

Type publikasjon:

- Systematisk litteraturliste
- Hurtigoversikt
- Systematisk oversikt
- Tidlig metodevarsel
- Metodevurdering
- Helseøkonomisk oversikt
- Helseøkonomisk evaluering



Nr. 3 november 2012

## Hva er et tidlig metodevarsel?

Tidlig metodevarsel er en systematisk oversikt over kunnskapsstatus og mulige kostnader for ny diagnostikk og behandling.

### Tidlig metodevarsel bygger ofte på få publiserte studier fordi

man er i et tidlig stadium av den nye behandlingen eller diagnostikken. Nye fremtidige studier kan derfor endre konklusjonene.

Metodevarslene er tilgjengelige via [www.mednytt.no](http://www.mednytt.no)

Oppsummering ved:

Vigdis Lauvrak, Helene Arentz-Hansen, Vida Hamidi og Brynjar Fure, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

Fagfellevurdering ved:

Lars Aaberge, Terje Steigen, Rune Wiseth og Jan E. Nordrehaug

Oppdragsgiver:

Kunnskapssenteret

ISBN 978-82-8121-496-5

# Kateterbasert implantasjon av aortaklaffer

## Sammendrag

Forkalkning og innsnevring av aortaklaffen (aortastenose) med påfølgende hjertesvikt er et økende helseproblem i en stadig eldre befolkning. Kateterbasert innsetting av aortaklaffer (TAVI) er et nytt behandlingsalternativ for pasienter med alvorlig aortastenose. Vi har oppdatert vårt metodevarsel om TAVI fra 2008 basert på systematisk søk etter forskning og kritisk vurdering av resultatene. Søket er fra mai 2012.

### **Klinisk effekt og sikkerhet:**

For pasienter som ikke kan gjennomgå åpen kirurgi, fant vi en randomisert kontrollert studie (RCT) som rapporterte økt overlevelse og livskvalitet med TAVI sammenlignet med ikke-kirurgisk behandling. For opererbare pasienter fant vi en RCT som sammenlignet TAVI med åpen kirurgi. Studien rapporterte ingen forskjell i overlevelse, men økt risiko for tidlige slag, alvorlige vaskulære komplikasjoner og klaffeleksasje. Vi fant også en RCT som ble stoppet grunnet komplikasjoner i TAVI-gruppen. Resultater fra større pasientserier viste gjennomgående en assosiasjon mellom TAVI og slag, vaskulære komplikasjoner, klaffeleksasje og behov for pacemaker.

### **Kostnader:**

En egen DRG takst(104c) for TAVI gir en enhetsrefusjon i Norge på 268 151 kr per utførte prosedyre. Vi har ikke vurdert kostnadseffektivitet for Norge, men kommentert en økonomisk modell for Belgia.

### **Status for bruk:**

Tre produsenter tilbyr CE merkede produkter for TAVI. På verdensbasis er ca 50 000 TAVI implantasjoner utført. I Norge har alle fire helseregionene tilbud om TAVI. Behandlingen gis til nøye utvalgte pasienter med alvorlig aortastenose. Ca 200 prosedyrer er planlagt i Norge for 2012. Alle sykehusene har opprettet behandlingsregistre.

### **Konklusjon:**

- TAVI kan gi økt livskvalitet og overlevelse til utvalgte ikke-opererbare pasienter med alvorlig aortastenose (GRADE vurdering lav kvalitet).
- For opererbare pasienter er det ikke vist helsegevinst av TAVI (GRADE vurdering middels kvalitet).
- Komplikasjoner assosiert med TAVI omfatter blant annet økt risiko for tidlige slag (GRADE vurdering lav kvalitet).
- Det er stor usikkerhet forbundet med hvilke pasienter som vil ha nytte av TAVI, om variasjon i prosedyren vil påvirke utfallet og om behandlingen er kostnadseffektiv.

## Bakgrunn

Forkalkning og innsnevring av aortaklaffen (aortastenose) med påfølgende hjertesvikt er et økende hel-seproblemm i en stadig eldre befolkning. Dette er en oppdatering av vårt metodevarsel fra 2008 (1) om bruk av kateterbasert implantasjon av aortaklaffer (TAVI, fra engelsk *trans catheter aortic valve implan-tation*) ved alvorlig aortastenose. I 2008 konkluderte vi med at TAVI var en metode under utprøving og utvikling. Metodevarselet fra 2008 utgjorde en del av saksdokumentene for behandling av spørsmål om TAVI i Nasjonalt råd for prioritering og kvalitet i helsetjenesten (Nasjonalt råd) (2). Anbefalingen fra Na-sjonalt råd i 2008 var at TAVI, på grunn av manglende dokumentasjon av effekt og sikkerhet, ikke skulle tilbys utenom forskningsprotokoller.

### **Sykdomsbeskrivelse og forekomst**

Hjerteklaffen mellom hovedpulsåren (aorta) og venstre hjertekammer (ventrikkel) kalles aortaklaffen. Aortaklaffen regulerer blodstrømmen fra hjerte til aorta. Aortastenose er betegnelsen på en tilstand hvor forkalkning og innsnevring gir økt motstand og nedsatt evne til utpumping av blod. Over tid kan dette føre til forstørrelse (hypertrofi) av hjertekammerets muskelmasse og utvikling av hjertesvikt. Skader i aortaklaffens funksjon kan også føre til lekkasje i klaffen (aortainsuffisiens). Aortastenose fremstår van-ligvis som en fremadskridende (progressiv) tilstand, hvor hjertet stadig må arbeide hardere for å opp-rettholde normal sirkulasjon. De tre viktigste symptomene på alvorlig aortastenose inkluderer bryst-smerter (angina pectoris) og tung pust (dyspnoea) ved anstrengelse, og besvimelse (synkope). Aortaste-nose kan være en mulig diagnose når det blir påvist hjertesvikt eller anfall av svimmelhet (nærsynkope) ved anstrengelse. Symptomer fremkommer imidlertid gjerne sent i sykdomsforløpet, og når symptomer først har oppstått er forventet levealder kort. Spesielt i høy alder kan alvorlig hjertesvikt ved alvorlig aor-tastenose inntreffe raskt uten tydelige forutgående symptomer. Det foreligger ikke sikre tall for fore-komst av aortastenose i Norge, men det er vanlig å anta at mellom 2 % og 9 % i befolkningen over 65 år har aortastenose og at forekomsten (prevalens) øker med alder (3;4). En finsk studie fra 1993 viste en forekomst av nye påviste tilfeller (insidens) på 2,5 % i aldersgruppen 75 - 76 år og 8,1 % i aldersgruppen 85–86 år (5). Ifølge tall fra Norsk pasient register (NPR) var det i 2010, 3040 sykehusinnleggelser og 9295 polikliniske konsultasjoner grunnet aortastenose.

### **Oppdragsgiver og formål**

Oppdragsgiver for metodevarselet i 2008 var Jan Erik Nordrehaug ved Haukeland Universitetssjukehus. Denne oppdateringen har vi utført på eget initiativ etter vurdering av aktualitet og i samråd med sekreta-riatsleder i Nasjonalt råd, Siv Cathrine Høymork. For oppdateringen stilte vi følgende tre hovedspørsmål avgrenset til pasienter med alvorlig aortastenose:

- 1) *Hva er effekt og sikkerhet av TAVI sammenlignet med ikke-kirurgisk behandling?*
- 2) *Hva er effekt og sikkerhet av TAVI sammenlignet med åpen kirurgisk utskifting av aortaklaffer?*
- 3) *Hva er effekt og sikkerhet av TAVI utført med en type prosedyre sammenlignet med en annen type prosedyre for TAVI?*

Vi har også sett på status for bruk av TAVI i Norge, Europa og USA og gitt en oversikt over pågående re-gistrerte studier. Vi har ikke gjort kostnadsanalyser, etiske, sosiale eller organisatoriske konsekvensana-lyser, men kort kommentert hovedkonklusjoner fra en engelsk og en belgisk økonomisk modell.

Vi har besvart spørsmål om relativ effekt basert på randomiserte kontrollerte studier (RCTer). For spørsmål om sikkerhet har vi i tillegg formidlet resultater fra systematiske oversikter om uønskede hen-delser i prospektive pasientserier med mer enn 50 deltagere.

---

## Eksisterende behandling

Alvorlighetsgrad av aortastenose utredes blant annet med hensyn til alder, symptomer, ekkoradiografiske undersøkelser, funksjonstester og tilleggssykdom(6;7). Eksisterende standardbehandling for alvorlig symptomatisk aortastenose er utskifting av aortaklaffen ved åpen hjertekirurgi. Behandlingen foregår (som regel) under full narkose og bruk av hjertelungemaskin. Kontraindikasjon for åpen kirurgi er høy operativ risiko grunnet medisinske og anatomiske årsaker. Betydelig forhøyet operativ risiko foreligger ved høy alder og tilleggssykdommer. Ofte er narkosen og intensivbehandlingen etter inngrepet kritisk for pasienter med høy operativ risiko. Operativ risiko kartlegges ved hjelp av risikoalgoritmer (inkludert STS og/eller EuroSCORE) og skjønnsmessige vurderinger av hver enkelt pasient. Dødelighet ved åpen kirurgisk utskifting av aortaklaffer ca 3 % (6;7) og risiko for slag ca 1,5 % (6). Ved forhøyet operativ risiko vil dødeligheten være betydelig høyere. Basert på tall fra NPR for 2010 var det 1051 pasienter som fikk satt inn en aortaklaff med åpen kirurgi. Flertallet av pasienter som i dag får satt inn en aortaklaff er under 80 år. Det er antatt at 30 til 40 % av pasienter med alvorlig aortastenose ikke tilbys utredning for operasjon på grunn av høy alder og tilleggssykdommer (komorbiditet) (8-10). For pasienter som ikke tåler operasjon eller ikke ønsker operasjon har behandlingsalternativet inntil nylig vært lindrende (palliativ) ikke-kirurgisk behandling med svært begrenset klinisk effekt. Standard lindrende behandling i Norge er som regel medikamentell behandling. Utblokking av hjerteklaffen kan tilbys (6), men på grunn av rask og høy tilbakefallsrate har dette liten utbredelse i Norge (Nordrehaug personlig kommunikasjon) og Europa forøvrig (7;11).

---

## Tiltak

Forskjellen mellom TAVI og åpen hjertekirurgi ligger både i prosedyren og utformingen av implantatene. TAVI kan i utgangspunktet foregå ved lett bedøvelse (sedering) uten bruk av hjertelungemaskin. Implantatene er ekspanderbare og settes inn i hjerteklaffen ved hjelp av et kateter. I 2008 forelå markedstilgjengelige implantater bygd opp av biologisk materiale festet enten til en ballongekspanderbar stent i rustfritt stål, eller en selvekspanderende nitinolramme (1). Siden 2008 foreligger ytterligere implantat typer (se status for bruk og godkjenning). Produsentene av markedstilgjengelige klaffer anbefaler at behandlingen bare gis til eldre pasienter med alvorlig aortastenose og betydelig forhøyet operativ risiko. Kravene forøvrig varierer for ulike typer implantater og innføringsystem.

Bruk av innfallsport til hjertet avhenger av arterienes utforming og pasientens anatomi. I 2008 forelå det innføringsystem hvor kateteret føres inn via lyskearterien (transfemoral tilgang) eller gjennom hjertespiessen og ventrikkel (transapikal tilgang). Siden 2008 er det blitt utviklet nye system for tilgang til hjertet, inkludert tilgang gjennom arterien som ligger under kravebeinet (subklaviær tilgang) (Ruge 2008). Mens transfemoral prosedyre kan utføres uten kirurgisk innsnitt (perkutant) krever transapikal og subklaviær tilgang kirurgisk innsnitt. Før selve implantasjonen, settes det inn en ledesonde for avstivning og manøvrering. Normalt blokkes aortaklaffen ut ved hjelp av en ballong og implantatet føres på plass i komprimert form ved hjelp av et leveringskateter. Implantasjonen skjer under radiologisk overvåking og krever tverrfaglig samarbeid mellom kardiologer/radiologer, hjertekirurger og anestesipersonale.

