotti elencati sono provvisti del marchio CE di autorizzazione per l'immissione in commercio nei paesi dell'Unione Europea.

Floseal®

FloSeal® è una matrice gelatinosa di collagene con trombina ad elevata concentrazione (5000U.I.), derivata dal bovino. La sua azione emostatica dipende sia dall'effetto della gelatina di collagene, sia dall'effetto della trombina. Il collagene agisce con un effetto tampone. Infatti, i granuli a contatto col sangue creano una barriera meccanica che determina un rallentamento del sanguinamento. Mentre, l'esposizione del fibrinogeno endogeno ad un'elevata concentrazione di trombina favorisce la rapida formazione del coagulo di fibrina. In tal modo, garantisce l'emostasi.

FloSeal® si adatta alla forma della fonte emorragica. Inoltre, il riassorbimento di questo prodotto assolutamente biocompatibile avviene nel giro di 6-8 settimane.

Ambiti di utilizzo

Il report di HTA si limita a considerare l'utilizzo di Floseal® in chirurgia cardiaca e spinale.

Il contesto di riferimento è quello italiano e la prospettiva adottata è quella del provider (ospedale).



Tabella 1. Descrizione degli agenti emostatici utilizzati in chirurgia cardiotoracica e spinale [2,3]

Prodotto	F	DM	Tipo di agente			Descrizione
			ET	S	A	
BioGlue® (CryoLife)		x		x	x	Soluzione collosa di albumina di siero bovino e glutaraldeide
Coseal, sigillante chirurgico (Baxter Healthcare)		x		x		Idrogel sintetico di due polietilenglicoli
Floseal®, matrice emostatica (Baxter Healthcare)		x	x			Matrice di gelatina di origine bovina e trombina di origine umana
Gelfoam® (Pfizer)		x	x			Spugna assorbibile di gelatina di origine suina
Glubran 2™ (MediVogue)		x		x		Base cianoacrilica + monomero sintetizzato
Hemaseel APR™		x		x		Collagene composto da trombina, fibrinogeno e aprotinina
Hemopatch (Baxter Healthcare)		x			x	Collagene derivato da derma bovino rivestito da NHS-PEG
Spongostan™ (Ethicon)		x	x			Spugna assorbibile di gelatina suina
Surgicel® (Ethicon)		x	x			Cellulosa rigenerata ossidata
Surgiflo® (Ethicon)		x	x			Gelatina suina riassorbibile +/- trombina
Tabotamp® (Ethicon)		x	x			Cellulosa di origine vegetale
Tachosil® (Baxter Healthcare)	x			x		Spugna con fibrinogeno umano e trombina umana
Tisseel® (Baxter Healthcare)	x		x	x		Soluzione di proteine umane (fibrinogeno, aprotinina, fattore XIII) + soluzione di trombina e cloruro di calcio
Tissucol (Baxter Healthcare)	x			x	x	Soluzione di proteine plasmatiche umane coagulabili (fibrinogeno, fibronectina plasmatica, fattore XIII, plasminogeno, aprotinina) + soluzione di trombina e cloruro di calcio

F: farmaco; DM: dispositivo medico; ET: emostatico topico; S: sigillante; A: adesivo.

OBBIETTIVO DELLA VALUTAZIONE

La valutazione di HTA ha l'obiettivo di valutare l'utilizzo di Floseal® in chirurgia cardiaca e spinale in termini di efficacia, sicurezza, ed impatto organizzativo ed economico, comparandolo con le alternative disponibili.

Per raggiungere tale obiettivo si:

- aggiorna la revisione di letteratura condotta da Echave 2013 L'aggiornamento è stato limitato alla chirurgia cardiotoracica e spinale;
- conducono analisi economiche per simulare l'impatto dell'introduzione di Floseal® in contesti ospedalieri italiani.

METODI

Metodi della revisione della letteratura

L'aggiornamento della revisione di letteratura condotta da Echave 2013 ha rappresentato il punto di partenza della valutazione di HTA. La stringa di ricerca è stata aggiornata in termini di ambiti di utilizzo clinico, periodo temporale coperto e di lingua delle pubblicazioni ricercate. Nonché, è stata alla base delle analisi economiche di impatto.

PICO Model

La domanda di ricerca è stata posta usando il metodo PICO; questo modello include la popolazione di riferimento oggetto della valutazione (P), l'intervento o gli interventi sui quali si sta indagando (I), il comparatore o i comparatori (C), e gli outcome di riferimento (O). Le Tabella 2 descrive il modello PICO utilizzato per lo studio.

Fonti e Metodi di ricerca per l'individuazione degli studi

La ricerca è stata effettuata il 5 luglio 2016 nelle banche dati MEDLINE (attraverso il motore di ricerca PubMed) e Cochrane Library.

Dato che la revisione Echave 2013 include gli articoli pubblicati fino al 31



agosto 2013, con questa ricerca sono stati identificati gli articoli pubblicati dal 1 settembre 2013 al 1 luglio 2016.

La presente ricerca ha considerato le pubblicazioni in lingua inglese, italiana o spagnola.

Tabella 2. PICO Model

Popolazione	La popolazione di interesse è rappresentata dai pazienti sottoposti a interventi di chirurgia cardiaca o spinale, in modalità laparoscopica o aperta.
Intervento	Matrice emostatica di gelatina di origine bovina e trombina di origine umana Floseal® come agente emostatico, utilizzata singolarmente o in combinazione con altri agenti.
Comparatore	Procedure convenzionali ad azione emostatica; altri agenti emostatici topici, utilizzati singolarmente o in combinazione. Altri nomi: <ul style="list-style-type: none">· Surgiflo® con e senza trombina· Surgicel® con e senza trombina· Gelfoam® con e senza trombina
Outcome	Sicurezza, efficacia, aspetti economici, aspetti organizzativi Specifiche: <ul style="list-style-type: none">· Sanguinamenti post operatori· Successo nell'ottenimento dell'emostasi· Tempo per l'emostasi· Trasfusioni· Complicazioni· Reinterventi· Mortalità· Degenza· Durata dell'intervento
Tipologia degli studi	Studi comparativi sperimentali o osservazionali. Valutazione economiche. In testo completo o come <i>abstract</i> (presentati a convegni non precedenti al 5 luglio 2014).
Setting clinico	Ospedale.

Strategia di ricerca

La strategia di ricerca è stata adattata da Echave 2013. La stringa di ricerca è stata differenziata per i vari database, in modo tale da raccogliere il maggior numero di evidenze possibili, coerenti con lo studio. I termini di ricerca utilizzati su MEDLINE sono riportati nella Tabella 3. Mentre per la ricerca sulla Cochrane Library è stata utilizzata con la parola chiave 'Floseal' nel campo Titolo, Abstract o Keyword.

Tabella 3. Termini di ricerca in Medline

Ricerca	Dettagli	Numero di articoli	
#1	Surgery	(((surgery) OR "Surgical Procedures, Operative"[Mesh]) OR "General Surgery"[Mesh]) OR "surgery" [Subheading]) OR "Thoracic Surgery"[Mesh]) OR "Thoracic Surgical Procedures"[Mesh]) OR "Spine/surgery"[Mesh]	3903919
#2	Thrombin	(((thrombin [MeSH Terms]) OR thrombin [All Fields]) OR factor viiia [MeSH Terms]) OR factor viiia [All Fields]	48864
#3	Matrix	((matrix bands [All Fields]) OR Matrix Metalloproteinases, Membrane-Associated [MeSH]) OR Hemostatic Matrix	9750
#4	Gelatin	(((gelatin [MeSH Terms]) OR gelatin [Text Word]) OR gelatin sponge, absorbable [MeSH Terms]) OR gelatin sponge, absorbable [All Fields]) OR surgical sponges [MeSH Terms]) OR (surgical [All Fields] AND sponges [All Fields])) OR surgical sponges [All Fields]	26744
#5	Sealant	Sealant [All Fields]	3983
#6	Floseal	Floseal® [All Fields]	218
#7	Matrix and thrombin	#3 AND #2	886
#8	Matrix and gelatin	#3 AND #4	766
#9	Matrix and sealant	#3 AND #5	128
#10	Product Matrix	#7 OR #8 OR #9	1560
#11	Thrombin and matrix	#2 AND #3	886
#12	Thrombin and gelatin	#2 AND #4	428
#13	Thrombin and sealant	#2 AND #5	389
#14	Product Thrombin	#11 OR #12 OR #13	45
#15	Product	#10 OR #14	1560
#16	Final Product	#15 OR #6	1611
#17	Final	#16 AND #1	464
#18	Final 04Jul2016	#17 AND (("2013/09/01"[PDAT] : "2016/07/31"[PDAT]) AND (Spanish[lang] OR English[lang] OR Italian[lang])) NOT "case reports"[Publication Type]) NOT "animals"[MeSH Terms:noexp]	60



Selezione degli studi

Gli studi analizzati attraverso la revisione sistematica della letteratura sono stati considerati eleggibili a meno che non incontrassero uno o più dei seguenti criteri di esclusione:

- Nessuna rilevanza con le tecnologie oggetto della valutazione;
- Nessuna rilevanza con gli ambiti di utilizzo oggetto della valutazione;
- Indisponibilità delle versioni in Inglese o Spagnolo o Italiano dello studio.

Tre ricercatori indipendentemente hanno valutato i titoli delle pubblicazioni risultati dalla prima ricerca. Successivamente, sono stati selezionati gli articoli corrispondenti ai criteri d'inclusione.

Le difformità di giudizio sono state affrontate tramite discussione tra i valutatori.

Gli studi così selezionati sono stati integrati con quelli tratti dalla revisione della letteratura condotta da Echave 2013, che ha considerato le pubblicazioni avvenute nel periodo 2003–2013.

Estrazione e gestione dei dati

Sono stati estratti ed analizzati i dati relativi a:

- Struttura degli studi selezionati;
- Risultati clinici ed economici provenienti dagli studi.

Valutazione della qualità

Non è stata condotta una valutazione sistematica della qualità metodologica degli studi selezionati rinviandola ad un successivo aggiornamento del presente report di HTA. Si è, però, tenuto conto della tipologia degli studi per distinguere le evidenze disponibili in termini di qualità.

Sintesi dei dati

Dagli studi sono stati estrapolati i dati d'interesse maggiore ovvero evidenza sulla sicurezza, sulla efficacia, e sugli aspetti organizzativi ed economici dell'utilizzo di Floseal®.

L'informazione è stata sintetizzata in modo narrativo.

Ricerca sui dati di sicurezza

L'attenzione è stata focalizzata sulla presenza e tipologia di eventi avversi correlati all'utilizzo dei sistemi in esame nella pratica clinica. A tal fine sono stati analizzati gli alert e le recall presenti nei seguenti database:

- la sezione sugli avvisi di sicurezza del sito del Ministero della Salute;
- Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) del Regno Unito;
- Recalls, Market Withdrawals, & Safety Alerts dell'FDA;
- il Manufacturer and User Facility Device Experience (MAUDE) dell'FDA.

Metodi per le valutazioni economiche ad hoc

Chirurgia cardiaca

L'obiettivo è stimare l'impatto economico dell'utilizzo della matrice emostatica Floseal® nella pratica clinica della chirurgia cardiaca. A tal fine è stato adattato alla realtà clinica italiana l'analisi economica condotta da Tackett 2014 (Tackett, Calcaterra, et al. 2014).

Sono stati, quindi, confrontati due scenari. Uno scenario in cui è disponibile Floseal® è stato confrontato con quello in cui siano disponibili solamente altri agenti emostatici, quali Surgicel Nu-Knit o Gelfoam.

L'adattamento al contesto italiano è stato reso possibile utilizzando i risultati dello studio condotto da presso il Centro di Ricerche e Formazione ad Alta Tecnologia nelle Scienze Biomediche "Giovanni Paolo II" di Campobasso (Nasso 2009). Si tratta di uno studio randomizzato controllato condotto nel 2005, il quale ha arruolato pazienti sottoposti ad intervento programmato di chirurgia cardiaca primaria (coronarica, valvolare o combinata) e/o chirurgia dell'aorta toracica, con l'obiettivo di valutare l'efficacia dell'agente emostatico Floseal® mettendola a confronto con altri emostatici (Surgicel Nu-Knit o Gelfoam). Per maggiori dettagli vedasi l'Appendice 3.1.

Chirurgia spinale

L'obiettivo è stimare l'impatto in termini di costi dell'utilizzo della matrice emostatica Floseal® nella pratica clinica della chirurgia toracica.



La prospettiva dell'analisi è quella di un ipotetico ospedale italiano dotato di un reparto di neurochirurgia con un'unità di chirurgia spinale o vertebrale. A tal fine è stato confrontato uno scenario in cui è disponibile Floseal® con quello in cui sia disponibile solamente la gelatina suina riassorbibile con trombina Surgiflo® per i pazienti sottoposti a chirurgia spinale.

Per maggiori dettagli vedasi l'Appendice 3.2.

Revisione della valutazione

Il Dott. Primiano Iannone, Direttore Centro Nazionale Eccellenza Clinica dell'Istituto Superiore di Sanità, ha condotto una revisione del documento finale al fine di avere una validazione esterna delle metodologie seguite. Per maggiori dettagli vedasi l'Appendice 4.

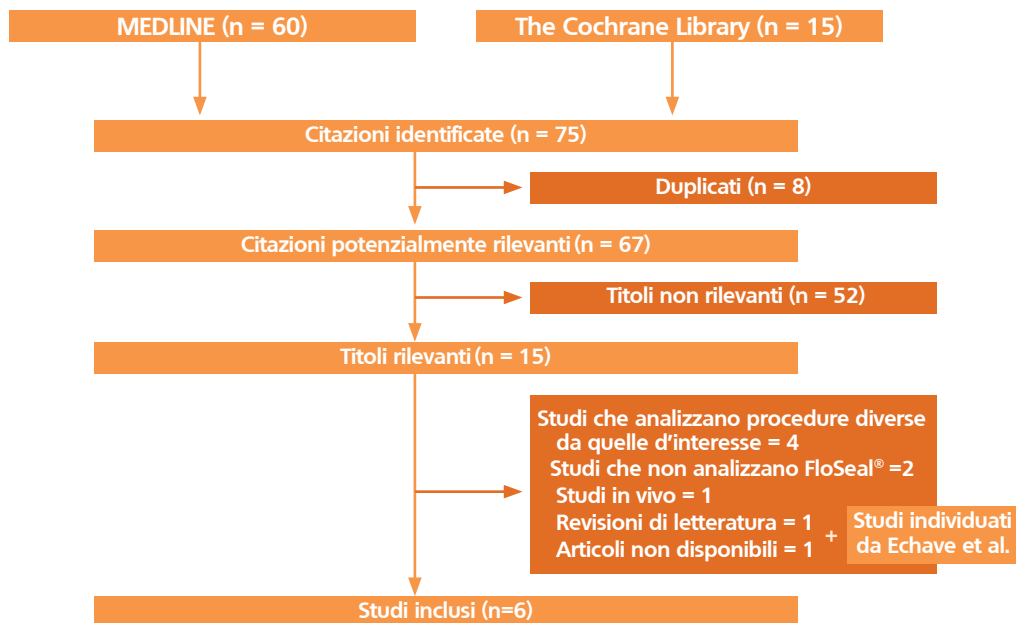
RISULTATI

Diagramma di flusso dei risultati della ricerca in letteratura

La strategia di ricerca ha prodotto 75 risultati. Dopo l'esclusione di 8 duplicati, 67 abstract e full text sono stati analizzati. Di questi, 52 sono stati esclusi in quanto non riportavano informazioni rilevanti ai fini dell'indagine. Successivamente 4 studi sono stati esclusi perché analizzavano procedure diverse da quelle di interesse, 3 studi perché non consideravano Floseal® tra le tecnologie. Sono stati esclusi pure 1 studio in vivo, 1 revisione di letteratura ed 1 studio per assenza di pubblicazione.

Il processo di selezione è mostrato nella Figura 1. A questi studi sono stati affiancate 2 pubblicazioni individuate nella revisione di Echave 2013 considerate rilevanti per l'analisi. In totale, sono stati considerati 8 studi.

Figura 1. Flow chart della ricerca di letteratura.





