



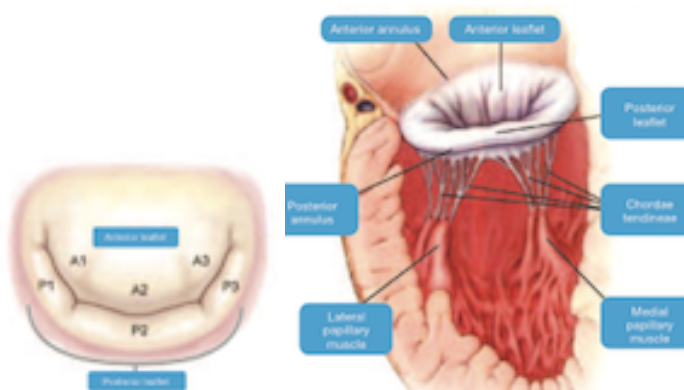
**Servizio Analisi Verifica e Valutazione delle  
Performances e innovazioni  
-Ricerca & Sviluppo-**

**GdL HTA ex delibere DG AReS 133 e 149/2009 e 30/2013**

**Minireport HTA sulla tecnica di riparazione della valvola  
mitralica con device "MitraClip®"**



Tecnologia	<b>Sistema di riparazione della valvola mitralica attraverso l'avvicinamento del tessuto valvolare con tecnica percutanea – device: MITRACLIP® Evalve - Abbott</b>
Sintesi	<p>Il presente sistema mira alla riparazione della valvola mitralica (MV) in pazienti affetti da rigurgito mitralico (MR) con eziologia funzionale e/o degenerativa mediante un approccio percutaneo, ovvero praticato, senza taglio chirurgico, a cuore battente.</p> <p>MitraClip è un sistema cateterizzato, sia radio-opaco che eco-genico, che, in anestesia totale e mediante un doppio controllo sia angiografico (fluoroscopico) che ecocardiografico transesofageo (TOE), viene inserito a livello della vena femorale e arriva fino alla valvola mitrale, rilasciando una Clip dopo aver agganciato ed unito i lembi valvolari.</p> <p>La Clip, una volta inserita, fissa i lembi valvolari in corrispondenza della loro porzione centrale (porzione A2-P2) (Fig.1), riproducendo endoscopicamente il risultato della tecnica chirurgica di riparazione valvolare detta “Tecnica a doppio orifizio”, o “Tecnica <i>Edge to Edge</i>”, messa appunto dal Prof. Alfieri all’inizio degli anni ‘90.</p> <p>Il Sistema MitraClip ha ottenuto la marcatura CE a settembre del 2008 ed è stato classificato tra i Dispositivi per Cardiochirurgia e Trapianto d’organo. Attualmente non sono noti altri dispositivi marcati CE che permettano di mimare l’approccio <i>Edge to Edge</i><sup>(1, 26)</sup> in modalità percutanea.</p> <p>MitraClip è costituito da:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- il Sistema di inserimento della Clip (CDS Catheter Delivery System)</li> <li>- il Catetere Guida orientabile (SGC Steerable Guide Catheter) con dilatatore.</li> </ul> <p>Il Sistema di inserimento della Clip (CDS) è a sua volta composto da tre componenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Clip (MitraClip Device)</li> <li>• Manicotto orientabile</li> <li>• Catere di rilascio.</li> </ul>



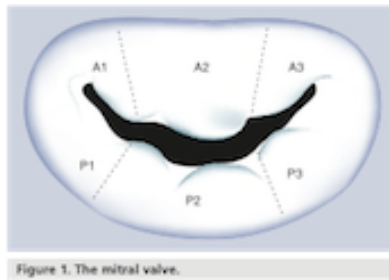
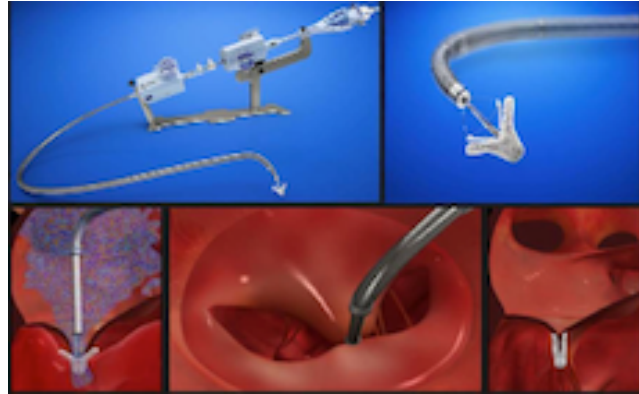


Figure 1. The mitral valve.

**Background  
: Patologia,  
Procedures,  
Tecnologia,  
ed  
Alternative**

La MV è la valvola cardiaca interposta tra Atrio Sinistro (LA) e Ventricolo Sinistro (LV). Quando la sua funzionalità è normale, essa permette il passaggio unidirezionale del sangue dall'atrio al ventricolo sinistro.

Il Rigurgito Mitralico (MR) indica la condizione patologica di insufficienza valvolare cardiaca <sup>(1)</sup> più comune, in cui il sangue rifluisce da LV a LA.

Da un punto di vista eziologico l'insufficienza valvolare può essere distinta in:

- 1) Ischemica
- 2) Non Ischemica
- 3) Degenerativa

La patologia Ischemica (patologia dell'albero coronarico) così come quella Non Ischemica (per es. secondaria a cardiomiopatia) sono associate al rigurgito mitralico "funzionale" (anche detto secondario) con conseguente compromissione della motilità della parete ventricolare, dilatazione ventricolare e disfunzionalità dei muscoli papillari.

L'insufficienza mitralica "degenerativa" (o "organica"), invece, è connotata o da una malformazione strutturale della valvola, spesso congenita, o da cambiamenti strutturali patologici che includono anche l'apparato sottovalvolare con stiramento o rottura delle corde tendinee.

Il MR può essere sintomatico o asintomatico, di grado da *lieve (grado 1)* a *severo (grado 4)* e può portare nel tempo a dilatazione ventricolare ed insufficienza cardiaca con dispnea ed edema periferico.

Benchè la chirurgia standard rappresenta la scelta di intervento comune nei pazienti con MR sintomatico con MR di grado 3 e 4 o asintomatico in presenza di dilatazione ventricolare con MR di grado 3 e 4 <sup>(2)</sup>, i dati epidemiologici dimostrano che più del 50%

dei pazienti affetti da MR severo e sintomatico non sono candidabili alla chirurgia. Le ragioni che determinano quanto descritto sono purtroppo il complesso profilo di comorbidità, l'età avanzata dei pazienti a cui si ricollega un alto rischio operatorio<sup>(3-5)</sup>.

L'intervento chirurgico standard può prevedere o la riparazione o la sostituzione della valvola.

La riparazione viene effettuata attraverso: annuloplastica, trasposizione cordale, rimodellamento valvolare attraverso rimozione del tessuto in eccesso e tecnica *Alfieri* di riparazione edge to edge (in alcuni casi queste tecniche possono essere utilizzate in combinazione - scelta multiinterventistica).