Det stilles høye krav til utformingen av rommet hvor prosedyren skal foregå. To tilnærminger har vært utprøvd: bruk av kateterlaboratorier og hybride operasjonssaler. Ved bruk av hybride operasjonssaler kan åpen kirurgi utføres i samme rom som TAVI. Ved bruk av kateterlaboratorier må pasienten flyttes til en operasjonssal dersom det oppstår komplikasjoner som gjør åpen kirurgi nødvendig. Når implantatet er på plass utvides det enten mekanisk ved hjelp av ballong eller automatisk grunnet en iboende egenskap (selvekspanderende) i nitinolrammen. Implantatet forblir i posisjon uten videre festing (fiksering). Det foreligger ingen dokumentasjon på levetiden til implantatene, men det biologiske materialet tilsvarer det som foreligger i konvensjonelle implantater som har en antatt levetid på 15 til 20 år. Markedstilgjengelige implantater lar seg ikke fjerne når de først er på plass.

## Resultater

### ***Kvantitet og kvalitet av inkluderte studier***

For å identifisere systematiske oversikter og nye RCTer utførte vi ett trinnvist systematisk søk i mai 2012 supplert med håndsøk. Metoder og inklusjonskriterier fremkommer av metodebeskrivelsen nedenfor. Søkestrategier og resultat av inklusjonsprosessen er gitt i vedlegg 1.

Vi inkluderte tre systematiske oversikter fra 2011 og 2012(11-13). Basert på informasjon i oversiktene, søket etter nye RCTer og håndsøket fant vi seks publikasjoner som rapporterte resultater fra en amerikansk RCT (PARTNER studien) (14-19). I tillegg fant vi en publikasjon som rapporterte data fra en avbrutt dansk RCT (STACCATO studien) (20). Basert på håndsøket inkluderte vi også to oppdateringer av to større nasjonale registerstudier (21-23). I tillegg hentet vi inn upubliserte data rapportert til FDA (24) og den belgiske HTA-organisasjonen KCE (25). De inkluderte oversiktene ble vurdert å være av moderat kvalitet. Vi vurderte at det på studienivå var høy risiko for skjevhet (risk of bias) i den amerikanske RCTen, mens risikoen for skjevhet i den danske RCTen var lav. Vi har ikke vurdert kvaliteten av registerstudiene. Alle inkluderte studier er beskrevet på engelsk i tabellbasert form i vedlegg 2.

### ***Klinisk effekt og sikkerhet***

Med klinisk effekt mener vi både ønsket og uønsket effekt av en behandling sammenlignet med en annen behandling. Vi har avgrenset oppsummering av effekt til RCTer. Gradering av tillit til effektestimater basert på de inkluderte RCTene ble vurdert ved hjelp av GRADE instrumentet (se metoder). For vurdering av sikkerhet har vi i tillegg sett på antallet uønskede hendelser rapportert i prospektive pasientserier med mer enn 50 pasienter, beskrevet i de inkluderte oversiktene. Hovedresultater er oppsummert nedenfor. Fullstendige GRADE profiler er gitt i vedlegg 3 og tabell over uønskede hendelser er gitt i vedlegg 4.

### **TAVI sammenlignet med ikke-kirurgisk behandling**

#### *Inkluderte studier*

For sammenligningen TAVI versus ikke-kirurgisk behandling inkluderte vi data fra PARTNER studiens kohort B. Et flytskjema som viser inklusjonsprosessen og karakteristikker av studien er gitt i vedlegg 2. Studien er sponset av EdwardsLifesciences og var planlagt for å gi nødvendig dokumentasjon for markedsføringstillatelse i USA. Publiserte data fra PARTNER studiens kohort B omfatter 358 av totalt 3105 (12 %) screenede pasienter med alvorlig symptomatisk aortastenose. Inklusjon til studien ble utvidet med ytterligere 91 pasienter (heretter omtalt som den utvidede kohort B) (24). Mens tiltaksgruppen (179 + 41 pasienter) fikk tilbud om EdwardsSapiens implantatet transfemoralt, ble kontrollgruppen (179 + 50 pasienter) tilbudt standard behandling noe som omfattet både medikamenter og ballongbasert utblokkering. For den utvidede kohort B fant vi bare et begrenset antall resultater åpent rapportert til FDA. Med unntak av livskvalitetsdata har vi basert alle effektestimater på antall hendelser relativt til gruppen pasienten ble randomisert til (intention to treat (ITT) analyser).

#### *Overlevelse TAVI versus ikke-kirurgisk behandling*

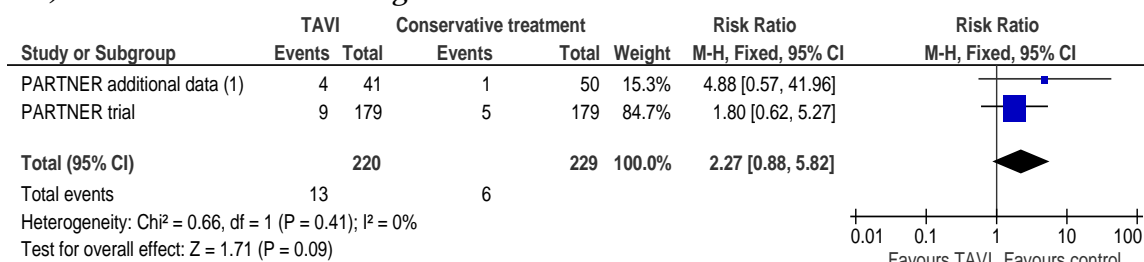
Vi fant at det var flere tidlige dødsfall etter 30 dager i TAVI-gruppen sammenlignet med kontrollgruppen, forskjellene var ikke-signifikante (se figur 1 A). Vår tillit til at det ikke er en signifikant forskjell er begrenset (GRADE kvalitet lav). I denne vurderingen har vi trukket for risiko for skjevhet og få hendelser (under optimal studiestørrelse til å vurdere utfallet). Det betyr at vi ikke utelukker at større studier vil gi signifikant flere tidlige dødsfall i TAVI-gruppen sammenlignet med ikke-kirurgisk behandling.

Etter ett år var antall dødsfall i den opprinnelige kohort B signifikant lavere i TAVI-gruppen sammenlignet med kontrollgruppen, mens forskjellen i den utvidede kohorten ikke var signifikant. Sammenlagt viste tallene ved bruk av en fixed effects modell for meta-analyse signifikant færre dødsfall i TAVI-gruppen (se figur 1B). Vi vurderte at TAVI for nøye utvalgte pasienter kan gi økt overlevelse, men vår tillit til ef-

fektestimat basert på PARTNER studien er begrenset (GRADE lav kvalitet). I denne vurderingen har vi trukket for risiko for skjevhet, at estimatene bygger på en studie med ikke optimal størrelse til å vurdere utfallet og at det er heterogenitet mellom publiserte og ikke-publiserte data ( $I^2 = 83\%$ ).

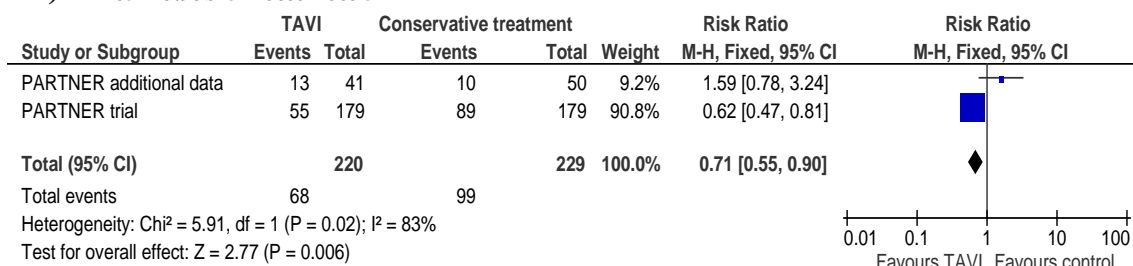
**Figur 1** Antall dødsfall TAVI sammenlignet med ikke-kirurgisk behandling etter 30 dager og ett år

**A) Antall dødsfall etter 30 dager**



(1) Data from continued access patients as reported to FDA

**B) Antall dødsfall etter ett år**



Events = antall dødsfall, Total= totalt antall studiedeltagere. PARTNER trial: Den opprinnelige kohort B av ikke opererbare pasienter. PARTNER additional data: ikke publiserte data rapportert til FDA med samme protokoll.

Siden samme protokoll var blitt brukt i de to datasettene brukte vi fixed effects modell, dvs at vi antar at variasjonen skyldes statistisk tilfeldighet. Vi kan imidlertid ikke utelukke at heterogeniteten skyldes ulikheter i populasjonen eller prosedyren. Det er derfor verdt å nevne at en random effects modell for meta-analyse ikke gir en signifikant forskjell mellom gruppene (RR 0,93 (95 % KI 0,37 til 2.33)). Dette skyldes at en random effects modell vil vekte den minste studien høyere enn i en fixed effects modell. En annen observasjon som tyder på at utvalg av pasienter har betydning er basert på upubliserte data gitt i den belgiske HTA-rapporten (25), som i følge forfatterne viste høyere overlevelse av TAVI hos pasienter med anatomiske årsaker til ikke-opererbarhet i forhold til de som hadde medisinske årsaker til ikke-opererbarhet (detaljer ikke gjengitt).

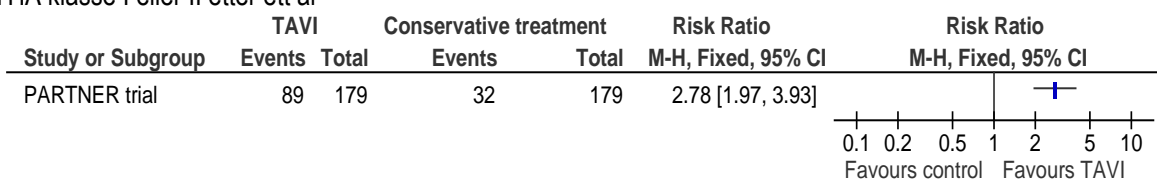
Etter to år var det for den opprinnelige kohort B signifikant færre dødsfall i TAVI-gruppen sammenlignet med kontrollgruppen (se tabell 1 nedenfor). Vi har ikke toårs data for den utvidede kohort B. Vår tillit til effektestimatet for to års overlevelse er svært begrenset (GRADE kvalitet svært lav). I denne vurderingen har vi trukket for svært stor risiko for skjevhet kombinert med fare for selektiv rapportering.

