

Endovaskuläre Implantation eines Transkatheter-Trikuspidalklappenersatzes bei Trikuspidalklappeninsuffizienz

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The text 'BEWERTUNG GEMÄß § 137H SGB V' is centered in white on a dark blue segment.

BEWERTUNG GEMÄß § 137H SGB V

Projekt: H23-03

Version: 1.0

Stand: 08.05.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1780

DOI: 10.60584/H23-03

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Endovaskuläre Implantation eines Transkatheter-Trikuspidalklappenersatzes bei
Trikuspidalklappeninsuffizienz

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

28.03.2024

Interne Projektnummer

H23-03

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/H23-03>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Endovaskuläre Implantation eines Transkatheter-Trikuspidalklappenersatzes bei Trikuspidalklappeninsuffizienz; Bewertung gemäß § 137h SGB V [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/H23-03>.

Schlagwörter

Herzklappenprothesenimplantation, Trikuspidalklappeninsuffizienz, Endovaskuläre Verfahren, Gerätezulassung, Risikoabschätzung, Nutzenbewertung

Keywords

Heart Valve Prosthesis Implantation, Tricuspid Valve Insufficiency, Endovascular Procedures, Device Approval, Risk Assessment, Benefit Assessment

Medizinisch-fachliche Beratung

- Torsten Christ

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur §-137h-Bewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der §-137h-Bewertung eingebunden. Für die Inhalte der §-137h-Bewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der §-137h-Bewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Gunnar Plinke
- Konstanze Angelescu
- Simone Heß
- Thomas Jakubeit
- Claudia-Martina Messow

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
Kurzfassung	viii
1 Hintergrund.....	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Bewertung der übermittelten Unterlagen	3
2.1 Fragestellung.....	3
2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen.....	3
2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung.....	7
2.2 Informationsbeschaffung.....	9
2.2.1 Bibliografische Datenbanken	9
2.2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen	9
2.2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	9
2.2.2 Studienregister	9
2.2.2.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen	9
2.2.2.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung.....	9
2.2.3 Studienselektion.....	10
2.2.3.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen	10
2.2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung.....	10
2.2.4 Zusammenfassender Kommentar zur Informationsbeschaffung	10
2.3 Studien zur angefragten Methode	10
2.3.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen.....	10
2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung.....	11
2.4 Bisherige Ergebnisse der Studien	18
2.4.1 Darstellung in den übermittelten Unterlagen.....	18
2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung.....	18
2.5 Andere aussagekräftige Unterlagen	19

2.6 Zusammenfassende Bewertung des aktuellen Kenntnisstandes zu der Methode, einschließlich einer Einschätzung zur Ergebnissicherheit der dargestellten Studien	19
2.6.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen.....	19
2.6.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung.....	20
3 Bewertung gemäß § 137h SGB V	21
4 Eckpunkte einer Erprobungsstudie.....	22
5 Erfolgsaussichten einer Erprobung.....	23
6 Literatur	24
Anhang A Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen	29

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Relevanz der eingereichten Studien für die Bewertung	13

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
6MWT	6-Minuten-Gehtest
ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
aK	anfragendes Krankenhaus
EACTS	European Association for Cardio-Thoracic Surgery
ESC	European Society of Cardiology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MVARC	Mitral Valve Academic Research Consortium
NYHA	New York Heart Association
RVAD	rechtsventrikuläres Unterstützungssystem
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der Methode einer endovaskulären Implantation eines Transkatheter-Trikuspidalklappenersatzes bei Trikuspidalklappeninsuffizienz gemäß § 137h Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – gesetzliche Krankenversicherung beauftragt. Die Bewertungsunterlagen wurden dem IQWiG am 28.03.2024 übermittelt.

Die endovaskuläre Implantation eines Transkatheter-Trikuspidalklappenersatzes dient laut den Angaben im Übermittlungsformular der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit hochgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz, die aufgrund der Herzteam-Entscheidung bzw. des operativen Risikos nicht für ein chirurgisches Verfahren (Reparatur oder Klappenersatz) geeignet sind, und / oder bei denen ein Transkatheter-Trikuspidalklappen-Reparatur-Verfahren aus anatomischen Gründen (wie zu große Koaptationslücke oder signifikantes Segel-Tethering) nicht geeignet ist.

Für die Bewertung standen 6 Fallserien zur Verfügung. Darüber hinaus wurde auf eine derzeit laufende randomisierte kontrollierte Studie (RCT) verwiesen.

Aus den übermittelten Daten ließen sich keine Erkenntnisse zum Nutzen oder zur Unwirksamkeit der Methode ableiten, da keine vergleichenden Daten vorlagen. Bei der ergänzenden Sichtung der Fallserien auf Schädlichkeit zeigten sich relevante Diskrepanzen zwischen publizierten und ebenfalls eingereichten hochvertraulichen Studiendaten. Die eingereichten hochvertraulichen Informationen waren für den vorliegenden Bericht jedoch nicht verwendbar. Die verwendbaren Quellen stellten wegen dieser Diskrepanzen keine ausreichend verlässliche Quelle für die Bewertung der Schädlichkeit der Methode dar. Eine adäquate Bewertung der Schädlichkeit ist auf dieser Datengrundlage daher nicht möglich. Aus diesem Grund entfällt die Befassung mit Eckpunkten einer Erprobungsstudie.

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der Methode einer endovaskulären Implantation eines Transkatheter-Trikuspidalklappenersatzes bei Trikuspidalklappeninsuffizienz beauftragt. Es handelt sich um eine Bewertung gemäß § 137h Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung zur Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse. Die Bewertung erfolgte auf Basis der Unterlagen, die dem IQWiG am 28.03.2024 übermittelt wurden.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche bzw. mündliche Beantwortung von Fragen zum medizinischen Kontext, in dem die zu bewertende Untersuchungs- oder Behandlungsmethode eingesetzt werden soll, sowie gegebenenfalls zu weiteren spezifischen Aspekten. Die Sachverständigen erhielten keine Einsicht in hoch vertrauliche Unterlagen. Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

1.2 Verfahren der Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse

Die vorliegende Bewertung gemäß § 137h SGB V ist Teil des Gesamtverfahrens zur Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse nach § 137h SGB V.

Die §-137h-Bewertungen des Instituts stützen sich mindestens auf die gemäß 2. Kapitel § 33 und § 35 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA [1] übermittelten Informationen. Diese umfassen die Informationen, die vom anfragenden Krankenhaus (aK) sowie vom Hersteller im Formular zur Übermittlung von Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse (im Folgenden: Übermittlungsformular) und dessen Anlagen übermittelt wurden und Informationen, die von anderen Krankenhäusern und betroffenen Medizinprodukteherstellern im Informationsergänzungsverfahren (IEV) dem G-BA zur Verfügung gestellt wurden. Die Bewertungen erfolgen unter Berücksichtigung der Verfahrensordnung des G-BA.

Weitere Erläuterungen zur Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse gemäß § 137h SGB V sowie die veröffentlichten Übermittlungsformulare finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die Bewertung gliedert sich in die folgenden Kapitel: Angelehnt an die Struktur des Übermittlungsformulars werden in den Abschnitten 2.1 bis 2.6 jeweils zunächst die Angaben des aK sowie des Herstellers und anderer Krankenhäuser / Hersteller aus dem IEV zusammenfassend dargestellt, diese Angaben kommentiert und anschließend die Konsequenzen für die Bewertung dargestellt. Kapitel 3 enthält die Schlussfolgerung zur Bewertung gemäß § 137h. Im Falle einer Erprobungskonzipierung werden in Kapitel 4 die Eckpunkte einer Erprobungsstudie und in Kapitel 5 die Erfolgsaussichten einer Erprobung adressiert.

Bei Verweisen, die sich auf das Übermittlungsformular beziehen, ist zusätzlich der betroffene Abschnitt (I bis IV) angegeben. Verweise ohne Angabe eines Abschnitts I bis IV beziehen sich auf die vorliegende Bewertung.

2 Bewertung der übermittelten Unterlagen

Die folgenden Unterlagen wurden dem IQWiG für die vorliegende Bewertung übermittelt:

- Übermittlungsformular [2] einschließlich Anlagen

Im Rahmen des IEV des G-BA wurden keine weiteren Unterlagen eingereicht und übermittelt. Daher stammen sämtliche Unterlagen entweder vom aK oder vom Hersteller. Von wem welche Angaben stammen, wird im Folgenden nicht weiter differenziert.

Die vorliegende Bewertung wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden des Instituts 7.0 [3] erstellt.

2.1 Fragestellung

2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Die Angaben im Übermittlungsformular zur Fragestellung sowie die Angaben aus dem IEV sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Indikation / Anwendungsgebiet

Im Übermittlungsformular wird als Indikation beziehungsweise Anwendungsgebiet eine Trikuspidalklappeninsuffizienz benannt. Gemäß Übermittlungsformular wird dabei unterschieden zwischen primärer und sekundärer Trikuspidalklappeninsuffizienz. Die primäre Form sei seltener und neben anderen genannten Ursachen beispielsweise durch infektiöse Endokarditis oder rheumatische Herzerkrankung bedingt. Die sekundäre Form wird als häufiger beschrieben, die Ursache sei meist eine linksseitige Herzerkrankung oder eine pulmonale Hypertonie (Abschnitt II.1.1, S. 11).