La tecnica di riparazione chirurgica ad oggi più largamente utilizzata è l'intervento di annuloplastica<sup>(1)</sup>.

La sostituzione valvolare, invece, viene portata a termine attraverso l'inserimento di protesi o meccaniche o biologiche. Le prime sono caratterizzate da un'ottima durata grazie alla durezza dei materiali impiegati (acciaio e leghe di carbonio). I sistemi biologici sono di origine animale ed hanno una durata limitata, in relazione all'età del paziente; mentre in questo caso la terapia anticoagulante viene seguita solo i primi tre mesi post impianto le valvole meccaniche necessitano di cure croniche con anticoagulanti (TAO sine die) per ridurre il rischio di coaguli che potrebbero inficiare il corretto funzionamento della protesi.

Queste procedure vengono effettuate a cuore aperto in circolazione extracorporea dopo incisione dello sterno oppure in alcuni casi in minitoracotomia (l'incisione della zona sottostante la mammella destra è indicata solo nei casi in cui il taglio in posizione standard non possa essere praticato).

I dati della mortalità a 30 giorni dopo intervento chirurgico tra pazienti con rischio chirurgico da basso a moderato risulta essere dell'1% tra i pazienti che hanno subito intervento di riparazione valvolare e del 6% tra i pazienti che invece sono stati sottoposti a sostituzione della valvola mitralica.

Possibili complicanze per il paziente (come infarto del miocardio, ictus, setticemia, insufficienza renale e polmonare) in fase peri- e post- operatoria, risultano invece avere una frequenza del 2%<sup>(1)</sup>.

Una mortalità molto più alta risulterebbe, invece, considerando delle particolari sottoclassi di pazienti, per esempio gli over-75, per i quali in base al profilo di comorbidità al baseline la mortalità varia dal 10% al 40%, e quelli con insufficienza mitralica funzionale ad eziologia ischemica per i quali la mortalità oscilla tra il 10 e il 13%<sup>(1)</sup>.

Il tentativo di ricercare alternative meno invasive alla chirurgia standard ha portato la ricerca ad orientarsi verso sistemi per via percutanea trans catetere. Molti di questi sono ancora in studio, e, in alcuni casi, mimano le tecniche di chirurgia standard. Possono dividersi in quattro categorie<sup>(1)</sup>.

- devices per l'annuloplastica del seno coronarico (Viacor, Carillon, Monarch Annuloplasty System)
- devices per l'annuloplastica diretta (Mitralign, AccuCinch)
- impianto valvolare percutaneo
- devices per il rimodellamento del Ventricolo Sinistro (Coapsys System,

	<p style="text-align: center;">Percutaneous Septal Synus Shortening System (PS3))</p> <p>A mimare l'approccio Alfieri del Doppio Orifizio con la modalità cateterizzata percutanea risulta esserci per il momento soltanto MitraClip. Ad oggi all'incirca 95 centri in Europa impiegano questa tecnica <sup>(1, 26)</sup>.</p>
<p><b>Obiettivi della valutazione</b></p>	<p>QUALITY: la tecnologia è di alta qualità? E' riproducibile? SAFETY: la tecnologia è sicura per il paziente e per l'operatore sanitario? EFFICACY AND EFFECTIVENESS: la tecnologia funziona nelle condizioni sperimentali? Le condizioni sperimentali riproducono la complessità reale? Nella pratica clinica, come si posiziona la tecnologia? VALUE FOR MONEY: il rapporto costo/beneficio è confrontabile con le alternative disponibili?</p>
<p><b>Metodi</b></p>	<p>La presente valutazione è stata basata sull'analisi di evidenze scientifiche ricercate nel database di MEDLINE mediante l'uso di idonei motori di ricerca (i.e. pubmed, google scholar) limitando il campo alle parole chiave "Mitraclip, mitralic regurgitation, catheter-based procedure" utilizzate sia singolarmente che in combinazione. La ricerca è stata effettuata nel mese di giugno 2011 e riaggiornata nel mese di Gennaio 2012.</p> <p>Tale ricerca comprende tutta la bibliografia trovata e non si è ritenuto necessario applicare ad essa alcun criterio di esclusione, ma si è dato più spazio alla lettura dei risultati dell'unico TRIAL condotto (EVERESTII). Le evidenze più estesamente valutate sono di seguito riportate:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <a href="#">Feldman T</a>, <a href="#">Wasserman HS</a>, et al. "Percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge technique: six-month results of the EVEREST Phase I Clinical Trial." <u>J Am Coll Cardiol</u>. 2005 Dec 6;46(11):2134-40. Epub 2005 Oct 19. (Ref. Biblio n.6).</li> <li>- <a href="#">Tamburino C</a>, <a href="#">Ussia GP</a>, et a. "Percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system: acute results from a real world setting." <u>Eur Heart J</u>. 2010 Jun;31(11):1382-9. Epub 2010 Mar 18. (Ref. Biblio n.7).</li> <li>- <a href="#">Franzen O</a>, <a href="#">Baldus S</a>, et al "Acute outcomes of MitraClip therapy for mitral regurgitation in high-surgical-risk patients: emphasis on adverse valve morphology and severe left ventricular dysfunction." <u>Eur Heart J</u>. 2010 Jun;31(11):1373-81. Epub 2010 Mar 10. (Ref. Biblio n.8)</li> <li>- <a href="#">Feldman T</a>, <a href="#">Foster E</a>, et al. "Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation." <u>N Engl J Med</u>. 2011 Apr 14;364(15):1395-406. Epub 2011 Apr 4. (Ref. Biblio n.9)</li> <li>- Feldman T. "Clinical outcomes of MitraClip therapy in high-risk patients: results of the EVEREST clinical trial", EuroPCR2011 (Ref. Biblio n.24)</li> <li>- Ladich E et al Pathological Healing Response of Explanted MitraClip Devices <u>Circul</u></li> </ul>