Descrizione delle evidenze disponibili

Degli 8 studi selezionati, 4 prendono in esame l'utilizzo di Floseal® nella chirurgia cardiocirurgia e 4 nella chirurgia spinale (Tabella 4).

Tre studi controllati sono disponibili, di cui due randomizzati.

Tabella 4. Studi selezionati.

Chirurgia cardiaca	
Riferimento biografico	Tipologia di studio
[10] Nasso et al, 2009	RCT
[8] Krishnan et al, 2009	Analisi di database amministrativi
[14] Tackett, Calcaterra, et al. 2014	Analisi di database amministrativi
[15] Tackett, Sugarman, et al, 2014	Analisi economica
Chirurgia spinale	
[7] Helenius et al, 2015	RCT (Abstract)
[9] Landi et al, 2015	NRCT
[11] Price et al, 2015	Studio di coorte retrospettivo
[2] David et al, 2015	Analisi di database amministrativi + analisi economica

La Tabella 5 rappresenta una prima sintesi relativa alla forza dei risultati degli studi analizzati.

Dove per forza del risultato si intende la capacità dello studio di evidenziare o meno una differenza statisticamente significativa tra Floseal® e l'intervento di confronto adottato nel singolo studio con riferimento ad uno specifico *endpoint*.

Tabella 5. Sintesi dei risultati degli studi analizzati

	Chirurgia cardiotoracica					Chirurgia Spinale					
Tipologia di studio											
Riferimento bibliografico	[10]	[8]	[14]			[15]	[7]	[9]	[11]		[2]
End point dello studio			A	B	C			A	B		
Mortalità											
Complicanze maggiori											
Complicanze minori	s										
Complicanze											
Successo dell'emostasi											
Tempo per l'emostasi											
Volume di sangue perso											
Reintervento per sanguinamento	s										
Trasfusioni											
Durata della degenza		!									
Degenza in terapia intensiva											
Durata della procedura											
Quantità di emostatico utilizzata											
Costo emostatico											
Costo-risparmio											

s Floseal® presenta risultati positivi in un sottogruppo analizzato.
! Surgicel® + trombina presenta risultati positivi in termini di tasso relativo di pazienti che raddoppiano la degenza attesa

Leggenda

Per Tipologia di Studio e Riferimenti bibliografici vedere la Tabella 4.

Per interpretare le caselle, nel confronto Floseal® vs. comparatore:

Risultato significativamente migliore del comparatore	Risultato significativamente peggiore del comparatore	Differenza non significativa	Endpoint non analizzato
---	---	------------------------------	-------------------------



Informazioni sulla sicurezza

La Tabella 6 riporta il numero e la fonte degli *alert* e le *recall* per i diversi agenti emostatici.

Tabella 6. Alert per agente emostatico

	Ministero della Salute	MHRA	FDA Recalls & Safety Alerts	FDA MAUDE
Floseal®	2	0	1	349
Gelfoam	0	0	0	55
Spongostan	0	0	0	0
Surgicel	0	0	0	263
Surgiflo	0	0	3	9

Chirurgia

Introduzione alle evidenze disponibili

Sono stati individuati 4 studi (Tabella 4 e 7) che hanno studiato l'utilizzo di Floseal® negli interventi di cardiocirurgia.

E' disponibile un solo **trial clinico randomizzato controllato** (RCT), il quale è stato condotto in Italia. Per tale studio sono stati arruolati pazienti sottoposti a chirurgia elettiva cardiaca primaria (coronarica, valvolare, o combinata) o dell'aorta toracica e per i quali siano stato utilizzato Floseal® (n=209) o Surgicel® o Gelfoam® (n=206) (Nasso 2009).

Due sono gli studi che analizzano le evidenze contenute in **database amministrativi**. Entrambi sono relativi realtà degli Stati Uniti e basati sui dati reali contenuti nella banca dati ospedaliera Premier (Premier's US Perspective Hospital Database).

Lo studio di Krishnan 2009 ha considerato i pazienti sottoposti a procedure di bypass aorto-coronarico (CABG), o sostituzione o riparazione di valvola cardiaca, che sono stati dimessi tra il 1° aprile 2003 e il 30 settembre 2006, per i quali è stato utilizzato Floseal® (n=1.603), Surgicel® con trombina (n=17.507), Gelfoam® con trombina (n=10.348) o altro agente emostatico utilizzato singolarmente (n=7.492).

Mentre l'analisi di Tackett 2014 (Tackett, Calcaterra, et al. 2014) ha analizzato le evidenze relative a pazienti ricoverati a causa di un intervento (elettivo, di emergenza o di urgenza) di bypass aorto-coronarico (CABG) o di chirurgia aortica, valvolare, o valvolare con CABG, ai quali sono state somministrate eparina e protamina e che abbiano ricevuto Floseal® o Surgiflo®. Nello studio sono state condotte tre analisi:

A. Floseal® utilizzato singolarmente (n=4.480) vs. Surgiflo® utilizzato singolarmente (n=326);

B. Floseal® utilizzato in combinazione con sigillanti di fibrina, sigillanti, o polveri riassorbibili di polisaccaride emisferico microporoso (MPH) (n=7.730) vs. Surgiflo® utilizzato in combinazione con sigillanti di fibrina, sigillanti, o MPH (n=646);

C. Floseal® utilizzato in combinazione con Gelfoam® o Surgicel® con o senza trombina (n=10.180) vs. Surgiflo® utilizzato in combinazione con Gelfoam® o Surgicel® con o senza trombina (n=736).

Infine, è stata individuata un'analisi di costo-conseguenza (Tackett, Sugarman et al. 2014) riferita al contesto statunitense. Nel modello, basato su un ospedale ipotetico nel quale sono effettuate 600 chirurgie cardiache in un anno, sono stati utilizzati i risultati dello studio di Nasso 2009.

Gli endpoint considerati in questi studi sono:

- **Clinici**, come: il tempo ed il tasso di successo nell'ottenimento dell'emostasi, il sanguinamento postoperatorio (ml/m²), il numero di trasfusioni, la necessità di reintervento per sanguinamento, le complicanze minori e maggiori e la mortalità intraoperatoria;
- **Economici** dove si è andato a stimare il costo per complicanza clinica, trasfusione o reintervento evitato o per minuto di sala operatoria risparmiato;
- **Organizzativi** quali la durata dall'intervento e della degenza o il superamento della degenza attesa.

La Tabella 7 riporta per ciascuno di questi studi le principali caratteristiche ed una sintesi dei risultati. Gli studi sono riportati in ordine alfabetico.



Efficacia

Per ciascuna tipologia di studio si riportano, nel dettaglio, gli outcome analizzati ed i risultati ottenuti.

Evidenza dallo studio clinico interventistico (Nasso 2009)

Tempo per l'emostasi

Nel RCT condotto a Campobasso (Nasso 2009) l'endpoint primario è l'ottenimento dell'emostasi di tutti i siti emorragici misurato dopo 10 minuti dall'applicazione dell'agente emostatico.

Un numero maggiore di pazienti trattati con Floseal® hanno ottenuto l'emostasi (91,8% dei casi vs. 61% del gruppo trattato con Surgicel® o Gelfoam®, $p<0,001$). Il tempo medio per il raggiungimento dell'emostasi del primo sito emorragico è risultato minore per il gruppo trattato con Floseal® ($3,8 \pm 2,4$ minuti vs. $6,8 \pm 3,1$ minuti, $p<0,001$). Nel caso di emorragia durante la procedura, il tempo medio per l'ottenimento di un'adeguata emostasi (stimato col tempo compreso tra la decannulazione e la chiusura dello sterno) è stato più rapido per i soggetti trattati con Floseal® ($32,1 \pm 5,4$ vs. $56,3 \pm 8$, $p<0,001$). Lo stesso è risultato per i pazienti sottoposti a ipotermia durante la chirurgia cardiaca ($33 \pm 5,4$ vs. $51,1 \pm 6,7$, $p<0,001$).

Perdita di sangue

I pazienti trattati con Floseal® hanno presentato un volume di sanguinamento postoperatorio minore rispetto al gruppo trattato con Surgicel® o Gelfoam® (**$375,2 \pm 24$ ml/m² vs $528,8 \pm 36$ ml/m², $p<0,001$**).

Trasfusioni

Per i pazienti trattati con Floseal® vi è stato un minor ricorso alle trasfusioni rispetto a quelli che hanno ricevuto Surgicel® o Gelfoam® (29,2% vs. 47,1% dei pazienti, $p<0,001$). Lo stesso emerge limitando l'analisi ai pazienti con emorragia in corso di procedura (28,2% vs. 60,6%, $p<0,001$).

Invece, nel sottogruppo di pazienti sottoposti a ipotermia durante la chirurgia cardiaca, non è stata riscontrata una differenza significativa tra i due gruppi in termini di ricorso a trasfusione (54% vs. 72,1%, $p=0,14$).

Tabella 7. Sintesi delle evidenze degli studi selezionati. Chirurgia cardiaca

Autore, anno Paese	Tipo di studio	Pazienti Intervento chirurgico	Comparatori (n)
* Krishnan 2009 Stati Uniti	Analisi retrospettiva di database amministrativi	Pazienti ricoverati e sottoposti a procedura chirurgica, nella quale sia stato utilizzato un solo agente emostatico. Intervento chirurgico: Bypass aorto-coronarico (CABG) Sostituzione di valvola cardiaca Riparazione di valvola cardiaca	Floseal® (1.603) Surgicel® + trombina (17.507) Gelfoam® + trombina (10.348) Altri agenti emostatici (baseline-terapia di confronto) (7.492)
* Nasso 2009 Italia	RCT	Pazienti sottoposti a chirurgia elettiva Intervento chirurgico: Chirurgia cardiaca primaria (coronarica, valvolare, o combinata) Chirurgia dell'aorta toracica	Floseal® (209) Surgicel® o Gelfoam® (206)
Tackett, Calcaterra, et al. 2014 Stati Uniti	Analisi retrospettiva di database amministrativi	Pazienti ospedalizzati a causa di una chirurgia elettiva, di emergenza o di urgenza; a cui sia stata somministrata eparina e protamina. Intervento chirurgico: Bypass aorto-coronarico (CABG) Chirurgia aortica, valvolare, o valvolare con CABG	Gruppo A: Floseal® (4480) Surgiflo® (326) Gruppo B:Floseal® + sigillanti di fibrina, sigillanti, o polvere riassorbibile di polisaccaride emisferico microporoso (MPH) (7730) Surgiflo® + sigillanti di fibrina, sigillanti, o MPH (646) Gruppo C: Floseal® + Gelfoam® o Surgicel® con o senza trombina (10180) Surgiflo® + Gelfoam® o Surgicel® con o senza trombina (736)
§ Tackett, Sugarman, et al. 2014 Stati Uniti	Analisi costo-conseguenza Dati clinici tratti dallo studio di Nasso et al, 2009.	Pazienti tratti da Nasso et al, 2009	Matrice emostatica fluida (Floseal®) (600) Agente emostatico non fluido (Surgicel® o Gelfoam®) (600)

* Studi inclusi nella revisione di Echave 2013. § Studio incluso nella revisione di Echave 2013 come abstract



Endpoint primario	Endpoint secondari	Risultati principali
<p>Degenza superiore alla degenza attesa</p>	<p>Degenza superiore al doppio della degenza attesa</p>	<p>Floseal® è stato associato con una minore probabilità di superamento della degenza attesa rispetto al comparatore (OR = 0,791; IC=0,685-0,914; p <0,01).</p> <p>Un minor tasso di pazienti trattati con Floseal® ha superato la degenza attesa rispetto al comparatore (IRR = 0,891; IC=0,869-0,913; p <0,01).</p> <p>Un minor tasso di pazienti trattati con Surgiflo® + trombina ha superato del doppio la degenza attesa rispetto al comparatore (IRR = 0,959; IC=0,932-0,987; p <0,01).</p>
<p>Tasso di successo nell'ottenimento dell'emostasi</p> <p>Tempo per l'emostasi</p> <p>Sanguinamento postoperatorio (ml/m2)</p> <p>Numero di trasfusioni di prodotti ematici</p> <p>Necessità di reintervento chirurgico per sanguinamento</p>	<p>Degenza in terapia intensiva</p> <p>Complicanze maggiori (ictus, shock, sepsi o infarto del miocardio)</p> <p>Complicanze minori (insufficienza renale o respiratoria, o supporto inotropo > 24 ore)</p> <p>Mortalità intraoperatoria</p>	<p>I pazienti trattati con Floseal® hanno presentato maggiori tassi di successo nell'ottenimento dell'emostasi e tempi più corti per il raggiungimento dell'emostasi (p <0,001), così come tassi di sanguinamento postoperatorio e di trasfusione significativamente minori (p <0,001).</p> <p>Non ci sono state differenze significative tra i due gruppi in termini di necessità di reintervento per sanguinamento. Tuttavia, nell'analisi della sottopopolazione di pazienti che hanno presentato emorragia intraoperatoria, è stato osservato che meno soggetti trattati con Floseal® sono stati sottoposti a reintervento (4,5% vs. 13,5%, p=0,04).</p> <p>Non vi sono state differenze statisticamente significative tra i due gruppi in termini di degenza in terapia intensiva (p=0,36), complicanze maggiori (p=0,95) né mortalità intraoperatoria (p=0,97).</p>
<p>Complicanze maggiori</p> <p>Complicanze minori</p> <p>Necessità di reintervento per sanguinamento</p> <p>Mortalità</p> <p>Necessità di trasfusione</p> <p>Degenza</p> <p>Durata dell'intervento</p>		<p>I pazienti trattati con Surgiflo® sono stati associati a rischi significativamente più elevati di complicanze maggiori (OR=2,21; 95% CI 1,34-3,35; p=0,001), complicanze minori (OR=1,84; 95% CI 1,33-2,55; p=0,001), trasfusioni (OR=4,90; 95% CI 3,50-6,87; p<0,001), e a una maggiore durata dell'intervento (differenza media aggiustata=64 minuti, p<0,001) rispetto ai pazienti trattati con Floseal®.</p> <p>I pazienti trattati con Floseal® presentano una minore necessità di reintervento per sanguinamento rispetto ai pazienti trattati con Surgiflo®.(IRR=2,01; p=0,04)</p> <p>I pazienti trattati con Floseal® presentano un minor numero di giornate di degenza rispetto a quelli trattati con Surgiflo®.</p>
<p>Costo risparmiato per ogni conseguenza clinica (complicanze gravi, complicanze minori, interventi chirurgici di revisione, trasfusioni, tempo addizionale di utilizzo della sala operatoria)</p>	<p>Numero di eventi evitati per ogni conseguenza</p>	<p>L'utilizzo di una matrice emostatica fluida (Floseal®) negli interventi di cardio chirurgia, piuttosto che un agente emostatico non fluido (Surgicel® o Gelfoam®), potrebbe comportare una riduzione di 33 complicanze gravi, 76 complicanze minori, 54 interventi chirurgici di revisione, 194 trasfusioni e 242 ore di tempo di utilizzo della sala operatoria, corrispondenti a un risparmio di 5,38 milioni di dollari.</p>

Reintervento per sanguinamento

Non è emersa una differenza statisticamente significativa nel confronto tra i due bracci dello studio in termini di necessità di reintervento per sanguinamento ($p=0,20$).

Differenze emergono solamente nell'analisi per sottogruppi. Infatti, i soggetti trattati con Floseal® che hanno presentato emorragia durante la procedura hanno avuto un tasso di reintervento minore (4,5% vs. 13,5%, $p=0,04$). Lo stesso si è verificato per i pazienti sottoposti a ipotermia durante la chirurgia cardiaca (4,5% vs. 18,6%).

Evidenza da analisi retrospettive di database amministrativi

Nell'analisi di Tackett 2014 (Tackett, Calcaterra et al. 2014), il ricorso a Floseal® (utilizzato singolarmente o in combinazione), risulta associato ad una minore frequenza nel ricorso a trasfusioni (Surgiflo® vs. Floseal®: OR 4,90; 95% CI 3,50-6,87; $p<0,001$) e a reintervento (Surgiflo® vs. Floseal®: OR 2,01; 95% CI 1,03- 3,94; $p = 0,042$).