Die Erkrankung verlaufe anfangs asymptomatisch, jedoch könne als Folge des niedrigen Herzzeitvolumens Müdigkeit, eine verringerte Belastbarkeit, Oberbauchschmerzen durch die intestinale Stauung sowie periphere Ödeme an den unteren Gliedmaßen auftreten (Abschnitt II.1.1, S. 11).

Die Trikuspidalinsuffizienz sei eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung und es bestehe ein klarer Zusammenhang zwischen Schweregrad und Mortalität. Eine echokardiographische Standardklassifikation unterscheide 3 Grade (mild, mittelschwer und schwer), wobei der Grad „schwer“ nach einem neueren Klassifikationsschema um die Graduierung massiv und torrential erweitert worden sei (Abschnitt II.1.1, S. 12 und 13). Das aK beziffert die geschätzte Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schwerer Trikuspidalklappeninsuffizienz in Deutschland auf 86.944 (Abschnitt II.1.2, S. 13).

In Abschnitt II.2.3 (S. 16) werden folgende Details zur Indikation beziehungsweise zum Anwendungsgebiet beschrieben: So sei der endovaskuläre Ersatz der Trikuspidalklappe bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit hochgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz zur Reduktion der Klappeninsuffizienz vorgesehen, wenn diese entsprechend den aktuellen Leitlinien zwar für einen Trikuspidalklappeneingriff vorgesehen sind, jedoch aufgrund der Herzteam-Entscheidung bzw. des operativen Risikos nicht für ein „klassisches chirurgisches Verfahren (Reparatur oder Klappenersatz)“ geeignet sind, und/oder bei denen ein Transkatheter-Trikuspidalklappen-Reparatur-Verfahren aus anatomischen Gründen (wie zu große Koaptationslücke oder signifikantes Segel-Tethering) nicht geeignet ist.

Aus Abschnitt II.5 (S. 27) geht darüber hinaus hervor, dass die angefragte Methode bei Patientinnen und Patienten zum Einsatz kommen soll, die unter individuell optimierter medikamentöser Therapie weiterhin symptomatisch sind. Aus den Angaben zur Patientenpopulation bei den Kriterien für den Einschluss von Studien in die Bewertung in Abschnitt IIIA.5.1 (S. 41) des Übermittlungsformulars ist zudem ersichtlich, dass sich das Anwendungsgebiet auf erwachsene Patientinnen und Patienten bezieht.

Laut Gebrauchsanweisung dient das Medizinprodukt „dem Ersatz der nativen Trikuspidalklappe bei Patienten mit symptomatischer, schwerer Trikuspidalklappenregurgitation ohne Notwendigkeit einer konventionellen Operation am offenen Herzen.“ [4]. Das eingereichte CE-Zertifikat [5] bezieht sich auf die Anwendung des Medizinprodukts bei Patientinnen und Patienten zur Reduzierung von Trikuspidalregurgitation (als Folge der Trikuspidalklappeninsuffizienz), die trotz medikamentöser Therapie symptomatisch bleiben und für die gemäß der Entscheidung des Herzteams keine anderen chirurgischen Verfahren oder Transkatheter-Behandlungen zur Verfügung stehen.

Im Übermittlungsformular werden zudem in Abschnitt II.2.3 (S.16) Kontraindikationen für die Methode beschrieben. Dazu zählen eine aktive bakterielle Endokarditis oder andere aktive Infektionen in den letzten 3 Monaten, außerdem weitere nicht behandelbare Überempfindlichkeiten oder Kontraindikationen gegen:

- Thrombozytenaggregationshemmer
- Antikoagulanzen
- Nitinol-Legierungen (Nickel und Titan)
- Bovines Gewebe
- Glutaraldehyd
- Kontrastmittel
- Transösophageale Echokardiografie

In der Gebrauchsanweisung [4] sind darüber hinaus noch weitere Kontraindikationen gelistet:

- schwere Aorten-, Mitral und/oder Pulmonalklappenstenose und / oder -regurgitation
- linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 25%
- schwere ventrikuläre Dysfunktion, gemessen durch eine Echokardiografie
- Abhängigkeit von einem Schrittmacher auf trans-trikuspidaler Elektrode ohne alternative Stimulationsmöglichkeit
- erforderliche Notfalloperation oder dringende Operation aus irgendeinem Grund oder geplante Operation am Herzen innerhalb der nächsten 12 Monate
- systolischer Blutdruck bei Ruhe < 90 oder > 160 mmHg nach wiederholten Messungen
- refraktäre Herzinsuffizienz, die eine erweiterte Intervention erfordert (z. B. linksventrikuläres Unterstützungssystem, Transplantation) (Stadium D Herzinsuffizienz gemäß American College of Cardiology (ACC) / American Heart Association (AHA) / European Society of Cardiology (ESC) / European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)
- bei einem okkludierten oder thrombosierten V.-cava-inferior-Filter, der den Platzierungskatheter behindern würde

Intervention

Als Intervention wird im Übermittlungsformular in Abschnitt I.4.2b (S. 9) die endovaskuläre Implantation eines Transkatheter-Trikuspidalklappenersatzes bei Trikuspidalklappeninsuffizienz benannt.

Die eigentliche Bioprothese besteht aus einer 3-segeligen Klappenprothese aus Rinderperikard, einem Nitinol-Rahmen und Stoffschürze. Das System umfasst außerdem ein Applikationssystem, ein Ladesystem und ein Dilatator-Set (Abschnitt II.3.1, S. 17).

Laut den Angaben in Abschnitt II.2.2 (S. 15 bis S. 16) erfolgt die endovaskuläre Implantation des Trikuspidalklappenersatzes im Herzkatheterlabor über einen femoralen Venenzugang mithilfe einer steuerbaren Einführschleuse und eines Applikationssystems in den rechten Vorhof am Ausgang der Vena cava inferior in die Trikuspidalposition. Ziel sei es, die bestehende Insuffizienz der Trikuspidalklappe zu reduzieren oder zu eliminieren. Es solle eine Wiederherstellung der Klappenfunktion realisiert werden, sodass die natürliche Flussrichtung des Bluts durch die Trikuspidalklappe wiederhergestellt und damit ein Rückfluss vom rechten Ventrikel in den rechten Vorhof während der Systole verhindert werde.

Nach Angaben des Übermittlungsformulars (Abschnitt II.4.1b, S. 22) sei die angefragte Methode „vollständig neu“ („first-in-class“). Es gebe keine derzeit keine vergleichbaren Systeme auf dem Markt.

Vergleichsintervention / bisherige Versorgung

Als bisherige Versorgung werden laut Übermittlungsformular (Abschnitt II.4.2, S. 23) folgende grundsätzliche therapeutische Verfahren im Anwendungsgebiet benannt, die zwar „theoretisch eingeführt“ sind, jedoch gemäß Leitlinien nicht alle zur Anwendung kommen: konservative medikamentöse Therapie, operative Verfahren (offen-chirurgisch/minimal-invasiv) und Transkatheter-Trikuspidalklappenreparatur.

In Abschnitt IV.A.3 (S. 155) des Übermittlungsformulars im Zusammenhang mit den Angaben zur Erprobungsstudie wird die medikamentöse Therapie als die „am besten geeignete Vergleichsintervention“ benannt, mit der Begründung, dass die angefragte Methode nur für solche Patientinnen und Patienten bestimmt ist, die unter medikamentöser Therapie nach wie vor Symptome haben und für die nach Entscheidung des Herzteams keine anderen chirurgischen oder katheterbasierten Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Für die Patientinnen und Patienten bestehe ein „bislang ungedeckter medizinischer Bedarf“. Das bewertungsgegenständliche Medizinprodukt sei das derzeit einzige marktverfügbare perkutane Klappenersatzverfahren und biete nun eine Behandlungsoption „jenseits der Operation am offenen Herzen“ durch den minimalinvasiven perkutanen Zugangsweg (Abschnitt II.5, S. 27 und S. 28).

In Abschnitt IIIA.4.2 (S. 41) wird beschrieben, dass das bewertungsgegenständliche Medizinprodukt eine Therapiemöglichkeit für Patientinnen und Patienten biete, die „suboptimale Kandidaten für eine Transkatheter-Trikuspidalklappenreparatur sind“.

In der Liste der Kriterien für den Einschluss von Studien in die Bewertung in Abschnitt IIIA.5.1 (S. 42) werden als Vergleichsinterventionen neben der optimalen medikamentösen Therapie zudem „chirurgische Trikuspidalklappeninterventionen“ und „andere Katheter-basierte Trikuspidalklappenintervention“ aufgezählt.

