



Ministero della Salute



Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali

Horizon Scanning report No. 21

**Impianto transapicale di corde tendinee artificiali
in pazienti con rigurgito mitralico primario**

Febbraio 2018

Metodi

Agenas, Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali, è un ente pubblico per la promozione dell'innovazione e dello sviluppo nella sanità Italiana e svolge un servizio di Early Awareness and Alert (EAA) sulle tecnologie sanitarie attraverso attività di Horizon Scanning (HS).

Agenas rappresenta il nodo centrale della RIHTA, Rete Italiana per l'Health Technology Assessment. Le attività di HS e HTA sviluppate da Agenas sono svolte con il contributo di Regioni, Provincie Autonome e Agenzie Regionali di Sanità Pubblica.

L'intero processo di HS e i metodi adottati per ciascuna delle fasi del processo sono descritti dettagliatamente sul portale www.agenas.it

Il presente documento deve essere citato come:

Migliore A, Abraha I, Chiarolla E, Corio M, Caimmi PP, Cerbo M. Impianto transapicale di corde tendinee artificiali in pazienti con rigurgito mitralico primario. Agenas, Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali. Rome, Febbraio 2018.

Informazioni sul contenuto possono essere richieste presso:

Agenas – Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali
Ufficio HTA: Innovazione e Sviluppo a supporto delle Regioni
Via Piemonte, 60 – 00187 Roma
e-mail: hta@agenas.it

Finanziamento

La produzione del presente documento è stata resa possibile grazie al contributo finanziario del Ministero della Salute e di Agenas. Agenas si assume la responsabilità esclusiva circa la forma e i contenuti finali di questo documento. Le opinioni espresse nel presente documento non rappresentano necessariamente le opinioni del Ministero della Salute o di alcun governo regionale. Il contenuto intellettuale del documento è di proprietà di Agenas.

Limitazioni

Il presente documento è basato su informazioni disponibili al momento delle ricerche e non contiene riferimenti a successivi sviluppi o perfezionamenti della tecnologia oggetto di valutazione. Le considerazioni sull'efficacia, la sicurezza o la costo-efficacia della tecnologia oggetto di valutazione riportate nel documento sono da considerarsi attuali ma potrebbero essere soggette a modifiche qualora venga commissionato un aggiornamento del presente documento.

Autori

Il present report di HS è stato elaborato da:

Antonio Migliore (Agenas)
Iosief Abraha (Agenas)
Emilio Chiarolla (Agenas)
Mirella Corio (Agenas)
Philippe Primo Caimmi (AOU Maggiore della Carità di Novara)
Marina Cerbo (Agenas)

Le ricerche bibliografiche sono state svolte da:

Patrizia Brigoni (Agenas)

Dichiarazione di conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano di non ricevere benefici o danni dalla pubblicazione del presente report. Nessuno degli Autori detiene o deteneva azioni, prestato consulenza o avuto rapporti personali con alcuno dei produttori dei dispositivi valutati nel presente documento.

Ringraziamenti

Revisore interno: Tom Jefferson (Agenas); **Revisore esterno:** Michele Pilato (ISMETT-IRCCS, Palermo, Italy); **Industria:** Lori E. Adels, (Neochord Inc.; manufacturer) and Marco Minarini (Medical Instruments S.p.A.; Italian distributor).

Nome della tecnologia/procedura: **Impianto transapicale di corde tendinee artificiali in pazienti con rigurgito mitralico primario**

Popolazione target

Pazienti con rigurgito mitralico severo (vale a dire, grado 3+ o 4+) candidati per la riparazione o la sostituzione della valvola mitrale a causa di elongazione o rottura delle corde tendinee native.

Descrizione della procedura e della tecnologia

A differenza di altre procedure di ad accesso sternotomico altamente invasive, l'impianto transapicale di corde tendinee artificiali viene eseguito a cuor battente tramite mini-toracotomia. Per mezzo di guida ecografica 2D e 3D, il sistema viene introdotto attraverso l'apice del ventricolo sinistro e diretto verso la valvola mitrale. Il segmento valvolare oggetto del prollasso viene afferrato usando le estremità espandibili del dispositivo. L'acquisizione dei lembi valvolari viene verificata in tempo reale tramite un sistema a fibre ottiche. Le corde artificiali vengono quindi fissate sull'estremità del segmento valvolare prollassato [sito Web NeoChord].

Importanza clinica e peso della malattia

Il rigurgito mitralico (RM) si verifica quando la valvola mitrale non si chiude correttamente, consentendo al sangue di scorrere all'indietro dal ventricolo all'atrio. Il RM può essere acuto o cronico. Quest'ultimo è descritto come un disturbo, persistente nel lungo termine, associato a patologie valvolari o ventricolari.

Nei pazienti con RM cronico, si assiste ad un sovraccarico sul volume ventricolare sinistro che, con il tempo, induce il rimodellamento ventricolare. Progressivamente, la dilatazione eccessiva della camera cardiaca non è compensata da un'adeguata ipertrofia e si assiste a una diminuzione della contrattilità e dell'efficacia miocardica [Maisano F, 2014]. Un atrio ingrandito può sviluppare contrazioni rapide e disorganizzate note con il termine fibrillazione atriale, il che riduce la capacità del cuore di pompare sangue in modo efficiente [AHA]. La progressiva degenerazione del miocardio può infine portare a disfunzione irreversibile e insufficienza cardiaca allo stadio terminale [Beerl R, 2007]. Secondo la sua eziologia, il RM può essere primario (denominato anche degenerativo) o secondario (denominato anche funzionale) [EUnetHTA JA2 Pilot SB-15]. Il RM primario copre tutte le eziologie in cui le lesioni intrinseche colpiscono uno o più componenti dell'apparato valvolare mitralico ed è la forma più comune nei paesi occidentali costituendo il 60-70% dei casi di RM nei pazienti sottoposti a chirurgia [Lung B, 2003; Nkomo VT, 2006; Enriquez-Sarano M, 2009].