	<p>2011; 123:1418-1427 (Ref. Biblio n. 14)</p> <p>Altre valutazioni istituzionali:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Horizon Scanning, Percutaneous aortic valve replacement, Agosto 2009, Commonwealth of Australia.</li> <li>✓ Valutazione NICE- interventional procedure consultation document, Percutaneous mitral valve leaflet repair for mitral regurgitation- Aprile 2009.</li> </ul>
<p><b>Descrizione dettagliata delle evidenze in letteratura</b></p>	<p><b>Percutaneous Mitral Valve Repair Using the Edge-to-Edge Technique Using the Edge to Edge Technique</b> Six-Month Results of the EVEREST Phase I Clinical Trial Feldman et al (2005) Journal of the American College of Cardiology, Vol. 46: 2134-40 <sup>(6)</sup></p> <p>Questo è stato il primo studio di fase I nel quale si è puntato a valutare i risultati clinici della tecnica percutanea con MitraClip, a sei mesi. L'obiettivo primario dello studio è stato quello di dimostrare la sicurezza del device valutando a 30 giorni l'incidenza di morte, infarto miocardico, distacco della clip, eventuale nuovo ricorso alla chirurgia per fallimento del dispositivo impiantato e setticemia senza cercare un confronto con la tecnica chirurgica standard.</p> <p>I pazienti sono stati scelti con gli stessi criteri, definiti American College of Cardiology/American Heart Association Joint Task Force, con cui sono selezionati i pazienti candidabili alla chirurgia della valvola mitrale.</p> <p>Lo studio è stato condotto su 27 pazienti di età media <math>69 \pm 12</math>, il 59% uomini, 41% dei soggetti soffriva di fibrillazione atriale e il 44% aveva un MR di grado III o IV.</p> <p>La clip è stata impiantata con successo in 24 dei 27 pazienti, mentre 3 pazienti sono stati sottoposti ad espanto della Clip senza andare incontro ad eventi avversi maggiori. In 20 pazienti è stata impiantata una sola clip, mentre 4 pazienti hanno necessitato ciascuno di due Clip.</p> <p>A 30 giorni dall'impianto del device si sono verificate 4 reazioni avverse, 3 relative a distacco del dispositivo e 1 per ictus non embolico risolto nell'arco di un mese. Nell'85% di pazienti non si sono registrati eventi avversi maggiori, e si è ritenuto raggiunto l'end point primario di sicurezza del device.</p> <p>In questo studio di fase I, è stata dimostrata la sicurezza del dispositivo e la fattibilità della tecnica. Il breve periodo di osservazione e il numero limitato di pazienti non permettono di definire un appropriato profilo rischio-benefico della tecnica.</p> <p><b>Percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system: acute results from a real world setting. Tamburrino C. et al.</b> European Heart journal (2010) 31, 1382 – 1389 <sup>(7)</sup></p> <p>Questo Registro prospettico, attivatosi in due centri italiani: Ospedale San Raffaele di Milano e Ospedale Ferrarotto di Catania, è stato aperto tra agosto 2008 e luglio 2009.</p> <p>L'osservazione ha coinvolto 31 pazienti (età media di 71 anni, 81% uomini), affetti da rigurgito mitralico (MR) di tipo grave (4+) e moderato – grave (3+). In 18 soggetti (58%) l'insufficienza era di origine funzionale, in 13 (42%) di tipo degenerativo.</p> <p>L'end point primario è stato l'assenza di eventi avversi maggiori dopo i 30 giorni (infarto del miocardio, insufficienza renale, setticemia, ventilazione per più di 48 ore, infezioni della ferita, insorgenza di fibrillazione atriale).</p>

Dei 28 pazienti che presentavano MR=4 prima della procedura, 18 sono rientrati in un grado di gravità tra 0-1, 9 tra 1-2 e ad 1 solo paziente tra 2-3. Nei rimanenti 3, invece, con MR=3 si è ridotta tra 0-1.

In 19 soggetti è stata impiantata una singola Clip e in 12 due Clip.

La procedura a 30 giorni dall'impianto ha avuto successo nel 96,8% dei pazienti, senza necessità di chirurgia d'emergenza per fallimento di impianto. Non si sono verificati casi di distacco della Clip, né di embolizzazione, né altra complicanza.

**Acute outcomes of MitraClip therapy for mitral regurgitation in high- surgical-risk patients: emphasis on adverse valve morphology and severe left ventricular dysfunction<sup>(8)</sup>**

Franzen et al (2010), European Heart Journal 31, 1373-1381

Questo studio osservazionale descrive l'esperienza del primo centro in Europa che ha iniziato il programma di trattamento del RM con il dispositivo mitraclip. L'obiettivo dello studio, condotto tra Settembre 2008 e Luglio 2009 (prima della pubblicazione dei dati relativi al TRIAL Everest II), è stato quello valutare l'adeguatezza della tecnica di riparazione della valvola mitralica catheter-based che impiega il device MitraClip. La caratteristica di questo studio sta nell'aver incluso nell'osservazione pazienti con rigurgito mitralico grave (MR grade  $\geq 3+$ ) ad alto rischio chirurgico e di non essersi limitati ai restrittivi criteri di inclusione adottati nel reclutamento dei pazienti per il trial EVERESTII. (Il livello di rischio chirurgico è stato valutato sia attraverso l'uso degli score di patologia logistica EUROScore e Society of thoracic Surgeons (messi appunto dalle società internazionali), sia attraverso parametri individuali dei pazienti che non sarebbero stati valutabili nell'ambito degli score).

I pazienti candidati all'osservazione sono stati quelli con un logistic EURO Score  $>20$  (oppure STS score  $>12$ ) o che avessero degli specifici fattori di rischio non contemplati nella classificazione degli score.

Al termine del periodo di osservazione sono stati inclusi 53 pazienti, tuttavia, 2 di questi hanno rifiutato di sottoporsi all'intervento catheter-based. I 51 rimanenti sono stati suddivisi, per comodità di analisi, in base al fatto che fossero rispondenti o meno anche ai criteri di inclusione EVEREST: EVEREST+ (69% dell'intera coorte) & EVEREST- (restante 31%). L'osservazione degli outcomes (reduction in MR functional class, functional capacity at discharge, length of stay in hospital, adverse events, mortality) è stata fatta considerando sia la popolazione come coorte unica, sia suddividendola rispetto all'aderenza o meno dei pazienti ai criteri EVEREST appunto. Dopo l'esecuzione della procedura 49 impianti su 51 sono andati a buon fine (67% 1clip; 28% 2 clip; 2% 3 clip). I due pazienti in cui l'impianto non ha avuto successo appartenevano al gruppo EVEREST- (in questo gruppo il 40% dei pazienti (14) ha avuto l'impianto di 2 clip). In tutti i 49 pazienti riusciti la gravità dell'insufficienza ha avuto un decremento:

-16 pt (33%) di un grado - 24 pt (49%) di due gradi - 9 pt (18%) di 3 gradi; tutti senza nessun segno di stenosi valvolare post operatoria.

Per quanto riguarda i due pazienti nei quali la procedura è fallita, invece, nel primo già dal pre-operatorio aveva un forte slargamento dell'atrio destro (17cm) ed un grande aneurisma della parete posteriore del ventricolo sinistro. Questo quadro non ha consentito un corretto posizionamento della clip (questo paziente dopo una settimana

ha dovuto subire un intervento classico di ricostruzione valvolare). Nel secondo paziente invece, che aveva una sostanziale calcificazione dell'apparato sottovalvolare, si è verificata la rottura di una corda minore dopo aver pinzato i lembi. Sebbene non ci sia stato un peggioramento del grado di insufficienza è probabile che la tensione sui lembi dopo l'impianto della clip sia stata eccessiva vista l'entità della calcificazione cordale. I giorni di degenza in ospedale per i pazienti sono stati in media 7.

In conclusione, al di là degli esiti favorevoli che complessivamente ha fatto registrare la procedura, per l'indicazione a questo tipo di intervento è molto importante considerare, oltre la gravità del rigurgito e l'alto rischio di un paziente ad approcciare la chirurgia standard, la morfologia valvolare che può essere motivo di controindicazione della procedura catheter-based con MitraClip..

