

Endovaskuläre Implantation eines Transkatheter-Trikuspidalklappenersatzes bei Trikuspidalklappeninsuffizienz

Addendum zum Projekt H23-03

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'ADDENDUM' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across several of these blocks.

ADDENDUM

Projekt: H24-03

Version: 1.0

Stand: 11.09.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1850

DOI: 10.60584/H24-03

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Endovaskuläre Implantation eines Transkatheter-Trikuspidalklappenersatzes bei
Trikuspidalklappeninsuffizienz – Addendum zum Projekt H23-03

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

31.07.2024

Interne Projektnummer

H24-03

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/H24-03>

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; Addendum zum Projekt H23-03 [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/H24-03>.

Schlagwörter

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

Keywords

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Gunnar Plinke
- Konstanze Angelescu
- Ulrich Grouven
- Thomas Jakubeit

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Datensituation im Bericht H23-03 (Bewertung gemäß § 137h SGB V)	2
2.2 Charakterisierung und Bewertung der zusätzlich für die Bewertung verfügbaren Unterlagen.....	2
2.3 Relevante Ergebnisse.....	4
2.3.1 Studie TRISCEND.....	4
2.3.2 Studie TRISCEND II.....	6
2.4 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	8
3 Fazit	10
4 Eckpunkte einer Erprobungsstudie.....	11
4.1 Im Übermittlungsformular enthaltener Vorschlag für eine mögliche Erprobungsstudie	11
4.2 Kommentar und Konsequenz für eine Erprobungsstudie	14
5 Erfolgsaussichten einer Erprobung.....	19
6 Literatur	20

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse zu Mortalität und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen der Studie TRISCEND (Zeitraum bis zu 2 Jahre nach Implantation)	5

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
6MWT	6-Minuten-Gehtest
aK	anfragendes Krankenhaus
CEC	Clinical Events Committee
EQ-5D-5L VAS	European-Quality-of-Life-Questionnaire-5-Dimensions-5-Level visuelle Analogskala
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
MAE	Major Adverse Event
MCS	Mental Component Summary (psychischer Summenscore)
MID	Minimal important Difference
MVARC	Mitral Valve Academic Research Consortium
NYHA	New York Heart Association
OMT	optimierte medikamentöse Therapie
PCS	Physical Component Summary (körperlicher Summenscore)
RVAD	rechtsventrikuläres Unterstützungssystem
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SF-36	Short Form-36 Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SSED	Summary of Safety and Effectiveness Data
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 31.07.2024 mit einer ergänzenden Bewertung zum Projekt H23-03 (Endovaskuläre Implantation eines Transkatheter-Trikuspidalklappenersatzes bei Trikuspidalklappeninsuffizienz) [1] beauftragt. Der Auftrag umfasst insbesondere die Bewertung der Schädlichkeit der gegenständlichen Methode unter Berücksichtigung sämtlicher eingereicherter Studiendaten einschließlich des nun vollständig für die Bewertung vorliegenden Studienberichts der Studie TRISCEND inklusive Appendizes. Außerdem wurden die Aussagen der Bewertung gemäß § 137h SGB V zu Nutzen und Unwirksamkeit der Methode überprüft.

2 Bewertung

2.1 Datensituation im Bericht H23-03 (Bewertung gemäß § 137h SGB V)

Im Bericht H23-03 (Bewertung gemäß § 137h SGB V) wurde geschlussfolgert, dass sich aus den übermittelten Daten keine Erkenntnisse zum Nutzen und zur Unwirksamkeit für die endovaskuläre Implantation eines Transkatheter-Trikuspidalklappenersatzes bei Patientinnen und Patienten mit Trikuspidalklappeninsuffizienz ableiten ließen, da keine vergleichenden Daten vorlagen.

Bei der ergänzenden Sichtung der Fallserien auf Schädlichkeit zeigten sich in den Unterlagen zur 1-armigen Studie TRISCEND – die Studie mit der bisher größten Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten (N = 56) und soweit erkennbar, die einzige vorgelegte Studie mit systematischer Erfassung von unerwünschten Ereignissen (UE) – relevante Diskrepanzen zwischen den Ergebnissen in der Publikation der Interimsanalyse [2] einerseits und dem zu diesem Zeitpunkt als hochvertraulich gekennzeichneten Auszug aus dem Studienbericht andererseits [3]. Die verwendbaren, nicht als hochvertraulich gekennzeichneten Unterlagen zur Studie TRISCEND stellten wegen der oben genannten Diskrepanzen keine ausreichend verlässliche Quelle für die Bewertung der Schädlichkeit dar. Eine adäquate Bewertung der Schädlichkeit war auf dieser Datengrundlage nicht möglich. Aus diesem Grund entfiel die Befassung mit Eckpunkten einer Erprobungsstudie.

Die für die Bewertung der Schädlichkeit erforderlichen Dokumente zur Studie TRISCEND wurden dem IQWiG im Zuge der Beauftragung dieses Addendums durch den G-BA als nicht hochvertrauliche Dokumente übermittelt. Darüber hinaus wurden dem IQWiG weitere Dokumente zur Bewertung vorgelegt.

2.2 Charakterisierung und Bewertung der zusätzlich für die Bewertung verfügbaren Unterlagen

Die zur Verfügung gestellten Unterlagen umfassen insgesamt 5 Dokumente. Diese werden im Folgenden beschrieben:

- Es liegt der Auszug des Studienberichts der Studie TRISCEND vor (ohne Versionsdatum, Datenschnitt 20.10.2020, bezogen auf das Datum der Implantation) [3], der im Rahmen der initialen Bewertung der Methode gemäß § 137h SGB V vom anfragenden Krankenhaus (aK) als hochvertrauliches Dokument eingereicht worden war. Die Hochvertraulichkeit dieses Dokuments wurde zwischenzeitlich aufgehoben. In diesem Dokument finden sich im Wesentlichen Angaben zu sämtlichen (S)UEs für 56 ausgewertete Personen zum Zeitpunkt bis 30 Tage nach Implantation.
- Im Studienbericht (Version 16.03.2023, Datenschnitt 27.10.2022, bezogen auf das Datum der Implantation) [4] und den dazugehörigen Appendizes [5-10] zur Studie

TRISCEND werden unter anderem relevante und umfangreiche Ergebnisse zu (S)UEs und zur Mortalität für einen Zeitraum von bis zu 2 Jahren nach Implantation für eine Teilpopulation von 192 Personen berichtet. Diese Ergebnisse werden für die ergänzende Sichtung auf Schädlichkeit der Methode herangezogen.

