

## PROTOCOLLO DI STUDIO

**Valutazione di costo-efficacia della chirurgia robotica, rispetto a quella toracoscopica e a cielo aperto, nell'asportazione delle lesioni polmonari basata su dati di efficacia e di costo "real-world" dell'ATS di Milano**

<b>ID sperimentazione</b>	<b>2699</b>
<b>Numero e data di versione</b>	<b>Versione 2.0 del 16/03/2022</b>
<b>Numero di pagine</b>	<b>21</b>
<b>Tipo di studio</b>	<b>Osservazionale retrospettivo e prospettico multicentrico</b>
<b>Stato del documento</b>	<b>Definitivo</b>
<b>Promotore</b>	<b>ATS Città Metropolitana di Milano</b>

**Struttura organizzativa dello studio**

<b>Promotore</b>	<p>Nome: Direzione Generale, ATS Città Metropolitana di Milano  Indirizzo: Corso Italia 52 - 20122 Milano (MI)  Telefono: +39 02 8578 2000 – 2001 - 2007  Email: <a href="mailto:direzionegenerale@ats-milano.it">direzionegenerale@ats-milano.it</a></p>
<b>Responsabile dello Studio</b>	<p>Nome: Antonio Giampiero Russo  Indirizzo: Via Conca del Naviglio 45- 20122 Milano (MI)  Telefono: +39 02 8578 2111  Email: <a href="mailto:agrusso@ats-milano.it">agrusso@ats-milano.it</a></p>
<b>Unità di coordinamento dello studio</b>	<p>Antonio Giampiero Russo  UOC Unità di Epidemiologia, ATS Città Metropolitana di Milano  Anita Andreano  UOC Unità di Epidemiologia, ATS Città Metropolitana di Milano  Elena Camelia Ivanciu  UOC Unità di Epidemiologia, ATS Città Metropolitana di Milano  Scuola di Specializzazione in Statistica Sanitaria e Biometria,  Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano</p>
<b>Centri partecipanti e Sperimentatori Principali dei Centri</b>	<p>Centro: IEO Istituto Europeo di Oncologia  Nome: Monica Casiraghi  Indirizzo: Via Ripamonti 435, 20122 Milano (MI)  Telefono: +39 257489665  Email: <a href="mailto:monica.casiraghi@ieo.it">monica.casiraghi@ieo.it</a></p> <p>Centro: IRCCS HUMANITAS  Nome: Marco Alloisio  Indirizzo: Via Manzoni 56, 20089 Rozzano (MI)  Telefono: +39 236538890  Email: <a href="mailto:marco.alloisio@hunimed.eu">marco.alloisio@hunimed.eu</a></p> <p>Centro: IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori  Nome: Ugo Pastorino  Indirizzo: Via G. Venezian 1, 20122 Milano (MI)  Telefono: +39 223902384  Email: <a href="mailto:ugo.pastorino@istitutotumori.mi.it">ugo.pastorino@istitutotumori.mi.it</a></p> <p>Centro: IRCCS Ospedale San Raffaele  Nome: Giulia Veronesi  Indirizzo: Via Olgettina 60, 20122 Milano (MI)  Telefono: +39 291751541  Email: <a href="mailto:veronesi.giulia@hsr.it">veronesi.giulia@hsr.it</a></p> <p>Centro: ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda  Nome: Massimo Domenico Torre</p>

	<p>Indirizzo: Piazza Ospedale Maggiore 3, 20122 Milano (MI) Telefono: +39 264442589 Email: <a href="mailto:toracica@ospedaleniguarda.it">toracica@ospedaleniguarda.it</a></p> <p>Centro: IRCCS Ospedale Policlinico di Milano Nome: Davide Tosi Indirizzo: Via Francesco Sforza 35, 20122 Milano (MI) Telefono: +39 255034640 Email: <a href="mailto:davide.tosi@policlinico.mi.it">davide.tosi@policlinico.mi.it</a></p> <p>Centro: ASST SS Paolo e Carlo Ospedale San Paolo Nome: Alessandro Baisi Indirizzo: Via A. di Rudinì 8, 20122 Milano (MI) Telefono: +39 281844076 Email: <a href="mailto:alessandro.baisi@asst-santipaolocarlo.it">alessandro.baisi@asst-santipaolocarlo.it</a></p> <p>Centro: ASST Ovest - Ospedale di Legnano Nome: Fabrizio Grignani Indirizzo: Via Papa Giovanni Paolo II 3, 20025 Legnano (MI) Telefono: +39 331449356 Email: <a href="mailto:fabrizio-grignani@asst-ovestmi.it">fabrizio-grignani@asst-ovestmi.it</a></p> <p>Centro: IRCCS MULTIMEDICA Nome: Matteo Incarbone Indirizzo: Via Milanese 300, 20122 Milano (MI) Telefono: +39 224209288 Email: <a href="mailto:matteo.incarbone@multimedica.it">matteo.incarbone@multimedica.it</a></p>
--	--

## 1. RAZIONALE E INTRODUZIONE

### *Chirurgia robotica in ambito polmonare: introduzione e utilizzi*

La chirurgia robotica è un tipo di chirurgia minimamente invasiva in cui il chirurgo siede a una consolle da cui, mediante bracci meccanici, controlla gli strumenti inseriti nel paziente per via endoscopica [1]. Lo scopo di tale tecnologia non è quello di sostituire il chirurgo, ma di assisterlo nello svolgimento di operazioni sempre più precise [2]. Storicamente, i primi utilizzi della chirurgia robotica risalgono all'inizio degli anni '90 e interessarono la chirurgia addominale. Attualmente, in Italia, il maggiore utilizzo avviene nei settori urologico, principalmente nella prostatectomia radicale, e ginecologico [3]. Tuttavia, l'impiego in area toracica si sta diffondendo rapidamente. [4] L'utilizzo in questo ambito risale al 2001, quando un gruppo di Pisa eseguì la prima lobectomia con l'utilizzo del robot da Vinci®. I chirurghi portarono a termine senza mortalità cinque lobectomie robotiche [5]. Successivamente l'utilizzo della piattaforma robotica in chirurgia toracica si espanse e la pubblicazione di diversi studi, tra cui uno multicentrico, ne testimonia lo sviluppo [6]. Per quanto riguarda la patologia polmonare, esso è utilizzato sia nella patologia benigna come bronchiectasie, granulomi ed echinococco alveolare [7], sia nella rimozione dei noduli polmonari solitari, la cui natura è da determinarsi e il cui trattamento deve essere mini-invasivo, che nei tumori polmonari a piccole cellule (SCLC) e non (NSCLC) già diagnosticati come tali [8]. Inoltre, sono state asportate anche metastasi polmonari e tumori carcinoidi [9].

### *Epidemiologia del tumore polmonare e indicazioni al trattamento chirurgico*

Per quanto riguarda il tumore polmonare, nel 2020 in Europa esso rimane al secondo posto tra le neoplasie più frequenti negli uomini con il 14,2%, dopo le neoplasie prostatiche, mentre è al terzo posto col 9,1% nelle donne, dopo le neoplasie mammarie e quelle del colon-retto. L'Italia riflette l'andamento europeo, col 14,1% negli uomini e il 7,3% nelle donne [10]. Tuttavia in alcuni Paesi quali il Regno Unito e il Nord Europa è ormai al secondo posto anche nelle donne [11]. Per quanto riguarda la mortalità, il tumore del polmone causa il 20,4% dei decessi per neoplasia, rimanendo la causa più frequente di morte per tumore. Infatti, la sopravvivenza a cinque anni per neoplasia polmonare si attesta ancora intorno al 18%, rispettivamente al 15% per gli uomini e 21% per le donne, anche per l'alta percentuale di diagnosi in stadio avanzato [12]. Il NSCLC rappresenta l'80-90% dei casi di neoplasia polmonare, mentre lo SCLC vede la sua frequenza attestarsi intorno al 14% [13,14]. Per quanto riguarda la realtà italiana, nel 2020 il tumore del polmone rappresentava la prima causa di mortalità oncologica negli uomini (23,9%) e la seconda nelle donne (12,5%) [10]. Nel territorio dell'ATS di Milano nel triennio 2016-2018 solo il 23,4% delle neoplasie polmonari per tutte le età è stato diagnosticato in stadio I e II, il 76,6% in stadio III e IV [15]. Se il tumore è resecabile, e il paziente può essere sottoposto all'intervento, il trattamento più indicato è la rimozione chirurgica del tumore. Il National Institute for Clinical Excellence (NICE) raccomanda che essa venga proposta a tutti i pazienti con NSCLC fino allo stadio IIIB. Inoltre, le linee guida NICE suggeriscono la lobectomia come intervento curativo quando possibile, non specificando una preferenza tra l'approccio open e quello toracoscopico (NICE Guideline 2019), al contrario la Società Europea di Oncologia Medica (ESMO) specifica che la VATS sia l'approccio preferibile nei tumori in stadio I. Tuttavia, questa raccomandazione ha un livello di evidenza V (studi senza gruppi di controllo, case reports, opinioni di esperti) e un grading C (insufficiente evidenza di efficacia).

