

Perkutane Mitralklappen-
reparatur bei chronischer
Mitralklappeninsuffizienz
(Mitraclip[®], Carillon[®],
NeoChord DS1000)

Deutsche Kurzfassung
zum gleichnamigen
EUnetHTA Bericht



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Decision Support Document Nr.: 93
ISSN-online: 1992-0496

Perkutane Mitralklappen-
reparatur bei chronischer
Mitralklappeninsuffizienz
(Mitraclip[®], Carillon[®],
NeoChord DS1000)

Deutsche Kurzfassung
zum gleichnamigen
EUnetHTA Bericht



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Wien, November 2015

Projektteam

Projektleitung: European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)
Projektbearbeitung: Agenas/Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (Italien)
AAZ/Agency for Quality and Accreditation in Health Care and Social Welfare (Kroatien)
Ministry of Health of the Slovak Republic – Section of European Programmes and Projects (Slowakei)

Begutachtung

Begutachtung der englischsprachigen Originalversion durch Europäische HTA Organisationen:
AVALIA-T Galician Agency for HTA (Spanien), French National Authority for Health (Haute Autorité de Santé) (Frankreich), Gesundheit Österreich GmbH (Österreich), Andalusian HTA Agency – Ministry of Equality, Health, and Social Services (Spanien), Agency for Quality and Accreditation in Health Care and Social Welfare (Kroatien), Health Information and Quality Authority (Irland), Healthcare Improvement Scotland (Schottland)
Interne Begutachtung Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment: Julia Mayer, Anna Nachtnebel

Korrespondenz

Claudia Wild; claudia.wild@hta.lbg.ac.at

Dieser Bericht soll folgendermaßen zitiert werden/This report should be referenced as follows:

Wild C, Erdos, J. for the European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). Perkutane Mitralklappenreparatur bei chronischer Mitralklappeninsuffizienz (Mitraclip®, Carillon®, NeoChord DS1000) Deutsche Kurzfassung zum gleichnamigen EUnetHTA Bericht. Decision Support Dokument Nr. 93; 2015. Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment.

Interessenskonflikt

Dieser Bericht basiert auf dem im Rahmen des Europäischen HTA-Netzwerks EUnetHTA erstellten Bericht mit dem Titel „Transcatheter implantable devices for mitral valve repair in adults with chronic mitral valve regurgitation“. Die vorliegende Version ist eine Kurzfassung des Berichts in deutscher Sprache. Kontextinformationen (z. B. zur Epidemiologie, Vergütung) wurden – soweit vorhanden – mit Österreich-spezifischen Daten adaptiert. Alle beteiligten AutorInnen erklären, dass keine Interessenskonflikte in Bezug auf die bewertete Technologie bestehen.

Der Originalbericht ist unter folgendem Link zu beziehen:

http://www.eunetha.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/WP5-SB-15_Transcatheter%20implantable%20odvices%20for%20mitral%20oalve%20repair.pdf

IMPRESSUM

Medieninhaber und Herausgeber:

Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH
Nußdorferstr. 64, 6 Stock, A-1090 Wien
<http://hta.lbg.ac.at/page/imprint>

Für den Inhalt verantwortlich:

Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA)
Garnisonsgasse 7/20, A-1090 Wien
<http://hta.lbg.ac.at/>

Die Decision Support Documents des LBI-HTA erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessment.

Die Decision Support Documents des LBI-HTA erscheinen ausschließlich online und werden der Öffentlichkeit über den Dokumentenserver <http://eprints.hta.lbg.ac.at> zur Verfügung gestellt.

Decision Support Document Nr.: 93

ISSN-online: 1992-0496

© 2015 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

Inhalt

Zusammenfassung	7
1 Scope	9
1.1 Fragestellung	9
1.2 Einschlusskriterien.....	9
1.3 Literatursuche.....	11
1.4 Literatúrauswahl	11
2 Beschreibung der Technologie und der Erkrankung.....	15
2.1 Beschreibung der Technologie	15
2.2 Hintergrund und Beschreibung der Erkrankung	17
3 Wirksamkeit.....	19
3.1 Ergebnisse	19
4 Sicherheit.....	25
4.1 Ergebnisse	25
5 Diskussion	29
6 Schlussfolgerung	31
7 Literatur.....	33
8 Appendix	37
8.1 Suchstrategien.....	37
8.2 HTA Core Model® Assessment Elements.....	40
8.3 Evidence tables of individual studies included for safety	41
8.4 Risk of bias tables.....	49

Tabellenverzeichnis

Table 1.2-1: Inclusion criteria – PICO question	9
Table 2.1-1: XN050 Implantation eines Mitralklappenclips – Anzahl der erbachten (abgerechneten) Leistungen	16
Table 3.1-1: Summary table of relative effectiveness of the MitraClip® System for MV repair in adults with chronic MR	22
Table 3.1-2: Summary table of relative effectiveness of CARILLON® Mitral Contour System® for MV repair in adults with chronic MR	23
Table 3.1-3: Summary table of relative effectiveness of NeoChord DS1000 for MV repair in adults with chronic MR	24
Table 8.2-1: HTA Core Model® Assessment Elements.....	40
Table 8.3-1: Safety findings from included primary studies – MitraClip® System	41
Table 8.3-2: Safety findings from included primary studies – Carillon® Mitral Contour System®	46
Table 8.3-3: Safety findings from included primary studies – NeoChord DS1000.....	47
Table 8.4-1: Quality assessment of systematic reviews	49
Table 8.4-2 Quality assessment of included primary studies by the IHE 18-items checklist	50

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram) – klinische Effektivität	12
Abbildung 1.4-2: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram) – Sicherheit	13
Abbildung 2.1-1: Mitralklappenanatomie	15

Abkürzungsverzeichnis

6MWT	6-minute walk test
AAZ	Agency for Quality and Accreditation in Health Care and Social Welfare (Kroatien)
ACC	American College of Cardiology
ADL	Activities of daily living
AE	Adverse event
AF	Atrial fibrillation
AMADEUS	CARILLON Mitral Annuloplasty Device European Union Study
CCT	Comparative controlled trial
CE	Conformité Européene
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
COAPT	Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients With Functional Mitral Regurgitation
CRD	Centre for Reviews and Dissemination
CRT	Cardiac resynchronisation therapy
CS	Coronary sinus
DMR	Degenerative mitral regurgitation
ePTFE suture	Expanded polytetrafluoroethylene suture
EU	European Union
EVEREST II HRR	Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study II High Risk Registry
FMR	Functional mitral regurgitation
HF	Heart failure
HR	High risk
HRQoL	Health-related quality of life
HTA	Health Technology Assessment
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICTRP	International Clinical Trials Platform
IHE	Institute of Health Economics
ISRCTN	International Standard Randomised Controlled Trial Number
LBI-HTA	Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment
LV	Left ventricular
LVEF	Left ventricular ejection fraction
MACCE	Major cardiac and cerebrovascular events
MAE	Major adverse event
MeSH	Medical Subject Headings

MI.....	Myocardial infarction
MITRA-FR.....	Multicentre Study of Percutaneous Mitral Valve Repair MitraClip Device in Patients With Severe Secondary Mitral Regurgitation
MR.....	Mitral regurgitation
mRCT	metaRegister of Controlled Trials
MV.....	Mitral valve
NA	Not assessed
NHS.....	National Health Service
NR.....	Not reported
NYHA	New York Heart Association
QoL	Quality of life
PMA.....	Premarket Approval Application
R-AMSTAR	Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews
RCT.....	Randomised controlled trial
REALISM	Real World Expanded Multicenter Study of the MitraClip® System
REDUCE FMR.....	CARILLON® Mitral Contour System® for Reducing Functional Mitral Regurgitation
RESHAPE-HF	Randomized Study of the MitraClip Device in Heart Failure Patients With Clinically Significant Functional Mitral Regurgitation
RESHAPE-HF1-FU ...	Observational Study of Heart Failure Patients With Clinically Significant Functional Mitral Regurgitation – Follow Up of the Former Participants in the RESHAPE-HF trial
SF-36.....	Short-form 36 Health Survey
SR.....	Systematic Review
TACT	Transapical Artificial Chordae Tendinae
TIA	Transient ischaemic attack
TITAN	Transcatheter Implantation of Carillon Mitral Annuloplasty Device
TMVR	Transcatheter mitral valve repair
TRAMI.....	Transcatheter Mitral Valve Interventions
U.....	Unit

Zusammenfassung

Hintergrund

Mitralklappenregurgitation (MR) oder Mitralklappeninsuffizienz ist eine häufige Erkrankung insb. unter älteren Menschen. MR kann akut oder chronisch – in Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Pathologie – auftreten: dementsprechend wird zwischen primärer (degenerativer) MR (DMR) und sekundärer (funktioneller) MR (FMR) unterschieden. Zur Therapie stehen – seit jüngsten Jahren – neben dem offen-chirurgischen Mitralklappenersatz auch minimal-invasive Verfahren für inoperable oder RisikopatientInnen zur Verfügung. Das vorliegende Assessment sucht die Frage zur Wirksamkeit und Sicherheit der Mitralklappenreparatur mittels minimal-invasiver Verfahren wie Mitraclip® für inoperable PatientInnen mit DMR oder FMR; Carillon® inoperable PatientInnen mit FMR; NeoChord DS 1000 für operable PatientInnen mit DMR zu beantworten.

Mitralklappeninsuffizienz: häufige Erkrankung, insb. bei älteren Menschen
Unterscheidung zwischen degenerativer und funktioneller MR
Wirksamkeit und Sicherheit von 3 Medizinprodukten für (zum Teil) unterschiedliche Patienten-Populationen

Methoden

Die von den Herstellern zur Verfügung gestellten Einreichunterlagen wurden gesichtet und die Literaturabfragen der Hersteller mit der eigenen, der Suchstrategie des Projektplans entsprechenden, systematischen Suche in fünf Literaturdatenbanken und fünf Datenbanken zu laufenden klinischen Studien komplementiert (Mai 2015).

systematische Literatursuche und Hersteller-Kontakte

Ergebnisse

Es konnten keine vergleichenden Studien zur Bewertung der Wirksamkeit gefunden werden. Um die Sicherheit zu beurteilen, wurde ein SR und 20 Primärstudien eingeschlossen (für MitraClip®, ein SR und 16 Primärstudien; für CARILLON® 2 Primärstudien; für NeoChordDS1000 3 Primärstudien).

keine vergleichenden Studien zur Bewertung der Wirksamkeit zur Beurteilung der Sicherheit: Beobachtungsstudien

In Ermangelung an kontrollierten Vergleichsstudien kann zur Wirksamkeit keine Aussage gemacht werden. Die Evidenz aus Beobachtungsstudien (12 Studien in SR zusammengefasst) besagt:

Wirksamkeit in Beobachtungsstudien gemessen in Reduktion MR-Grad und NYHA

- ✦ **Mitraclip®:** In 11 der 12 Studien wurde die Reduzierung des MR-Grades nach dem Eingriff (bis $\leq 2+$ bei 73 %-100 % der PatientInnen) berichtet. Nach 6 bis 12 Monaten Follow-up zeigte sich bei 61-99 % der PatientInnen MR-Grade $\leq 2+$. Nach 12 Monaten wurde in 5 der 12 Studien der Anteil der PatientInnen in NYHA Klasse III/IV von 88 %-98 % auf 11 %- 35 % verringert.
- ✦ **CARILLON®:** Nach 12 Monaten zeigte sich eine Verbesserung in der NYHA-Klasse von $2,1 \pm 0,64$ bei 70 % der PatientInnen. Die Verbesserung wurde beim 24-Monats-Follow-up mit NYHA-Klasse $2,1 \pm 0,74$ bei 53 % der PatientInnen erhalten.
- ✦ **NeoChordDS1000:** bei 70,5 % der PatientInnen konnte ein MR-Grad $\leq 1+$ nach dem Eingriff erreicht werden. Bei 87,3 % waren nach 30 Tagen in NYHA-Klasse I.

Verbesserungen in beiden Bereichen bei allen 3 Medizinprodukten

Zur Sicherheit können – wenngleich nicht abschließend – Aussagen aus den Beobachtungsstudien gewonnen werden.

Sicherheit gemessen in Mortalität und MAE

**12 Monatsmortalität um 22-23 %
MAE 19-27 %**

- ✦ **Mitraclip®**: in 2 großen Registern wurde eine Mortalität nach 30 Tagen von 4,3-4,8 % beobachtet. Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse (MAEs) betrug 18,8 %-19,4 %, wobei Bluttransfusionen oder schwere Blutungen die häufigsten Ereignisse waren. Nach 12 Monaten betrug die Mortalität 22,8 %.
- ✦ **CARILLON®**: Eine Mortalität nach 30 Tagen von 0 % wurde berichtet; nach 12 Monaten von 22,2 %.
- ✦ **NeoChordDS1000**: MAEs wurden bei 8 %-26,7 % der PatientInnen berichtet.

PatientInnenselektion: Nutzen-Risiko Relation

mehrere laufende Studien

PatientInnenselektion und Erfahrung mit der Intervention wurden als wesentliche Einflussfaktoren der Häufigkeit und Schwere der Komplikationen identifiziert. Mehrere klinische Studien zu MitraClip®-System und zu CARILLON® laufen. 4 Studien zum MitraClip®, die Leitlinie-basierte medikamentöse Therapie als Komparator haben, sind von besonderer Bedeutung. Die ersten Ergebnisse sind ab 2017 zu erwarten. NeoChord DS1000 wird vorerst in einem Register beobachtet.

Schlussfolgerung

**NeoChord DS1000 und CARILLON®: frühes Stadium
Mitraclip®: 23.000 implantiert trotz mangelnder Evidenz**

Zwei der bewerteten Medizinprodukte, NeoChord DS1000 und CARILLON® befinden sich noch in einem frühen Stadium der Entwicklung. Der MitraClip® wurde hingegen weltweit bereits rund 23.000 PatientInnen implantiert, bevor Ergebnisse einer vergleichenden Studie zur Mitraclip-Therapie veröffentlicht wurden. Die Ergebnisse der vier laufenden Studien, die MitraClip® mit einer optimalen medizinischen Betreuung vergleichen sollten jedenfalls abgewartet werden, bevor endgültige Entscheidungen zur Refundierung gefällt werden.

1 Scope

1.1 Fragestellung

Wie wirksam und sicher ist die Mitralklappenreparatur mittels minimal-invasiver (transkatheter-unterstützter) Verfahren bei erwachsenen PatientInnen mit chronischer Mitralklappeninsuffizienz im Vergleich zu medizinischer Standardversorgung mit/ohne kardiale Resynchronisationstherapie und mit/ohne pharmakologischer Therapie (bei Hochrisiko und/oder inoperablen PatientInnen) oder zu offenem chirurgischem Eingriff (bei operablen PatientInnen) ...

- ✳ Bei Implantation von Mitraclip® in Hochrisiko- und/oder inoperablen PatientInnen mit degenerativer (DMR) oder funktioneller (FMR) Regurgitation,
- ✳ Bei Implantation von Carillon® in Hochrisiko- und/oder inoperablen PatientInnen mit funktioneller (FMR) Regurgitation,
- ✳ Bei Implantation von NeoChord DS 1000 bei operablen PatientInnen mit degenerativer (DMR) Regurgitation

... bei der Reduktion der Gesamtmortalität, der kardiovaskulären Mortalität, der Steigerung der Funktionalitäten (New York Heart Association (NYHA)-Status, 6 minutes-walk-test (MWT)), der Verhinderung von weiteren Interventionen (offener Eingriff, Transplantation) oder Hospitalisierungen und bei Steigerung der Lebensqualität.

PIKO-Frage

bei degenerativer oder funktioneller Mitralklappeninsuffizienz

bei Hochrisiko/ inoperablen oder operablen PatientInnen

1.2 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien für relevante Studien sind in Table 1.2-1 zusammengefasst.