- Die Publikation Kodali 2022 [2] berichtet die 30-Tages-Ergebnisse einer Teilpopulation (N = 56) der Studie TRISCEND. Diese Publikation wurde bereits für die vorherige Bewertung H23-03 übermittelt und ist dort in Abschnitt 2.3.2 beschrieben [1]. Die darin beschriebene Teilpopulation stimmt mit der Teilpopulation des oben genannten Auszugs des Studienberichts überein und es wurde offenbar derselbe Datenschnitt gewählt.
- Die Publikation Kodali 2023 [11] berichtet die 1-Jahres-Ergebnisse einer Teilpopulation (N = 176) der Studie TRISCEND. Eine patientenbasierte Auswertung der SUEs wird nicht präsentiert. Es wird lediglich die Rate der Major Adverse Events berichtet (MAE), ein kombinierter Endpunkt aus bestimmten unerwünschten Ereignissen. Es finden sich keine relevanten Informationen darin, die über den oben genannten Studienbericht hinausgehen.
- Das Dokument „Summary of Safety and Effectiveness Data (SSED)“ [12] der Food and Drug Administration (FDA) enthält neben technischen Aspekten präklinische und klinische Studienergebnisse. Unter anderem findet sich eine Zwischenauswertung einer Teilpopulation einer anderen Studie, nämlich der derzeit laufenden RCT TRISCEND II, u. a. zur Gesamtmortalität für einen Zeitraum bis zu 18 Monate nach Implantation. Diese RCT wurde bereits in der vorherigen Bewertung H23-03 in Abschnitt 2.3.2 beschrieben, für die initiale Bewertung waren jedoch noch keine Ergebnisse vorgelegt worden. Die nun zusätzlich eingereichten Daten dieser RCT wurden dahin gehend geprüft, ob sie zusätzliche Erkenntnisse zu Nutzen, Schädlichkeit und Unwirksamkeit der Methode liefern.

In einer ebenfalls eingereichten überarbeiteten Version des Übermittlungsformulars [13] (Stand: 16.07.2024) wird in Abschnitt IIIA.3 im Zusammenhang mit Vorkommnissen bzw. unerwünschten Ereignissen darauf hingewiesen, dass sowohl der Studienbericht als auch der SSED nicht mehr bzw. nicht als hochvertraulich eingestuft werden. Weitere inhaltliche Änderungen im Übermittlungsformular sind nicht erfolgt. Sämtliche Angaben im vorliegenden Addendum beziehen sich auf die aktuelle Version des Übermittlungsformulars.

Mit der SSED liegen nun erstmals Daten zur Methode aus einer RCT und damit der höchsten Evidenzstufe vor. Diese Ergebnisse werden dahin gehend geprüft, inwieweit sie Erkenntnisse zum Nutzen, zur Unwirksamkeit oder zur Schädlichkeit der Methode liefern. Ergänzend werden die zusätzlich vorgelegten Daten zur Fallserie TRISCEND auf Schädlichkeit gesichtet. Dafür werden primär der vollständige Studienbericht und die dazugehörigen Appendizes (Version 16.03.2023, Datenschnitt 27.10.2022) verwendet, da in diesen Dokumenten

Ergebnisse mit dem längsten Nachbeobachtungszeitraum (bis zu 2 Jahren nach Implantation) berichtet werden. Darüber hinaus ist eine wesentlich umfangreichere und detailliertere Darstellung von Daten zu SUEs und zur Mortalität als in den bisherigen Dokumenten verfügbar.

2.3 Relevante Ergebnisse

2.3.1 Studie TRISCEND

Abgleich zwischen Auszug des Studienberichts und Publikation

Die im Bericht H23-03 benannte Diskrepanz, die bei der Bewertung der Schädlichkeit aufgefallen war, bezog sich konkret auf eine abweichend berichtete Anzahl aufgetretener Todesfälle zwischen der Publikation Kodali 2022 und dem zu diesem Zeitpunkt noch als hochvertraulich gekennzeichneten Auszug des Studienberichts (Datenschnitt 20.10.2020). Sowohl die Publikation Kodali 2022 als auch der Auszug des Studienberichts berichten 2 Todesfälle unter den bis dahin insgesamt ausgewerteten 56 Patientinnen und Patienten innerhalb eines Zeitraums von 30 Tagen nach Implantation. Im Auszug des Studienberichts werden jedoch 2 weitere Personen in narrativer Form beschrieben, die ebenfalls innerhalb von 30 Tagen nach Implantation verstorben sind und laut Studienbericht zu diesem Zeitpunkt noch nicht durch das Clinical Events Committee (CEC) adjudiziert waren. In der Publikation Kodali 2022 werden diese 2 zusätzlichen Todesfälle nicht erwähnt. Anhand der Patienten-IDs im Studienberichtsauszug ist erkennbar, dass diese 2 Personen nicht Teil der ausgewerteten Kohorte (N = 56) waren. Dies ist mit dem gewählten Datenschnitt zu erklären, der so liegt, dass diese beiden Personen nicht in die Auswertung eingehen, da die Implantation am Tag des Datenschnitts bzw. 7 Tage später erfolgte. Aus den Unterlagen ist nicht zu entnehmen, wie der Zeitpunkt des Datenschnitts bestimmt wurde. Auch im Studienprotokoll [14] werden keine Zwischenauswertungen beschrieben.

Darüber hinaus beinhaltete der Auszug des Studienberichts im Vergleich zur Publikation Kodali 2022 wesentlich detailliertere Angaben zu UEs. Von Relevanz war insbesondere eine patientenbasierte Auflistung aller aufgetretenen UEs, einschließlich einer Klassifikation des möglichen kausalen Bezugs des Ereignisses zum Medizinprodukt und zur Prozedur sowie einer Einteilung in schwerwiegende und nicht schwerwiegende SUEs. Auch wenn diesbezüglich keine Diskrepanzen zur Publikation Kodali 2022 festgestellt wurden, in der nur die Rate der MAEs berichtet wurde, ergab sich aus diesen Angaben ein deutlich umfassenderes Bild zu möglichen Risiken der Methode (siehe auch folgender Abschnitt zu den Ergebnissen aus der aktuellen Version des Studienberichts). Die Diskrepanz hinsichtlich der berichteten Todesfälle und die detaillierten Angaben zu UEs konnten zum Zeitpunkt der Berichterstellung H23-03 jedoch aufgrund der Hochvertraulichkeit des Auszugs des Studienberichts nicht dargelegt werden. Mit Vorliegen des vollständigen, aktuellen und nicht hochvertraulichen Studienberichts ist nun die Bewertung der Schädlichkeit möglich.

Ergebnisse aus der aktuellen Version des Studienberichts

Der vorgelegte vollständige Studienbericht bildet den Datenschnitt zum 27.10.2022 ab. Zu diesem Zeitpunkt war eine Teilpopulation von insgesamt 192 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, von denen 186 eine Implantation eines Transkatheter-Trikuspidalklappenersatzes unter Verwendung des bewertungsgegenständlichen Medizinprodukts erhalten haben. 176 Personen haben das Follow-up nach 30 Tagen abgeschlossen; 142 Personen nach 6 Monaten, 118 Personen nach 1 Jahr und 31 Personen nach 2 Jahren. Bei einem Teil der Studienzentren war die Rekrutierung zu diesem Zeitpunkt noch nicht abgeschlossen. Laut Studienbericht sollen bis zu 200 Patientinnen und Patienten rekrutiert werden.