**Funksjon og livskvalitet av TAVI versus ikke-kirurgisk behandling**

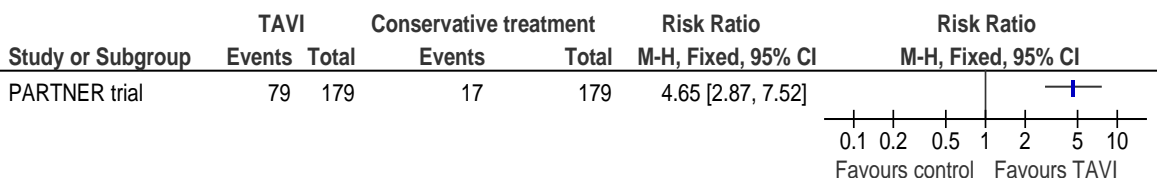
I utgangspunktet befant 93 % av pasientene seg i NYHA klasse III eller IV (se figur 2 for beskrivelse) uten signifikante forskjeller mellom pasienter i TAVI og kontrollgruppen. Imidlertid viser detaljerte data signifikant flere pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) i kontrollgruppen, noe som kan påvirke resultatet. Vi fant at det for den opprinnelige kohort B etter både ett og to år var signifikant flere i TAVI-gruppen med NYHA klasse I eller II, det vil si flere med bedret funksjon (se figur 2). Vi vurderte at TAVI kan gi økt funksjon til nøye utvalgte pasienter, men vår tillit til effektestimatene er begrenset (GRADE lav kvalitet). I denne vurderingen har vi trukket for at det for dette utfallet er svært høy risiko for skjevhet.

## Figur 2 Funksjon i form av NYHA klasse TAVI sammenlignet med ikke-kirurgisk behandling

NYHA klasse I eller II etter ett år



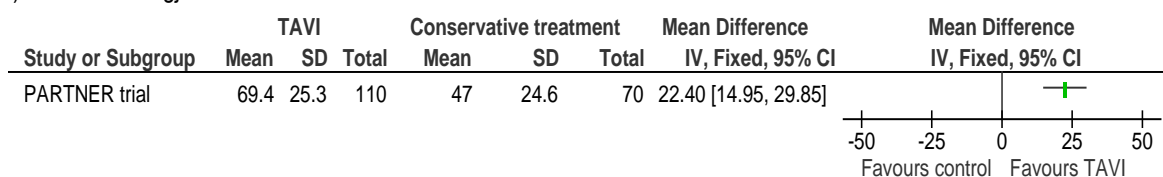
NYHA klasse I eller II etter to år



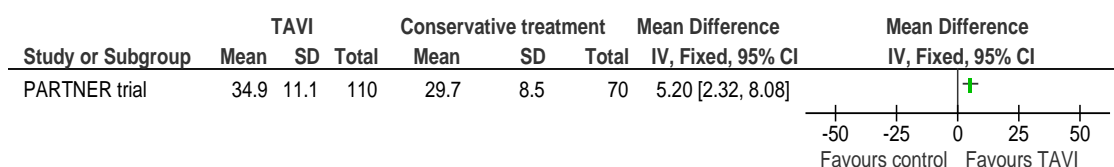
Figuren viser intention to treat analyse (ITT). Events= antall pasienter med NYHA klasse I eller II. Total= Antall pasienter totalt i gruppen. Resultatene er basert på PARTNER studiens opprinnelige kohort B. NYHA klasse: [New York Heart Associations \(NYHA\)](#) kriterier for inndelingen av hjertesvikt: Klasse I: Hjertesykdom foreligger, men uten nedsatt funksjon. Ingen symptomer eller begrensninger i fysisk aktivitet. Klasse II: Pasienten opplever dyspné og mindre begrensninger ved moderat fysisk anstrengelse. Ingen symptomer ved hvile. Klasse III: Pasienten opplever dyspné og betydelige begrensninger ved lett fysisk anstrengelse. Ingen symptomer ved hvile. Klasse IV: Pasienten opplever hviledyspné.

## Figur 3 Livskvalitet etter ett år, TAVI sammenlignet med ikke-kirurgisk behandling

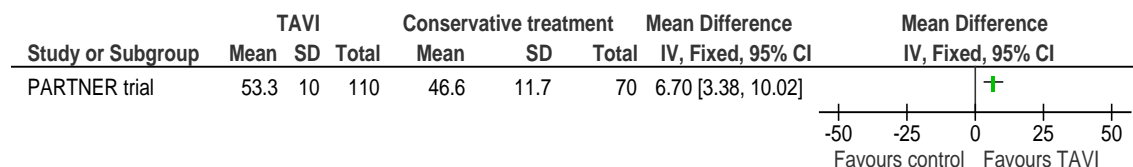
A) KCCQ total gjennomsnitt hos overlevende etter ett år



B) SF12 fysisk gjennomsnittsskår etter ett år



C) SF12 mental gjennomsnittsskår etter ett år



KCCQ= Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire. KCCQ er basert på en skår mellom 0 og 100 hvor høye skår indikerer få helseproblemer. SF12= Medical Outcomes Study Short-Form (SF12). SF12 har en gjennomsnittspopulasjonsnorm på  $50 \pm 10$ . Høy SF12 skår korrelerer med bedre helse.

I utgangspunktet var det ikke signifikante forskjeller mellom gruppene mht livskvalitet med KCCQ skår snitt på 36), SF12 fysisk skår snitt 28 og SF12 mental skår snitt 45 (se beskrivelse av måleinstrumenter i figur 3). Etter ett år var livskvalitetsskårene blant overlevende signifikant i favør av TAVI-gruppen (se figur 3). Vi vurderte at TAVI kan gi økt livskvalitet for nøye utvalgte pasienter. Vår tillit til effektestimaterne er begrenset (GRADE lav kvalitet). I denne vurderingen har vi trukket for at det for disse utfallene er svært høy risiko for skjevhet.

## Uønskede effekter av TAVI versus ikke-kirurgisk behandling

Data for uønskede effekter av TAVI versus ikke-kirurgisk behandling er vist i tabell 1.

**Tabell 1** Uønskede effekter TAVI sammenlignet med ikke-kirurgisk behandling

Utfall	TAVI Hendelser/Total	Kontroll Hendelser/Total	Effekt (95 % KI)*	Effekt per 1000 (95 % KI) ved TAVI sammenlignet med kontroll	GRADE
Dødsfall 30 dager sammenlagt (fixed effects)	13/220 (5,9 %)	6/229 (2,6 %)	RR 2,27 (0,88-5,82)	Ingen signifikant effekt	⊕⊕⊕⊕ LAV
Dødsfall 1 år sammenlagt (fixed effects)	68/220 (30,9 %)	99/229 (43,2 %)	RR 0,71 (0,55 til 0,90)	125 færre i TAVI-gruppen (fra 43 færre til 195 færre)	⊕⊕⊕⊕ LAV
Dødsfall 2 år	77/179 (43 %)	117/179 (65,4 %)	RR 0,66 (0,54 til 0,80)	222 færre i TAVI-gruppen (fra 131 færre til 301 færre)	⊕⊕⊕⊕ SVÆRT LAV
Alvorlige vaskulære komplikasjoner 30 dager	29/179 (16,2 %)	2/179 (1,1 %)	RR 14,5 (3,51 til 59,86)	151 flere i TAVI-gruppen (fra 28 flere til 658 flere)	⊕⊕⊕⊕ LAV
Alvorlige vaskulære komplikasjoner 1 år	30/179 (16,8 %)	4/179 (2,2 %)	RR 7,5 (2,7 til 20,85)	145 flere i TAVI-gruppen (fra 38 flere til 444 flere)	⊕⊕⊕⊕ LAV
Slag eller TIA 30 dager	12/179 (6,7 %)	3/179 (1,7 %)	RR 4 (1,15 til 13,93)	50 flere i TAVI-gruppen (fra 3 flere til 217 flere)	⊕⊕⊕⊕ LAV
Slag eller TIA 1 år	19/179 (10,6 %)	8/179 (4,5 %)	RR 2,38 (1,07 til 5,28)	62 flere i TAVI-gruppen (fra 3 flere til 191 flere)	⊕⊕⊕⊕ LAV
Slag eller TIA 2 år	22/179 (12,3 %)	8/179 (4,5 %)	RR 2,75 (1,26 til 6,01)	78 flere i TAVI-gruppen (fra 12 flere til 225 flere)	⊕⊕⊕⊕ LAV
Alvorlige slag etter 30 dager sammenlagt (fixed effects)	10/220 (4,5 %)	2/229 (0,87 %)	RR 4,34 (1,10 til 17,08)	29 flere i TAVI-gruppen (fra 1 flere til 140 flere)	⊕⊕⊕⊕ LAV
Alvorlige slag etter 1 år sammenlagt (fixed effects)	27/220 (12,3 %)	17/229 (7,4 %)	RR 1,77 (1,01 til 3,09)	57 flere i TAVI-gruppen (fra 0 til 155 flere)	⊕⊕⊕⊕ LAV
Alvorlige slag etter 2 år	-	-	-	-	-
Re- innleggelse i sykehus* 30 dager	10/179 (5,6 %)	18/179 (10,1 %)	RR 0,56 (0,26 til 1,17)	Ingen signifikant effekt	⊕⊕⊕⊕ LAV
Re -innleggelse i sykehus* 1 år	40/179 (22,3 %)	79/179 (44,1 %)	RR 0,51 (0,37 til 0,7)	216 færre i TAVI-gruppen (fra 132 færre til 278 færre)	⊕⊕⊕⊕ LAV
Re-innleggelse sykehus* 2 år	53/179 (29,6 %)	95/179 (53,1 %)	RR 0,37 (0,24 til 0,57)	236 færre i TAVI-gruppen (fra 139 færre til 317 færre)	⊕⊕⊕⊕ LAV
Ny pacemaker 30 dager	6/179 (3,4 %)	9/179 (5 %)	RR 0,67 (0,24 til 1,83)	Ingen signifikant effekt	⊕⊕⊕⊕ LAV
Ny pacemaker 1 år	8/179 (4,5 %)	14/179 (7,8 %)	RR 0,57 (0,25 til 1,33)	Ingen signifikant effekt	⊕⊕⊕⊕ LAV
Ny pacemaker 2 år	10/179 (5,6 %)	14/179 (7,8 %)	RR 0,71 (0,33 til 1,57)	Ingen signifikant effekt	⊕⊕⊕⊕ LAV
Nyresvikt 30 dager	2/179 (1,1 %)	3/179 (1,7 %)	RR 0,67 (0,11 til 3,94)	Ingen signifikant effekt	⊕⊕⊕⊕ LAV
Nyresvikt 1 år	3/179 (1,7 %)	6/179 (3,4 %)	RR 0,5 (0,13 til 1,97)	Ingen signifikant effekt	⊕⊕⊕⊕ LAV
Nyresvikt 2 år	5/179 (2,8 %)	9/179 (5 %)	RR 0,56 (0,19 til 1,63)	Ingen signifikant effekt	⊕⊕⊕⊕ LAV
Alvorlig blødning 30 dager	30/179 (16,8 %)	7/179 (3,9 %)	RR 4,29 (1,93 til 9,5)	129 flere i TAVI-gruppen (fra 36 flere til 332 flere)	⊕⊕⊕⊕ MIDDELS
Alvorlig blødning 1 år	40/179 (22,3 %)	20/179 (11,2 %)	RR 2 (1,22 til 3,28)	112 flere i TAVI-gruppen (fra 25 flere til 255 flere)	⊕⊕⊕⊕ LAV
Alvorlig blødning 2 år	48/179 (26,8 %)	25/179 (14 %)	RR 1,92 (1,24 til 2,97)	128 flere i TAVI-gruppen (fra 34 flere til 275 flere)	⊕⊕⊕⊕ LAV

Alle effektestimater er basert på hendelser relativt til gruppen pasienten ble randomisert til (intention to treat analysis). Sammenlagte resultater er basert på PARTNER studiens kohort B og utvidede kohort B, øvrige resultater er basert på den opprinnelige kohort B alene. RR= Relativ Risiko, KI = konfidensintervall, TIA = Transitoriske iskjemiske episoder. \*Re-innleggelse eller innleggelse i sykehus grunnet kardiovaskulære årsaker. GRADE kvalitetsskår (Høy, Middels, Lav eller Svært lav) uttrykkes tillit til effektestimater.