### *Caratteristiche della chirurgia robotica*

Per quanto riguarda le caratteristiche strutturali, i sistemi robotici sviluppati finora possono avere due tipologie di design, uno a braccio singolo per una chirurgia ad accesso unico e uno multi-braccio per procedure con accessi chirurgici multipli. Importanti vantaggi del sistema a bracci multipli sono la capacità di coprire un campo operatorio più ampio, di inserire e manovrare gli strumenti più agilmente e permette anche una migliore visibilità. [16] Dei 22 sistemi di chirurgia robotica sviluppati, 13 sono ancora in fase di perfezionamento, 7 sono commercializzati (da Vinci SI®, da Vinci SP®, da Vinci XI®, da Vinci X®, Freehand v1.2, Surgenius Beta and Senhance™ Surgical System), 1 è utilizzato solo per ricerca e 1 è dedicato solo all'approccio chirurgico transorale e transanale.[17]

I sette sistemi attualmente sul mercato sono prodotti da quattro aziende. Intuitive Surgical è l'azienda americana che produce i robot da Vinci®. Rappresenta il leader mondiale del settore, fu fondata nel 1995 e finora ha lanciato quattro generazioni di robot, di cui tre attualmente in commercio. Il da Vinci XI® ha quattro bracci robotici e gode della strumentazione più avanzata, il da Vinci X® ha la stessa architettura dell'XI, ma utilizza una tecnologia più economica che permette di abbattere i costi, il da Vinci SP® ha invece un'architettura a braccio singolo. Tutti i sistemi di Intuitive Surgical hanno il marchio CE e l'approvazione dell'FDA. Surgica Robotica è un'azienda italiana che attualmente offre il sistema Surgenius Beta, e sta sviluppando il Surgenius Gamma. Surgenius Beta ha il marchio CE. TransEnterix è una compagnia americana che produce il Senhance™ Surgical System, un robot a tre bracci approvato dall'FDA e con il marchio CE. Freehand Ltd è un'azienda inglese che produce Freehand v1.2, un robot a braccio singolo con una videocamera, approvato dall'FDA e con marchio CE. [17]

La piattaforma del sistema robotico più utilizzato, il da Vinci, è costituita da diversi componenti: consolle del chirurgo con un sistema di visione tridimensionale e due manipolatori, un carrello chirurgico con uno o più bracci che eseguono i comandi del chirurgo, la strumentazione Endowrist® che consente 7 gradi di movimento che simulano e ampliano i movimenti della mano e del polso umano, un sistema di visualizzazione con endoscopi 3D che permette un ingrandimento dell'immagine in tempo reale. L'assenza della funzione tattile è un problema rilevante al quale si sta cercando di sopperire con l'innovazione tecnologica del feedback aptico, che permetta al chirurgo di "sentire" la reazione del tessuto o organo alla forza esercitata [18].

Intuitive surgical, il principale produttore di piattaforme di chirurgia robotica, stima che dal 2000 ad oggi sono state eseguite oltre 5 milioni di procedure robotiche minimamente invasive, con le quasi 5000 unità installate nel mondo (<https://www.intuitive.com/en-us>). Dopo l'introduzione in Italia della piattaforma da Vinci nel 1999, nel 2019 erano attivi 111 robot sul nostro territorio, di cui 22 solo in Lombardia [19]. Per l'utilizzo della piattaforma robotica, è necessaria una formazione specifica, solitamente fornita dal produttore e distributore e indirizzata sia al chirurgo che a tutto il personale di sala operatoria, coinvolgendo anche anestesisti e personale addetto alla sterilizzazione. [19] Nel territorio servito dall'ATS di Milano, è stata recentemente costituita la Scuola di Formazione in Chirurgia Robotica del Dipartimento di Scienze della Salute dell'Università Statale di Milano.

Il sistema di chirurgia robotica in ambito polmonare-toracico va ad affiancarsi alla chirurgia a cielo aperto e alla toracosopia video assistita (VATS). La VATS è un approccio minimamente invasivo che non richiede la toracotomia classica. La strumentazione per la VATS include un'ottica oltre ai classici strumenti toracici o laparoscopici [20]. La chirurgia minimamente invasiva (sia robotica che VATS) presenta diversi benefici rispetto alla chirurgia open, come un minor rischio di infezione e un

minor tempo di guarigione e recupero, mentre mantiene esiti di efficacia sovrapponibili [21]. La chirurgia robotica gode di un maggiore grado di flessibilità in confronto all'approccio laparoscopico, permette di operare anche in localizzazioni difficilmente raggiungibili, utilizza una strumentazione con maggiore stabilità e permette una visione tridimensionale molto precisa [2].

Tuttavia, il costo della strumentazione necessaria è importante; l'acquisto impegna risorse per circa 1,7 milioni di euro, mentre la manutenzione annuale rappresenta circa il 10% di questa somma. Inoltre, si sommano le spese per il materiale monouso e per la strumentazione con riutilizzabilità limitata (solitamente dieci procedure). Di conseguenza, il costo di tale tecnologia risulta essere elevato e volume dipendente [4]. Anche la Società Europea di Oncologia Medica (EMSO) mette ulteriormente in evidenza il fatto che l'approccio robotico possa essere più costoso della VATS comunemente utilizzata [22]. D'altra parte, con l'approccio robotico, si riducono altri costi quali quelli legati all'ospedalizzazione, all'occupazione delle terapie intensive, e al trattamento delle complicanze che sono ridotte. Inoltre, vi sono potenziali vantaggi quali la riduzione di perdite ematiche e del traumatismo tissutale, e minor necessità di conversione dell'intervento in chirurgia open rispetto alla VATS. Inoltre, assumendo il punto di vista del paziente, si evidenzia un miglioramento della qualità di vita (minor dolore, guarigione più rapida con conseguente rapido rientro lavorativo, minor carico sui care-givers). Da ultimo, questa metodica ha il vantaggio di migliorare l'ergonomia e ridurre lo sforzo fisico del chirurgo [23]. Precedenti studi hanno cercato di valutare il profilo di costo-efficacia di questa metodica in ambito toracico. Lo studio di Camberlin [4] è un report HTA svolto dall'agenzia belga KCE, la cui valutazione economica consiste in una revisione della letteratura per la valutazione dei costi e in una budget impact analysis. Questo studio evidenzia che la struttura dei costi dei diversi approcci chirurgici è molto diversa e difficilmente comparabile e gli studi sono in generale di bassa qualità. Tuttavia, l'analisi degli studi sottolinea che la chirurgia robotica è più costosa degli approcci tradizionali come la toracotomia e la VATS. La revisione sistematica di Turchetti [24] trae la stessa conclusione, mentre pone l'attenzione su ulteriori aspetti rilevanti: la facilitazione nella esecuzione di interventi complessi e avanzati e il diverso ruolo dell'assistente chirurgo durante gli interventi di toracosopia robot-assistita. L'aspetto organizzativo più affrontato in letteratura è stato invece il percorso formativo per l'utilizzo della piattaforma chirurgica robotica [19].

## **2. OBIETTIVO**

### **2.1. OBIETTIVO PRINCIPALE**

L'obiettivo dell'analisi è quello di confrontare il profilo di costo-efficacia della chirurgia robotica rispetto a quello delle alternative toracotomia e VATS nel trattamento chirurgico dei carcinomi polmonari operabili della popolazione adulta dell'ATS di Milano.