La prevalenza del RM varia da regione a regione ed è inversamente proporzionale alla sua gravità. In uno studio di popolazione, l'ecocardiografia transtoracica ha rilevato RM nel 19% dei soggetti di ambo i sessi [Singh JP, 1999]. In un altro studio di popolazione (Strong Heart Study) l'ecocardiografia transtoracica ha rilevato un RM moderato o grave nell'1,9% e 0,2% dei soggetti rispettivamente [Jones EC, 2001]. Le stime di RM grave nella popolazione italiana variano da 8.528 a 32.000 nuovi pazienti all'anno [Bedogni F, 2017].

Per il trattamento del RM sono disponibili terapie mediche, interventistiche e chirurgiche. La scelta del trattamento dipende dall'eziologia e dalla gravità della condizione ma, per la maggior parte delle persone con RM grave cronico, consiste nella riparazione o sostituzione della valvola mitrale per via chirurgica.

La riparazione della valvola mitrale viene eseguita con diverse tecniche, in base al tipo e alla posizione delle lesioni: resezione dei lembi, impianto di corde tendinee artificiali, trasposizione/trasferimento delle corde tendinee, tecnica *edge-to-edge*, anuloplastica tramite anelli o strisce protesiche. La sostituzione delle corde

tendinee è un approccio di riparazione chirurgica comunemente usato per trattare il RM [Laing G, 2011]. Tuttavia, in alcuni casi, il trattamento chirurgico può essere ritardato o differito a causa della presenza di altre condizioni mediche che aumentano il rischio di un intervento chirurgico tradizionale [Vahanian A, 2012].

Prodotti, Produttori, Distributori e Certificazioni

Un solo sistema per l'impianto transapicale di corde tendinee artificiali è stato identificato sul mercato italiano: NeoChord DS1000, prodotto da NeoChord, Inc. Il dispositivo è classificato secondo la classificazione Nazionale dei Dispositivi Medici (CND) nella classe H9099 – DISPOSITIVI DA SUTURA - ALTRI ed è registrato sulla Banca Dati/Repertorio Nazionale dei Dispositivi Medici (RDM) con il numero 980246.

NeoChord DS1000 ha ricevuto il marchio CE nel 2013 per la riparazione dell'allungamento e della rottura delle corde tendinee, causa di prolasso della valvola mitrale, in pazienti con RM di grado 3+ o 4+ che siano candidati alla riparazione o alla sostituzione chirurgica della valvola mitrale [NeoChord IFU]. NeoChord DS1000 non è approvato dalla FDA per l'uso clinico negli Stati Uniti.

NeoChord DS1000 è un dispositivo monouso di Classe III progettato per l'utilizzo di suture in politetrafluoroetilene espanso (ePTFE) commercialmente disponibili e proposto come alternativa all'approccio chirurgico convenzionale per questo tipo di riparazione della valvola mitrale. NeoChord DS1000 consta di uno strumento di introduzione palmare, nel quale si carica la sutura, e comprende inoltre un ago e un visualizzatore per la verifica dei lembi (*Leaflet Verification Display, LVD*), che permette di confermare la cattura dei lembi nella parte distale del dispositivo, prima del posizionamento della sutura e dell'annodamento sul lembo [Maisano F, 2013; Chiam PTL, 2011; EUnetHTA JA2 Pilot SB-15; NeoChord IFU].

NeoChord DS1000 è controindicato in casi di valvole gravemente calcificate, retrazione valvolare con mobilità gravemente ridotta, endocardite batterica in corso, complesso meccanismo di rigurgito mitralico (perforazione dei lembi, ecc.), significativo *tethering* dei lembi e valvulopatia infiammatoria. Il dispositivo non è stato studiato nella popolazione di pazienti affetti da RM funzionale o su pazienti con prolasso del lembo anteriore.

Nome prodotto [Produttore]	Distributore	Marchio CE	RDM	FDA
NeoChord DS1000™ Sistema di introduzione per corde tendinee artificiali [NeoChord, Inc.]	Medical Instruments S.p.A.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Contesto di utilizzo

L'impianto di NeoChord DS1000 è una procedura cardiotoracica eseguita in sala operatoria in anestesia generale. Dopo la procedura, il paziente può essere svegliato ed estubato in sala operatoria. Il trasferimento all'unità di terapia intensiva è raccomandato per almeno un paio d'ore dopo l'intervento chirurgico per il monitoraggio completo delle condizioni del paziente. Non è richiesta alcuna terapia antitrombotica postoperatoria specifica, se non diversamente indicato. La singola terapia antiaggregante è una valida opzione terapeutica [Colli A, 2015].

<input type="checkbox"/> Domicilio	<input checked="" type="checkbox"/> Ospedale	<input type="checkbox"/> Ambulatorio
<input type="checkbox"/> Pronto soccorso	<input type="checkbox"/> Altro:	

Livello di sviluppo/grado di diffusione in Italia

Il produttore ha dichiarato che sono state eseguite oltre 700 procedure in tutto il mondo utilizzando NeoChord DS1000 e circa 320 di queste sono state eseguite in Italia in 19 ospedali (11 pubblici; 8 privati). Ricerche sul dataset “Flusso Consumi – NSIS” del Ministero della Salute, che registra i volumi di utilizzo di dispositivi medici a livello nazionale, hanno mostrato che per il codice RDM 980246 (NeoChord DS1000), sono state utilizzate 51 unità nel 2014, 60 unità nel 2015 e 56 unità nel 2016.

<input type="checkbox"/> Pre-marketing	<input type="checkbox"/> In commercio da 1-6 mesi	<input type="checkbox"/> In commercio da 7-12 mesi
<input checked="" type="checkbox"/> In commercio da oltre 12 mesi	<input type="checkbox"/> Non identificato	

Comparatori

I principali comparatori della procedura effettuata con NeoChord DS1000 sono quegli interventi chirurgici per la riparazione della valvola mitrale, sia tradizionali che minimamente invasivi, che prevedono l’impianto di corde artificiali.