### **Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation**

Feldman et al (2011), The New England J of Medicine, 14;364(15): 1395-406 <sup>(9)</sup>

EVEREST II è stato il primo studio clinico randomizzato, condotto negli Stati Uniti e in Canada, che ha confrontato due strategie per il miglioramento del rigurgito mitralico (MR): il dispositivo a clip da inserire per via percutanea Vs la chirurgia, considerata lo standard terapeutico. In tale studio, 279 pazienti con significativa insufficienza mitralica (3 + a 4 +) sono stati randomizzati con ratio 2:1 per la procedura MitraClip (184) o per l'intervento chirurgico di riparazione o sostituzione mitralica (95).

Lo studio è stato condotto in 37 centri ed ha incluso pazienti sia con rigurgito mitralico funzionale (27%) che insufficienza mitralica degenerativa (73%). Gli end point primari dello studio sono stati la comparsa di eventi avversi maggiori a 30 giorni (allo scopo di valutare la superiorità in termini di sicurezza) e la percentuale di successo clinico, definito come libertà da morte, da chirurgia della valvola mitralica o di re-intervento per la disfunzione mitralica valvolare, e un miglioramento pari ad almeno due gradi nello score per rigurgito mitralico a 12 mesi (al fine di dimostrare la non inferiorità in termini di efficacia del dispositivo MitraClip rispetto alla procedura chirurgica standard). Nelle analisi per-protocollo, che gli autori hanno indicato in appendice, hanno mostrato che il principale end point di sicurezza a 30 giorni (eventi avversi considerati: morte, ictus maggiore, re-intervento urgente, infarto miocardico, insufficienza renale, e necessità di trasfusioni di sangue), risultava significativamente più favorevole nella procedura percutanea, con circa il 10% di pazienti per cui si è verificato un evento avverso maggiore, rispetto al 57% dei pazienti trattati chirurgicamente ( $p < 0,0001$ ), mentre nell'analisi intention-to-treat (ITT) che è stato il criterio principale di analisi in base al quale era stato disegnato lo studio, vi era un 15% vs il 48%. La necessità di ricorrere a trasfusioni di sangue è stato il *driver* principale degli end points di sicurezza, con una differenza del 13% vs 45% a favore del dispositivo MitraClip. Per l'end point primario di efficacia nell'analisi per protocollo, il tasso complessivo di successo clinico è stato numericamente più alto nel gruppo sottoposto ad intervento chirurgico, con 72% rispetto al 88%, tuttavia tale differenza, ha confermato l'ipotesi postulata di non-inferiorità del 31%. Nell'analisi ITT tale differenza era del 67% per il dispositivo MitraClip vs il 74% della chirurgia.

Gli end point finali di efficacia, considerati individualmente, hanno mostrato benefici simili. Sebbene la riduzione di severità di grado di rigurgito mitralico fosse risultata maggiore nel gruppo sottoposto ad intervento chirurgico, i miglioramenti in termini di



volume ventricolare sinistro, di dimensione del ventricolo sinistro, e di classe NYHA di appartenenza sono risultati simili tra i due gruppi. Per quanto riguarda l'analisi della qualità della vita, i miglioramenti a 12 mesi sono risultati simili tra i due gruppi, l'unica differenza visibile tra il gruppo MitraClip e chirurgia è stato riscontrato negli scores fisici, risultati migliorati significativamente a 30 giorni dall'intervento nei pazienti trattati per via percutanea, ma, come atteso, tale differenza risulta accorciata in modo significativo nel gruppo chirurgico nel periodo successivo, coerentemente con il recupero da un intervento chirurgico a cuore aperto, fino sovrapporsi con il gruppo clip a 12 mesi.

Da notare, gli investigatori dell'EVEREST II non hanno evidenziato alcuna differenza nei risultati tra i pazienti con rigurgito mitralico degenerativo vs i pazienti con disfunzione mitralica funzionale.

#### COMMENTI ALLO STUDIO

Prima ancora della pubblicazione dei dati finali, Feldman e gli altri autori del trial avevano presentato dei risultati preliminari dello studio presso il congresso ACC esponendo le proprie analisi ad una valutazione di esperti che hanno giudicato "forzate" alcune delle analisi proposte, individuando degli errori di forma nell'impostazione delle analisi sia di efficacy che di safety non solo nell'approccio Per Protocol (PP), ma anche in quello dell'Intention to treat (ITT)<sup>(12)</sup>. Queste osservazioni sono state pubblicate come commento ad un editoriale sulle tecniche chirurgiche nell'insufficienza valvolare mitralica apparso su BMJ il 12 Novembre dello scorso 2010<sup>(11)</sup>. L'attenzione è stata focalizzata sul fatto che i denominatori delle analisi sia di safety che di efficacy non rispecchiano il tipo di analisi che ci si aspetterebbe:

1. Nell'analisi PP sembrerebbe che gli autori abbiano escluso dalla valutazione ben 41 pazienti che pur avendo ricevuto con successo l'impianto (e in questa logica per una valutazione PP avrebbero fatto parte del denominatore dell'analisi) hanno poi avuto una sorte clinica non favorevole, questa inclusione infatti avrebbe comportato un'inversione del risultato: da una non inferiorità della procedura percutanea rispetto alla standard (anche se non statisticamente significativa) ad una superiorità statisticamente significativa della tecnica chirurgica.

2. Nell'analisi ITT sono stati correttamente incluso o suddetti 41 pazienti, tuttavia, tuttavia 20 di questi 41 soggetti sono stati poi erroneamente inclusi tra i pazienti con esito positivo per la tecnica percutanea per il fatto che la loro prognosi all'insufficienza si sia risolta dopo trattamento di seconda linea (ovvero lo stesso intervento chirurgico standard!)

L'FDA si è riservata di esprimere una valutazione sul dispositivo solo dopo la pubblicazione dei dati ufficiali dell'EVEREST II.

#### EVEREST II HIGH-RISK REGISTRY

**Feldman T. "Clinical outcomes of MitraClip therapy in high-risk patients: results of the EVEREST clinical trial", EuroPCR2011<sup>(24)</sup>**

Il registro EVEREST High Risk Registry è nato come un registro separato dal trial iniziale EVEREST II per l'osservazione dei pazienti non operabili con MR severo ad eziologia sia degenerativa (prolasso e/o flair) che funzionale. I pazienti candidabili nell'High-Risk Registry sono quelli per i quali la mortalità prevista dopo intervento chirurgico supera il 12%; questo valore è stato calcolato utilizzando l'STS risk-model, ovvero un modello

di calcolo del rischio di mortalità e morbilità dopo intervento chirurgico sulla base dei dati demografici e delle variabili cliniche dei pazienti adottato dalla Società di Chirurgia Toracica.

L'ammissione al registro è avvenuta dal 2007 al 2008 prevedendo follow-up a 12 mesi e a 24 mesi confrontando con i pazienti EVERESTII non ad alto rischio soprattutto sui dati di safety. Partendo da un numero di 372 pazienti come sottocoorte ad alto rischio (78 dall'EVERESTII e 294 dal registro REALISM) al momento di raccogliere i dati di un anno di FollowUp, la coorte definitiva si è ridotta a 211 pazienti (75 EVERESTII e 128 REALISM High-Risk), (al secondo anno di FollowUp invece si sono registrati i dati di 71 pazienti EVERESTII e al momento la raccolta dei dati REALISM è ancora in svolgimento). La maggior parte di questi pazienti aveva una eziologia funzionale.