### **2.2. OBIETTIVI SECONDARI**

Confrontare il profilo costo-efficacia della chirurgia robotica rispetto a quello delle alternative toracotomia e VATS nel trattamento chirurgico delle lesioni benigne del polmone nella medesima popolazione.

### 3. METODI

#### 3.1. DISEGNO COMPLESSIVO E ORGANIZZAZIONE DELLO STUDIO

Singolo studio osservazionale retrospettivo multicentrico con approccio Real World Evidence (RWE)[25], ovvero una valutazione che utilizza dati real-world (RWD) derivati da flussi sanitari dell'ATS di Milano e dati forniti dai centri partecipanti sulla base di cartelle cliniche/database clinici, sia per quanto riguarda l'analisi dell'efficacia e della sicurezza che per quanto riguarda la valutazione economica dei costi diretti. Per l'analisi della qualità di vita e il calcolo dei QALY (quality-adjusted life years) verranno somministrati in maniera prospettica questionari validati ai soggetti partecipanti. Sono centri partecipanti, oltre all'UOC di Epidemiologia dell'ATS di Milano che è il soggetto promotore e che coordinerà la raccolta dei dati ed effettuerà le analisi statistiche ed economiche, le chirurgie toraciche degli Ospedali dell'ATS che hanno effettuato nel 2019, ultimo anno pre-pandemia COVID-19, almeno 50 interventi sul polmone con i codici ICD-9-CM riportati in Tabella 1.

Tabella 1

<b>CODICE ICD-9-CM</b>	<b>DESCRIZIONE</b>
32.29	Resezioni atipica polmonare
32.3	Resezione segmentale del polmone
32.4	Lobectomia del polmone
32.5	Pneumonectomia

Sia per la valutazione di efficacia clinica che per il calcolo dei costi verranno inclusi nello studio tutti i soggetti adulti (età uguale o superiore a 18 anni all'intervento), residenti nel territorio dell'ATS di Milano, che nel periodo 01/01/2016-31/12/2021 hanno subito un ricovero per intervento chirurgico polmonare (codici d'intervento in qualunque posizione della SDO inclusi in Tabella 1) presente nel flusso delle SDO dell'ATS di Milano in uno dei centri partecipanti. Per la valutazione di costo-efficacia nei tumori maligni verranno esclusi i soggetti con metastasi alla diagnosi.

#### 3.2. CARATTERISTICHE TECNICHE DELLA CHIRURGIA ROBOTICA, ASPETTI ORGANIZZATIVI E ETICI DELLA TECNOLOGIA

Verranno riassunte le caratteristiche tecniche della tecnologia in fase di valutazione (ovvero tipo di dispositivo, procedura etc.). Verrà inoltre svolta una survey (**Allegato 1**) presso i centri partecipanti per avere indicazioni sulle fasi temporali di acquisizione della tecnologia nei suoi successivi sviluppi nel territorio in studio. Saranno inoltre descritti gli aspetti organizzativi, confrontandoli con quelli delle tecnologie attualmente più diffuse secondo il modello proposto da Cacciatore et al. [26]. Da ultimo verranno messe in luce gli eventuali problemi di natura etica posti dall'introduzione della tecnologia[27].

#### 3.3. EFFICACIA CLINICA E SICUREZZA

All'interno della valutazione di efficacia relativa valuteremo l'efficacia clinica e la sicurezza, ossia effetti indesiderati o dannosi.

##### 3.3.1. Disegno dello studio osservazionale retrospettivo per la valutazione dell'efficacia

Per la corte dei pazienti che hanno subito un intervento polmonare, estratta dalle SDO come descritto nel paragrafo 3.1, verrà individuata la modalità chirurgica di ciascun intervento a partire dai database

amministrativi (codici ICD-9-CM 00.31-00.39 per la chirurgia robotica e 34.21 per VATS in qualunque posizione, Tabella 2). Dato che da valutazioni preliminari la sensibilità di questi codici nell'individuare l'approccio chirurgico è bassa, tale dato verrà integrato da informazioni relative alla tecnica chirurgica utilizzata e non contenute nella SDO fornite dai centri partecipanti secondo quanto riportato nell'**Allegato 2**.

**Tabella 2** Codici ICD-9-CM per l'individuazione di interventi in VATS e chirurgia robotica

Chirurgia	Descrizione	Codice
<b>VATS</b>	Toracosopia	34.21
<b>Robotica</b>	Chirurgia computer-assistita con ct/cta	00.31
	Chirurgia computer-assistita con mr/mra	00.32
	Chirurgia computer-assistita con fluoroscopia	00.33
	Chirurgia computer-assistita senza immagini	00.34
	Chirurgia computer-assistita con dataset multipli	00.35
	altra chirurgia computer-assistita	00.39

In seguito ad analisi descrittive preliminari sui tali dati, verrà valutato in quali tipologie d'intervento tra quelle riportate in Tabella 1 siano effettivamente usate le tre metodiche chirurgiche in analisi (toracotomia, toracosopia video-assistita (VATS) e chirurgia robotica). Nel caso in cui la procedura utilizzata sia la chirurgia a cielo aperto, verrà ulteriormente valutato se l'approccio toracotomico sia posterolaterale, laterale con risparmio muscolare, ascellare, anterolaterale, clamshell o sternotomia mediana.[28] Invece, nel caso in cui la procedura utilizzata sia la VATS[29], si valuterà se sia stata utilizzata una tecnica a singolo accesso chirurgico (*Uniportal VATS*)[30], a doppio accesso (*Duke's approach*)[31] o a triplo accesso (*Copenhagen's approach*)[32]. Verranno inoltre distinti, per i soggetti operati e residenti in ATS, gli interventi preceduti da esame istologico confermativo di malignità, confrontando la data e la base di diagnosi del registro tumori, da quelli eseguiti per lesioni benigne e/o di ndd.

### 3.3.2. Disegno dello studio prospettico per la valutazione della qualità della vita e dell'efficacia

Saranno arruolabili tutti i soggetti che subiranno un intervento chirurgico sul polmone (Tabella 1) nel corso del 2022 presso i centri partecipanti e daranno il proprio consenso alla partecipazione allo studio firmando il consenso informato al pre-ricovero o al ricovero prima dell'intervento chirurgico. Per la valutazione della qualità della vita e di alcuni PROMs, verranno utilizzati il questionario generico EuroQol-5 Dimension (EQ-5D-5L) e specifico European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire- Lung Cancer (EORCT QLQ-LC29), disponibili e validati in Italiano[33,34]. Il questionario pre-intervento verrà compilato in maniera cartacea durante il ricovero prima dell'intervento o al pre-ricovero e i dati verranno inseriti nell'applicativo web dell'ATS di Milano da personale dedicato della stessa. I successivi questionari a 7 e 30 giorni potranno essere auto-compilati dai pazienti o in maniera elettronica, utilizzando l'applicativo web dedicato dell'ATS di Milano o in modalità cartacea, compilando i documenti rilasciati alla dimissione a questo scopo. Il paziente alla prima visita di follow-up successiva ai 30 giorni consegnerà i moduli compilati al reparto di Chirurgia Toracica a cui è in carico, il quale provvederà a inoltrare in un unico invio al termine dello studio tutti i documenti, inclusi quelli pre-intervento, all'UOC Epidemiologia dell'ATS Città Metropolitana di Milano. Quest'ultima provvederà all'inserimento dei dati e alla loro predisposizione per le analisi successive. La scelta della modalità di compilazione verrà lasciata al

centro partecipante. In entrambi i casi, al momento della compilazione del primo questionario, il personale dello studio inserirà il codice fiscale del paziente nell'applicativo e verrà generato un id casuale univoco che verrà rilasciato al paziente in forma cartacea perché lo inserisca nei due questionari successivi auto-compilati. Le informazioni necessarie per la valutazione di efficacia verranno raccolte con le medesime modalità dello studio retrospettivo. Oltre alla valutazione della qualità della vita, verrà somministrato anche un questionario per la raccolta dell'esperienza dei pazienti (PREMs) a 30 giorni dall'intervento o in occasione della prima visita di follow-up.[35,36] Anche il questionario PREMs verrà auto-compilato dai pazienti o in maniera elettronica, utilizzando l'applicativo web dedicato dell'ATS di Milano o in modalità cartacea, compilando il documento rilasciato durante il ricovero, la cui trasmissione all'UOC Epidemiologia avverrà con le modalità indicate sopra.