Vi vurderte at TAVI gitt til ikke-opererbare pasienter kan gi økt risiko for slag, alvorlige vaskulære komplikasjoner og alvorlig blødning sammenlignet med ikke-kirurgisk behandling. Ikke-kirurgisk behandling kan på sin side gi økt risiko for død og flere innleggelses i sykehus. For utfallet behov for ny pacemaker og nyresvikt vurderte vi at det kan være liten eller ingen forskjell mellom TAVI og ikke-kirurgisk behandling. Vår tillit til effektestimaterne er gjennomgående begrenset (GRADE lav kvalitet). I denne vurderingen har vi trukket for risiko for skjevhet, inkludert fare for publikasjonsskjevhet og presisjon (få hendelser).

#### *Andre resultater PARTNER studien kohort B*

I TAVI-gruppen var det 171 av 179 (95,5 %) som fikk igangsatt prosedyren. Av de som ikke fikk igangsatt prosedyren var det to pasienter som døde før innleggelse, fire med tilgangsrelaterte problemer, to med uegnede anatomiske mål, og ett avbrudd grunnet problemer med festing av implantatet. 168 av 171 som fikk satt inn ett implantat levde etter 24 timer. To pasienter fikk satt inn mer enn en klaff (valve in valve) innen 24 timer etter prosedyren. Ingen pasienter i TAVI-gruppen ble overført til åpen kirurgi under prosedyren eller inntil 24 timer etter. I kontrollgruppen var det 114 av 179 (63,7 %) som hadde fått utblokking av aortaklaffen innen 30 dager etter randomisering, og ytterligere 36 (20,1 %) pasienter hadde fått utblokking etter ett år. Siden utblokking ikke er normal praksis i Norge og siden vi ikke kan utelukke at dette har påvirket utfall i kontrollgruppen bidrar det til usikkerhet omkring overførbarhet av resultatene. Vi har ikke trukket særskilt for dette i GRADE vurderingen.

Etter ett år hadde 21 av 179 (11,7 %) i kontrollgruppen fått innsatt en hjerteklaff, av disse fikk 4 (2,2 %) innsatt TAVI. Ett år etter randomisering ble det åpnet for overkryssing, og to år etter randomisering hadde ytterligere 20 av 62 overlevende i kontrollgruppen takket ja til et tilbud om TAVI. Det vil si at 45 av 179 (25 %) i kontrollgruppen hadde fått satt inn en aortaklaff to år etter randomisering. Overkryssingen gjør at videre oppfølgingsdata med hensyn til sammenligning mellom gruppene blir vanskelig å tolke. Vi har ikke trukket særskilt for dette i GRADE vurderingen.

Vi har ikke oppsummert ekkoradiografiske utfallsmål. Selv om klaffelekasje i følge forfatterne var signifikant mindre i TAVI-gruppen, var det i følge forfatterne fortsatt et problem etter TAVI (14;16).

### ***TAVI sammenlignet med åpen kirurgisk utskifting av aortaklaffer***

#### *Inkluderte studier*

For denne sammenligningen fant vi tre publikasjoner fra PARTNER studiens kohort A (15;17;19). Publiserte data omfattet ikke livskvalitet. I tillegg fant vi en publikasjon fra en avbrutt dansk RCT (STACCATO studien) (20). I PARTNER studiens kohort A var 699 av 3105 (22,5 %) screenede pasienter med alvorlig aortastenose inkludert. Disse pasientene (heretter omtalt som opererbare) hadde høy operativ risiko, skjønsmessig bedømt til å ligge mellom 15 % og 50 % risiko for død innen 30 dager ved åpen kirurgi. Pasientene var vurdert å være egnet for TAVI med enten transfemoral (492 pasienter) eller transapikal (207 pasienter) tilgang. Randomisering skjedde etter fordeling til TAVI gruppe, men analysene er bare publisert samlet. Kontrollgruppen fikk tilbud om innsetting av aortaklaffer med åpen kirurgi. Hvordan åpen kirurgi er gjennomført er ikke beskrevet. De på forhånd definerte utfallene var de samme som for kohort B. Resultater for inntil 2 års oppfølging er rapportert. Den danske STACCATO studien var en produsentavhengig studie designet for å inkludere 200 pasienter med alvorlig aortastenose. Pasientene hadde lavere operativ risiko enn i PARTNER studien og skulle bli randomisert til å gjennomgå TAVI med transapikal tilgang eller åpen kirurgi. Studien ble avbrutt etter inklusjon av 72 pasienter grunnet antall komplikasjoner i gruppen som fikk TAVI.

#### *Overlevelse TAVI versus åpen kirurgi*

Etter 30 dager var det i PARTNER studiens kohort A flere dødsfall i kontrollgruppen sammenlignet med TAVI, det motsatte var tilfelle for STACCATO studien, imidlertid var forskjellene ikke signifikante, ver-

ken enkeltvis eller sammenlagt (se tabell 2). Vår tillit til effektestimaterne er begrenset (GRADE kvalitet lav). I denne vurderingen har vi trukket for risiko for skjevhet og få hendelser.

Etter både ett og to år var det ikke signifikante forskjeller i antall dødsfall i de to gruppene i PARTNER studien (se tabell 2). Vi vurderte at det for opererbare pasienter muligens er liten eller ingen forskjell i overlevelse ved bruk av TAVI sammenlignet med åpenkirurgi. Vår tillit til effektestimaterne er middels (GRADE kvalitet middels). I denne vurderingen har vi trukket for risiko for skjevhet og at data bare omfatter en studie. Vi har ikke trukket ytterligere for usikkerhet omkring hva slags behandling pasientene i gruppen som fikk åpen kirurgi ble tilbudt (direkthet), men en slik usikkerhet har påvirket totalvurderingen.

**Tabell 2. Dødsfall, komplikasjoner og bivirkninger av TAVI sammenlignet med åpen kirurgi**

Utfall	TAVI	Kontroll	Effekt RR (95 % KI)*	Effekt per 1000 (95 % KI) behandlet med TAVI versus kontroll	GRADE
Antall dødsfall 30 dager PA	12/348 (3,4 %)	22/351 (6,2 %)	0,55 (0,28 til 1,09)	Ingen signifikant effekt	-
STACCATO	2/34 (5,8 %)	0/36	5,29 (0,26 til 126)	Ingen signifikant effekt	-
Sammenlagt (random effects)	14/382 (3,7 %)	22/387(5,7 %)	1,05 (0,14 til 7,91)	Ingen signifikant effekt	⊗ ⊗ ⊗ ⊗ LAV
Antall dødsfall 1 år	84/348 (24,1 %)	89/351 (25,4 %)	0,95 (0,73 til 1,23)	Ingen signifikant effekt	⊗ ⊗ ⊗ ⊗ MIDDELS
Antall dødsfall 2 år	116/348 (33,3 %)	114/351 (32,5 %)	1,03 (0,83 til 1,27)	Ingen signifikant effekt	⊗ ⊗ ⊗ ⊗ MIDDELS
Alvorlige vaskulære komplikasjoner 30 dager	38/348 (10,9 %)	11/351 (3,1 %)	3,48 (1,81 til 6,7)	78 flere i TAVI-gruppen (fra 25 til 179)	⊗ ⊗ ⊗ ⊗ LAV
Vaskulære komplikasjoner 1 år	39/348 (11,2 %)	12/351 (3,4 %)	3,28 (1,75 til 6,15)	78 flere i TAVI-gruppen (fra 26 til 176)	⊗ ⊗ ⊗ ⊗ LAV
Vaskulære komplikasjoner 2 år	40/348 (11,5 %)	13/351 (3,7 %)	3,1 (1,69 til 5,7)	78 flere i TAVI-gruppen (fra 26 til 174)	⊗ ⊗ ⊗ ⊗ LAV
Slag eller TIA 30 dager, sammenlagt (random effects)	22/382 (5,8 %)	9/387 (2,3 %)	2,48 (1,16 til 5,31)	34 flere i TAVI-gruppen (fra 4 til 100)	⊗ ⊗ ⊗ ⊗ LAV
Slag eller TIA 1 år	27/348 (7,8 %)	13/351 (3,7 %)	2,09 (1,1 til 3,99)	40 flere i TAVI-gruppen (fra 4 til 111)	⊗ ⊗ ⊗ ⊗ LAV
Slag eller TIA 2 år	34/348 (9,8 %)	18/351 (5,1 %)	1,91 (1,1 til 3,31)	47 flere i TAVI-gruppen (fra 5 til 118)	⊗ ⊗ ⊗ ⊗ LAV
Alvorlige slag 30 dager sammenlagt (random effects)	15/382 (3,9 %)	8/387 (2,1 %)	1,90 (0,82 til 4,44)	Ingen signifikant effekt	⊗ ⊗ ⊗ ⊗ LAV
Alvorlige slag 1 år	17/348 (4,9 %)	8/351 (2,3 %)	2,14 (0,94 til 4,9)	Ingen signifikant effekt	⊗ ⊗ ⊗ ⊗ LAV
Slag 2 år	24/348 (6,9 %)	14/351 (4 %)	1,73 (0,91 til 3,29)	Ingen signifikant effekt	⊗ ⊗ ⊗ ⊗ LAV
Re-innleggelse i sykehus 30 dager*	15/348 (4,3 %)	12/351 (3,4 %)	1,26 (0,6 til 2,65)	Ingen signifikant effekt	⊗ ⊗ ⊗ ⊗ MIDDELS
Re-innleggelse i sykehus 1 år	58/348 (16,7 %)	45/351 (12,8 %)	1,3 (0,91 til 1,86)	Ingen signifikant effekt	⊗ ⊗ ⊗ ⊗ MIDDELS
Re-innleggelse i sykehus 2 år	74/348 (21,3 %)	60/351 (17,1 %)	1,24 (0,92 til 1,69)	Ingen signifikant effekt	⊗ ⊗ ⊗ ⊗ MIDDELS
Ny pacemaker 30 dager	13/348 (3,7 %)	12/351 (3,4 %)	1,09 (0,51 til 2,36)	Ingen signifikant effekt	⊗ ⊗ ⊗ ⊗ LAV
Ny pacemaker 1 år	19/348 (5,5 %)	12/351 (3,4 %)	1,6 (0,79 til 3,24)	Ingen signifikant effekt	⊗ ⊗ ⊗ ⊗ LAV
Ny pacemaker 2 år	23/348 (6,6 %)	19/351 (5,4 %)	1,22 (0,68 til 2,2)	Ingen signifikant effekt	⊗ ⊗ ⊗ ⊗ LAV
Nyresvikt 30 dager	10/382 (2,9 %)	10/387 (2,6 %)	1,09 (0,47 til 2,51)	Ingen signifikant effekt	⊗ ⊗ ⊗ ⊗ MIDDELS
Nyresvikt 1 år	18/348 (5,2 %)	20/351 (5,7 %)	0,91 (0,49 til 1,69)	Ingen signifikant effekt	⊗ ⊗ ⊗ ⊗ MIDDELS
Nyresvikt 2 år	20/348 (5,7 %)	21/348 (5,5 %)	0,95 (0,53 til 1,73)	Ingen signifikant effekt	⊗ ⊗ ⊗ ⊗ MIDDELS
Alvorlig blødning 30 dager	32/348 (9,2 %)	67/351 (19,1 %)	0,48 (0,32 til 0,71)	99 færre i TAVI-gruppen (fra 55 til 130)	⊗ ⊗ ⊗ ⊗ MIDDELS
Alvorlig blødning 1 år	49/348 (14,1 %)	85/351 (24,2 %)	0,58 (0,42 til 0,8)	102 færre i TAVI-gruppen (fra 48 til 140)	⊗ ⊗ ⊗ ⊗ MIDDELS
Alvorlig blødning 2 år	60/348 (17,2 %)	95/351 (27,1 %)	0,64 (0,48 til 0,85)	97 færre i TAVI-gruppen (fra 41 til 141)	⊗ ⊗ ⊗ ⊗ MIDDELS

Alle effektestimater er basert på hendelser relativt til gruppen pasienten ble randomisert til (intention to treat, ITT analysis).