Questi primi dati di Followup ad un anno sono stati presentati al Congresso europeo EuroPCR tenutosi a Parigi a Maggio scorso.

Per il gruppo di controllo sono stati selezionati, a partire dall'EVERESTII, 36 pazienti ad alto rischio con un MR severo che nell'anno precedente erano stati trattati o con la chirurgia standard valvolare (14%) o con cure mediche (86%).

Gli outcomes considerati al followup sono stati:

- mortalità a 30 giorni
- eventi avversi maggiori ai 30 giorni
- grado MR/classe funzionale NYHA
- Ospedalizzazioni per Scopenso

I dati hanno mostrato che i pazienti (N.211 pz) sono più anziani con una età media di 76 anni (di questi il 68% supera i 75 anni e l'89% ha una classe NYHA III o IV). In un confronto non randomizzato con il gruppo di controllo (N.36 pz) che la riduzione della mortalità nei primi 30 giorni è più alta nei pazienti trattati con MitraClip che negli altri (in quanto passa dal 15% al 5,2% rispetto a quella del gruppo di controllo che dal 16,4% si riduce all'8,3%) e si osserva ad un anno dalla procedura un miglioramento della classe funzionale NYHA. Per quanto riguarda gli altri outcomes di Safety, però, benché già questi primi dati sembrano mostrare una positività d'esito in termini di minor incidenza di eventi avversi maggiori, riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco si tratta di considerazioni preliminari che di fatto avrebbero bisogno di essere ancora supportate sia da studi più al lungo termine che da confronti con gruppo di controllo più corposi che permettano sistema di matching statistico, con confronto 1:1 o 2:1 tra coorte e controllo.

Benché queste analisi non fossero state previste nell'iniziale disegno dello studio, su questi pazienti è stata fatta un'analisi ITT esplorativa confrontandoli in base a: SESSO, Età (>70 anni o <70 anni), tipologia di MR (funzionale o degenerativa) e LVEF (<60% e >60%) considerando l'idea che alcune variabili al baseline del paziente potessero avere una certa influenza sull'effetto dei trattamenti. E' stato da questa analisi che è risultato che in pazienti con età inferiore ai 70 anni e con una MR funzionale più che degenerativa la chirurgia non è risultata superiore in termini statisticamente significativi anche se queste analisi non possono che essere considerate solo di carattere esplorativo.

Nell'ottica della necessità di un'osservazione più a lungo termine sono ancora in atto

due registri osservazionali che coinvolgono i clinici sia Europei (ACCESS Europe) sia Americani (REALISM).

Studi di follow-up a più lungo termine (5 anni) nei pazienti di EVEREST II sono stati previsti e forniranno ulteriori dati per comprendere meglio i benefici del dispositivo MitraClip. Lo studio prospettico multicentrico che ancora è in fase di arruolamento in questione è lo studio REALISM, portato avanti come una sorta di registro dedicato ai pazienti EVEREST-simili con followup a 30 giorni, sei mesi e un anno e poi una volta ogni anno per 5 anni.

Anche questo registro viene continuato con la logica dell'EVEREST identificando una coorte di pazienti ad alto rischio ed una a non ad alto rischio. Nel gruppo a rischio non alto con MR di grado tra 3 e 4 i pazienti verranno sottoposti ad un test di capacità funzionale "walk test" a sei minuti.

ACCESS Europe è un registro osservazionale post-marketing incentrato sul sistema MitraClip e pensato per raccogliere informazioni di farmaco economia e pratica clinica in Europa. Anche i dati preliminari ACCESS sono stati presentati all'EuroPCR 2011. Ad ACCESS stanno partecipando 14 Centri Europei tra cui 2 Italiani (Ospedale Ferrarotto, Catania, Dr. Ussia; San Raffaele, Milano, Dr. Maisano). Nella sede dell'EuroPCR sono stati riportati come dati preliminari quelli dei pazienti a sei mesi di Followup. Per un numero iniziale di 529 pazienti iscritti al registro, quelli trattati con 6 mesi di follow up alle spalle fino a maggio erano 299, di cui 10 pazienti si sono ritirati e di 32 ancora non sono stati resi noti i dati. Dunque la coorte in analisi era costituita da 257 pazienti. L'età media dei pazienti era di 73 anni e il profilo ad "alto rischio" è stato definito per coloro con un Euro SCORE  $\geq 20$  (riscontratosi per il 64% della coorte). Anche in questo caso i dati preliminari mostrano out come migliori per i pazienti dopo il trattamento percutaneo, sia nell'avanzamento in classe NYHA che nel 6Min Walk Test, nella riduzione del grado di MR.

E' previsto dal protocollo di studio che la popolazione partecipante non sia solo quella trattata con procedura percutanea ma e che venga suddivisa in due gruppi da confrontare: i pazienti con scompenso cardaco trattato farmacologicamente e insufficienza mitralica vs pazienti che invece sono stati sottoposti a tecnica percutanea in modo da approntare una valutazione soprattutto di stampo economico.

**Pathological Healing Response of Explanted MitraClip Devices** Ladich E et al, Circul 2011; 123:1418-1427 <sup>(14)</sup>

Nell'ambito dello stesso protocollo EVEREST era stato stabilito che le Clip dei pazienti che poi sarebbero passati alla chirurgia standard dopo impianto della Clip sarebbero state espantate dal paziente e riconsegnate alla ditta sponsor in modo che questa potesse valutare lo stato sia della Clip che del campione bioptico ad essa adeso.

Le motivazioni che hanno portato alla decisione di espianto che si sono registrate durante l'EVEREST sono state: un rigurgito mitralico residuale importante prima della dimissione (>2) rigurgito mitralico ricorrente anche dopo la dimissione sintomatologia clinica necessità di intervento chirurgico per altri problemi