In Tabelle 1 sind die wesentlichen Ergebnisse zu Mortalität und SUEs für den Zeitraum bis zu 2 Jahre nach Implantation aus dem Studienbericht dargestellt, die für die Prüfung der Schädlichkeit maßgeblich sind.

Tabelle 1: Ergebnisse zu Mortalität und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen der Studie TRISCEND (Zeitraum bis zu 2 Jahre nach Implantation)

	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		
	N	n	%
Mortalität			
gesamt	192	25 ^a	13,0
prozedur- / gerätebezogen ^b	192	9 ^c	4,7 ^c
davon sicher prozedur- / gerätebezogen	192	6 ^c	3,1 ^c
nicht prozedur- / gerätebezogen ^b	192	15 ^c	7,8 ^c
SUE			
gesamt	192	130	67,7
ausschließlich prozedur- / gerätebezogen ^b	192	49 ^c	25,5 ^c
davon sicher prozedur- / gerätebezogen	192	29 ^c	15,1 ^c
ausschließlich nicht prozedur- / gerätebezogen ^b	192	53 ^c	27,6 ^c
sowohl prozedur- / gerätebezogen <i>als auch</i> nicht prozedur- / gerätebezogen ^b	192	28 ^c	14,6 ^c
davon sicher prozedur- / gerätebezogen	192	20 ^c	10,4 ^c
a. Umfasst 1 Todesfall, der zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 27.10.2022 noch nicht durch das CEC adjudiziert wurde, und 2 Todesfälle, die mehr als 2 Jahre nach der Implantation aufgetreten sind. b. Prozedur- und / oder gerätebezogene Ereignisse, die als möglicherweise („possibly“), wahrscheinlich („probably“) oder sicher („related“) prozedur- und / oder gerätebezogen klassifiziert wurden. c. selbst berechnet CEC: Clinical Events Committee; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis			

Von den 24 durch das CEC adjudizierten Todesfällen wurden 18 als kardiovaskulär eingestuft (75,0 %). Die häufigste Todesursache war Herzinsuffizienz mit biventrikulärer Dysfunktion bei insgesamt 7 Personen.

Ein Großteil der Patientinnen und Patienten (130 von 192, 67,7 %) erlitt mindestens ein SUE. Insgesamt waren 77 von 192 (40,1 %) eingeschlossenen Patientinnen und Patienten von mindestens 1 prozedur- und / oder gerätebezogenen SUE betroffen (klassifiziert als möglicherweise [„possibly“], wahrscheinlich [„probably“] oder sicher [„related“] prozedur- oder gerätebezogen), davon 49 (25,5 %) mit einem sicher geräte- und / oder prozedurbezogenen SUE. Herzinsuffizienz war das am häufigsten aufgetretene SUE und betraf insgesamt 36 der 192 (18,8 %) eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Unter den prozedur- und gerätebezogenen SUEs waren jeweils Herzrhythmusstörungen am häufigsten. Diese betrafen insgesamt 24 (Personen mit prozedurbezogenen SUEs) bzw. 17 (Personen mit gerätebezogenen SUEs) der 192 eingeschlossenen Personen (12,5 % bzw. 8,9 %). Bei insgesamt 5 Personen kam es zu einer Dislokation der Trikuspidalklappe („device dislocation“), zumeist kurz nach dem Eingriff. Bei einer Person löste sich die eingesetzte Trikuspidalklappe komplett („device dislodgement“).

Nach dem Datenschnitt des Studienberichts traten weitere 6 Todesfälle im Zeitraum 27.10.2022 bis 15.03.2023 („clinical study report date“) auf. Damit ergibt sich zum Zeitpunkt 15.03.2023 eine Gesamtmortalität von 16,1 % (31 von 192 eingeschlossenen Personen).

2.3.2 Studie TRISCEND II

Die Studie TRISCEND II war bereits in der Bewertung H23-03 als Studie, zu der noch keine Ergebnisse vorliegen, beschrieben worden (H23-03, Abschnitt 2.3.2). Im Folgenden werden die wesentlichen Ergebnisse der in der SSED dargestellten Zwischenauswertungen zur Studie TRISCEND II (NCT04482062) beschrieben, die für die Prüfung des Nutzens, der Unwirksamkeit und der Schädlichkeit relevant sind. Da diese Studie vom aK als Erprobungsstudie vorgeschlagen wurde, erfolgt darüber hinaus eine detaillierte Charakterisierung und Kommentierung dieser Studie in Kapitel 4.

In der SSED findet sich eine Zwischenauswertung der Ergebnisse zu den einzelnen Komponenten des kombinierten primären Endpunkts der Studie TRISCEND II. Dieser wird nach 12 Monaten erhoben und setzt sich aus 7 Komponenten zusammen:

- 1) Gesamtmortalität,
- 2) Implantation eines rechtsventrikulären Unterstützungssystems (RVAD) bzw. Herztransplantation,
- 3) Trikuspidalklappenoperation oder perkutane Trikuspidalintervention,
- 4) annualisierte Häufigkeit von Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen,

- 5) Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (gemäß Gesamtscore des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire [KCCQ]),
- 6) Verbesserung der Funktionsklasse gemäß New York Heart Association (NYHA) und
- 7) Verbesserung des 6-Minuten Gehtests (6MWT).

Für 2 der 7 Komponenten gibt es Einschränkungen (Verbesserung der Funktionsklasse gemäß NYHA und Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß Gesamtscore des KCCQ). Diese Komponenten können für die Bewertung des Nutzens nicht herangezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Laut den Angaben in der SSED wurden bereits 259 Personen in die Interventionsgruppe und 133 Person in die Kontrollgruppe der Studie TRISCEND II randomisiert. 220 (84,9 %) Personen der Interventionsgruppe und 98 (73,7 %) Personen der Kontrollgruppe haben bis zum 15.12.2023 das 1-Jahres-Follow-up abgeschlossen.

In der SSED werden die verfügbaren Ergebnisse der Endpunkte der Zwischenauswertung lediglich deskriptiv dargestellt, ohne Angabe von Effektmaßen.

Für die Endpunkte Gesamtmortalität, Trikuspidalklappenoperation oder perkutane Trikuspidalintervention (Zeitraum bis zu 18 Monate nach Implantation) sowie Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (Zeitraum bis zu 1 Jahr nach Implantation) zeigten sich numerisch bessere Ergebnisse des Transkatheter-Trikuspidalklappenersatzes im Vergleich mit optimierter medikamentöser Therapie (OMT). Eine Implantation eines RVADs bzw. eine Herztransplantation wurde in keiner der beiden Gruppen durchgeführt.