#### Definizione degli outcomes di efficacia

L'efficacia e la sicurezza verranno valutate a partire dai campi di diagnosi e procedura delle SDO, dallo stato in vita derivato dall'anagrafe degli assistiti (NAR) e dai dati forniti dai centri in termini di:

##### 3.3.2.1. Efficacia

Gli outcomes valutati saranno relativi a due domini:

*-In quale modo la tecnologia influisce sul decorso della malattia?*

Sopravvivenza a lungo termine

*- In quale modo la tecnologia influisce sulla qualità di vita correlata alla salute:* analisi descrittiva dei risultati dei questionari EQ-5D-5L e EORCT QLQ-LC29 per tipo di approccio e procedura chirurgica

##### 3.3.2.2. Sicurezza

- Mortalità a 30 giorni
- Reintervento durante la degenza
- Necessità di conversione a toracotomia per la VATS e la chirurgia robotica
- Complicanze maggiori per tipologia d'intervento (Tabella 3)

Secondariamente, verranno valutate differenze in termini di durata dell'intervento e della degenza. Tali informazioni saranno inoltre necessarie per la valutazione di costo-efficacia.

**Tabella 3** Complicanze valutate e relativi codici ICD-9-CM

COMPLICANZA	CODICE
Infarto o emorragia cerebrovascolare Iatrogena	997.02
Complicazioni del sistema nervoso Centrale (Danno anossico cerebrale, Ipossia cerebrale)	997.01
Complicazioni cardiache, non classificate altrove	997.1
Cardiaco(a): arresto, insufficienza, insufficienza, cardiorespiratoria, insufficienza cardiaca insufficienza respiratoria, acuta, postoperatoria	518.5
Complicazioni urinarie, non classificate altrove	997.5
Renale: defaillance acuta, insufficienza acuta, necrosi tubulare acuta specificata come dovuta ad interventi	
Infezione postoperatoria, non classificata altrove	998.5
Emorragia o ematoma complicante un intervento, non classificati altrove	998.1

Fistola postoperatoria persistente, non classificata altrove

998.6

### 3.3.3. Variabili raccolte

#### 3.3.3.1. Dai database amministrativi

Il personale dell'UOC Epidemiologia coinvolto nello studio estrarrà le seguenti informazioni dai database amministrativi correnti dell'ATS di Milano e, dopo il record linkage deterministico su chiave univoca (codice fiscale), anonimizzerà il dataset per le analisi, rimuovendo il codice fiscale e cancellando le date una volta calcolati gli intervalli di tempo necessari all'analisi (età, durata del ricovero, durata della degenza post-operatoria etc.), e assegnando un id casuale al paziente. Copia separata della corrispondenza tra codice fiscale e id casuale verrà conservata in un file separato protetto da password.

**Tabella 4** Variabili raccolte dai database amministrativi

Flusso:	Dati relativi a:	Variabili
<b>Schede di dimissione ospedaliera (SDO)</b>	paziente	stato civile, titolo di studio
	ricovero	data di ricovero, data dell'intervento, data di dimissione, modalità di dimissione, trasferimenti
	diagnosi e alle complicanze	codici ICD-9-CM di tutti i campi di diagnosi
	intervento	DRG, codici ICD-9-CM di trattamento, data dell'intervento
<b>Anagrafe degli assistiti</b>	paziente	sexo, data di nascita, comune di residenza, stato in vita al 31/12/2022
<b>SDO, ambulatoriale, farmaceutica, esenzioni</b>	comorbidità del paziente	Calcolo dell'indice di Charlson mediante algoritmo in uso UOC Epidemiologia
<b>Registro tumori</b>	tumore	Istologia (codice morfologico ICDO3, margini di resezione, numero di linfonodi mediastinici asportati, numero di linfonodi mediastinici positivi, stadio alla diagnosi)

#### 3.3.3.2. Dai dati forniti dai centri mediante piattaforma dedicata messa a disposizione dall'ATS Milano

L'UOC Epidemiologia dell'ATS di Milano dispone di una piattaforma informatica in grado di esporre ai soli clinici che hanno o hanno avuto in trattamento il paziente l'elenco dei loro assistiti inclusi nello studio. La stessa piattaforma permette ai clinici responsabili di visualizzare le informazioni relative al paziente e pertinenti allo studio in esame derivabili dai database amministrativi e dai database interni al centro, nonché di compilare un questionario ad hoc, che verrà pilotato su 2 pazienti per centro, per la raccolta dei dati aggiuntivi necessari allo studio. Le informazioni raccolte costituiranno un database che verrà linkato mediante codice fiscale a quello derivato dai flussi amministrativi passando attraverso la tabella terza della corrispondenza tra id casuale e codice fiscale. Il questionario raccoglierà le seguenti informazioni (dettagli nella scheda raccolta dati, **Allegato 2**). Parte delle informazioni necessarie allo studio verranno acquisite dall'UOC Epidemiologia dell'ATS Città Metropolitana di Milano direttamente da flussi di informazioni interni ai Centri partecipanti che ne hanno la disponibilità. Nello specifico si tratta di informazioni raccolte dai Centri partecipanti nell'ambito della collaborazione con importanti progetti di costruzione di registri europei ed italiani, come quelli della ESTS (European Society of Thoracic Surgeons) e del Gruppo di Studio e Registro

Italiano delle VATS Lobectomy o che i centri partecipanti possono estrarre dalle cartelle cliniche informatizzate. I centri partecipanti selezioneranno i soggetti inclusi nel presente studio e le variabili incluse nella CRF dello stesso.

**Tabella 5** Variabili raccolte presso i centri di chirurgia toracica partecipanti

<b>Dati relativi a:</b>	<b>Variabili</b>
<b>Intervento</b>	Approccio chirurgico -Cielo aperto -VATS <ul style="list-style-type: none"> <li>• Necessità di conversione a toracotomia</li> <li>• Apparecchiatura utilizzata (marca e modello)</li> </ul> - Computer-assistita <ul style="list-style-type: none"> <li>• Necessità di conversione a toracotomia</li> <li>• Apparecchiatura utilizzata (marca e modello)</li> </ul>
<b>Paziente</b>	Abitudine al fumo Performance status
<b>Complicanze</b>	Vedi Tabella 3

### 3.3.3.3. Questionari relativi alla qualità della vita, PROMs e PREMs

Attraverso l'applicativo ATS dedicato, verranno raccolte le risposte ai questionari EQ-5D-5L e EORCT QLQ-LC29 e al questionario PREMs (Allegato 3) in un database elettronico che avrà un id univoco per i 4 questionari relativi a ciascun paziente (generato alla prima somministrazione e inserito dal paziente nelle due successive auto-somministrazioni degli altri tre questionari). Tale database sarà oggetto di record linkage con i database amministrativi per la raccolta dati delle variabili in Tabella 4. Inoltre verranno raccolte dai clinici di riferimento le variabili in Tabella 5. Le modalità di raccolta saranno le stesse utilizzate nello studio retrospettivo.

### 3.3.4. Analisi dei dati

#### 3.3.4.1. Potenza dello studio

Per lo studio d'efficacia i dati dello studio retrospettivo e di quello prospettico verranno analizzati congiuntamente. Per la parte retrospettiva verranno inclusi circa 5000 pazienti operati per tumore al polmone nei centri partecipanti dal 01/01/2016 al 31/12/2021. Basandosi sulla media di circa 450 soggetti operati nei centri partecipanti nell'arco di 6 mesi durante gli anni 2019-2021, è stato considerato un campione di 400 soggetti arruolabili in 6 mesi durante il 2022 nello studio osservazionale prospettico. Per quanto riguarda la potenza statistica inerente all'analisi dell'outcome primario di efficacia, cioè la sopravvivenza a lungo termine, il calcolo si è basato su un assunto di non inferiorità. È stata utilizzata la seguente formula per il calcolo della potenza negli studi di sopravvivenza che si basa sull'hazard ratio [37].

$$1-\beta=\Phi(z-z_{1-\alpha}), \quad z=(\ln(\theta)-\ln(\theta_0)) \sqrt{np_A p_B p_E}$$

Dove

$\theta_0$ = hazard ratio sotto l'ipotesi nulla, posto uguale a 1

$\theta$ = hazard ratio osservato

$p_E$ = probabilità di evento, ovvero decesso posto uguale a 0.8 sulla base dei dati epidemiologici del registro tumori dell'ATS

$p_A$ =proporzione di trattati mediante chirurgia robotica pari a 0.12 sulla base dei dati presenti nelle SDO per l'anno 2019 e delle informazioni preliminari fornite dai centri partecipanti

$n$ =numerosità campionaria, pari a 5400

$\Phi$  funzione di distribuzione della normale standard

$\alpha$ =errore di I tipo, posto uguale a 0.