Efficacia e sicurezza

Considerando che la tecnologia era stata valutata da Agenas nel 2015 durante la Joint Action 2 di EUnetHTA, nell’ambito del Work Package 5-B 5th Pilot “*Transcatheter implantable devices for mitral valve repair in adults with chronic mitral valve regurgitation*” [EUnetHTA JA2 Pilot SB-15], il gruppo di lavoro ha concordato un aggiornamento delle ricerche precedentemente effettuate. L’intervallo temporale per le ricerche è stato dal 16 Maggio 2015 al 13 Settembre 2017. Un ulteriore aggiornamento è stato effettuato il 13 Novembre 2017.

Le ricerche sono state eseguite su PubMed, EMBASE e Cochrane Library e sono state finalizzate ad individuare studi su soggetti umani, pubblicati in inglese o in italiano, che riportavano prove sull’efficacia e la sicurezza di NeoChord DS1000.

Un elenco di 90 citazioni è stato inizialmente identificato tramite le ricerche e le informazioni fornite dal produttore. Dopo lo screening per titolo e abstract, non è stato identificato nessuno studio secondario o comparativo sull’uso di NeoChord DS1000. La lista di citazioni è stata quindi nuovamente analizzata al fine di identificare studi primari non comparativi. Ottantacinque citazioni sono state escluse poiché pubblicate prima dell’orizzonte temporale delle ricerche o poiché erano già state incluse nella revisione del 2015 o poiché presentavano casi singoli o revisioni narrative di diversi interventi. Cinque citazioni sono state considerate idonee per l’inclusione e reperite in full-text. In conclusione, un solo studio [Colli A, 2016a] è stato incluso poiché le restanti 4 citazioni si riferivano ad abstract presentati a conferenze [Colli A, 2016b; Colli A, 2016c; Colli A, 2016d; Colli A, 2017] (Figura 1).

Given the paucity of available evidence, the authoring team decided to present the included study within the text and in Table 1 and to present the 4 conference abstracts within the text only. Data la scarsità di prove di evidenza disponibili, il gruppo di lavoro ha concordato nel presentare lo studio incluso all’interno del testo e in Tabella 1 mentre i 4 abstract sono stati soltanto trattati brevemente all’interno del testo.

Lo studio di Colli et al. [Colli A, 2016a] è uno studio prospettico osservazionale non comparativo eseguito all’interno di un unico centro in Italia. Tra Novembre 2013 e Dicembre 2014, tutti i pazienti con RM grave sono stati sottoposti a screening con ecocardiografia transesofagea 2D/3D per valutare l’idoneità all’impianto di NeoChord DS1000. Tra i 111 pazienti con RM, 96 (86%) presentavano RM primario e, tra questi, 49 (51%) venivano trattati con NeoChord DS1000 venendo a costituire la coorte osservata nello studio. Le visite di

follow-up sono state effettuate alla dimissione e a 3 mesi. Tutti i 49 pazienti avevano RM grave (3+ o 4+) e la maggior parte di essi erano sintomatici e sotto trattamento farmacologico. In 44 pazienti (89,8%) il problema era localizzato al lembo posteriore, mentre 4 (8,2%) presentavano problemi al lembo anteriore e 1 (2%) su entrambi i lembi.

▪ **Efficacia clinica**

Il successo procedurale, definito come impianto di almeno 3 corde artificiali con RM residuo $\leq 2+$, è stato raggiunto in tutti i 49 (100%) pazienti. Fino a 6 corde artificiali sono stati impiantate durante una singola procedura con la maggior parte dei pazienti (40,8%) trattati con 4 corde.

Alla dimissione (n=49), il RM residuo $\leq 2+$ (risultato primario di efficacia) era del 96% (47). Un totale di 22 pazienti (45%) non presentava RM residuo, 14 (28,6%) presentavano RM lieve (grado 1+) e 11 (22,4%) presentavano RM moderato (grado 2+). Due pazienti (4,1%) presentavano RM residuo di 3+ alla dimissione.

A 3 mesi (n=48), il RM era assente in 16 pazienti (33,4%), lieve (grado 1+) in 15 pazienti (31,2%) e moderato (grado 2+) in 12 pazienti (25%). Due pazienti (4,1%) presentavano una recidiva di RM $> 2+$ dopo 30 giorni a causa della rottura delle corde anteriori del lembo anteriore e sono stati trattati con la sostituzione convenzionale della valvola mitrale.

Un significativo miglioramento nella classe funzionale NYHA è stato osservato alla dimissione e a 3 mesi (n=48) con 41 (85,4%) pazienti in I Classe NYHA, 2 (4,1%) pazienti in II Classe NYHA e 5 (10,4%) pazienti in III Classe NYHA.

Il tasso di reintervento per fallimento della procedura a 3 mesi di follow-up è stato dell'8,2% (4/49).

Gli autori dello studio hanno presentato anche un'analisi di sottogruppo basata su caratteristiche anatomiche determinate durante la valutazione preoperatoria e hanno identificato 3 tipi anatomici: 10 (20,4%) pazienti sono stati classificati come di tipo A (flail/prolasso limitato al segmento P2), 26 (53,1%) erano di tipo B (patologia multisetoriale che coinvolge P1-P2 o P2-P3 o P1-P2-P3) e 13 (26,5%) erano di tipo C (problema al lembo anteriore, a entrambi i lembi, patologia pericommissurale o presenza di calcificazioni dell'anulus o del lembo). Il tipo A era associato al più alto tasso di successo tecnico della procedura NeoChord (100%), seguito da Tipo B (96%) e Tipo C (83%).

▪ **Sicurezza**

Le complicanze intra e perioperatorie sono state 1 (2%) fibrillazione ventricolare, 1 (2%) bypass cardiopolmonare e 4 (8,2%) casi di sanguinamento che hanno richiesto più di 2 unità di sangue.

Gli eventi avversi seri sono stati rappresentati da 1 (2%) decesso a causa di arresto cardiaco improvviso per disfunzione ventricolare destra, 1 (2%) infarto miocardico acuto a causa dell'occlusione di un ramo diagonale e 1 (2%) setticemia.