Sammenlagte resultatene er basert på PARTNER studiens kohort A og STACCATO studien. Øvrige resultater er basert på

PARTNER studiens kohort A alene. RR= Relativ Risiko, KI = konfidensintervall, TIA = Transitoriske iskjemiske episoder. \*

Re-innleggelse eller innleggelse i sykehus grunnet kardiovaskulære årsaker. GRADE kvalitetsskår (Høy, Middels, Lav eller

Svært lav) uttrykker tillit til effektestimater.

### *Funksjon og livskvalitet av TAVI versus åpen kirurgi*

Forfatterne rapporterte at det ikke var forskjeller i funksjon målt som antall pasienter i NYHA klasse I eller II. I utgangspunktet var ca 94 % av pasientene i NYHA funksjonsklasse III eller IV (Kodali 2012). Vi har ikke detaljert informasjon om alle målepunktene, men etter to år var det 195 av 348 (56 %) i TAVI-gruppen mot 202 av 351 (57 %) i kontrollgruppen i funksjonsklasse I eller II. Dette gir en ikke-signifikant forskjell (RR 0,97 (95 % KI 0,86 til 1,11)). Vi vurderte derfor at det med hensyn til funksjon muligens vil være liten eller ingen forskjell mellom TAVI og åpen kirurgi. Vår tillit til effektestimaterne er middels (GRADE kvalitet middels). I denne vurderingen har vi trukket for risiko for skjevhet inkludert at dette bare omfatter data fra en studie.

Vi fant ikke publikasjoner av livskvalitetsdata for kohort A.

### *Uønskede effekter av TAVI sammenlignet med ikke-kirurgisk behandling*

Vi har gjengitt resultater for komplikasjoner og bivirkninger i tabell 2. Vi vurderte at TAVI sammenlignet med åpen kirurgi kan gi økt risiko for alvorlige vaskulære hendelser og slag, mens åpen kirurgi kan gi høyere risiko for alvorlige blødninger. Det var ingen signifikante forskjeller i antall re-innleggelser, behov for ny pacemaker eller tilfeller av nyresvikt. Vår tillit til sikkerhetsrelaterte effektestimater varierer fra begrenset (GRADE lav kvalitet) til middels (GRADE middels kvalitet). I vurderingene har vi trukket for risiko for skjevhet, at det bare er en studie og få hendelser (under optimal studiestørrelse til å vurdere disse utfallene). Vi har ikke trukket særskilt for usikkerhet rundt detaljer i hvordan kontrollgruppen ble behandlet.

### *Andre resultater*

Miller og medarbeidere (19) gjennomgikk alle slag og transitoriske iskemiske episoder i kohort A etter ett år. Forfatterne fant at 31 pasienter i TAVI-gruppen hadde opplevd slike hendelser, mens i kontrollgruppen var det 16 pasienter. Forfatterne fant at risikoprofilen for TAVI sammenlignet med åpen kirurgi er ulik og at en høyere risiko for tidlige slag kan relateres til selve TAVI prosedyren, mens senere slag i større grad kan relateres til pasienten og sykdomsrelaterte faktorer. En mulig forklaring ligger i følge forfatterne i at innføringssystemet kan føre til at elementer i den forkalkede klaffen løsner og gir opphav til slag.

Forekomst av moderat til alvorlig klaffeekasje var høyere i gruppen som fikk TAVI sammenlignet med gruppen som fikk åpen kirurgi. Etter to år var problemet vedvarende med ca 10 % moderat til alvorlig og ca 40 % mild klaffeekasje blant overlevende i TAVI- gruppen (17). Forfatterne av PARTNER studien fremhever at sub-gruppeanalyser for ulike faktorer som kan ha påvirket antall dødsfall ikke ga signifikante forskjeller basert på RR. Forfatterne påpeker imidlertid at antall dødsfall hos kvinner og pasienter uten tidligere hjerteoperasjon var lavere i TAVI-gruppen sammenlignet med gruppen som fikk åpen kirurgi dersom man legger p verdi til grunn for signifikans (15) og at klaffeekasje var assosiert med dødelighet i TAVI- gruppen (17).

I alt var det 38 pasienter i gruppen som ble tilbudt åpen kirurgi mot bare fire i TAVI-gruppen som ikke startet behandling. I hele 28 tilfeller skyldtes dette at pasientene trakk seg fra studien. I vår vurdering av risiko for skjevhet for studien som helhet har vi vektlagt dette sammen med manglende blinding.

### ***TAVI sammenlignet med en annen type TAVI***

Vi fant ingen publiserte data fra RCTer som direkte sammenlignet en type prosedyre for TAVI med en annen type prosedyre for TAVI og har derfor ikke oppsummert relative effekt estimater for denne sammenligningen.

### ***Uønskede hendelser av TAVI***

#### *Inkluderte studier*

For å oppsummere uønskede hendelser i pasientserier med flere enn 50 pasienter har vi basert oss på PARTNER studiens TAVI grupper, de inkluderte systematiske oversiktene (11-13) og oppdaterte resultater fra to større nasjonale registerstudier med henholdsvis 3195 pasienter (23) og 697 pasienter (21). Totalt omfatter dette 35 studier og ca 13 000 pasienter (ca verdi siden det sannsynligvis er noe overlapp). Resultatene omfatter flere større produsentregistre og 16 studier som har brukt VARC definisjoner på utfallsmål. I alle studiene var gjennomsnittsalderen høy, dvs over 80 år. Snittverdien for EuroSCORE varierte mellom 18,5 og 29,3. Snittverdien for STS score varierte mellom 8,5 og 15. Type prosedyre og innfallsport til hjerte varierte. I tolkningen av resultatene er det viktig å være oppmerksom på at både inklusjonskriterier, prosedyre, definisjon av utfallsmål og analyse har variert. Det er heller ikke alltid oppgitt på hvilket tidspunkt antall komplikasjoner er registrert. Der det har vært mulig har vi regnet ut 95 % konfidensintervall. Nedenfor har vi gjengitt hovedresultater. En tabell over ekstraherte data er gitt i vedlegg 4.

### *Prosedyresuksess*

Utfallsmålet prosedyresuksess eller implantatsuksess oppgis i flere studier, men har ingen felles definisjon. Uavhengig av definisjon var suksessraten gjennomgående høy (over 88 %) og over 97 % i de nasjonale registerstudiene. Studier som brukte VRAC definisjonen for implantatsuksess rapporterte i snitt 92 % (95 % KI 88,7- 95,5) suksessrate.

### *Antall dødsfall etter 30 dager*

Antall dødsfall etter 30 dager i studiene varierte fra 3,4 % til 19 %. Lavest antall var det i PARTNER kohort A og høyest i en tidlig pasientserie fra et produsentregister. I studiene som hadde brukt VARC definisjoner var antall dødsfall etter 30 dager 7,8 % (95 % KI 5,5 til 11,1). Konfidensintervallene for antall dødsfall i nasjonale registerstudier, PARTNER studien og studiene som brukte VARC definisjon er overlappende.

### *Antall dødsfall etter ett år*

Antall dødsfall etter ett år var mellom 15,2 % og 50,5 %. Både lavest antall dødsfall og høyest antall dødsfall var i tidlige pasientserier. Av de senere studiene (publisert i 2010 eller senere) var antall dødsfall etter ett år høyest i PARTNER kohort B med 30,7 % dødsfall (95 % KI 24 % til 38 %) og lavest i en engelsk nasjonal registerstudie med 21,4 % dødsfall (95 % KI 18,7 % til 24,3 %). Konfidensintervallene i de senere studiene var overlappende.

### *Antall slag*

Antall slag etter 30 dager, eller i sykehus var mellom 0 og 10 %. Både det laveste og høyeste antallet tidlige slag var i tidlige pasientserier. Den franske registerstudien hadde lavest antall slag av studier hvor vi har kunnet beregne konfidensintervall (2,3 % (95 % KI fra 1,8 % til 2,9 %)) og PARTNER kohort B har høyest (6,7 % (95 % KI (fra 3,5 % til 11,4 %)). PARTNER studien, men ikke den franske registerstudien har overlappende konfidensintervall med studiene som brukte VARC definisjoner (5,7 % (95 % KI fra 3,7 % til 8,9 %)). Antall slag etter ett år eller totalt antall slag i studien var mellom 1,5 % og 10,6 %, med det laveste antallet i tidlige studier og det høyeste antallet i PARTNER kohort B. I likhet med publikasjonen som har analysert data fra PARTNER studiens kohort A fremhever forfatterne av de inkluderte oversiktene at tidlige slag kan ha en direkte sammenheng med utforming av prosedyren.

### *Antall vaskulære komplikasjoner, blødninger og nyresvikt*

Antall alvorlige vaskulære komplikasjoner lå mellom 1,8 % og 16,8 %, antall alvorlige blødninger lå mellom 1,5 % og 22,3 % og antall tilfeller av nyresvikt lå mellom 1,8 % og 7,5 %. I studiene som brukte VARC definisjon var antall alvorlige vaskulære komplikasjoner 11,9 % (95 % KI 8,6 % til 16,4 %), alvorlig blødning 22,3 % (95 % KI 17,8 % til 28,3 %) og antall akutte nyreskader stadium II/III 7,5 % (95 % KI 5,1 % til 11,4 %). På grunn av svært ulike definisjoner er det ikke mulig å gi sikre estimat for disse komplikasjonene.

### *Behov for pacemaker*

Behov for pacemaker varierte fra 1,8 % til 39,3 %. Her var det laveste tallet i tidlige pasientserier og det høyeste tallet i den tyske nasjonale registerstudien. Forfatterne av den tyske studien påpeker at man ved tyske sentre muligens raskere gir pacemaker enn ved andre sentre (21). Med unntak av PARTNER studien som har et relativt lavt antall tilfeller av pacemaker behov (5,5 % i kohort A og 4,5 % i kohort B), har øvrige senere studiene konfidensintervall som overlapper. For eksempel var behov for pacemaker 13,9 % (95 % KI 10,6 % til 18,9 %) i studiene med VARC definisjon, 15,6 % (14,8-17,4) i den franske nasjonale registerstudien og 16,3 % (13,9 % til 18,9 %) i den engelske nasjonale registerstudien. Pasientseriene viste gjennomgående at CoreValve implantater sammenlignet med EdwardsSapiens implantater gir økt behov for postoperativ pacemaker. I den tyske registerstudien var det hele 42 % av pasientene med CoreValve som fikk satt inn en pacemaker mot bare 22 % av pasientene med EdwardsSapiens implantater (21). Dette kan i følge forfatterne henge sammen med utformingen av implantatet og den selvekspanderende egenskapen som gir en dypere plassering.

### *Klaffelekkasje*

Tall for antall tilfeller av klaffelekkasje er svært ulikt gjengitt, men flere forfattere peker på at forekomsten er høyere enn det som rapporteres for implantater satt inn ved åpen kirurgi (11;12). De fleste tilfellene omtales som milde eller moderate, men at det likevel kan gi en stor utfordring for oppfølging av pasienter som har gjennomgått TAVI. Flere av forfatterne påpekte at klaffelekkasje kan skyldes iboende egenskaper ved implantattypene.