Für den Endpunkt körperliche Leistungsfähigkeit lagen Ergebnisse zum 6MWT (Responsekriterium: Verbesserung der Gehstrecke um mindestens 30 Meter) für einen Zeitraum nach 1 Jahr nach Implantation vor. Dabei zeigte sich ebenfalls ein numerischer Vorteil für die Intervention.

Darüber hinaus wurden Ergebnisse einer weiteren Zwischenauswertung von 150 randomisierten Patientinnen und Patienten für einen Zeitraum von 6 Monaten nach Implantation in der SSED berichtet. Die Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels Physical Component Summary (PCS) und Mental Component Summary (MCS) des Short Form-36 Health Survey (SF-36), European-Quality-of-Life-Questionnaire-5-Dimensions-5-Level visuelle Analogskala (EQ-5D-5L VAS) sowie KCCQ zeigten ebenfalls numerisch in Richtung eines Vorteils der Intervention.

Zusätzlich findet sich eine Darstellung der MAEs nach 30 Tagen (siehe Details in Abschnitt 4.1), jedoch ausschließlich für die Interventionsgruppe. Statt eines Gruppenvergleichs wurden diese mit einem Leistungsziel verglichen. Dies wird als nicht ausreichend betrachtet, den

möglichen Schaden der Intervention angemessen beurteilen zu können. Ergebnisse zu SUEs wurden zudem lediglich als ereignisbasierte Auswertung zu geräte- oder prozedurbezogenen SUEs zum Zeitpunkt bis 6 Monate nach Implantation berichtet. Eine vollständige patientenbasierte Auswertung, insbesondere auch zur Gesamtrate der SUEs im Gruppenvergleich, findet sich dagegen nicht.

Ohne Angaben zur Häufigkeit von SUEs in beiden Gruppen sind diese Ergebnisse nicht ausreichend für eine abschließende Aussage zur Abwägung von Nutzen und Schädlichkeit. Zudem handelt es sich lediglich um Zwischenauswertungen. So liegen insbesondere für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erst Daten in deskriptiver Form von 150 der geplanten 400 Patientinnen und Patienten vor.

2.4 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Bei den in den Studien TRISCEND und TRISCEND II untersuchten Patientinnen und Patienten handelt es sich um solche 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.

Für die Bewertung der Schädlichkeit einer Methode sind grundsätzlich vergleichende Daten erforderlich. 1-armige Studien wie die Studie TRISCEND sind wegen des fehlenden Vergleichs in der Regel nicht ausreichend aussagekräftig, um eine Schädlichkeit zu belegen, und ihre Verwendbarkeit ist daher eingeschränkt. Im Einzelfall können die Ergebnisse solcher Studien aber auf eine Schädlichkeit hindeuten, beispielsweise aufgrund der beobachteten Häufigkeit und Schwere von auftretenden Komplikationen, die sich eindeutig der Intervention zuordnen lassen.

Zwar ist in der Studie TRISCEND sowohl die Gesamtrate von Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 SUE (67,7 %) als auch die Rate der Patientinnen und Patienten, die von mindestens 1 prozedur- und /oder gerätebezogenen SUE betroffen waren (40,1 %), hoch, jedoch scheint sich dies nicht in einer dadurch erhöhten Gesamtmortalität (13 %) abzubilden. Bei der Interpretation ist zu berücksichtigen, dass es sich um ein schwer krankes Patientenkollektiv handelt und daher eine hohe Morbidität und Mortalität erwartbar ist. Die in kursorisch gesichteter Literatur berichtete Mortalität einer Population mit isolierter hochgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz über einen Zeitraum von etwa 2 Jahren liegt bei etwa 20 % [15,16]. Auch die verfügbaren Ergebnisse aus den Zwischenauswertungen der Studie TRISCEND II stehen diesen Beobachtungen nicht entgegen.

Die in Abschnitt 2.3.1 dargestellten Ergebnisse zu Mortalität und SUEs der Studie TRISCEND lassen in der Gesamtschau mit den im Rahmen im Bericht H23-03 bewerteten Unterlagen nicht auf eine Schädlichkeit der Methode schließen.

Die vorgelegten Ergebnisse zur RCT TRISCEND II aus der SSED lieferten zwar zusätzliche Erkenntnisse zur Bewertung gemäß § 137h SGB V. Wegen der bislang fehlenden Angaben zur Häufigkeit von SUEs in beiden Gruppen sind diese Ergebnisse jedoch nicht ausreichend für eine abschließende Aussage zur Abwägung von Nutzen und Schädlichkeit. Zudem handelt es sich lediglich um Zwischenauswertungen, und insbesondere für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen bislang nur Daten von 150 der insgesamt 400 einzuschließenden Patientinnen und Patienten in deskriptiver Form vor.

Insgesamt lässt sich auf Basis der eingereichten Unterlagen daher weder Nutzen noch Schädlichkeit oder Unwirksamkeit der Methode erkennen.

3 Fazit

In der Gesamtschau aller für die §-137h-Bewertung der endovaskulären Implantation eines Transkatheter-Trikuspidalklappenersatzes bei Patientinnen und Patienten mit Trikuspidalklappeninsuffizienz vorgelegten Unterlagen lässt sich weiterhin weder Nutzen noch Unwirksamkeit erkennen. Insbesondere anhand des vollständigen Studienberichts der Studie TRISCEND ist nun die Bewertung der Schädlichkeit möglich, und eine Schädlichkeit lässt sich nicht erkennen.

4 Eckpunkte einer Erprobungsstudie

Da in der Gesamtschau der für die Methode vorgelegten Unterlagen weder Nutzen noch Unwirksamkeit oder Schädlichkeit erkennbar ist, wird im Folgenden die vom aK vorgeschlagene Erprobungsstudie dargestellt und kommentiert.

4.1 Im Übermittlungsformular enthaltener Vorschlag für eine mögliche Erprobungsstudie

Das Übermittlungsformular [13] enthält in den dafür vorgesehenen Abschnitten Angaben zur laufenden Studie TRISCEND II, die das aK als Erprobungsstudie vorschlägt. Des Weiteren wurde der Prüfplan [17] und der SSED [12] eingereicht.

Die im Übermittlungsformular, im Prüfplan und in der SSED enthaltenen Angaben zur laufenden Studie TRISCEND II sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Studienziel

Im Übermittlungsformular (Abschnitt IVA.1, S. 140) wird als Studienziel die Untersuchung der Frage genannt, ob die minimalinvasive, perkutane Implantation eines Transkatheter-Trikuspidalklappenersatzes zusammen mit OMT (Interventionsgruppe) der Therapie mit OMT allein (Kontrollgruppe) in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit mindestens schwerer Trikuspidalklappeninsuffizienz bezüglich des Auftretens der Hierarchie des kombinierten Endpunkts (siehe nachfolgenden Abschnitt „Studientyp und Endpunkte“) im 1-Jahres-Follow-up überlegen sei.