Risultati simili si sono ottenuti nelle analisi condotte considerando Floseal® e Surgiflo® utilizzati in combinazione con sigillanti di fibrina, sigillanti, o polveri riassorbibili di polisaccaride emisferico microporoso (MPH) (Analisi B) e Floseal® vs. Surgiflo® utilizzato in combinazione con Gelfoam® o Surgicel® con o senza trombina (Analisi C).

Sicurezza

Evidenza dallo studio clinico interventistico (Nasso 2009)

L'utilizzo di Floseal®, rispetto agli altri emostatici topici, non risulta incidere sul rischio di complicanze. Emerge, però, per i pazienti con emorragia una minore una frequenza di complicanze postoperatorie minori (20,9% vs. 33,6%, $p=0,04$). Nella definizione di complicanze minore sono incluse l'insufficienza renale o respiratoria e una terapia con inotropi per più di 24 ore.

Evidenza da analisi retrospettive di database amministrativi

Si dimostra un impatto positivo di Floseal® sulla frequenza delle complicanze minori, mentre non emerge alcuna associazione statisticamente signifi-



cativa tra il prodotto scelto per l'emostasi e la mortalità. Invece, l'incidenza di complicanze maggiori (ictus, shock, sepsi o infarto del miocardio) risulta minore nei pazienti che hanno ricevuto Floseal®, utilizzato singolarmente o in combinazione con sigillanti di fibrina, sigillanti e polisaccaridi sferici, rispetto a quella registrata nei pazienti trattati con Surgiflo® (Tackett, Calcaterra et al. 2014).

Aspetti organizzativi

Evidenza dallo studio clinico interventistico (Nasso 2009)

Non è emersa alcuna differenza statisticamente significativa tra i gruppi di pazienti analizzati in termini di degenza media in terapia intensiva.

Evidenza da analisi retrospettive di database amministrativi

Lo studio Krishnan 2009 stima la degenza attesa come media geometrica della degenza reale 2006 risultante dal database Centers for Medicare and Medicaid per i DRG 104-105-106-107-547-548-549-550. Tali DRG si riferiscono ad interventi sulle valvole cardiache e bypass coronarico.

Dallo studio risulta che Floseal® è associato ad:

- una minore probabilità di superamento della degenza attesa (OR 0,791; CI 95% 0,685-0,914; p <0,01);
- una minore percentuale di pazienti che superano la degenza attesa (IRR 0,891; CI 95% 0,869-0,913; p <0,01).

Però un minor numero di pazienti trattati con Surgiflo® + trombina ha superato del doppio la degenza attesa rispetto al baseline (IRR = 0,959; IC=0,932-0,987; p <0,01).

Mentre nello studio di Tackett 2014 (Tackett, Calcaterra et al. 2014) non si osservano differenze statisticamente significative tra i gruppi trattati con Floseal® (utilizzato singolarmente o in combinazione) e i gruppi trattati con Surgiflo® (utilizzato singolarmente o in combinazione) in termini di durata della degenza. Risulta, invece, dimostrato l'impatto positivo di Floseal® sulla durata della procedura chirurgica (-64 minuti, p< 0.001).

Aspetti economici

L'analisi di costo-conseguenza di Tackett 2014 (Tackett, Sugarman et al. 2014) elabora un modello basato su un ospedale ipotetico nel quale vengono effettuate 600 chirurgie cardiache in un anno.

Tale modello viene popolato con i risultato dello studio Nasso 2009. In tal modo si giunge a stimare che utilizzando Floseal®, invece di Surgicel® o Gelfoam®, si potrebbero risparmiare:

- i. USD 1,07 milioni per 33 complicanze maggiori evitate;
- ii. USD 1,43 milioni per 76 complicanze minori evitate;
- iii. USD 1,32 milioni per 54 reinterventi per sanguinamento evitati;
- iv. USD 1,21 milioni per 194 trasfusioni evitate;
- v. USD 0,35 milioni per 242 minuti di sala operatoria evitati.

Chirurgia spinale

Introduzione alle evidenze disponibili

Sono stati selezionati due studi clinici interventistici.

In un RCT (Helenius 2015, Helenius 2016) Floseal® (n=30) è stato confrontato con le procedure standard per l'emostasi (n=30) in pazienti adolescenti sottoposti a fusione spinale posteriore come trattamento della scoliosi idiopatica.

Lo studio è stato presentato come *abstract* all'incontro Eurospine 2015 per poi essere pubblicato successivamente alla conduzione delle ricerca di letteratura (Helenius 2016).

Mentre Floseal® (n=86) è stato messo a confronto con Surgiflo® (n=63) in pazienti sottoposti a interventi neurochirurgici spinali con approccio posteriore in un trial controllato non randomizzato (Landi 2016). Gli interventi considerati in tale studio erano esclusivamente quelli di laminectomia o laminoartrectomia con esposizione del plesso venoso paravertebrale.

In tale tipologia di interventi il sanguinamento tende a risultare eccessivo e le procedure standard non sono sufficienti per il controllo dell'emorragia,



oppure sono associate ad un elevato rischio di danno per le strutture neurali esposte.

E' stato selezionato, inoltre, uno studio osservazionale (Price 2015) di coorte retrospettivo condotto utilizzando la banca dati ospedaliera statunitense Premier. Tale studio ha messo a confronto Floseal® (n=15.620) con Surgiflo® + trombina (n=1.705) per i pazienti sottoposti a chirurgia elettiva o di emergenza o d'urgenza, per i quali sia stato utilizzato un solo agente emostatico. Gli autori hanno effettuato analisi separate in base alla natura dell'intervento:

1. *Chirurgia spinale maggiore*: Fusione o rifusione di 2-3 vertebre; resezione tumorale.
2. *Chirurgia spinale severa*: Fusione/rifusione di 4-8 vertebre; fusione/rifusione di ≥ 9 vertebre; resezione tumorale + corpectomia o fusione/rifusione 2-3, 4-8, ≥ 9 vertebre; stabilizzazione di frattura + corpectomia o osteotomia + fusione/rifusione 2-3, 4-8, ≥ 9 vertebre.

Infine, è stato individuato uno studio economico retrospettivo (David 2015) che ha utilizzato i dati contenuti nel database Premier relativi a pazienti adulti sottoposti a fusione o rifusione spinale tra il 1° gennaio 2010 e il 30 giugno 2013 per i quali sia stato utilizzato Surgiflo® + trombina (n=1.498) o Floseal® (n=15.088).

Gli endpoint considerati in questi studi sono:

- **Clinici**, come il tempo per l'emostasi, la perdita ematica intraoperatoria e totale, la variazione nel livello di emoglobina, le trasfusioni effettuate la frequenza delle complicanze ;
- **Economici** quali la quantità ed il costo per prodotti emostatici utilizzati in sala operatoria,
- **Organizzativi** quali la durata della procedura chirurgica e della degenza.

La Tabella 8, nella pagina che segue, riporta per ciascuno di questi studi le principali caratteristiche ed una sintesi dei risultati. Prima sono riportati i RCT e successivamente le analisi basate su database amministrativi.

Tabella 8. Sintesi delle evidenze degli studi selezionati. Chirurgia spinale.

Autore, anno Paese	Tipo di studio	Pazienti Intervento chirurgico	Comparatori (n)	Endpoint primario
Helenius 2015 Finlandia	RCT	Adolescenti sottoposti a chirurgia per il trattamento della scoliosi idiopatica Intervento chirurgico: Fusione spinale posteriore per il trattamento della scoliosi idiopatica	Floseal® (30) Metodi tradizionali per ottenere l'emostasi (30)	Perdita ematica intraoperatoria (ml) Perdita ematica totale (ml)
Price 2015 Stati Uniti	Studio di coorte retrospettivo	Pazienti sottoposti a chirurgia elettiva, di emergenza o di urgenza, nella quale sia stato utilizzato un solo agente emostatico. Intervento chirurgico: Chirurgia spinale maggiore: <ul style="list-style-type: none"> • Fusione o rifusione di 2-3 vertebre • Resezione tumorale • Chirurgia spinale severa: • Fusione/rifusione di 4-8 vertebre • Fusione/rifusione di ≥9 vertebre • Resezione tumorale + corpectomia o fusione/rifusione 2-3, 4-8, ≥9 vertebre • Stabilizzazione di frattura + corpectomia o osteotomia + fusione/rifusione 2-3, 4-8, ≥9 vertebre 	Floseal® (15.620) Surgiflo® + trombina (1.705)	Complicanze Trasfusioni di prodotti ematici
David 2015 Stati Uniti	Analisi retrospettiva di database amministrativi e analisi d'impatto sul budget	Pazienti di età ≥18 anni. Intervento chirurgico: Fusione o rifusione spinale	Floseal® (15.088) Surgiflo® + trombina (1.498)	Costo dell'emostatico
Landi 2015 Italia	Studio sperimentale prospettico comparativo non randomizzato	Pazienti da 25 a 80 anni, affetti da patologie degenerative o traumatiche (non cancro) nel tratto lombare o nella giunzione toraco-lombare, nei quali il sanguinamento è risultato eccessivo e le procedure standard non sono state sufficienti per il controllo dell'emorragia, oppure rappresentavano un alto rischio di danno per le strutture neurali esposte. Intervento chirurgico: Intervento neurochirurgico spinale con approccio posteriore che richieda laminectomia o laminotomectomia con esposizione del plesso venoso perivertebrale	Floseal® (86) Surgiflo® (63)	Tempo per l'emostasi



Endpoint secondari	Risultati principali
Diminuzione dell'emoglobina (differenza tra pre e post operazione)	In comparazione coi metodi tradizionali per ottenere l'emostasi, l'utilizzo di matrici gelatinose con trombina umana ha ridotto la perdita ematica intraoperatoria (171 ml, 29 %, 95 % CI 22–320 ml, p = 0,025) e la perdita ematica totale (177 ml, 16 %, 95 % CI 21–333 ml, p = 0,027), e ha comportato una diminuzione dell'emoglobina significativamente minore (6 g/L, 95 % CI 1,3–11 g/L, p = 0,013).
Degenza Durata della procedura Quantità di matrice emostatica utilizzata	Nei pazienti sottoposti a chirurgia spinale maggiore: <ul style="list-style-type: none"> • Il rischio di complicanze non è stato significativamente diverso tra i due gruppi. Il rischio di trasfusione è stato maggiore per i pazienti trattati con Surgiflo® (OR=2,56, 95% CI=1,79–3,65, p<0,001). • Non c'è una differenza significativa tra i due gruppi per quanto riguarda le giornate di degenza (AD= -0,11 giorni, p=0,06). • I casi trattati con Surgiflo® sono stati associati a una durata maggior della procedura (AD=8,84 min, p<0,0001). • I casi trattati con Surgiflo® sono stati associati con un uso maggiore di matrice emostatica (OR=2,56, 95% CI=1,79–3,65, p<0,001). • Nei pazienti sottoposti a chirurgia spinale severa: <ul style="list-style-type: none"> • Il rischio di complicanze e il rischio di trasfusione non sono stati significativamente diversi tra i due gruppi. • Il tempo di degenza non è stato significativamente diverso tra i due gruppi. • I casi trattati con Surgiflo® hanno richiesto un maggior tempo della procedura [293 min (95% CI=276–311 min)] e una quantità maggiore di matrice emostatica (AD=1,52 ml, p<0,01)
Complicanze chirurgiche: <ul style="list-style-type: none"> • Necessità di trasfusione • Emorragie • Complicanze della ferita 	L'emostatico Surgiflo® + trombina ha un costo medio minore rispetto a Floseal® (\$222,66 vs. \$349,8) La regressione lineare mostra una riduzione di costi per l'ospedale di circa \$300. In più, per ogni ora in sala operatoria, mostra una riduzione significativa dei costi di circa \$25,7 se si utilizza Surgiflo® rispetto a Floseal® (R-quadro=0,903). Non sono state riscontrate differenze significative tra i due gruppi in termini di complicanze chirurgiche.
	La differenza nel tempo per l'emostasi tra i due gruppi non è stata significativa (tempo medio per Floseal®: 5 min, 35 secondi +/- 52 secondi; tempo medio per Surgiflo®: 5 min, 32 secondi +/- 54 secondi)

Efficacia

Per ciascuna tipologia di studio si riportano, nel dettaglio, gli outcome analizzati ed i risultati ottenuti.

Evidenza da studi clinici interventistici

In Helenius 2016 i pazienti trattati con Floseal® in corso di intervento hanno perso un volume di sangue inferiore del 29% rispetto a quelli trattati con le normali procedure standard (-171 ml, CI 95 % -320 to -22, $p = 0.025$). Come conseguenza, il volume di sangue perso totale è stato inferiore del 16% nei pazienti del gruppo Floseal® (177 ml, CI 95% -333 to -21, $p = 0.027$).

Nello studio di Landi 2015, il tempo medio per il raggiungimento dell'emostasi è risultato simile tra i due gruppi di trattamento Floseal® vs. Surgiflo® (5 minuti e 35 secondi \pm 52 secondi contro 5 minuti e 32 secondi \pm 54 secondi). L'emostasi è stata raggiunta da tutti i pazienti entro 7 minuti.

Evidenza dallo studio clinico osservazionale (Price 2015)

La necessità di effettuare almeno una trasfusione è stata maggiore nei pazienti trattati con Surgiflo® rispetto ai pazienti trattati con Floseal® (OR=2.56, 95% CI=1,79-3,65, $p<0,001$) nelle chirurgie spinali maggiori. Invece, nelle chirurgie spinali severe non è emersa alcuna differenze tra gruppi di pazienti.

Evidenza da analisi retrospettive di database amministrativi

Dall'analisi di David 2015 risulta una percentuale di pazienti trasfusi maggiore per Surgiflo® + trombina rispetto a Floseal®. Tale differenza è stata giustificata dalle diverse caratteristiche dei pazienti in termini di età, categoria di rischio e severità della patologia.

Sicurezza

Evidenza da studi clinici interventistici

Nel campione di pazienti arruolati nello studio di Landi 2015 non sono state riscontrate complicanze emorragiche (emorragie precoci o ritardate del sito chirurgico o ematomi) nei pazienti di entrambi i gruppi durante la valutazione clinica a 1, 7, 14 e 30 giorni dopo l'intervento. Tale assenza di complicanze è stata confermata dalla tomografia eseguita dopo 3 mesi dall'intervento.



Evidenza dallo studio clinico osservazionale (Price 2015)

Non sono state riscontrate differenze significative nel tasso di complicanze correlate alla perdita di sangue tra Floseal® e Surgiflo® + trombina.

Evidenza da analisi retrospettive di database amministrativi

Neppure dall'analisi di David 2015 emergono differenze significative in termini d'insorgenza di complicanze (emorragia e complicanze della ferita) tra i pazienti trattati con Floseal® e quelli trattati con Surgiflo® + trombina.

Aspetti organizzativi

Evidenza dallo studio clinico osservazionale (Price 2015)

Non sono state osservate differenze statisticamente significative nella durata della degenza tra gli agenti emostatici considerati. Sebbene per i pazienti che hanno ricevuto Surgiflo® l'intervento ha avuto una durata superiore sia nel caso di intervento di chirurgie maggiore (190 (CI 95% 187-193) vs. 199 (CI 95% 194-203) min, adjusted difference 8,84 min, $p < 0.001$) che in quelle severe (266 (CI 95% 258-273) vs. 293 (CI 95% 276-311) min, adjusted difference 26.94 min, $p < 0.001$).

La quantità di agente emostatico utilizzata risulta essere minore per Floseal® rispetto a Surgiflo® in casi di chirurgia maggiore (AD=1,90 ml, $p < 0,001$). Mentre vi sono differenze significative in chirurgia severa.

Evidenza da analisi retrospettive di database amministrativi

La durata media dell'intervento è risultata di 4,49 h (SD=1,94) per il gruppo trattato con Floseal® e di 3,29 h (SD=1,68) per quello in cui è stato utilizzato Surgiflo® + trombina (David 2015). Nei pazienti del primo gruppo è stata utilizzata una quantità media di emostatico pari a 8,76 ml (SD=6,67), mentre nel secondo gruppo è stata pari a 9,27 ml (SD=5,20).