Einschlusskriterien im Detail für Studien

Table 1.2-1: Inclusion criteria – PICO question

Population	<ul style="list-style-type: none"> ✳ Mitral regurgitation (MR); International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD)-10: I34.0 mitral (valve) insufficiency ✳ Adults with: <ul style="list-style-type: none"> ✳ moderate-to-severe and severe DMR or FMR who are at high surgical risk or non-surgical candidates (i.e. MitraClip® and CARILLON® Mitral Contour System® populations) ✳ moderate-to-severe and severe DMR who are surgical candidates (i.e. NeoChord DS1000 population) <p>The interventions assessed are proposed to treat the condition.</p>
Intervention	<p>Transcatheter MV repair by device implantation in adults with chronic MR.</p> <p>Three systems will be considered within the present assessment:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✳ MitraClip® System for leaflet repair ✳ CARILLON® Mitral Contour System® for annulus repair ✳ NeoChord DS1000 for chordal repair

Control	<p>In patients without heart failure (HF), with DMR, who are at high surgical risk or are non-surgical candidates, MitraClip® will be compared to:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✿ Standard medical care <p>In patients with HF, with DMR, who are at high surgical risk or are non-surgical candidates, MitraClip® will be compared to:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✿ Standard medical care with pharmacological treatment for HF <p>In patients with FMR who are at high surgical risk or are non-surgical candidates, MitraClip® System or CARILLON® Mitral Contour System® will be compared to:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✿ Pharmacological treatment (with or without CRT) <p>In patients with DMR who are surgical candidates, NeoChord DS1000 will be compared to:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✿ Surgery
Outcomes	
Effectiveness	<p><i>Primary outcomes:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ✿ Mortality (all-cause) ✿ Cardiovascular mortality ✿ Need for cardiac transplantation ✿ NYHA functional status improvement ✿ Freedom from NYHA class ≥ 3 ✿ δMWT ✿ Reduction in rate of hospitalisation ✿ Cardiovascular hospitalisation ✿ Need for MV surgery ✿ Quality of Life (QoL) <p><i>Secondary outcomes:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ✿ Improvements in echocardiographic outcomes (e.g. reduction in left ventricular (LV) volumes, improvement in left ventricular ejection fraction (LVEF)) ✿ Procedural success rate
Safety	<ul style="list-style-type: none"> ✿ Durability of the device ✿ Short- and long-term adverse events (AEs) (device-related as well as procedure-related): 1) Any AE; 2) serious AEs; 3) most frequent AEs <p>Outcomes were selected based on the recommendations from the clinical guidelines for treatment of MR and the EUnetHTA Guidelines on Clinical and Surrogate Endpoints and Safety and amended following comments from dedicated reviewers and external experts.</p>
Study design	<p>Effectiveness:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✿ Systematic reviews; ✿ Health Technology Assessment (HTA) reports; ✿ Randomised controlled trials (RCT); ✿ Controlled clinical trials (CCT). <p>Safety (other than the designs already listed):</p> <ul style="list-style-type: none"> ✿ Case series; ✿ Medical devices adverse events registries.

Ausschlusskriterien Ausschlusskriterien für Studien ohne Vergleichsgruppe (nur Sicherheit):

- ✿ Studien < 20 PatientInnen,
- ✿ Retrospektive Fallserien mit nicht konsekutivem Einschluss,
- ✿ Studien mit < 6 Wochen follow-up,
- ✿ Congress Abstracts.

1.3 Literatursuche

Die von den Herstellern zur Verfügung gestellten Einreichunterlagen wurden zunächst gesichtet und die Literaturabfragen der Hersteller mit der eigenen, der Suchstrategien des Projektplans entsprechenden, systematischen Suche in folgenden Datenbanken komplementiert (Mai 2015):

- ✧ Medline via Ovid
- ✧ Embase
- ✧ The Cochrane Library
- ✧ Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL)
- ✧ CRD (DARE, NHS EED, HTA).

Zusätzlich wurden folgende klinische Studien Datenbanken durchsucht, um laufende Studien zu den 3 Medizinprodukten zu identifizieren:

- ✧ ClinicalTrials.gov
- ✧ ISRCTN
- ✧ EU Clinical Trials Register
- ✧ metaRegister of Controlled Trials (mRCT)
- ✧ International Clinical Trials Platform (ICTRP).

Herstellerunterlagen

**eigene Literatursuche in
5 Literatur-Datenbanken**

**weitere Suche in
5 klinische Studien
Datenbanken**

1.4 Literaturauswahl

Die Literatur wurde von jeweils zwei Personen der beteiligten Organisationen des EUnetHTA Berichts (Agenas, AAZ, MoH Slowakei) [1] unabhängig voneinander begutachtet und ausgewählt.

Für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit wurden Sekundär- und Primärstudien berücksichtigt. Sekundäre Studien (d. h. Health Technology Assessment/HTA-Berichte und systematische in referierten Fachzeitschriften veröffentlichte Reviews) wurden zunächst analysiert. Primärstudien wurden in die Analyse eingeschlossen, wenn keine sekundären Studien zur Verfügung standen.

Zur Beurteilung der klinischen Wirksamkeit wurden nur vergleichende Studien (randomisierte kontrollierte Studien (RCT) und vergleichende kontrollierte Studien (CCTS)) herangezogen, während für die Beurteilung der Sicherheit der Interventionen auch Fallserien analysiert wurden.

Der Auswahlprozess ist in Abbildung 1.4-1 und Abbildung 1.4-2 dargestellt:

Literaturauswahl

**sekundäre Studien:
HTAs und
systematische Reviews
primäre Studien:
RCTs, CCTS**

**Wirksamkeit:
nur kontrollierte
Vergleichsstudien
Sicherheit:
auch Fallserien**

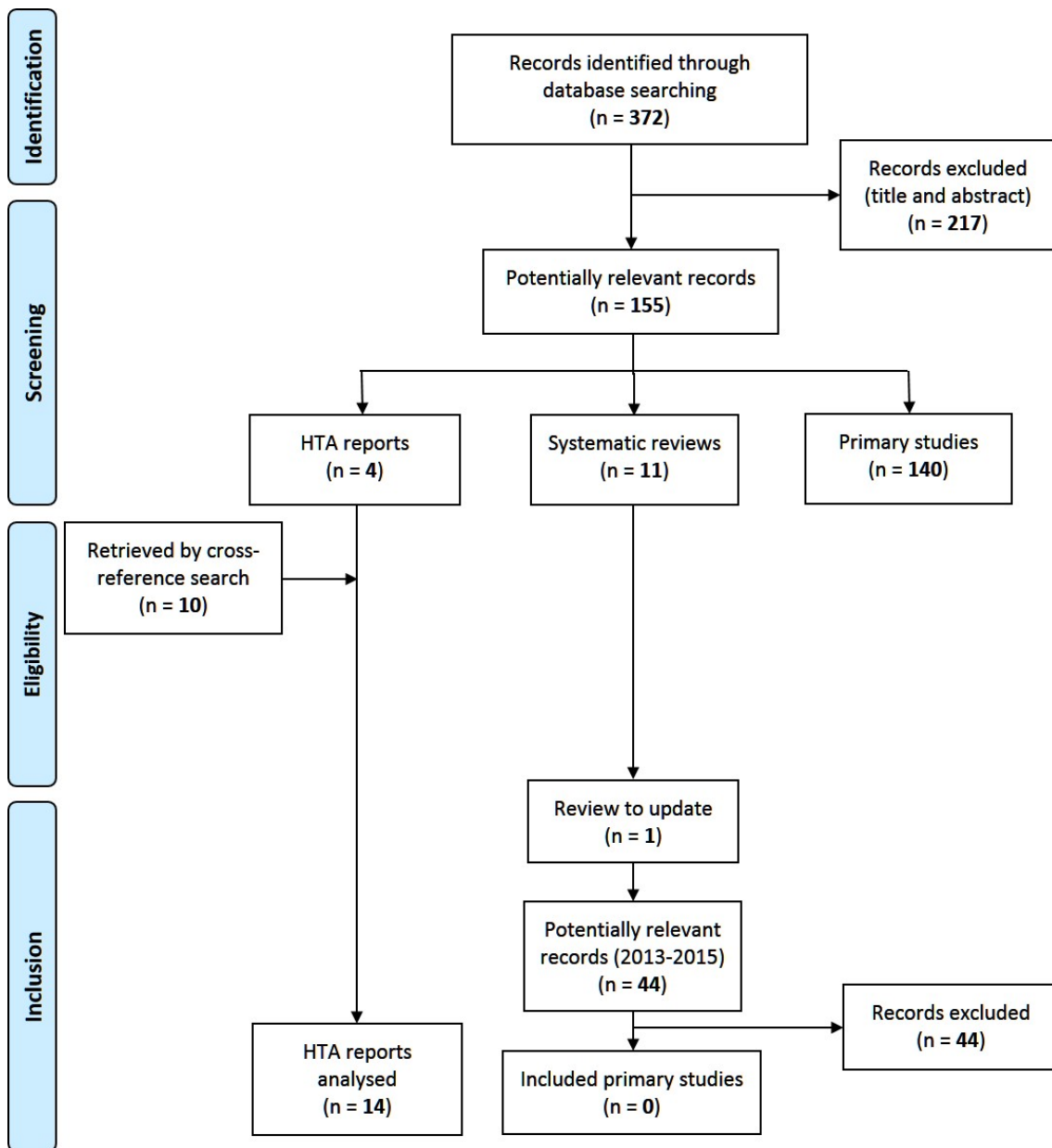


Abbildung 1.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram) – klinische Effektivität

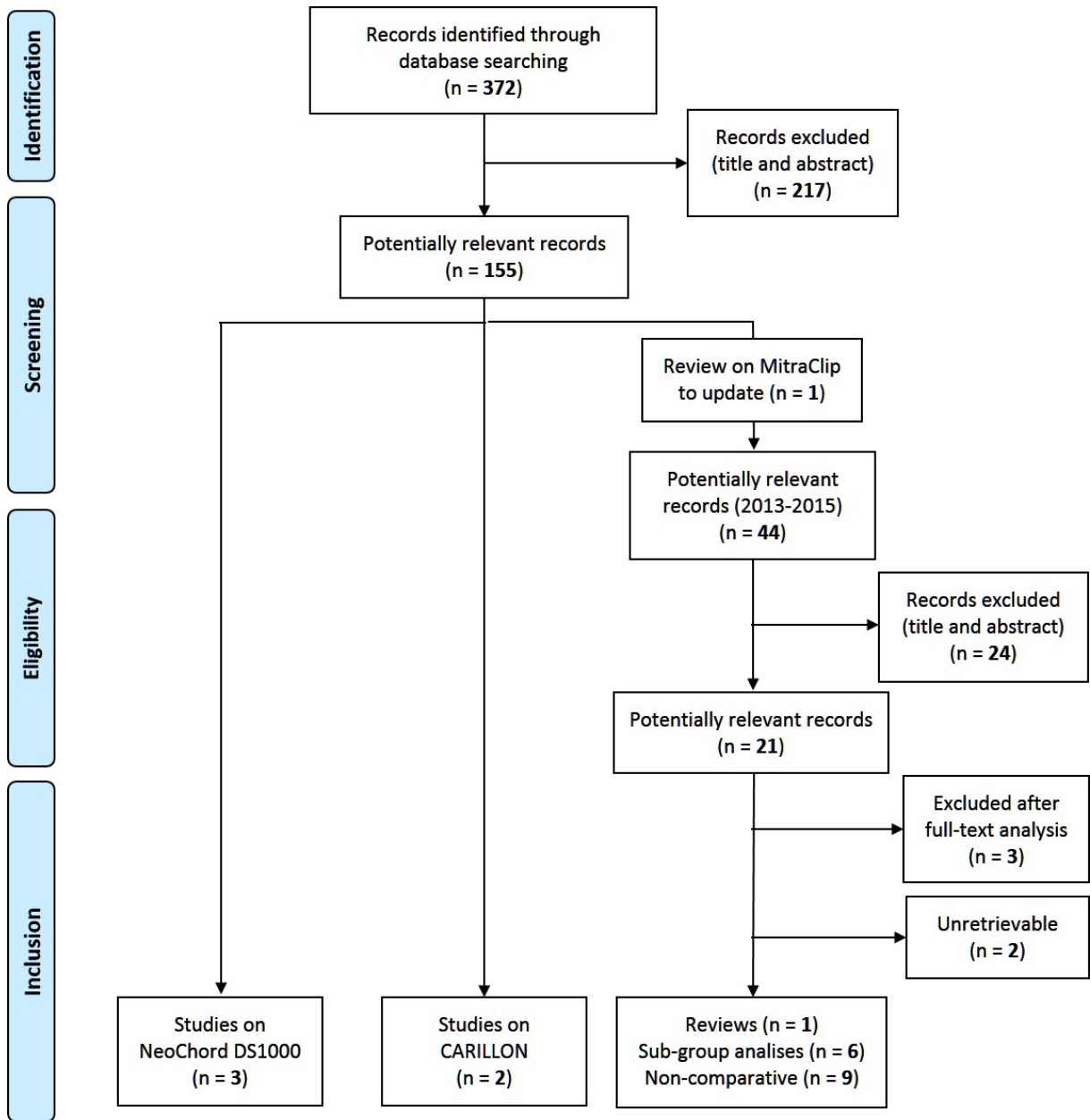


Abbildung 1.4-2: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram) – Sicherheit

Zur Beurteilung der Qualität der systematischen Reviews wurde die überarbeitete Version des Instruments „Assessment of Multiple Systematic Reviews“, R-AMSTAR, herangezogen, zur Beurteilung der Qualität von RCTs und CCTs wurde die Kriterienliste des Cochrane Handbook for Systematic Reviews und für die Bewertung der Qualität der Fallserien und Kohortenstudien wurde die 18-Punkte Checkliste des Institut für Gesundheitsökonomie (IHE) ausgewählt. Die Bewertung der Qualität der Evidenz von komparativen Studien war mittels der GRADE-Methodik geplant.

Qualitätsbeurteilung:
R-AMSTAR: Reviews
Cochrane: RCTs, CCTs
IHE-Checkliste: Fallserien
GRADE: Ergebnisse

2 Beschreibung der Technologie und der Erkrankung

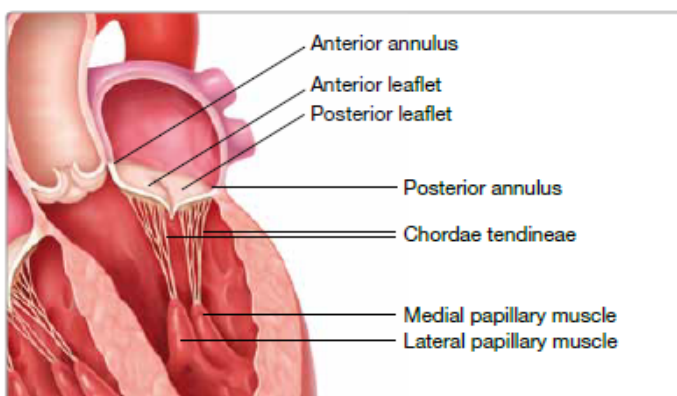
2.1 Beschreibung der Technologie

Eigenschaften der Technologie und der Komparatoren (HTA Core Model® Assessment Elements A0020, A0021, B0001, B0002)

Drei technologische Systeme (Medizinprodukte) wurden in der vorliegenden Bewertung berücksichtigt:

- ✿ MitraClip® System zur Reparatur des Mitralklappensegels,
- ✿ CARILLON® Mitral Contour System® zur Reparatur des Mitralklappenannulus (Mitralling),
- ✿ NeoChord DS1000 zur Reparatur der Chordae tendineae cordis (Sehnenfäden).

3 Technologien:
MitraClip®
CARILLON®
NeoChord DS1000



The mitral valve apparatus consists of the annulus, the leaflets, the chordae tendineae, and papillary muscles.