Studienpopulation

Laut Prüfplan (Kapitel 6.1) umfasst die Studienpopulation erwachsene Patientinnen und Patienten mit schwerer Trikuspidalklappeninsuffizienz, die von ihrem lokalen Herzteam als Kandidatinnen und Kandidaten für eine endovaskuläre Implantation eines Transkatheter-Trikuspidalklappenersatzes eingestuft werden.

Im Übermittlungsformular (Abschnitt IVA.2, S. 142ff) wird die Studienpopulation über die Ein- und Ausschlusskriterien beschrieben. Im Wesentlichen werden erwachsene Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die trotz OMT klinische Zeichen einer Trikuspidalklappeninsuffizienz, Symptome durch Trikuspidalklappeninsuffizienz oder eine Herzinsuffizienz-Hospitalisierung wegen Trikuspidalklappeninsuffizienz in der Vorgeschichte haben. Patientinnen und Patienten müssen zum Zeitpunkt der Beurteilung der Trikuspidalklappeninsuffizienz eine OMT erhalten, die stabil dosierte orale Diuretika beinhaltet, außer es liegt eine bekannte dokumentierte Unverträglichkeit vor. Die Trikuspidalklappeninsuffizienz wird anhand eines transthorakalen Echokardiogramms als mindestens schwer klassifiziert. Zudem sind die Patientinnen und Patienten gemäß der Beurteilung des lokalen Herzteams für den endovaskulären Klappenersatz geeignet.

Im Übermittlungsformular werden 37 Ausschlusskriterien aufgezählt. 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 (6MWT) sowie Begleiterkrankung(en), die nach prüfärztlicher Einschätzung die Lebenserwartung auf bis zu 12 Monate begrenzen.

Intervention und Vergleichsintervention

Im Übermittlungsformular (Abschnitt IVA.3, S. 144f.) ist das bewertungsgegenständliche Trikuspidalklappenersatzsystem mit OMT als Prüfindervention und die alleinige OMT als Komparator benannt.

Studientyp und Endpunkte

Das aK beschreibt im Übermittlungsformular (Abschnitte IVA.5, S. 153ff und IVA.7, S. 157f.) die Studie TRISCEND II als prospektive, globale, multizentrische, randomisierte, kontrollierte klinische Pivotalstudie mit einer Studiendauer von 8 Jahren. Es sollen an bis zu 90 Prüfzentren weltweit bis zu 400 Patientinnen und Patienten in einem Verhältnis von 2:1 in die Interventionsgruppe bzw. Kontrollgruppe randomisiert werden, nachfolgend randomisierte Kohorte genannt. Dem Prüfplan (Kapitel 8.18) zufolge können Patientinnen und Patienten in der Kontrollgruppe nach 2 Jahren erneut für die endovaskuläre Implantation eines Transkatheter-Trikuspidalklappenersatzes evaluiert werden (Cross-over). Patientinnen und Patienten in der Kontrollgruppe können außerdem einer chirurgischen Trikuspidalklappenbehandlung oder einer perkutanen Transkatheter-Intervention unterzogen werden, was als Therapieversagen gewertet wird (Prüfplan Kapitel 4.1.3). Die Datenanalyse erfolgt verblindet (Abschnitt IVA.5, S. 153f.).

Im Prüfplan werden neben der randomisierten Kohorte 2 weitere Kohorten beschrieben (Kapitel 5.1.1 und 5.1.3): Falls Patientinnen und Patienten für die randomisierte Kohorte anhand bestimmter Ausschlusskriterien (z. B. schlechte rechtsventrikuläre Herzfunktion) als ungeeignet erachtet werden, ist nach Beurteilung durch den zentralen Screening-Ausschuss die Behandlung mit der angefragten Methode in der Registry-Kohorte, einem parallelen 1-armigen Register, trotzdem möglich. Die Registry-Kohorte soll bis zu 150 Patientinnen und Patienten umfassen. Mit Ausnahme des Randomisierungsverfahrens durchlaufen diese „denselben Zeitplan der Untersuchungen“ (Prüfplan, S. 57) wie die Patientinnen und Patienten der randomisierten Kohorte. Ziel ist es, zusätzliche Daten zu den Ergebnissen der angefragten Methode in der Behandlung der Trikuspidalklappeninsuffizienz zu sammeln.

In der Roll-in-Kohorte werden bis zu 3 erfolgreiche Roll-in-Patienten pro Zentrum (bis zu insgesamt 270 Patienten) betrachtet. Diese Patientinnen und Patienten müssen die Ein- und Ausschlusskriterien für die randomisierte Kohorte oder Registry-Kohorte erfüllen. Für Prüfzentren in Deutschland müssen die Roll-in-Patienten den Kriterien für die randomisierte Kohorte entsprechen. Ziel ist es, Erfahrungen in der Anwendung der angefragten Methode vor der Randomisierung von Patientinnen und Patienten an jedem Prüfzentrum zu sammeln.

Als primärer Endpunkt wird im Übermittlungsformular (Abschnitt IVA.4, S. 147) ein hierarchisch kombinierter Endpunkt genannt. Dieser wird nach 12 Monaten erhoben und setzt sich aus 7 Komponenten zusammen:

- 1) Gesamtmortalität,
- 2) Implantation eines RVAD bzw. Herztransplantation,
- 3) Trikuspidalklappenoperation oder perkutane Trikuspidalintervention,
- 4) annualisierte Häufigkeit von Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen,
- 5) Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (gemäß Gesamtscore des KCCQ),
- 6) Verbesserung der Funktionsklasse gemäß NYHA und
- 7) Verbesserung des 6MWT.

Laut aK ordnet dieser kombinierte Endpunkt seine Komponenten entsprechend der klinischen Bedeutung und enthält Komponenten, welche die Sicherheit sowie die klinischen und funktionellen Ergebnisse bewerten.