$1-\beta$  è la potenza

Facendo variare l'HR osservato di decesso della VATS rispetto al gruppo di controllo osservato tra 1.08 e 1.15 la potenza varia da 0.5 a 0.91. Il calcolo della potenza è stato svolto utilizzando R (v4.1.2, R Core Team 2021, Vienna, Austria.)

Per quanto riguarda l'analisi della qualità della vita, nello studio prospettico si prenderanno in considerazione i pazienti sottoposti alle tre tipologie di chirurgia: robot-assistita, VATS, chirurgia open. Nello specifico, la numerosità dei gruppi arruolati viene ipotizzata a partire dalla media di interventi svolti nel periodo 2016-2021. Perciò, per lo studio prospettico si stimano 48 soggetti operati con chirurgia robotica, 94 con VATS, 258 con chirurgia open. Dati di letteratura relativi al confronto della qualità di vita in pazienti operati con VATS e con chirurgia open [38] illustrano l'analisi del questionario EQ-5D in differenti momenti post-intervento. I dati di nostro interesse sono relativi alla media e alla deviazione standard del Visual Analogue Score del questionario EQ-5D a 4 settimane dall'intervento, rispettivamente: VATS 78.1, Open 73.5. Per lo studio della potenza si è utilizzata la metodologia dell'analisi della varianza a una via. Per la chirurgia robotica, non essendo disponibili i dati necessari in letteratura, abbiamo assunto una media del Visual Analogue Score EQ-5D variabile da 80 a 83, che ha permesso il calcolo della potenza stimata illustrato nella tabella sottostante. È stata assunta una deviazione standard di 17.2 per tutti e tre i gruppi basata su dati di letteratura [38]. Per il calcolo della potenza è stata utilizzata la procedura PROC POWER, statement ONEWAYANOVA del software SAS (v. 9.4, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Media Visual Analogue Score EQ-5D	Potenza
80	0.669
81	0.790
82	0.880
83	0.939

### 3.3.4.2. Studio di efficacia

Trattandosi di uno studio osservazionale tutte le analisi dovranno tenere conto del confondimento. Per ciascun esito verrà predisposto un DAG, discusso da chirurghi ed epidemiologi, ovvero un grafico che permette di ipotizzare la relazione causale tra intervento ed esito in funzione dei potenziali fattori confondenti, misurabili o meno. Sulla base di tale grafico, che sottende un modello causale, verranno selezionate le variabili da includere nel modello di regressione multinomiale per la stima della probabilità di essere trattati con ciascuna modalità chirurgica in funzione dei potenziali confondenti (noto come propensity score). Tra le variabili che verranno considerate per definire i DAG vi sono l'età, il sesso, il performance status, il centro di trattamento e le caratteristiche del tumore. L'inverso di tale probabilità stimata verrà utilizzata come peso nei modelli di regressione (inverse probability weighted, IPW) che avranno come variabile dipendente l'esito e come variabile indipendente la modalità di trattamento: robotica, VATS e toracotomia (riferimento). Differenze nella durata dell'intervento e della degenza verranno analizzate mediante un modello di regressione lineare generalizzata IPW. L'odds ratio (OR) di decesso a 30 giorni per la chirurgia VATS e robotica rispetto alla toracotomia verrà stimato mediante un modello di regressione logistica IPW. La sopravvivenza relativa verrà valutata utilizzando un modello di Cox IPW ed espressa sia in termini di hazard ratio (HR) che come sopravvivenza ad uno e 5 anni. Per il reintervento durante la degenza, la necessità di conversione a toracotomia per la VATS vs. la chirurgia robotica e le complicanze maggiori per tipologia d'intervento, che sono attesi essere eventi rari, verrà considerato un approccio zero-inflated (poisson o binomiale negativa), sempre IPW. Tutte le stime verranno presentate accompagnate dagli intervalli di confidenza al 95% ottenuti a partire da uno standard error robusto[39]. Le medesime analisi, se consentito dalla numerosità, verranno ripetute nei tre sottogruppi resezione atipica e segmentale, lobectomia, pneumectomia, nei soggetti con età inferiore o uguale a 65 anni vs. superiore, nei pazienti con performance status di 0 vs. 1 vs. 2. Verranno effettuate analisi di sensibilità utilizzando modelli alternativi per la probabilità di stima della tipologia d'intervento.

### 3.3.4.3. Qualità della vita ed esperienza del paziente

Verranno effettuate analisi descrittive, anche mediante grafici a barre, dei singoli item dei questionari EQ-5D-5L e EORCT QLQ-LC29 comparando i valori pre e post intervento per i singoli approcci chirurgici. A partire dai risultati dell'EQ-5D verrà calcolato l'indice di utilità associato alla qualità della vita correlata alla salute (HRQoL), che verrà riassunta mediante adeguate misure di posizione e variabilità per i tre approcci chirurgici. Differenze tra essi in termini di indice di utilità verranno stimate mediante un modello per dati longitudinali pesato per l'inverso della probabilità di approccio chirurgico, analogamente a quanto descritto nel precedente paragrafo. Per quanto riguarda i questionari PREMs, verranno effettuate analisi descrittive dei singoli item globalmente e per tipologia di trattamento.

## 3.4. COSTI E VALUTAZIONE ECONOMICA

Si tratta di una valutazione economica de novo. La popolazione target è la popolazione adulta sottoposta ad intervento chirurgico polmonare (resezione atipica, segmentectomia, lobectomia, pneumectomia) per patologia benigna o maligna nell'ATS di Milano, l'intervento è l'approccio chirurgico robotico o chirurgia computer-assistita. Tale approccio verrà confrontato sia con la chirurgia a cielo aperto che con la VATS. La valutazione di costo-efficacia verrà condotta secondo le linee guida CHEERS (Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards)[40].

### 3.4.1. *Outcome della valutazione economica*

I risultati delle stime dei costi per ciascun approccio chirurgico verranno riassunti in forma tabellare e presentati in maniera grafica. L'outcome della valutazione di costo-efficacia (CEA) e costo-utilità (CUA) sarà il rapporto di costo efficacia incrementale (ICER), nel primo caso in termini di costo per anno di vita guadagnato e nel secondo in termini di costo per QALY guadagnato. Verranno calcolati l'ICER della chirurgia robotica e della VATS rispetto alla chirurgia open e l'ICER della chirurgia robotica rispetto alla VATS. Verrà inoltre costruito per questi confronti un piano di costo-efficacia. Dal momento che l'ICER da solo non può rispondere al quesito se una tecnologia sia costo-efficace di per sé, esso verrà confrontato con un valore in euro che la società è disposta a pagare per un QALY addizionale guadagnato ("societal willingness-to-pay"). Non essendoci riferimenti normativi Italiani per la willingness-to-pay verranno utilizzati i riferimenti del NICE (20-30.000£), quello dell'Associazione Italiana di Economia sanitaria (25-40.000 €) e l'ICER calcolato per la dialisi (50.000 €). Da ultimo, se la tecnologia risultasse costo-efficace in almeno un sottogruppo, verrà effettuata un'analisi di budget impact.

### 3.4.2. *Punto di vista, orizzonte temporale*

Il punto di vista sia della valutazione di costo-efficacia che di costo-utilità oggetto del presente protocollo è duplice. Inizialmente verrà adottato il punto di vista delle strutture ospedaliere, pertanto verranno stimati i costi sanitari diretti, ovvero quelli relativi all'intervento chirurgico, alla diagnostica, alla lunghezza della degenza, al personale sanitario e ai farmaci e questi costi verranno confrontati con il la tariffa rimborsata per il DRG. Successivamente l'analisi verrà estesa al punto di vista della società, considerando anche i costi sanitari indiretti e i costi non sanitari, diretti e indiretti e i costi intangibili, valutando la VAS e l'indice di utilità dell'EQ-5D.