Aspetti economici

In David 2015 è stata effettuata un'analisi d'impatto sul budget dalla quale risulta che il costo medio di un intervento dove viene impiegato Floseal® è

pari a di USD 349,8 rispetto ai USD 222,66 di Surgiflo®+ trombina. Tramite un modello di regressione lineare si stima una riduzione dei costi ospedalieri pari a USD 65 associata all'uso di Surgiflo® + trombina e un'ulteriore riduzione di USD 21 per ogni ora in più di sala operatoria.

David 2015 ha condotto analisi multivariate di regressione ad effetti fissi aggiungendo le stime delle caratteristiche della struttura ospedaliera e dei chirurghi presenti in sala. In tal modo si giunge a stimare un risparmio complessivo di circa USD 300, con un'ulteriore riduzione dei costi ospedalieri di ~ USD 26 per ogni ora in più in sala operatoria se si utilizza Surgiflo® + trombina piuttosto che Floseal® (R-squared= 0,903).

Valutazioni economiche ad hoc

Chirurgia cardiaca

Adattando il modello di Tackett 2014 (Tackett, Surgaman et al. 2014) alla realtà italiana si giunge a stimare un risparmio di di €1.479.784, come riportato nella Tabella 9. L'analisi effettuata dimostra che l'utilizzo di Floseal® si traduce, anche nella realtà italiana, in una minore quantità di complicanze maggiori, complicanze minori, reinterventi chirurgici per sanguinamento, trasfusioni sanguigne e ore di sala operatoria.

Come riportato in Appendice 3.1., dall'analisi di sensibilità deterministica emerge che i parametri che influenzano in maggior misura la stima di risparmio sono:

- volume operatorio;
- proporzione di pazienti che richiedono l'utilizzo di un agente emostatico;
- frequenza delle complicanze minori;
- costo dell'intervento chirurgico con complicanze.

Chirurgia spinale

E' stata condotta un'analisi relativa al contesto italiano considerando un ipotetico ospedale nel quale 143 pazienti vengono sottoposti a interventi di chirurgia spinale maggiore e severa in un periodo di un anno.

Si sono assunti validi i benefici clinici risultati in Prince 2015, ossia: minore necessità di trasfusione di sangue/emocomponenti; minore durata degli interventi chirurgici e minore quantità di agente emostatico.



E' stato stimato che tali vantaggi si traducano in un risparmio pari a €6.788 per 118 interventi di chirurgia spinale maggiore e in €1.678 per 25 interventi di chirurgia spinale severa, derivati dall'utilizzo dell'agente emostatico Floseal® (Tabelle 10-11).

Tabella 9. Stima annuale delle conseguenze cliniche ed economiche dell'utilizzo di Floseal, in confronto con altri emostatici, in un ospedale con una casistica annuale di 665 interventi di cardiocirurgia.

Conseguenze	Eventi evitati con Floseal®	Risparmi associati all'utilizzo di Floseal®
Complicanze minori	44 eventi	€ 512.380
Reinterventi chirurgici per sanguinamento	31 eventi	€ 432.280
Trasfusioni di prodotti ematici	111 eventi	€ 390.498
Ore di sala operatoria	138,4 ore	€ 144.766

Tabella 10. Stima base case dei costi differenziali derivati dall'utilizzo dell'agente emostatico Floseal® negli interventi di chirurgia spinale maggiore, in confronto a uno scenario nel quale viene utilizzato l'agente emostatico Surgiflo® .

Parametro	Floseal®		Surgiflo		Differenza	
		Costo		Costo		Costo differenziale
Necessità di trasfusione di sangue o di emocomponenti (n)	3	€ 10.554	4	€ 14.072	1	€ 3.518
Durata degli interventi chirurgici (min)	22.420	€ 49.100	23.482	€ 51.426	1.062	€ 2.326
Prodotto utilizzato (numero di confezioni)	236	€ 46.256	236	€ 47.200	0	€ 944
Totale		€ 105.910		€ 112.698		€ 6.788

Tabella 11. Stima base case dei costi differenziali derivati dall'utilizzo dell'agente emostatico Floseal® negli interventi di chirurgia spinale severa, in confronto a uno scenario nel quale viene utilizzato l'agente emostatico Surgiflo®.

Parametro	Floseal		Surgiflo		Differenza	
		Costo		Costo		Costo differenziale
Durata degli interventi chirurgici (min)	6.650	€ 14.564	7.325	€ 16.042	675	€ 1.478
Prodotto utilizzato (numero di confezioni)	50	€ 9.800	50	€ 10.000	0	€ 200
Totale		€ 24.364		€ 26.042		€ 1.678

L'analisi di sensibilità evidenzia varie evidenze come le stime risentano fortemente del prezzo degli agenti emostatici utilizzati.

Ad esempio, nel caso della chirurgia spinale maggiore, la variazione ipotizzata del $\pm 20\%$ (-20% del prezzo di Floseal® oppure $+20\%$ del prezzo di Surgiflo®) potrebbe comportare un risparmio equivalente a più del 230% di quello risultante nello scenario base.

Invece, nello scenario opposto (variazione $+20\%$ del prezzo di Floseal® oppure -20% del prezzo di Surgiflo®), il beneficio economico che comporterebbe l'utilizzo di Surgiflo® non supererebbe il 40% del risparmio risultante nel base case. Analogamente accade per la chirurgia spinale severa.

La variazione nel numero di trasfusioni di sangue o emocomponenti necessarie secondo l'agente emostatico utilizzato è il secondo parametro che incide di più sui costi differenziali nel caso dei pazienti sottoposti a chirurgia spinale maggiore. Tuttavia, in ogni caso l'utilizzo di Floseal® come agente emostatico, invece di Surgiflo®, comporta un beneficio economico.

Per maggiori dettagli vedasi l'Appendice 3.2.



DISCUSSIONE

Revisione di letteratura

Dalla revisione di letterature emergono differenze significative tra gli studi in termini di disegno e dimensione dello studio, popolazione analizzata, interventi e comparatori, *end-points*, risultati raggiunti e loro robustezza.

Le evidenze disponibili dimostrano, però, che i principali benefici associati all'utilizzo di Floseal® sono:

- nei pazienti sottoposti a chirurgia cardiotoracica, una minore incidenza di complicanze e ridotti tempi di sala operatoria, grazie al più rapido raggiungimento dell'emostasi. Inoltre, minore ricorso a reinterventi e alle trasfusioni;
- nei pazienti sottoposti a chirurgia spinale, una meno frequente necessità di ricorrere a trasfusioni (a seguito del ridotto volume di sangue perso) e minori tempi di sala operatoria.

Nel dettaglio, nei pazienti sottoposti a chirurgia cardiotoracica risulta:

- Una riduzione delle complicanze minori quali insufficienza renale o respiratoria, o supporto inotropo > 24 ore (Nasso 2009) risulta sia in Nasso 2009, sia in Tackett 2014 (Tackett, Calcaterra et al. 2014), con associata maggiore facilità di gestione;
- Nello stesso modo, una riduzione delle complicanze maggiori, quali ictus, shock, sepsi o infarto del miocardio (Nasso 2009) emerge da un RCT (Nasso 2009) ed in Tackett 2014 (Tackett, Calcaterra et al. 2014);
- L'impatto in termini di diminuzioni dei tempi di sala operatoria, per il quale può essere utilizzato come *proxy* le differenze nel tempo per l'emostasi, potrebbe essere un'osservazione rilevante a scopi organizzativi. Questo effetto è osservato in Nasso 2009 in particolare, nei pazienti con emorragia intraoperatoria (differenza media 24 minuti) e in quelli sottoposti a ipotermia sistemica (differenza media 18 minuti). Lo stesso emerge dall'analisi di un database amministrativo [7] Ta-

ckett 2014 (Tackett, Calcaterra et al. 2014) nell'insieme di pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca (differenza aggiustata 18-64 minuti);

- Un'eventuale diminuzione nella necessità di reintervento per sanguinamento, come osservata in pazienti con emorragia intraoperatoria in Nasso 2009 e Tackett 2014 (Tackett, Calcaterra et al. 2014) avrebbe anche un impatto clinico e organizzativo importante. Ugualmente per quanto riguarda la riduzione nella necessità di trasfusione.
- Non è possibile al momento fornire una stima robusta dei benefici in termini di riduzione della durata della degenza ospedaliera (Krishnan 2009)-

Nei pazienti sottoposti a chirurgia spinale:

- Un'eventuale diminuzione nella necessità di ricorrere a trasfusioni, come evidenziata da uno studio osservazionale (Price 2015) e dall'analisi dei database amministrativi (David 2015), avrebbe anche un impatto clinico e organizzativo rilevante;
- L'impatto in termini di diminuzioni dei tempi di sala operatoria, per il quale può essere utilizzato come *proxy* le differenze nel tempo per l'emostasi, potrebbe essere un'osservazione rilevante a scopi organizzativi. Questo effetto è osservato in Price 2015 (differenza aggiustata 9-27 minuti), mentre David 2015 indica che l'utilizzo di Floseal®, invece, implicare una maggiore durata dell'intervento.

In generale, è ancora limitata la quantità disponibile di evidenza robusta capace di indagare tutti i benefici reali di Floseal® nella pratica clinica.

Negli ultimi anni sono state pubblicate analisi di *real world data* che forniscono elementi utili per la valutazione di HTA (Sarrazin 2012, Haut 2012, de Lusignan 2015), sebbene bisogna tenere in considerazione i *bias* associati alla natura degli studi.

Valutazioni economiche ad hoc

L'analisi economica indica che nella realtà italiana l'utilizzo della matrice emostatica Floseal® negli interventi di cardiocirurgia comporta una diminuzione dei costi per l'ente sanitario rispetto a uno scenario nel quale vengono utilizzati altri agenti emostatici. Nel modello presentato, questi risparmi derivano direttamente dai benefici riportati da uno studio clinico eseguito in



Italia (Nasso 2009).

Nell'analisi economica condotta sempre considerando la realtà italiana, l'utilizzo della matrice emostatica Floseal® negli interventi di chirurgia spinale maggiore e severa comporta in media una modesta diminuzione dei costi per l'ente sanitario rispetto a uno scenario nel quale viene utilizzato Surgiflo®. L'entità di questo beneficio varia principalmente in funzione dei prezzi degli emostatici.

Criticità ed opportunità

La presente valutazione di HTA permette di aggiornare al 2016 il lavoro di Echave 2013 limitatamente alla chirurgia cardiotoracica e spinale.

L'eterogeneità degli studi, ampiamente discussa, richiede cautela nel trarre conclusioni in merito all'entità dei benefici clinici, organizzativi ed economici associati all'utilizzo di Floseal®.

A seguito delle incertezze che ne derivano, si è optato, in sede di analisi economica, per modelli di simulazione per i quali si è valutata anche la sensibilità dei risultati ai parametri che li compongono.

Le analisi economiche presentate hanno il pregio di adattare al contesto italiano ed ospedaliero analoghi modelli elaborati per altri contesti operativi. Sforzi significativi sono stati effettuati per utilizzare, in sede di valutazione italiana, valori dei parametri attinti da affidabili fonti nazionali/locali.

Inoltre, dalle discussioni con i clinici di riferimento è emersa l'opportunità di aggiornare le evidenze, in particolare per la chirurgia spinale, per tener conto delle evoluzioni delle tecniche chirurgiche e dei loro differenti livelli di rischio di incorre in emorragie perioperatorie.

CONCLUSIONI

La valutazione dell'utilizzo di Floseal® in chirurgia cardiaca e spinale permette di confermare gli attesi benefici clinici legati all'utilizzo della matrice emostatica di gelatina di origine bovina e trombina di origine umana, nonché di identificare le possibili ripercussioni positive a livello organizzativo

ed economico. La robustezza delle analisi presentate risente dell'eterogeneità degli studi finora condotti, ampiamente indagata nel documento.

BIBLIOGRAFIA

1. Boucher BA, Traub O. Achieving hemostasis in the surgical field. *Pharmacotherapy*, 29 (7 Pt 2) (2009), pp. 25–75.
2. David G, Lim S, Gunnarsson C, Kocharian R, Roy S. Similar patient outcomes yet different hospital costs between flowable hemostatic agents. *J Med Econ*. 2015;18(9):735-45.
3. de Lusignan S, Crawford L, Munro N. Creating and using real-world evidence to answer questions about clinical effectiveness. *J Innov Health Inform*. 2015 Nov 4;22(3):368-73.
4. Echave M, Oyagüez I, Casado MA. Use of Floseal®, a human gelatine-thrombin matrix sealant, in surgery: a systematic review. *BMC Surg*. 2014 Dec 20;14:111.
5. EUROSPINE 2015 Copenhagen, Denmark, September 2-4 : ORAL PRESENTATIONS. *Eur Spine J*. 2015 Sep;24 Suppl 6:669-710.
6. Haut ER, Pronovost PJ, Schneider EB. Limitations of administrative databases. *JAMA*. 2012 Jun 27;307(24):2589; author reply 2589-90.
7. Helenius I, Keskinen H, Syvänen J, Lukkarinen H, Mattila M, Välipakka J, Pajulo O. Gelatine matrix with human thrombin decreases blood loss in adolescents undergoing posterior spinal fusion for idiopathic scoliosis: a multicentre, randomised clinical trial. *Bone Joint J*. 2016 Mar;98-B(3):395-401.
8. Krishnan S, Conner TM, Leslie R, Stemkowski S, Shander A. Choice of hemostatic agent and hospital length of stay in cardiovascular surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2009 Dec;13(4):225-30.
9. Landi A, Gregori F, Marotta N, Delfini R. Efficacy, Security, and Manageability of Gelified Hemostatic Matrix in Bleeding Control during Thoracic and Lumbar Spine Surgery: Floseal® versus Surgiflo. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2016 Mar;77(2):139-43.
10. Nasso G, Piancone F, Bonifazi R, Romano V, Visicchio G, De Filippo CM, Impiombato B, Fiore F, Bartolomucci F, Alessandrini F, Speciale G. Prospective, randomized clinical trial of the Floseal® matrix sealant in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2009 Nov;88(5):1520-6.
11. Price JS, Tackett S, Patel V. Observational evaluation of outcomes and resource utilization from hemostatic matrices in spine surgery. *J Med Econ*. 2015;18(10):777-86.
12. Sarrazin MS, Rosenthal GE. Finding pure and simple truths with administrative data.



JAMA. 2012;307(13):1433-1435

13. Spotnitz WD, Burks S. State-of-the-art review: Hemostats, sealants, and adhesives II: Update as well as how and when to use the components of the surgical toolbox. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2010 Oct;16(5):497-514.
14. Tackett SM, Calcaterra D, Magee G, Lattouf OM. Real-world outcomes of hemostatic matrices in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014 Dec;28(6):1558-65.
15. Tackett SM, Sugarman R, Kreuwel HT, Alvarez P, Nasso G. Hospital economic impact from hemostatic matrix usage in cardiac surgery. *J Med Econ*. 2014 Sep;17(9):670-6.
16. Vyas KS, Saha SP. Comparison of hemostatic agents used in vascular surgery. *Expert Opin Biol Ther*. 2013 Dec;13(12):1663-72.