Darüber hinaus nennt das aK sekundäre Endpunkte. Für die Reduktion des TI-Schweregrades (echokardiografischer Endpunkt) bei Patientinnen und Patienten in der Interventionsgruppe, erhoben vor und nach Implantation zu Baseline und bei der Entlassung, wird eine 5-stufige Skala verwendet (mild, moderat, schwer, massiv, torrential) [18]. Die patientenrelevanten sekundären Endpunkte gemäß Prüfplan werden nach 12 Monaten und danach 5 Jahre lang einmal jährlich erhoben. Sie umfassen unter anderem Gesamtmortalität, Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen, nicht elektive Trikuspidalklappen-Reintervention (perkutan oder chirurgisch), dauerhafte RVAD-Implantation oder Herztransplantation und Notwendigkeit einer abdominalen Parazentese. Als Sicherheitsendpunkt in der Interventionsgruppe nennt das aK einen kombinierten Endpunkt (bestehend aus MAEs), der zum Zeitpunkt 30 Tage erhoben wird. Dieser ist laut Prüfplan (Kapitel 4.1.2 und 11.1.1.3) definiert als das Eintreten mindestens eines der folgenden 10 Ereignisse: Kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt, Schlaganfall, neu notwendige Nierenersatztherapie, schwere Blutung (tödliche, lebensbedrohliche, ausgedehnte oder schwere Blutung gemäß Definition nach Mitral Valve Academic Research Consortium [MVARC]), nicht elektive perkutane oder chirurgische

Trikuspidalklappen-Reintervention, schwere Komplikationen an der Zugangsstelle oder vaskuläre Komplikationen, größere kardiale strukturelle Komplikationen infolge von zugangsbedingten Problemen, produktbedingte Lungenembolie und Arrhythmie und Reizleitungsstörung, die einer permanenten Stimulation bedarf. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit MAE soll nur für die Interventionsgruppe erhoben und anhand eines präspezifizierten Leistungsziels von 70 % bewertet werden. Sofern der Anteil von Patientinnen und Patienten mit einem MAE nach 30 Tagen unter 70 % liegt, wird dies als Studienerfolg gewertet.

Zwar werden laut Prüfplan UEs und SUEs während der gesamten Studiendauer separat erhoben (Kapitel 10.1), allerdings fehlt eine Beschreibung, wie diese ausgewertet werden sollen. Angaben zur geplanten statistischen Auswertung finden sich lediglich für einzelne Ereignisse und bestimmte Zeitpunkte im Rahmen der Beschreibung des primären Sicherheits- und Wirksamkeitseindpunktes und in der Beschreibung der klinischen Endpunkte. Darüber hinaus werden im Prüfplan noch weitere Endpunkte, wie beispielsweise Laborparameter (Kapitel 4.5.3) und ökonomische Parameter (Kapitel 4.5.4), genannt.

Fallzahlplanung

Dem Übermittlungsformular (Abschnitt IVA.7, S. 157) zufolge wird der primäre hierarchisch kombinierte Endpunkt nach 12 Monaten nach der Finkelstein-Schoenfeld-Methode analysiert. Das aK hat detaillierte Annahmen für die Fallzahlplanung und die einzelnen Komponenten beschrieben. Zusammenfassend wird mit einer Fallzahl von 400 Patientinnen und Patienten eine Power von etwa 81 % für den Nachweis der Überlegenheit erwartet.

Weitere Aspekte

Darüber hinaus macht das aK (Abschnitt IVA.6, S. 155ff und Abschnitt IVA.8, S. 159) noch Angaben hinsichtlich Prüfarztqualifikation und Auswahlkriterien, Schulungen zu Studieninitiierungsbesuchen, Schulungen zum Produkt und Verfahren, Monitoring, Datenmanagement, Data Safety Monitoring Board, Clinical Events Committee, Central Screening Committee, Zentrallabor für die echokardiografische Bildgebung, „Zentrallabor für Lebensqualität“ und Studienkosten.

4.2 Kommentar und Konsequenz für eine Erprobungsstudie

Im Folgenden wird die laufende Studie TRISCEND II in ihren Eckpunkten kommentiert und dargelegt, dass es mit den Ergebnissen der Studie TRISCEND II grundsätzlich möglich erscheint, den Nutzen der angefragten Methode zusätzlich zur fortgesetzten leitliniengerechten medikamentösen Therapie im Vergleich zur alleinigen Fortsetzung der leitliniengerechten medikamentösen Therapie zu bewerten. Eine Erprobungsstudie wird daher als nicht notwendig erachtet.

Studienziel

Das gewählte Studienziel ist nachvollziehbar und sinnvoll.

Studienpopulation

Es handelt sich um Patientinnen und Patienten mit hochgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz, die trotz der leitliniengerechten medikamentösen Therapie symptomatisch sind und die durch das lokale Herzteam als Kandidatinnen und Kandidaten für eine endovaskuläre Implantation eines Transkatheter-Trikuspidalklappenersatzes eingestuft werden. Allerdings fehlt die explizite Formulierung, dass diese Patientinnen und Patienten für ein klassisches chirurgisches Verfahren (Reparatur oder Klappenersatz) nicht geeignet sind und / oder dass sie für ein Trikuspidalklappen-Reparatur-Verfahren aus anatomischen Gründen (wie zu große Koaptationslücke oder signifikantes Segel-Tethering) nicht geeignet sind. Laut übermitteltem Prüfplan können zudem Patientinnen und Patienten in der Kontrollgruppe einer chirurgischen Trikuspidalklappenbehandlung oder einer perkutanen Transkatheter-Intervention unterzogen werden, was als Therapieversagen gewertet wird. Dies könnte bedeuten, dass zumindest ein Teil der Patientinnen und Patienten der Studie TRISCEND II nicht dem Anwendungsgebiet der vorliegenden Fragestellung entspricht. Die Angaben lassen jedoch auch die Interpretation zu, dass es sich in diesen Fällen um Notfalleingriffe handelt und sich z. B. durch eine deutliche Verschlechterung des Zustands einer Patientin bzw. eines Patienten die Risikobewertung geändert hat. Ob diese Interpretation für die Studie TRISCEND II zutrifft, ist anhand der verfügbaren Unterlagen unklar.

Auch wenn Angaben fehlen bzw. nicht explizit beschrieben sind, so ist in der Gesamtschau der Ein- und Ausschlusskriterien der Studie TRISCEND II und unter Berücksichtigung des eingereichten CE-Zertifikats [19] sowie der Gebrauchsanweisung [20] derzeit nicht davon auszugehen, dass sich das Anwendungsgebiet zwischen der Studie TRISCEND II und der vorliegenden Fragestellung wesentlich unterscheidet.

Intervention und Vergleichsintervention

Die endovaskuläre Implantation eines Transkatheter-Trikuspidalklappenersatzes zusätzlich zur fortgesetzten leitliniengerechten medikamentösen Therapie als Intervention und die alleinige Fortsetzung der leitliniengerechten medikamentösen Therapie als Vergleichsintervention sind sinnvoll und nachvollziehbar. Die Vergleichsintervention entspricht dem derzeitigen Versorgungsstandard.

Studientyp

Das gewählte Studiendesign einer RCT mit einer Nachbeobachtung von bis zu 5 Jahren ist nachvollziehbar und sinnvoll. Ein randomisierter Vergleich wird für die gesamte Studiendauer jedoch nicht vorliegen, da Patientinnen und Patienten in der Kontrollgruppe nach 2 Jahren erneut für die endovaskuläre Implantation eines Transkatheter-Trikuspidalklappenersatzes

evaluiert werden können (Cross-over). Die Dauer des randomisierten Vergleiches von 2 Jahren erscheint ausreichend zur Beurteilung auch der längerfristigen möglichen Vor- und Nachteile der Prüfintervention.

