



IQWiG-Berichte – Nr. 1063

**Endovaskuläre Implantation  
eines Stentgrafts mit  
Klappenelement bei  
Trikuspidalklappeninsuffizienz**

**Bewertung gemäß § 137h SGB V**

Auftrag: H20-08  
Version: 1.0  
Stand: 25.02.2021

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Endovaskuläre Implantation eines Stentgrafts mit Klappenelement bei  
Trikuspidalklappeninsuffizienz

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

14.01.2021

## **Interne Auftragsnummer**

H20-08

## **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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung**

- Ulrich Tebbe, Institut Klinische Forschung GmbH, Detmold

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**

- Heike Kölsch
- Daniel Fleer
- Wolfgang Groß
- Sebastian Grümer
- Tatjana Hermanns
- Christoph Schürmann

**Schlagwörter:** Trikuspidalklappeninsuffizienz, Herzklappenprothesen, Gerätezulassung, Risikoabschätzung, Nutzenbewertung

**Keywords:** Tricuspid Valve Insufficiency, Heart Valve Prosthesis, Device Approval, Risk Assessment, Benefit Assessment

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Kurzfassung</b> .....	<b>vii</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Bewertung der übermittelten Unterlagen</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Fragestellung</b> .....	<b>3</b>
2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen .....	3
2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung .....	5
<b>2.2 Informationsbeschaffung</b> .....	<b>7</b>
2.2.1 Suche in bibliografischen Datenbanken .....	7
2.2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen.....	7
2.2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung .....	8
2.2.2 Suche in Studienregistern .....	8
2.2.2.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen.....	8
2.2.2.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung .....	8
2.2.3 Studienselektion .....	9
2.2.3.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen.....	9
2.2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung .....	9
2.2.4 Zusammenfassender Kommentar zur Informationsbeschaffung.....	9
<b>2.3 Studien zur angefragten Methode</b> .....	<b>9</b>
2.3.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen .....	9
2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung .....	9
<b>2.4 Bisherige Ergebnisse der Studien</b> .....	<b>10</b>
2.4.1 Darstellung in den übermittelten Unterlagen .....	10
2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung .....	11
<b>2.5 Andere aussagekräftige Unterlagen</b> .....	<b>11</b>
2.5.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen .....	11
2.5.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung .....	12

<b>2.6 Zusammenfassende Bewertung des aktuellen Kenntnisstandes zu der Methode, einschließlich einer Einschätzung zur Ergebnissicherheit der dargestellten Studien.....</b>	<b>14</b>
2.6.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen .....	14
2.6.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung .....	14
<b>3 Bewertung gemäß § 137h SGB V .....</b>	<b>16</b>
<b>4 Eckpunkte einer Erprobungsstudie .....</b>	<b>17</b>
<b>4.1 Im Übermittlungsformular enthaltener Vorschlag für eine mögliche Erprobungsstudie.....</b>	<b>17</b>
<b>4.2 Kommentar und Konsequenz für eine Erprobungsstudie .....</b>	<b>18</b>
<b>5 Erfolgsaussichten einer Erprobung .....</b>	<b>23</b>
<b>6 Literatur .....</b>	<b>24</b>
<b>Anhang A – Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen .....</b>	<b>27</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Relevanz der eingereichten Studien für die Bewertung.....	10
Tabelle 2: Relevanz der als andere aussagekräftige Unterlagen benannten Referenzen zur endovaskulären Implantation eines Stentgrafts mit Klappenelement bei Trikuspidalklappeninsuffizienz .....	12

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
aK	anfragendes Krankenhaus
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CE-Kennzeichnung	Conformité Européenne-Kennzeichnung
CER	Clinical Evaluation Report
CT	Computertomografie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good clinical Practice
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
MDD	Medical Device Directive (Medizinprodukterichtlinie)
MDR	Medical Device Regulation (Medizinprodukteverordnung)
MPG	Medizinproduktegesetz
NYHA	New York Heart Association
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
TI	Trikuspidalklappeninsuffizienz
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 Stentgrafts mit Klappenelement bei Trikuspidalklappeninsuffizienz gemäß § 137h Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – gesetzliche Krankenversicherung beauftragt. Die Bewertungsunterlagen wurden dem IQWiG am 14.01.2021 übermittelt.

Die endovaskuläre Implantation eines Stentgrafts mit Klappenelement dient laut dem Übermittlungsformular zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit schwerer Trikuspidalklappeninsuffizienz, bei denen eine entsprechende Symptomatik vorliegt, deren Allgemeinzustand (körperliche Leistungsfähigkeit, Zustand von Dekompensation) sich graduell verschlechtert und für die keine chirurgische Intervention wegen eines hohen Operationsrisikos möglich ist. Die endovaskuläre Implantation eines Stentgrafts mit Klappenelement soll die Undichtigkeit der erkrankten nativen Trikuspidalklappe so ausgleichen, dass kein Rückfluss und damit Überdruck im venösen Kreislauf mehr zustande kommt. Durch das Einbringen einer zusätzlichen Herzklappe auf der rechten Herzseite sollen die unphysiologischen und zu erheblicher Symptomatik führenden Druckveränderungen im venösen System korrigiert werden.

Zur Bewertung der endovaskulären Implantation eines Stentgrafts mit Klappenelement bei Patientinnen und Patienten mit Trikuspidalklappeninsuffizienz lagen ausschließlich 9 Fallberichte und 2 Fallserien vor.

Erkenntnisse zum Nutzen, zur Unwirksamkeit und zur Schädlichkeit der endovaskulären Implantation eines Stentgrafts mit Klappenelement bei Patientinnen und Patienten mit Trikuspidalklappeninsuffizienz ließen sich aus den übermittelten Daten nicht ableiten, da keine vergleichenden Daten vorlagen. Die ergänzende Sichtung der Ergebnisse der Fallserien ließ ebenfalls nicht auf Schädlichkeit der endovaskulären Implantation eines Stentgrafts mit Klappenelement bei Patientinnen und Patienten mit Trikuspidalklappeninsuffizienz schließen.

Insgesamt lässt sich in der vorliegenden Bewertung gemäß § 137h auf Basis der eingereichten Unterlagen weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit der endovaskulären Implantation eines Stentgrafts mit Klappenelement bei Patientinnen und Patienten mit Trikuspidalklappeninsuffizienz erkennen.

Eine Erprobungsstudie, die geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode zu gewinnen, ist grundsätzlich möglich. Um einen Unterschied hinsichtlich gesundheitsbezogener Lebensqualität nachzuweisen, wäre eine randomisierte kontrollierte Studie mittlerer Größe zum Vergleich der endovaskulären Implantation des Stentgrafts mit einer Scheinbehandlung erforderlich.



## **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 der endovaskulären Implantation eines Stentgrafts mit Klappenelement 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 14.01.2021 übermittelt wurden.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

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.

### **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 Übermittlungsformular und dessen Anlagen übermittelt wurden und Informationen, die von anderen Krankenhäusern und betroffenen Medizinprodukteherstellern im Ergänzungsverfahren 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](http://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

Ergänzungsverfahren 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 auf Unterlagen, die im Ergänzungsverfahren eingereicht wurden, sind entsprechend kenntlich gemacht. 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 einschließlich Anlagen

Im Ergänzungsverfahren sind keine ergänzenden Informationen zur gegenständlichen Methode eingegangen, jedoch ein Hinweis auf ein weiteres Trikuspidalklappen-Reparatursystem, welches seit April 2020 zugelassen ist.

Die vorliegende Bewertung wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 6.0 [2] erstellt.

### 2.1 Fragestellung

#### 2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Die Angaben im Übermittlungsformular zur Fragestellung sowie der Hinweis aus dem Ergänzungsverfahren sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

#### **Indikation / Anwendungsgebiet**

Im Übermittlungsformular wird als Indikation beziehungsweise Anwendungsgebiet eine schwere Trikuspidalklappeninsuffizienz benannt.