APPENDICI

Appendice 1. Studi selezionati: Chirurgia cardiaca

Tabella A 1. Krishnan 2009

Outcome	Misura dell'outcome	Risultati			
		Floseal® (1,603)	Surgicel® + trombina (17,507)	Gelfoam® + trombina (10,348)	Altri agenti emostatici basecase (7,492)
Superamento della degenza attesa ¹	Probabilità relativa di superamento della degenza attesa OR ² (95% CI)	0,791 (0,685-0,914) p < 0,01	1,166 (0,987-1,377)	1,099 (1,000-1,207) p < 0,05	1,000
	Tasso di degenza relativo dei pazienti che superano la degenza attesa IRR ³ (95% CI)	0,891 (0,869-0,913) p < 0,01	1,001 (0,978-1,024)	1,010 (0,995-1,026)	1,000
Raggiungimento del doppio della degenza attesa	Probabilità relativa di raddoppiamento della degenza attesa OR (95% CI)	0,813 (0,660-1,002)	1,082 (0,888-1,318)	1,019 (0,894-1,161)	1,000
	Tasso relativo di pazienti che raddoppiano la degenza attesa IRR (95% CI)	0,976 (0,947-1,006)	0,959 (0,932-0,987) p < 0,01	1,013 (0,993-1,033)	1,000

¹Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS), 2006. DRG Geometric Mean Length of Stay (gmLOS)

² Odds Ratio

³ Incidence Rate Ratio



Tabella A 2. Nasso 2009

Outcome	Misura dell'outcome	Risultati		
		Floseal® (209)	Surgicel® o Gelfoam® (206)	p Value
Successo nell'ottenimento dell'emostasi	Numero di pazienti in cui è stata ottenuta l'emostasi di tutti i siti emorragici dopo 10 m	101 (91,8%)	64 (61%)	< 0,001
Tempo per l'emostasi (del primo sito emorragico)	Minuti	3,8 +/- 2,4	6,8 +/- 3,1	< 0,001
Sanguinamento postoperatorio	ml/m ²	375,2 +/- 24	528,8 +/- 36	< 0,001
Trasfusione di prodotti ematici	Numero di pazienti trasfusi (%)	61 (29,2%)	97 (47,1%)	< 0,001
Necessità di reintervento chirurgico per sanguinamento	Numero di pazienti in cui è stato necessario il reintervento chirurgico per sanguinamento (%)	9 (4,3%)	16 (7,8%)	0,20
Degenza in terapia intensiva	Media del numero di giorni	3,1 +/-1	3,4 +/- 1,1	0,36
Complicanze maggiori	Numero di pazienti (%)	28 (13,4%)	29 (14,1%)	0,95
Complicanze minori	Numero di pazienti (%)	48 (23%)	57 (27,7%)	0,32
Mortalità operatoria	Numero di pazienti (%)	11 (5,3%)	12 (5,8%)	0,97

Outcome	Misura dell'outcome	Risultati in pazienti con emorragia intraoperatoria		
		Floseal® (110)	Surgicel® o Gelfoam® (104)	p Value
Tempo per l'emostasi	Minuti	32,1±5,4	56,3±8	< 0,001
Trasfusione di prodotti ematici	Numero di pazienti trasfusi (%)	31 (28,2%)	63 (60,6%)	< 0,001
Necessità di reintervento chirurgico per sanguinamento	Numero di pazienti in cui è stato necessario il reintervento chirurgico per sanguinamento (%)	5 (4,5%)	14 (13,5%)	0,04
Degenza in terapia intensiva	Media del numero di giorni	3,12±1	3,6±1,2	0,10
Complicanze maggiori	Numero di pazienti (%)	13 (11,8%)	18 (17,3%)	0,34
Complicanze minori	Numero di pazienti (%)	23 (20,9%)	35 (33,6%)	0,04

Outcome	Misura dell'outcome	Risultati in pazienti sottoposti a ipotermia sistemica		
		Floseal® (44)	Surgicel® o Gelfoam® (43)	p Value
Tempo per l'emostasi	Minuti	33±5,4	51,1±6,7	<0,001
Trasfusione di prodotti ematici	Numero di pazienti trasfusi (%)	24 (54%)	31 (72.1%)	0,14
Necessità di reintervento chirurgico per sanguinamento	Numero di pazienti in cui è stato necessario il reintervento chirurgico per sanguinamento (%)	2 (4.5%)	8 (18.6%)	0,049

Tabella A 3. Tackett, Calcaterra, et al. 2014

Outcome	Misura dell'outcome	Risultati
		Floseal® (4480)
Complicanze maggiori	Numero di pazienti (%)	389 (8,7)
Complicanze minori	Numero di pazienti (%)	779 (17,4)
Necessità di reintervento chirurgico per sanguinamento	Numero di pazienti (%)	86 (1,9)
Mortalità	Numero di pazienti (%)	108 (2,4)
Trasfusione di qualsiasi prodotto ematico	Numero di pazienti trasfusi (%)	1.811 (40,4)
	Media aggiustata di unità trasfuse (95% CI)	8,54 (7,44-9,82)
	Giorno 1. Numero di pazienti trasfusi (%)	1.148 (25,6)
	Giorno 1. Media aggiustata di unità trasfuse (95% CI)	6,85 (5,81-8,08)
	Giorni 2-4. Numero di pazienti trasfusi (%)	887 (19,8)
Trasfusione di globuli rossi	Giorni 2-4. Media aggiustata di unità trasfuse (95% CI)	3,36 (2,82-4,02)
	Numero di pazienti trasfusi (%)	1.654 (36,9)
Degenza	Media aggiustata di unità trasfuse (95% CI)	6,60 (5,77-7,53)
	Giornate di degenza: media aggiustata (95% CI)	12,39 (11,68-13,15)
Durata dell'intervento chirurgico	Minuti d'intervento: media aggiustata (95% CI)	375 (362-388)

Outcome	Misura dell'outcome	Risultati
		Floseal® + sigillanti di fibrina, sigillanti polisaccaridi sferici (7730)
Complicanze maggiori	Numero di pazienti (%)	579 (7,5)
Complicanze minori	Numero di pazienti (%)	1.382 (17,9)
Necessità di reintervento chirurgico per sanguinamento	Numero di pazienti (%)	203 (2,6)
Mortalità	Numero di pazienti (%)	226 (2,9)
Trasfusione di qualsiasi prodotto ematico	Numero di pazienti trasfusi (%)	2.899 (37,5)
	Media aggiustata di unità trasfuse (95% CI)	9,81 (8,93-10,79)
	Giorno 1. Numero di pazienti trasfusi (%)	2.019 (26,1)
	Giorno 1. Media aggiustata di unità trasfuse (95% CI)	8,00 (7,12-8,99)
	Giorni 2-4. Numero di pazienti trasfusi (%)	1.297 (16,8)
Trasfusione di globuli rossi	Giorni 2-4. Media aggiustata di unità trasfuse (95% CI)	3,98 (3,49-4,54)
	Numero di pazienti trasfusi (%)	2.499 (32,3)
Degenza	Media aggiustata di unità trasfuse (95% CI)	7,76 (7,04-8,55)
	Giornate di degenza: media aggiustata (95% CI)	12,56 (12,12-13,02)
Durata dell'intervento chirurgico	Minuti d'intervento: media aggiustata (95% CI)	387 (379-396)



	Surgiflo® (326)	OR (95% IC) differenza aggiustata	RR (95% IC)	p Value
	32 (9,8)	2,12 (1,34-3,35)	2,01 (1,32-3,03)	0,001
	76 (23,3)	1,84 (1,33-2,55)	1,54 (1,23-1,88)	<0,001
	14 (4,3)	2,01 (1,03-3,94)	1,94 (1,02-3,54)	0,042
	11 (3,4)	0,79 (0,38-1,65)	0,80 (0,39-1,61)	0,53
	272 (83,4)	4,90 (3,50- 6,87)	1,62 (1,52-1,69)	<0,001
	14,21 (11,92-16,93)	5,66 unità	N/A	<0,001
	263 (80,7)	10,53 (7,68-14,43)	2,74 (2,56-2,88)	<0,001
	10,01 (8,20-12,22)	3,16 unità	N/A	<0,001
	113 (34,7)	0,94 (0,71-1,25)	0,96 (0,78-1,16)	0,69
	2,67 (2,10-3,38)	-0,7 unità	N/A	0,012
	238 (73,0)	2,64 (1,97-3,55)	1,48 (1,34-1,60)	<0,001
	9,04 (7,66-10,67)	2,45 unità	N/A	<0,001
	12,15 (11,23-13,15)	-0,24 giorni	N/A	0,51
	439 (419-459)	64 minuti	N/A	<0,001

	Surgiflo® + sigillanti di fibrina, sigillanti, polisaccaridi sferici (646)	OR (95% IC) / differenza aggiustata	RR (95% IC)	P Value
	65 (10,1)	1,77 (1,28-2,46)	1,70 (1,26-2,27)	<0,001
	151 (23,4)	1,46 (1,16-1,83)	1,31 (1,12-1,52)	0,001
	20 (3,1)	1,26 (0,76-2,09)	1,25 (0,77-2,01)	0,36
	26 (4,0)	1,09 (0,68-1,74)	1,09 (0,70-1,68)	0,71
	529 (81,9)	8,37 (6,60-10,62)	2,20 (2,11-2,28)	<0,001
	13,96 (12,47-15,64)	4,15 unità	N/A	<0,001
	492 (76,2)	10,36 (8,32-12,90)	3,37 (3,17-3,55)	<0,001
	9,76 (8,54-11,16)	1,76 unità	N/A	<0,001
	234 (36,2)	1,97 (1,62-2,40)	1,66 (1,45-1,88)	<0,001
	3,86 (3,29-4,53)	-0,12 unità	N/A	0,66
	473 (73,2)	5,63 (4,55-6,97)	2,33 (2,18-2,46)	<0,001
	9,61 (8,55-10,80)	1,86 unità	N/A	<0,001
	12,74 (12,11-13,40)	0,17 giorni	N/A	0,53
	409 (397-422)	22 minuti	N/A	<0,001

SEGUE

SEGUE Tabella A 3. Tackett, Calcaterra, et al. 2014

Outcome	Misura dell'outcome	Risultati
		Floseal® + Gelfoam® o Surgicel® con o senza trombina in combinazione (10180)
Complicanze maggiori	Numero di pazienti (%)	823 (8,1)
Complicanze minori	Numero di pazienti (%)	1.826 (17,9)
Necessità di reintervento chirurgico per sanguinamento	Numero di pazienti (%)	302 (3,0)
Mortalità	Numero di pazienti (%)	349 (3,4)
Trasfusione di qualsiasi prodotto ematico	Numero di pazienti trasfusi (%)	3.400 (33,4)
	Media aggiustata di unità trasfuse (95% CI)	10,05 (9,18-10,99)
	Giorno 1. Numero di pazienti trasfusi (%)	2.346 (23,0)
	Giorno 1. Media aggiustata di unità trasfuse (95% CI)	8,45 (7,60-9,40)
	Giorni 2-4. Numero di pazienti trasfusi (%)	1.594 (15,7)
	Giorni 2-4. Media aggiustata di unità trasfuse (95% CI)	4,42 (3,89-5,02)
Trasfusione di globuli rossi	Numero di pazienti trasfusi (%)	2.873 (28,2)
	Media aggiustata di unità trasfuse (95% CI)	8,65 (7,90-9,47)
Degenza	Giornate di degenza: media aggiustata (95% CI)	12,83 (12,42-13,24)
Durata dell'intervento chirurgico	Minuti d'intervento: media aggiustata (95% CI)	380 (372-387)



	Surgiflo® + Gelfoam® o Surgicel® con o senza trombina in combinazione (736)	OR (95% IC differenza aggiustata	RR (95% IC)	p Value
	74 (10,1)	1,24 (0,93-1,65)	1,22 (0,94-1,57)	0,14
	181 (24,6)	1,36 (1,12-1,66)	1,25 (1,09-1,43)	0,003
	31 (4,2)	1,23 (0,83-1,76)	1,21 (0,83-1,76)	0,31
	25 (3,4)	0,74 (0,48-1,16)	0,76 (0,49-1,15)	0,19
	574 (78,0)	7,68 (6,29-9,38)	2,41 (2,30-2,50)	<0,001
	12,92 (11,62-14,37)	2,88 unità	N/A	<0,001
	525 (71,3)	8,68 (7,21-10,44)	3,45 (3,24-3,65)	<0,001
	9,91 (8,78-11,18)	1,45	N/A	<0,001
	259 (35,2)	2,36 (1,97-2,82)	1,94 (1,71-2,18)	<0,001
	3,57 (3,05-4,18)	-0,84	N/A	0,002
	516 (70,1)	6,35 (5,26-7,66)	2,59 (2,44-2,73)	<0,001
	9,04 (8,13-10,05)	0,39 unità	N/A	0,31
	12,61 (12,05-13,21)	-0,21 giorni	N/A	0,40
	393 (387-409)	18 min	N/A	<0,001

Tabella A 4. Tackett, Sugarman, et al. 2014

Outcome		Misura dell'outcome	Risultati per Floseal® (modello: 600 pazienti) in confronto con basecase Surgicel® o Gelfoam®
Conseguenze cliniche	Complicanze maggiori	Numero di eventi evitati	33
	Complicanze minori		76
	Reinterventi chirurgici per sanguinamento		54
	Trasfusioni di prodotti ematici		194
	Tempo di sala operatoria	Minuti evitati	242
Risparmi	Complicanze maggiori	Costi risparmiati	USD 1,07 milioni
	Complicanze minori		USD 1,43 milioni
	Reintervento chirurgico per sanguinamento		USD 1,32 milioni
	Trasfusione di prodotti ematici		USD 1,21 milioni
	Tempo di sala operatoria		USD 0,35 milioni



Appendice 2. Studi selezionati: Chirurgia spinale

Tabella A 5. Helenius 2015/2016

Outcome	Misura dell'outcome	Risultati	
		Tutti i pazienti	Floseal® (30) rispetto a procedura standard (30)
Perdita ematica intraoperatoria	Perdita di sangue addizionale per ogni ora in più in sala operatoria (ml)	357 ml (95 % CI 273–440 ml, p<0,001)	
	Volume di sangue perso (ml) aggiustato per durata della procedura e numero di peduncoli strumentati		- 171 ml (29 %), 95 % CI 22–320 ml, p = 0,025
Perdita ematica totale	Perdita di sangue addizionale per ogni ora in più in sala operatoria (ml)	431 ml (95 % CI 343–518 ml, p<0,001)	
	Volume di sangue perso (ml) aggiustato per durata della procedura e numero di peduncoli strumentati		- 177 ml (16 %), 95 % CI 21–333 ml, p = 0,027
Riduzione dell'emoglobina	Differenza tra la quantità di emoglobina due giorni dopo l'operazione e un giorno prima dell'operazione		6 g/L, 95 % CI 1.3–11 g/L, p = 0,013

Tabella A 6. Price 2015

Outcome		Misura dell'outcome	Floseal® (12,783)
Complicanze	Correlate con la perdita di sangue	Numero (%)	928 (7,3)
	Complicanze severe	Numero (%)	200 (1,6)
	Altre complicanze	Numero (%)	464 (3,6)
Trasfusioni di prodotti ematici	Qualsiasi trasfusione	Numero (%)	365 (2,9)
	Primo giorno	Numero (%)	143 (1,1)
	Dal secondo al quarto giorno	Numero (%)	250 (2,0)
	Qualsiasi trasfusione di globuli rossi	Numero (%)	346 (2,7)
Durata della degenza		Media (giorni) (95% IC)	2,8 (2,7–2,8)
Durata della procedura		Media (minuti) (95% IC)	190 (187–193)
Quantità di matrice emostatica utilizzata		Media (ml) (95% IC)	8,9(8,7-9,1)

Outcome		Misura dell'outcome	Risultati (Chirurgia Severa)
			Floseal® (2837)
Complicanze	Correlate con la perdita di sangue	Numero (%)	527 (18,6)
	Complicanze severe	Numero (%)	196 (6,9)
	Altre complicanze	Numero (%)	196 (6,9)
Trasfusioni di prodotti ematici	Qualsiasi trasfusione	Numero (%)	331 (11,7)
	Primo giorno	Numero (%)	189 (6,7)
	Dal secondo al quarto giorno	Numero (%)	218 (7,7)
	Qualsiasi trasfusione di globuli rossi	Numero (%)	320 (11,3)
Durata della degenza		Media (giorni) (95% IC)	4,4 (4,2–4,6)
Durata della procedura		Media (minuti) (95% IC)	266 (258–273)
Quantità di matrice emostatica utilizzata		Media (ml) (95% IC)	11,8(11,3-12,4)



Risultati (Chirurgia Maggiore)			
	Surgiflo® (1531)	OR (95% IC) Differenza aggiustata	p Value
	80 (5,2)	1,10 (0,86–1,43)	0,44
	19 (1,2)	0,74 (0,44–1,25)	0,26
	50 (3,3)	0,99 (0,72–1,35)	0,94
	47 (3,1)	2,56 (1,79–3,65)	<0,0001
	14 (0,9)	1,58 (0,87–2,89)	0,13
	37 (2,4)	3,3 (2,2–4,98)	<0,0001
	43 (2,8)	2,54 (1,75–3,67)	<0,0001
	2,7 (2,5–2,8)	-0,11 giorni	0,06
	199 (194–203)	8,84 min	<0,0001
	10,8(10,5-11,2)	1,90 ml	<0,001