Im Prüfplan ist die Erzeugung der Randomisierungssequenz und die Verdeckung der Gruppenzuteilung (Allocation Concealment) nicht beschrieben. Beides muss allerdings adäquat erfolgen, damit die Bewertung des Nutzens dieser Methode auf einem für spätere Richtlinienentscheidungen ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erfolgen kann. Die alleinige Verblindung im Rahmen der Datenanalyse ist in Anbetracht der Intervention und Vergleichsintervention plausibel. Die fehlende Verblindung der Patientinnen und Patienten und der behandelnden Personen kann jedoch Einfluss auf das Verzerrungspotenzial und auf die Ergebnissicherheit haben.

Die 37 Ausschlusskriterien der randomisierten Kohorte, die jeweils für sich nachvollziehbar sind, könnten in ihrer Gesamtwirkung zu einer relevanten Selektion der Patientengruppe führen und somit die externe Validität der Ergebnisse der randomisierten Kohorte einschränken. Um die externe Validität der Studie beurteilen zu können, wäre im Rahmen der späteren Analyse und Darstellung der Studienergebnisse eine Übersicht der bis zu 150 Patientinnen und Patienten mit Angabe der Ausschlusskriterien wünschenswert, bei denen trotzdem eine Behandlung mit der angefragten Methode möglich war (die Registry-Kohorte). Die Roll-in-Kohorte mit bis zu 270 Patientinnen und Patienten zielt darauf ab, dass jedes Prüfzentrum Erfahrung in der Anwendung der angefragten Methode vor der Randomisierung sammeln kann. Eine systematische Betrachtung dieser Kohorte hinsichtlich einer Lernkurve scheint daher sinnvoll.

Endpunkte

Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt der Studie TRISCEND II ist ein hierarchisch kombinierter Endpunkt gemäß der Finkelstein-Schoenfeld-Methode, der nach 12 Monaten ausgewertet wird und sich aus 7 Komponenten zusammensetzt. Kombinierte Endpunkte können für die Bewertung des Nutzens herangezogen werden, dies setzt unter anderem die Patientenrelevanz sämtlicher Komponenten voraus [21]. Die 7 Komponenten Gesamtmortalität, Implantation eines RVAD bzw. Herztransplantation, Trikuspidalklappenoperation oder perkutane Trikuspidalintervention, annualisierte Häufigkeit von Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen, Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß Gesamtscore des KCCQ, Verbesserung der Funktionsklasse gemäß NYHA und Verbesserung des 6MWT werden grundsätzlich als patientenrelevant eingeschätzt. Die Hierarchie der Komponenten ist nachvollziehbar.

Für die Komponente 6MWT gilt laut Prüfplan ein Unterschied von mindestens 30 Metern als Verbesserung. Im ÜF wird mit Verweis auf 2 Publikationen [22,23] das Responsekriterium im

Sinne einer individuellen Minimal important Difference (MID) beschrieben. Bei kursorischer Prüfung dieser Quellen ergaben sich keine Gründe, die gegen die Plausibilität der genannten MID sprechen. Für die Komponente Verbesserung des 6MWT erscheint für das vorliegende Anwendungsgebiet eine Auswertung mit einem Responsekriterium von mindestens 30 Metern für eine Nutzenbewertung angesichts der zum Baseline-Zeitpunkt gemessenen 6-Minuten-Gehstrecke (etwa 240 Meter) [12] angemessen.

Für 2 Komponenten gibt es Einschränkungen. Für die Komponente gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß KCCQ-Gesamtscore gilt laut Prüfplan ein Unterschied von mindestens 10 Punkten als Verbesserung. Wie in den allgemeinen Methoden 7.0 [21] des IQWiG erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen. Dies entspricht für die Auswertungen der Ergebnisse des KCCQ-Gesamtscores einer Responseschwelle von 15 Punkten, da die Skala von 0 bis 100 reicht. Daher kann eine Auswertung mit einer Responseschwelle von mindestens 10 Punkten für eine Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.

Für eine adäquate Bewertung des Nutzens ist es unter anderem nötig, dass Endpunktoptimalisierungen zuverlässig und direkt konkrete Änderungen des Gesundheitszustands abbilden [21]. Diese Voraussetzung ist jedoch für die Änderung der NYHA-Klasse aufgrund der unstandardisierten Erhebungsmethodik nicht erfüllt [24]. Daher kann die Komponente Verbesserung der Funktionsklasse gemäß NYHA für eine Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.

Zusammenfassend kann der primäre Endpunkt, wie im Prüfplan beschrieben, für eine spätere Nutzenbewertung nicht herangezogen werden. Separate Auswertungen der einzelnen Komponenten sind erforderlich. Inwiefern dies geplant ist, lässt sich dem Prüfplan nicht eindeutig entnehmen. Die Festlegung der Gesamtmortalität und der Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen (Komponenten des primären Endpunkts) als sekundäre Endpunkte zeigt auf, dass mindestens diese Komponenten separat dargestellt werden. Des Weiteren liegt im SSED eine Zwischenauswertung der einzelnen Komponenten des primären Endpunkts [12] vor (siehe Abschnitt 2.3). Daher ist anzunehmen, dass die Komponenten des primären Endpunkts in einer späteren Publikation ebenfalls separat dargestellt werden.

Sekundäre Endpunkte

Die meisten der sekundären Endpunkte sind patientenrelevant, wie z. B. Myokardinfarkt, Schlaganfall oder schwere Blutungen gemäß Definition nach MVARC. Hingegen wird die Reduktion des Trikuspidalklappeninsuffizienz-Schweregrades (echokardiographischer Endpunkt) nicht als patientenrelevant betrachtet, da die verwendete Skala [18] auf den

physiologischen Parametern Weite bzw. Fläche der Vena contracta und Öffnungsfläche der Regurgitation beruht.

Für den Vergleich der Behandlungsgruppen bezüglich einiger Endpunkte, wie zum Beispiel der sekundären Endpunkte Myokardinfarkt, Schlaganfall oder schwere Blutungen sowie für einige Komponenten des primären Endpunkts (Implantation eines RVAD bzw. Herztransplantation, Trikuspidalklappenoperation oder perkutane Trikuspidalintervention, annualisierte Häufigkeit von Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen) ist im Prüfplan nicht angegeben, welches statistische Verfahren verwendet werden soll. Ebenso ist nicht angegeben, wie die UEs zum Zeitpunkt 12 Monate dargestellt werden. Daher ist anhand der vorliegenden Unterlagen eine abschließende Klärung nicht möglich, inwiefern diese Auswertungen für eine Nutzenbewertung herangezogen werden können bzw. ausreichend sind. Die Darstellung der MAEs nach 30 Tagen ausschließlich für die Interventionsgruppe und der Vergleich mit einem Leistungsziel (statt eines Gruppenvergleichs) wird als nicht ausreichend betrachtet, den möglichen Schaden der Intervention angemessen beurteilen zu können. Um den möglichen Schaden dieser Methode adäquat beurteilen zu können, ist es insbesondere erforderlich, dass vollständige, verwertbare Auswertungen zu den SUEs im Gruppenvergleich vorgelegt werden.