In Abschnitt II.2.3 werden hierzu folgende Details benannt: „die endovaskuläre Implantation eines Stentgrafts mit Klappenelement ist vorgesehen für Patienten mit schwerer Trikuspidalklappeninsuffizienz, (Zweidimensionales Versagen von Koaptation oder "flail", großer Insuffizienzstrahl im gefärbten Doppler, etc.) bei denen eine entsprechende Symptomatik vorliegt, deren Allgemeinzustand (körperliche Leistungsfähigkeit, Zustand von Dekompensation) sich graduell verschlechtert und für die keine chirurgische Intervention wegen eines hohen Operationsrisikos möglich ist. Die Patienten befinden sich im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung (NYHA III-IV).“

Im Übermittlungsformular werden in Abschnitt II.2.3 Kontraindikationen für die Methode genannt. Dies sind „Dimensionen der Anatomie, welche sich außerhalb der angebotenen Spezifikationen befinden, ein Lungenwiderstand  $> 3$  WU, ein Druck im rechten Vorhof  $> 25$  mmHg, ein pulmonalarterieller Blutdruck  $> 50$  mmHg und Indizien welche auf eine sehr schlechte Pumpleistung des rechten Ventrikels hindeuten.“

In Abschnitt IV. A.2 wird in den Ein- und Ausschlusskriterien für die Erprobungsstudie unter anderem darauf hingewiesen, dass es sich auch um Patientinnen und Patienten handeln könne, die in der Vorgeschichte ihrer Erkrankung bereits eine Reparatur oder einen Austausch der Trikuspidalklappe erhalten hätten. Allerdings könne eine Implantation des Stentgrafts mit Klappenelement bei diesen Patientinnen und Patienten nur erfolgen, wenn sich im Implantationsbereich kein anderes Medizinprodukt befindet.

Laut den Angaben im Übermittlungsformular in Abschnitt IIIA.1.4 liegt eine CE-Zertifizierung nicht vor, da die Prothesen patientenindividuell angefertigt werden. Gemäß MDD Art. 17 / MDR Artikel 20 würden Sonderanfertigungen keine CE-Kennzeichnung tragen.

### **Intervention**

Als Intervention wird im Übermittlungsformular in Abschnitt I.4.2a die endovaskuläre Implantation eines Stentgrafts mit Klappenelement bei Trikuspidalklappeninsuffizienz beschrieben.

Laut den Angaben in Abschnitt II.2.1a wird der Stentgraft aus Nitinolfedern und Schweineperikard minimalinvasiv in die Vena Cava eingebracht, sodass der rechte Vorhof überdeckt wird. Ein seitliches Klappenelement, das im Stentgraft integriert ist, soll den Rückfluss des rechtsventrikulären Blutes in den venösen Kreislauf verhindern, aber das Blut aus oberer und unterer Hohlvene in den rechten Vorhof passieren lassen. Dadurch werde die Undichtigkeit der erkrankten nativen Trikuspidalklappe insofern ausgeglichen, dass kein Fluss und damit Überdruck im venösen Kreislauf mehr zustande komme.

Die Methode stelle das einzige bekannte Verfahren dar, bei dem durch Einsetzen eines unidirektionalen Abdichtmechanismus – also eines speziellen Ventils – ein venöser Rückfluss auf der Ebene von rechtem Vorhof zum venösen System verhindert werde (Abschnitt II.2.1a). In Abschnitt II.4.1b wird festgestellt, dass die Methode vollständig neu und mit keiner Methode, die sich in der Versorgung befindet, vergleichbar sei.

Laut Abschnitt II.2.2 wird der Stentgraft mittels eines Kathetersystems über die Femoralvene bis auf die Höhe der oberen Hohlvene vorgebracht und freigesetzt. Die Prozedur erfolgt unter Röntgenkontrolle im Herzkatheterlabor oder ähnlich ausgestatteten medizinischen Einrichtungen. Im Übermittlungsformular wird in Abschnitt II.3.2 auf den Beratungsbeschluss des G-BA vom 18.01.2019 verwiesen aus dem hervorgeht, dass dieses Medizinprodukt als Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse gemäß § 137h Abs. 1 Satz 1 SGB V einzustufen ist, da der Einsatz des Stentgraft in direktem Kontakt mit dem Herzen stattfindet.

### **Vergleichsintervention / bisherige Versorgung**

Als Vergleichsintervention beziehungsweise als bisherige Versorgung wird im Übermittlungsformular in Abschnitt II.1.3 eine medikamentöse Therapie, welche die Einnahme von Diuretika und Herzmitteln (Beta-Blocker, ACE Hemmer, etc.) beinhaltet, genannt. Laut dem Übermittlungsformular führe die medikamentöse Therapie allerdings nur zu einer Linderung der Symptome. Eine ursächliche Behandlung der strukturellen Herzerkrankung erfolge hierdurch nicht. Die einzig wirksame Methode besteht laut dem Übermittlungsformular in einer chirurgischen Korrektur. Dabei wird der Annulus gerafft, sodass die Segelklappen wieder abschließen. Die offene Chirurgie ist aber laut dem Übermittlungsformular mit einer hohen Rezidivrate (ca. 30 % nach einem Jahr) verbunden und es besteht, insbesondere bei älteren Patientinnen und Patienten, ein hohes Operationsrisiko. Darüber hinaus gebe es mit dem Cardioband Tricuspid Valve Reconstruction System und PASCAL Repair System 2

zugelassene minimalinvasive Behandlungsalternativen für die betroffenen Patientinnen und Patienten. Im Informationsergänzungsverfahren wurde auf ein weiteres, zugelassenes, minimalinvasives Verfahren, TriClip, hingewiesen.

### **Endpunkte / patientenrelevanter Nutzen**

Als Vorteile der Methode im Vergleich zu bereits eingeführten Verfahren im Anwendungsgebiet der angefragten Methode wird im Abschnitt II.5 des Übermittlungsformulars angegeben, dass „die endovaskuläre Implantation eines Stentgrafts mit Klappenelement bei Trikuspidalklappeninsuffizienz eine patientenschonende minimal invasive Behandlung darstellt, welche aufgrund des einfachen und schnellen Eingriffes ein geringeres Patientenrisiko und eine erhöhte Kosteneffizienz aufgrund verkürzter Krankenhausaufenthalte erzeugen kann.“

In Abschnitt II.2.2 wird als therapeutisches Ziel die Behebung der mit einer Trikuspidalklappeninsuffizienz einhergehenden Symptome (wie Dyspnoe, Appetitlosigkeit, Aszites) genannt. Laut Abschnitt II.4.1c habe sich gezeigt, dass sich die (Re-) Hospitalisierungsrate reduziert. Berichtet werden zudem Ergebnisse zur maximalen Sauerstoffaufnahme (Abschnitt IIIA.5.6.4).

Darüber hinaus werden im Übermittlungsformular in Abschnitt IV. A.3 Endpunkte für eine Erprobungsstudie genannt. Primärer Endpunkt ist ein kombinierter Endpunkt aus Reduktion der Herzinsuffizienz-bedingten Mortalität und der Verbesserung der Lebensqualität. Als sekundäre Endpunkte werden Lebensqualität, Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung, Morbidität (Entwicklung NYHA-Status), Gesamtmortalität und Herzinsuffizienz-bedingte Mortalität genannt.

## **2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung**

### **Indikation / Anwendungsgebiet**

Im Übermittlungsformular werden Patientinnen und Patienten mit schwerer Trikuspidalklappeninsuffizienz, deren Allgemeinzustand sich graduell verschlechtert und für die keine chirurgische Intervention wegen eines erhöhten Operationsrisikos möglich ist, benannt.

Die Angaben im Übermittlungsformular zum Begriff „chirurgische Interventionen“ wurden an dieser Stelle nicht ausreichend präzisiert. Auch Transkatheterverfahren werden neben offenen Operationen zum Teil als chirurgische Verfahren bezeichnet. Wesentlich für die Charakterisierung der Patientinnen und Patienten ist an dieser Stelle, das Vorliegen eines erhöhten Risikos von Komplikationen bei einer offenen chirurgischen Operation.

Daher werden ausschließlich Studien herangezogen, bei denen ein erhöhtes Risiko der Patientinnen und Patienten für Komplikationen bei einer offenen chirurgischen Operation mittels validierten Instrumenten ermittelt wurde.