### *Faktorer assosiert med økt dødelighet*

Faktorer som var assosiert med økt dødelighet av TAVI var i følge de største registerstudiene tilleggssykdommer som nyresykdom, hjertesykdom, KOLS og apikal tilgang. Mens valg av klaffetype (CoreValve eller EdwardsSapiens) ikke var assosiert med økt dødelighet, er det usikkerhet omkring betydningen av alder, EuroScore og NYHA funksjonsklasse.

### *Konklusjon uønskede hendelser*

Vi har vurdert at studiene samlet sett viser at TAVI er assosiert med risiko for slag, alvorlige vaskulære komplikasjoner, blødning, behov for pacemaker og klaffelekkasje. På grunn av ulik definisjon, populasjon og rapporteringstid i de ulike studiene er det ikke mulig å beregne absolutte mål for uønskede hendelser på tvers av studiene, vi har derfor gjennomgående begrenset tillit til alle gjengitte utfallsmål.

---

## **Kostnader**

### ***Finansieringsordningen for kateterbasert implantasjon av aortaklaffer i Norge***

Kostnadene ved TAVI er høyere enn åpen kirurgisk utskifting av hjerteklaffer. I vårt metodevarsel fra 2008, basert på en enkel beregning, ble det antatt at en transkateter prosedyre ville koste ca. 220 000-260 000 kr i Norge, hvor den største andelen av disse kostnadene var knyttet til selve implantatet (Lauvrak 2008). Fra 2012 ble det opprettet en ny DRG takst (104C) for kateterbasert aortaklaffimplantasjon (TAVI) (ISF-2012). Dette innebærer en enhetsrefusjon på 268 151 kr per utførte prosedyre. Utgiftene til prosedyren ble tidligere dekket via DRG satser for åpen operasjon på hjerteklaff, dvs enten DRG 104A (enhetsrefusjon 198 496 kr) eller DRG 104B (enhetsrefusjon 228 796 kr).

### ***Kostnadseffektivitet***

Vi har ikke vurdert kostnadseffektiviteten ved behandling med TAVI i Norge. For likevel å belyse kostnadene har vi omtalt en helseøkonomisk evaluering fra Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE), Kunnskapscenterets samarbeidspartner i Belgia (25). Det må tas hensyn til at resultater av helseøkonomiske evalueringer fra andre land ikke er direkte overførbare til norske forhold. Dette skyldes bla. forskjeller i priser, kostnader og epidemiologiske data.

KCE vurderte kostnadseffektiviteten ved behandling med TAVI basert på publiserte data fra hhv PARTNER studiens kohort A (15) og B (14) beskrevet over og i vedlegg 2. I tillegg ble upubliserte resultater hentet inn fra produsent og FDA. Analysen ble utført fra et helsetjenesteperspektiv ved hjelp av en modell av Markov-typen. Modellen benyttet en sykluslengde på en måned. Tidshorizonten av modellens analyser for kohort A var på ett år siden resultatene fra studien viste at det ikke var signifikant forskjell i dødelighet mellom gruppene. I modellens analyser for kohort B ble pasienter fulgt opp til alle var døde, med en scenarioanalyse hvor modellen (kohort B) ble gitt en begrenset tidshorizont på 3 år. Kostnader og effekter ble diskontert henholdsvis 3 % og 1,5 per anno.

Re-innleggelser i sykehus og alvorlige slag ble inkludert i modellen for begge kohortene. Hjertereintervensjoner (herunder behov for gjentatt ballong basert utblokkning og åpen kirurgi i kontrollarmen og behov for å gjenta prosedyren i TAVI-armen) ble inkludert i modellen kun for kohort B siden forskjellen mellom behandlingsgruppene var signifikant. Transitoriske iskemiske episoder og mindre alvorlige slag ble inkludert i separerte scenarioanalyser siden dette ble observert i enkelte tilfeller. De andre hendelsene (vaskulære komplikasjoner og alvorlige blødninger) ble ikke inkludert i modellen siden mererefekt og merkostnader knyttet til behandling av disse bivirkningene ble beregnet å ha marginal betydning etter 30 dager, og for å unngå dobbelttelling av kostnader.

Forfatterne fikk tilgang til livskvalitetsdata (målt med EQ-5D skjemaet) for kohort B fra produsenten. Det ble brukt identiske livskvalitetsdata i TAVI-armene i begge kohortene siden data på livskvalitet i kohort A ikke var tilgjengelig da analysen ble utført. Det ble også antatt at det ikke var forskjell i livskvalitet mellom gruppene i kohort A, bortsett fra den første måneden etter operasjonen. For den første måneden ble livskvaliteten i kontrollarmen antatt å være 0,1 poeng lavere enn i TAVI-gruppen (forfatterne sine antagelser).

I analysen ble kostnader knyttet til de forskjellige behandlingalternativene (TAVI, åpen kirurgi og ikke-kirurgisk behandling) tatt hensyn til. Kostnader knyttet til bivirkninger ved bruk av tiltakene er også inkludert i analysen. Usikkerheten knyttet til variablene ble vurdert med probabilistiske sensitivitetsanalyser.

### *Hovedfunn i KCE rapporten*

#### **Kohort A**

Modellen gjenspeiler en liten helsegevinst (0,03 vunne QALYs/leveår) som sammen med høyere kostnader ved behandling med TAVI sammenlignet med åpen kirurgi (€ 20 397) resulterte i en relativt høy ICER (inkrementell kostnadseffektivitets ratio). Gjennomsnittlig ICER for kohort A (pasienter med høy kirurgisk risiko) ble estimert til ca. € 750 000 per vunnet leveår/ QALY. Denne trenden ble observert for alle utførte subgruppeanalyser (bla. transfemoral og transapikal gruppene). Med en prisreduksjon på TAVI fra € 18 000 til € 10 000 (55 % prisreduksjon) ble ICER estimert til omkring € 450 000 per vunnet leveår/QALY. Man bør imidlertid merke seg at livskvaliteten for kohort A ikke var tilgjengelig da analysen ble utført.

#### **Kohort B**

Basert på overlevelsedataene fra den opprinnelige kohort B (ikke-opererbare pasienter) ble base-case ICER estimert til å være mellom € 37 000-€ 40 000 per vunnet QALY<sup>1</sup> i et levetidsperspektiv.

Sensitivitetsanalyser viste at kostnadseffektiviteten av behandling med TAVI var mest avhengig av ekstrapolering av overlevelsedataene. Ved en ekstrapolering av data for dødelighet kun for tre år ble behandling med TAVI mindre kostnadseffektiv. Dette kan være et akseptabelt resultat siden man forventer at størst nytte av intervensjonen i lengre tidsperspektiv. En prisreduksjon på TAVI fra € 18 000 til € 10 000 (55 % prisreduksjon) medførte en lavere ICER (ca. € 30 000 per vunnet QALY).

Analyser basert på den utvidede kohort B (beskrevet over) viste at TAVI ble dominert av ikke-kirurgisk behandling (høyere kostnader, lavere helsegevinst). Basert på sammenlagte data (fixed effects modell)

---

<sup>1</sup> QALY: Quality Adjusted Life Year – Kvalitetsjusterte leveår

fra både den opprinnelige kohort B og den utvidede kohorten økte ICER til € 43 000 kostnad per leveår og € 45 000 kostnad per QALY. Forfatterne av den belgiske HTA-rapporten mente at resultatene basert på sammenlagte data bør anses som den mest plausible ICER.

Det ble observert lavere dødelighet hos pasienter som ikke var egnet til operasjon pga. anatomiske årsaker, hvilket resulterte i lavere ICER for denne subgruppen separat sett. Man bør imidlertid merke seg at data på livskvalitet og komplikasjoner/bivirkninger for den utvidede kohort B og subgruppene anatomiske og medisinske ikke-opererbare pasienter ikke er publisert.

### *Konklusjon KCE rapport*

KCE konkluderte med at fra et økonomisk perspektiv og basert på effektdataene fra PARTNER studien vil behandling med TAVI (i Belgia) ikke være kostnadseffektiv hos opererbare pasienter med alvorlig aortastenose. Rapporten antydte at behandling med TAVI (i Belgia) kan være kostnadseffektivt for ikke-opererbare, mest for de med anatomiske årsaker til ikke-opererbarhet. Det ble estimert at det siste bare omfatter ca.25- 30 pasienter årlig i Belgia med en samlet befolkning på ca 10,5 millioner.

---

## **Status for bruk og godkjenning**

TAVI i mennesker ble første gang utført i 2002, og i 2008 var det utført ca 10 000 TAVI prosedyrer (1). Per juli 2012 er det sannsynligvis utført mer enn 50 000 TAVI prosedyrer, hovedsakelig i Europa(26). Det foreligger ingen norsk nasjonal retningslinje for behandling av aortastenose. En nye engelsk retningslinje for TAVI som baserer seg på den inkluderte systematiske oversikten (11) beskriver TAVI som et mulig behandlingalternativ for utvalgte ikke-opererbare pasienter. Dette er i tråd med anbefalingene i en ny konsensusbaserte nye amerikanske og europeiske ekspertanbefalinger (6;7).

### ***Bruk i Norge***

For å besvare spørsmål om bruk av TAVI i Norge i dag, kontaktet vi norske fagmiljø. En tabellbasert oversikt over spørsmålene og svarene er gjengitt i vedlegg 5. Nedenfor har vi kort gjengitt hovedfunnene. Vi fant at de fire største regionsykehusene siden 2010 har innført ett tilbud om TAVI. Feiringklinikken var det første sykehuset i Norge til å ta i bruk TAVI, og i 2008 innførte Universitetssykehuset i Nord Norge (UNN), Tromsø et tilbud om TAVI. Mens Feiringklinikken stanset tilbudet i 2008, valgte UNN å fortsette. Basert på svarene fra sykehusene har vi anslått at det per august 2012 var gjennomført ca 350 TAVI prosedyrer i Norge, 100 i Oslo, 117 i Tromsø, ca 100 i Bergen og 37 i Trondheim. Forventet antall pasienter som vil bli behandlet med TAVI i Norge for 2012 er antatt å bli ca 200. Alle sykehusene som i dag tilbyr TAVI opplyser at det foreligger strenge kriterier for utvelgelse av pasienter og at implantasjonen foregår i hybride operasjonssaler. I Oslo og Tromsø tilbys klaffer både av typen CoreValve og EdwardsSapiens, i Bergen tilbys bare CoreValve og i Trondheim tilbys bare EdwardsSapiens. Alle sykehusene opplyser at behandlingen oppfattes som etablert, finansieres ved ordinære driftsbudsjett og følges med behandlingsregistre. Fagmiljøene har besvart spørsmål om finansiering noe ulikt, men sannsynligvis benyttes den nye DRG satsen (DRG 104c) etter at den ble innført i 2012. Både UNN, Oslo Universitetssykehus (OUS) og Haukeland Universitetssjukehus opplyser å ha satt i gang studier, ingen av studiene er randomiserte kontrollerte studier og det er snakk om ulike studier som ser på ulike utfall med ulike protokoller.