Abbildung 2.1-1: Mitralklappenanatomie [1]

Das MitraClip® (Abbott Vascular) Transkatheter-Mitralklappe Reparatursystem (TMVR) ist das erste seiner Art, um die Mitralklappeninsuffizienz (MR/mitral regurgitation) zu behandeln. Diese Therapieoption ist für PatientInnen mit mittelgradiger bis hochgradiger degenerativer (primärer) MR (DMR) und/oder für PatientInnen mit funktioneller (sekundärer) MR (FMR) indiziert, die für die konventionelle Mitralklappenoperation nicht geeignet sind. Der MitraClip® ist ein minimal-invasives Verfahren und wird ohne mediane Sternotomie (Öffnung des Brustkorbes) oder kardiopulmonalem Bypass eingesetzt: durch die Leistenvene wird ein Katheter in das rechte Herz und mittels Punktion der Herzscheidewand in das linke Herz vorgeschoben. An der Spitze des Katheters befindet sich der MitraClip®, der dann mittels kontinuierlicher Ultraschallkontrolle an der richtigen Stelle zwischen den Segeln der Mitralklappe platziert wird. Dabei wird in Anlehnung an die operative Alfieri-Nahttechnik eine Verbindung von posteriorem und anteriorem Mitralsegel hergestellt, indem Anteile beider Segel auf die MitraClip®-Arme aufgelegt, gefangen und durch Schließen des Clips aufeinander zubewegt werden. Dieser Vorgang bewirkt gleichzeitig eine Raffung des Mitralling [2].

MitraClip®:
1st in class minimal-invasiver Techniken

posteriorer und anteriorer Mitralsegel werden zusammen „geklippt“

<p>EU: breitere Zulassung, DMR+FMR, ohne Einschränkung USA: nur DMR, hohe Schweregrade</p>	<p>In der EU ist das MitraClip® System generell zur Rekonstruktion der Mitralklappenfunktion zugelassen – unabhängig ob eine primäre (DMR) oder sekundäre (FMR) Mitralklappeninsuffizienz vorliegt und auch ohne Einschränkung auf Schweregrade, während der MitraClip® in den USA nur für die Reduktion von signifikanter symptomatischer MR ($\geq 3+$) durch DMR bestimmt ist [3, 4], also für eine viel engere Indikationsstellung.</p>
<p>CARILLON® Nitinolspange zur Raffung des Mitralklappenanusus</p> <p>nur FMR</p>	<p>Das CARILLON® Mitral Contour System® (Cardiac Dimensions™) ist ebenfalls eine Katheter-basierte minimal-invasive Technik, bei der eine Nitinolspange in den Koronarsinus (CS) implantiert wird, was zu einer Raffung des Mitralklappenanusus und zur Annäherung der Mitralsegel und damit zur Linderung der FMR führt. Das CARILLON® Mitral Contour System® ist die einzige Transkatheter-Technologie mit CE-Mark, die speziell zur Behandlung von FMR entwickelt wurde [5-9].</p>
<p>NeoChord DS1000 künstliche Sehnenfäden</p> <p>nur DMR</p>	<p>Das NeoChord DS1000 ist ein Einweg-Hand-Gerät, das das im Handel erhältliche expandierende Polytetrafluorethylen (ePTFE) Nahtmaterial als künstliche Chordae tendineae (dünne Sehnenfäden) einsetzt. Es stellt damit eine minimal-invasive Alternative zum herkömmlichen chirurgischen Eingriff dar [6, 8-11]. In der EU wird NeoChord DS1000 bei PatientInnen mit Grad 3+ oder 4+ DMR, die KandidatInnen für chirurgische Mitralklappenreparatur oder -ersatz sind, verwendet [10, 11].</p> <p>Alle drei Medizinprodukte sind in Europa zugelassen (halten ein CE-Mark), während in den USA nur der MitraClip® seit 2013 eine PreMarketApproval (PMA)-Zulassung hat.</p>
<p>vielfältige Behandlungsmöglichkeiten: vom Grad der Erkrankung abhängig</p>	<p>Die Behandlungsmöglichkeiten von MR sind vielfältig und vom Grad der Erkrankung abhängig. Sie reichen von medikamentöser Behandlung, chirurgische Reparatur oder Ersatz der Mitralklappe, Herztransplantation bis zu Kardialer Resynchronisationstherapie (CRT). In diesem Assessment werden die Komparatoren nach Art der MR, Indikation des Medizinproduktes und klinischen Leitlinien ausgewählt.</p>

Kostenerstattung
(HTA Core Model® Assessment Elements A0021)

Österreich XN050 seit 2011 226 x abgerechnet

In Österreich liegt für die Medizinische Einzelleistung „Implantation eines Mitralklappen-Clips transdermal“ seit 2011 ein vorläufiger XN-Code (XN050) vor. Die Intervention wurde bislang 226-mal abgerechnet.

Table 2.1-1: XN050 Implantation eines Mitralklappenclips – Anzahl der erbachten (abgerechneten) Leistungen

Anzahl Leistungserbringung in Fondskrankenanstalten	Burgenland	Kärnten	Nieder-österreich	Ober-österreich	Salzburg	Steiermark	Tirol	Vorarlberg	Wien	Österreich Summe
2011	0	0	0	9	0	0	8	0	15	32
2012	0	0	3	13	0	0	7	0	19	42
2013	0	0	7	9	0	11	14	0	27	68
2014	0	0	9	22	0	15	10	0	28	84

2.2 Hintergrund und Beschreibung der Erkrankung

Definition, Risikofaktoren und Verlauf der Erkrankung (HTA Core Model® Assessment Elements A0002, A0003, A0004, A0007)

MR ist durch Rückfluss von Blut aus der linken Herzkammer in den linken Vorhof während der Systole gekennzeichnet. Das zwischen Vorhof und Kammer pendelnde Volumen führt zur Volumenbelastung des linken Ventrikels und im weiteren Verlauf zur Dilatation des linken Ventrikels und des linken Vorhofes. MR beeinflusst die Klappensegel, den Ring, die Sehnenfäden, die Papillarmuskeln oder den linken Ventrikel. MR kann akut oder chronisch – in Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Pathologie – auftreten: dementsprechend wird zwischen primärer (degenerativer) MR und sekundärer (funktioneller) MR [3, 10, 12-16] unterschieden. Die MR führt zu einer Abnahme der Leistungsfähigkeit der PatientInnen.

MR:
Rückfluss von Blut aus der linken Herzkammer in den linken Vorhof

DMR

- ✳ Verursacht durch Anomalien in einer oder mehreren Komponenten der Klappenarchitektur wie den Segeln, der Chordae oder den Papillarmuskeln.

primäre/degenerative MR (DMR)

FMR

- ✳ Sekundäre MR entsteht durch Vorerkrankungen des Herzens: als Folge der linksventrikulären (LV) Dysfunktion, die typischerweise durch eine ischämische Herzerkrankung oder dilatative Kardiomyopathie verursacht ist.

sekundäre/funktionelle MR

Der Schweregrad von MR wird durch eine Herzkatheteruntersuchung ermittelt. Er wird in vier Schweregrade eingeteilt:

4 Schweregrade von MR

- ✳ Grad I: Es besteht eine minimale Mitralinsuffizienz.
- ✳ Grad II: Die Regurgitationsfraktion beträgt etwa 20-40 %.
- ✳ Grad III: Die Regurgitationsfraktion beträgt zwischen 40-60 %.
- ✳ Grad IV: Die Regurgitationsfraktion beträgt bis zu 80 %.

Individuelle und gesellschaftliche Auswirkungen der Erkrankung (HTA Core Model® Assessment Elements A0005)

Die Prävalenz von MR in der Allgemeinbevölkerung ist hoch, wobei ca. 19 % eine MR von zumindest mildem Schweregrad aufweisen. Die Prävalenz von MR steigt mit dem Alter: <1 % der Menschen unter 50 Jahren, aber bereits 11 % der Menschen über 70 Jahren haben eine klinisch bedeutsame MR (mittelgradiger bis hochgradiger Schweregrad). Chirurgische Eingriffe an der Mitralklappe sind in Europa die zweit-häufigste Operation (nach Aortenklappenstenosen) am Herzen. Die MR ist die Hauptursache (97 %) für Mitralklappeingriffe. Die Inzidenz von MR ist insbesondere bei PatientInnen mit Herzversagen (HF) hoch [1, 15, 16].

hohe Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung: 19 % steigt mit dem Alter

Zielgruppe/PatientInnenpopulation (HTA Core Model® Assessment Elements A0006, A0025)

**Zielgruppe:
primäre und sekundäre
chronische MR**

Die Zielgruppen der hier bewerteten Interventionen sind Erwachsene mit chronischer DMR und FMR. Die Unterscheidung zwischen PatientInnen mit chronischer DMR und chronischer FMR ist wichtig, da die Korrektur von DMR kurativer Natur ist, während bei FMR die Wiederherstellung der Mitralklappen-Funktion nicht kurativ ist; daraus resultiert, dass die Therapie erster Wahl für chronische FMR weniger eindeutig ist als für chronische DMR.

Ein Überblick über Guideline Empfehlungen zum Management der chronischen MR findet sich in dem EUnetHTA Originalbericht [1]. Rezente US-amerikanischen Guidelines zufolge [15] unterscheidet sich die Behandlung von chronischer DMR und FMR.

3 Wirksamkeit

Es konnten keine vergleichenden Studien zur Bewertung der Wirksamkeit gefunden werden. Aufgrund fehlender Studien, die den Einschlusskriterien entsprachen, wurden nur sekundäre Studien (MitraClip® [17]) und nicht-vergleichende Primärstudien (CARILLON®; [18]¹; NeoChord [19-21]) als beste verfügbare Evidenz verwendet, um die Wirksamkeit zu beurteilen. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit (und Sicherheit) sind in den Table 3.1-1 bis 3.1-3 zusammengefasst.

keine vergleichenden Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit

3.1 Ergebnisse

(HTA Core Model® Assessment Elements

D0001, D0003, D0005, D0006, D0011, D0012, D0013, D0016, D0017)

MitraClip® System

Ein systematischer Review (SR) [17] wurde aufgrund des Erscheinungsjahres (2014), des Zeitraums (Studien eingeschlossen zwischen 2000 bis 2013), des „Scopes“ und PatientInnen-Population (schwere chronische DMR oder FMR, HochrisikopatientInnen) für ein Update ausgewählt. In dem SR waren 12 prospektive Beobachtungsstudien mit 878 PatientInnen eingeschlossen. Eine systematische Suche für den Zeitraum zwischen der Veröffentlichung des SR und Mai 2015 identifizierte keine weiteren relevanten Primärstudien, die den Einschlusskriterien der vorliegenden Bewertung entsprachen.

6 der 12 in dem SR eingeschlossenen Studien [17] präsentierten Ergebnisse zu Überleben nach 1 Jahr; dieses reichte von 75 %-90 %. Aussagen zum langfristigen Überleben waren nicht verfügbar.

Symptome und Schwere der MR wurden durch die NYHA-Klassifizierung bewertet und von 11 der 12 Studien berichtet. Eine Verringerung (post-intervention, nach 6 Monaten oder nach 12 Monaten Follow-up) der PatientInnen in NYHA Klasse III/IV wurde in 9 der 11 Studien berichtet. Daten nach 12 Monaten werden in 5 der eingeschlossenen Studien berichtet, wobei der Anteil der PatientInnen in NYHA Klasse III/IV von 88 %-98 % auf 11 %-35 % verringert wurde.

In 11 der 12 Studien wurde die Reduzierung des MR-Grades nach MitraClip® Implantation berichtet. In allen 11 Studien wurde eine Reduzierung des MR-Grades bis $\leq 2+$ bei 73 %-100 % der PatientInnen nach dem Eingriff gezeigt. In den Studien, die auch 6 bis 12 Monaten Follow-up berichteten, zeigten 61-99 % der PatientInnen MR-Grade $\leq 2+$. Beim LV-Volumen sowie LV-Durchmesser konnte eine Reduktion von Baseline in allen 6 Studien, die dieses Ergebnis berichteten, gezeigt werden. In der linksventrikulären Auswurf-fraktion (LVEF) konnte ein verbesserter oder unveränderter Wert von Baseline in 6 Studien gezeigt werden.

**Update von systematischem Review 2014
SR: 12 Studien eingeschlossen mit insg. 878 Pts.
Update-Suche: keine weiteren Studien identifiziert**

12-Monatsüberleben: 75-90 % der PatientInnen

NYHA post-intervention, Verringerung NYHA Klasse III/IV nach 12 M: von 88-98 % auf 11-35 %

**Reduzierung des MR-Grads $\leq 2+$: nach dem Eingriff 73-100 % nach 6-12 M FU: 61-99 %
Verbesserung: LV-Volumen, LV-Durchmesser, LVEF**

¹ Die TITAN Studie ist zwar vergleichend, ohne aber das Operationsrisiko der StudienteilnehmerInnen vorab einzustufen, und wird deshalb hier als „best verfügbare Evidenz“ verwendet.

Funktion (6MWT):
nur in 3 Studien erhoben
Verbesserung bei
6 M FU
Aktivitäten des
täglichen Lebens:
nur in 2 Studien mittels
SF-36 und Minnesota Fb
erhoben:
Verbesserungen

Nur 3 der eingeschlossenen Studien beurteilten funktionellen Status in der Trainingsleistung durch die 6MWT: in den 6 Monaten Follow-up zeigten sich Verbesserungen. Änderungen in der Durchführung von Aktivitäten des täglichen Lebens (z. B. Anziehen, Duschen, Spazierengehen, Hausarbeit verrichten) wurden durch eine allgemeine QoL Bewertung in nur 2 der eingeschlossenen Studien berichtet (mittels SF-36 Health Survey Fragebogen zur Lebensqualität und Minnesota-Fragebogen). Die mit dem SF-36 Health Survey Fragebogen erhobene Lebensqualität zeigte Verbesserungen in der physischen Komponente vom Baseline-Wert von $31,6 \pm 9,1$ bis $37,0 \pm 9,7$ nach 1 Monat und $36,5 \pm 10,6$ nach 12 Monaten Follow-up; die mit dem Minnesota-Fragebogen erhobene QoL zeigte ebenfalls eine Verbesserung von $56,5 \pm 21,9$ auf $39,4 \pm 20,5$ nach 6 Monaten des Follow-up.

PatientInnen-
Zufriedenheit:
nicht erhoben

Die Zufriedenheit der PatientInnen nach dem Eingriff wurde nicht erhoben.

zwar 1 Studie
nicht randomisierte CCT
53 PatientInnen
identifiziert, aber
nicht eingeschlossen

CARILLON® Mitral Contour System®

Es wurde eine vergleichende Studie identifiziert, die „Transcatheter-Implantation of Carillon Mitral Annuloplasty Device“ (TITAN) Studie (53 PatientInnen, 36 Carillon® Implantationen). TITAN ist eine prospektive, nicht-randomisierte, nicht verblindete, multizentrische Studie [18]. Da das Operationsrisiko in der beobachteten Population von TITAN nicht formell bewertet wurde, erfüllte die Studie allerdings nicht die Einschlusskriterien der vorliegenden Bewertung. In Anbetracht fehlender, weiterer vergleichender Daten, werden die Ergebnisse dieser Studie als beste verfügbare Evidenz in Folge trotzdem kurz dargestellt, um Anhaltspunkte zur Wirksamkeit der Technologie liefern zu können.

12-Monats Mortalität:
I 22,2 vs C 23,5

In der TITAN-Studie [18] war die 30-Tage-Mortalitätsrate 1,9 % (1/53) in der nicht implantierten Gruppe, während die 1-Jahres-Mortalitätsrate 22,2 % (8/36) in der Interventionsgruppe (Implantate) und 23,5 % (4/17) in der Kontrollgruppe betrug.