Gli eventi avversi minori più comuni sono stati l'insufficienza renale acuta, verificatasi su 4 pazienti (8,2%) con 1 (2%) paziente per il quale è stato necessario un trattamento continuo con emofiltrazione veno-venosa, e la nuova insorgenza di fibrillazione atriale persistente, verificatasi in 20 pazienti (40,8%).

Gli autori dello studio hanno concluso che, sebbene il profilo di sicurezza e il successo clinico tra i pazienti trattati fossero buoni, esistono limiti correlati all'esperienza del singolo centro, al numero limitato di pazienti e al tempo limitato di follow-up. Inoltre hanno espresso l'impossibilità di trarre conclusioni definitive sulla stabilità a lungo termine degli outcome legati a questa nuova procedura.

Abstract presentati a conferenze

Tra i 4 abstract identificati, 1 abstract [Colli A, 2016c] presentava i risultati di un registro osservazionale europeo e 1 abstract [Colli A, 2017] presentava risultati di un follow-up a 2 anni della coorte trattata all'interno del centro italiano citato in Colli et al. 2016 [Colli A, 2016a]. Poiché i rimanenti 2 abstract [Colli A, 2016b; Colli A, 2016d] presentavano risultati a follow-up precedenti della stessa coorte italiana, gli autori hanno concordato di non discuterli ulteriormente.

L'abstract di Colli et al. 2016 [Colli A, 2016c] ha presentato i risultati di 158 pazienti con RM grave a causa del

flail/prolasso del lembo posteriore trattati, presso diversi centri in Europa, tra Febbraio 2013 e Maggio 2016. I pazienti sono stati divisi in 2 gruppi in base alle caratteristiche anatomiche della valvola mitrale: 56 (35%) presentavano problemi al segmento centrale isolato (ICS) mentre 102 (65%) presentavano una condizione multisegmento (SM).

A 30 giorni, 148 (95%) pazienti presentavano un RM \leq moderata, 55 (98,3%) nel gruppo ICS e 92 (92%) nel gruppo SM.

Il follow-up a un anno è stato completato per 87 (55%) pazienti. La sopravvivenza complessiva a 1 anno è stata del $99,4 \pm 0,6\%$. L'assenza di RM $>$ moderato è stata $90,6 \pm 2,6\%$ sulla popolazione generale, $97,3 \pm 2,7\%$ per il gruppo ICS e $85,9 \pm 3,8\%$ per il gruppo SM ($p = 0,027$). Non ci sono stati reinterventi nel $95,8 \pm 1,9\%$ della popolazione generale, nel 100% per il gruppo ICS e nel $93,8 \pm 2,7\%$ per il gruppo SM ($p = 0,122$). L'outcome primario (definito come la composizione di successo procedurale, assenza di mortalità/ictus/reintervento/recidiva di RM $>$ moderato/riospedalizzazione e diminuzione di almeno una classe NYHA) è stata $88,8 \pm 2,9\%$ per la popolazione complessiva, $96,6 \pm 3,4\%$ per il gruppo ICS e $85,1 \pm 3,8\%$ per il gruppo MS ($p = 0,032$).

L'abstract di Colli et al. 2017 [Colli A, 2017] presentava risultati relativi a 152 pazienti con RM grave a causa di flail/prolasso del lembo trattati presso un centro italiano tra Novembre 2013 e Maggio 2017.

I pazienti sono stati divisi in 4 gruppi in base alle caratteristiche anatomiche della valvola mitrale: 65 (42,8%) pazienti di tipo A (prolasso P2 isolato); 61 (40,1%) di tipo B (coinvolgimento multisegmento posteriore); 14 (9,2%) di tipo C (lembo anteriore); 12 (7,9%) di tipo D (patologia paracommissurale e calcificazioni di lembi o anulus).

A 30 giorni di follow-up, il RM \leq moderato era presente in 136 (96,5%) pazienti, 63 (100%) di Tipo A, 51 (94,4%) di Tipo B, 12 (85,7%) di Tipo C e 10 (100%) di tipo D.

Il follow-up a due anni è stato completato per 64 (42%) pazienti. La sopravvivenza complessiva a 2 anni è stata del $98,6 \pm 1\%$.

Il successo della procedura (definito come assenza di recidiva di RM $>$ moderato/mortalità/ictus/reintervento e riospedalizzazione a 30 giorni) è stato di $84,1 \pm 3,4\%$ per la popolazione complessiva, $96 \pm 2,8\%$ per il tipo A, $82,7 \pm 5\%$ per il tipo B, $66,1 \pm 14,3\%$ per il tipo C e $57,1 \pm 17,2\%$ per il tipo D ($p = 0,006$).

Prossime evidenze

Le ricerche eseguite sul database clinicaltrials.gov (18 Settembre 2017) usando "*chordae replacement*" e "*NeoChord*" come parole chiave hanno permesso di identificare 3 studi clinici (Tabella 2).

Lo stato di uno studio (NCT01784055), già descritto nel report EUnetHTA del 2015 [EUnetHTA JA2 Pilot SB-15], risultava aggiornato da "in reclutamento" a "completato" nel Luglio 2016. Si tratta di un registro dei pazienti volto a valutare il successo procedurale a 1 giorno. Nessun risultato è stato reperito sul database.

Uno studio (NCT02803957) risultava "in reclutamento" e programmato per essere completato entro Luglio 2020. Si tratta di un RCT di 585 soggetti assegnati a due gruppi: soggetti con RM primario sottoposti a impianto di corde artificiali utilizzando NeoChord DS1000 e soggetti con RM primario sottoposti a tecniche di chirurgia standard per la riparazione della valvola mitrale (es. anuloplastica e altre forme di riparazione valvolare). Lo studio ha lo scopo di valutare gli eventi avversi gravi a 1 giorno, il grado di RM, e i tassi di sostituzione valvolare o reintervento sulla valvola mitrale a 1 anno.