### ***Godkjenning og markedsføringstillatelse***

TAVI omfattes av Forskrift om medisinsk utstyr ([www.lovdata.no](http://www.lovdata.no)). Med unntak av utstyr til klinisk utprøving må medisinsk utstyr markedsført i EU og Norge være samsvarsvurdert ved CE-merking. For implanterbart utstyr gjelder spesielle krav om dokumentasjon av sikkerhet og funksjon før CE merking. I dag er det tre produsenter (Edwards Lifesciences, Medtronic og Symetis 2012) som fører CE merkede implantater og tilhørende innføringssystemer for TAVI. Dette omfatter tildels modifiserte utgaver av implantattypene og innføringssystemene vi beskrev i 2008 (Lauvrak 2008), og en ny type implantat for transapikal levering (Symetis). Gjennomgående er den kliniske dokumentasjonen for CE merkingen gitt

på grunnlag av resultater fra små pasientserier uten dokumentasjon av relativ effekt. Indikasjonen som er omfattet av CE merkingen er avgrenset til alvorlig aortastenose og høy operativ risiko. Andre aktuelle indikasjoner som f.eks implantasjon i eksisterende implantater og bruk for behandling av medfødte hjerte-feil er foreløpig ikke omfattet av CE merkingen (Gottardi 2011, NICE 2012). Det foreligger minst syv andre implantat typer for TAVI som er blitt testet i mennesker. En oversikt over implantat typer og produsenter er gitt i tabell 4.

I Europa reguleres tilgang og bruk av CE merket medisinsk teknisk utstyr i stadig større grad ved offentlig finansiering (refusjon/reimbursement/coverage) (Huelstart 2011 a og b). Når det gjelder TAVI har myndighetene i ulike europeiske land stilt ulike tilleggskrav om klinisk dokumentasjon utover det som er gitt ved CE merkingen for å gi slik finansiering. Flere europeiske land inkludert Frankrike og Belgia har satt som krav at pasienten innrulleres i nasjonale registerstudier med studieprotokoll for at sykehuset skal få refusjon av utgifter knyttet til prosedyren (Gottardi 2011, Neyt 2011). Andre land, som for eksempel England og Tyskland, har også satt i gang nasjonale registerstudier, men nøydt seg med en anbefaling om at pasientene deltar i disse (NICE 2012). I Norge er det ikke opprettet et nasjonalt register. I Tyskland hvor prosedyren allerede fra 2009 ble omfattet av offentlig refusjon i form av egne DRG uten ytterligere krav til dokumentasjon ble 25 % aortaklaffimplantasjoner i 2010 utført med TAVI (Gottardi 2011).

**Tabell 4** TAVI, implantat typer, produsenter og markedstilgang

Implantat	Produsent	Ekspansjon	Klaff	Stent	Innføring	FIM	CE merke	USA	Australia
Edwards-Sapiens	Edwards-Lifesciences	Ballong-ekspanderende	Pericardium	Rustfrittstål og kobalt krom	TF TA	2002	2007 2008	2011* Nei*	Nei
CoreValve	Medtronic	Selv-ekspanderende	Pericardium	Nitinol	TF TA SC	2004	2007 2011 2011	Nei Nei Nei	Nei
Panaqua	Endoluminal Research technologies	Ballong og selv-ekspanderende	Pericardium	Rustfrittstål og nitinol	Ikke undersøkt	2003	Nei	Nei	Nei
AorTx	Hansen Medical	Selv-ekspanderende	Pericardium	Nitinol	Ikke undersøkt	2005	Nei	Nei	Nei
Dierct Flow	Direct Flow Medical	Selv-ekspanderende	Pericardium	Polymer	Ikke undersøkt	2006	Nei	Nei	Nei
Lotus	Sadra Medical	Selv-ekspanderende	Pericardium	Nitinol	Ikke undersøkt	2007	Nei	Nei	Nei
Perceval	Sorin Group	Selv-ekspanderende	Pericardium	Nitinol	Ikke undersøkt	2007	Nei	Nei	Nei
JenaValve	Jena Valve Technology	Selv-ekspanderende	Pericardium	Nitinol	Ikke undersøkt	2007	Nei	Nei	Nei
Symetis' ACURATE TA	Symetis	Selvekspanderende	Pericardium	Nitinol	TA	2010	2011	Nei	Nei

Tabellen er ikke nødvendigvis fullstendig. *FIM = første implantasjon i menneske. TF = transfemoral, TA = transapikal, SC = subklaviær. \*Markedstilgangen i USA gjelder ikke-opererbare pasienter, utvidelse er under vurdering (juli 2012). Nei= Ikke tilgjengelig for bruk utenom forskningsprotokoller*

Godkjenning av TAVI som metode for behandling av pasienter med alvorlig aortastenose i USA ble gitt i 2011. Godkjenningen er avgrenset til ikke-opererbare pasienter med alvorlig aortastenose og bruk av EdwardsSapiens implantatet med transfemoral tilgang. En utvidelse av godkjenningen til å omfatte opererbare pasienter og transapikal tilgang er ved skriving av metodevarselet (oktober 2012) under utredning, resultatet av denne utredningen er forventet å foreligge i løpet av høsten 2012 (www.fda.gov). Godkjenning av implantater og innføringssystem fra andre produsenter vil i USA avvente forskningsresulta-

ter av igangsatte studier (se nedenfor). I Australia er TAVI per august 2012 bare tilgjengelig gjennom forskningsprotokoller(27).

---

## Pågående forskning

Vi utførte et søk i WHO's International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) i september 2012. Søket ga totalt 36 registrerte studier om TAVI (se vedlegg 6 for søkestrategi og en oversikt over identifiserte studier). Av disse fant vi at det var seks RCTer som sammenlignet TAVI med enten åpen kirurgi eller ikke-kirurgisk behandling. Av disse har vi beskrevet resultater fra to (PARTNER studien og STACATTO studien). De øvrige fire var en pågående uavhengig dansk RCT (280 pasienter), en ny RCT sponset av produsenten EdwardsLifesciences (PARTNER II med 2500 pasienter) og to RCTer sponset av produsenten Medtronic (SURTAVI studien med 2500 pasienter og CoreValve® US Pivotal trial med 1597 pasienter). Nye resultater fra disse RCTene er i følge opplysninger gitt til Clinicaltrials.gov forventet å foreligge mellom 2013 og 2017. Vi fant også en uavhengig RCT fra Tyskland (CHOICE studien, 240 pasienter) som sammenligner TAVI med EdwardsSapiens implantat og CoreValve implantat. Resultater fra denne studien er forventet å foreligge mellom 2014 og 2019. Vi fant ytterligere syv registrerte RCTer som så på ulike prosedyrer for TAVI, inkludert effekt av Bivalirudin på blødning (650 pasienter), bruk av tomografi (50 pasienter), bruk av antikoagulanter for å forebygge slag (2 studier med hhv 110 og 120 pasienter), TAVI uten bruk av ballongekspandering (110 pasienter) og bruk av paravertebral blokkering ved TAVI for å unngå delirium (115 pasienter). De øvrige studiene var ikke-RCTer som hovedsakelig så på sikkerhet av markedstilgjengelige og nye implantattyper, samt to studier som oppga kostnadseffektivitet som utfallsmål og en studie som oppga utfall av nevropsykologiske tester.

---

## Kommentar

### *Hovedfunn*

I 2008 rapporterte vi at kunnskapsgrunnlaget om effekt og sikkerhet var begrenset til små pasientserier. I denne oppdateringen fant vi at det foreligger publiserte data fra rundt 13000 pasienter beskrevet i minst 35 prospektive pasientserier med mer enn 50 pasienter hver og to RCTer. Til tross for dette er det kritiske kunnskapshull knyttet til effekt og sikkerhet av TAVI.

Vi fant at den gjennomgåtte forskningen tyder på at nøye utvalgte pasienter med alvorlig symptomatisk aortastenose som ikke tåler åpen kirurgi kan ha høyere overlevelse, og økt livskvalitet gitt et tilbud om TAVI (GRADE kvalitet lav). Vi fant ikke at en slik helsegevinst av TAVI er vist for pasienter som kan tilbys åpen kirurgi (GRADE kvalitet middels). Vi fant at uønskede effekter av TAVI omfatter økt risiko for slag, alvorlige vaskulære komplikasjoner, blødning (gjelder relativt til ikke-kirurgisk behandling) og klaffelekkasje (gjelder relativt til åpen operasjon) (GRADE kvalitet lav). Vi fant en gjennomgang av slag og iskjemiske hendelser i PARTNER studiens kohort A (opererbare) som viste en ulik profil for TAVI sammenlignet med åpen kirurgi, med større fare for tidlige slag forbundet med prosedyren i TAVI-gruppen sammenlignet med åpen kirurgi, mens senere slag i begge gruppene i større grad er forbundet med pasientens sykdomsbilde (Miller 2012). På grunn av ulik definisjon, rapporteringstid, prosedyre og inklusjonskriterier var det ikke mulig å gi sikre estimat av absolutte mål for uønskede hendelser. Vi fant at pasientseriene, og i særdeleshet en tysk registerstudie (21), rapporterte et betydelig behov for ny pacemaker som overgår tallene i PARTNER studien og andre registerstudier. Dette kan i følge forfatterne henge sammen med ulik terskel for bruk av pacemaker ved ulike sykehus.

PARTNER studien er utført tidlig i implementeringsfasen av teknologien, med svært nøye utvelgelse av pasienter, noe som bidrar til usikkerhet i begge retninger (både i favør og ufavør av TAVI). På den ene siden vil utvikling av nytt utstyr (mindre dimensjoner, forbedring av klaffer og innføringssystem) og økt erfaring kunne bidra til å redusere antall komplikasjoner, på den andre siden vil en utvidelse av inklusjonskriteriene til nye pasientgrupper kunne øke antall komplikasjoner.

Vi fant ingen publiserte resultater av RCTer som direkte sammenlignet en type TAVI med en annen type TAVI. Vi fant at pasientseriene rapporterte en økt assosiasjon mellom behov for pacemaker ved bruk av selvekspanderende implantater sammenlignet med ballong ekspanderende implantater og en assosiasjon mellom økt antall komplikasjoner og apikal tilgang.

Vi fant en belgisk økonomisk modell som kan tyde på at TAVI (i Belgia) bare er kostnadseffektivt for et lite utvalg av pasienter med alvorlig symptomatisk aortastenose som ikke vil tåle åpen kirurgi, dette gjelder særlig pasienter som ikke kan opereres på grunn av anatomiske årsaker og i mindre grad pasienter med høy operativ risiko grunnet komorbiditeter. Vi har ikke vurdert overførbarhet av modellen til norske forhold.

Vi fant at TAVI i Norge tilbys ved de fire største regionsykehusene, behandlingen oppfattes som etablert og følges med behandlingsregistre. Det er satt i gang noen norske studier, men ingen av disse er RCTer og det er ikke igangsatt en nasjonal registerstudie. Vi fant tre produsenter av CE merkede system for TAVI. Den kliniske dokumentasjonen gitt ved CE merkingstidspunktet var, uten unntak avgrenset til pasientserier uten kontrollgrupper. Bruk i Europa varierer og avhenger blant annet av refusjonsordninger. Vi fant at tillatelse til bruk (markedstilgang) utenom forskningsprotokoller i USA per oktober 2012 bare gjelder en type implantat avgrenset til ikke-opererbare pasienter. Grunnlag for markedstilgang i USA var resultater av PARTNER studiens kohort B. I Australia er tillatelse til bruk utenom forskningsprotokoller per august 2012 ikke gitt.

Vi fant at det er igangsatt flere RCTer for å besvare ulike spørsmål relatert til TAVI, og at det er igangsatt flere nye ikke-randomiserte registrerte studier som ser på endringer i prosedyrer og implantater.

### ***Svakheter ved metodevarselet***

Vi har besvart et begrenset antall overordnede spørsmål av betydning for å vurdere et tilbud om TAVI sammenlignet med ikke å gi et slikt tilbud. Vi har ikke utført analyser for å besvare spørsmål om økonomiske, sosiale, samfunnsmessige og etiske konsekvenser. Slike analyser er avgjørende for å besvare viktige spørsmål for samfunn, pasienter og pårørende. Særlig de etiske konsekvensene av å tilby aktiv behandling versus lindrende pleie i livets slutfase er utfordrende og krever større kunnskap om pasientgruppens ulike ønsker.