## **Intervention**

Die Angaben im Übermittlungsformular zur Intervention sind nachvollziehbar. Es ist allerdings zu ergänzen, dass neben der hier zu bewertenden Methode einer endovaskulären Implantation eines Stentgrafts mit Klappenelement auch andere Transkatheter-Verfahren das medizinische Konzept eines heterotopen Einsatzes einer oder mehrerer Klappenelemente, die die Funktion der Trikuspidalklappe ergänzen oder ersetzen sollen, verwenden. Im Übermittlungsformular finden sich 4 entsprechende Studien (HOVER, TRICAVAL, TRICUS STUDY, TRICUS STUDY EURO), die die Produkte Edwards Sapien XT und TricValve in dieser Anwendung untersuchen (Abschnitt IIIA.5.6). Obwohl das physiologische und technische Konzept dieser Produkte prinzipiell das gleiche Wirkprinzip verfolgt wie die endovaskuläre Implantation eines Stentgrafts mit Klappenelement, nämlich die heterotope Implantation zusätzlicher künstlicher Klappen zur Entlastung der Trikuspidalklappe, sind die Konstruktion, die Verankerung und die Positionierung der Produkte in der Hohlvene jeweils so unterschiedlich, dass nicht abgeschätzt werden kann, inwieweit sich diese Faktoren z. B. auf die Blutströmung sowie die Druckverteilung und somit die Herzfunktion auswirken. Daher werden diese alternativen Katheter-basierten Verfahren nicht als Intervention herangezogen.

## **Vergleichsintervention / bisherige Versorgung**

Im Übermittlungsformular werden neben der medikamentösen Therapie als Behandlungsalternativen die offene Operation, bei der die Trikuspidalklappe repariert oder ersetzt wird, und andere Katheter-basierte Verfahren genannt. Da die endovaskuläre Implantation eines Stentgrafts mit Klappenelement entsprechend dem Übermittlungsformular nur bei Patientinnen und Patienten angewendet werden soll, die für eine offene chirurgische Intervention nicht infrage kommen, werden offene chirurgische Verfahren nicht als Vergleichsintervention für diesen Bericht herangezogen.

Die Leitlinien zur Therapie der Trikuspidalklappeninsuffizienz verweisen darauf, dass für Katheter-basierte Verfahren bisher keine ausreichende Evidenz vorliegt und diese derzeit nicht für die Therapie empfohlen werden [3,4]. Somit sind auch alternative Katheter-basierte Verfahren nicht als Vergleichsintervention geeignet.

Daher wird in diesem Bericht ausschließlich die medikamentöse Therapie gemäß der gegenwärtigen Regelversorgung als Vergleichsintervention herangezogen.

## **Endpunkte / patientenrelevanter Nutzen**

Den im Übermittlungsformular angegebenen Endpunkten wird nur teilweise gefolgt.

Die folgenden auch im Übermittlungsformular genannten Endpunkte werden im Rahmen der vorliegenden Bewertung als direkt patientenrelevant betrachtet:

- Gesamtmortalität
- Kardiovaskuläre Mortalität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Symptome der Herzinsuffizienz
- Hospitalisierungen / Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen
- Funktionsstatus

Darüber hinaus werden unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse betrachtet.

Die folgenden, weiteren im Übermittlungsformular genannten Endpunkte werden nicht herangezogen:

- Kostenaspekte sind für die Bewertung von Nutzen, Schädlichkeit bzw. Unwirksamkeit im Rahmen einer §-137h-Bewertung nicht relevant.
- Die Dauer der Operation und die Dauer des Krankenhausaufenthalts stellen ein Maß für den interventionsbedingten Aufwand dar, der lediglich in der Interventionsgruppe auftritt, da die Vergleichsgruppe ausschließlich mit einer medikamentösen Therapie gemäß der gegenwärtigen Regelversorgung behandelt wird. Diese Größen können allenfalls ergänzend einbezogen werden, sofern hierbei gesundheitsbezogene Aspekte abgebildet werden. Ein Nutzen oder Zusatznutzen kann sich allein auf Basis dieser beiden Zielgrößen jedoch nicht ergeben.
- Bei der maximalen Sauerstoffaufnahme handelt es sich um einen reinen Laborparameter ohne direkte Patientenrelevanz.
- Der Endpunkt Änderung der NYHA-Klasse wird aufgrund der unstandardisierten Erhebungsmethodik und geringer Interrater-Reliabilität in dieser Bewertung nicht betrachtet [5]. Gerade im Rahmen der im Übermittlungsformular vorgelegten offenen, nicht kontrollierten Studien ist die Chance groß, dass die entsprechenden Ergebnisse durch zahlreiche Faktoren wie Adhärenz, Motivation und subjektive Erwartungen der Patientinnen und Patienten und Ärztinnen und Ärzte beeinflusst werden.

## **2.2 Informationsbeschaffung**

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

### **2.2.1 Suche in bibliografischen 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.

### **2.2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung**

Die im Übermittlungsformular dargestellten Recherchen sind nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses für die Suche in bibliografischen Datenbanken sicherzustellen. Dies hat insbesondere folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in PubMed in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. Die Suche wird auf den Filter „Clinical Trial“ eingeschränkt. Dadurch konnten die im Studienpool (Abschnitt IIIA.5.5) aufgeführten Publikationen Taramasso 2019 [6] und Cai 2020 [7] nicht durch die Suchsyntax in PubMed gefunden werden.

Zudem fehlt eine ausreichende Variation von Suchbegriffen zur Intervention. Dadurch ist nicht sichergestellt, dass alle Studien im Anwendungsgebiet gefunden werden, die von potenzieller Relevanz für die Bewertung sind. Beispielsweise konnte die im Übermittlungsformular aufgeführte Publikation Iniguez-Romo 2019 [8] zum TRICENTO System nicht über die beschriebene Recherche gefunden werden.

## **2.2.2 Suche in Studienregistern**

### **2.2.2.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen**

Zur Identifizierung von relevanten Studien war mindestens eine Recherche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov sowie ICTRP Search Portal gefordert. Diese wurde gemäß den Angaben im Übermittlungsformular durchgeführt.

### **2.2.2.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung**

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

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien im ClinicalTrials.gov und ICTRP Search Portal in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. So wird keine ausreichende Variation von Suchbegriffen für die Intervention in der Basic Search berücksichtigt [9]. Dadurch konnten mehrere Registereinträge zu im Studienpool (Abschnitt IIIA.5.5) aufgeführten Studien nicht mit der Syntax im Übermittlungsformular gefunden werden (NCT03416166 und NCT02387697).

Einschränkend ist anzumerken, dass für die Suchen in ClinicalTrials.gov und im ICTRP Search Portal nicht die Originalstrategien dokumentiert wurden. Eine Überprüfung war somit nicht zuverlässig möglich.



## **2.2.3 Studienselektion**

### **2.2.3.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen**

Im Abschnitt IIIA.5.1 des Übermittlungsformulars werden Ein- und Ausschlusskriterien für die Studiaauswahl angegeben. Der Prozess der Auswahl von Studien aus 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 im Abschnitt IIIA.5.1 aufgeführten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Bewertung sind breit gefasst. Dies führt dazu, dass auch über die zu bewertende Methode hinausgehende Studien erfasst werden. Zudem werden die in PubMed verwendeten Einschränkungen auf beispielsweise „Clinical Trial“ nicht in den Ein- und Ausschlusskriterien dargestellt.

## **2.2.4 Zusammenfassender Kommentar zur Informationsbeschaffung**

Die Recherche und die Studienselektion sind nicht geeignet, die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

- Die Suche in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern ist nicht sensitiv genug.
- Die vorgenommene Studienselektion ist nicht nachvollziehbar.

Darüber hinaus genügt die Darstellung der Informationsbeschaffung nicht den Anforderungen, die im Übermittlungsformular beschrieben sind:

- Es wurden nicht die Originalstrategien, die zur Suche in den Studienregistern angewendet worden waren, abgebildet.

## **2.3 Studien zur angefragten Methode**

### **2.3.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen**

Für die bibliografische Recherche und die Suche in Studienregistern werden im Übermittlungsformular in den Abschnitten IIIA.5.2.3 bis 5.6 insgesamt 8 Dokumente zu 6 Studien zu verschiedenen Katheter-basierten Verfahren bei Trikuspidalklappeninsuffizienz genannt.