Uno studio (NCT02829749) risultava "non ancora in reclutamento" e dovrebbe essere completato entro dicembre 2019. Si tratta di un RCT di 194 soggetti assegnati a due gruppi: impianto di NeoChord contro riparazione tradizionale della valvola mitrale eseguita in arresto cardiaco. Lo studio mira a valutare diversi esiti ad 1 anno, tra cui incidenza di decessi, reintervento, grado di RM e variazioni dello stato funzionale.

Benefici potenziali per i pazienti

L'impianto di NeoChord DS1000 ha lo scopo di ridurre la severità del RM e migliorare la classe NYHA per i pazienti trattati. Questi miglioramenti avrebbero un impatto rilevante su altri esiti legati alla qualità della vita.

<input checked="" type="checkbox"/> Riduzione della mortalità o aumento della sopravvivenza	<input checked="" type="checkbox"/> Riduzione della morbilità	<input checked="" type="checkbox"/> Miglioramento della qualità della vita (del paziente o degli utilizzatori)
<input type="checkbox"/> Monitoraggio più accurato delle condizioni del paziente	<input type="checkbox"/> Altro:	<input type="checkbox"/> Non identificati

Costo della tecnologia

Sono state effettuate ricerche bibliografiche specifiche su diverse banche dati (Pubmed, Embase e Cochrane Library) al fine di individuare valutazioni economiche e analisi dei costi su NeoChord DS1000 o sulla relativa procedura. La ricerca ha prodotto 63 citazioni ma nessuna si è rivelata eligibile. Secondo quanto dichiarato dal produttore, il prezzo di listino di NeoChord DS1000 è di 18.000 Euro e la formazione agli operatori viene fornita gratuitamente poiché a carico di NeoChord Inc. e del distributore locale.

<input type="checkbox"/> Aumento del costo incrementale unitario rispetto all'alternativa	<input type="checkbox"/> Aumento dei costi legato all'aumento della domanda	<input type="checkbox"/> Aumento dei costi legato agli investimenti richiesti
<input checked="" type="checkbox"/> Nuove voci di costo	<input type="checkbox"/> Altro:	<input type="checkbox"/> Non identificati

Potenziale impatto strutturale ed organizzativo

Impatto strutturale

Oltre alla dotazione tecnologica standard per la toracotomia laterale, l'impianto di NeoChord DS1000 richiede l'impiego dell'ecocardiografia transesofagea. Anche se la procedura non lo richiede, tutto il necessario per un bypass cardio-polmonare dovrebbe essere garantito in caso di necessità [Colli A, 2015].

<input checked="" type="checkbox"/> Aumento del numero di attrezzature	<input type="checkbox"/> Utilizzabile sempre	<input checked="" type="checkbox"/> Utilizzabile solo in condizioni specifiche
<input type="checkbox"/> Riduzione del numero di attrezzature	<input type="checkbox"/> Altro:	<input type="checkbox"/> Non identificato

Impatto organizzativo

L'impianto di NeoChord DS1000 non richiede modifiche strutturali alle dinamiche di sala operatoria o allo staff di cardiocirurgia [Colli A, 2015]. Infatti, secondo quanto dichiarato dal produttore, la procedura richiede un cardiocirurgo/cardiologo interventista, un ecocardiografista, e gli infermieri di sala. NeoChord DS1000 deve essere utilizzato in conformità con le necessarie precauzioni di sicurezza per una procedura di impianto toracico. Per consentire il bypass cardio-polmonare in caso di necessità, dovrebbe essere disponibile anche un perfusionista. L'uso di NeoChord DS1000 deve essere limitato ai medici che hanno ricevuto una formazione sull'utilizzo del dispositivo e richiede almeno un medico addestrato e almeno un membro dello staff addestrato.

<input type="checkbox"/> Aumento del numero di procedure	<input type="checkbox"/> Necessità di riorganizzazione	<input checked="" type="checkbox"/> Necessità di formazione degli operatori
<input type="checkbox"/> Riduzione del numero di procedure	<input type="checkbox"/> Altro:	<input type="checkbox"/> Non identificato

Conclusioni

Il dispositivo NeoChord DS1000, indicato per l'utilizzo in pazienti con RM grave (grado 3+ o 4+) candidati alla riparazione o sostituzione chirurgica della valvola mitrale, è attualmente in uso in Europa e in alcuni centri italiani. Le prove disponibili, già valutate nel 2015 nell'ambito della Joint Action 2 di EUnetHTA, rimangono estremamente limitate e non consentono di giungere a conclusioni definitive sull'efficacia e la sicurezza della tecnologia. Ad oggi, non sono disponibili studi comparativi a supporto di questa tecnologia. È stato identificato solo un nuovo studio che tuttavia era di tipo non comparativo, di dimensioni ridotte (49 pazienti) e follow-up molto breve (3 mesi). Gli autori di tale studio hanno riportato risultati positivi in termini di successo procedurale (cautelativamente definito come RM residuo $\leq 2+$), riduzione della gravità del RM, miglioramento della classe NYHA e complicanze procedurali ed eventi avversi osservati. Tuttavia, la generalizzabilità di questi risultati sembra essere molto bassa. Poiché gli studi disponibili sono di tipo non comparativo, non è possibile trarre conclusioni sull'efficacia e la sicurezza relativa della procedura in relazione alle alternative disponibili. La durabilità a lungo termine delle corde artificiali impiantate, parametro fondamentale per il successo della procedura, non è stata ancora valutata. I risultati presentati alle conferenze internazionali si riferivano a un follow-up esteso fino a 2 anni ma solo per un piccolo gruppo di pazienti (64 pazienti trattati all'interno di un singolo centro). Il gruppo più attivo nell'uso di questa tecnologia sta attualmente studiando la relazione tra le caratteristiche anatomiche della condizione valvolare e il successo procedurale e clinico. Ulteriori analisi aiuteranno probabilmente a definire i pazienti per i quali la procedura può avere il massimo beneficio. Anche la concomitanza di altri interventi (ad esempio, l'anuloplastica) potrebbe essere considerata.