Endpunkte / patientenrelevanter Nutzen

Als Vorteil der angefragten Methode wird in Abschnitt II.5 (S. 28) angegeben, dass nun eine „echte Behandlung anstatt eines reinen Symptommanagements“ gegenüber den medikamentösen Therapieoptionen zur Verfügung stehe.

Im selben Abschnitt wird eine Reduktion des Trikuspidalinsuffizienz-Schweregrads und von Hospitalisierungen (aufgrund von Herzinsuffizienz) sowie eine Verbesserung von Lebensqualität, New-York-Heart-Association(NYHA)-Funktionsklasse und Belastungsfähigkeit beschrieben.

Darüber hinaus werden in Abschnitt IV.A.3 (S. 147ff) weitere Endpunkte der derzeit laufenden Studie TRSICEND II benannt, die als Erprobungsstudie vorgeschlagen wird: Gesamtmortalität, „RVAD [rechtsventrikuläres Unterstützungssystem] -Implantation oder Herztransplantation“, „Trikuspidalklappenoperation oder perkutane Trikuspidalintervention“ und „ein 30-Tage-Sicherheitsendpunkt“ bestehend aus bestimmten unerwünschten Ereignissen (UEs).

2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Indikation / Anwendungsgebiet

Die Angaben im Übermittlungsformular zur Indikation bzw. zum Anwendungsgebiet sind auch vor dem Hintergrund der aktuellen Version der ESC/EACTS-Leitlinie [6] nachvollziehbar und plausibel und entsprechen der Auftragskonkretisierung durch den G-BA:

Es handelt sich um Patientinnen und Patienten mit hochgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz, die trotz leitliniengerechter medikamentöser Therapie symptomatisch sind und entsprechend der aktuellen Leitlinien zwar für einen Trikuspidalklappeneingriff vorgesehen sind, jedoch aufgrund der Entscheidung des Herzteams bzw. aufgrund des operativen Risikos nicht für ein chirurgisches Verfahren (Reparatur oder Klappenersatz) geeignet sind und / oder bei denen ein Transkatheter-Trikuspidalklappen-Reparatur-Verfahren aus anatomischen Gründen (wie zu große Koaptationslücke oder signifikantes Segel-Tethering) nicht geeignet ist.

Die Trikuspidalklappen Insuffizienz wird anhand eines transthorakalen Echokardiogramms nach einer 5-stufigen Einteilung klassifiziert (mild, moderat, schwer, massiv, torrential) [7]. Hochgradig wird dabei verstanden als ein mindestens schwerer Grad der Trikuspidalklappeninsuffizienz.

Die Angaben des Übermittlungsformulars werden dahin gehend interpretiert, dass erwachsene Patientinnen und Patienten als Zielpopulation betrachtet werden.

Intervention

Die Ausführungen zur angefragten Methode bzw. Intervention sind plausibel und nachvollziehbar. Entsprechend der Auftragskonkretisierung durch den G-BA stellt die Intervention somit die endovaskuläre Implantation eines orthotopen (Übereinstimmung der Lage des Implantats mit der anatomischen Lage des zu ersetzenden Organs) Transkatheter-Trikuspidalklappenersatzes zusätzlich zur fortgesetzten leitliniengerechten medikamentösen Therapie dar. In den eingereichten Studien wurden auch weitere Medizinprodukte anderer Hersteller eingesetzt, die nach derzeitigem Wissenstand keine CE-Kennzeichnung besitzen. Die einzelnen Medizinprodukte werden als zugehörig zur angefragten Methode betrachtet, sofern der jeweilige Klappenersatz orthotop und endovaskulär (transjugulär oder transfemorale) implantiert wird.

Vergleichsintervention / bisherige Versorgung

Durch die Eingrenzung des Anwendungsgebiets der angefragten Methode auf Patientinnen und Patienten, die trotz medikamentöser Therapie symptomatisch sind und nicht für ein chirurgisches bzw. anderes interventionelles Verfahren (Reparatur oder Klappenersatz) geeignet sind, ergibt sich die Fortsetzung der leitliniengerechten medikamentöse Therapie die einzig angemessene Vergleichsintervention. Diese Einschätzung entspricht auch der Auftragskonkretisierung durch den G-BA.

Einzelne Angaben des Übermittlungsformulars, insbesondere in den Abschnitten IIIA.4.2 und IIIA.5.1, die darauf hindeuten, dass auch chirurgische Trikuspidalklappeninterventionen bzw. -Reparaturen als Vergleichsintervention in Betracht gezogen werden könnten, widersprechen den Angaben zum Anwendungsgebiet, nämlich der Beschränkung auf Personen, bei denen solche Verfahren gerade nicht anwendbar sind. Gemäß der Zertifizierung des bewertungsgegenständlichen Medizinprodukts kommen also als Vergleichsinterventionen hier insbesondere nicht infrage der heterotope Klappenersatz (endovaskuläre Implantation von zwei Klappen in die Einmündung von oberer und unterer Hohlvene in den rechten Vorhof) und die endovaskuläre Klappenreparatur (z. B. Clipping von Klappensegeln zur Minimierung der Regurgitation).

Endpunkte / patientenrelevanter Nutzen

Zwar werden im Übermittlungsformular auch Endpunkte genannt, die nicht patientenrelevant sind, wie bspw. die echokardiographische Beurteilung des Trikuspidalinsuffizienz-Schweregrads.

Aus weiteren genannten Endpunkten können jedoch insbesondere folgende patientenrelevante Endpunkte abgeleitet werden:

- Gesamtmortalität
- kardiovaskuläre Mortalität
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Symptome der Herzinsuffizienz
- Hospitalisierungen / Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen
- Funktionsstatus
- schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) und UEs

Der Endpunkt Änderung der NYHA-Klasse wird aufgrund der unstandardisierten Erhebungsmethodik in dieser Bewertung nicht betrachtet [8].

2.2 Informationsbeschaffung

Die Angaben im Übermittlungsformular zur Suche in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern sowie zur Studienselktion (Abschnitt IIIA.5) sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt und kommentiert.

2.2.1 Bibliografische Datenbanken

2.2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Zur Identifizierung von relevanten Studien war mindestens eine Suche in der bibliografischen Datenbank MEDLINE und CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials) gefordert. Diese wurde gemäß den Angaben im Übermittlungsformular durchgeführt. Allerdings liegt die letzte Recherche (06.03.2023) in bibliografischen Datenbanken mehr als 12 Monate zurück.

2.2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Die im Übermittlungsformular dargestellten Recherchen sind geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses für die bibliografische Recherche sicherzustellen.

2.2.2 Studienregister

2.2.2.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Zur Identifizierung von relevanten Studien war mindestens eine Recherche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov sowie International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal gefordert. Diese wurde gemäß den Angaben im Übermittlungsformular durchgeführt. Allerdings liegt die letzte Recherche (07.03.2023) des aK in Studienregistern mehr als 12 Monate zurück. Darüber hinaus wurde in 2 weiteren Studienregistern (Controlled-trials.com (ISRCTN registry), Deutsches Register Klinischer Studien) recherchiert.

2.2.2.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Die im Übermittlungsformular dargestellten Suchen sind zum Teil nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses für die Suche in Studienregistern sicherzustellen. Dies hat insbesondere folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategie im ICTRP Search Portal in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurde. Das aK schränkt die Suche nach der Indikation auf den Titel ein. Des Weiteren wird keine ausreichende Variation von Suchbegriffen für die Indikation und Intervention in der Advanced Search [9] berücksichtigt. Dadurch ist nicht sichergestellt, dass alle Studien im Anwendungsgebiet gefunden werden, die von potenzieller Relevanz für die Potenzialbewertung sind.

2.2.3 Studienselektion

2.2.3.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Bewertung wurden im Übermittlungsformular in Abschnitt IIIA.5.1 angegeben. Der Prozess der Auswahl der Studien der bibliografischen Recherche wurde in Abschnitt IIIA.5.2 mithilfe eines Flussdiagramms (PRISMA-Statement) dargelegt. Auch die vorgenommene Selektion der Studienregistersuche wurde in Abschnitt IIIA.5.3 dargestellt.

2.2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Die vorgenommene Selektion ist weitgehend nachvollziehbar. Die Einschlusskriterien für die Vergleichsintervention umfassen mit chirurgischen Trikuspidalklappeninterventionen bzw. -Reparaturen allerdings auch solche Verfahren, die für die betrachtete Patientenpopulation gar nicht anwendbar sind (siehe Abschnitt 2.1.2). Es ist dennoch davon auszugehen, dass aus dem Ergebnis von bibliografischer und Studienregisterrecherche die relevanten Studien vollständig selektiert wurden.