### **2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung**

Die im Übermittlungsformular in den Abschnitten IIIA.5.2.3 bis 5.6 genannten Studien sind in der folgenden Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Relevanz der eingereichten Studien für die Bewertung

Studie (Evidenzstufe gemäß VerFO [1])	Herangezogen für Bewertung (ja / nein)	Kommentar
<b>Studien, zu denen Ergebnisse vorliegen</b>		
<b>1 RCT (Evidenzstufe Ib)</b>		
TRICAVAL [10,11]	nein	Andere Intervention: Edwards Sapien XT Transkatheter-Herzklappe (heterotope Implantation in untere Hohlvene)
<b>2 retrospektive vergleichende Studien (Evidenzstufe III)</b>		
Cai 2020 [7]	nein	Andere Intervention: MitraClip
Taramasso 2019 [6]	nein	Andere Intervention: MitraClip, FORMA, Cardioband, TriCinch, Trialign, PASCAL, NaviGate
<b>Studien, zu denen noch keine Ergebnisse vorliegen</b>		
<b>3 nicht vergleichende Studien (Evidenzstufe IV)</b>		
HOVER [12,13]	nein	Andere Intervention: Edwards Sapien XT Transkatheter-Herzklappe (heterotope Implantation in untere Hohlvene)
TRICUS STUDY EURO [14]	nein	Andere Intervention: TricValve (heterotope Implantation in obere und untere Hohlvene)
TRICUS STUDY [15]	nein	Andere Intervention: TricValve (heterotope Implantation in obere und untere Hohlvene)
RCT: randomisierte kontrollierte Studie, VerFO: Verfahrensordnung		

Alle in den Abschnitten IIIA.5.2 bis 5.6 genannten, abgeschlossenen oder noch laufenden Studien untersuchen andere Transkatheterverfahren. Diesen Medizinprodukten liegen andere physiologische und technische Konzepte zugrunde. In Taramasso 2019 und Cai 2020 wurden Verfahren zur Reparatur oder dem Ersatz der Trikuspidalklappe eingeschlossen [6,7]. Bei den weiteren Studien zur Edwards Sapien XT Transkatheter-Herzklappe und TricValve erfolgte ein heterotoper Einsatz einer oder mehrerer Klappenelemente, die die Funktion der Trikuspidalklappe ergänzen oder ersetzen sollen. Wie bereits in Abschnitt 2.1.2 ausgeführt, unterscheiden sich diese physiologischen und technischen Konzepte trotz prinzipiell gleichem Wirkprinzip maßgeblich von der in diesem Bericht zu bewertenden Methode der endovaskulären Implantation eines Stentgrafts mit Klappenelement bei Trikuspidalklappeninsuffizienz. Zusammenfassend werden diese im Übermittlungsformular genannten Studien und ihre Ergebnisse nicht herangezogen.

## 2.4 Bisherige Ergebnisse der Studien

### 2.4.1 Darstellung in den übermittelten Unterlagen

In Abschnitt IIIA.5.6.4 des Übermittlungsformulars werden Ergebnisse der Studien zu verschiedenen Katheter-basierten Verfahren bei Trikuspidalklappeninsuffizienz dargestellt.

In Abschnitt I.5 und IIIA.3 des Übermittlungsformulars wird zudem auf die Meldung zu einem Bruch eines Stentgrafts bei einem Patienten im November 2019 hingewiesen. Ursache soll entsprechend den Angaben im Übermittlungsformular eine Druckbelastung sein, die bei einzelnen Patientinnen und Patienten über der in der initialen Auslegung der Prothese erwarteten Belastung liegt. Es wurde festgestellt, „dass diese Druckwerte in Einzelfällen stark überschritten werden können, was zu einer starken Kompression der Prothese führt.“ Den Angaben im Übermittlungsformular zufolge wurde „bei keinem der behandelten Patienten in diesem Zusammenhang eine Einschränkung der Funktion der Prothese oder eine Auswirkung auf den gesundheitlichen Zustand festgestellt. Die Funktion der Prothese ist weiterhin gegeben.“

Als Konsequenz wurden vom Hersteller ergänzende Ausschlusskriterien formuliert, die Patientinnen und Patienten mit resultierenden hohen Druckgradienten über die Prothese von der Behandlung auszuschließen.

#### **2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung**

Die in Abschnitt IIIA.5.6.4, Tabelle 5 des Übermittlungsformulars dargestellten Daten sind Studienergebnisse zu Transkatheterverfahren, die nicht zur angefragten Methode gehören und somit nicht zur Bewertung der endovaskulären Implantation eines Stentgrafts mit Klappenelement bei Trikuspidalklappeninsuffizienz herangezogen werden können. Im Übermittlungsformular wurden somit an dieser Stelle keine für die Bewertung der Methode relevanten Ergebnisse genannt. Eine Darstellung und Kommentierung der im Übermittlungsformular in Abschnitt IIIA.5.6.4, Tabelle 5 dargestellten Daten erübrigt sich damit.

Die Angaben zur Anpassung der Ausschlusskriterien der Behandlung infolge eines Bruch eines Stentgrafts bei einem Patienten sind nachvollziehbar.

### **2.5 Andere aussagekräftige Unterlagen**

Die Angaben im Übermittlungsformular zu anderen aussagekräftigen Unterlagen für die Bewertung, jenseits der systematisch ermittelten Literatur, in Abschnitt IIIA.5.7, sind im Folgenden erläutert und diskutiert.

#### **2.5.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen**

Im Übermittlungsformular werden in Abschnitt IIIA.5.7, Tabelle 8 13 Referenzen benannt. Zusätzlich wurde im Übermittlungsverfahren der Clinical Evaluation Report (CER) vom Dezember 2020 eingereicht, der Informationen zu den bisher transplantierten Patientinnen und Patienten enthält [16]. Darüber hinaus wurden 2 aktuelle Implantationsberichte übermittelt (Abschnitt II.6) [17,18].

## 2.5.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Von den im Übermittlungsformular in Abschnitt IIIA.5.7, Tabelle 8 gelisteten 13 Referenzen berichten 2 Referenzen Ergebnisse zu anderen Transkatheterverfahren. Karma 2019 setzten für ihre Untersuchungen MitraClip ein [19]; in Lauten 2018 wurden Edwards Sapien 3, Edwards Sapien XT und TricValve verwendet [20]. Wie bereits in Abschnitt 2.3.2 ausgeführt, liegt diesen Methoden ein anderes physiologisches und technisches Konzept zugrunde, daher werden diese Studien nicht zur Bewertung der endovaskulären Implantation eines Stentgrafts mit Klappenelement bei Trikuspidalklappeninsuffizienz herangezogen. Bei den übrigen 11 Referenzen handelt es sich um 9 Fallberichte über 1 bis 3 Fälle und 2 Fallserien zum Stentgraft mit Klappenelement, die in Tabelle 2 dargestellt sind.

Tabelle 2: Relevanz der als andere aussagekräftige Unterlagen benannten Referenzen zur endovaskulären Implantation eines Stentgrafts mit Klappenelement bei Trikuspidalklappeninsuffizienz

Studie	Referenztyp	Fallzahl	Evidenzstufe	Herangezogen für Bewertung (ja / nein / eingeschränkt)
Cruz-Gonzales 2020 [21]	Zeitschriftenartikel	N = 6	IV (Fallserie)	eingeschränkte Verwendbarkeit; ergänzende Sichtung auf Schädlichkeit
Holzamer 2019a [22]	Konferenzbericht als Präsentation	N = 2 <sup>a</sup>	V (Fallbericht)	nein <sup>b</sup>
Holzamer 2019b [23]	Konferenzbericht als Präsentation	N = 1	V (Fallbericht)	nein <sup>b</sup>
Iniguez-Romo 2019 [8]	Zeitschriftenartikel	N = 1	V (Fallbericht)	nein <sup>b</sup>
Janas 2018 [24]	Zeitschriftenartikel	N = 1	V (Fallbericht)	nein <sup>b</sup>
Montorfano 2019 [25]	Zeitschriftenartikel	N = 1	V (Fallbericht)	nein <sup>b</sup>
Schütz 2019 [26]	Konferenzbericht als Präsentation	N = 1	V (Fallbericht)	nein <sup>b</sup>
Toggweiler 2018 [27]	Zeitschriftenartikel	N = 1	V (Fallbericht)	nein <sup>b</sup>
Werner 2019 [28]	Konferenzbericht als Präsentation	N = 1	V (Fallbericht)	nein <sup>b</sup>
Winkel 2019 [29]	Konferenzbericht als Präsentation	N = 3	V (Fallbericht)	nein <sup>b</sup>
Winkel 2020 [30]	Konferenzbericht als Präsentation	N = 21	IV (Fallserie)	eingeschränkte Verwendbarkeit; ergänzende Sichtung auf Schädlichkeit
<p>a. In dieser Präsentation wird (wie im Übermittlungsformular auch) auf 18 implantierte Fälle verweisen. Es werden aber nur Daten zu 2 Fällen vorgestellt, weshalb für diese Tabelle zur Ermittlung der Fallzahl nur diese 2 Fälle übernommen wurden.</p> <p>b. keine Verwendbarkeit, da Evidenzstufe V</p>				