I risultati degli studi in corso (NCT02803957 e NCT02829749), che dovrebbero essere completati tra il 2019 e il 2020, dato il loro disegno randomizzato, potrebbero consentire una migliore comprensione del ruolo della tecnologia. Tuttavia, tali risultati dovrebbero essere valutati attentamente considerando il breve follow-up (1 anno) e il rischio di *reporting bias* per l'incidenza di eventi avversi. Anche gli effetti di una curva di apprendimento dovrebbero essere studiati. Una volta disponibili prove comparative, i dati prospettici di tutti i pazienti trattati dovrebbero essere raccolti in un registro.

Prospettive future

Un dispositivo concorrente potrebbe entrare sul mercato nel prossimo futuro. La statunitense Harpoon Medical, Inc. sta sviluppando un dispositivo, identificato come Harpoon Medical TSD-5, in grado di eseguire la riparazione della valvola mitrale mediante l'impianto di corde artificiali con una procedura minimamente invasiva. La società ha firmato un accordo con Edwards Lifesciences, Inc. per il finanziamento dello studio clinico iniziale che dovrebbe portare all'approvazione in Europa (TRACER, NCT02768870). A dicembre 2017 Edwards ha acquisito la società [sito di Edwards]. L'approvazione del dispositivo Harpoon Medical è prevista nel prossimo futuro, mentre i risultati dello studio su 30 pazienti dovrebbero essere disponibili entro Aprile 2019 [sito Web Harpoon Medical]

Tabella 1: Caratteristiche dello studio su NeoChord DS1000.

Rif. (nazione) [disegno di studio]	Obiettivo	Caratteristiche dei pazienti	Follow-up	Outcome di efficacia (come riportati nello studio)	Outcome di sicurezza (così come riportati nello studio)	Conflitto di interessi
Colli A, 2016a (Italy) [serie di casi]	To evaluate clinical outcomes of the TOP-MINI procedure in the early postoperative period.	<p>49 patients with severe MR (3+ or 4+)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 44 patients (89.8%) with PML disease; • 4 (8.2%) with AML disease; • 1 (2%) with a combined disease. <p>Median age: 72 (IQR 58–78)</p>	3 mesi	<p>Acute procedure success rate*: All 49 patients (100%).</p> <p>Residual MR ≤ 2+ At discharge (n=49): 0+ = 22 (44.9%) 1+ = 14 (28.6%) 2+ = 11 (22.4%) 3+ = 2 (4.1%)</p> <p>At 3 months (n=48): 0+ = 16 (33.4%) 1+ = 15 (31.2%) 2+ = 12 (25%) 3+ = 5 (10.4%)</p> <p>NYHA class improvement At discharge (n=49): I = 47 (95.9%) II = 1 (2%) III = 1 (2%)</p> <p>At 3 months (n=48): I = 41 (85.4%) II = 2 (4.1%) III = 5 (10.4%)</p> <p>Reoperation for NeoChord failure (at 3 mo.) = 4/48 (8.2%) 1 (2%) = New NeoChord implant. 3 (6.1%) = MV replacement</p>	<p>In-hospital mortality: 1 patient (2%).</p> <p>Perioperative complications: Ventricular fibrillation = 1 (2%) CPB/ECMO = 1 (2%) Bleeding** = 4 (8.2%)</p> <p>Major and minor AEs: Death = 1 (2%) AMI = 1 (2%) Septicaemia = 1 (2%) Severe PE = 3 (6.1%) Deep wound dehiscence = 1 (2%) ARF = 4 (8.2%) ARF needing CVVH = 1 (2%) New onset PAF = 20 (40.8%) New onset permanent AF = 3 (6.1%)</p>	<p>The authors report no relationships that could be construed as a conflict of interest.</p> <p>Some received travel grants from NeoChord Inc.</p>

* Defined as successful placement of at least 3 neochords with reduction of residual MR to less than 2+.

** Requiring ≥2 blood units.

Legenda: TOP-MINI = Transapical Off-Pump Mitral valve Intervention with NeoChord Implantation; MR = mitral regurgitation; PML = posterior leaflet; AML = anterior leaflet; IQR = interquartile range; NYHA = New York Heart Association; CPB = Cardio-pulmonary bypass; ECMO = Extracorporeal membrane oxygenation; AMI = acute myocardial infarction; PE = pericardial effusion; CVVH = continuous veno-venous hemofiltration; PAF = persistent atrial fibrillation; AF = atrial fibrillation; MV = mitral valve.

Table 2: Sintesi degli studi clinici su NeoChord DS1000 identificati sulla banca dati clinicaltrials.gov.

Numero NCT	Tipo e disegno di studio	Scopo	Confronti	Numero pazienti arruolati	Inizio e fine	Outcome	Sponsor
COMPLETATI							
NCT01784055 TACT Registry	Observational* Cohort Prospective	"To monitor the long-term performance of the CE Marked NeoChord Artificial Chordae Delivery System."	NA	126	Jan-2013 Jul-2016	<ul style="list-style-type: none"> • Procedure Success (at 1 day) 	NeoChord, Inc.
IN RECLUTAMENTO							
NCT02803957 ReChord	Interventional Randomized Parallel Assignment Open Label	"To assess the safety and effectiveness of the study device in subjects with degenerative mitral valve disease receiving a mitral valve repair without cardiopulmonary bypass (treatment group) when compared to subjects receiving mitral valve repair using standard surgical techniques with cardiopulmonary bypass (control group)."	<p>Experimental: Subjects with degenerative mitral valve insufficiency treated with artificial chordae implanted using the NeoChord DS1000</p> <p>Active Comparator: Subjects with degenerative mitral valve insufficiency treated with standard surgical mitral valve repair (i.e., annuloplasty ring and some form of leaflet repair or artificial chordae)</p>	585	Nov-2016 Jul-2019	<ul style="list-style-type: none"> • Proportion of subjects free of Major Adverse Events (MAEs) in the treatment group when compared to subjects in the control group (at 30 days). • Proportion of subjects free of Grade II, III or IV mitral regurgitation, mitral valve replacement or mitral valve reintervention in the treatment group when compared to subjects in the control group (at 1 year). 	NeoChord, Inc.
NON ANCORA IN RECLUTAMENTO							
NCT02829749 MITRACHORD	Interventional Randomized Parallel Assignment Open Label	"To assess the effectiveness and safety of the NeoChord DS1000 repair technique as compared with conventional open-heart on-pump mitral valve surgery in patients with severe primary mitral regurgitation"	<p>Experimental: Subjects randomized to the experimental group will undergo the NeoChord implantation</p> <p>Control: Traditional mitral valve repair performed under cardiac arrest</p>	194	Dec-2016 Dec-2019	<p>Primary</p> <ul style="list-style-type: none"> • Combined incidence of Death from any cause, redo surgery for valve dysfunction, and moderate-severe (3+) or severe (4+) mitral regurgitation (at 1 year). <p>Secondary</p> <ul style="list-style-type: none"> • Proportion of patients with any major adverse events (at 30 days) • Overall survival (at 12 months) • Mitral valve reoperation free survival (at 	Hospices Civils de Lyon