2.2.4 Zusammenfassender Kommentar zur Informationsbeschaffung

Die Informationsbeschaffung ist aufgrund der beschriebenen Mängel bei der Suche in Studienregistern nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

2.3 Studien zur angefragten Methode

2.3.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Die Angaben im Übermittlungsformular zu den als relevant eingestuften Studien in Abschnitt IIIA sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Studienpool

Im Übermittlungsformular wird der resultierende Studienpool, der sich aus den vorgenannten Suchschritten ergibt, in Tabelle 2 (Abschnitt IIIA.5.5) mit insgesamt 42 Studien und dazugehörigen Dokumenten angegeben. Darunter sind gemäß Übermittlungsformular 32 Studien, für die bereits Ergebnisse vorliegen (Abschnitt IIIA.5.6.1, Tabelle 3).

In Abschnitt IIIA.5.6.2 (Tabelle 4) sind 10 Studien gelistet, für die gemäß Angaben im Übermittlungsformular noch keine Ergebnisse vorliegen.

Studiencharakteristika

Im Übermittlungsformular werden in Tabelle 3 des Abschnitts IIIA.5.6.1 die Studiencharakteristika der oben genannten 32 Studien dargestellt. Sofern nicht anders angegeben, sind die folgenden Angaben dieser Tabelle entnommen. Keine der genannten Studien hatte eine Vergleichsgruppe:

Die Studie TRISCEND als wird als „prospektive, multizentrische, einarmige, open-label Studie“ mit 56 Patientinnen und Patienten beschrieben.

Die Studie Hahn 2020 wird im Übermittlungsformular als „Multizentrische retrospektive Beobachtungsstudie“ mit 30 Patientinnen und Patienten beschrieben.

Bei der Studie Lu 2021 handele es sich um eine „Prospektive multizentrische “Compassionate Use“-Studie“ mit 46 Patientinnen und Patienten.

Die Studie Webb 2022 sei eine „multizentrische, prospektive, nicht-randomisierte, einarmige „Compassionate Use“-Studie“ mit 27 Patientinnen und Patienten.

Mit Caneiro-Queija 2022, Elgharably 2019, Fam 2021, Gavazzoni 2019, Hahn 2019, Lu 2020, Mao 2022, Sun 2021, Teiger 2022, Wei 2022 und Zhang 2023 werden insgesamt 11 Studien als Fallserien gelistet, die zwischen 2 und 30 Patientinnen und Patientinnen einschlossen.

Darüber hinaus werden 17 Fallberichte genannt: Asmarats 2018, Barreiro-Perez 2022, Colli 2018, Estévez-Loureiro 2019, Fam 2019, Fam 2020, Kang 2022, Kefer 2014, Miura 2019, Mumtaz 2022, Ning 2022, Sumski 2018, Vaturi 2021, Wang 2021, Wild 2021, Zhai 2022 und Zhou 2023.

In Tabelle 4 des Übermittlungsformulars (Abschnitt IIIA.5.6.2) werden 10 Studien zur angefragten Methode gelistet, zu denen noch keine Ergebnisse vorliegen: TRISCEND II, GATER 01-19, NCT04433065, NCT04100720, NCT05436028, TARGET, TRAVEL, TRAVEL II, TRICURE und TRISOL EFS.

Laut Übermittlungsformular handele es sich dabei bei 9 Studien um jeweils „prospektive, multizentrische, einarmige, Open-label-Studie[n]“ in denen zwischen 15 und 150 Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden bzw. werden sollen. Eine weitere Studie (TRISCEND II) wird als rekrutierende „Prospektive, multizentrische, randomisierte Open-label-Studie“ beschrieben. Als Vergleichsintervention wird eine „optimale medikamentöse Therapie“ benannt. Nach den Angaben in Tabelle 4 wird die Studie in 26 Zentren in den USA durchgeführt und es werden 775 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. In Abschnitt IV.A.5 wird spezifiziert, dass die randomisierte Kohorte dieser Studie 400 Patientinnen und Patienten umfasst.

2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Studienpool

Tabelle 1 liefert einen zusammenfassenden Überblick über die in Abschnitt IIIA genannten Studien und deren Relevanz für die vorliegende Bewertung. Die Angaben zur Evidenzstufe wurden jeweils ergänzt.

Bei 6 eingereichten, 1-armigen Studien (TRISCEND, Webb 2022, Zhang 2023, Hahn 2020, Caneiro-Queija 2022, Teiger 2022), zu denen bereits Ergebnisse vorliegen, handelt es sich jeweils um Fallserien zur angefragten Methode.

Daten aus Fallserien oder anderen nicht vergleichenden Studien zur vorliegenden Intervention können nur dann einen höheren Nutzen der Methode im Vergleich zur Standardbehandlung belegen, wenn i) ein Vergleich mit Daten zur Standardbehandlung vorgelegt wird und ii) dieser Vergleich einen Unterschied zeigt, der so groß ist, dass bei Berücksichtigung von Zufall und Störgrößeneinfluss ein Effekt anzunehmen ist, der einem höheren Nutzen entspricht [3,10].

Grundsätzlich sind auch für die Bewertung von Unwirksamkeit oder Schädlichkeit vergleichende Daten erforderlich. Fallserien sind zwar wegen des fehlenden Vergleichs in der Regel nicht ausreichend aussagekräftig, um eine Schädlichkeit zu belegen, und ihre Verwendbarkeit ist daher eingeschränkt. Im Einzelfall können jedoch auch Fallserien auf eine Schädlichkeit hindeuten, beispielsweise aufgrund der beobachteten Häufigkeit und Schwere von Komplikationen, die sich eindeutig der Intervention zuordnen lassen.

Die Publikation Fam 2021 wird im Übermittlungsformular als separate Studie aufgeführt. Aus den Angaben in der Publikation ergibt sich jedoch, dass die betrachtete Studienpopulation eine Teilpopulation der Studie Webb 2022 darstellt.

Die übrigen 8 eingereichten Fallserien (Elgharably 2019, Gavazzoni 2019, Hahn 2019, Lu 2020, Lu 2021, Mao 2022, Sun 2021, Wei 2022) wurden für die Bewertung nicht herangezogen. Grund dafür ist insbesondere, dass das jeweilige implantierte Medizinprodukt nicht der angefragten Methode entspricht, weil der in den Studien beschriebene Zugang über den Thorax (transthorakal) per Atriotomie erfolgte (siehe Abschnitt 2.1.2).

Die in Abschnitt IIIA genannten Studien werden im Folgenden kurz dargestellt.

Tabelle 1: Relevanz der eingereichten Studien für die Bewertung (mehreseitige Tabelle)

Anzahl Studien je Studiendesign (Evidenzstufe gemäß VerFO [1])	Herangezogen für Bewertung (ja / eingeschränkt / nein)	Kommentar
Studie (zugehörige Publikation bzw. verfügbare Dokumente)		
Studien, zu denen Ergebnisse vorliegen		
14 nicht vergleichende Studien (Evidenzstufe IV)		
TRISCEND [11-13]	eingeschränkt	n = 56 ^a ; EVOQUE System, eingeschränkte Verwendbarkeit, da Evidenzstufe IV; ergänzende Sichtung auf Schädlichkeit
Webb 2022 [14,15]	eingeschränkt	n = 27; EVOQUE System, eingeschränkte Verwendbarkeit, da Evidenzstufe IV; ergänzende Sichtung auf Schädlichkeit
Zhang 2023 [16]	eingeschränkt	n = 10; LuX-Valve Plus, eingeschränkte Verwendbarkeit, da Evidenzstufe IV; ergänzende Sichtung auf Schädlichkeit
Hahn 2020 [17]	eingeschränkt	n = 30; GATE System, eingeschränkte Verwendbarkeit, da Evidenzstufe IV; ergänzende Sichtung auf Schädlichkeit ^b
Caneiro-Queija 2022 [18]	eingeschränkt	n = 2; Cardiovalve, eingeschränkte Verwendbarkeit, da Evidenzstufe IV ^c ; ergänzende Sichtung auf Schädlichkeit
Teiger 2022 [19]	eingeschränkt	n = 2; Topaz Valve, eingeschränkte Verwendbarkeit, da Evidenzstufe IV ^c ; ergänzende Sichtung auf Schädlichkeit
Elgharably 2019 [20]	nein	n = 4; GATE System, andere Intervention (transthorakaler Zugang ^d)
Gavazzoni 2019 [21]	nein	n = 4; GATE System, andere Intervention (transthorakaler Zugang)
Hahn 2019 [22]	nein	n = 5; GATE System, andere Intervention (transthorakaler Zugang)
Lu 2020 [23]	nein	n = 12; LuX-Valve, andere Intervention (transthorakaler Zugang)
Lu 2021 [24]	nein	n = 46; LuX-Valve, andere Intervention (transthorakaler Zugang)
Mao 2022 [25]	nein	n = 15; LuX-Valve, andere Intervention (transthorakaler Zugang)
Sun 2021 [26]	nein	n = 6; LuX-Valve, andere Intervention (transthorakaler Zugang)
Wei 2022 [27]	nein	n = 30; LuX-Valve, andere Intervention (transthorakaler Zugang)
17 Fallberichte (Evidenzstufe V)		
Asmarats 2018 [28]	nein	keine Verwendbarkeit, da Evidenzstufe V
Barreiro-Perez 2022 [29]	nein	keine Verwendbarkeit, da Evidenzstufe V
Colli 2018 [30]	nein	keine Verwendbarkeit, da Evidenzstufe V