Entsprechend der Angaben im Übermittlungsformular Abschnitt II.4.1 wurden „im Zeitraum zwischen März 2017 und dem Datum der Antragsstellung 31 Behandlungen durchgeführt.“ Insgesamt umfassen die im Übermittlungsformular genannten Referenzen aber Daten zu 39 Patientinnen und Patienten, die eine endovaskuläre Implantation eines Stentgrafts mit Klappenelement bei Trikuspidalklappeninsuffizienz erhalten haben. Bei dem Dokument Winkel 2020 handelt es sich um nicht näher bezeichnete Präsentationsfolien, die Ergebnisse zu einer Fallserie mit 21 Patientinnen und Patienten enthalten, die eine endovaskuläre Implantation eines Stentgrafts mit Klappenelement bei Trikuspidalklappeninsuffizienz erhalten haben. Offensichtlich wurden in dieses Patientenkollektiv unter anderem auch die Daten zu 6 in der Publikation Cruz-Gonzales 2020 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten einbezogen. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass weitere Überschneidungen mit den Patientenkollektiven der anderen genannten Referenzen vorliegen. In den Referenzen selbst und im Übermittlungsformular findet sich hierzu keine Information. Somit bleibt aus den Angaben im Übermittlungsformular die Gesamtzahl der in den genannten Referenzen eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, zu denen Ergebnisse vorliegen und auch berichtet wurden, unklar.

Im CER wird darauf verwiesen, dass 31 endovaskuläre Implantationen eines Stentgrafts mit Klappenelement bei Trikuspidalklappeninsuffizienz im Zeitraum zwischen März 2017 und Dezember 2019 erfolgt sind. Die darin dargestellten Fallberichte und Fallserien gehen nicht über die Quellen hinaus, die im Übermittlungsformular angegeben sind. Es wird darauf verwiesen, dass bei 4 Patienten und Patientinnen keine Datenerhebung erfolgte und bei den übrigen 27 Fällen die Datenübermittlung teilweise unvollständig war. So finden sich lediglich Angaben zu den Patientencharakteristika aus Implantationsberichten von 27 Patientinnen und Patienten [16]. Die 2 zusätzlich übermittelten aktuellen Implantationsberichte enthalten ebenfalls keine zusätzlichen verwertbaren Daten und wurden daher in dieser Bewertung nicht berücksichtigt [17,18].

Daten aus Fallserien oder anderen nicht vergleichenden Studien zur Intervention können nur dann den Nutzen einer 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 mindestens vergleichbaren Nutzen entspricht [2,31]. Grundsätzlich sind auch für die Bewertung von Unwirksamkeit oder Schädlichkeit vergleichende Daten erforderlich. Auf Basis von Fallserien kann nur in Einzelfällen die Schädlichkeit als belegt angesehen werden, beispielsweise aufgrund der beobachteten Häufigkeit und Schwere von Komplikationen, die sich eindeutig der Intervention zuordnen lassen. Die Verwendbarkeit von Fallserien ist daher eingeschränkt.

Erkenntnisse zum Nutzen, zur Unwirksamkeit und zur Schädlichkeit der endovaskulären Implantationen eines Stentgrafts mit Klappenelement bei Trikuspidalklappeninsuffizienz ließen sich aus den übermittelten Daten nicht ableiten, da keine vergleichenden Daten vorlagen. Die ergänzende Sichtung der Ergebnisse der beiden Fallserien Cruz-Gonzales 2020 [21] und

Winkel 2020 [30] ließ ebenfalls nicht auf Schädlichkeit der endovaskulären Implantation eines Stentgrafts mit Klappenelement bei Trikuspidalklappeninsuffizienz schließen.

## **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**

Im Übermittlungsformular werden die Ergebnisse nur sehr allgemein mit Hinweis auf die vorgelegten Daten zusammengefasst und die Methode als „wertvolle Behandlungsoption für Patienten mit hohem Operationsrisiko, die sonst nur medikamentös behandelt werden könnten“, bezeichnet (Abschnitt IIIA.5.8).

### **2.6.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung**

Im Übermittlungsformular werden 2 Fallserien und 9 Fallberichte zur endovaskulären Implantation eines Stentgrafts mit Klappenelement genannt. Den Angaben im Übermittlungsformular in den Abschnitten II.4.1d und II.6a zufolge wurden seit der Zulassung der Methode in der EU am 15.03.2017 „bis zur Antragstellung“ insgesamt 31 Patientinnen und Patienten mit Trikuspidalklappeninsuffizienz entsprechend behandelt. Da die Anzahl der im Übermittlungsformular benannten bisher erfolgten Behandlungen die Gesamtzahl der in den Referenzen genannten Fälle unterschreitet, muss davon ausgegangen werden, dass sich die Patientenkollektive der Referenzen wenigstens teilweise überschneiden. Somit ist der genaue Anteil der Patientinnen und Patienten mit berichteten Ergebnissen unklar.

Wie bereits in Abschnitt 2.5.2 ausgeführt, können Daten aus Fallserien oder anderen nicht vergleichenden Studien zur Intervention nur dann den Nutzen einer 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 mindestens vergleichbaren Nutzen entspricht [2,31]. Grundsätzlich sind auch für die Bewertung von Unwirksamkeit oder Schädlichkeit vergleichende Daten erforderlich. Auf Basis von Fallserien kann nur in Einzelfällen die Schädlichkeit als belegt angesehen werden, beispielsweise aufgrund der beobachteten Häufigkeit und Schwere von Komplikationen, die sich eindeutig der Intervention zuordnen lassen.

Erkenntnisse zum Nutzen, zur Unwirksamkeit und zur Schädlichkeit der endovaskulären Implantationen eines Stentgrafts mit Klappenelement bei Trikuspidalklappeninsuffizienz ließen sich aus den übermittelten Daten nicht ableiten, da keine vergleichenden Daten vorlagen. Die ergänzende Sichtung der Ergebnisse der Fallserien ließ ebenfalls nicht auf Schädlichkeit der endovaskulären Implantation eines Stentgrafts mit Klappenelement bei Trikuspidalklappeninsuffizienz schließen.

Damit können in der vorliegenden Bewertung gemäß § 137h SGB V die eingereichten Fallserien weder den Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit der Methode erkennen lassen.

### **3 Bewertung gemäß § 137h SGB V**

Die vorliegenden Bewertungsunterlagen beziehen sich auf eine Bewertung nach § 137h SGB V für die Methode der endovaskulären Implantation eines Stentgrafts mit Klappenelement bei Patientinnen und Patienten mit Trikuspidalklappeninsuffizienz.

Zur Bewertung der endovaskulären Implantation eines Stentgrafts mit Klappenelement bei Patientinnen und Patienten mit Trikuspidalklappeninsuffizienz lagen ausschließlich 9 Fallberichte und 2 Fallserien vor.

Erkenntnisse zum Nutzen, zur Unwirksamkeit und zur Schädlichkeit der endovaskulären Implantation eines Stentgrafts mit Klappenelement bei Patientinnen und Patienten mit Trikuspidalklappeninsuffizienz ließen sich aus den übermittelten Daten nicht ableiten, da keine vergleichenden Daten vorlagen. Die ergänzende Sichtung der Ergebnisse der Fallserien ließ ebenfalls nicht auf Schädlichkeit der endovaskulären Implantation eines Stentgrafts mit Klappenelement bei Patientinnen und Patienten mit Trikuspidalklappeninsuffizienz schließen.

Insgesamt lässt sich in der vorliegenden Bewertung gemäß § 137h auf Basis der eingereichten Unterlagen weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit der endovaskulären Implantation eines Stentgrafts mit Klappenelement bei Patientinnen und Patienten mit Trikuspidalklappeninsuffizienz erkennen.