						<p>12 months)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mitral regurgitation > 2+ (at 12 months) • Freedom from rehospitalization for heart failure (at 12 months) • Change in functional evaluation (NYHA) (at 12 months) • Change in functional evaluation (6 minute walk test) (at 12 months) • Change in quality of life score (at 12 months) by using the EQ-5D questionnaire instrument • Number of device success (at 30 days) 	
--	--	--	--	--	--	---	--

* patient registry.

Legenda: NA = not applicable.

Bibliografia

NeoChord, Inc. website. <https://neochord.com> (accessed on 2nd October 2017).

Maisano F, Alamanni F, Alfieri O, et al. Transcatheter treatment of chronic mitral regurgitation with the MitraClip system: an Italian consensus statement. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2014;15(3):173-88.

AHA - American Heart Association http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/More/HeartValveProblemsandDisease/Problem-Mitral-Valve-Regurgitation_UCM_450612_Article.jsp#.WS2FpMZaZ-U

Beeri R, Yosefy C, Guerrero JL et al. Early repair of moderate ischemic mitral regurgitation reverses left ventricular remodeling: a functional and molecular study. *Circulation* 2007;11;116(11 Suppl):I288-93.

EUnetHTA JA2 Pilot SB-15. EUnetHTA Joint Action 2 Work Package 5 Strand B 5th Pilot SB-15 "Transcatheter implantable devices for MV repair in adults with chronic MV regurgitation". Available from: <http://www.eunetha.eu/news/5th-pilot-rapid-assessment-wp5-ja2-strandb-transcatheter-implantable-devices-mitral-valve-repa>

lung B, Baron G, Butchart EG 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;24:1231–1243. 2.

Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006;368:1005 –1011.

Enriquez-Sarano M, Akins CW, Vahanian A. Mitral regurgitation. *Lancet* 2009; 373:1382–1394.

Singh JP, Evans JC, Levy D, Larson MG, Freed LA, Fuller DL, Lehman B, Benjamin EJ. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1999;83(6):897-902.

Jones EC, Devereux RB, Roman MJ, Liu JE, Fishman D, Lee ET, Welty TK, Fabsitz RR, Howard BV. Prevalence and correlates of mitral regurgitation in a population-based sample (the Strong Heart Study). *Am J Cardiol* 2001; 87(3): 298-304.

Bedogni F, Berti S, Esposito G, Gandolfo CM, La Manna AG, Limbruno U, Marchese A, Mauro C, Salvi A, Santoro G, Tarantini G, Tarantino F, Varbella F, Violini R, Musumeci G. Trattamento transcaterere dell'insufficienza mitralica per i pazienti non eleggibili all'intervento chirurgico: epidemiologia, diagnosi, equità di accesso ed impatto economico. *G Ital Cardiol* 2017;18(2 Suppl 1):3S-8S.

Laing G, Dupont PE. Beating-heart mitral valve chordal replacement. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2011;2011:2476-9

Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardiothorac Surg* 2012 Oct;42(4):S1-44.

Maisano F, Buzzatti N, Taramasso M et al. Mitral transcatheter technologies. *Rambam Maimonides medical journal.* 2013;4(3):e0015. Epub 2013/08/03.

Chiam PTL, Ruiz CE. Percutaneous transcatheter mitral valve repair. *JACC: Cardiovascular Interventions.* 2011;4(1):1-13.

Instructions for Use. NeoChord™ Artificial Chordae Delivery System Model DS1000. https://neochord.com/wp-content/uploads/2016/09/700010-002-Rev-4-IFU_English-only-PC-2.pdf (accessed on 2nd October 2017).

Colli A, Zucchetta F, Torregrossa G, Manzan E, Bizzotto E, Besola L, Bellu R, Sarais C, Pittarello D, Gerosa G. Transapical off-pump mitral valve repair with NeoChord Implantation (TOP-MINI): step-by-step guide. *Ann Cardiothorac Surg.* 2015 May;4(3):295-7.

(Colli A, 2016a) Colli A, Manzan E, Zucchetta F, Bizzotto E, Besola L, Bagozzi L, Bellu R, Sarais C, Pittarello

D, Gerosa G. Transapical off-pump mitral valve repair with Neochord implantation: Early clinical results. *Int J Cardiol.* 2016 Feb 1;204:23-8.

(Colli A, 2016b) Colli, A., Bizzotto, E., Besola, L., Manzan, E., Zucchetta, F., Bellu, R., Sarais, C., Bagozzi, L., Montagner, M., Pittarello, D., Gregori, D. and Gerosa, G. One year clinical results of the echo guided transapical mitral valve repair with neochord implantation. *Journal of the American College of Cardiology* 2016. Volume 67(13).