Tabelle 1: Relevanz der eingereichten Studien für die Bewertung (mehrseitige Tabelle)

Anzahl Studien je Studiendesign (Evidenzstufe gemäß VerFO [1])	Herangezogen für Bewertung (ja / eingeschränkt / nein)	Kommentar
Estévez-Loureiro 2019 [31]	nein	keine Verwendbarkeit, da Evidenzstufe V
Fam 2019 [32]	nein	keine Verwendbarkeit, da Evidenzstufe V
Fam 2020 [33]	nein	keine Verwendbarkeit, da Evidenzstufe V
Kefer 2014 [34]	nein	keine Verwendbarkeit, da Evidenzstufe V
Kang 2022 [35]	nein	keine Verwendbarkeit, da Evidenzstufe V
Miura 2019 [36]	nein	keine Verwendbarkeit, da Evidenzstufe V
Mumtaz 2022 [37]	nein	keine Verwendbarkeit, da Evidenzstufe V
Ning 2022 [38]	nein	keine Verwendbarkeit, da Evidenzstufe V
Sumski 2018 [39]	nein	keine Verwendbarkeit, da Evidenzstufe V
Vaturi 2021 [40]	nein	keine Verwendbarkeit, da Evidenzstufe V
Wang 2021 [41]	nein	keine Verwendbarkeit, da Evidenzstufe V
Wild 2021 [42]	nein	keine Verwendbarkeit, da Evidenzstufe V
Zhai 2022 [43]	nein	keine Verwendbarkeit, da Evidenzstufe V
Zhou 2023 [44]	nein	keine Verwendbarkeit, da Evidenzstufe V
Studien, zu denen noch keine Ergebnisse vorliegen		
1 RCTs (Evidenzstufe Ib)		
TRISCEND II (NCT04482062) [45,46]	nein	n = 400 ^e ; EVOQUE System
9 nicht vergleichende Studien (Evidenzstufe IV)		
GATER 01-19 (ACTRN126190013651560) [47]	nein	n = 100; GATE System, andere Intervention (transthorakaler Zugang)
NCT04433065 [48]	nein	n = 15; Intrepid Valve
NCT04100720 [49]	nein	n = 15; Cardiovalve
NCT05436028 [50]	nein	n = 135; LuX-Valve Plus
TARGET (NCT05486832) [51]	nein	n = 100; Cardiovalve
TRAVEL (NCT04436653) [52]	nein	n = 150; LuX-Valve, andere Intervention (transthorakaler Zugang)
TRAVEL II (NCT05194423) [53]	nein	n = 150; LuX-Valve, andere Intervention (transthorakaler Zugang)
TRICURE (NCT05126030) [54]	nein	n = 20; Topaz Valve
TRISOL EFS (NCT04905017) [55]	nein	n = 15; Trisol Valve

Tabelle 1: Relevanz der eingereichten Studien für die Bewertung (mehreseitige Tabelle)

Anzahl Studien je Studiendesign (Evidenzstufe gemäß VerFO [1])	Herangezogen für Bewertung (ja / eingeschränkt / nein)	Kommentar
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die Ergebnisse vorliegen.</p> <p>b. Bei 25 von 30 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurde ein transthorakaler Zugang gewählt, bei den übrigen 5 ein endovaskulärer (transjugulärer) Zugang. Die ergänzende Sichtung auf Schädlichkeit bezog sich daher allein auf diese Patientinnen und Patienten.</p> <p>c. Studie wird wie im Übermittlungsformular als Fallserie bezeichnet, auch wenn die Art der Darstellung in der Publikation ebenso eine Klassifikation als Fallbericht erlauben würde.</p> <p>d. Bei 1 von 4 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurde ein endovaskulärer Zugang gewählt, bei den restlichen Eingriffen erfolgte der Zugang transthorakal.</p> <p>e. Geplante Fallzahl des randomisierten Teils der Studie. Daneben umfasst die Studie ein 1-armiges Register für Patientinnen und Patienten, die eines der Ausschlusskriterien der RCT erfüllen, aber dennoch einen Transkatheter-Klappenersatz erhalten.</p> <p>RCT: randomisierte kontrollierte Studie, VerFO: Verfahrensordnung</p>		

Studiencharakteristika

Studien, zu denen Ergebnisse vorliegen

Die Studie **TRISCEND** ist eine derzeit laufende prospektive 1-armige, multizentrische Studie, die in bis zu 30 Zentren in den USA sowie in weiteren Zentren in Kanada, Frankreich und der Schweiz durchgeführt wird. Vorgelegt wurde zu der Studie neben einer Publikation einer Interimsanalyse [11] auch ein Studienprotokoll [13] sowie ein als hochvertraulich gekennzeichnete Auszug eines Studienberichts, auf den im Übermittlungsformular im Zusammenhang mit Angaben zur Überwachung nach dem Inverkehrbringen und zur Vigilanz verwiesen wird (Abschnitt IIIA.3, S. 38). Hochvertrauliche Informationen dürfen nicht in den vorliegenden Bericht aufgenommen werden, sämtliche Angaben entstammen daher den übrigen genannten Quellen. Als Transkatheter-Trikuspidalklappenersatz wird das bewertungsgegenständliche Medizinprodukt verwendet. Laut Angaben des Studienregistereintrags wurden seit Mai 2020 bisher 228 Patientinnen und Patienten eingeschlossen [12]. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren mit mindestens moderater Trikuspidalklappeninsuffizienz [13]. In der vorgelegten Interimsanalyse [11] wiesen allerdings 91,1 % der darin ausgewerteten 56 Personen eine mindestens schwere Trikuspidalklappeninsuffizienz auf. Erhoben werden unter anderem ein kombinierter Sicherheitsendpunkt (bestehend aus kardiovaskulärer Mortalität, Myokardinfarkt, Schlaganfall, nicht-elektiven Reinterventionen an der Trikuspidalklappe sowie bestimmten geräte- oder prozedurbezogenen Komplikationen), Gesamtmortalität, herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung, körperliche Leistungsfähigkeit, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs. Die geplante Nachbeobachtungsdauer beträgt 5 Jahre. In der Publikation der Interimsanalyse [11] werden Ergebnisse nach 30 Tagen der bis zum Auswertungszeitpunkt eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (n = 56) zu einigen

der oben genannten Endpunkte berichtet. Der beigefügte Auszug aus dem Studienbericht enthält – wie auch im Übermittlungsformular erwähnt – Angaben zu UEs.

Die Studie **Webb 2022** [14] ist eine 1-armige Studie, die in 7 Zentren in Deutschland, Kanada und den USA zwischen Mai 2019 und Juli 2020 durchgeführt wurde. Das bewertungsgegenständliche Medizinprodukt wurde insgesamt 27 Patientinnen und Patienten implantiert und diese 1 Jahr nachbeobachtet. Präspezifizierte Ein- und Ausschlusskriterien gab es nicht. Laut der Publikation wurde der Eingriff jedoch bei solchen Patientinnen und Patienten erwogen, bei denen das Herzteam die Trikuspidalanatomie als ungeeignet für eine Trikuspidalklappenreparatur ansah (z. B. Koaptationslücke [> 10 mm] oder schwerwiegendes Segel-Tethering). Patientinnen und Patienten mit schwerer rechtsventrikulärer Dysfunktion oder signifikanter pulmonaler Hypertonie wurden ausgeschlossen. Folgende Endpunkte wurden nach 30 Tagen und 1 Jahr u. a. berichtet: Mortalität, körperliche Leistungsfähigkeit, Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz und bestimmte kardiovaskuläre Ereignisse.

Die Studie **Zhang 2023** [16] ist eine 1-armige Studie, die zwischen November 2021 bis Mai 2022 in China durchgeführt wurde. Die Implantation eines Transkatheter-Trikuspidalklappenersatz wurde bei 10 Patientinnen und Patienten durchgeführt (verwendetes Medizinprodukt: LuX-Valve Plus). Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, die von symptomatischer schwerer Trikuspidalklappeninsuffizienz betroffen waren und deren Risiko für einen chirurgischen Eingriff als hoch eingeschätzt wurde. Berichtet werden die Ergebnisse 30 Tage nach dem Eingriff, unter anderem hinsichtlich Mortalität, Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Schlaganfall und schweren Blutungen.