NYHA
Verbesserung von
2,1 NYHA Klassen nach
12 und nach 24 Monaten

Die Symptome und die Schwere der FMR wurden durch die NYHA-Klassifikation bewertet. Zu Baseline betrug die NYHA-Klasse $3,1 \pm 0,23$ in der Interventionsgruppe (36 PatientInnen) und $2,9 \pm 0,24$ in der Kontrollgruppe (17 PatientInnen). Die implantierte Gruppe wurde nach 12 Monaten wieder bewertet und zeigte eine Verbesserung in der NYHA-Klasse von $2,1 \pm 0,64$ (25 PatientInnen, 70 %). Die Verbesserung wurde beim 24-Monats-Follow-up mit NYHA-Klasse $2,1 \pm 0,74$ (19 PatientInnen, 53 %) erhalten.

Reduktion der
FMR-Grade:
stat. signifikanter
Unterschied zwischen
den Gruppen
LV-Volumen:
Verbesserung

Die FMR Progression und Veränderungen in der Herzstruktur wurden durch echokardiographische Diagnostik erhoben. Ein statistisch signifikanter Unterschied im Schweregrad der FMR wurde zwischen den 2 Gruppen bis zu 12 Monate nach dem Eingriff zugunsten der Interventionsgruppe festgestellt: in 25 implantierten PatientInnen wurde eine FMR-Reduktion um 3 Grade bei 3 PatientInnen, um 2 Grade bei 5 PatientInnen, um 1 Grad in 12 PatientInnen, und um weniger als 1 Grad in 5 PatientInnen gemessen. Auch wurde eine statistisch signifikante Reduktion des LV-Volumens in der Interventionsgruppe festgestellt, im Vergleich zu kontinuierliche Erweiterung des LV-Volumens in der Kontrollgruppe: die mittlere Reduktion des LV-Volumens betrug 19 % nach 12 Monaten. 8 der 25 PatientInnen hatten eine >10 %ige Verringerung der LV-Volumen nach 12 Monaten.

Funktionelle Veränderungen in der Trainingsleistung wurden mit dem 6MWT gemessen. Erhebungszeitpunkte waren zu Studienbeginn und nach 1, 6 und 12 Monaten. Der Unterschied war – zugunsten der Interventionsgruppe – statistisch signifikant. Die Beurteilung der Veränderungen bei der Durchführung von Aktivitäten des täglichen Lebens wurde mit einem Messinstrument zur Lebensqualitätsbeurteilung (Kansas City Kardiomyopathie Fragebogen) erhoben. Der Unterschied war – zugunsten der Interventionsgruppe – statistisch signifikant.

Die Zufriedenheit der PatientInnen nach dem Eingriff wurde nicht erhoben.

NeoChord DS1000

Es wurden keine vergleichenden Studien gefunden, die den Einschlusskriterien dieses Berichts entsprachen. Als beste verfügbare Evidenz wurden 3 Fallserien [19-21] mit kurzem Follow-up identifiziert, die in weiterer Folge trotzdem kurz dargestellt werden, um zumindest Anhaltspunkte zur Wirksamkeit der Technologie liefern zu können. 2 der 3 Fallserien [20, 21] beziehen sich auf dieselbe PatientInnenpopulation, wobei Rucinkas et al. nur Subgruppenergebnisse von 13 PatientInnen berichtet, Seeburger et al. hingegen insgesamt 30 PatientInnen einschließt. Daher werden hier nur die Ergebnisse von Seeburger et al. [21] dargestellt.

In einer Fallserie (30 PatientInnen) [21] wurde 1 Todesfall innerhalb von 30 Tagen wegen post-Kardiotomie Syndrom und gleichzeitiger Sepsis berichtet; in der zweiten Fallserie (63 PatientInnen) [19] wurden keine Todesfälle nach 30 Tagen beobachtet.

In der ersten Fallserie [21] zeigte sich bei 58,6 % (17/29) der PatientInnen nach 30 Tagen ein Behandlungserfolg definiert durch MR-Grad $\leq 2+$, 70,5 % (12/17) dieser PatientInnen behielten einen MR-Grad $\leq 1+$. In der zweiten Fallserie [19] wird berichtet, dass 87,3 % (55/63) der PatientInnen nach 30 Tagen in NYHA-Klasse I waren, im Vergleich mit nur 3 (5 %) zu Baseline. Beim 30-Tage Follow-up, zeigte sich, dass 16 % (10/63) der PatientInnen eine Verringerung der MR von 2 Graden hatten, 25 % (16/63) eine Reduktion von 3 Graden und 46 % (29/63) eine Reduktion von 4 Graden. Nur 12,5 % (8/63) der PatientInnen waren in den MR-Graden 3+ oder 4+.

Die Auswirkungen des Verfahrens auf die Funktionalität der PatientInnen, allgemeine und krankheitsspezifische gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL), Aktivitäten des täglichen Lebens und die PatientInnenzufriedenheit wurden nicht erhoben.

**Trainingsleistung:
6 MWT stat. sign.
Unterschied
Durchführung von
Aktivitäten des
täglichen Lebens:
stat. sign. Unterschied**

**3 Fallserien
30+63 PatientInnen**

**1. Fallserie:
58,6 % MR-Grad $\leq 2+$,
2. Fallserie:
87 % nach Intervention
in NYHA I**

**QoL, ADL,
Funktionalität
nicht beurteilt**

Table 3.1-1: Summary table of relative effectiveness of the MitraClip® System for MV repair in adults with chronic MR

	Health benefits*				Harms	
	Mortality (all-cause and cardiovascular mortality)	Morbidity (need for cardiac transplantation, NYHA functional status improvement, freedom from NYHA class ≥ 3)	Function (6MWT score, changes in performing activities of daily living)	Health related QoL	MAEs	Other AEs
MitraClip® System	-	-	-	-	Mortality (range 3.2–4.2 % in-hospital; 1.7–6 % at 30 days; 9.3–23.1 % at 12 months) [17, 22-33] Early need for surgery (range 0.7–3.2 % at 30 days; 0.9–7.4 % at 12 months) [17, 22, 25, 27, 29, 32] Cerebrovascular accident (range 0–6 % at 30 days; 0 % at 12 months) [17, 29] Cardiac tamponade (range 0–2 % at 30 days; 1 % at 24 months) [17, 31] Transseptal complications (range 1.2–3 % at 30 days) [17] Partial clip detachment (range 0–12.5 % at 30 days; 10 % at 24 months) [17, 31] Transfusion of ≥ 2 U blood product (range 7.3–8.1 % intra-procedural; 0–17.1 % at 30 days; 22.5 % at 12 months) [17, 22, 23, 25, 32] Stroke (0 % in-hospital; 2.6 % at 30 days; 3.4 % at 12 months; 0 % at 24 months) [22, 25, 31] MI (0 % in-hospital; 3.4 % at 12 months) [25, 29] Major bleeding (8 % at 24 months; 18.8 % at 30 days; 5.8 % at 12 months) [22, 29, 31] MAEs/MACCE [§] (range 4.9–12 % in-hospital; 4.7–18.8 % at 30 days; 5–41 % at 12 months) [22, 24, 26, 28-30, 32, 34] Major complications [§] (2.5–4 % intra-procedural; 17.2–19.4 % in-hospital) [24, 26, 31, 33]	Non-fatal AEs/ Minor complications* (range 11.3–13.8 % in-hospital; 17.8 % at 72 days) [24, 25] Sepsis (1.4 % at 30 days) [32] Prolonged intubation (0.7 % at 30 days) [32] Partial clip detachment (2.28 % at 12 months; 10 % at 24 months) [22, 31] MV stenosis (0.9 % at 12 months) [22] TIA (2.1 % at 30 days) [23] > 5 days' hospitalisation (20 % at about 7 months) [35]
Comparator	Lacking	Lacking	Lacking	Lacking	Lacking	Lacking
Assessment Elements	D0001, D0003	D0005, D0006	D0011, D0016	D0012, D0013	C0008	C0008
Quality of body of evidence**	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Abbreviations: 6MWT = 6-minutes walk test; AE = adverse event; AF = atrial fibrillation; h = hours; MAE = major adverse event; MACCE = major cardiac adverse and cerebrovascular event; MI = myocardial infarction; NYHA = New York Health Association; TIA = Transient ischaemic attack; U = units; NA = not assessed.

* As no comparative studies were available for inclusion, no summary of relative effectiveness could be produced. See Effectiveness domain for details.

** Given that the body of evidence was limited to the Safety domain and acknowledging the limitations in the design of all the included studies (case series and cohort studies), the authors of the present report agreed to not perform any assessment of the body of evidence as this would only give a partial overview.

[§] These items include miscellaneous harms not necessarily described in the studies (See Appendix, Table 8-3 for more details).

Table 3.1-2: Summary table of relative effectiveness of CARILLON® Mitral Contour System® for MV repair in adults with chronic MR

	Health benefits*				Harms	
	Mortality (all-cause and cardiovascular mortality)	Morbidity (need for cardiac transplantation, NYHA functional status improvement, freedom from NYHA class ≥ 3)	Function (6MWT score, changes in performing activities of daily living)	Health related QoL	MAEs	Other AEs
CARILLON® Mitral Contour System®	-	-	-	-	Mortality (0 vs 16 % at 30 days; 22.2 % vs 23.5 % at 12 months) [18] MI (range 0–6.5 % at 30 days; 4 % at 12 months) [18, 36] Cardiac perforation (range 0–6.5 % at 30 days; 0 % at 12 months) [18, 36]	-
<i>Comparator</i>	Lacking	Lacking	Lacking	Lacking	Lacking	Lacking
<i>Assessment Elements</i>	D0001, D0003	D0005, D0006	D0011, D0016	D0012, D0013	C0008	C0008
<i>Quality of body of evidence**</i>	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Abbreviations: 6MWT = 6-minutes walk test; AE = adverse event; AF = atrial fibrillation; h = hours; MAE = major adverse event; MI = myocardial infarction; NYHA = New York Health Association; U = units; NA = not assessed.

* As no comparative studies were available for inclusion, no summary of relative effectiveness could be produced. See Effectiveness domain for details.

** Given that the body of evidence was limited to the Safety domain and acknowledging the limitations in the design of all the included studies (case series and cohort studies), the authors of the present report agreed to not perform any assessment of the body of evidence as this would only give a partial overview.

Table 3.1-3: Summary table of relative effectiveness of NeoChord DS1000 for MV repair in adults with chronic MR

	Health benefits*				Harms	
	Mortality (all-cause and cardiovascular mortality)	Morbidity (need for cardiac transplantation, NYHA functional status improvement, freedom from NYHA class ≥ 3)	Function (6MWT score, changes in performing activities of daily living)	Health related QoL	MAEs	Other AEs
NeoChord DS1000	-	-	-	-	Mortality (range 0–3 % at 30 days) [19, 21] Stroke (range 0–3 % at 30 days) [19, 21] MI (range 0–2 % at 30 days) [19, 21] Intraoperative conversion to conventional surgery (range 8–20 % at 30 days) [19, 20] Re-operation for NeoChord DS1000 failure (range 13–20 % at 30 days) [19, 21] Septicaemia (range 0–3 % at 30 days) [19, 21] Conversion to standard care (8 % at 6 months) [20]	Dehiscence (range 2–8 % at 30 days to 0 % at 6 months) [19, 20] Transfusion of > 2 U blood product (range 5–17 % at 30 days) [19, 21] Procedural ventilation > 48 h (3 % at 30 days) [21] Ventricular fibrillation (5 % at 30 days) [19] Severe pericardial effusion (3 % at 30 days) [19] Onset of persistent AF (21 % at 30 days) [19] Onset of permanent AF (2 % at 30 days) [19] Pacemaker implantation (3 % at 30 days) [19]
Comparator	Lacking	Lacking	Lacking	Lacking	Lacking	Lacking
Assessment elements	D0001, D0003	D0005, D0006	D0011, D0016	D0012, D0013	C0008	C0008
Quality of body of evidence**	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Abbreviations: 6MWT = 6-minutes walk test; AE = adverse event; AF = atrial fibrillation; h = hours; MAE = major adverse event; MI = myocardial infarction; NYHA = New York Health Association; U = units; NA = not assessed.

* As no comparative studies were available for inclusion, no summary of relative effectiveness could be produced. See Effectiveness domain for details.

** Given that the body of evidence was limited to the Safety domain and acknowledging the limitations in the design of all the included studies (case series and cohort studies), the authors of the present report agreed to not perform any assessment of the body of evidence as this would only give a partial overview.

4 Sicherheit

Um die Sicherheit zu beurteilen, wurde ein SR und 20 Primärstudien eingeschlossen (MitraClip[®], 1 SR [17], 16 Primärstudien zwischen 20 und 803 PatientInnen, insgesamt 2.759 [22-35, 37, 40]; CARILLON[®] 2 Primärstudien 48 und 53, insgesamt 101 PatientInnen [18, 36] NeoChord, 3 Primärstudien zwischen 13 und 63, insgesamt 92 PatientInnen [19-21]). Die Ergebnisse zur Sicherheit (und Wirksamkeit) sind in den Table 3.1-1 bis 3.1-3 zusammengefasst. Detaillierte Ergebnisse sind in der Langversion des EUnetHTA-Berichts nachzulesen [1]. Charakteristika eingeschlossener Studien sind in Table 3.1-1, 3.1-2 und Table 8.3-3 im Anhang dargestellt.

1 SR + 20 Primärstudien

**16 zu Mitraclip[®]
2 zu CARILLON[®]
3 zu NeoChord**

4.1 Ergebnisse

(HTA Core Model[®] Assessment Elements C0004, C0005, C0007, C0008)

MitraClip[®] System

Die vorliegende Evidenz ist nicht ausreichend, um abschließend beurteilen zu können, wie sicher MitraClip[®] im Vergleich zu Komparatoren ist. Allerdings wurden Sicherheitsergebnisse in Fallserien und Kohortenstudien berichtet. Die größten Fallserien sind das „Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study II High Risk Registry (HRR)“ (EVEREST II HRR) [37], die „Real World Expanded Multicenter Study of the MitraClip[®] System“ (Realismus) Studie [22], sowie das deutsche Transkatheter Mitralklappe Interventionen (TRA-MI) Register [24].

**MitraClip[®] System
3 große
Kohortenstudien**

TRA-MI Register

In EVEREST II HRR [37] und Realismus HR [22] wurden Sicherheitsendpunkte nach 30 Tagen und 12 Monaten für die 351 PatientInnen mit hohem Operationsrisiko berichtet. Die Mortalität nach 30 Tagen betrug 4,8 % (17/351). Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse (MAEs) betrug 18,8 % (66/351). Davon waren Bluttransfusionen ≥ 2 Einheiten mit einer Rate von 13,4 % (47/351) das häufigste Ereignis. Keine der gemeldeten Schlaganfälle (9/351) konnte auf die Intervention zurückgeführt werden. Zwölf (3,4 %) PatientInnen erlitten schwere vaskuläre Komplikationen.

**EVEREST II HRR
Realismus HR
351 PatientInnen
30 Tage Mortalität:
4,8 %
MAE 18,8 %
am häufigsten: Bedarf
nach Bluttransfusionen**

Nach 12 Monaten betrug die Mortalität 22,8 % (80/351), die Rate von MAEs war 37,6 % (132/351), wobei am Häufigsten die Gabe von Bluttransfusionen (22,5 %; 79/351) beobachtet wurde; 3 zusätzliche Schlaganfälle traten auf (12/351). Die häufigste Interventions-bezogene Komplikation, das „Single-Leaflet-device-attachment“ (Positionierung des MitraClip[®] an nur einem Mitralsegel) trat bei 2,3 % (8/351) der PatientInnen auf, hauptsächlich in der Anfangsphase der Studien. Ein zweites MitraClip[®] Verfahren war innerhalb von 30 Tagen nach der ersten Prozedur in nur 1,1 % (4/351) der PatientInnen erforderlich. Eine Mitralklappen Operation wurde in 0,9 % (3/351) der PatientInnen durchgeführt. Es trat kein Interventions-induzierter Gefäßverschluss (Embolisation) auf.