L'orizzonte temporale della valutazione sarà limitato a 5 anni dall'intervento e dall'acquisto della tecnologia. Gli investimenti materiali saranno scontati secondo il metodo del valore attuale netto (costo marginale 5%/anno e tempo di pagamento di 5 anni).

### 3.4.3. *Modello, parametri di input clinici e di costo*

Per riassumere le conseguenze dei diversi interventi per quanto riguarda i loro esiti clinici e i costi sostenuti verrà applicato un modello ad albero decisionale.

I parametri di input per l'efficacia saranno derivati dallo studio osservazionale retrospettivo e prospettico. Se si rendessero necessarie, una volta costruito l'albero decisionale, ulteriori informazioni esse verrebbero calcolate se possibile dalla corte dello studio di efficacia. In caso contrario verranno derivate dalla letteratura. Per il calcolo dei QALY i valori di utilità saranno ottenuti a partire dai risultati dei questionari EQ-5D somministrati in maniera prospettica ai pazienti, come descritto nel paragrafo 3.3.2., mediante la score function di van Hout et al.[41] e i valori di riferimento Italiani di Scalone et al [42].

Per i parametri di input dei costi, l'individuazione delle risorse avverrà mediante un panel di esperti chirurghi toracici ed epidemiologi partecipanti allo studio. La quantificazione del consumo di risorse avverrà utilizzando i database amministrativi dell'ATS per quanto riguarda gli esami pre-operatori, la

lunghezza della degenza, le visite di follow-up, i farmaci e gli altri costi sanitari diretti individuati, utilizzando la medesima corte individuata per lo studio di efficacia. Per stimare i costi sanitari indiretti (spostamenti dei pazienti, assistenza domestica) verrà calcolata la distanza tra la residenza e l'ospedale d'intervento per ciascun paziente. Si utilizzerà inoltre la stima di accessi alla struttura sanitaria per modalità chirurgica nei 30 giorni precedenti e nei 6 mesi successivi all'intervento, utilizzando i database amministrativi. Per i costi non sanitari diretti e indiretti, quali i giorni di lavoro persi dal paziente e la perdita di produttività o il pensionamento precoce, verrà utilizzato lo *human capital approach*.

Per l'assegnazione dei costi strettamente legati all'intervento chirurgico con le tre modalità di accesso (acquisto e mantenimento della strumentazione, durata dell'intervento, personale etc.) verrà eseguita una revisione della letteratura. Essi verranno confrontati con la tariffa rimborsata dal SNR per DRG. La determinazione del costo unitario per tutti gli altri costi sanitari diretti (esami, visite, farmaci) sarà pari alla tariffa rimborsata dal sistema sanitario regionale, utilizzando i tariffari della regione Lombardia per l'assistenza ospedaliera, le prestazioni ambulatoriali e i prezzi dei farmaci concordati tra AIFA e produttore e pubblicati sulla Gazzetta Ufficiale Italiana. Tutti i costi verranno espressi in euro.

#### 3.4.4. *Analisi di sensibilità*

Dal momento che i costi sono volume-dipendente, verrà valutato l'effetto di un diverso numero di casi sui costi e quindi sulla costo-efficacia rispetto ai volumi misurati. Inoltre, per valutare la robustezza del modello, verranno eseguite analisi di sensibilità deterministiche per valutarne la fluttuazione dei risultati al variare dei valori dei parametri rispetto al minimo e al massimo dell'intervallo di confidenza. L'analisi univariata verrà presentata mediante tornado-plot.

#### **4. MODALITÀ DI RACCOLTA E CONSERVAZIONE DEI DATI**

Lo studio verrà condotto in conformità al regolamento UE 2016/679, alla direttiva UE 2016/680 e alla sua rettifica. In particolare, i dati dei pazienti arruolati nel corso dello stesso verranno custoditi, archiviati e trattati nel pieno rispetto delle normative in materia di privacy ai sensi dell'art. 13 del Regolamento n. 2016/679/UE e della normativa privacy nazionale vigente e del Codice Deontologico in materia di trattamenti di dati per scopi statistico-scientifici. Per garantire la riservatezza dei dati sarà utilizzato il sistema di cloud computing service, fornita all'ATS da terzi, dotato di elevati standard di sicurezza, ove sono presenti i dati amministrativi necessari allo studio e dove le variabili estratte dagli stessi verranno conservate e tutti i dati analizzati. I responsabili dei centri partecipanti scambieranno i dati con ATS tramite una piattaforma web, pubblicata su hosting conforme al GDPR e soggetta al controllo di opportune protezioni perimetrali, realizzata ad hoc con tecnologie e modalità preventivamente sottoposte all'analisi del DPO per la verifica degli standard di sicurezza. Per la definizione della titolarità dei dati verranno sottoscritte apposite convenzioni tra gli enti. Solo i risultati delle analisi in forma aggregata verranno diffusi mediante pubblicazione di un report HTA e mediante articolo su rivista scientifica. Nel caso alcuni sottogruppi di analisi fossero costituiti da tre soggetti o meno, i dati relativi non saranno pubblicati.

#### **5. CARATTERISTICHE DELLO STUDIO E CONSENSO INFORMATO**

Per la parte di tipo osservazionale retrospettivo, esso prevede l'analisi di database amministrativi dell'ATS di Milano gestiti nel corso della loro normale attività dal personale dell'UOC Unità di Epidemiologia. Le fonti di dati utilizzate sono quelle normalmente impiegate dall'UOC di Epidemiologia, ovvero i referti di anatomia patologica, le schede di dimissione ospedaliera, il flusso delle prestazioni ambulatoriali, della farmaceutica territoriale e del file F relativo ai residenti assistiti dell'ATS di Milano. Per completare la rilevazione dei dati necessari all'analisi di efficacia sono richiesti, tramite la piattaforma web realizzata ad hoc dall' UOC Epidemiologia dell'ATS, informazioni aggiuntive da parte dei clinici che hanno o hanno avuto in cura il paziente e che partecipano allo studio. Tale studio retrospettivo verrà svolto in ottemperanza a quanto previsto dal Provvedimento n. 146 del 5 Giugno 2019 - Provvedimento recante le prescrizioni relative al trattamento di categorie particolari di dati, ai sensi dell'art. 21, comma 1 del d.lgs. 10 agosto 2018, n. 101 (Pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale n. 176 del 29 Luglio 2019) che richiama la precedente Autorizzazione n. 9/2016 - Autorizzazione generale al trattamento dei dati personali effettuato per scopi di ricerca scientifica – 15 dicembre 2016 (Pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale n. 303 del 29 dicembre 2016), che consente il trattamento dei dati idonei a rivelare lo stato di salute anche in assenza del consenso degli interessati, per scopi di ricerca scientifica in campo medico, biomedico o epidemiologico nel rispetto dei limiti e delle condizioni riportate nell'Autorizzazione stessa.

Per la parte prospettica dello studio, verrà richiesto il consenso informato al paziente (Allegato 4) all'atto del pre-ricovero o del ricovero chirurgico prima dell'intervento chirurgico. È responsabilità dello sperimentatore fornire a ciascun paziente informazioni verbali e scritte complete e adeguate riguardo all'obiettivo e alle procedure dello studio e ai possibili rischi connessi. Il paziente deve essere informato del suo diritto di ritirarsi dallo studio in qualsiasi momento. Le informazioni scritte che verranno date al paziente devono essere approvate dal CE e devono essere fornite a ciascun paziente prima di qualsiasi procedura correlata allo studio. Una copia del modulo di consenso informato (IC) firmato e datato deve essere rilasciata al paziente, l'altra, firmata in originale, deve essere archiviata.