(Colli A, 2016c) Colli, A., Besola, L., Bizzotto, E., Manzan, E., Zucchetta, F., Pittarello, D., Rucinkas, K., Aidietis, A., Janusauskas, V., Zakarkaite, D., Drasutiene, A., Gibson, D., Danner, B., Sievert, H., Kurnicka, K., Wrobel, K., Salizzoni, S., Rinaldi, M., Savini, C., Pacini, D., Cefarelli, M. and Gerosa, G. Transcatheter echo guided mitral valve repair with neochord implantation for posterior leaflet disease: Results from neochord independent international registry. *Journal of the American College of Cardiology* 2016. Volume 68(18), Suppl. B.

(Colli A, 2016d) Colli, A., Manzan, E., Besola, L., Bizzotto, E., Zucchetta, F., Bagozzi, L., Bellu, R., Sarais, C., Pittarello, D. and Gerosa, G. Mid-term follow-up of echo-guided transapical offpump mitral valve repair with neochord implantation. *European Heart Journal* 2016. Volume 37 (Abstract Supplement), 1238.

(Colli A, 2017) Colli A, Bizzotto E, Manzan E, Besola L, Bellu R, Fiocco A, Pradegan N, Nadali M, Gerosa G. Transapical Off-pump Echo-guided Mitral Valve Repair with Neochordae Implantation: 2-Years Results. *Journal of the American College of Cardiology* 2017. Volume 70(18), Suppl. B.

Edwards website. <http://www.edwards.com/ns20171206> (accessed on 6th December 2017).

Harpoon Medical website. <https://www.harpoonmedical.com/single-post/2015/12/11/Baltimores-Harpoon-Medical-Could-be-Acquired-in-2017> (accessed on 14th November 2017).

Strategia di ricerca

Clinical effectiveness and safety

Searches of the databases were carried out on 13th September 2017 using the following strategy:

PubMed (16th May 2015 – 13th September 2017)

<p>"Mitral Valve Insufficiency" MESH term OR</p> <p>[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 "transapical chordal repair" OR "mitral valve repair" OR "transapical mitral valve repair" OR "transapical chordal replacement" OR "percutaneous chordal repair" OR "transcatheter chordal repair"</p>	AND	<p>(NeoChord** AND chordal) OR neochord</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</p> <p>[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>
<p>"mitral valve" and transcatheter</p>	AND		AND	

EMBASE (16th May 2015 – 13th September 2017)

<p>'mitral valve repair'/exp EMTREE term OR "mitral valve disease"/exp EMTREE term OR 'mitral valve regurgitation'/exp EMTREE term OR "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 "transapical chordal repair" OR "transapical chordal replacement" OR "percutaneous chordal repair" OR "transcatheter chordal repair"</p>	AND	<p>(NeoChord** AND DS1000 AND chordal) OR neochord</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>
<p>"mitral valve" and transcatheter</p>	AND		AND	

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

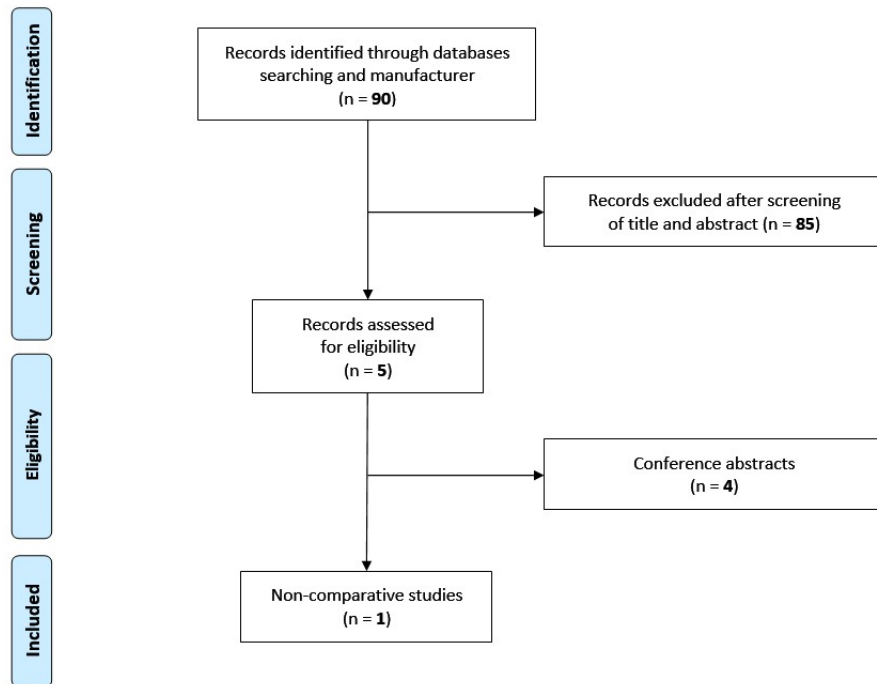
Economic studies

Searches of the databases were carried out on 21st September 2017 using the following keywords to indicate:

- **the technology:** *Neochord; Neochord* and chordal.*
- **the pathology:** *transapical mitral valve repair”; “transapical chordal repair”; “transapical chordal replacement”.*
- **the study design:** *Costs and cost analysis”; “Health Care Economics and Organizations”; “Economics, Medical”; Cost* OR cost-analysis; “Health care costs”; Cost-effectiveness OR “cost effectiveness analysis” OR CEA; Cost-utility OR “cost utility analysis” OR CUA; Cost-minimization OR “cost minimization analysis” OR CMA; Cost-benefit OR “cost benefit analysis” OR CBA.*

Flow-chart degli studi

Figure 1: Flow-chart of studies on NeoChord DS1000 according to PRISMA (Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097. www.prisma-statement.org).



Glossario

CE: Conformité Européen.

CND: Classificazione Nazionale dei Dispositivi Medici.

ePTFE: politetrafluoroetilene espanso.

EU: European Union.

FDA: Food and Drug Administration.

ICS: isolated central segment.

IDE: investigational device exemption.

LCV: leaflet capture verification.

RM: rigurgito mitralico.

MS: multisegment.

NYHA: New York Heart Association.

RCT: randomised controlled trial.

RDM: Banca Dati/Repertorio Nazionale Dispositivi Medici
(<http://www.salute.gov.it/dispositivi/paginainternasf.jsp?id=499&menu=repertorio>).