Fallzahlplanung

Die Darlegung der Fallzahlplanung ist nachvollziehbar.

Auch wenn der primäre Endpunkt für eine spätere Nutzenbewertung nicht herangezogen werden kann, sind 5 der 7 Komponenten und die patientenrelevanten sekundären Endpunkte grundsätzlich geeignet, einen möglichen Vorteil der Prüfintervention im Vergleich zur Kontrollintervention zu zeigen.

Weitere Aspekte

Zu den weiteren Aspekten gibt es keine Anmerkungen.

5 Erfolgsaussichten einer Erprobung

Die Erfolgsaussichten der grundsätzlich für einen Nutznachweis geeigneten Studie TRISCEND II sind insgesamt als sehr gut einzuschätzen. In der SSED liegen bereits deskriptive Ergebnisse einer Zwischenauswertung einer Teilpopulation vor [12]. Laut Studienregister-
eintrag (zuletzt aktualisiert am 16.01.2024) nehmen 7 Prüfzentren aus Deutschland teil [25].

Für den Fall, dass die Studie TRISCEND II wie geplant abgeschlossen wird, steht mit dieser Studie eine große RCT zur Verfügung, mit der aussagekräftige Ergebnisse zur Bewertung des Nutzens der Methode zur vorliegenden Fragestellung erwartet werden können.

6 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Endovaskuläre Implantation eines Transkatheter-Trikuspidalklappenersatzes bei Trikuspidalklappeninsuffizienz; Bewertung gemäß §137h SGB V [online]. 2024 [Zugriff: 13.08.2024]. URL: <https://www.iqwig.de/projekte/h23-03.html>.
2. 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>.
3. Edwards Lifesciences. TRISCEND Clinical Study Report; Appendix A [unveröffentlicht]. 2020.
4. Edwards Lifesciences. Edwards EVOQUE Tricuspid valve Replacement: Investigation of Safety and Clinical Efficacy after replacement of tricuspid valve with transcatheter Device (TRISCEND study) [unveröffentlicht]. 2023.
5. Edwards Lifesciences. Edwards EVOQUE Tricuspid valve Replacement; Investigation of Safety and Clinical Efficacy after replacement of tricuspid valve with transcatheter Device (TRISCEND study); Clinical Study Report; Appendix A. Supplemental TRISCEND Data [unveröffentlicht]. 2023.
6. Edwards Lifesciences. Edwards EVOQUE Tricuspid valve Replacement: Investigation of Safety and Clinical Efficacy after replacement of tricuspid valve with transcatheter Device (TRISCEND study); Clinical Study Report; Appendix B. Device Disposition [unveröffentlicht]. 2023.
7. Edwards Lifesciences. Edwards EVOQUE Tricuspid valve Replacement: Investigation of Safety and Clinical Efficacy after replacement of tricuspid valve with transcatheter Device (TRISCEND study); Clinical Study Report; Appendix C. Deaths Reported Since the Data Extract Date Through Clinical Study Report Date (October 27, 2022 – March 15, 2023) [unveröffentlicht]. 2023.
8. Edwards Lifesciences. Edwards EVOQUE Tricuspid valve Replacement: Investigation of Safety and Clinical Efficacy after replacement of tricuspid valve with transcatheter Device (TRISCEND study); Clinical Study Report; Appendix D. List of Principal Investigators and Institutional Review Boards/Ethics Committees [unveröffentlicht]. 2023.
9. Edwards Lifesciences. Edwards EVOQUE Tricuspid valve Replacement: Investigation of Safety and Clinical Efficacy after replacement of tricuspid valve with transcatheter Device (TRISCEND study); Clinical Study Report; Appendix E. Clinical Investigation Plan and Amendments [unveröffentlicht]. 2023.

10. Edwards Lifesciences. Edwards EVOQUE Tricuspid valve Replacement: Investigation of Safety and Clinical Efficacy after replacement of tricuspid valve with transcatheter Device (TRISCEND study); Clinical Study Report; Appendix F. Names and Addresses of External Organizations that Contributed to the Study [unveröffentlicht]. 2023.
11. Kodali S, Hahn RT, Makkar R et al. Transfemoral tricuspid valve replacement and one-year outcomes: the TRISCEND study. *Eur Heart J* 2023; 44(46): 4862-4873. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad667>.
12. Food and Drug Administration. FDA Summary of Safety and Effectiveness Data (SSED) [online]. 2024 [Zugriff: 27.08.2024]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf23/P230013B.pdf.
13. 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.
14. Edwards Lifesciences. Edwards Transcatheter Tricuspid Valve Replacement; Investigation of Safety and Clinical Efficacy using a Novel Device; TRISCEND Study [unveröffentlicht]. 2020.
15. Nishiura N, Kitai T, Okada T et al. Long-Term Clinical Outcomes in Patients With Severe Tricuspid Regurgitation. *Journal of the American Heart Association* 2023; 12(1): e025751. <https://doi.org/doi:10.1161/JAHA.122.025751>.
16. Topilsky Y, Nkomo VT, Vatury O et al. Clinical outcome of isolated tricuspid regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; 7(12): 1185-1194. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2014.07.018>.
17. 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.
18. 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>.
19. DEKRA. EU Technical Documentation Assessment Certificate; Conformity Assessment Regulation 2017/745 on Medical devices, Annex IX Chapter II and III [unveröffentlicht]. 2023.
20. Edwards Lifesciences. Edwards EVOQUE Tricuspid Valve Replacement System; Instructions for Use [unveröffentlicht]. 2023.

21. 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.
22. Shoemaker MJ, Curtis AB, Vangsnes E, Dickinson MG. Triangulating Clinically Meaningful Change in the Six-minute Walk Test in Individuals with Chronic Heart Failure: A Systematic Review. *Cardiopulm Phys Ther J* 2012; 23(3): 5-15.
23. Shoemaker MJ, Curtis AB, Vangsnes E, Dickinson MG. Clinically meaningful change estimates for the six-minute walk test and daily activity in individuals with chronic heart failure. *Cardiopulm Phys Ther J* 2013; 24(3): 21-29.
24. 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>.
25. Edwards Lifesciences. TRISCEND II Pivotal Trial [online]. 2024 [Zugriff: 27.08.2024]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04482062>.