**12 Monatsmortalität
22,8 %**

**wiederholter Eingriff:
1,1 %
offene OP: 0,9 %**

<p>TRA-MI Register 557 PatientInnen</p> <p>KH-Mortalität 4,3 % Mortalität nach Entlassung 13,4 %</p> <p>MAE 19,4 % am häufigsten: Bedarf nach Bluttransfusionen</p> <p>interventionsbezogene Komplikationen 8,9 %</p> <p>Weitere Studien: Einflussfaktoren auf Komplikationen: Selektion der PatientInnen NYHA-Klasse ev. Lernkurve, kontroversielle Ergebnisse</p> <p>Subgruppenanalysen für Diabetes, Anämie und NYHA-Klassen</p> <p>keine Unterschiede bei Diabetes und Anämie</p> <p>wohl aber bei NYHA NYHA IV sig. höhere Mortalität</p>	<p>Bei den 557 PatientInnen mit hohem Operationsrisiko im TRA-MI Register [24] wurden auch Endpunkte wie Krankenhausaufenthalt (Durchschnittsdauer 10 Tage; 6-17) berichtet. Die Mortalität im Krankenhaus lag bei 4,3 % (24/554). Vier (0,7 %) Schlaganfälle aber kein Myokardinfarkt (MI) wurden berichtet. Die Rate der MAEs war 19,4 % (108/557), wobei Bluttransfusionen oder schwere Blutungen die häufigsten Ereignisse mit einer Rate von 13,7 % (75/546) waren. Schwerwiegende vaskuläre Komplikationen traten bei 2,2 % (12/546) der PatientInnen auf. Weitere MAE waren Ateminsuffizienz und organisches Psychosyndrom für 3 oder mehr Tage, die in 3,5 % (19/547) resp. 2,4 % (13/546) der PatientInnen beobachtet wurden. Die Mortalitätsrate nach Entlassungs-Follow-up betrug 13,4 % (41/307). Die Rate schwerer Herz- und Zerebro-vaskulärer Ereignisse (MACCE) betrug ebenfalls 13,4 % (41/307). 38,6 % der PatientInnen (103/267) mussten erneut hospitalisiert werden. Es wurden keine Produkt-induzierten Komplikationen berichtet. Die Rate der eingriffsbezogene Komplikationen betrug 8,9 % (49/550).</p> <p>PatientInnenselektion und organisationsbedingte Umstände (Lernkurven) wurden als wesentliche Einflussfaktoren der Häufigkeit und Schwere der Komplikationen identifiziert. Die Gebrechlichkeit von PatientInnen, insbesondere NYHA-Klasse IV, wurde in einer Studie [23] mit höheren Mortalitätsraten in Verbindung gebracht. Die Auswirkungen von Lernkurven wurden in einer Serie von 75 PatientInnen [38] beobachtet, wohingegen eine spätere Studie, die 496 Verfahren in 10 Zentren untersuchte, die mindestens 50 Verfahren pro Jahr durchführen, zeigte, dass eine Lernkurve kein Einflussfaktor des prozeduralen Erfolges zu sein scheint [39].</p> <p>In einigen Studien wurden auch Subgruppenanalysen durchgeführt. Insbesondere wurden die Auswirkungen von Diabetes mellitus Typ II [27], Anämie [26] und NYHA Klassifizierung [23] untersucht. Keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Sicherheit wurden bei PatientInnen mit Diabetes beobachtet, wobei die Studie nur kurzfristige (3 Monats-)Ergebnisse für eine kleine Population (n=19 PatientInnen mit/39 ohne Diabetes) abbildete [27]. Ebenso unterschieden sich peri-prozedurale MACCE und 1-Jahres-Überleben nicht zwischen PatientInnen mit Anämie (n=41) und solchen ohne Anämie (n=39) [26]. In einem weiteren Vergleich zwischen PatientInnen-Gruppen in verschiedenen NYHA-Klassen [23] waren die Krankenhaus-MACCE und Re-Hospitalisierungsraten ähnlich, die 30-Tages-Mortalität in NYHA-Klasse IV-PatientInnen aber signifikant höher (8,0 %; 11/137) als in Klasse III (3,2 %; 17/526) und Klasse II/I (4,8 %; 4/83).</p>
--	--

CARILLON® Mitral Contour System®

<p>keine abschließende Beurteilung möglich</p> <p>30 Tage Mortalität: niedriger in Interventionsgruppe 0 % vs. 6 %</p> <p>12 Monatsmortalität I 22,2 % vs. C 23,5 %</p> <p>geringe Anzahl an Komplikationen</p>	<p>Die vorliegende Evidenz ist nicht ausreichend, um abschließend beurteilen zu können, wie sicher CARILLON® Mitral Contour System® im Vergleich zu Komparatoren ist.</p> <p>In einer Studie bezogen sich alle sicherheitsrelevanten Ergebnisse mit Ausnahme vom Endpunkt „Tod“ (gemessen mit 30 Tage und 12 Monaten Follow-up), auf die gesamte Intention-to-treat-Population ohne zwischen den Interventions- und Kontrollkohorten zu unterscheiden [18]. Die Häufigkeit von Todesfällen nach 30 Tagen (0 %, 0/17) war in der Interventionsgruppe niedriger als in der Kontrollgruppe (6 %, 1/17); nach 12 Monaten (gleicheten sich die Ergebnisse der PatientInnen in den beiden Gruppen an (I 22,2 % (8/36) vs. 23,5 % (4/17)). Andere Sicherheitsergebnisse wurden in den 2 Gruppen wegen der geringen Anzahl der Komplikationen, die bis zum 30-Tages-Follow-up auftraten nicht analysiert.</p>
---	---

In einer weiteren Studie [36] traten zwei MAEs (CS Perforationen) früh in der Studie auf (beim ersten und vierten PatientInnen), wodurch bestätigt wird, dass eine Lernkurve bei Zugängen über den CS existiert. Dieselbe Studie [36] wies darauf hin, dass weder demographische noch echokardiographischen Parameter deutlich einen Behandlungserfolg prognostizieren. Eine sorgfältige Auswahl von PatientInnen mit hohem Operationsrisiko und Erfahrung sind notwendig, um die Komplikationsrate zu senken.

**Lernkurve:
Koronarsinus
Perforationen**

NeoChord DS1000

Die derzeit vorliegenden Ergebnisse sind nicht ausreichend, um abschließende Aussagen zu Häufigkeit und/oder Schwere von Komplikationen bei der Verwendung von NeoChord DS1000 machen zu können. Da keine der eingeschlossenen Studien, die NeoChord DS1000 bewerteten, eine vergleichende Studie [22, 23, 32] war, stehen keine vergleichenden Sicherheitsdaten zur Verfügung. In den eingeschlossenen Studien traten MAEs bei 8 %-26,7 % der PatientInnen bei einem 30-Tage-Follow-up auf.

**keine vergleichende
Beurteilung möglich**

**MAEs von 8 % bis
26,7 %**

Eine Studie [22] berichtete, dass nach der Einführung von Verbesserungen/Verfeinerungen des Verfahrens und neuen Kriterien für die Auswahl der PatientInnen sich die Sicherheit des Verfahrens signifikant verbesserte. Subgruppenanalysen wurden nicht durchgeführt, weswegen keine Aussagen möglich sind, ob bei spezifischen PatientInnengruppen gehäuft Komplikationen auftreten. In einer Studie wurde festgestellt, dass der Verfahrenserfolg nach 30 Tagen stark abhängig von den morphologischen Eigenschaften der MV war: in Abhängigkeit der MV-Anatomie wurde ein Verfahrenrisiko von 4 %-29 % [19] beobachtet.

**Verbesserung des
Verfahrens =
Verbesserung der
klinischen Ergebnisse**

Es wurde keine Evidenz gefunden, um festzustellen, ob die Verwendung von NeoChord DS1000 mit benutzerabhängigen Komplikationen (Lernkurve) verbunden ist. In einer Studie betonten aber die AutorInnen, dass spezielle und umfangreiche Schulungen für die AnwenderInnen obligatorisch sind, weil die Bestimmung der exakten Positionierung, Längeneinstellung und Spannen der Neochordae ausschließlich von der Fähigkeit und Schulung des Interventionisten abhängt und den Verfahrenserfolg [21] beeinflusst.

**keine klinische Evidenz
zu Lernkurven**

5 Diskussion

Da keine vergleichenden Studien zur Verfügung standen, kann keine abschließende Beurteilung der relativen Wirksamkeit der drei Medizinprodukte und der medizinischen Interventionen gemacht werden. Auch unter Berücksichtigung der Limitationen aller eingeschlossenen Studien (Fallserien und Kohortenstudien) sind nur Aussagen zur Sicherheit der drei Verfahren – wenngleich ebenfalls nicht abschließend – möglich.

Positive Ergebnisse wurden bei dem MitraClip® System vs medizinischer Standardversorgung oder pharmakologische Therapie medizinische Therapie in einer kleinen retrospektiven Vergleichsstudie beobachtet: in der EVEREST II HRR Studie wurden nur 78 PatientInnen eingeschlossen und die Ergebnisse mit einer retrospektive Kohorte von 36 PatientInnen verglichen, die medizinische Therapie bekamen oder offen operiert wurden. Diese Studie bildete die Grundlage für die Empfehlungen von nationalen Fachgesellschaften, auch wenn diese Empfehlungen oft durch das Fehlen einer Alternative für einige Subgruppen von PatientInnen motiviert sind. Die Ergebnisse aus vier laufenden Studien, die MitraClip® mit einer optimalen medizinischen Betreuung vergleichen (NCT02444286, NCT01920698, NCT02444338 und NCT-01626079) sollten jedenfalls abgewartet werden, bevor Entscheidungen zur Refundierung gefällt werden.

Sicherheitsrelevante Daten zu MitraClip® basieren auf großen Fallserien und Registerdaten und zeigen insgesamt vergleichbare Werte. Auswirkungen einer Lernkurve wurden in einer Studie mit 75 PatientInnen bestätigt, während eine weitere Analyse von insgesamt 496 Verfahren in 10 Zentren, die mindestens 50 Verfahren pro Jahr durchführen, zeigte, dass eine Lernkurve scheinbar keinen Einfluss auf den Verfahrenserfolg hat.

Trotz der Existenz einer vergleichenden Studie über die Verwendung von CARILLON® Mitral Contour System® sind einige kritische Punkte zu betonen: das Risiko der PatentInnen in der gesamten Studienpopulation wurde vor der Studie nicht evaluiert; die Kontrollgruppe setzte sich aus PatientInnen zusammen, denen zunächst das Implantat eingesetzt wurde, dann aber – aus akuten medizinischen Gründen – wieder entnommen wurde. Die Kontrollgruppe ist also eine Subgruppe der ursprünglich eingeschlossenen PatientInnenpopulation. Die laufende REDUCE FMR Studie (mit geplanten 180 PatientInnen) bewertet, wie sicher und wirksam eine Implantation des CARILLON® Mitral Contour Systems® in der Behandlung von FMR mit HF ist, im Vergleich zu einer (randomisierten) Kontrollgruppe, die rein medizinisch nach HF-Guidelines behandelt wird. Auch diese Studie legt das Operationsrisiko der KandidatInnen nicht formell fest, sondern setzt eine LVEF $\leq 40\%$ als Einschlusskriterium an. Die Ergebnisse aus REDUCE FMR können hilfreich bei der Beantwortung der Forschungsfrage des vorliegenden Berichts sein, um die Rolle des Verfahrens in der Behandlung von FMR zu bestimmen.

Die Anwendung von NeoChord DS1000 für die Behandlung von DMR ist in sehr frühem Entwicklungsstadium. Erste Studien präsentieren Ergebnisse als First-in-human Erfahrungen, mit einigen Einschränkungen in Bezug auf die Stichprobengröße und Dauer des Follow-up. Die laufende NeoChord TACT-Studie beobachtet Verfahrenserfolg am Tag 1 nach dem Eingriff (d. h. Verringerung der MR $\leq 2+$). Vergleichsstudien mit größeren Kohorten und Lang-

in Mangel an vergleichenden Studien zu den 3 Medizinprodukten keine Wirksamkeitsbewertung möglich

MitraClip®: positive Ergebnisse bei Wirksamkeit nur basierend auf kleiner Studie (78 Pts) mit retrospektivem Vergleich

4 RCTs laufen und sollten abgewartet werden

Informationen zur Sicherheit aus Fallserien und Registern Daten zu Lernkurve widersprüchlich

CARILLON® Mitral Contour System®

laufende Studie REDUCE FMR Geplant: 180 Pts.

Einschlusskriterium: LVEF $\leq 40\%$

NeoChord DS1000 in sehr frühem Entwicklungsstadium TACT-Studie: nur Verfahrenserfolg, nicht Behandlungserfolg

zeit-Follow-up sind darüberhinaus aber immer noch notwendig, um die Wertigkeit und den Einsatzbereich von NeoChord DS1000 im Vergleich zur Standardtherapie (d. h. Chirurgie) zu definieren.

Evidenz zur Sicherheit von CARILLON® Mitral Contour System® und NeoChord DS1000 ist auf kleine Fallserien beschränkt und Aussagen über die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die klinische Praxis können nicht gemacht werden. Die verfügbaren Daten zeigen, dass beide Technologien in den identifizierten Studien relativ sicher waren.

Laufende Studien

MitraClip®

4 Studien, die Leitlinie basierte medikamentöse Therapie als Komparator haben laufen derzeit

Mehrere Studien zu MitraClip®-System laufen. Es wird erwartet, dass sie Aussagen zu klaren Indikationsstellungen sowie zu Auswahlkriterien für die PatientInnenpopulation, die am Meisten von dem Verfahren profitieren könnte, machen werden. 4 Studien, die Leitlinie-basierte medikamentöse Therapie als Komparator haben, sind von besonderer Bedeutung. Diese Studien sind:

- ✦ eine Beobachtungsstudie von PatientInnen mit Herzinsuffizienz mit klinisch signifikanter Mitralsuffizienz – Follow-up der ehemaligen TeilnehmerInnen der RESHAPE-HF-Studie „Randomized Study of the MitraClip Device in Heart Failure Patients With Clinically Significant Functional Mitral Regurgitation“ (Reshape-HF1-FU; NCT02444286). Ergebnisse sind im Januar 2017 zu erwarten.
- ✦ Die „Multicentre Study of Percutaneous Mitral Valve Repair MitraClip Device in Patients With Severe Secondary Mitral Regurgitation“ Studie (MITRA-FR; NCT01920698). Ergebnissen sind im Oktober 2017 zu erwarten.
- ✦ Die „Clinical Evaluation of the Safety and Effectiveness of the MitraClip System in the Treatment of Clinically Significant Functional Mitral Regurgitation“ Studie, eine multizentrische, randomisierte Studie (NCT02444338) mit einem geschätzten Zeitpunkt des Abschlusses im September 2019.
- ✦ die „Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients with Functional Mitral Regurgitation“ Studie (COAPT; NCT01626079), die voraussichtlich im Jahr 2020 fertig gestellt wird.

1 RCT zu CARILLON® Mitral Contour System®

Eine Studie mit CARILLON® Mitral Contour System® – die „Mitral Contour System® Reducing Functional Mitral Regurgitation“ Studie (REDUCE FMR; NCT02325830) läuft derzeit: für die prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Studie werden Ergebnisse im Juli 2017 erwartet.

1 Patientenregister zu NeoChord DS1000

Für ein Patientenregister zu NeoChord DS1000 – der NeoChord Transapikalstreifen künstliche Sehnenfäden (TACT; NCT01784055) werden Ergebnisse im Juli 2016 erwartet.

6 Schlussfolgerung

Aufgrund fehlender Daten kann derzeit die Wirksamkeit und Sicherheit der drei implantierbaren Medizinprodukte für die Mitralklappenreparatur bei Erwachsenen mit mittel- bis hochgradiger chronischer MR nicht abschließend beurteilt werden. Weitere Evidenz mit längeren Follow-up Beobachtungszeiten sind nötig, um das Nutzen-Schaden-Verhältnis der 3 Verfahren bewerten zu können.