	Surgiflo® (174)	OR (95% IC) Differenza aggiustata	p Value
	21 (12,1)	0,81 (0,50–1,32)	0,40
	7 (4,0)	0,62 (0,28–1,40)	0,25
	12 (6,9)	0,98 (0,52–1,84)	0,94
	17 (9,8)	1,42 (0,82–2,46)	0,21
	5 (2,9)	0,66 (0,26–1,67)	0,38
	11 (6,3)	1,60 (0,82–3,12)	0,17
	15 (8,6)	1,28 (0,72–2,28)	0,41
	4,3 (3,9–4,8)	-0,12 giorni	0,57
	293 (276–311)	26,94 min	<0,001
	11,7 (10,5–13)	-0,13 ml	0,8255

Tabella A 7. David 2015

Outcome		Misura dell'outcome	Risultati		
			Floseal® (15088)	Surgiflo® (8296)	Surgiflo® + trombina (1498)
Costo dell'agente emostatico		Media (USD) +/- SD	349,8 +/- 319,7	147,8 +/- 146,2	222,66 +/- 146,25
Complicanze chirurgiche	Trasfusioni di sangue	Numero di pazienti (%)	1388 (9,2%)	889 (9,1%)	244 (16,3%)
	Emorragie	Numero di pazienti (%)	60 (0,4%)	33 (0,3%)	8 (0,5%)
	Complicanze della ferita	Numero di pazienti (%)	141 (0,9%)	86 (0,9%)	22 (1,5%)

Tabella A 8. Landi 2015

Outcome		Misura dell'outcome	Risultati		
			Floseal® (86)	Surgiflo® (63)	p Value
Tempo per l'emostasi	Tutti i pazienti		5:35 ± 0:52	5:32 ± 0:54	
	Pazienti traumatici		5:41 ± 0:5	5:40 ± 0:55	0,92
	Pazienti degenerativi		5:30 ± 0:53	5:27 ± 0:55	0,80
	Sesso	Maschi	5:40 ± 0:51	5:28 ± 0:56	0,27
		Femmine	5:27 ± 0:53	5:42 ± 0:51	0,35
	Età (comparati <60 con >60 anni)		p=0,57	p=0,44	
	Previa terapia anticoagulante	No	5:30 ± 0:56	p=0,23	5:28 ± 0:55
Si		5:44 ± 0:46	5:52 +/- 0:48		
Complicanze		Numero	4 complicanze differenti non separate per prodotto utilizzato		



Appendice 3. Analisi di costo-conseguenza a livello ospedaliero dell'utilizzo di Floseal®

Appendice 3.1 Analisi di costo conseguenza in chirurgia cardiaca

La valutazione dell'impatto economico nella realtà italiana dell'utilizzo di Floseal® nei pazienti sottoposti a interventi cardiocirurgici è stata effettuata adattando il modello di costo-conseguenza di Tackett 2014 (Tackett, Sugarman et al. 2014). L'adattamento è avvenuto utilizzando i risultati dello studio di Nasso 2009.

In Nasso 2009 sono stati presentati i risultati di RCT condotto nel 2005 presso il Centro di Ricerche e Formazione ad Alta Tecnologia nelle Scienze Biomediche "Giovanni Paolo II" di Campobasso, nel Molise. Erano stati arruolati pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca **primaria** (coronarica, valvolare o combinata) e/o chirurgia dell'aorta toracica **programmata**, con l'obiettivo di valutare l'efficacia dell'agente emostatico Floseal® mettendolo a confronto con altri emostatici (Surgicel® Nu-Knit o Gelfoam®).

Obiettivi

La presente analisi mira a stimare se e come l'utilizzo della matrice emostatica Floseal® nella pratica clinica attuale incida sui costi sanitari diretti. Lo scenario alternativo è caratterizzato dalla sola presenza di Surgicel® Nu-Knit o Gelfoam®.

Metodi

Il modello di costo-conseguenza riportato in Tackett 2014 (Tackett, Sugarman et al. 2014) è stato adattato alla realtà italiana. I dati utilizzati ai fini della presente analisi sono stati validati da un clinico esperto in cardiocirurgia.

Si è assunto che tutte le componenti di costo incluse nel modello contribuiscano a definire la totalità dei costi differenziali tra i due gruppi di pazienti in trattamento (Floseal® vs. Surgicel® Nu-Knit o Gelfoam®). Inoltre, si è ipotizzato che i diversi tempi di utilizzo della sala operatoria siano riconducibili unicamente all'agente emostatico utilizzato.

Popolazione di riferimento

L'analisi considera pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca primaria (coronari-
ca, valvolare o combinata) e/o chirurgia dell'aorta toracica programmata. Non
si considera un ospedale specifico, ma un ipotetico ospedale italiano dotato
di una struttura cardiocirurgica.

Il volume operatorio medio di una struttura di cardiocirurgia in Italia è stato sti-
mato sulla base dei dati di attività disponibili online (Società Italiana di Chirurgia
Cardiaca 2017) e relativi a 23 strutture cardiocirurgiche situate in 16 regioni
italiane (Abruzzo, Basilicata, Calabria, Campania, Emilia Romagna, Friuli Venezia
Giulia, Lazio, Liguria, Lombardia, Marche, Piemonte, Sardegna, Sicilia, Toscana,
Umbria e Veneto). Da tale ricerca sono emersi i volumi operatori riportati in
Tabella A3_1.

Il clinico esperto, consultato durante la realizzazione dell'analisi, ha ribadito
che l'agente emostatico viene utilizzato solo nei casi in cui il paziente speri-
menta un sanguinamento eccessivo dopo l'utilizzo di procedure emostatiche
standard o in punti difficilmente accessibili anatomicamente. Tenendo conto
di questo parere e dei risultati di Nasso 2009, è stato considerato che dei
665 pazienti che richiedono interventi di cardiocirurgia, 343 (cioè 51,6% del
totale dei casi, Nasso 2009) presentano emorragie intraoperatorie e pertanto
necessitano l'utilizzo di agenti emostatici (Tabella A3_2).

Tabella A3 1. Dati sul volume operatorio corrispondenti alle strutture
cardiocirurgiche italiane individuate

Volume operatorio annuo massimo	1703
Volume operatorio annuo minimo	260
Volume operatorio annuo medio	665

Tabella A3 2. Numero di pazienti considerati per l'analisi.

Volume operatorio annuo medio di una struttura cardiocirurgica italiana	665
Proporzione di pazienti sottoposti a cardiocirurgia che presentano emorragie intraoperatorie e pertanto necessitano l'utilizzo di agenti emostatici (Nasso 2009)	51,6%
Pazienti considerati per l'analisi	343



Parametri clinici

Sono stati utilizzati gli *outcomes* di efficacia e sicurezza relativi ai soli pazienti che hanno presentato un'emorragia intraoperatoria in Nasso 2009. Questi dati sono stati validati dal clinico esperto ai fini della presente analisi.

I dati utilizzati ai fini dell'analisi sono riportati nella Tabella A3_3. Si tratta di:

- Tempo medio per l'emostasi;
- Necessità di trasfusione di sangue o di emocomponenti nel periodo intra e postoperatorio;
- Necessità di reintervento chirurgico per sanguinamento nell'immediato postoperatorio;
- Durata della degenza in terapia intensiva;
- Complicanze maggiori (ictus, shock, sepsi, infarto miocardico) e minori (insufficienza renale, insufficienza respiratoria, supporto inotropo >24 ore).

La durata della degenza in terapia intensiva e il tasso di complicanze maggiori non sono stati presi in considerazione in sede di valutazione dell'impatto economico data l'assenza di differenze statisticamente significative secondo l'analisi di Nasso 2009.

Tabella A3 3. Risultati dello studio clinico di Nasso 2009 in pazienti che hanno presentato emorragie intraoperatorie

<i>Outcomes clinici</i>	Gruppo sperimentale (n= 110)	Gruppo controllo (n= 104)	p Value
Tempo per l'emostasi (minuti)	32,1 ± 5,4	56,3 ± 8	<0,001
Trasfusioni di sangue o emocomponenti (n, %)	31 (28,2%)	63 (60,6%)	<0,001
Reintervento chirurgico per sanguinamento (n, %)	5 (4,5%)	14 (13,5%)	0,04
Degenza in terapia intensiva (giorni)	3,12 ± 1	3,6 ± 1,2	0,10
Complicanze maggiori (n, %)	13 (11,8%)	18 (17,3%)	0,34
Complicanze minori (n, %)	23 (20,9%)	35 (33,6%)	0,04

Parametri di costo

Per ogni *outcome* clinico considerato è stato stimato il costo associato. Per effettuare tale stima si è ricorsi ai dati di letteratura scientifica e ai registri nazionali disponibili.

Per stimare i costi degli interventi chirurgici, si è fatto riferimento alle stime presentate dal Network Italiano Sanitario (N.I.San.) relative al periodo 2011-2012. Il N.I.San. è una rete costituita da 22 enti tra Aziende Sanitarie Locali, Aziende Ospedaliere pubbliche e private, Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico e la Provincia autonoma di Bolzano. Dal 2007 questa rete si occupa di produrre elaborati contenenti i costi standard relativi all'attività di ricovero. Le stime del N.I.San. 2011-2012 si basano sui dati di un gruppo selezionato di ospedali di Valle d'Aosta, Piemonte, Liguria, Lombardia, Provincia di Bolzano, Veneto, Abruzzo, e Puglia. La metodologia utilizzata dal N.I.San. per la determinazione dei costi standard dell'attività di ricovero è esposta nel report "Costi standard, la proposta N.I.San".

Per il costo del tempo di sala operatoria si è fatto riferimento a un'analisi di costo riguardante il Piemonte, l'Emilia Romagna, il Lazio e la Sicilia (Berti 2016). Invece, per il costo delle trasfusioni di sangue o di emocomponenti sono stati utilizzati i dati relativi ai servizi immunotrasfusionali delle Aziende Ospedaliere pubbliche e delle Aziende Sanitarie Locali resi disponibili dalla Regione Veneto (Ruscitti 2008).

I valori utilizzati come input di costo sono presentati nella Tabella A3_4. Si tratta di:

- Costo della chirurgia iniziale: È stato utilizzato come proxy del costo di ogni intervento chirurgico il costo assegnato al DRG 110 (interventi maggiori sul sistema cardiovascolare senza complicanze) dal N.I.San.
- Costo delle complicanze: Il costo incrementale delle complicanze è stato calcolato come la differenza tra il costo assegnato al DRG 111 (interventi maggiori sul sistema cardiovascolare con complicanze) e il costo assegnato al DRG 110 dal N.I.San.
- Utilizzo delle risorse:
 - *Tempo di sala operatoria*: Il costo di un'ora di sala operatoria di cardio-



chirurgia è stato ottenuto dal calcolo del costo medio rilevato da dati di 5 centri di 2 regioni italiane.

- *Trasfusioni di sangue o di emocomponenti*: Il costo totale di una trasfusione di sangue o di emocomponenti è stato calcolato dalla stima realizzata dalla regione Veneto.

I costi ospedalieri relativi al tempo di degenza in reparto e in terapia intensiva e alle forniture, come effettuato da Tackett 2014 non sono stati esplicitati nel modello in quanto sono considerati già compresi dalle voci di costo appena elencate.

Tutti i costi sono presentati in Euro dell'anno 2016. Dove necessario, i costi sono stati aggiustati per l'inflazione utilizzando l'indice dei prezzi al consumo (CPI) per l'Italia individuati dall'Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico (OECD 2017).

Tabella A3 4. Input di costo utilizzati nel modello

Costi correlati alla chirurgia	Costo	Riferimento	Note
Interventi maggiori sul sistema cardiovascolare con complicanze	€ 25.585	N.I.San. 2014	Aggiustato per l'inflazione al 2016
Interventi maggiori sul sistema cardiovascolare senza complicanze	€ 13.940	N.I.San. 2014	Aggiustato per l'inflazione al 2016
Trasfusione di sangue o emocomponenti	€ 3.518	Ruscitti 2008	Aggiustato per l'inflazione al 2016
Costo orario sala operatoria di cardiocirurgia	€ 1.046	Berti 2016	Costo medio rilevato da dati di 5 centri di 2 regioni italiane

Analisi dei dati

I risultati dell'analisi sono presentati in termini di:

- a. eventi clinici (*outcome* clinici) evitati;
- b. risparmi economici (*outcome* economici)

derivanti dall'utilizzo esclusivo dell'agente emostatico Floseal® piuttosto di altri agenti emostatici (Surgicel® o Gelfoam®) negli interventi di cardiocirurgia.

Gli outcome clinici considerati sono:

1. Complicanze minori.
2. Reinterventi chirurgici per sanguinamento.
3. Trasfusioni di prodotti ematici.
4. Ore di sala operatoria (ottenuti come differenza nel tempo per l'emostasi).

Analisi di sensibilità

È stata condotta un'analisi di sensibilità deterministica univariata tramite la quale è stato valutato l'impatto di tutti i parametri considerati per l'analisi.

La variazione applicata ai parametri è stata di $\pm 20\%$, al pari dell'analisi effettuata da Tackett 2014 eccetto che per i parametri per i quali sono disponibili evidenze specifiche (Tabella A3 5).

Risultati

In un ipotetico ospedale italiano con 665 pazienti sottoposti a intervento di cardiocirurgia in un anno, Floseal® è utilizzato in 361 quale agente emostatico. L'analisi condotta ipotizza che l'utilizzo di Floseal® si traduce, anche nella realtà italiana, in una minore quantità di complicanze maggiori, complicanze minori, reinterventi chirurgici per sanguinamento, trasfusioni sanguigne e ore di sala operatoria. Di conseguenza, viene stimato un risparmio stimato di €1.479.784 (Tabella A3 6).

Tabella A3 5. Variazione dei parametri nell'analisi di sensibilità univariata

Parametro	Base case	Min.	Max.	Riferimento
Volume operatorio annuo di una struttura cardiocirurgica italiana	665	260	1.703	V. sezione metodi
Tempo per l'emostasi con Floseal® (min.)	32,1	26,7	37,5	Nasso 2009
Tempo per l'emostasi con comparatore (min.)	56,3	48,3	64,3	Nasso 2009
Costo orario sala operatoria di cardiocirurgia	€ 1.046	€ 664	€ 1.570	Berti 2016
<i>Nota: Tutti gli altri parametri sono stati variati di $\pm 20\%$</i>				Tackett 2014



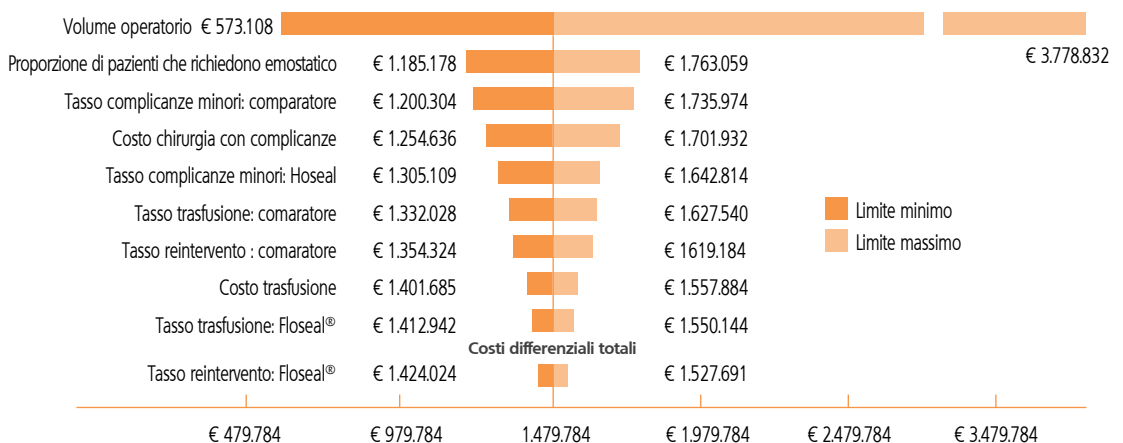
Tabella A3 6. Stima annuale delle conseguenze cliniche ed economiche dell'utilizzo di Floseal, in confronto con altri emostatici, in un ospedale con una casistica annuale di 665 interventi di cardiocirurgia

Conseguenze	Outcome clinici (evitati con l'utilizzo di Floseal®)	Outcome economici (risparmi economici con l'utilizzo di Floseal®)
Complicanze minori	44 eventi	€ 512.380
Reinterventi chirurgici per sanguinamento	31 eventi	€ 432.280
Trasfusioni di prodotti ematici	111 eventi	€ 390.498
Ore di sala operatoria	138,4 ore	€ 144.766

I risultati dell'analisi di sensibilità deterministica indicano che i parametri che influenzano in maggior misura le stime di risparmio sono rispettivamente (Figura A3 1):

- il volume operatorio;
- la proporzione di pazienti che richiedono l'utilizzo dell'emostatico;
- il tasso di complicanze minori correlate al comparatore;
- il costo dell'intervento chirurgico con complicanze;
- il tasso di complicanze minori correlate a Floseal®.