## **4 Eckpunkte einer Erprobungsstudie**

### **4.1 Im Übermittlungsformular enthaltener Vorschlag für eine mögliche Erprobungsstudie**

Die im Übermittlungsformular enthaltenen Angaben zu einer möglichen Erprobungsstudie sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

#### **Studientyp**

Für die Erprobungsstudie wird im Übermittlungsformular im Abschnitt IV. A.5 das Studiendesign einer „kontrollierten, prospektiven, unverblindeten, multizentrischen Studie“ vorgeschlagen. Eine Randomisierung für die Behandlung geeigneter Personen sei ethisch nicht vertretbar, da sie diese „von einer erfolgsversprechenden Behandlung“ ausschließen würde. Zudem würde die Dauer der Rekrutierungsphase verdoppelt werden, da „die Hälfte der für die Behandlung geeigneten Patienten [...] der Kontrollgruppe zugeteilt würden.“

#### **Zielpopulation**

Im Übermittlungsformular werden im Abschnitt IV. A.2 Personen „mit schwerer Trikuspidalklappeninsuffizienz [...], deren Allgemeinzustand (körperliche Leistungsfähigkeit, Zustand von Dekompensation) sich graduell verschlechtert und für die keine chirurgische Intervention wegen des hohen Operationsrisikos möglich ist.“ als Zielpopulation definiert. Die Patientinnen und Patienten „befinden sich im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung (NYHA III-IV).“ An dieser Stelle werden im Übermittlungsformular die entsprechenden sowie weitere Ein- und Ausschlusskriterien genannt.

#### **Intervention und Vergleichsintervention**

Im Übermittlungsformular in Abschnitt IV. A.1 wird die „endovaskuläre Implantation des Stentgrafts mit Klappenelement“ als Intervention der Erprobungsstudie genannt. Gemäß den Ausführungen in Abschnitt IV. A.3 wird die von der „Europäischen Fachgesellschaft empfohlene [chirurgische Revision der TI]“ nicht als angemessene Vergleichsintervention angesehen, da diese „mit einer hohen Rezidivrate (ca. 30 % nach einem Jahr) verbunden [ist] und wegen des hohen Operationsrisikos bei den einzuschließenden Patienten nicht angewandt [wird].“ Stattdessen wird im Übermittlungsformular als Vergleichsbehandlung die Behandlung gemäß der gegenwärtigen Regelversorgung in Form einer Pharmakotherapie „z. B. mit Diuretika, ACE-Hemmern und Beta-Blockern“ zur Symptomreduktion vorgeschlagen, wodurch „eine ursächliche Behandlung der strukturellen Herzerkrankung“ nicht erfolgt. Der Kontrollstudienarm umfasst dabei Patientinnen und Patienten, die aus anatomischen Gründen nicht für die Behandlung mittels der endovaskulären Implantation des Stentgrafts geeignet sind (Abschnitt IV. A.5).

#### **Studienziel und Endpunkte**

Die im Übermittlungsformular vorgeschlagene Studie soll die Frage überprüfen, inwieweit die endovaskuläre Implantation des Stentgrafts mit Klappenelement bei Patientinnen und Patienten

mit schwerer Trikuspidalklappeninsuffizienz und fortgeschrittenem Stadium der Herzinsuffizienz „einer optimalen medikamentösen Behandlung“ gemäß aktuellem Therapiestandard bezüglich Änderung der Lebensqualität überlegen ist (Abschnitt IV. A.1). Abweichend davon wird im Übermittlungsformular in Abschnitt IV. A.4 „die Kombination von HI-bedingter Mortalität und Veränderung der Lebensqualität gemessen am KCCQ-Score sechs Monate nach Implantation der Prothese“ als primärer Endpunkt der Studie benannt. Als sekundäre Endpunkte der Studie werden im Übermittlungsformular Lebensqualität, Herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung, Morbidität (Entwicklung NYHA-Status), Gesamtmortalität und Herzinsuffizienzbedingte Mortalität genannt (Abschnitt IV. A.4). Nacherhebungszeitpunkte sind 1, 6 und 12 Monate (Abschnitt IV. A.7).

### **Fallzahl- und Studienplanung**

Geplant ist gemäß den Angaben in Abschnitt IV. A.7 eine multizentrische Studie nach § 23b MPG mit 30 Patientinnen und Patienten pro Studienarm, im Übermittlungsformular werden aber keine Angaben zur Anzahl der geplanten Studienzentren sowie zur Herleitung der Fallzahl gemacht. Die Studiendauer beträgt laut Übermittlungsformular 24 Monate und umfasst einen 12-monatigen Einschlusszeitraum und eine 12-monatige Nachbeobachtungszeit (Abschnitt IV. A.7). Zu den Studienkosten können gemäß Übermittlungsformular „zum jetzigen Zeitpunkt keine validen Angaben gemacht werden“ (Abschnitt IV. A.8).

## **4.2 Kommentar und Konsequenz für eine Erprobungsstudie**

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Bewertung:

Die im Übermittlungsformular vorgeschlagene Erprobungsstudie ist nicht geeignet, um den Nutzen der angefragten Methode bewerten zu können.

Im Folgenden wird die im Übermittlungsformular vorgeschlagene Studie in ihren Eckpunkten kommentiert, gefolgt von einer zusammenfassenden Darstellung der Konsequenzen.

### **Studientyp**

Die vorgeschlagene Studie erreicht aufgrund ihres nicht randomisierten Designs nicht das ausreichend sichere Erkenntnisniveau, das als Ziel der Erprobung anzustreben ist [1]. Der Begründung im Übermittlungsformular, warum von Evidenzstufe I abgewichen wird, wird nicht gefolgt. Eine Randomisierung ist auch in dieser Indikation bzw. in dieser Zielpopulation möglich und durchführbar, wie es bereits publizierte RCTs zeigen [10].

Eine Verblindung des operierenden Fachpersonals ist aufgrund des Charakters der Intervention nicht möglich, eine Verblindung der Patientinnen und Patienten, der weiterbehandelnden Personen und der Endpunkterhebenden erscheint jedoch (je nach Endpunkt) möglich und ist anzustreben, um eine Beeinflussung der Endpunkte zu vermeiden.

**Zielpopulation**

Zu der im Überführungsformular aufgeführten Studienpopulation ist Folgendes zu kommentieren:

Vergleichbar zu den Ausführungen in Abschnitt 1.3 und ausweislich der Gebrauchsanweisung des Medizinprodukts [32] werden als Zielpopulation der Erprobungsstudie Personen gesehen, die an einer schweren symptomatischen Trikuspidalklappeninsuffizienz mit systolischem Rückfluss in die Hohl- und Lebervenen leiden. Zur Bestimmung des Schweregrads der Trikuspidalklappeninsuffizienz können echokardiografische Klassifikationen wie bspw. von Hahn 2019 [33] Verwendung finden.

Die Patientinnen und Patienten befinden sich trotz optimaler medikamentöser Behandlung im NYHA-Stadium III oder IV und kommen wegen eines erhöhten Operationsrisikos nicht für eine chirurgische Intervention infrage. Zur objektiven Erfassung des Risikos einer offenen OP sollte ein Verfahren wie der EuroSCORE II Verwendung finden [34]. Die detaillierten Ein- und Ausschlusskriterien sind im Rahmen der konkreten Studienplanung festzulegen.

Widersprochen wird den Ausführungen im Übermittlungsformular, Personen in den Kontrollstudienarm aufzunehmen, die aus anatomischen Gründen nicht für die Methode der endovaskulären Implantation des Stentgrafts mit Klappenelement infrage kommen. Die Studienarme wären nicht vergleichbar und somit die Erprobungsstudie nicht für einen Kausalitätsnachweis geeignet. Es ist somit zu gewährleisten, dass die Studienpopulation gleichermaßen geeignet für die Prüf- und Kontrollintervention ist, um die Strukturgleichheit der Gruppen sicherzustellen. Deren Eignung ist vor Studieneinschluss mittels geeigneter Verfahren wie einer Echokardiografie oder Computer-Tomografie sicherzustellen.

**Intervention und Vergleichsintervention**

Die im Übermittlungsformular gewählte Prüfintervention der endovaskulären Implantation des Stentgrafts mit Klappenelement ist nachvollziehbar. Diese sollte zusätzlich zu einer medikamentösen Therapie gemäß der gegenwärtigen Regelversorgung und den Leitlinien (bspw. mit ACE-Hemmern, AT 1-Blockern, Diuretika) erfolgen.