Zwei der bewerteten Medizinprodukte, NeoChord DS1000 und CARILLON® Mitral Contour System® befinden sich noch in einem frühen Stadium der Entwicklung. Der MitraClip® wurde hingegen weltweit bereits rund 23.000 PatientInnen implantiert, bevor Ergebnisse einer vergleichenden Studien zu Mitraclip-Therapie veröffentlicht wurden. Laufende Studien zu CARILLON® Mitral Contour System® und MitraClip® werden in naher Zukunft (2017-2020) helfen, festzustellen, ob diese Medizinprodukte tatsächlich wirksamer als eine optimale medikamentöse Therapie sind.

**keine abschließende
Beurteilung für
3 Medizinprodukte
möglich**

**NeoChord DS1000 und
CARILLON® Mitral
Contour System® frühes
Entwicklungsstadium**

7 Literatur

- [1] EUnetHTA. Transcatheter implantable devices for mitral valve repair in adults with chronic mitral valve regurgitation. Pilot rapid assessment of other technologies using the HTA Core Model for Rapid Relative Effectiveness Assessment 2015.
- [2] Boekstegers P, Hausleiter J, Baldus S, Bardeleben RS, Beucher H, Butter C, et al. Interventionelle Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz mit dem MitraClip®-Verfahren. *Kardiologe* 2013(7):91-104. Epub 15. März 2013.
- [3] International AV. Submission File Abbott Vascular. 2015.
- [4] International AV. MitraClip® System Instructions for Use.
- [5] Cardiac Dimensions Inc. CARILLON® Mitral Contour System® Instructions for Use.
- [6] Chiam PTL, Ruiz CE. Percutaneous transcatheter mitral valve repair. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2011;4(1):1-13.
- [7] Inc. CD. Submission File Cardiac Dimensions. 2015.
- [8] Maisano F, Alfieri O, Banai S, Buchbinder M, Colombo A, Falk V, et al. The future of transcatheter mitral valve interventions: competitive or complementary role of repair vs. replacement? *Eur Heart J*. 2015;36(26):1651-9. Epub 2015/04/15.
- [9] Maisano F, Buzzatti N, Taramasso M, Alfieri O. Mitral transcatheter technologies. *Rambam Maimonides Med J*. 2013;4(3):e0015. Epub 2013/08/03.
- [10] Inc. N. Submission File NeoChord. 2015.
- [11] NeoChord Inc. Neochord DS1000™ Instructions for Use.
- [12] Camm AJ, Bunce NH. Cardiovascular disease (Valvular heart disease). In: Kumar PJ, Clark ML, editors. *Kumar and Clark's clinical medicine*. 8th ed. Edinburgh: Saunders Elsevier; 2012. p. 669-790.
- [13] Koelling TM, Aaronson KD, Cody RJ, Bach DS, Armstrong WF. Prognostic significance of mitral regurgitation and tricuspid regurgitation in patients with left ventricular systolic dysfunction. *American Heart Journal*. 2002;144(3):524-9.
- [14] Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, J L. Valvular heart disease. *Harrison's manual of medicine*. 18th ed. New York: McGraw-Hill; 2013. p. 815-22.
- [15] Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines – Developed in Collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, American Society of Echocardiography, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and Society of Thoracic Surgeons. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(22):e57-e185.
- [16] Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*. 2012;33(19):2451-96.
- [17] Munkholm-Larsen S, Wan B, Tian DH, Kearney K, Rahnavardi M, Dixen U, et al. A systematic review on the safety and efficacy of percutaneous edge-to-edge mitral valve repair with the MitraClip system for high surgical risk candidates. *Heart*. 2014;100(6):473-8.
- [18] Siminiak T, Wu JC, Haude M, Hoppe UC, Sadowski J, Lipiecki J, et al. Treatment of functional mitral regurgitation by percutaneous annuloplasty: Results of the TITAN Trial. *European Journal of Heart Failure*. 2012;14(8):931-8.
- [19] Colli A, Manzan E, Rucinkas K, Janusauskas V, Zucchetta F, Zakarkaite D, et al. Acute safety and efficacy of the NeoChord procedure. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2015;20(5):575-81.

- [20] Rucinskas K, Janusauskas V, Zakarkaite D, Aidietiene S, Samalavicius R, Speziali G, et al. Off-pump transapical implantation of artificial chordae to correct mitral regurgitation: Early results of a single-center experience. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2014;147(1):95-9.
- [21] Seeburger J, Rinaldi M, Nielsen SL, Salizzoni S, Lange R, Schoenburg M, et al. Off-pump transapical implantation of artificial neo-chordae to correct mitral regurgitation: The TACT trial (Transapical Artificial Chordae Tendinae) proof of concept. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(9):914-9.
- [22] Glower DD, Kar S, Trento A, Lim DS, Bajwa T, Quesada R, et al. Percutaneous mitral valve repair for mitral regurgitation in high-risk patients: Results of the EVEREST II study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(2):172-81.
- [23] Rudolph V, Huntgeburth M, Von Bardeleben RS, Boekstegers P, Lubos E, Schillinger W, et al. Clinical outcome of critically ill, not fully recompensated, patients undergoing MitraClip therapy. *European Journal of Heart Failure*. 2014;16(11):1223-9.
- [24] Wiebe J, Franke J, Lubos E, Boekstegers P, Schillinger W, Ouarrak T, et al. Percutaneous mitral valve repair with the mitraclip system according to the predicted risk by the logistic EuroSCORE: Preliminary results from the German Transcatheter Mitral Valve Interventions (TRAMI) registry. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2014;84(4):591-8.
- [25] Armoiry X, Brochet É, Lefevre T, Guerin P, Dumonteil N, Himbert D, et al. Initial French experience of percutaneous mitral valve repair with the MitraClip: A multicentre national registry. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2013;106(5):287-94.
- [26] Hellhammer K, Balzer J, Zeus T, Rammos C, Niebel S, Kubatz L, et al. Percutaneous mitral valve repair using the MitraClip® system in patients with anemia. *International Journal of Cardiology*. 2015;184 ((Hellhammer K.; Balzer J.; Zeus T.; Rammos C.; Niebel S.; Kubatz L.; Wagstaff R.; Kelm M.; Rassaf T., Tienush.Rassaf@med.uni-duesseldorf.de) University Hospital Düsseldorf, Medical Faculty, Dept. of Medicine, Division of Cardiology, Pulmonology and Vascular Medicine, Düsseldorf, Germany):399-404.
- [27] Hellhammer K, Zeus T, Balzer J, Van Hall S, Rammos C, Wagstaff R, et al. Safety and efficacy of percutaneous mitral valve repair using the MitraClip® system in patients with diabetes mellitus. *PLoS ONE*. 2014;9(11).
- [28] Attizzani GF, Ohno Y, Capodanno D, Cannata S, Dipasqua F, Immé S, et al. Extended use of percutaneous edge-to-edge mitral valve repair beyond EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair) criteria: 30-Day and 12-month clinical and echocardiographic outcomes from the GRASP (getting reduction of mitral insufficiency by percutaneous clip implantation) registry. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2015;8(1):74-82.
- [29] Bozdog-Turan I, Paranskaya L, Birkemeyer R, Turan RG, Kische S, Akin I, et al. Percutaneous mitral repair with the MitraClip system in patients with mild-to-moderate and severe heart failure: A single-centre experience. *Cardiovascular Therapeutics*. 2014;32(2):66-73.
- [30] Reichenspurner H, Schillinger W, Baldus S, Hausleiter J, Butter C, Schäfer U, et al. Clinical outcomes through 12 months in patients with degenerative mitral regurgitation treated with the mitraclip® device in the ACCESS-Europe phase i trial. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2013;44(4):e280-e8.
- [31] Toggweiler S, Zuber M, Surder D, Biaggi P, Gstrein C, Moccetti T, et al. Two-year outcomes after percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system: durability of the procedure and predictors of outcome. *Open Heart*. 2014;1(1):e000056. Epub 2014/10/22.
- [32] Yeo KK, Yap J, Yamen E, Muda N, Tay E, Walters DL, et al. Percutaneous mitral valve repair with the MitraClip: Early results from the MitraClip Asia-Pacific Registry (MARS). *EuroIntervention*. 2014;10(5):620-5.
- [33] Alegria-Barrero E, Chan PH, Foin N, Syrseloudis D, Tavazzi G, Price S, et al. Concept of the central clip: When to use one or two MitraClips®. *EuroIntervention*. 2014;9(10):1217-24.

- [34] Vandendriessche T, Kotrc M, Tijssens M, Bartunek J, Delesie M, Paelinck BP, et al. Percutaneous mitral valve repair in high-risk patients: Initial experience with the mitraclip® system in Belgium. *Acta Cardiologica*. 2014;69(3):265-70.
- [35] Koifman E, Fefer P, Hay I, Feinberg M, Maor E, Guetta V. MitraClip implantation for high risk patients with severe mitral regurgitation: the Sheba experience. *Isr Med Assoc J*. 2014;16(2):91-5. Epub 2014/03/22.
- [36] Schofer J, Siminiak T, Haude M, Herrman JP, Vainer J, Wu JC, et al. Percutaneous mitral annuloplasty for functional mitral regurgitation: Results of the CARILLON mitral annuloplasty device european union study. *Circulation*. 2009;120(4):326-33.
- [37] Whitlow PL, Feldman T, Pedersen WR, Lim DS, Kipperman R, Smalling R, et al. Acute and 12-month results with catheter-based mitral valve leaflet repair: The EVEREST II (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair) High Risk Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(2):130-9.
- [38] Schillinger W, Athanasiou T, Weicken N, Berg L, Tichelbcker T, Puls M, et al. Impact of the learning curve on outcomes after percutaneous mitral valve repair with MitraClip® and lessons learned after the first 75 consecutive patients. *European Journal of Heart Failure*. 2011;13(12):1331-9.
- [39] Ledwoch J, Franke J, Baldus S, Schillinger W, Bekeredjian R, Boekstegers P, et al. Impact of the learning curve on outcome after transcatheter mitral valve repair: results from the German Mitral Valve Registry. *Clinical Research in Cardiology*. 2014;103(11):930-7.
- [40] Braun D, Lesevic H, Orban M, Michalk F, Barthel P, Hoppe K, et al. Percutaneous edge-to-edge repair of the mitral valve in patients with degenerative versus functional mitral regurgitation. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2014;84(1):137-46.

8 Appendix

8.1 Suchstrategien

Language: English.

PubMed (1st Jan 2005 – 16th May 2015)

<p>„Mitral Valve Insufficiency“ MESH term OR [Title/Abstract]</p> <p>„Mitral Valve Incompetence“ OR „Failed Mitral valve“ OR „Mitral Regurgitation“ OR „Mitral Valve Insufficiency“ OR „Mitral Valve Regurgitation“ OR „Mitral Valve Incompetence“ OR „Mitral Insufficiency“ OR „mitral valve repair“ OR „Mitral Incompetence“ OR „leaflets repair“ OR „percutaneous edge-to-edge repair“ OR „transcatheter edge-to-edge repair“ „percutaneous annulus repair“ OR „transcatheter annulus repair“ OR „transapical chordal repair“ OR „Transcatheter mitral valve“ OR „mitral valve repair“ OR „transapical mitral valve repair“ OR „transapical chordal replacement“ OR „percutaneous chordal repair“ OR „transcatheter chordal repair“</p>	AND	<p>(Carillon* AND „annulus repair“) OR („MitraClip System“ AND leaflets) OR (NeoChord* AND chordal) OR neoChord OR MitraClip OR Carillon</p>	AND	<p>„Safety“ MESH term OR „Comparative Effectiveness Research“ MESH term OR „quality of life“ MESH term OR „Return to work“ MESH term OR „Patient Satisfaction“ MESH term OR „Hospitalization MESH term OR „Patient discharge“ MESH term OR Survival Rate MESH term OR Treatment Outcome MESH term OR „Follow-Up Studies“ MESH term OR „Quality of life“ MESH term [Title/Abstract]</p> <p>„Length of stay OR „Duration of inotropic support“ OR „Exercise capacity“ OR Safety OR Mortality OR Effectiveness OR „return-to-work“ OR „Back-to-Work“ OR Complication* OR pain OR „Adverse events“ OR „side effects“ OR morbidity OR survival</p>
„mitral valve“ and transcatheter	AND		AND	

EMBASE (1st Jan 2005 – 17th May 2015)

<p>'mitral valve repair'/exp EMTREE term OR „mitral valve disease“/exp EMTREE term OR 'mitral valve regurgitation'/exp EMTREE term OR</p> <p>„Mitral Valve Incompetence“ OR „Failed Mitral valve“ OR „Mitral Regurgitation“ OR „Mitral Valve Insufficiency“ OR „Mitral Valve Regurgitation“ OR „Mitral Valve Incompetence“ OR „Mitral Insufficiency“ OR „Miitral valve repair“ OR „Mitral Incompetence“ OR „leaflets repair“ OR „percutaneous edge-to-edge repair“ OR „transcatheter edge-to-edge repair“ „percutaneous annulus repair“ OR „transcatheter annulus repair“ OR „transapical chordal repair“ OR „Transcatheter mitral valve“ OR „mitral valve repair“ OR „transapical mitral valve repair“ OR „transapical chordal replacement“ OR „percutaneous chordal repair“ OR „transcatheter chordal repair“</p>	AND	<p>'annuloplasty ring'/exp EMTREE term OR 'implantable clip'/exp EMTREE term OR</p> <p>„Transcatheter mitral valve repair,“ OR (Carillon AND „annulus repair“) OR („MitraClip System“ AND leaflets) OR („CARILLON Mitral Contour System“ AND annulus) OR (NeoChord*“ AND DS1000 AND chordal) OR neochord OR MitraClip OR Carillon</p>	AND	<p>EMTREE TERM: 'quality of life'/exp OR EMTREE TERM: „clinical effectiveness“ OR EMTREE TERM: „comparative effectiveness“ OR EMTREE TERM: 'device safety'/exp OR EMTREE TERM: 'program effectiveness'/exp OR EMTREE TERM: 'program evaluation'/exp OR EMTREE TERM: 'risk assessment'/exp OR EMTREE TERM: Mortality/exp OR EMTREE TERM: „return-to-work“/exp OR EMTREE TERM: „Back-to-Work“/exp OR EMTREE TERM: 'program acceptability'/exp OR EMTREE TERM: Safety/exp OR EMTREE TERM: 'heart failure'/exp EMTREE TERM: Ventricular Function, Left“ OR EMTREE TERM: „Ventricular Dysfunction“ OR</p> <p>„Length of stay“ OR „Exercise capacity“ OR Complications OR pain OR 'device failure analysis'/exp OR Effectiveness OR „Comparative Effectiveness Research“ Survival Rate OR Treatment Outcome OR „Postoperative Complications“ „Adverse events“ OR „side effects“ OR „quality of life“ OR QoL OR „Right Ventricular failure“ OR survival OR morbidity OR effectiveness</p>
„mitral valve“ and transcatheter	AND		AND	

Cochrane Library (1st Jan 2005 – 18th May 2015)