	<p>cardiologici. In un periodo di 5 anni di studio sono stati espianati 67 devices da 50 diversi pazienti che sono stati suddivisi in 4 sottogruppi in base al tempo che era intercorso tra l'impianto e l'espianto:</p> <p>-----</p> <p>Gruppo espianto in acuto (&lt;30 giorni) Gruppo espianto subacuto (31 – 90 giorni)  Gruppo espianto dopo cronicizzazione (91 – 900 giorni) Gruppo espianto a lungo termine (&gt;900 giorni)</p> <p>Questi sottogruppi hanno anche evidenziato un processo di integrazione del dispositivo a 4 fasi: (A) deposizione di piastrine e fibrina; (B) infiammazione; (C) formazione di tessuto granuloso; (D) incapsulazione fibrosa con un forte ancoraggio anche ai lembi vicini della valvola.</p> <p>La valutazione di questi "reperti" ha coinvolto gruppi di ingegneria medica e istologia. Nessun dispositivo espantato ha riportato segni di corrosione, frattura o alterazione, anzi, tutti hanno mantenuto la completa integrità.</p>
<p><b>Scenario ed analisi dei costi</b></p>	<p>Già in altre regioni d'Italia si è affrontato il discorso di inserire la procedura percutanea con Mitraclip nell'ambito di un registro di prestazioni rimborsate dal SSN. Tuttavia le valutazioni fatte hanno portato all'attribuzione di diverse fasce di prezzo.</p> <p>Regione Lombardia: DRG 518 Il DRG 518 si riferisce ad "interventi sul sistema CV per via per cutanea senza inserzione di stent nell'arteria coronaria senza IMA" Rimborso Lombardia: 10.808,88€ - tariffa con protesi; per lo stesso DRG il valore attribuito dalla regione Puglia è di 5.369.00 € - in cui è considerata solo la degenza ordinaria senza considerare i costi della protesi. La Regione Toscana ha associato lo stesso DRG della procedura chirurgica standard: DRG 104 (Interventi sulle valvole cardiache e altri interventi maggiori cardiotoracici con cateterismo cardiaco) e DRG 105 (Interventi sulle valvole cardiache e altri interventi maggiori cardiotoracici senza cateterismo cardiaco) il cui valore è di 20.507 € e 18.784 € rispettivamente in Toscana, e a cui in Puglia verrebbe attribuito un valore rispettivamente di: 18.327 € e 15.494€.</p>
<p><b>Costi</b></p>	<p>Da considerare: costi di Procedura, Device, Giorni di degenza in Ospedale, Complicanze post-operatorie eventuali, Terapia Farmacologica pre e post- operatoria.</p> <p>Il costo del dispositivo è di circa 20.000€ a cui vanno aggiunti i costi di intervento per arrivare all'incirca ad una somma di 24.000€ a procedura indipendentemente dal numero di Clip impiantate durante l'operazione.</p> <p>L'attivazione di un pacchetto d'acquisto presso l'azienda richiede la prenotazione di un minimo di 10 Clip e la garanzia d'uso di almeno 2 Clip ogni mese per un anno e questo anche a garanzia di un buon mantenimento della manualità degli operatori presso il Centro.</p> <p>Ogni giorno di degenza per un paziente della cardiologia costa al SSN circa 800€ e ogni giorno in Terapia Intensiva vale all'incirca 1.200€. Dai dati epidemiologici risulta che ogni paziente affetto da insufficienza mitralica dal primo scompenso ha un'aspettativa media di vita di circa due anni.</p> <p>In Puglia i pazienti candidati alla procedura percutanea sarebbero quelli non operabili e affetti da insufficienza valvolare funzionale e non degenerativa si tratterebbe di seguire un turn-over di pazienti all'incirca di 20 ogni anno, per cui ci sarebbe da</p>

	<p>prevenire un budget di costi diretti pari a 400,000€ solo per il dispositivo (Costo totale all'incirca 480.000€ annui).</p> <p>Gli incrementali di un'analisi costo/beneficio però vanno calcolati considerando una stima monetaria anche che gli effetti benefici sulla salute del paziente la tecnica permetterebbe di raggiungere.</p> <p>I pazienti per i quali si utilizza la tecnica percutanea risparmiano costi notevoli: considerando che dopo la chirurgia standard, il recupero prevede la degenza per 1-2 giorni dopo l'operazione in una UNITÀ DI TERAPIA INTENSIVA, e che oltre al normale tempo di recupero delle attività fisiche, per i pazienti si aggiunge anche il tempo di guarigione della ferita toracica che prevede diversi mesi.</p> <p>Inoltre andrebbe considerato che : i pazienti con sostituzione della valvola richiedono il doppio trattamento con farmaci anticoagulanti (da 6 settimane a 3 mesi se valvola biologica/ a vita se valvola meccanica) oltre che la terapia antibiotica. I pazienti dopo intervento percutaneo invece possono poi essere sottoposti a trattamento con clopidogrel (senza dose d'attacco) per 4 settimane, o con acido acetil salicilico per 3 mesi.</p> <p>Da non sottovalutare anche la compliance migliore soprattutto in pazienti per i quali l'intervento a cuore aperto rappresenterebbe una controindicazione correlata ad età e caratteristiche del quadro clinico. In un'analisi costo/beneficio, seppur nella provvisorietà delle nozioni fino a questo momento acquisite in termini di efficacia e sicurezza, potremmo confrontare i costi di spesa del sistema percutaneo con quelli della procedura standard (DRG 104 e 105) valutando non solo le voci di costo dirette ma anche quelle indirette (ovvero non immediatamente valutabili ma importanti in termini di qualità della vita dei soggetti).</p>
<b>Discussione</b>	<p>La chirurgia, nonostante l'alto rischio di traumi, complicanze ed una lunga ripresa post-operatoria, resta il trattamento d'elezione per i soggetti con MR severa sintomatica e asintomatica</p> <p>Considerando che la popolazione inclusa nei trial è una popolazione selezionata senza le complicanze che invece sono comuni nella popolazione reale, la tecnica percutanea tuttavia, potrebbe essere la prima scelta di trattamento per pazienti inoperabili e che eviterebbe la terapia cronica con l'anticoagulante. Essa permette la riparazione della valvola mitrale a cuore battente, oltre alla possibilità di operare in maniera reversibile fino all'impianto definitivo della clip; essa, tuttavia, non consente la contemporanea esecuzione dell'annuloplastica.</p> <p>Mitraclip non è una tecnica sostitutiva della chirurgia standard, ma può risultare una buona soluzione per migliorare la qualità della vita di pazienti inoperabili con insufficienza mitralica funzionale. La sostituzione o la riparazione della valvola (cuore aperto) rimane, infatti, raccomandata per i pazienti affetti da MR con una eziologia degenerativa o senza un profilo eccessivamente complesso di comorbidità e con un'età non superiore ai 75 anni.</p>
<b>Altre note</b>	<p><b>Scheda avviso di sicurezza Ministero della Salute: URGENT FIELD SAFETY NOTICE / DEVICE RECALL.</b> In data 20/04/2011 è stato pubblicato un avviso di recall da parte della stessa ditta produttrice Abbott, riportato poi in data 28 Aprile anche sul sito del Ministero della Salute <sup>(21)</sup>.</p>