Grundsätzlich kann dem Vorschlag im Übermittlungsformular gefolgt werden, im Kontrollarm der Studie die medikamentöse Therapie gemäß der gegenwärtigen Regelversorgung fortzuführen. Jedoch sollte nach Rücksprache mit der Ethikkommission erwogen werden, im Kontrollarm eine Scheinbehandlung (z. B. bestehend aus einem Schnitt an der Femoralvene, jedoch keine Herzkatheterisierung und Implantation des endovaskulären Stentgrafts) durchzuführen. Dies ermöglicht eine adäquate Verblindung der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer. Zusätzlich zur Scheinbehandlung sollte in diesem Fall im Kontrollarm der Studie die medikamentöse Therapie gemäß der gegenwärtigen Regelversorgung fortgeführt werden.

## Studienziel und Endpunkte

Dem im Studienprotokoll genannten Studienziel der Überprüfung der Überlegenheit der endovaskulären Implantation des Stentgrafts mit Klappenelement im Vergleich zu einer optimalen medikamentösen Behandlung gemäß dem aktuellen Therapiestandard kann grundsätzlich gefolgt werden. Die Darstellung und Wahl des primären Endpunkts im Übermittlungsformular ist jedoch uneinheitlich und bedarf einer Konkretisierung:

In Abschnitt IV. A.1 des Übermittlungsformulars zur Studienhypothese wird die Überprüfung der Überlegenheit der Methode hinsichtlich Lebensqualität angeführt. Im Abschnitt IV. A.4 wird hingegen als primärer Endpunkt ein kombinierter Endpunkt aus Herzinsuffizienzbedingter Mortalität und gesundheitsbezogener Lebensqualität ohne weiterführende Erklärung zur Operationalisierung dieses Endpunkts benannt. Generell erscheint die Konzeption des vorgeschlagenen kombinierten Endpunkts fragwürdig, da Tod und Response hinsichtlich gesundheitsbezogener Lebensqualität sich in ihrer Konsequenz für die betroffene Person drastisch unterscheiden. Somit wäre die Summe aus beiden Ereignissen schwer interpretierbar. Daher erscheint es angemessener, Gesamtmortalität oder gesundheitsbezogene Lebensqualität als jeweils mögliche primäre Endpunkte eigenständig zu betrachten. Der patientenrelevante Vorteil der Methode kann sich aus Ergebnissen zu beiden Endpunkten ergeben. Im Rahmen der konkreten Studienplanung überprüft und wählt die unabhängige wissenschaftliche Institution (uWI) den geeigneten primären Endpunkt aus. Die in diesem Kapitel folgenden Überlegungen zu Studiendesign und Fallzahlplanung beruhen beispielhaft auf gesundheitsbezogener Lebensqualität als primärem Endpunkt, da angenommen wird, dass sich die Überlegenheit der Methode deutlicher in diesem Endpunkt und zu einem früheren Zeitpunkt zeigt als in dem Endpunkt Gesamtmortalität. Zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bieten sich etablierte Ratingskalen wie bspw. der Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) oder der Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) an.

Dem im Übermittlungsformular genannten Vorschlag zum Zeitpunkt der primären Analyse wird gefolgt: Für die Abschätzung des Nutzens der endovaskulären Implantation des Stentgrafts mit Klappenelement erscheinen 6 Monate als angebrachter Erhebungszeitpunkt für den primären Endpunkt, dieser wird auch häufig in klinischen Studien zu Trikuspidalklappeninsuffizienz verwendet (bspw. [35]). Um die Dauerhaftigkeit der Veränderungen abschätzen zu können (und um der Neuartigkeit der Methode Rechnung zu tragen) erscheint zudem eine Nachbeobachtung von min. 2 Jahren sinnvoll.

Die im Übermittlungsformular aufgeführten sekundären Endpunkte sind überwiegend sinnvoll.

Jedoch wird die Eignung des NYHA-Status aufgrund der unstandardisierten Erhebungsmethodik und der daraus folgenden nur geringen Interrater-Reliabilität [5] als fraglich angesehen. Herzinsuffizienzbedingte Symptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität lassen sich auch über andere patientenrelevante Endpunkte direkt erfassen.

Als sekundäre Endpunkte sollten insbesondere folgende berücksichtigt werden:

- 1) Gesamtmortalität
- 2) Kardiovaskuläre Mortalität
- 3) Symptome der Herzinsuffizienz (mittels eines krankheitsspezifischen, validierten Instruments zu erfassen)
- 4) Gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels eines krankheitsspezifischen, validierten Instruments zu erfassen)
- 5) Hospitalisierungen / Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen
- 6) Funktionsstatus
- 7) Unerwünschte und schwere unerwünschte Ereignisse (UEs / SUEs)

### **Fallzahl- und Studienplanung**

Da sich im Übermittlungsformular zur Anzahl der geplanten Studienzentren, zur Herleitung der Fallzahl sowie zu den Studienkosten keine Angaben finden, werden nachfolgend entsprechende Eckpunkte skizziert.

Das Studienziel der Erprobungsstudie ist es nachzuweisen, dass die endovaskuläre Implantation des Stentgrafts mit Klappenelement bei Patientinnen und Patienten mit schwerwiegender Trikuspidalklappeninsuffizienz zu höherer gesundheitsbezogener Lebensqualität als eine medikamentöse Regelversorgung führt.

Vorgeschlagen wird eine Responderanalyse der Patientinnen und Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Als kleine, aber hinreichend sicher spürbare Veränderung wird eine Steigerung der Lebensqualität mindestens in der Höhe von 15 % der Spannweite des zugrunde liegenden Instruments gesehen [2]. Ausweislich der Angaben in der Studie Dreger 2000 [20] und den dort beschriebenen Verbesserungen für medikamentös behandelte Personen (MD = -7,6, SD = 16,3) kann im Kontrollarm ein Responderanteil von ca. 32 % gemäß des angeführten Kriteriums angenommen werden (operationalisiert über eine Verbesserung von min. 15 Skalenpunkten des hier verwendeten Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire MLHFQ).

Für die folgende Fallzahlplanung wird eine Erhöhung des Responderanteils um min. 20 Prozentpunkte in der Interventionsgruppe gefordert, um die Überlegenheit der Methode der endovaskulären Implantation des Stentgrafts mit hinreichender Sicherheit zu zeigen. Dementsprechend ergibt sich bei Annahme dieser Effektstärke (d. h. 52 % Responderanteil in der Interventionsgruppe, 32 % Responderanteil in der Kontrollgruppe) und unter weiterer Annahme allgemeiner statistischer Größen (Signifikanzniveau 5 %; Power 80 %) als grobe Approximation eine Fallzahl in der Kategorie einer mittleren Studie (100 bis < 500). Die genaue Fallzahlplanung für die Erprobungsstudie muss im Rahmen der konkreten Studienplanung erfolgen.

Die Studie sollte multizentrisch durchgeführt werden. Inklusive Studienvorbereitung, Rekrutierung, Nachbeobachtung und Auswertung ist eine Studiendauer von 4-5 Jahren anzustreben. Die Studie ist unter Einhaltung der Regeln der Good clinical Practice (GCP) durchzuführen.

Für Studien mit dieser Fallzahl (hier ca. 200 Teilnehmerinnen und Teilnehmer) und mittlerem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 5500 €je Teilnehmerin oder Teilnehmer veranschlagen. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von ca. 1 100 000 €berechnen.

Die Zahlen zur Kostenschätzung haben orientierenden Charakter und sind nicht als Grundlage für vertragliche Kostenvereinbarungen geeignet.

## 5 Erfolgsaussichten einer Erprobung

Eine Erprobungsstudie, die geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode zu gewinnen, ist grundsätzlich möglich. Die Machbarkeit einer randomisierten kontrollierten Studie für Personen mit schwerer Trikuspidalklappeninsuffizienz und hohem Operationsrisiko wird bspw. durch die Studie TRICAVAL gezeigt [10].

Der Erfolg der Erprobungsstudie wird vor allem durch die Anzahl von geeigneten Patientinnen und Patienten wie auch von Studienzentren bestimmt.

Den Angaben des Übermittlungsformulars folgend erfahren jährlich ca. 3000 Patientinnen und Patienten eine operative Behandlung der Trikuspidalklappe (Abschnitt II.1.2). Diese Zahl kann zumindest näherungsweise als grobe Richtschnur für die Grundgesamtheit der Zielpopulation aufgefasst werden. Zwar umfasst diese Zahl auch Personen mit einer offen-chirurgischen Behandlung (und überschätzt somit die Zielpopulation), andererseits sind diejenigen Patientinnen und Patienten unberücksichtigt, die wegen eines hohen Operationsrisikos nicht chirurgisch behandelt wurden. Auf Basis dieser groben Schätzung ist es zumindest anzunehmen, dass aus dieser Grundgesamtheit eine genügend große Zahl von Patientinnen und Patienten mit dem entsprechenden Krankheitsbild für eine Erprobungsstudie rekrutiert werden kann.