<p>„Mitral Valve Insufficiency“ MESH term OR</p> <p>[Title/Abstract]</p> <p>„Mitral Valve Incompetence“: ti,ab,kw OR</p> <p>„Failed Mitral valve“: ti,ab,kw OR OR</p> <p>„Mitral Regurgitation“: ti,ab,kw OR OR</p> <p>„Mitral Valve Insufficiency“: ti,ab,kw OR</p> <p>„Mitral Valve Regurgitation“: ti,ab,kw OR</p> <p>„Mitral Valve Incompetence“: ti,ab,kw OR</p> <p>„Mitral Insufficiency“: ti,ab,kw OR</p> <p>„mitral valve repair“: ti,ab,kw OR</p> <p>„Mitral Incompetence“: ti,ab,kw OR</p> <p>„leaflets repair“: ti,ab,kw OR</p> <p>„percutaneous edge-to-edge repair“: ti,ab,kw OR</p> <p>„transcatheter edge-to-edge repair“: ti,ab,kw OR</p> <p>„percutaneous annulus repair“: ti,ab,kw OR</p> <p>„transcatheter annulus repair“: ti,ab,kw OR</p> <p>„transapical chordal repair“: ti,ab,kw OR</p> <p>„Transcatheter mitral valve“: ti,ab,kw OR</p> <p>„mitral valve repair“: ti,ab,kw OR</p> <p>„transapical mitral valve repair“: ti,ab,kw OR</p> <p>„transapical chordal replacement“: ti,ab,kw OR</p> <p>„percutaneous chordal repair“: ti,ab,kw OR</p> <p>„transcatheter chordal repair“: ti,ab,kw</p>	AND	<p>neochoord OR</p> <p>MitraClip OR</p> <p>Carillon</p>	AND	<p>MESH descriptor: Safety OR</p> <p>MESH descriptor: Comparative Effectiveness Research OR</p> <p>MESH descriptor: „quality of life“ OR</p> <p>MESH descriptor: „Return to work“ OR</p> <p>MESH descriptor: „Patient Satisfaction“ OR</p> <p>MESH descriptor: „Hospitalization OR</p> <p>MESH descriptor: „Patient discharge“ OR</p> <p>MESH descriptor: Survival Rate OR</p> <p>MESH descriptor: Treatment Outcome OR</p> <p>MESH descriptor: „Postoperative Complications“ OR</p> <p>MESH descriptor: „Follow-Up Studies“ OR</p> <p>MESH descriptor: „Heart Failure“ OR</p> <p>MESH descriptor: „Ventricular Function, Left“ OR</p> <p>MESH descriptor: „Ventricular Dysfunction</p> <p>„Length of stay “: ti,ab,kw OR</p> <p>„Duration of inotropic support“: ti,ab,kw OR</p> <p>„Exercise capacity“: ti,ab,kw OR</p> <p>Safety: ti,ab,kw OR Mortality: ti,ab,kw OR</p> <p>Effectiveness: ti,ab,kw OR „return-to-work“ “: ti,ab,kw OR</p> <p>„Back-to-Work“ “: ti,ab,kw OR Complication: ti,ab,kw OR</p> <p>Complications: ti,ab,kw OR</p> <p>pain: ti,ab,kw OR „Adverse events“: ti,ab,kw OR</p> <p>„side effects“: ti,ab,kw OR morbidity“: ti,ab,kw OR</p> <p>survival: ti,ab,kw OR</p> <p>morbidity: ti,ab,kw OR</p> <p>effectiveness: ti,ab,kw</p>
<p>„mitral valve“ and transcatheter“: ti,ab,kw</p>				

8.2 HTA Core Model® Assessment Elements

Table 8.2-1: HTA Core Model® Assessment Elements

Element ID	Research question
B0001	What is the technology and the comparator(s)?
A0020	For which indications has the technology received marketing authorisation or CE marking?
B0002	What is the claimed benefit of the technology in relation to the comparators?
B0003	What is the phase of development and implementation of the technology and the comparator(s)?
B0004	Who administers the technology and the comparators and in what context and level of care are they provided?
B0008	What kind of special premises are needed to use the technology and the comparator(s)?
B0009	What supplies are needed for the technology and the comparator (s)?
A0021	What is the reimbursement status of the technology/comparator?
A0002	What is the disease or health condition in the scope of this assessment?
A0003	What are the known risk factors for the disease or health condition?
A0004	What is the natural course of the disease or health condition?
A0005	What are the symptoms and the burden of disease or health condition for the patient?
A0006	What are the consequences of the disease or health condition for the society?
A0024	How is the disease or health condition currently diagnosed according to published guidelines and in practice?
A0025	How is the disease or health condition currently managed according to published guidelines and in practice?
A0007	What is the target population of this assessment?
A0023	How many people belong to the target population?
A0011	How much are the technologies utilised?
D0001	What is the expected beneficial effect of the technologies on mortality?
D0003	What is the effect of the technologies on the mortality due to causes other than the target disease?
D0005	How does the technology affect symptoms and findings (severity, frequency) of the disease or health condition?
D0006	How does the technology affect progression (or recurrence) of the disease or health condition?
D0011	What is the effect of the technology on patients' body functions?
D0016	How does the use of technology affect activities of daily living?
D0012	What is the effect of the technology on generic health-related quality of life?
D0013	What is the effect of the technology on disease-specific quality of life?
D0017	Was the use of the technology worthwhile?
C0008	How safe is the technology in comparison to the comparator(s)?
C0002	Are the harms related to dosage or frequency of applying the technology?
C0004	How does the frequency or severity of harms change over time or in different settings?
C0005	What are the susceptible patient groups that are more likely to be harmed through the use of the technology?
C0007	Are the technology and comparator(s) associated with user-dependent harms?

8.3 Evidence tables of individual studies included for safety

Table 8.3-1: Safety findings from included primary studies – MitraClip® System

Study [ref.]	Number of patients	Follow up	Main safety findings		Limitations of the study (as acknowledged by study authors)	Authors' conclusions
			Safety outcomes reported	n/N (%)		
Alegria-Barrero et al. [33]	43 (40 successfully implanted: 21 with 1 clip, group A; 19 with ≥2 clips, group B)	30 days; 12 months	Mortality rate at 12 months	A: 1/21 (4.7) B: 3/19 (15.8)	Relatively small number of patients recruited.	„MitraClip was shown to be a safe treatment for patients with severe functional and degenerative MR“
			Major procedural complications	A: 0/21 (0) B: 1/19 (5.3)		
Armoiry et al. [25]	62	In-hospital	In-hospital mortality rate	2/62 (3.2)	Missing data corresponding to variables not reported from each centre; mid-term follow-up data available for a limited number of patients.	„The preliminary data of our registry are encouraging in terms both efficacy and safety and may solve the unmet need in patients who are ineligible for conventional surgery“. However „randomized control trials are mandatory to confirm these preliminary data“
			Surgical mitral valve repairs after the MitraClip procedure	2/62 (3.2)		
			Other non-fatal AEs (wrong clip positioning, deep venous thrombosis, bleeding at puncture site, new-onset of atrial arrhythmia, acute febrile respiratory illness, false aneurysm at venous puncture site and tamponade)	7/62 (11.3)		
			Procedural blood transfusion	5/62 (8.1)		
			Stroke	0/62 (0)		
			Myocardial infarction	0/62 (0)		
Attizzani et al. [28]	171 (78 not fulfilling echocardiographic eligibility criteria of EVEREST I and II studies, EVEREST _{OFF} group; 93 meeting these criteria, EVEREST _{ON} group)	30 days; 12 months	MAEs (including death) at 30 days (P=0.204)	EVEREST _{OFF} : 2/78 (2.6) EVEREST _{ON} : 6/93 (6.5)	No randomized control group, small sample size with limited follow-up, 12 month follow up echocardiographic parameters could have been influenced by survival bias, 12 month follow-up data were available for 90 % of enrolled patients, study setting was a centre performing high volume of Mitraclip implantation per year.	„Favorable safety rates previously demonstrated for this relatively novel procedure could be reproduced in more complex settings“ suggesting „a potential room for expanding the indication of MitraClip implantation in high risk surgical patients beyond the EVEREST studies' eligibility criteria; nevertheless, additional research with longer follow-up an larger sample sizes are mandatory before any formal recommendation“
			Mortality rate at 30 days (P=0.566)	EVEREST _{OFF} : 1/78 (1.3) EVEREST _{ON} : 2/93 (2.2)		
			Mortality rate at 12 months (P=0.358)	EVEREST _{OFF} : 11/70 (15.7) EVEREST _{ON} : 9/84 (10.7)		
			Surgery for mitral valve dysfunction at 12 months (P=n.r.)	EVEREST _{OFF} : 0 EVEREST _{ON} : 0		
Bozdog-Turan et al. [29]	121 (38 with EF≤30; 83 with EF>30)	12 months	MACCE at 12 months (P=0.38)	EF≤30: 14/38 (36.8) EF>30: 24/83 (28.9) All: 38/121(31.4)	N.r.	„Percutaneous edge- to-edge repair could be safely performed with good clinical and echocardiographic results in surgical high risk patients with or without severe impaired systolic left ventricular function“
			Mortality rate 12 months (P=0.051)	EF≤30: 13/38 (34.2) EF>30: 15/83 (18.1) All: 28/121(23.1)		
			Myocardial infarction at 12 months (P=0.18)	EF≤30: 2/38 (5.3) EF>30: 1/83 (1.2) All: 3/121(3.4)		

Study [ref.]	Number of patients	Follow up	Main safety findings		Limitations of the study (as acknowledged by study authors)	Authors' conclusions
			Safety outcomes reported	n/N (%)		
			Cerebro-vascular accident at 12 months (P=n.r.)	EF \leq 30: 0/38 (0) EF>30: 0/83 (0) All: 0/121(0)		
			Major bleeding at 12 months (P=0.13)	EF \leq 30: 4/38 (10.5) EF>30: 3/83 (3.6) All: 7/121(5.8)		
			MV surgery total at 12 months (P=0.035)	EF \leq 30: 0/38 (0) EF>30: 9/83 (10.8) All: 9/121(7.4)		
Braun et al. [40]	119 (72 with DMR, 47 with FMR)	12 months	Conventional mitral surgery after Mitraclip procedure at 12 months	DMR: 10/n.c. FMR: 0/n.c.	Relatively small patient population, lack of follow-up data, subjectivity of echocardiographic MR quantification after clip implantation.	„Percutaneous edge- to-edge repair of mitral valve is feasible in patients with degenerative as well as functional MR“. However „Randomized controlled trial comparing MitraClip therapy in high risk patients to medical therapy as well as mitral valve surgery are necessary to clarify the future role of this novel method“.
			Second mitral valve clipping at 12 months	DMR: 4/n.c. FMR: 1/n.c.		
			Procedural deaths	DMR: 0/n.c. FMR: 0/n.c.		
			Post-procedural deaths	DMR:1/n.c. FMR: 1/n.c.		
			Procedure related complications	DMR: 1/n.c. FMR: 1/n.c.		
Glower et al. [22]	351 (105 with DMR and 246 with FMR)	30 days; 1 year	Mortality rate at 30 days	All: 17/351 (4.8) DMR: 7/105 (6.7) FMR: 10/246 (4.1)	Patient group was narrowly defined, short term data, no surgical or medical control group, possibly placebo effect due to medical therapy prior to device implantation.	„Mitral valve device is feasible and relatively safe and is effective (...) in this high-risk group of patients who are unlikely to receive surgery and essentially have no other option to reduce MR“.
			MAEs at 30 days	All: 66/351 (18.8) DMR: 19/105 (18.1) FMR: 47/246 (19.1)		
			Stroke at 30 days*	All: 9/351 (2.6)		
			Major bleeding complications at 30 days	DMR: 19/105 (18.1) FMR: 47/246 (19.1)		
			Blood transfusions \geq 2U at 30 days*	All: 47/351 (13.4)		
			Mortality rate at 1 year	All: 80/351 (22.8) DMR: 25/105 (23.8) FMR: 55/246 (22.4)		
			MAEs at 1 year	All: 132/351 (37.6) DMR: 38/105 (36.2) FMR: 94/246 (38.2)		
			Stroke at 1 year*	All: 12/351 (3.4)		
			Blood transfusions \geq 2U at 1 year*	All: 79/351 (22.5)		

Study [ref.]	Number of patients	Follow up	Main safety findings		Limitations of the study (as acknowledged by study authors)	Authors' conclusions
			Safety outcomes reported	n/N (%)		
			Single leaflet device attachment rate (device related complication) at 1 year*	All: 8/351 (2.28)		
			Mitral valve surgery (device related complication) at 1 year*	All: 3/351 (0.9)		
			Second Mitraclip procedure (device related complication) at 1 year*	All: 4/351 (1.1)		
			Mitraclip embolization (device related complication) at 1 year*	All: 0/351 (0)		
			Mitral valve stenosis (device related complication) at 1 year*	All: 3/351 (0.9)		
Hellhammer et al. [27]	58 (19 with diabetes mellitus II, 39 without diabetes mellitus II)	30 days; 3 months	Mortality rate at 30 days (P=0.672)	Diabetes: 0/19 (0) No diabetes: 1/39 (2.6)	Short follow-up, small size population, no randomized study.	„MitraClip system is safe and event rates are low.“ However „a prospective randomized study with more patients and longer follow-up time was necessary“.
			Successful clip implantation rate (P=0.672)	Diabetes: 19/19 (100) No diabetes: 38/39 (97.4)		
			In-hospital complications (MACCE, peripheral vascular complications, stroke, pacemaker damage, sepsis, ventilation >24 h, acute kidney injury stage III, major bleeding)	Diabetes: 1/19 (5.3) No diabetes: 9/39 (23.1)		
			Mitral valve surgery (P=0.672)	Diabetes: 0/19 (0) No diabetes: 1/39 (2.6)		
Hellhammer et al. [26]	80 (41 with anaemia, group A; 39 with normal erythrocyte levels, group B)	Up to 12 months	Mortality rate at 30 days (P = 0.611)	A: 1/41 (2.4) B: 2/39 (5.1)	Limited number of patients and unequal follow-up times.	„Mitral valve repair with the MitraClip system can be performed safely and efficiently in patients with anemia. Anemia does not affect clinical outcome and quality of life in patients undergoing mitral valve repair.“
			MACCE rate (including death, myocardial infarction, stroke, and procedure related re-operation; P = 0.959)	A: 2/41 (4.9) B: 2/39 (5.1)		
Koifman et al. [35]	20	231 days (mean)	Abortion of the procedure	1/20 (5)	Small sample size and relatively short follow-up duration.	„Mitral valve repair using the MitraClip percutaneous technique is feasible and safe in high risk, mainly inoperable, highly symptomatic patients with significant MR.“
			Patients hospitalised for more than 5 days	4/20 (20)		
			Mortality at 7 months	2/20 (10)		
Reichensperner et al. [30]	117 (33 high surgical risk, group A; 84 low surgical risk, group B)	30 days; 12 months	Adverse events rate at 30 days	21/117 (17.9) A: 9/33 (27.3) B: 12/84 (14.3)	Lack of a protocol for patient selection and determination of aetiology.	„Primarily for DMR patients who are inoperable or at exceedingly high risk for surgical MVR, MitraClip therapy represents an attractive and less-invasive treatment option. The majority of patients thus treated benefit significantly regarding the severity of MR as well as clinically, regarding NYHA functional class
			Mortality rate at 30 days	7/117 (6.0) A: 3/33 (9.1) B: 4/84 (4.8)		
			Adverse events rate at 12 months	48/117 (41.0)		