## **6. ASPETTI FINANZIARI**

Trattandosi di uno studio osservazionale, non sono previsti costi aggiuntivi legati alla gestione dei pazienti per la parte prospettica. I costi legati alla messa in opera della rete informativa, trattandosi di un'attività d'interesse istituzionale dell'ATS di Milano, saranno a carico della stessa mediante l'utilizzo di risorse di personale interno. Non sono previsti fondi per la conduzione dello studio, per i centri partecipanti, né per l'invio di informative ai medici partecipanti allo studio. La partecipazione avverrà su base volontaria.

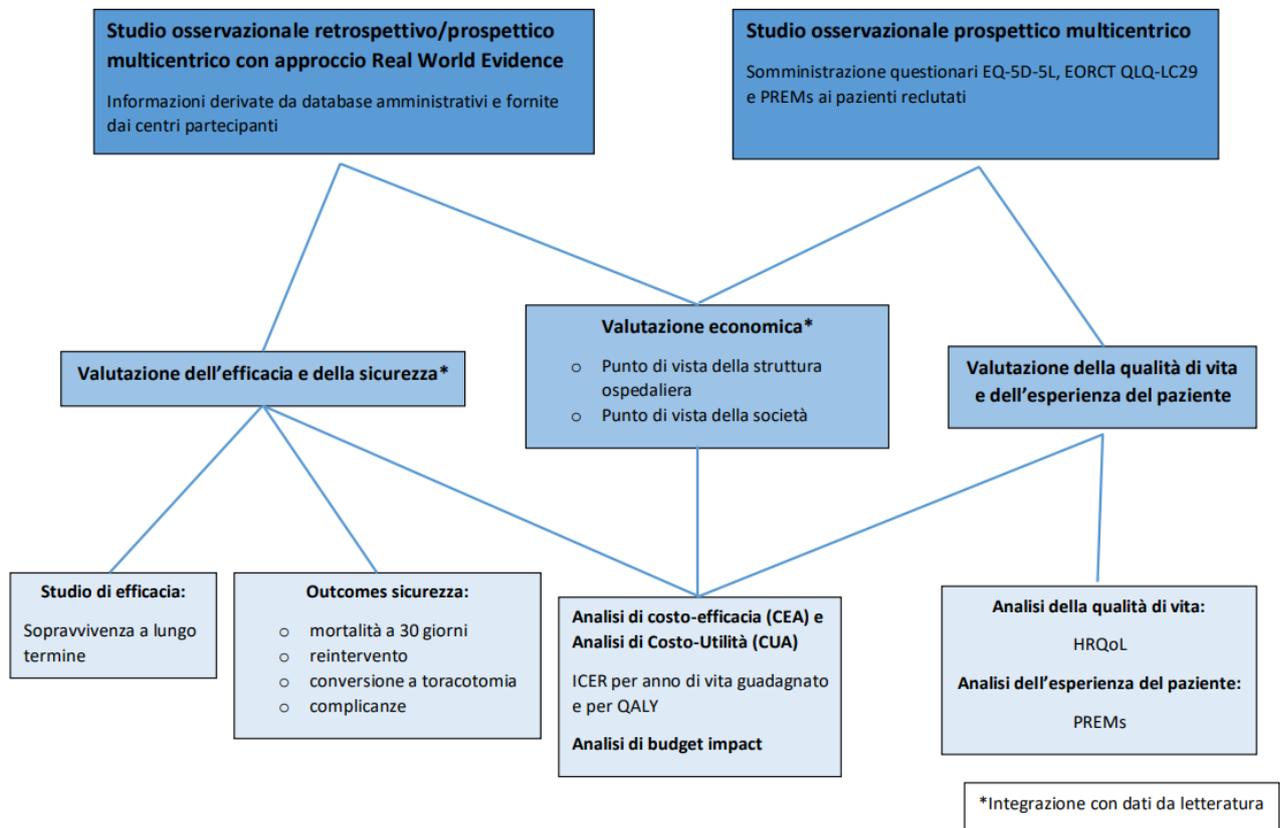
## **7. RISULTATI ATTESI**

Il risultato atteso è la valutazione del profilo di costo-efficacia della chirurgia robotica per il trattamento delle lesioni maligne del polmone basata sulla valutazione sia dell'efficacia che dei costi misurati nei pazienti trattati nel territorio dell'ATS di Milano in anni recenti. Tale informazione permetterà di determinare se la tecnologia è costo-efficace nello specifico contesto sanitario e quale sarebbe l'impatto sul budget di una diffusione maggiore nei prossimi anni della tecnologia.

## **8. PIANO DI PUBBLICAZIONE**

Si prevede la pubblicazione dei risultati dell'analisi di costo-efficacia mediante report in Italiano sul sito dell'ATS e su riviste scientifiche internazionali di settore. Oltre al personale dell'UOC Epidemiologia dell'ATS direttamente coinvolto nello studio e nelle analisi, verranno inclusi tra gli autori i responsabili dei centri partecipanti. Verrà poi definito un working group in cui saranno presenti tutti i collaboratori che hanno direttamente partecipato allo studio per ogni centro, definiti all'inizio dello studio stesso.

## 9. SCHEMA RIASSUNTIVO DELLO STUDIO



## 10. ELENCO ALLEGATI

**Allegato 1** Questionario iniziale per centro partecipante

**Allegato 2** Scheda raccolta dati elettronica per studio retrospettivo e prospettico (analisi di efficacia)

**Allegato 3** Scheda raccolta dati elettronica per studio prospettico (qualità della vita, PROMs, PREMs)

**Allegato 4** Consenso informato per studio prospettico

**Allegato 5** Informativa per il medico curante

**BIBLIOGRAFIA**

- 1 Hazey JW, Melvin WS. Robot-assisted general surgery. *Semin Laparosc Surg* 2004;**11**:107–12. doi:10.1177/107155170401100207
- 2 Ryan M. Health technology assessment of robot-assisted surgery in selected surgical procedures. 2011;**Health Information and Quality Authority, Ministry for Health, Ireland**.<https://www.hiqa.ie/sites/default/files/2017-01/HTA-robot-assisted-surgery.pdf> (accessed 16 Sep 2021).
- 3 Jefferson TO, Abraha J, Chiarolla E, et al. Chirurgia robotica. 2017.[https://www.agenas.gov.it/images/agenas/hta/report\\_hta/nuovi/4\\_Robot\\_Assisted\\_Surgery\\_HTA%20report.pdf](https://www.agenas.gov.it/images/agenas/hta/report_hta/nuovi/4_Robot_Assisted_Surgery_HTA%20report.pdf) (accessed 16 Sep 2021).
- 4 Camberlin C, Arnaud S, Mark L, et al. Robot-assisted surgery: health technology assessment. KCE reports 104C. 2009;**Health Services Research (HSR). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)**.<https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/d20091027309.pdf>
- 5 Melfi FMA, Menconi GF, Mariani AM, et al. Early experience with robotic technology for thoracoscopic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;**21**:864–8. doi:10.1016/s1010-7940(02)00102-1
- 6 Park BJ, Melfi F, Mussi A, et al. Robotic lobectomy for non-small cell lung cancer (NSCLC): long-term oncologic results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;**143**:383–9. doi:10.1016/j.jtcvs.2011.10.055
- 7 Toker A, Ayalp K, Uyumaz E, et al. Robotic lung segmentectomy for malignant and benign lesions. *J Thorac Dis* 2014;**6**:937–42. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2014.06.40
- 8 Dylewski MR, Ohaeto AC, Pereira JF. Pulmonary resection using a total endoscopic robotic video-assisted approach. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2011;**23**:36–42. doi:10.1053/j.semctvs.2011.01.005
- 9 Pardolesi A, Park B, Petrella F, et al. Robotic anatomic segmentectomy of the lung: technical aspects and initial results. *Ann Thorac Surg* 2012;**94**:929–34. doi:10.1016/j.athoracsur.2012.04.086
- 10 AIOM Associazione Italiana di oncologia medica. I Numeri del Cancro in Italia 2020. 2020;**AIOM, AIRTUM, SIAPEC-IAP**.[https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/10/2020\\_Numeri\\_Cancro-operatori\\_web.pdf](https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/10/2020_Numeri_Cancro-operatori_web.pdf) (accessed 16 Sep 2021).
- 11 Cancer Research UK. Lung cancer statistics. 2021.<https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/lung-cancer> (accessed 28 May 2021).
- 12 JRC. Lung Cancer Burden in Europe. 2020;**Joint Research Center, European Commission**.[https://ecis.jrc.ec.europa.eu/pdf/factsheets/Lung\\_cancer\\_en-July\\_2021.pdf](https://ecis.jrc.ec.europa.eu/pdf/factsheets/Lung_cancer_en-July_2021.pdf) (accessed 16 Sep 2021).
- 13 Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018;**29**:iv192–237. doi:10.1093/annonc/mdy275
- 14 Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP. Global Epidemiology of Lung Cancer. *Ann Glob Health*;**85**:8. doi:10.5334/aogh.2419
- 15 Andreano A, Russo AG, Bergamaschi W. Tumore del polmone: indicatori di percorso di cura e valutazione dei farmaci innovativi. 2021.[https://www.ats-milano.it/Portale/Portals/0/AtsMilano\\_Documenti/Tumore%20del%20polmone\\_938686ca-876c-4fcb-9b17-c9807576cb59.pdf](https://www.ats-milano.it/Portale/Portals/0/AtsMilano_Documenti/Tumore%20del%20polmone_938686ca-876c-4fcb-9b17-c9807576cb59.pdf)