	<p>A seguito di 3 incidenti, la Ditta stessa da' comunicazione di ritiro dei dispositivi distribuiti non ancora impiantati e raccomanda di non effettuare ulteriori impianti fino a quando non saranno disponibili più dettagliate informazioni sul motivo dei suddetti incidenti.</p> <p>Ciò che si è verificato è stato il distacco dell'anello radiopaco dal sistema di rilascio del catetere durante la fase di recupero del sistema di rilascio del catetere e dopo l'impianto della Clip. Questo può comportare un prolungamento dei tempi di intervento o addirittura intervento chirurgico aggiuntivo per il recupero della porzione distaccata con pericolo di ostruzione vascolare.</p> <p>Dei tre suddetti casi, in un caso l'anello è stato rimosso con tecnica percutanea, mentre negli altri due casi si è rivelato necessario ricorrere alla chirurgia. Uno dei due pazienti è poi deceduto pochi giorni dopo proprio in Italia. E' stato dichiarato che non è noto se la morte di quest'ultimo sia correlata alla procedura o sia attribuibile al profilo complesso di comorbidità multiple del paziente.</p> <p>In data 29 settembre 2011 la Ditta produttrice ha inoltrato comunicazione al Ministero della Salute<sup>(27)</sup> per ufficializzare la ricevuta approvazione dall'organismo notificato competente in Europa per la reintroduzione sul mercato del Sistema MitraClip. La Ditta, inoltre, comunica di aver aggiornato la registrazione del prodotto apportando le idonee modifiche nel documento di Istruzioni per l'Uso allegate alla suddetta comunicazione.</p> <p>Lo scorso 1 Dicembre 2011 la Ditta produttrice ha anche diffuso un comunicato<sup>(28)</sup> all'attenzione dei medici di reparto e dei responsabili dei reparti di cardiologia interventistica relativo all'aggiornamento delle istruzioni d'uso.</p> <p><i>(Si fa presente che nella seconda comunicazione c'è il riferimento all'aggiunta di un ulteriore paragrafo (paragrafo 16.5) nelle istruzioni d'uso che non compariva nel documento allegato alla comunicazione al Ministero del 29 settembre.)</i></p> <p>Secondo quanto dichiarato dalla Ditta, ad oggi, le istruzioni per l'uso sono in fase di revisione proprio per incorporare i passaggi procedurali descritti nella comunicazione del 1 dicembre 2011. Nel frattempo è stato implementato un training obbligatorio agli operatori su questi stessi passaggi.</p>
<p><b>Raccoman- dazioni</b></p>	<p>In linea anche con le valutazioni di NICE e australiane (Horizon Scanning) le evidenze disponibili per una netta valutazione rischio/efficacia sono ancora insufficienti. Studi di follow up a 5 anni, come proposto nello studio REALISM, garantiranno una valutazione più efficace ed esaustiva, con la possibilità di definire la nicchia d'indicazione.</p> <p>Tuttavia, secondo quanto già illustrato nel paragrafo relativo ai "Costi", al momento si ritiene che i pazienti candidati alla procedura percutanea siano quelli dal profilo clinico complesso, non operabili e affetti da insufficienza valvolare funzionale non degenerativa, che avrebbero unicamente l'alternativa di un trattamento farmacologico senza altre aspettative del miglioramento della qualità né di un aumento nella durata di vita. Nella Regione Puglia si stima un turn-over di all'incirca 20 pazienti ogni anno, per cui ci sarebbe da preventivare un budget di costi diretti pari a 400,000€ solo per il dispositivo (Costo totale all'incirca 480.000€ annui).</p> <p>Si ritiene, infine, necessario per la Regione Puglia (così come già fatto dalle altre regioni italiane) individuare e fissare una fascia di rimborso <i>ad hoc</i> per la procedura in oggetto che verosimilmente dovrebbe aggirarsi intorno ai 24.000€ a trattamento.</p>

<b>Finanziamento della ricerca</b>	Indipendent
<b>Dichiarazione dei conflitti di interesse</b>	Not declared
<b>Bibliografia</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li data-bbox="379 479 1469 562">1. <a href="#">Jönsson A</a>, <a href="#">Settergren M</a>. "MitraClip catheter-based mitral valve repair system." Expert Rev Med Devices. 2010 Jul;7(4):439-47.</li> <li data-bbox="379 591 1469 1099">2. <a href="#">American College of Cardiology</a>; <a href="#">American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease)</a>; <a href="#">Society of Cardiovascular Anesthesiologists</a>, <a href="#">Bonow RO</a>, <a href="#">Carabello BA</a>, et al. "ACC/AHA 2006 guidelines 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 (writing Committee to Revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons." J Am Coll Cardiol. 2006 Aug 1;48(3):e1-148.</li> <li data-bbox="379 1128 1469 1256">3. <a href="#">lung B</a>, <a href="#">Baron G</a>, et al. "A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease." Eur Heart J. 2003 Jul;24(13):1231-43.</li> <li data-bbox="379 1285 1469 1413">4. <a href="#">Mirabel M</a>, <a href="#">lung B</a>, et al. "What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery?" Eur Heart J. 2007 Jun;28(11):1358-65. Epub 2007 Mar 9.</li> <li data-bbox="379 1442 1469 1525">5. <a href="#">Taramasso M</a>, <a href="#">Cioni M</a>, et al. "Emerging approaches of transcatheter valve repair/insertion." Cardiol Res Pract. 2010 Jul 25;2010.</li> <li data-bbox="379 1554 1469 1682">6. <a href="#">Feldman T</a>, <a href="#">Wasserman HS</a>, et al. "Percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge technique: six-month results of the EVEREST Phase I Clinical Trial." J Am Coll Cardiol. 2005 Dec 6;46(11):2134-40. Epub 2005 Oct 19.</li> <li data-bbox="379 1711 1469 1839">7. <a href="#">Tamburino C</a>, <a href="#">Ussia GP</a>, et al. "Percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system: acute results from a real world setting." Eur Heart J. 2010 Jun;31(11):1382-9. Epub 2010 Mar 18.</li> <li data-bbox="379 1868 1469 2040">8. <a href="#">Franzen O</a>, <a href="#">Baldus S</a>, et al "Acute outcomes of MitraClip therapy for mitral regurgitation in high-surgical-risk patients: emphasis on adverse valve morphology and severe left ventricular dysfunction." Eur Heart J. 2010 Jun;31(11):1373-81. Epub 2010 Mar 10.</li> </ol>

9. [Feldman T](#), [Foster E](#), et al. "Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation." *N Engl J Med*. 2011 Apr 14;364(15):1395-406. Epub 2011 Apr 4.
10. [Taylor J](#). "The percutaneous approach to mitral valve repair." *Eur Heart J*. 2011 Feb;32(3):249-51.
11. [Briffa N](#). "Surgery for degenerative mitral valve disease." *BMJ*. 2010 Nov 12;341:c5339. doi: 10.1136/bmj.c5339.
12. Trippoli S, Messori A, et al. "Pitfalls in appraising innovative medical devices when adequate information on effectiveness is not available: the case of MitraClip for mitral regurgitation" 1 January 2011\_(BMJ Rapid Response to Ref.11: <http://www.bmj.com/content/341/bmj.c5339.short/reply#content-block> )
13. [Ladich E](#), [Michaels MB](#), et al. "Pathological healing response of explanted MitraClip devices." *Circulation*. 2011 Apr 5;123(13):1418-27. Epub 2011 Mar 21.
14. Horizon Scanning, Percutaneous aortic valve replacement, Agosto 2009, Commonwealth of Australia.
15. Valutazione NICE- interventional procedure consultation document, Percutaneous mitral valve leaflet repair for mitral regurgitation- Aprile 2009.
16. Osservatorio Innovazione SIFO, Dispositivi Medici, Indice Schede Prodotto, Mitraclip – Sistema per la ricostruzione della valvola Mitrale. Disponibile all'Indirizzo web: <http://www.osservatorioinnovazione.org/dispositivimedici/mitraclip-rev1.pdf>.
17. Osservatorio innovazione SIFO, Dispositivi Medici, Indice Schede Prodotto, Revisione MitraClip [1]. Disponibile all'indirizzo web: <http://www.osservatorioinnovazione.org/dispositivimedici/mitraclip.pdf>.
18. Ministero della Salute. Repertorio Dispositivi Medici. Classificazione Nazionale dei Dispositivi Medici (2010). Disponibile all'Indirizzo web: [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pagineAree\\_328\\_listaFile\\_itemName\\_5\\_file.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_328_listaFile_itemName_5_file.pdf).
19. Messori A, Caccese E, et al. "Analisi costo-efficacia: calcolo del guadagno di sopravvivenza e determinazione del costo per anno di vita guadagnato." *Boll SIFO* 2007;53:86-92.
20. Morandi I. "I sistemi tariffari regionali vigenti nell'anno 2009. A.ge.nas Gennaio 2010. Indirizzo web: [http://www.agenas.it/monitoraggio\\_costi\\_tariffe/2009\\_SistemiTariffariRicoverti.pdf](http://www.agenas.it/monitoraggio_costi_tariffe/2009_SistemiTariffariRicoverti.pdf).
21. Ministero della salute - Avvisi di sicurezza 28/04/2011: Urgent Field Safety