Die Studie **Hahn 2020** [17] ist eine 1-armige Studie, die zwischen April 2017 und August 2018 in 10 Zentren in den USA, Kanada und Europa durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, die von symptomatischer schwerer, massiver, oder torrentialer Trikuspidalklappeninsuffizienz betroffen waren und deren Risiko für einen chirurgischen Eingriff als hoch eingeschätzt wurde. Die Implantation eines Transkatheter-Trikuspidalklappenersatz wurde bei 30 Patientinnen und Patienten durchgeführt (verwendetes Medizinprodukt: GATE System). Bei 5 der 30 Patientinnen und Patienten wurde das Medizinprodukt über einen transjugulären Zugang implantiert, bei den übrigen 25 transthorakal. Die Ergebnisse wurden zum Teil separat nach Zugangsweg dargestellt, sodass für die Personen mit endovaskulärem Zugang eine ergänzende Prüfung der Schädlichkeit erfolgen konnte. Berichtet werden die Ergebnisse 30 Tage nach dem Eingriff unter anderem hinsichtlich Mortalität und geräte- oder prozedurbezogener Komplikationen.

In der Studie **Caneiro-Queija 2022** [18] werden 2 Patientinnen mit torrentialer Trikuspidalklappeninsuffizienz präsentiert, denen in einem spanischen Zentrum ein Transkatheter-Trikuspidalklappenersatz implantiert wurde (verwendetes Medizinprodukt: Cardiovalve).

Berichtet werden Ergebnisse nach 3 Monaten unter anderem hinsichtlich geräte- oder prozedurbezogener Komplikationen.

In der Studie **Teiger 2022** [19] werden 2 Patientinnen präsentiert, bei denen im Juni 2021 in einem französischen Zentrum ein Transkatheter-Trikuspidalklappenersatz implantiert wurde (verwendetes Medizinprodukt: Topaz). Diese hatten eine massive bzw. torrentiale Trikuspidalklappeninsuffizienz und wurden vom Herzteam aufgrund einer massiven Koaptationslücke für eine endovaskuläre Klappenreparatur als nicht geeignet klassifiziert. Berichtet wurden Ergebnisse bis zu einem Zeitraum von 3 Monaten unter anderem hinsichtlich Mortalität, Hospitalisierungen, Komplikationen und UEs.

Die in diesen Studien verwendeten Medizinprodukte haben, mit Ausnahme des bewertungsgegenständlichen Medizinprodukts, nach derzeitigem Wissensstand keine CE-Kennzeichnung.

Studien, zu denen noch keine Ergebnisse vorliegen

Bei 9 Studien, zu denen noch keine Ergebnisse vorliegen, handelt es sich um 1-armige, prospektive Studien, die nach den Angaben der jeweiligen Studienregistereinträge die Implantation eines Transkatheter-Trikuspidalklappenersatzes bei jeweils zwischen 15 bis 150 Patientinnen und Patienten untersuchen. Bei einigen dieser laufenden Studien kommen Medizinprodukte zum Einsatz, die nicht der angefragten Methode unterfallen, da der gewählte Zugang nicht endovaskulär erfolgt.

In der derzeit laufenden multizentrischen RCT **TRISCEND II** wird die Implantation des Transkatheter-Trikuspidalklappenersatzes zusätzlich zur fortgeführten leitliniengerechten medikamentösen Therapie im Vergleich zu einer alleinigen leitliniengerechten medikamentösen Therapie untersucht. Dabei kommt das bewertungsgegenständliche Medizinprodukt zur Anwendung. Vorgelegt wurden zu der Studie ein Studienprotokoll [45] sowie der dazugehörige Studienregistereintrag [46].

Die Studie besteht neben einer randomisierten Kohorte (N = 400) aus 2 weiteren Kohorten (Roll-In-Kohorte und Registry-Kohorte). Im Folgenden wird allein auf die randomisierte Kohorte eingegangen.

Die Dauer der Nachbeobachtung liegt bei bis zu 5 Jahren, wobei die Patientinnen und Patienten in der Kontrollgruppe nach 2 Jahren erneut für die endovaskuläre Implantation eines Transkatheter-Trikuspidalklappenersatzes evaluiert werden können (Cross-over).

Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit hochgradiger Trikuspidalinsuffizienz, die trotz leitliniengerechter medikamentöser Therapie symptomatisch sind und die durch das lokale Herzteam als Kandidatinnen und Kandidaten für eine endovaskuläre Implantation eines

Transkatheter-Trikuspidalklappenersatzes eingestuft werden. Wesentliche Ausschlusskriterien umfassen eine hochgradig eingeschränkte Links- und / oder Rechtsherzfunktion (z. B. schwere Aorten-, Mitral- und / oder Pulmonalklappenstenose und / oder -insuffizienz, eine klinisch relevante unbehandelte koronare Herzkrankheit, die eine Revaskularisation erfordert, Nachweis eines akuten Koronarsyndroms oder frischen Myokardinfarkts in den letzten 30 Tagen), Unfähigkeit mindestens 100 Meter zu gehen (6-Minuten-Gehtest [6MWT]) sowie Begleiterkrankung(en), die nach prüfärztlicher Einschätzung die Lebenserwartung auf bis zu 12 Monate begrenzen [45].

Der primäre Endpunkt der Studie TRISCEND II ist ein hierarchisch kombinierter Endpunkt (Win Ratio) gemäß der Finkelstein-Schoenfeld-Methode, der nach 12 Monaten erhoben wird und sich aus 7 Komponenten zusammensetzt: Gesamtmortalität, Implantation eines RVAD bzw. Herztransplantation, Trikuspidalklappenoperation oder perkutane Trikuspidalintervention, annualisierte Häufigkeit von Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen, Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß Gesamtscore des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ), Verbesserung der Funktionsklasse gemäß NYHA und Verbesserung des 6MWT. Sekundäre Endpunkte sind u. a. folgende: Myokardinfarkt, Schlaganfall oder schwere Blutungen gemäß Definition des Mitral Valve Academic Research Consortium (MVARC) [45].

Laut Studienregistereintrag soll die Erhebung des primären Endpunkts (nach 12 Monaten) Ende Juni 2024 abgeschlossen sein, das Studienende wird für Dezember 2029 erwartet. Eine Zwischenanalyse zu einem anderen kombinierten Endpunkt (KCCQ, NYHA-Klasse, 6MWT) ist geplant, sobald 6-Monats-Daten von 150 Probandinnen und Probanden vorliegen [45].

2.4 Bisherige Ergebnisse der Studien

2.4.1 Darstellung in den übermittelten Unterlagen

Zu den unter Abschnitt IIIA.5.5 in Tabelle 2 gelisteten Studien werden im Übermittlungsformular in Abschnitt IIIA.5.6.4 Ergebnisse zu u. a. folgenden Endpunkten genannt (Tabellen 5 und 6): prozeduraler Erfolg, Verbesserung von Symptomen und / oder Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz, (S)UEs (darunter Myokardinfarkt, Schlaganfall, Notwendigkeit einer Reintervention und behandlungsbedürftige Blutung), Änderung der NYHA-Klassifikation, körperliche Leistungsfähigkeit, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Mortalität.

Die Ergebnisse zu den zuvor genannten Endpunkten entstammen ausschließlich Fallserien.

2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Wie in Abschnitt 2.1.2 dargelegt, stellen nicht alle der oben genannten Endpunkte, zu denen im Übermittlungsformular Ergebnisse berichtet werden, patientenrelevante Endpunkte dar.

Aus den übermittelten Daten ließen sich keine Erkenntnisse zum Nutzen und zur Unwirksamkeit ableiten, da keine vergleichenden Daten vorgelegt wurden.

Bei der ergänzenden Sichtung der Fallserien auf Schädlichkeit (siehe Abschnitt 2.3.2) zeigten sich in den Unterlagen zur 1-armigen TRISCEND-Studie – die Studie mit der bisher größten Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten (N = 56) und soweit erkennbar, die einzige vorgelegte Studie mit systematischer UE-Erfassung – relevante Diskrepanzen zwischen den Ergebnissen in der Publikation der Interimsanalyse [11] einerseits und dem als hochvertraulich gekennzeichneten Auszug aus dem Studienbericht andererseits. Eine Aufhebung der Hochvertraulichkeit lehnte der Hersteller ab. Die verwendbaren, nicht hochvertraulichen Unterlagen zur TRISCEND-Studie stellen wegen der oben genannten Diskrepanzen keine ausreichend verlässliche Quelle für die Bewertung der Schädlichkeit dar. Eine adäquate Bewertung der Schädlichkeit ist auf dieser Datengrundlage nicht möglich.

2.5 Andere aussagekräftige Unterlagen

Im Übermittlungsformular in Abschnitt IIIA.5.7 wurden keine anderen aussagekräftigen Unterlagen für die Bewertung dargestellt.

2.6 Zusammenfassende Bewertung des aktuellen Kenntnisstandes zu der Methode, einschließlich einer Einschätzung zur Ergebnissicherheit der dargestellten Studien

2.6.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Laut Übermittlungsformular (Abschnitt IIIA.5.8, S. 132) lägen für die Bewertung der angefragten Methode Daten „auf unterschiedlichen Evidenzstufen“ vor: „Compassionate-Use-Berichte, Fallserien und Daten aus prospektiven, multizentrischen, einarmigen klinischen Studien“. In der Gesamtschau zeige sich ein bei einem „guten Sicherheitsprofil und einem hervorragenden prozeduralen Erfolg eine klar positive klinische Efficacy“. Des Weiteren wird auf die Studie TRISCEND II verwiesen, die die bisherigen Daten zur angefragten Methode „richtungsweisend“ erweitern werde.