Study [ref.]	Number of patients	Follow up	Main safety findings		Limitations of the study (as acknowledged by study authors)	Authors' conclusions
			Safety outcomes reported	n/N (%)		
			Mortality rate at 12 months	20/117 (17.1) A: 8/33 (24.2) B: 12/84 (14.3)		and improvements in physical capacities and quality of life."
Rudolph et al. [23]	803 (143 NYHA class IV, 572 NYHA class III, 88 NYHA class I or II)	30 days	Mortality Procedural (P = 0.59) At 30 days (P < 0.05)	Procedural 1/803 (0.1) – NYHA III At 30 days NYHA IV: 11/137 (8.0) NYHA III: 17/526 (3.2) NYHA I/II: 4/83 (4.8)	Inhomogeneous population (but still reflecting real-life practice) and need of randomised studies to clarify the real therapeutic value and optimal time point of MitraClip implantation in severely diseased group of patients (e.g., those in NYHA IV).	„Our data indicate that percutaneous mitral valve repair with the MitraClip is feasible and safe, and leads to relevant clinical improvement even in critically ill, not fully recompensated patients, but is associated with an elevated 30-day mortality. The decision to perform the procedure in this group of patients has therefore to be individualized. While awaiting further studies addressing this topic, aggressive medical management of acute HF should be considered prior to MitraClip therapy in this patient group."
			Transfusions/severe bleeding Procedural (P < 0.01) At 30 days (P = 0.19)	Procedural NYHA IV: 19/140 (13.6) NYHA III: 35/554 (6.3) NYHA I/II: 3/87 (3.4) At 30 days: NYHA IV: 15/98 (15.3) NYHA III: 38/387 (9.8) NYHA I/II: 4/57 (7.0)		
			Transient ischaemic attacks (TIA) Procedural (P < 0.01) At 30 days (P < 0.01)	Procedural NYHA IV: 5/140 (3.6) NYHA III: 3/555 (0.5) NYHA I/II: 0/88 (0) At 30 days NYHA IV: 6/91 (6.6) NYHA III: 5/380 (1.3) NYHA I/II: 0/55 (0)		
			≥3 days until mobilisation (P < 0.05)	NYHA IV: 16/137 (11.7) NYHA III: 35/546 (6.4) NYHA I/II: 2/88 (2.3)		
Toggweiler et al. [31]	74	2 years	Intra-procedural complications making procedure unfeasible	3/74 (4)	Low number of patients and limited experience of the centres.	„In the light of these results, the definition of procedural success may need to be re-evaluated. In future, improved patient selection, experience and maybe concomitant utilisation with nonsurgical mitral annuloplasty devices may lead to even better outcomes and a wider application of the MitraClip procedure."
			Bleeding requiring transfusion	6/74 (8)		
			Pericardial tamponade after rupture of the left atrium	1/74 (1)		
			Strokes at 24 months	0/74 (0)		
			In-hospital mortality	3/74 (4)		
			Partial clip detachment at 24 months	7/74 (10)		
			Repeated procedure due to persistent 3+ or 4+ MR	5/74 (6.8)		

Study [ref.]	Number of patients	Follow up	Main safety findings		Limitations of the study (as acknowledged by study authors)	Authors' conclusions
			Safety outcomes reported	n/N (%)		
Vandendriessche et al. [34]	41	Up to 12 months	In-hospital MAEs (death, additional major bleeding need to undergo urgent cardiac surgery).	5/41 (12)	Small sample size.	„In the light of these results, the definition of procedural success may need to be re-evaluated. In future, improved patient selection, experience and maybe concomitant utilisation with nonsurgical mitral annuloplasty devices may lead to even better outcomes and a wider application of the MitraClip procedure.“
Wiebe et al. [24]	557	72 days (median)	In-hospital MACCE rate (mortality, stroke, and myocardial infarction)	27/546 (4.9)	Inadequacy of the logEuroSCORE in reflecting decisions based on valve morphology or aetiology of MR, and absence of post-procedural results and longer terms durability data.	„Percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system is feasible in patients with a logEuroSCORE ≥ 20 . Procedural results were similar, despite a significant higher intra-hospital MACCE rate compared to patients with lower predicted cardiac operative risk. Although mortality was four times higher than in patients with a logEuroSCORE < 20 , mortality in high risk patients was lower than predicted by the logEuroSCORE. In patients with a logEuroSCORE ≥ 20 , moderate residual mitral valve regurgitation is more frequent.“
			Major in-hospital complications rate	108/557 (19.4)		
			Minor in-hospital complications rate	77/557 (13.8)		
			Other complications rate	97/546 (17.8)		
Yeo et al. [32]	142	Up to 30 days	Mortality rate at 30 days	8/142 (5.6)	Non-comparative nature of the study and short duration of follow-up.	„MitraClip therapy is a safe and efficacious therapeutic option for patients with either FMR or DMR. In the Asia-Pacific region. The significant proportion of DMR. In comparison to the commercial experience in Europe, deserves further examination.“
			In-hospital mortality rate	6/142 (4.2)		
			MAE rate at 30 days	18/142 (12.7)		
			Patients underwent mitral valve reoperation	1/142 (0.7)		
			Blood transfusion of ≥ 2 units	5/142 (3.5)		
			Sepsis	2/142 (1.4)		
			Prolonged intubation	1/142 (0.7)		
			Patients readmitted for HF	1/142 (0.7)		

* Data are reported for all patients without distinguishing between DMR and FMR patients.

Abbreviations AEs, adverse events; MAE, major adverse events; n.r., not reported; n.c., not clear; EF, Ejection fraction; DMR, degenerative mitral regurgitation; FMR, functional mitral regurgitation; MV, mitral valve; NYHA, New York Heart Association; HF, heart failure; MACCE, major adverse cardiac and cerebrovascular events; MR, mitral regurgitation; Tot, total.

Table 8.3-2: Safety findings from included primary studies – Carillon® Mitral Contour System®

Study [ref.]	Number of patients	Follow up	Main safety findings		Limitations of the study (as acknowledged by study authors)	Authors' conclusions
			Safety results	n/N (%)		
Schofer et al. (AMADEUS trial) [36]	48 patients	30 days	Death	1/46 (2.2)	First-in-human feasibility and safety trial, lack of a randomised, blinded control group.	„Percutaneous reduction in FMR with a novel coronary sinus– based mitral annuloplasty device is feasible in patients with heart failure, is associated with a low rate of major adverse events, and is associated with improvement in quality of life and exercise tolerance. Further studies are required to define the long-term efficacy of the therapy, optimal timing for intervention, and effects on survival.“
			Myocardial infarction§	3/46 (6.5)		
			Cardiac perforation necessitating catheter based or surgical intervention§	3/46 (6.5)		
			Device embolization	0/46 (0)		
			Device failure requiring surgical or percutaneous coronary intervention	0/46 (0)		
			Total major adverse events	7/46 (15.2)		
Siminiak et al. (TITAN Trial) [18]	53 (36 with permanent implant, group A; 17 with device recaptured, group B)	30 days; 12 months; 24 months	Death (30 days)	A: 0/36 (0) B: 1/17 (16)	Lack of a randomised and blinded comparator.	„This study demonstrates that percutaneous CS-based mitral annuloplasty can significantly and safely reduce FMR severity in HF patients, resulting in significant LV reverse remodelling over 12 months and improved measures of clinical outcome over 24 months. The lack of a randomized and blinded comparator remains the primary limitation of the study. As such, a randomized trial comparing intervention with a medically managed control group is warranted.“
			Death (12 months)	A: 8/36 (22.2) B: 4/17 (23.5)		
			Death (24 months*)	A: 3/n.r. (n.a.) B: n.a.		
			Myocardial infarction (30 days)	0/53 (0)		
			Myocardial infarction (12 months)	2/53 (4)		
			Cardiac perforation (30 days)	0/53 (0)		
			Cardiac perforation (12 months)	0/53 (0)		
			Device embolization (30 days)	0/53 (0)		
			Device embolization (12 months)	0/53 (0)		
			Surgery due to device (30 days)	0/53 (0)		
Surgery due to device (12 months)	0/53 (0)					
Overall MAE rate (30 days)	1/53 (1.9)					
Overall MAE rate (12 months)	14/53 (26.4)					

§: not specified if the adverse event is caused by the procedure or by the device.

* Safety data at 24 months follow up refer only to the intervention group

Abbreviations FMR, functional mitral regurgitation; n.r., not reported; n.a., not applicable; CS, coronary sinus; HF, heart failure; LV, left ventricular

Table 8.3-3: Safety findings from included primary studies – NeoChord DS1000

Study [ref.]	Number of patients	Follow up	Main safety findings		Limitations of the study (as acknowledged by study authors)	Authors' conclusions
			Safety outcomes reported	n/N (%)		
Rucinskas et al. [20]	13	30 days; 6 months	Intraoperative conversion to conventional surgery	1/13 (8)	Long-term durability of the NeoChord procedure remains to be proved and target population and pathology for use of this device has to be found (patients who are "too healthy" for conventional procedures or patients "too sick" for surgery or both).	„In our patient group, trans apical NeoChord implantation under beating-heart conditions was feasible, could be performed safely, and resulted in a relatively short procedure time. Additional questions remain regarding this promising repair technique. The long-term durability of the NeoChord procedure remains to be proved. The target population and pathology for use of this device has to be found.“
			Dehiscence (30 days) (6 months)	1/13 (8) 0/13 (0)		
			Conversion to standard care (30 days) (6 months)	0/13 (0) 1/13 (8)		
			Total serious adverse events	2/13 (15)		
Seeburger et al. [21]	30	30 days	Death	1/30 (3)	First-in-man clinical experience. Determination of exact positioning, length adjustment, and neo-chordae tensioning depends exclusively on ability and training of operator and echocardiographer.	„Mitral Valve repair for PML prolapse with off-pump transapical implantation of neo-chordae is safe and feasible from a procedural point of view. Further investigation is needed to assess durability and long-term outcome.“
			Myocardial infarction	0/30 (0)		
			Reoperation for failed surgical repair	6/30 (20)		
			Nonelective cardiovascular surgery	0/30 (0)		
			Procedural ventilation >48h	1/30 (3)		
			Procedure-related transfusion of >2 U blood product	5/30 (17)		
			Stroke (transient)	1/30 (3)		
			Renal failure	0/30 (0)		
			Deep wound infection	0/30 (0)		
			New onset of permanent atrial fibrillation	0/30 (0)		
			Septicemia	0/30 (0)		
Any Major adverse events§	8/30 (26.7)					
Colli et al. [19]	62	30 days	Perioperative complications		Need to improve mitral valve morphological characterisation by echocardiographic measurements to allow proper patient selection.	„Top mini allows successful treatment of degenerative MR with a safety profile and good clinical results. Future detailed echocardiographic evaluations will identify its precise anatomical indications. A larger number of patients and adequate long term of follow up is also needed to assess the definitive value of this therapeutic approach.“
			Ventricular fibrillation	3/63 (5)		
			Haemodynamic instability needing extracorporeal membrane oxygenation	1/63 (2)		
			Bleeding requiring >2 blood units	3/63 (5)		
			Surgical revision for bleeding	0/63 (0)		
			Apex bleeding or rupture	0/63 (0)		
Conversion to conventional surgery	0/63 (0)					

Study [ref.]	Number of patients	Follow up	Main safety findings		Limitations of the study (as acknowledged by study authors)	Authors' conclusions
			Safety outcomes reported	n/N (%)		
			Major adverse events			
			Death	0/63 (0)		
			Stroke	0/63 (0)		
			Acute myocardial infarction	1/63 (2)		
			Septicaemia	2/63 (3)		
			Minor adverse events			
			Severe pericardial effusion	2/63 (3)		
			Wound dehiscence	1/63 (2)		
			Gastrointestinal complications needing surgery	0/63 (0)		
			Acute renal failure needing CWH	0/63 (0)		
			Onset of persistent AF	13/63 (21)		
			Onset of permanent AF	1/63 (2)		
			Pace-maker implantation	2/63 (3)		
			Reoperation for NeoChord failure at 30 days	8/63 (13)		
			Total major adverse events	3/63 (17)		

§: different to all the other safety outcomes (measured as number of events/number of procedures performed), this outcome was estimated as number of patients reporting at least one adverse event/number of procedures performed.

Abbreviations MR, mitral regurgitation; DMR, degenerative mitral regurgitation; PML, posterior mitral leaflet.

8.4 Risk of bias tables

Table 8.4-1: Quality assessment of systematic reviews

Munkholm-Larsen et al., 2014 [17]	R-AMSTAR items										
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)
	4	3.5	4	2.5	3.5	4	2	2	1.5	1	2

Adapted from: Kung J, Chiappelli F, Cajulis OO, Avezova R, Kossan G, Chew L, Maida CA.

From Systematic Reviews to Clinical Recommendations for Evidence-Based Health Care: Validation of Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews (R-AMSTAR) for Grading of Clinical Relevance. *The Open Dentistry Journal*, 2010, 4, 84-91).

Total score*: 30/44 (final score calculated from judgments provided by 2 independent assessors)

* the R-AMSTAR total score has a range of 11 to 44, 11 signifying that none of the AMSTAR criteria were satisfied, and a score of 44 revealing that all of the criteria of systematic review excellence were verified.

List of R-AMSTAR items: (1) Was an 'a priori' design provided? (2) Was there duplicate study selection and data extraction? (3) Was a comprehensive literature search performed? (4) Was the status of publication (i.e. grey literature) used as an inclusion criterion? (5) Was a list of studies (included and excluded) provided? (6) Were the characteristics of the included studies provided? (7) Was the scientific quality of the included studies assessed and documented? (8) Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions? (9) Were the methods used to combine the findings of studies appropriate? (10) Was the likelihood of publication bias assessed? (11) Was the conflict of interest included?

Table 8.4-2 Quality assessment of included primary studies by the IHE 18-items checklist

The quality is „acceptable” if the study has 14 or more positive answers (i.e. „Yes”)*

Item #	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#7	#8	#9	#10	#11	#12	#13	#14	#15	#16	#17	#18	Yes
MitraClip																			
Alegria-Barrero, 2014	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	na	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	14
Armoiry, 2013	Y	Y	Y	N	N	Y	Y	na	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	N	13
Attizzani, 2015	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	na	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	15
Bozdag-Turan, 2014	Y	Y	N	Y	N	Y	Y	na	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	Y	N	12
Braun, 2014	Y	Y	nr	Y	Y	Y	Y	na	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	N	14
Glower, 2014	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	na	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	15
Hellhammer, 2014	Y	Y	N	Y	N	Y	Y	na	Y	Y	N	Y	Y	Y	N	Y	Y	N	12
Hellhammer, 2015	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	na	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	14
Koifman, 2014	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	na	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	N	13
Reichenspurner, 2013	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	na	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	Y	N	13
Rudolph, 2014	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	na	Y	Y	Y	Y	Y	na	N	Y	Y	Y	13
Toggweiler, 2014	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	na	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	16
Vandendriessche, 2014	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	na	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	N	15
Wiebe, 2014	Y	Y	Y	N	N	N	Y	na	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	12
Yeo, 2014	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	na	Y	Y	Y	Y	Y	na	Y	Y	Y	N	14
CARILLON																			
Schofer, 2009	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	16
Siminiak, 2012	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	14
NeoScord DS1000																			
Rucinkas, 2014	Y	Y	N	N	N	Y	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	Y	N	11
Seeburger, 2014	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	N	N	13
Colli, 2015	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	Y	N	14

Abbreviations: nr = not reported; na = not applicable, Y = Yes, N = No.

*Adapted from: Moga C, Guo B, Schopflocher D, Harstall C. Development of a quality appraisal tool for case series studies using a modified Delphi technique. Methodology Paper. Edmonton AB: Institute of Health Economics, 2012. The threshold of ≥ 14 was chosen based on the threshold set by the Delphi panel in Moga et al.

List of items: 1. Is the hypothesis/aim/objective of the study clearly stated in the abstract, introduction or methods section? 2. Are the characteristics of the participants included in the study described? 3. Were the cases collected in more than one centre? 4. Are the eligibility criteria (inclusion and exclusion criteria) to entry the study explicit and appropriate? 5. Were participants recruited consecutively? 6. Did participants enter the study at a similar point in the disease? 7. Was the intervention clearly described in the study? 8. Were additional interventions (co-interventions) clearly reported in the study? 9. Are the outcome measures clearly defined in the introduction or methodology section? 10. Were relevant outcomes appropriately measured with objective and/or subjective methods? 11. Were outcomes measured before and after intervention? 12. Were the statistical tests used to assess the relevant outcomes appropriate? 13. Was the length of follow-up reported? 14. Was the loss to follow-up reported? 15. Does the study provide estimates of the random variability in the data analysis of relevant outcomes? 16. Are adverse events reported? 17. Are the conclusions of the study supported by results? 18. Are both competing interest and source of support for the study reported?