Figura A3 1. Risultati dell'analisi di sensibilità



Discussione

Il modello di costo-conseguenza descritto da Tackett 2014 è stato adattato al contesto italiano al fine di stimare le conseguenze cliniche ed economiche dell'utilizzo della matrice emostatica Floseal® come agente emostatico negli interventi di chirurgia cardiaca confrontato con uno scenario nel quale vengono utilizzati altri emostatici.

Nello scenario base, l'analisi conclude che, in una popolazione di 665 pazienti sottoposti ad intervento di chirurgia cardiaca in un ipotetico ospedale, l'utilizzo della matrice emostatica Floseal® ha un impatto economico positivo dati i minori costi relativi al trattamento delle complicanze, ai meno frequenti reinterventi chirurgici per sanguinamento, al minor ricorso alle trasfusioni di prodotti ematici e al più breve tempo di sala operatoria. Inoltre, l'analisi di sensibilità uni variata evidenzia che l'impatto economico netto dell'utilizzo di Floseal® è comunque positivo nonostante la variabilità nei parametri legati ai pazienti, all'intervento chirurgico, all'efficacia dell'emostatico e ai relativi costi.

I risultati ottenuti sono consistenti con l'analisi eseguita da Tackett 201 per il contesto statunitense. In entrambi i contesti si giunge a stimare dei risparmi grazie al ricorso a Floseal®. Negli Stati Uniti sono stati stimati costi differenziali totali di USD 5,38 milioni (~ € 4,8 milioni) nello scenario base. Mentre la presente analisi giunge a stimare un risparmio annuo di €1.479.784.

Un limite di quest'analisi deriva dal fatto che il modello adottato semplifica la realtà clinica e organizzativa e richiede il ricorso ad assunzioni e variabili *proxies*. Ad esempio, è stata effettuato l'assunzione forte che tutte le componenti di costo incluse contribuiscano a definire la totalità dei costi significativi tra i due gruppi di pazienti in trattamento.

Un limite ulteriore è rappresentato dal fatto che la principale fonte di riferimento, lo studio Nasso 2009, ha valutato l'efficacia clinica (*efficacy*) degli agenti emostatici. Mancano dati di efficacia clinica reale (*effectiveness*) derivati dall'utilizzo degli emostatici nella pratica clinica.

Mentre rappresenta un punto di forza dello studio il reperimento di dati specifici del contesto italiano.



Conclusioni

La presente analisi economica indica che nella realtà italiana l'utilizzo della matrice emostatica Floseal® negli interventi di cardiocirurgia comporta una diminuzione dei costi per la struttura sanitaria rispetto a uno scenario nel quale vengono utilizzati altri agenti emostatici. Tali risparmi derivano direttamente dai benefici riportati da uno studio clinico eseguito in Italia (Nasso 2009), quali: complicanze, reinterventi chirurgici per sanguinamento, trasfusioni di prodotti ematici e tempo di sala operatoria.

Riferimenti

1. Berti E, Fortuna D, Bartoli S, Ciuca C, Orlando A, Scondotto S, Agabiti N, Salizzoni S, Aranzulla TC, Gandolfo C, De Palma R, Saia F, a nome dei Ricercatori CCQ. I costi di ricovero e follow-up delle procedure di sostituzione valvolare aortica per via percutanea e cardiocirurgica a confronto: analisi secondo le prospettive del Sistema Sanitario Regionale e dell'Ospedale. *G Ital Cardiol* 2016;17(12 Suppl. 1):22S-30S
2. Nasso G, Piancone F, Bonifazi R, Romano V, Visicchio G, De Filippo CM, Impiombato B, Fiore F, Bartolomucci F, Alessandrini F, Speciale G. Prospective, randomized clinical trial of the Floseal® matrix sealant in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2009 Nov;88(5):1520-6.
3. Network Italiano Sanitario N.I.San. Costi standard, la proposta N.I.San: 579 dati aggregati per DRG e per tipo di ricovero elaborati da 22 aziende sanitarie pubbliche e private sul biennio 2011-2012. *Il Sole 24 Ore Sanità*, 18-24 novembre 2014.
4. OECD. Consumer Price Indices. OECD.Stat (database). <http://stats.oecd.org> (Ultimo accesso Maggio 2017)
5. Ruscitti G. Tutti i costi delle trasfusioni. *Il Sole 24 Ore Sanità*, 1-7 luglio 2008.
6. Società Italiana di Chirurgia Cardiaca. Elenco delle Strutture Cardiocirurgiche. <http://www.sicch.org/index.php/centri-regionali> (Ultimo accesso: 06/2017)
7. Tackett SM, Sugarman R, Kreuwel HT, Alvarez P, Nasso G. Hospital economic impact from hemostatic matrix usage in cardiac surgery. *J Med Econ.* 2014 Sep;17(9):670-6.

Appendice 3.2 Analisi di costo conseguenza in chirurgia spinale

Per valutare l'impatto economico dell'utilizzo di Floseal® nei pazienti sottoposti a interventi spinali nella realtà clinica italiana è stata condotta un'analisi di costo-conseguenza tramite un modello di simulazione, che ha tenuto conto delle evidenze fornite dallo studio osservazionale Prince 2015. L'analisi ha permesso di stimare il risparmio associato alla minore necessità di ricorrere a trasfusioni di sangue ed emocomponenti, alla minore durata dell'intervento e al minor quantitativo di agente emostatico utilizzato in sala operatoria.

Obiettivi

La presente analisi ha l'obiettivo di stimare l'impatto sui costi sanitari dell'utilizzo della matrice emostatica di gelatina di origine bovina e trombina di origine umana Floseal® come agente emostatico nella pratica clinica di chirurgia spinale in Italia. L'agente emostatico di confronto è stata la la gelatina suina riassorbibile con trombina Surgiflo®.

Metodi

È stato sviluppato un modello di costo conseguenza utilizzando Microsoft Excel per confrontare lo scenario di utilizzo di Floseal® con lo scenario in cui Surgiflo® viene adoperato quale agente emostatico. I pazienti sottoposti a chirurgia spinale rappresentano la popolazione di riferimento. Mentre il contesto considerato è quello di un ipotetico ospedale italiano dotato di un reparto di neurochirurgia dotato di un'unità di chirurgia spinale o vertebrale.

Per l'analisi, sono stati utilizzati i dati clinici pubblicati in Prince 2015.

Si è ipotizzato che tutte le componenti di costo incluse nel modello rappresentino tutti i possibili costi differenziali riconducibili all'utilizzo dei due agenti emostatici considerati.

Il modello e i dati utilizzati ai fini dell'analisi sono stati validati da un clinico esperto in neurochirurgia.

Popolazione di riferimento

Per l'identificazione della popolazione di riferimento sono state adottate le



definizioni riportate in Prince 2015 di 'chirurgia spinale maggiore' e 'chirurgia spinale severa'. (Tabella A3_7).

Tabella A3 7. Classificazione degli interventi di chirurgia spinale considerati nel modello [1]

Gruppo di studio definito da Price et 2015	Interventi chirurgici (codice ICD-9 della procedura)
Chirurgia spinale maggiore	Fusione o rifusione di 2-3 vertebre (81.62)
	Resezione tumorale (03.4 oppure 80.89)
Chirurgia spinale severa	Fusione/rifusione di 4-8 vertebre (81.63)
	Fusione/rifusione di ≥ 9 vertebre (81.64)
	Resezione tumorale (03.4 oppure 80.89) + corpectomia (80.99) o fusione/rifusione 2-3, 4-8, ≥ 9 vertebre (81.62 oppure 81.63 oppure 81.64)
	Stabilizzazione di frattura (03.53) + corpectomia (80.99) o osteotomia (80.89) + fusione/rifusione 2-3, 4-8, ≥ 9 vertebre (81.62 oppure 81.63 oppure 81.64)

Per stimare il volume annuo di pazienti sottoposti a tale intervento in un ipotetico ospedale italiano è stata condotta una ricerca sui siti web istituzionale e sulla letteratura grigia liberamente accessibile.

È stato recuperato un unico report di un'azienda ospedaliera situata a Roma dotata di un'Unità Operativa Complessa di Neurochirurgia con 16 posti letto e 6 posti letto di terapia intensiva, la quale riporta per il periodo 2010-2014 un volume chirurgico mensile medio di 11,9 interventi di "chirurgia vertebrale strumentata e tumori vertebrali", esclusi gli interventi di "chirurgia vertebrale semplice" (Azienda Complesso Ospedaliero San Filippo Neri 2014).

Basandosi sui dati a disposizione, ai fini dell'analisi è stato ipotizzato che presso un ipotetico ospedale italiano siano eseguiti 143 interventi di chirurgia spinale in un anno che richiedono il ricorso ad un agente emostatico.

La proporzione tra interventi di chirurgia spinale maggiore e di chirurgia spinale severa è stata stimata pari a quello riportata in Prince 2015 (Tabella A2_8).

Tabella A3 8. Volume operatorio annuo di un ospedale italiano tipo utilizzato nel modello

Volume annuo di interventi di chirurgia spinale	143
Interventi di chirurgia spinale maggiore	118
Interventi di chirurgia spinale severa	25

Tabella A3 9. Risultati comparativi in pazienti sottoposti a interventi di chirurgia spinale maggiore nei quali è stato utilizzato come agente emostatico solo Floseal® o solo Surgiflo® (Prince 2015)

Outcomes	Floseal (n= 12.783)	Surgiflo (n= 1.531)	Adjusted Odds ratio (95% IC)	p Value
Necessità di trasfusione di sangue o di emocomponenti, n (%)	365 (2,9%)	47 (3,1%)	2,56 (1,79-3,65)	<0,0001
Durata dell'intervento chirurgico (min.), media (95% IC)	190 (187-193)	199 (194-203)	8, 84 min.	<0,0001
Quantità di prodotto utilizzato (ml), media (95% IC)	7,6 (7,5-7,8)	11 (10,6-11,4)	3,35 ml	<0,001

Tabella A3 10. Risultati comparativi in pazienti sottoposti a interventi di chirurgia spinale severa nei quali è stato utilizzato come agente emostatico solo Floseal® o solo Surgiflo® (Prince 2015)

Outcomes	Floseal (n= 2.837)	Surgiflo (n= 174)	Differenza aggiustata	p Value
Durata dell'intervento chirurgico (min.), media (95% IC)	266 (258-273)	293 (276-311)	26,94 min.	<0,001
Quantità di prodotto utilizzato (ml), media (95% IC)	10,2 (9,7-10,7)	11,7 (10,5-13)	1,52 ml	0,008

Parametri clinici

Le Tabelle A3_9 e A3_10 riportano i dati dello studio Prince 2015 utilizzati nella presente analisi di costo-conseguenza. Sono state considerate solo quelle voci per le quali emerge una differenza statisticamente significativa. Per questa ragione non è stato preso in considerazione il dato relativo



al tasso di complicanze, alla durata della degenza e per la sola chirurgia spinale severa quello relativo alla necessità di trasfusione di sangue o di emocomponenti.

Parametri di costo

Ad ognuno degli outcome riportati nelle Tabelle A3_9 e A3_10 è stato associato un costo (Tabella A3_11) ricorrendo ai dati di letteratura scientifica e ai registri nazionali disponibili.

Per il costo delle trasfusioni di sangue o di emocomponenti, sono stati utilizzati i dati disponibili relativi ai servizi immunotrasfusionali delle aziende ospedaliere pubbliche e delle aziende sanitarie locali della Regione Veneto (Ruscitti 2008).

Il costo di un'ora di sala operatoria di neurochirurgia corrisponde a quello stimato in Torbica 2013 tramite uno studio prospettico, multicentrico e osservazionale eseguito a livello nazionale in Italia nella prospettiva delle aziende ospedaliere. In Torbica 2013 sono stati utilizzati i dati forniti dal Controllo di Gestione di due centri italiani.

I costi sono presentati in Euro dell'anno 2016, con eccezione dei prezzi di riferimento degli agenti emostatici, per i quali sono stati disponibili dati relativi all'anno 2017. Dove necessario, i costi sono stati aggiustati per l'inflazione utilizzando l'indice dei prezzi al consumo (CPI) per l'Italia individuati dall'Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico (OECD 2017).

Analisi dei dati

Il risultato principale dell'analisi è il costo differenziale derivato dall'utilizzo dell'agente emostatico Floseal® negli interventi di chirurgia spinale maggiore e severa, in confronto a uno scenario nel quale viene utilizzato l'agente emostatico Surgiflo®.

I risultati sono presentati in termini di:

- a. Costo delle trasfusioni di sangue o emocomponenti necessarie;
- b. Costo del tempo di sala operatoria di neurochirurgia;
- c. Costo del prodotto utilizzato.

Analisi di sensibilità

È stata condotta un'analisi di **sensibilità deterministica uni variata**. La variazione applicata a ciascun parametro del modello è stata di $\pm 20\%$ eccetto che per i parametri per i quali sono stati disponibili dati particolari (Tabelle A3_12 e A3_13). La quantità di prodotto utilizzata non è stata inclusa come parametro variabile. I risultati dell'analisi di sensibilità sono presentati per ogni tipologia d'intervento chirurgico in forma di diagramma a Tornado.

Tabella A3 12. Variazione dei parametri relativi alla chirurgia vertebrale maggiore nell'analisi di sensibilità univariata.

Tabella A3 11. Input di costo utilizzati nel modello

Costi correlati all'intervento chirurgico	Costo	Riferimento	Note
Trasfusione di sangue o emocomponenti	€ 3.518	Ruscitti 2008	Aggiustato per l'inflazione al 2016
Costo sala operatoria di neurochirurgia (minuto)	€ 2,19	Torbica 2013	Aggiustato per l'inflazione al 2016
Prezzo di riferimento Floseal® (5 ml)	€ 196	Azienda ULSS N. 8 Berica 2017 Azienda USL Valle d'Aosta 2017	Costo medio rilevato da dati di 9 centri di 2 regioni italiane
Prezzo di riferimento Surgiflo® (8 ml)	€ 200	Azienda USL Valle d'Aosta 2017 A.O. Ordine Mauriziano di Torino 2017 Fondazione Istituto G. Giglio di Cefalù 2017 ATS - Area Socio Sanitaria Locale Olbia 2017	Costo medio rilevato da dati di 4 centri di 4 regioni italiane

Parametro	Base case	Min.	Max.	Riferimento
Durata dell'intervento chirurgico (min.) con Floseal®	190	187	193	Prince 2015
Durata dell'intervento chirurgico (min.) con Surgiflo®	199	194	203	Prince 2015
Nota: Tutti gli altri parametri sono stati variati di $\pm 20\%$				



Tabella A3 13. Variazione dei parametri relativi alla chirurgia vertebrale severa nell'analisi di sensibilità univariata

Parametro	Base case	Min.	Max.	Riferimento
Durata dell'intervento chirurgico (min.) con Floseal®	266	258	273	Prince 2015
Durata dell'intervento chirurgico (min.) con Surgiflo®	293	276	311	Prince 2015

Nota: Tutti gli altri parametri sono stati variati di $\pm 20\%$

Tabella A3 14. Stima base case dei costi differenziali derivati dall'utilizzo dell'agente emostatico Floseal® negli interventi di chirurgia spinale maggiore, in confronto a uno scenario nel quale viene utilizzato l'agente emostatico Surgiflo®

Parametro	Floseal®		Surgiflo®		Differenza	
		Costo		Costo		Risparmio
Necessità di trasfusione di sangue o di emocomponenti (n)	3	€ 10.554	4	€ 14.072	1	€ 3.518
Durata degli interventi chirurgici (min)	22.420	€ 49.100	23.482	€ 51.426	1.062	€ 2.326
Prodotto utilizzato (numero di confezioni)	236	€ 46.256	236	€ 47.200	0	€ 944
Totale		€ 105.910		€ 112.698		€ 6.788

Risultati

Dall'analisi risulta che in un ipotetico ospedale italiano in cui annualmente 143 pazienti vengono sottoposti a interventi di chirurgia spinale maggiore e severa, il ricorso a Floseal® invece che a Surgiflo® permette di risparmiare € 6.788 per 118 interventi di chirurgia spinale maggiore e €1.678 per 25 interventi di chirurgia spinale severa. Le Tabelle A3_14 e A3_15 riportano nel dettaglio le voci associate a tali risparmi.