Im Zusammenhang mit Angaben zur Überwachung nach dem Inverkehrbringen und zur Vigilanz wird im Übermittlungsformular auf die als hochvertraulich gekennzeichnete Liste aller „Major Adverse Events“ aus dem Studienbericht der TRISCEND-Studie verwiesen (Abschnitt IIIA.3, S. 38).

In Abschnitt IIIA.4.2 (S. 40 und S. 41) wird in Bezug auf das Nutzen-/Risikoverhältnis beschrieben, dass der erwartete Nutzen bei der Anwendung des bewertungsgegenständlichen Medizinprodukts das damit verbundene „Gesamtrestrisiko“ überwiege. Nach Angaben im Übermittlungsformular hätten die klinischen Daten und die Nutzen-Risiko-Bewertung zum bewertungsgegenständlichen Medizinprodukt gezeigt, dass dieses ein „akzeptables Nutzen-Risiko-Profil“ aufweise.

2.6.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Zur Bewertung der Implantation eines Transkatheter-Trikuspidalklappenersatzes bei Trikuspidalklappeninsuffizienz lagen 6 Fallserien mit Ergebnissen vor. Weitere 8 Fallserien konnten für die Bewertung nicht herangezogen werden, da die jeweilige Intervention nicht der angefragten Methode entspricht. Darüber hinaus wurden Informationen zu einer derzeit laufende RCT (TRISCEND II) vorgelegt.

Wie bereits in Abschnitt 2.3.2 ausgeführt, können Daten aus Fallserien oder anderen nicht vergleichenden Studien zur vorliegenden Intervention nur dann einen höheren Nutzen der Methode im Vergleich zur Standardbehandlung belegen, wenn i) ein Vergleich mit Daten zur Standardbehandlung vorgelegt wird und ii) dieser Vergleich einen Unterschied zeigt, der so groß ist, dass bei Berücksichtigung von Zufall und Störgrößeneinfluss ein Effekt anzunehmen ist, der einem höheren Nutzen entspricht [3,10].

Grundsätzlich sind auch für die Bewertung von Unwirksamkeit oder Schädlichkeit vergleichende Daten erforderlich. Fallserien sind zwar wegen des fehlenden Vergleichs in der Regel nicht ausreichend aussagekräftig, um eine Schädlichkeit zu belegen, und ihre Verwendbarkeit ist daher eingeschränkt. Im Einzelfall können jedoch auch Fallserien auf eine Schädlichkeit hindeuten, beispielsweise aufgrund der beobachteten Häufigkeit und Schwere von Komplikationen, die sich eindeutig der Intervention zuordnen lassen.

Aus den übermittelten Daten ließen sich keine Erkenntnisse zum Nutzen und zur Unwirksamkeit ableiten, da keine vergleichenden Daten vorlagen.

Bei der ergänzenden Sichtung der Fallserien auf Schädlichkeit der Unterlagen zur 1-armigen TRISCEND-Studie – die Studie mit bisher größter Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten (N = 56) und soweit erkennbar, die einzige vorgelegte Studie mit systematischer UE-Erfassung – zeigten sich relevante Diskrepanzen zwischen den Ergebnissen in der Publikation der Interimsanalyse [11] einerseits und dem als hochvertraulich gekennzeichneten Auszug aus dem Studienbericht andererseits. Hochvertrauliche Informationen dürfen nicht in den vorliegenden Bericht aufgenommen werden. Die verwendbaren Unterlagen zur TRISCEND-Studie stellen jedoch wegen der oben genannten Diskrepanzen keine ausreichend verlässliche Quelle für die Bewertung der Schädlichkeit dar.

3 Bewertung gemäß § 137h SGB V

Die vorliegenden Bewertungsunterlagen beziehen sich auf eine Bewertung gemäß § 137h SGB V für die endovaskuläre Implantation eines Transkatheter-Trikuspidalklappenersatzes bei Patientinnen und Patienten mit Trikuspidalklappeninsuffizienz.

Aus den übermittelten Daten ließen sich keine Erkenntnisse zum Nutzen oder zur Unwirksamkeit der Methode ableiten, da keine vergleichenden Daten vorlagen. Bei der ergänzenden Sichtung der Fallserien auf Schädlichkeit zeigten sich relevante Diskrepanzen zwischen publizierten und ebenfalls eingereichten hochvertraulichen Studiendaten. Die eingereichten hochvertraulichen Informationen waren für den vorliegenden Bericht jedoch nicht verwendbar. Die verwendbaren Quellen stellten wegen dieser Diskrepanzen keine ausreichend verlässliche Quelle für die Bewertung der Schädlichkeit der Methode dar. Eine adäquate Bewertung der Schädlichkeit ist auf dieser Datengrundlage daher nicht möglich.

4 Eckpunkte einer Erprobungsstudie

Das Übermittlungsformular enthält in den dafür vorgesehenen Abschnitten Angaben zur laufenden Studie TRISCEND II, die das aK als Erprobungsstudie vorschlägt. Da jedoch derzeit keine adäquate Bewertung der Schädlichkeit auf Basis der vorliegenden Datenlage möglich ist, erübrigt sich im Rahmen der vorliegenden Bewertung die Auseinandersetzung mit der möglichen Eignung der Studie TRISCEND II als Ersatz für eine Erprobungsstudie.

5 Erfolgsaussichten einer Erprobung

Wie in Kapitel 4 erläutert, erfolgte keine Auseinandersetzung mit der möglichen Eignung der angeführten Studie als Ersatz für eine Erprobungsstudie, somit entfällt auch eine Beurteilung der Erfolgsaussichten.

6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Universitätsmedizin Mainz. Formular zur Übermittlung von Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse für die Bewertung einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse nach § 137h des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Bezeichnung der Methode: Endovaskuläre Implantation eines Transkatheter-Trikuspidalklappenersatzes bei Trikuspidalklappeninsuffizienz [unveröffentlicht]. 2024.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
4. Edwards Lifesciences. Edwards EVOQUE Tricuspid Valve Replacement System; Instructions for Use [unveröffentlicht]. 2023.
5. DEKRA. EU Technical Documentation Assessment Certificate; Conformity Assessment Regulation 2017/745 on Medical devices, Annex IX Chapter II and III [unveröffentlicht]. 2023.
6. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J 2022; 43(7). <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab395>.
7. Hahn RT, Zamorano JL. The need for a new tricuspid regurgitation grading scheme. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2017; 18(12): 1342-1343. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex139>.
8. Raphael C, Briscoe C, Davies J et al. Limitations of the New York Heart Association functional classification system and self-reported walking distances in chronic heart failure. Heart 2007; 93(4): 476-482. <https://doi.org/10.1136/hrt.2006.089656>.
9. Knelangen M, Hausner E, Metzendorf MI et al. Trial registry searches for randomized controlled trials of new drugs required registry-specific adaptation to achieve adequate sensitivity. J Clin Epidemiol 2018; 94: 69-75. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.11.003>.
10. Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M et al. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. BMJ 2007; 334(7589): 349-351. <https://doi.org/10.1136/bmj.39070.527986.68>.
11. Kodali S, Hahn RT, George I et al. Transfemoral Tricuspid Valve Replacement in Patients With Tricuspid Regurgitation: TRISCEND Study 30-Day Results. JACC Cardiovasc Interv 2022; 15(5): 471-480. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2022.01.016>.
12. Edwards Lifesciences. 2019-06 TRISCEND Study [online]. 2024 [Zugriff: 15.04.2024]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04221490>.