- 16 Turchetti G, Pierotti F, Palla I, *et al.* Comparative health technology assessment of robotic-assisted, direct manual laparoscopic and open surgery: a prospective study. *Surg Endosc* 2017;**31**:543–51. doi:10.1007/s00464-016-4991-x
- 17 Schmidt L, Lohr P, Prenner A, *et al.* Robot-assisted surgery in thoracic and visceral indications. Collaborative assessment. Diemen (The Netherlands) Project ID: OTCA14. 2019;**EUnetHTA**.[https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/05/Robot-assisted-surgery-in-thoracic-and-visceral-indications\\_v1.4\\_final.pdf](https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/05/Robot-assisted-surgery-in-thoracic-and-visceral-indications_v1.4_final.pdf) (accessed 16 Sep 2021).
- 18 Ballini L, Minozzi S, Negro A, *et al.* La Chirurgia Robotica: il robot da Vinci. 2008;**Agenzia sanitaria e sociale regionale-Regio Emilia-Romagna**.<https://assr.regione.emilia-romagna.it/publicazioni/dossier/doss167-abs>
- 19 Jefferson T. HTA Report Chirurgia Robotica. 2017;**AGENAS**.[https://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_ReportDispositivi\\_6\\_0\\_documentoITA.pdf](https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_ReportDispositivi_6_0_documentoITA.pdf) (accessed 16 Sep 2021).
- 20 Emmert A, Straube C, Buentzel J, *et al.* Robotic versus thoracoscopic lung resection: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;**96**:e7633. doi:10.1097/MD.00000000000007633
- 21 Park JS, Choi G-S, Park SY, *et al.* Randomized clinical trial of robot-assisted versus standard laparoscopic right colectomy. *Br J Surg* 2012;**99**:1219–26. doi:10.1002/bjs.8841
- 22 Vogel A, Cervantes A, Chau I, *et al.* Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018;**29**:iv238–55. doi:10.1093/annonc/mdy308
- 23 Freschi C, Ferrari V, Melfi F, *et al.* Technical review of the da Vinci surgical telemanipulator. *Int J Med Robot* 2013;**9**:396–406. doi:10.1002/rcs.1468
- 24 Turchetti G, Palla I, Pierotti F, *et al.* Economic evaluation of da Vinci-assisted robotic surgery: a systematic review. *Surg Endosc* 2012;**26**:598–606. doi:10.1007/s00464-011-1936-2
- 25 Pongiglione B, Torbica A, Blommestein H, *et al.* Do existing real-world data sources generate suitable evidence for the HTA of medical devices in Europe? Mapping and critical appraisal. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2021;**37**. doi:10.1017/S0266462321000301
- 26 Cacciatore P, Specchia ML, Solinas MG, *et al.* The organizational domain in HTA reports: towards a technology-oriented assessment. *Eur J Public Health* 2020;**30**:219–23. doi:10.1093/eurpub/ckz173
- 27 Lysdahl KB, Oortwijn W, van der Wilt GJ, *et al.* Ethical analysis in HTA of complex health interventions. *BMC Med Ethics* 2016;**17**:16. doi:10.1186/s12910-016-0099-z
- 28 Chikwe J, Cooke D, Weiss A. *Cardiothoracic Surgery (Oxford Specialist Handbooks in Surgery)*. Oxford, UK: : Oxford University Press 2013. doi:10.1093/med/9780199642830.001.0001
- 29 Magouliotis DE, Fergadi MP, Spiliopoulos K, *et al.* Uniportal Versus Multiportal Video-Assisted Thoracoscopic Lobectomy for Lung Cancer: An Updated Meta-analysis. *Lung* 2021;**199**:43–53. doi:10.1007/s00408-020-00411-9
- 30 Galvez C, Sesma J, Bolufer S, *et al.* The techniques of uniportal video-assisted thoracoscopic surgery: lower lobectomies and lymphadenectomy. *J Thorac Dis* 2019;**11**:S2095–107. doi:10.21037/jtd.2019.02.67
- 31 Kara HV, Balderson SS, D'Amico TA. Modified uniportal video-assisted thoracoscopic lobectomy: Duke approach. *Ann Thorac Surg* 2014;**98**:2239–41. doi:10.1016/j.athoracsur.2014.06.086
- 32 Hansen HJ, Petersen RH. Video-assisted thoracoscopic lobectomy using a standardized three-port anterior approach - The Copenhagen experience. *Ann Cardiothorac Surg* 2012;**1**:70–6. doi:10.3978/j.issn.2225-319X.2012.04.15

- 33 Bertolaccini L, Giani M, Ruffini E, *et al.* Health-related quality of life in lung cancer patients: validation of a national version of EORTC QLQ-LC29 questionnaire. *European Respiratory Journal* 2019;**54**. doi:10.1183/13993003.congress-2019.OA3789
- 34 Savoia E, Fantini MP, Pandolfi PP, *et al.* Assessing the construct validity of the Italian version of the EQ-5D: preliminary results from a cross-sectional study in North Italy. *Health Qual Life Outcomes* 2006;**4**:47. doi:10.1186/1477-7525-4-47
- 35 De Rosis S, Cerasuolo D, Nuti S. Using patient-reported measures to drive change in healthcare: the experience of the digital, continuous and systematic PREMs observatory in Italy. *BMC Health Services Research* 2020;**20**:315. doi:10.1186/s12913-020-05099-4
- 36 Lungu DA, Pennucci F, De Rosis S, *et al.* Implementing successful systematic Patient Reported Outcome and Experience Measures (PROMs and PREMs) in robotic oncological surgery-The role of physicians. *Int J Health Plann Manage* 2020;**35**:773–87. doi:10.1002/hpm.2959
- 37 Chow S-C, Wang H, Shao J. *Sample Size Calculations in Clinical Research*. 2nd ed. New York: : Chapman and Hall/CRC 2007. doi:10.1201/9781584889830
- 38 Bendixen M, Jørgensen OD, Kronborg C, *et al.* Postoperative pain and quality of life after lobectomy via video-assisted thoracoscopic surgery or anterolateral thoracotomy for early stage lung cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;**17**:836–44. doi:10.1016/S1470-2045(16)00173-X
- 39 Shu D, Yoshida K, Fireman BH, *et al.* Inverse probability weighted Cox model in multi-site studies without sharing individual-level data. *Stat Methods Med Res* 2020;**29**:1668–81. doi:10.1177/0962280219869742
- 40 Husereau D, Drummond M, Petrou S, *et al.* Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)—Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. *Value in Health* 2013;**16**:231–50. doi:10.1016/j.jval.2013.02.002
- 41 van Hout B, Janssen MF, Feng Y-S, *et al.* Interim Scoring for the EQ-5D-5L: Mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L Value Sets. *Value in Health* 2012;**15**:708–15. doi:10.1016/j.jval.2012.02.008
- 42 Scalone L, Cortesi PA, Ciampichini R, *et al.* Health Related Quality of Life norm data of the Italian general population: results using the EQ-5D-3L and EQ-5D-5L instruments. *Epidemiology, Biostatistics and Public Health* Published Online First: 8 September 2015. doi:10.2427/11457