L'analisi di sensibilità deterministica evidenzia che il parametro che influenza in misura maggior i costi differenziali è il prezzo di entrambi gli agenti emostatici considerati (Figura A3_2 e A3_3).

Tabella A3 15. Stima base case dei costi differenziali derivati dall'utilizzo dell'agente emostatico Floseal® negli interventi di chirurgia spinale severa, in confronto a uno scenario nel quale viene utilizzato l'agente emostatico Surgiflo®

Parametro	Floseal		Surgiflo		Risparmio	
		Costo		Costo		Costo differenziale
Durata degli interventi chirurgici (min)	6.650	€ 14.564	7.325	€ 16.042	675	€ 1.478
Prodotto utilizzato (numero di confezioni)	50	€ 9.800	50	€ 10.000	0	€ 200
Totale		€ 24.364		€ 26.042		€ 1.678

Figura A3 2. Risultati dell'analisi di sensibilità per gli interventi di chirurgia spinale maggiore

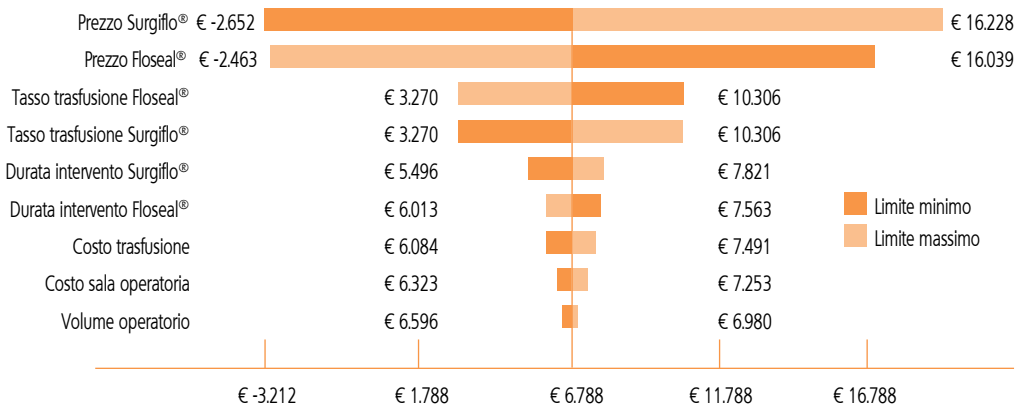
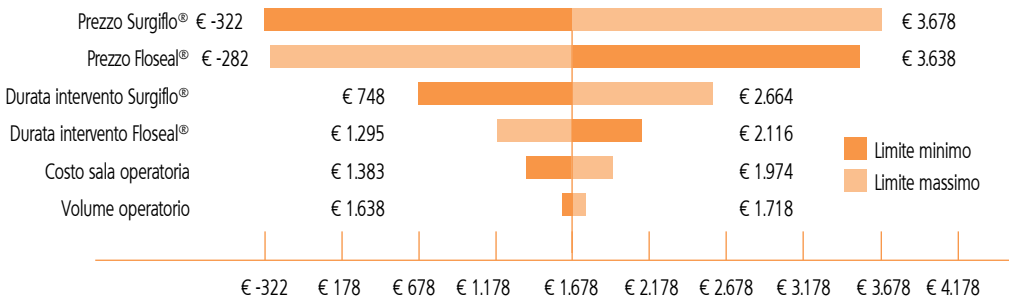


Figura A3 3 Risultati dell'analisi di sensibilità per gli interventi di chirurgia spinale severa





Ad esempio, nel caso della chirurgia spinale maggiore, la variazione ipotizzata del $\pm 20\%$ (-20% del prezzo di Floseal® oppure $+20\%$ del prezzo di Surgiflo®) può comportare un risparmio equivalente a più del 230% di quello risultante nello scenario base. Mentre, in uno scenario opposto (variazione $+20\%$ del prezzo di Floseal® oppure -20% del prezzo di Surgiflo®), il beneficio economico che comporterebbe l'utilizzo di Surgiflo® non supererebbe il 40% .

La variazione nel numero di trasfusioni di sangue o emocomponenti necessarie secondo l'agente emostatico utilizzato è il secondo parametro in grado di incidere sui costi differenziali.

Nel caso della chirurgia spinale severa, gli scenari nei quali ci sarebbe un beneficio maggiore derivato dall'utilizzo di Floseal® (-20% del prezzo di Floseal® oppure $+20\%$ del prezzo di Surgiflo®) sono associati a un risparmio di più del 215% rispetto al *base case*, mentre il beneficio economico massimo che comporterebbe l'utilizzo di Surgiflo® (con una variazione di $+20\%$ del prezzo di Floseal® oppure -20% del prezzo di Surgiflo®) non supererebbe il 20% del risparmio risultante dal *base case*.

Discussione

Dall'analisi risulta che in un ipotetico ospedale italiano in cui annualmente 143 pazienti vengono sottoposti a interventi di chirurgia spinale maggiore e severa, il ricorso a Floseal® invece che a Surgiflo® permetterebbe di risparmiare €6.788 per 118 interventi di chirurgia spinale maggiore e €1.678 per 25 interventi di chirurgia spinale severa.

Inoltre, le analisi di sensibilità evidenziano come il prezzo ottenuto per gli agenti emostatici considerati rappresenta un fattore cruciale nella definizione dei costi differenziali.

Dal punto di vista organizzativo, si rende necessario valutare le implicazioni in termini di durata dell'intervento associato a ciascun agente emostatico. Differenza che emerge in Prince 2015 e che incide, a livello di singola struttura, sul complessivo rendimento delle sale operatorie.

Il contesto di riferimento adottato nell'analisi di costo-conseguenza è un ipotetico ospedale italiano in cui vengano eseguiti annualmente 143 interventi

di chirurgia spinale che richiedono il ricorso ad almeno un agente emostatico. Secondo il parere del clinico esperto di riferimento l'evoluzione tecniche di chirurgia spinale minimamente invasiva tramite approcci microchirurgici e percutanei riduce la necessità di utilizzare un agente emostatico. Da cui il volume di attività ipotizzato nella presente analisi andrebbe meglio contestualizzato in termini di tecnica chirurgica adottata.

I risultati della presente analisi non sono concordanti con quelli di David 2015, la cui analisi retrospettiva di database amministrativi e d'impatto sul budget è stata eseguita in pazienti sottoposti a fusione o rifusione spinale trattati con Floseal® e Surgiflo® con/senza. Infatti, David 2015 giunge a stimare una riduzione di costi per l'ospedale di circa \$300 associata all'utilizzo di Surgiflo® e pure una riduzione dei costi di sala operatoria a seguito di una minore durata degli interventi in cui Surgiflo® veniva utilizzato. Le ragioni di tale discrepanza sono da ricondursi alle diverse definizioni di intervento di chirurgia spinale adottate in Price 2015 e David 2015.

Il principale limite della presente analisi è dovuto alla scarsa disponibilità di dati italiani sui parametri clinici ed economici che avrebbero permesso l'elaborazione di un modello maggiormente specifico per il nostro contesto nazionale.

Inoltre, la selezione del lavoro di Prince 2015 è stata effettuata sulla base dell'ambito clinico di riferimento e degli agenti emostatici di interesse. Bisogna, però, evidenziare il *bias* riconducibile alle differenze nella gestione dei pazienti tra la realtà statunitense e quella italiana.

Non è stato adottato come riferimento il lavoro di Landi 2016 dato il diverso orizzonte temporale (2 anni) e la dimensione ridotta del campione considerato. Non è stato possibile nemmeno aggregare le evidenze riportate in Prince 2015 e Landi 2016 a seguito dei diversi criteri di selezione dei pazienti nei due lavori.

Un altro limite riguarda la stima del volume medio di interventi di chirurgia spinale di una struttura italiana tipo (n=143), che si è basata su un'unica fonte. Però, la stima a cui si giunge non discorda dal numero di pazienti analizzati in Landi 2016. Infatti, lo studio di Landi 2016 riporta una media annuale di 125 pazienti sottoposti a chirurgia spinale "con approccio posteriore che



richieda laminectomia o laminoartrectomia. Inoltre, l'analisi di sensibilità univariata ha tentato di considerare tale limite. E da essa risulta che il volume operatorio costituirebbe il parametro che incide in minor misura sull'outcome economico principale (costi differenziali).

Dalle osservazioni degli autori e dalle discussioni con il clinico esperto di riferimento, emerge come i dati di evidenza scientifica prodotti ad oggi in questo ambito clinico relativamente all'utilizzo di Floseal® in comparazione con altri agenti emostatici necessitino di aggiornamenti oltre ad una estensione del campo di studio in altre tipologie di interventi nei quali l'utilizzo di emostatici di questo genere possa avere un maggiore impatto.

Conclusioni

La presente analisi economica indica che, nella realtà italiana, l'utilizzo della matrice emostatica Floseal® negli interventi di chirurgia spinale maggiore e severa comporta in media una diminuzione dei costi marginali per l'ente sanitario rispetto a uno scenario nel quale viene utilizzato Surgiflo®. L'entità di questo beneficio varia principalmente in funzione dei prezzi degli emostatici.

Nel modello presentato, questi risparmi derivano direttamente dai benefici riportati da uno studio clinico eseguito negli Stati Uniti (Prince 2015): tempo di sala operatoria e trasfusione evitate. Tali risultati devono essere considerati con particolare attenzione in relazione al differente contesto economico ed organizzativo in cui è stato sviluppato il modello utilizzato per stimare l'impatto nella realtà italiana.

Riferimenti

1. *ATS - Area Socio Sanitaria Locale Olbia. Determinazione Dirigenziale N.450 del 28/04/2017; Oggetto: Procedura negoziata sotto soglia europea, in modalità telematica, per la fornitura di dispositivi medici: emostatici, medicazioni per la prevenzione delle aderenze post-operatorie e tamponi speciali di cui alla CND M04. Aggiudicazione. 28/04/2017.*
2. *Azienda Complesso Ospedaliero San Filippo Neri, Dipartimento di Neuroscienze ed Organi di Senso, UOC di Neurochirurgia. Report della attività chirurgica della UOC di Neurochirurgia nei primi 52 mesi della nuova gestione (6 Luglio 2010 - 6 Novembre 2014). 7/11/2014.*

3. Azienda Ospedaliera Ordine Mauriziano di Torino. Deliberazione del Direttore Generale; Oggetto: Estensione temporale (proroga mesi 6) delle convenzioni stipulate da S.C.R Piemonte per la fornitura di materiale di medicazione speciale – Gara 9-2012 - nelle more dell'espletamento di una nuova procedura di gara regionale; Allegato A. 11/05/2017.
4. Azienda ULSS N. 8 Berica, Vicenza. Provvedimento del "VI - Servizio Approvvigionamenti" n.197 del 18-5-2017; Oggetto: Fornitura di "Gel alta viscosità per emostasi - Floseal". 18/05/2017.
5. Azienda USL Valle d'Aosta. Deliberazione del Direttore Generale del 14/06/2017; Oggetto: Approvazione dell'affidamento, ai sensi dell'art. 36, comma 2, lettera a), del Decreto Legislativo 8 aprile 2016, n. 50, alla società CEA S.p.A., per anni due, dal 15/06/2017 al 14/06/2019, della fornitura di gel alta viscosità per emostasi, in uso presso strutture diverse dell'azienda USL della Valle d'Aosta; Valore atto euro 30.487,80 IVA inclusa. 14/06/2017.
6. David G, Lim S, Gunnarsson C, Kocharian R, Roy S. Similar patient outcomes yet different hospital costs between flowable hemostatic agents. *J Med Econ.* 2015;18(9):735-45.
7. Fondazione Istituto G. Giglio di Cefalù. Attivazione di fornitura dispositivi di endomeccanica; RDO n° 624 del 9 maggio 2017, pubblicato sul sito della Fondazione al link <https://www.ospedalegiglio.it/bandi-e-appalti>
8. Landi A, Gregori F, Marotta N, Delfini R. Efficacy, Security, and Manageability of Gelified Hemostatic Matrix in Bleeding Control during Thoracic and Lumbar Spine Surgery: Floseal® versus Surgiflo. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg.* 2016 Mar;77(2):139-43.
9. OECD. Consumer Price Indices. OECD.Stat (database). <http://stats.oecd.org> (Ultimo accesso Maggio 2017)
10. Price JS, Tackett S, Patel V. Observational evaluation of outcomes and resource utilization from hemostatic matrices in spine surgery. *J Med Econ.* 2015;18(10):777-86.
11. Ruscitti G. Tutti i costi delle trasfusioni. *Il Sole 24 Ore Sanità*, 1-7 luglio 2008.
12. Torbica A, Tarricone R, Calciolari S, Branca V, Gaini SM. Analisi dei costi del trattamento dell'aneurisma intracranico in Italia. *Pharmacoecoon Ital Res Articles* 11 (1), 25-37.



Appendice 4. Revisione esterna del report di HTA

Dott. Primiano Iannone *Direttore Centro Nazionale Eccellenza Clinica, Istituto Superiore di Sanità*

In sintesi:

il report di HTA sottomesso per la revisione critica non presenta difetti di carattere metodologico né sulla modalità del reporting dei risultati, per cui le conclusioni non appaiono viziati da bias significativi e appaiono attendibili e pertinenti al contesto per il quale il report è stato prodotto.

Nel dettaglio:

- 1) La definizione del problema decisionale risulta posta correttamente, con adeguata illustrazione della tecnologia, delle modalità di utilizzo, del setting di impiego e dei comparators rilevanti, incluso lo standard of care.
- 2) La definizione degli outcomes considerati rispecchia la gerarchia di quelli clinicamente rilevanti e risulta fondata sulla pratica clinica e sui bisogni real world della popolazione target. Quest'ultima è adeguatamente definita in termini clinici e in riferimento anche a sottogruppi rilevanti (tipo di chirurgia, urgenza elezione etc).
- 3) La definizione dei costi utilizzata per popolare il modello di analisi appare fondata e coerente con la prospettiva individuata, che a sua volta è correttamente delineata
- 4) La analisi è preceduta da una esaustiva e pregevole revisione sistematica degli studi clinici ed economici sull'argomento, con la messa in luce dei limiti degli stessi e dei risultati clinicamente e economicamente rilevanti e affidabili
- 5) L'analisi economica compiuta ex novo nei due ambiti (chirurgia spinale e cardiocirurgia) integra correttamente le risultanze delle analisi esistenti con i dati clinici e amministrativi disponibili in Italia. La costruzione del modello di analisi è coerente con la prospettiva adottata e mette correttamente in luce i margini di incertezza legati alle stime oscillanti sui parametri

organizzativi e economici considerati

- 6) Il reference-case è opportunamente integrato da analisi di sensibilità che evidenziano le potenziali variazioni delle stime e delle conseguenti valutazioni sulla costo/efficacia della tecnologia considerata rispetto ai comparators e allo standard of care nel contesto pertinente.
- 7) La discussione offre una valida analisi dei principali risultati ottenuti e una riflessione condivisibile sui limiti del modello e sulla opportunità di studi ulteriori.

Edizione Dicembre 2018

ISBN 978-88-941688-0-8



9 788894 168808