13. Edwards Lifesciences. Edwards Transcatheter Tricuspid Valve Replacement; Investigation of Safety and Clinical Efficacy using a Novel Device; TRISCEND Study [unveröffentlicht]. 2020.
14. Webb JG, Chuang AM, Meier D et al. Transcatheter Tricuspid Valve Replacement With the EVOQUE System: 1-Year Outcomes of a Multicenter, First-in-Human Experience. *JACC Cardiovasc Interv* 2022; 15(5): 481-491. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2022.01.280>.
15. Fam NP, von Bardeleben RS, Hensey M et al. Transfemoral Transcatheter Tricuspid Valve Replacement With the EVOQUE System: A Multicenter, Observational, First-in-Human Experience. *JACC Cardiovasc Interv* 2021; 14(5): 501-511. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.11.045>.
16. Zhang Y, Lu F, Li W et al. A first-in-human study of transjugular transcatheter tricuspid valve replacement with the LuX-Valve Plus system. *EuroIntervention* 2023; 18(13): e1088-e1089. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-22-00517>.
17. Hahn RT, Kodali S, Fam N et al. Early Multinational Experience of Transcatheter Tricuspid Valve Replacement for Treating Severe Tricuspid Regurgitation. *JACC Cardiovasc Interv* 2020; 13(21): 2482-2493. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.07.008>.
18. Caneiro-Queija B, Estevez-Loureiro R, Pinon-Esteban M et al. Transfemoral transcatheter tricuspid valve replacement with the Cardiovalve system. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2023; 76(4): 270-272. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2022.08.011>.
19. Teiger E, Nejjari M, Lim P et al. First-in-human implantation of the Topaz transcatheter tricuspid valve replacement system. *EuroIntervention* 2022; 18(10): 862-864. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-22-00277>.
20. Elgharably H, Harb SC, Kapadia S et al. Transcatheter innovations in tricuspid regurgitation: Navigate. *Prog Cardiovasc Dis* 2019; 62(6): 493-495. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2019.11.004>.
21. Gavazzoni M, Pozzoli A, Zuber M et al. Single-Center Experience With Catheter-Based Tricuspid Valve Replacement for Tricuspid Regurgitation: Procedural and Echocardiographic Findings. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019; 12(4): 749-750. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.11.017>.
22. Hahn RT, George I, Kodali SK et al. Early Single-Site Experience With Transcatheter Tricuspid Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019; 12(3): 416-429. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.08.034>.
23. Lu FL, Ma Y, An Z et al. First-in-Man Experience of Transcatheter Tricuspid Valve Replacement With LuX-Valve in High-Risk Tricuspid Regurgitation Patients. *JACC Cardiovasc Interv* 2020; 13(13): 1614-1616. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.03.026>.

24. Lu FL, An Z, Ma Y et al. Transcatheter tricuspid valve replacement in patients with severe tricuspid regurgitation. *Heart* 2021; 107(20): 1664-1670. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-318199>.
25. Mao Y, Li L, Liu Y et al. Safety, efficacy, and clinical outcomes of transcatheter tricuspid valve replacement: One-year follow-up. *Front Cardiovasc Med* 2022; 9: 1019813. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1019813>.
26. Sun Z, Li H, Zhang Z et al. Twelve-month outcomes of the LuX-Valve for transcatheter treatment of severe tricuspid regurgitation. *EuroIntervention* 2021; 17(10): 818-826. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-21-00095>.
27. Wei W, Ning L, Xiaoping N et al. Hemodynamics of transcatheter tricuspid valve replacement with Lux-Valve. *Front Cardiovasc Med* 2022; 9: 1007888. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1007888>.
28. Asmarats L, Dagenais F, Bedard E et al. Transcatheter Tricuspid Valve Replacement for Treating Severe Tricuspid Regurgitation: Initial Experience With the NaviGate Bioprosthesis. *Can J Cardiol* 2018; 34(10): 1370 e1375-1370 e1377. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.07.481>.
29. Barreiro-Perez M, Estevez-Loureiro R, Baz JA et al. Cardiovalve Transfemoral Tricuspid Valve Replacement Assisted With CT-Fluoroscopy Fusion Imaging. *JACC Cardiovasc Interv* 2022; 15(17): e197-e199. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2022.06.023>.
30. Colli A, Gerosa G, Bartus K et al. Transcatheter tricuspid valve replacement with a self-expanding bioprosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018; 156(3): 1064-1066. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.03.096>.
31. Estevez-Loureiro R, Monivas V, Arellano-Flores C et al. Transcatheter Tricuspid Replacement With a Dedicated Self-expandable Valve: The GATE System. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2019; 72(12): 1081-1083. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2019.02.005>.
32. Fam NP, Eckstein JS, Gandhi S et al. Transcatheter tricuspid valve replacement for pacemaker-associated tricuspid regurgitation. *EuroIntervention* 2019; 14(15): e1556-e1557. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-18-00970>.
33. Fam NP, Ong G, Deva DP et al. Transfemoral Transcatheter Tricuspid Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv* 2020; 13(10): e93-e94. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.01.194>.
34. Kefer J, Sluysmans T, Vanoverschelde JL. Transcatheter Sapien valve implantation in a native tricuspid valve after failed surgical repair. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014; 83(5): 841-845. <https://doi.org/10.1002/ccd.25330>.
35. Kang Z, Shi J, Liu L et al. Transjugular Transcatheter Tricuspid Valve Replacement for Original Valve Regurgitation. *JACC Cardiovasc Interv* 2022; 15(22): 2339-2340. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2022.08.054>.

36. Miura M, Gavazzoni M, Taramasso M et al. Recurrent tricuspid regurgitation due to valve migration after transcatheter tricuspid valve replacement. *Eur Heart J* 2019; 40(28): 2374. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz165>.
37. Mumtaz M, Demirtas AO, Ozier D et al. Syncope After Transcatheter Tricuspid Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv* 2022; 15(19): 1992-1993. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2022.07.030>.
38. Ning X, Cao J, Wang W et al. 4-Year Follow-Up after Transatrial Transcatheter Tricuspid Valve Replacement with the LuX-Valve. *J Cardiovasc Dev Dis* 2022; 9(12). <https://doi.org/10.3390/jcdd9120435>.
39. Sumski CA, Bartz P, Gudauskas T. Percutaneous melody valve implantation in a native tricuspid valve following failed surgical repair. *Catheter Cardiovasc Interv* 2018; 92(7): 1334-1337. <https://doi.org/10.1002/ccd.27872>.
40. Vaturi M, Vaknin-Assa H, Shapira Y et al. First-in-Human Percutaneous Transcatheter Tricuspid Valve Replacement With a Novel Valve. *JACC Case Rep* 2021; 3(10): 1281-1286. <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2021.06.014>.
41. Wang S, Pan X. Treatment of Severe Tricuspid Regurgitation in a High-Risk Patient Using a Novel Transcatheter Tricuspid Valve. *JACC Cardiovasc Interv* 2021; 14(20): e275-e277. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2021.07.054>.
42. Wild MG, Zahr F, Nabauer M et al. Transfemoral transcatheter tricuspid valve replacement after failed leaflet repair. *EuroIntervention* 2021; 17(12): e1022-1023. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-21-00614>.
43. Zhai M, Mao Y, Ma Y et al. Transcatheter Double Valve Replacement to Treat Aortic Stenosis and Severe Tricuspid Regurgitation with 3D Printing Guidance after Mechanical Mitral Valve Replacement. *J Cardiovasc Dev Dis* 2022; 9(9). <https://doi.org/10.3390/jcdd9090296>.
44. Zhou GW, Yang F, Qiao F et al. Transcatheter Tricuspid Valve Replacement for Anderson Fabry Disease With Severe Tricuspid Regurgitation. *CASE (Phila)* 2023; 7(1): 39-46. <https://doi.org/10.1016/j.case.2022.10.008>.
45. Edwards Lifesciences. Edwards EVOQUE Transkatheter-Trikuspidalklappenersatz; Pivotal klinische Untersuchung der Sicherheit und klinischen Wirksamkeit eines neuen Produktes; Kurztitel: TRISCEND II Pivotal Studie; Klinischer Prüfplan [unveröffentlicht]. 2022.
46. Edwards Lifesciences. TRISCEND II Pivotal Trial [online]. 2024 [Zugriff: 22.04.2024]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04482062>.

47. NaviGate Cardiac Structures. A study to evaluate the safety and effectiveness of the Navigate Cardiac Structures, Incorporated (NCSI) replacement heart valve and delivery system in high risk cardiac surgical patients with regurgitant (leaky) tricuspid valves [online]. 2019 [Zugriff: 15.04.2024]. URL: <https://anzctr.org.au/ACTRN12619001365156.aspx>.
48. Medtronic Cardiovascular. TTVR Early Feasibility Study [online]. 2023 [Zugriff: 15.04.2024]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04433065>.
49. Boston Biomedical Associates. Early Feasibility Study of the Cardiovalve System for Tricuspid Regurgitation [online]. 2023. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04100720>.
50. Jenscare Scientific. A Prospective, Multi-center Study to Evaluate the Safety and Performance of LuX-Valve Plus System for Tricuspid Replacement [online]. 2022 [Zugriff: 06.03.2024]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05436028>.
51. Cardiovalve. Safety and Performance of the Cardiovalve TR Replacement System (TARGET) [online]. 2024 [Zugriff: 15.04.2024]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05486832>.
52. Changhai Hospital. THE TRAVEL TRIAL: Transcatheter Right Atrial-ventricular Valve rEplacement With LuX-Valve [online]. 2020 [Zugriff: 15.04.2024]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04436653>.
53. Changhai Hospital. THE TRAVEL II TRIAL: Transcatheter Right Atrial-ventricular Valve rEplacement With LuX-Valve Via Jugular Vein [online]. 2022 [Zugriff: 15.04.2024]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05194423>.
54. TRiCares. TRiCares Topaz Transfemoral Tricuspid Heart Valve Replacement System First In Human Trial [online]. 2023 [Zugriff: 15.04.2024]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05126030>.
55. Trisol Medical. Trisol System EFS Study [online]. 2024 [Zugriff: 15.04.2024]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04905017>.

Anhang A Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen

Diese Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Christ, Torsten	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?