Des Weiteren wird der Erfolg einer Erprobungsstudie maßgeblich von der Anzahl geeigneter Studienzentren bestimmt, welche die endovaskuläre Implantation des Stentgrafts mit Klappenelement anbieten. Zwar wird augenscheinlich die Methode im deutschen Versorgungskontext an mindestens 4 Krankenhäusern angeboten [30]. Für die Erfolgsaussichten einer Erprobung in Deutschland muss es jedoch als besonders kritisch angesehen werden, dass aktuell an zahlreichen kardiologischen Einrichtungen größere, randomisierte Studien zur selben Indikation durchgeführt werden (bspw. [36,37]). Insbesondere die 2021 beginnende und bis 2026 laufende RCT TRICI-HF [36] plant den Einschluss von 360 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern an 22 deutschen Studienzentren zum Vergleich mehrerer Transkatheterverfahren bei Trikuspidalklappeninsuffizienz, was die Rekrutierung indikationsgleicher Patientinnen und Patienten für die Erprobungsstudie als herausfordernd erscheinen lässt.

## 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-6-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf).
3. Antunes MJ, Rodriguez-Palomares J, Prendergast B et al. Management of tricuspid valve regurgitation: Position statement of the European Society of Cardiology Working Groups of Cardiovascular Surgery and Valvular Heart Disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017; 52(6): 1022-1030. <https://dx.doi.org/10.1093/ejcts/ezx279>.
4. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017; 38(36): 2739-2791. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx391>.
5. 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://dx.doi.org/10.1136/hrt.2006.089656>.
6. Taramasso M, Benfari G, van der Bijl P et al. Transcatheter Versus Medical Treatment of Patients With Symptomatic Severe Tricuspid Regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74(24): 2998-3008. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2019.09.028>.
7. Cai S, Bowers N, Dhoot A et al. Natural history of severe tricuspid regurgitation: Outcomes after transcatheter tricuspid valve intervention compared to medical therapy. *Int J Cardiol* 2020; 320: 49-54. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.07.018>.
8. Iniguez-Romo A, Baz JA, Calvo-Iglesias FE et al. Percutaneous Tricuspid Valve Replacement Using a Valved Bioprosthesis. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2019; 72(12): 1083-1084. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2019.03.004>.
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://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.11.003>.
10. Dreger H, Mattig I, Hewing B et al. Treatment of Severe TRICuspid Regurgitation in Patients with Advanced Heart Failure with CAval Vein Implantation of the Edwards Sapien XT VALve (TRICAVAl): a randomised controlled trial. *EuroIntervention* 2020; 15(17): 1506-1513. <https://dx.doi.org/10.4244/EIJ-D-19-00901>.
11. Charite University. Treatment of Severe Secondary TRICuspid Regurgitation in Patients With Advance Heart Failure With CAval Vein Implantation of the Edwards Sapien XT VALve (TRICAVAl) [online]. 2018 [Zugriff: 20.01.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02387697>.



12. O'Neill BP, Wheatley G, Bashir R et al. Study design and rationale of the heterotopic implantation of the Edwards-Sapien XT transcatheter valve in the inferior Vena cava for the treatment of severe tricuspid regurgitation (HOVER) trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2016; 88(2): 287-293. <https://dx.doi.org/10.1002/ccd.26530>.
13. Temple University. Heterotopic Implantation Of the Edwards-Sapien Transcatheter Aortic Valve in the Inferior Vena Cava for the Treatment of Severe Tricuspid Regurgitation (HOVER) [online]. 2020 [Zugriff: 20.01.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02339974>.
14. P+F Products + Features. TRICUS STUDY Euro - Safety and Efficacy of the TricValve Device [online]. 2020 [Zugriff: 20.01.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04141137>.
15. P+F Products + Features. TRICUS STUDY - Safety and Efficacy of the TricValve Device [online]. 2020 [Zugriff: 20.01.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03723239>.
16. Novineon CRO. TRICENTO; Transcatheter Tricuspid Valved Stent Graft Implantation System; Clinical Evaluation Report [unveröffentlicht]. 2020.
17. DHZ Berlin. Tricento TTVI System; Implantation Record [unveröffentlicht]. 2018.
18. DHZ Berlin. Tricento TTVI System; Implantation Record [unveröffentlicht]. 2020.
19. Karam N, Braun D, Mehr M et al. Impact of Transcatheter Tricuspid Valve Repair for Severe Tricuspid Regurgitation on Kidney and Liver Function. *JACC Cardiovasc Interv* 2019; 12(15): 1413-1420. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2019.04.018>.
20. Lauten A, Figulla HR, Unbehaun A et al. Interventional Treatment of Severe Tricuspid Regurgitation: Early Clinical Experience in a Multicenter, Observational, First-in-Man Study. *Circ Cardiovasc Interv* 2018; 11(2): e006061. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.006061>.
21. Cruz-Gonzalez I, Gonzalez-Ferreiro R, Amat-Santos IJ et al. TRICENTO transcatheter heart valve for severe tricuspid regurgitation. Initial experience and mid-term follow-up. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2020. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2020.09.016>.
22. Holzamer A. First clinical experiences with the novel Tricento valved stent graft system to treat tricuspid insufficiency [unveröffentlicht]. 2019.
23. Holzamer A. Transcatheter tricuspid valve replacement with bicaval stent technology [unveröffentlicht]. 2019.
24. Janas A, Konarski Ł, Kolarczyk-Haczyk A et al. Innovations in invasive cardiology, August 2018. *Kardiologia Inwazyjna* 2018; 13(4): 28-31.
25. Montorfano M, Beneduce A, Ancona MB et al. Tricento Transcatheter Heart Valve for Severe Tricuspid Regurgitation: Procedural Planning and Technical Aspects. *JACC Cardiovasc Interv* 2019; 12(21): e189-e191. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2019.07.010>.

26. Schütz T. TriCento Trikuspid Valve - Case report [unveröffentlicht]. 2019.
27. Toggweiler S, De Boeck B, Brinkert M et al. First-in-man implantation of the Tricento transcatheter heart valve for the treatment of severe tricuspid regurgitation. *EuroIntervention* 2018; 14(7): 758-761. <https://dx.doi.org/10.4244/EIJ-D-18-00440>.
28. Werner P, Russo M, Scherzer S et al. Transcatheter intra-atrial implantation of the Tricento valve for severe tricuspid regurgitation - Advanced intraprocedural imaging in a challenging structural case [unveröffentlicht]. 2019.
29. Winkel M, Gräni C, Wustmann K et al. Bicaval stenting for patients with severe functional tricuspid regurgitation [unveröffentlicht]. 2019.
30. Winkel M. Preliminary clinical experience with the TRICENTO bicaval valved stent for the treatment of severe TR: results from a multicentre registry [unveröffentlicht]. 2020.
31. Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M et al. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007; 334(7589): 349-351. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.39070.527986.68>.
32. New Valve Technology. Instruction for Use: Tricento Transcatheter Tricuspid Valved Stent Graft Implantation System [unveröffentlicht]. 2019.
33. Hahn RT, Thomas JD, Khalique OK et al. Imaging Assessment of Tricuspid Regurgitation Severity. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019; 12(3): 469-490. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.07.033>.
34. Nashef SAM, Roques F, Sharples LD et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 41(4): 734-745. <https://dx.doi.org/10.1093/ejcts/ezs043>.
35. Orban M, Besler C, Braun D et al. Six-month outcome after transcatheter edge-to-edge repair of severe tricuspid regurgitation in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2018; 20(6): 1055-1062. <https://dx.doi.org/10.1002/ejhf.1147>.
36. Klinikum der Universität München. TRICuspid Intervention in Heart Failure Trial (TRICI-HF) [online]. 2020 [Zugriff: 20.01.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04634266>.
37. Abbott Medical Devices. TRILUMINATE Pivotal Trial [online]. 2021 [Zugriff: 20.01.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03904147>.

## 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“ mit Stand 03/2020 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“ mit Stand 03/2020. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. 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
Tebbe, Ulrich	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) 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 eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?