	<p>notice/device recall by Abbott Vascular Knoll-Ravizza S.p.a.. Disponibile all'indirizzo <a href="http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_AvvisiSicurezza_1191_azione_itemAzione_0_files_itemFiles_0_fileAzione.pdf">http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_AvvisiSicurezza_1191_azione_itemAzione_0_files_itemFiles_0_fileAzione.pdf</a>. (Ultimo accesso 23/07/2011).</p> <p>22. Sue Hughes. "MitraClip recalled due to problems with delivery system" TheHeart.org's <i>Heartwire</i> may 9, 2011. Disponibile all'indirizzo web: <a href="http://www.theheart.org/article/1223259.do">http://www.theheart.org/article/1223259.do</a>. (Ultimo accesso 23/07/2011).</p> <p>23. Lim S.D. "Mitral Valve Repair using the MitraClip System. What the EVEREST trials have told us about the first-generation percutaneous option for treating heart valve disease" <i>Cardiac Interventions today</i>, July/August 2010. Disponibile sul sito web: <a href="http://bmctoday.net/citoday/2010/08/article.asp?f=mitral-valve-repair-using-the-mitraclip-system">http://bmctoday.net/citoday/2010/08/article.asp?f=mitral-valve-repair-using-the-mitraclip-system</a>.</p> <p>24. Feldman T. "Clinical outcomes of MitraClip therapy in high-risk patients: results of the EVEREST clinical trial", EuroPCR 17-20 maggio 2011 (Parigi) Disponibile sul sito web PCRONline: <a href="http://www.pcronline.com/Lectures/2011/Clinical-outcomes-of-MitraClip-therapy-in-high-risk-patients-results-of-the-EVEREST-clinical-trial">http://www.pcronline.com/Lectures/2011/Clinical-outcomes-of-MitraClip-therapy-in-high-risk-patients-results-of-the-EVEREST-clinical-trial</a>.</p> <p>25. Whitlow P.L., Kar S., et al. "<a href="#">MitraClip therapy in the EVEREST High Risk Registry: One Year Results.</a>" <i>EuroIntervention</i> 2008; 4:437-442.</p> <p>26. Seeburger J., Borger M.A., et al. "Transcatheter mitral valve repair: a high mountain to climb", <i>Eur Heart J Supplements</i> (2010) 12 (Supplement E), E46-E51</p> <p>27. Ministero della Salute : <a href="http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_AvvisiSicurezza_1412_azione_itemAzione_0_files_itemFiles_0_fileAzione.pdf">http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_AvvisiSicurezza_1412_azione_itemAzione_0_files_itemFiles_0_fileAzione.pdf</a></p> <p>28. Ministero della Salute: <a href="http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_AvvisiSicurezza_1501_azione_itemAzione_0_files_itemFiles_0_fileAzione.pdf">http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_AvvisiSicurezza_1501_azione_itemAzione_0_files_itemFiles_0_fileAzione.pdf</a></p>
<b>Autori</b>	Rachele Giuliani, Maria Grazia Morgese, Savino Soldano, Michele Lattarulo (A.O. Policlinico di Bari, RUO di Farmacia e Direzione Medica di Presidio)
<b>Versione e Data</b>	Vers. IV del 03/02/2012

## Tabella Riassuntiva Studi:

Study	N. pt	Intervention	Comparator	Out comes	Omogeneità Riproducibilità	Adeguatezza gruppo di controllo	Effect size
<a href="#">Feldman T, Wasserman HS, et al. (2005)</a> <sup>(6)</sup> PHASE 1	27 (six-month follow-up)	Percutaneous Edge-to-Edge MV repair – MitraClip Implantation	–	procedural complications and four 30-day major adverse events: Death, IMA, Clip Detachment, Surgery	3	–	2
<a href="#">Tamburino C, Ussia GP, et al. (2010)</a> <sup>(7)</sup> PROSPECTIVE REGISTRY	31	Percutaneous Edge-to-Edge MV repair – MitraClip Implantation	–	Primary acute safety endpoint: 30-day freedom from major adverse events ( <i>the composite of death, myocardial infarction, non-elective cardiac surgery for adverse events, renal failure, transfusion of &gt;2 units of blood, ventilation for &gt;48 h, deep wound infection, septicaemia, and new onset of atrial fibrillation</i> )	3	–	2
EVEREST II <a href="#">Feldman T, Foster E, et al. (2011)</a> PHASE II - RCT	279	Percutaneous Edge-to-Edge MV repair – MitraClip Implantation (184 pt)	Standard Surgery (95 pt)	Primary composite end point for efficacy: freedom from death, from surgery for mitral-valve dysfunction, and from grade 3+ or 4+ mitral regurgitation at 12 months. Primary safety end point: a composite of major adverse events within 30 days.	3	2	3
EVERESTII HIGH-RISK REGISTRY Feldman T. (EuroPCR 2011)	211	Percutaneous Edge-to-Edge MV repair – MitraClip Implantation (211 pt)	Standard Surgery (36 pt identificati nell'ambito della coorte del TRIAL EVEREST)	freedom from death at 30 days - composite of major adverse events within 30 days. - MRgrade /NYHA functional class - Hospitalization for Heart Failure	3	2	3

### Scala di riferimento valori:

Omogeneità/ Riproducibilità	Similarità dei risultati rispetto agli altri studi (un punteggio alto sta ad indicare la coerenza dei risultati trovati con quelli delle altre evidenze scientifiche).	1-3
Adeguatezza del gruppo di controllo	Misura della rappresentatività del gruppo di controllo rispetto agli standard effettivi di cura nella pratica clinica (bassa rappresentatività=1; parziale rappresentatività=2; standard di cura attuale=3)	1-3
Effect size	Quantificazione dell'effetto calcolato sulla riduzione della mortalità o sugli altri outcomes considerati (un alto score corrisponde ad un grande effetto)	1-3