Vi har ikke hatt som mål å gi dokumentasjon for detaljerte valg med hensyn til behandlingsstrategier for TAVI. Ved et tilbud om TAVI bør det blant annet utredes nærmere hva som er gode utvalgsriterier, når i sykdomsforløpet utredning for operasjon eller TAVI skal tilbys og i hvilken grad valg av implantattype og ko-intervensjoner (f.eks ulike strategier for blodfortynning og valg av anestesi) påvirker utfall. Vi fant at flere forfattere trakk frem at egenskaper ved prosedyren og implantatene kan forklare noen av de observerte uønskede effektene og hendelsene. Flere forfattere påpeker også at klaffeleksasje og behov for pacemaker er større for selvekspanderende implantater og at dette kan skyldes utformingen av implantatet. Siden vi ikke fant direkte sammenlignende studier har vi ikke hatt grunnlag til å vurdere årsak eller konsekvens av observasjonen. Antall pasientserier er svært stort, og til dels overlappende, vi kan ikke utelukke at en mer omfattende gjennomgang av data fra disse kan ha betydning for detaljerte valg av behandlingsstrategi, men vi tror ikke det vil påvirke våre hovedkonklusjoner.

De inkluderte studiene kan ikke gi sikre svar på hvor mange pasienter og hvilke pasienter med alvorlig aortastenose som vil få en helsegevinst ved et tilbud om TAVI. Basert på PARTNERstudien var bare 12 % av de opprinnelige 3105 screenede pasientene med alvorlig symptomatisk aortastenose og høy operativ risiko (skjønnsmessig bedømt til mer enn 50 % risiko for død 30 dager etter operasjon) egnet for transfemoral TAVI. I tillegg ble 22,5 % funnet å være egnet for transfemoral eller transapikal TAVI, men også kandidater for åpen operasjon (skjønnsmessig bedømt til mellom 15 og 50 % risiko for død 30 dager etter operasjon). Hva slags behandling de resterende 65,5 % av pasientene fikk er ikke oppgitt. Data rapportert til amerikanske FDA (FDA 2011) kan tyde på at flertallet fikk lindrende behandling enten fordi de

ikke ønsket behandling med TAVI, hadde for fremtredene ko-morbiditeter, eller fordi de ikke var anatomisk egnet for implantatet eller tilføringssystemet. I en tysk studie fra 2010 (Saia 2010) ble det rapportert at halvparten av pasientene med alvorlig aortastenose som ble vurdert som ikke-opererbare oppfylte inklusjonskriteriene for TAVI ved enten EdwardSapiens eller CoreValve. Mer kunnskap om disse spørsmålene vil være av stor verdi for konsekvensanalyser. Vi har ikke søkt spesielt etter studier som besvarer spørsmål om egnethet for ulike typer av prosedyrer. Vi kan ikke utelukke at det foreligger forskning som kan gi bedre svar på disse spørsmålene.

### ***Styrker ved metodevarselet***

Vi har basert oppdateringen av metodevarselet fra 2008 på systematiske søk og transparente inklusjonskriterier. Vi har inkludert resultater basert på definerte spørsmål og utfallsmål og brukt overprøvbare metoder. Vi har fokusert på spørsmål om relativ effekt, helsegevinst og sikkerhet. Resultatene og konklusjonene er ment å gi grunnlag for å overordnede beslutninger med hensyn til å tilby TAVI sammenlignet med å ikke gi et slikt tilbud. Resultatene bør også ha betydning for en videre diskusjon med hensyn til hva som er god nok dokumentasjon for å innføre potensielt kostbare innovative og risikoassosierte metoder, og hvordan en innføring av slike metoder bør følges for å balansere behovet for utvikling mot risiko for unødvendig, farlig og kostbar behandling.

### ***Omfang av informasjon og våre resultater i forhold til andre informasjonskilder***

Ved bruk av en kombinasjon av ulike termer for TAVI ga vårt systematiske søk i mai 2012 2416 treff i databasen Medline og 4293 treff i databasen EMBASE. Dette er nesten 10 ganger mer enn hva vi fikk ved et tilsvarende søk i 2008. Etter bruk av et filter for systematiske oversikter og avgrensing til oversikter publisert i 2011 eller senere satt vi igjen med 156 unike treff for mulige systematiske oversikter registrert i perioden 2011 til i dag. Bruk av ett filter for kontrollerte studier ga 494 unike treff for publikasjoner av potensielle kontrollerte studier i perioden 2010 til i dag. Gjennomgangen av sammendragene til ekskluderte studier viste at overvekten av de unike treffene omhandlet TAVI i form av narrative oversikter, kommentarartikler, pasientserier og kasuistikk. Dette gjenspeiler at det foreligger en overveldende mengde av informasjon om TAVI som vi ikke har gjennomgått i fulltekst.

Vi kan likevel med stor grad av sikkerhet si at det frem til mai 2012 bare var publisert data fra to RCTer. Vi kan også med stor grad av sikkerhet si at det foreligger et omfattende materiale av pasientserier og registerdata, men at ytterligere tolkninger av disse dataene i liten grad vil påvirke våre hovedkonklusjoner. Nye ikke-randomiserte studier med kontrollgrupper var ikke omfattet av våre inklusjonskriterier. Denne typen studier var imidlertid omfattet av inklusjonskriteriene til den inkluderte engelske systematiske oversikten (11) som fant to ikke-randomiserte kontrollerte studier. Disse omfattet ikke en kontrollgruppe omfattet av våre inklusjonskriterier. Gjennomgangen av sammendragene fra søket etter RCTer viste at det foreligger nye slike studier (28;28). I en fremtidig fullstendig metodevurdering (HTA) bør det vurderes om denne typen studie design skal inkluderes.

Våre konklusjoner er sammenfallende med konklusjonene i de inkluderte systematiske oversiktene selv om vi, har noe lavere tillit til effektestimater fra PARTNERstudien kohort B enn våre østerrikske kollegaer hadde i 2011 (12). Vår nedgradering fra middels til lavt nivå er påvirket av upubliserte data og i samsvar med konklusjonene til den Belgiske HTA rapporten (25). Forfatterne av den belgiske HTA rapporten har nylig publisert en svært kritisk kommentarartikkel om TAVI i tidsskriftet BMJ hvor det trekkes frem at det må være et betydelig overforbruk av TAVI i Europa (29). Vi har ikke vurdert om dette også gjelder Norge.

Både to narrative oversikter fra juli 2012 (26;30) og nye konsensusbasert retningslinjer (6;7) har hovedkonklusjoner som er sammenfallende med våre.

Vi fant bare en publikasjon av en pasientserie som omfattet norske pasienter (31) om TAVI. Den gir resultater fra de 25 første pasientene behandlet i Tromsø og var derfor ikke omfattet av våre inklusjonskriterier. Resultatene i denne studien avviker ikke fra resultater i andre pasientserier.

### ***Behov for videre forskning***

På grunn av manglende dokumentasjon av effekt anbefalte Nasjonalt råd i 2008 at behandlingen bare burde tilbys norske pasienter innenfor forskningsprotokoller (Nasjonalt råd 2008). Vedtaket utløste en større diskusjon om innføring av ny teknologi. Nasjonalt råd foreslo i kjølvann av diskusjonen følgende begrepsavklaring:

- *Eksperimentell behandling er udokumentert behandling som ikke er ledd i kontrollerte undersøkelser, og hvor virkning, risiko og bivirkninger er ukjent eller ufullstendig klarlagt.*
- *Utprøvende behandling er behandling som utprøves som ledd i en vitenskapelig studie, men der kravene til fullverdig dokumentasjon i forhold til etablert behandling ennå ikke er tilfredsstillende.*

Det fremgår av saksdokumentene fra Nasjonalt råd at begrepene ikke er entydig definert i norske forskrifter. Så vidt vi vet foreligger det fremdeles ikke en endelig avklaring av dette spørsmålet. Etter behandlingen i Nasjonalt råd valgte først UNN, deretter de andre regionssykehusene å innføre TAVI som etablert behandling.

Hva som er god nok klinisk dokumentasjon for at en behandling skal betraktes som etablert er vanskelig å avgjøre på generelt grunnlag. Mens man i USA har krevd RCTer som grunnlag for markedsføring av TAVI, har europeiske fagmiljø og regulatoriske myndigheter vært opptatt av tilgang og utvikling av kompetanse på et tidlig tidspunkt. Den kliniske dokumentasjonen ved CE merkingstidspunktet for ulike TAVI implantater var svært begrenset og omfattet utelukkende små pasientserier og ingen dokumentasjon av relativ effekt. I Tyskland hvor myndighetene på et tidlig tidspunkt ga refusjon for utgifter ved TAVI var 25 % av aortaklaff implantasjonene utført ved TAVI mens det på samme tidspunkt ikke var utført slike prosedyrer i Østerrike hvor myndighetene har ett annet system for refusjon (12). Resultatene av denne oppdateringen viser at ny forskning, inkludert RCTer, vil bli gjennomført dersom regulatoriske myndigheter krever det. Særlig gjelder dette for tiltak hvor antall pasienter er høyt og det dermed foreligger betydelig økonomiske insitamenter hos produsentene.

Svært begrenset klinisk dokumentasjon som grunnlag for CE merking er ikke enestående for TAVI. En beskrivelse av dagens situasjon ble i 2011 utarbeidet av den belgiske HTA organisasjonen KCE og senere publisert (32). Forfatterne gir mulige forslag til forbedring av eksisterende systemer. Utstyr CE merket i ett europeisk land vil automatisk ha markedstilgang i et annet europeisk land. Siden utstyr til TAVI ikke produseres i Norge finnes det ikke et kontrollorgan for klinisk dokumentasjon av TAVI ved CE merking. Det er derfor av stor betydning at regelverket og kravene blir tolket likt. Forslagene fra KCE innebærer blant annet at offentlige ansvarlige myndighetsorgan for samsvarsvurdering (Deligating og Competent authorities) og overvåking (Notifying bodies) av CE merking blir pålagt å stille strengere krav til klinisk dokumentasjon før det gis markedsføringstillatelse. En forbedring av dagens system med større vekt på pasientsikkerhet er nylig blitt diskutert i ulike EU organ, og det vil i løpet av høsten 2012 bli lagt frem forslag om endringer av systemet i EU parlamentet (32;33). Det er imidlertid svært usikkert hvor langt endringene vil gå i form av krav til dokumentasjon av effekt.

Når det gjelder pasienter som vurderes å ikke tåle åpen kirurgi, er vår tillit til effektestimaterne begrenset og ytterligere studier vil kunne gi sikrere kunnskap. Særlig bør det legges vekt på betydningen av pasientutvalg, ulikheter i prosedyre og ulikheter i behandling av kontrollgruppen(e). Siden TAVI er en prosedyre under stadig utvikling vil pasientpopulasjonen egnet for TAVI endre seg basert på nye implantat typer og innføringssystem. Et mulig alternativ eller supplement til RCTer er å følge TAVI og modifikasjoner av TAVI ved hjelp av avbrutte tidsserier hvor endringer i etablert behandling for en bred pasientpopulasjon følges med prospektiv registrering av data i forkant og etterkant av endringen. For at denne typen studier kan brukes til å beregne effektestimater bør pasienter som i dag ikke har et tilfredsstillende behandlingstilbud og bare tilbys lindrende behandling også følges prospektivt.

Når det gjelder pasienter som i dag har et tilfredsstillende tilbud gjennom åpen kirurgi bør behovet for økt kunnskap vurderes opp mot økt risiko for komplikasjoner. Nye studier for denne gruppen av pasienter kan særlig være aktuelle ved substansielle forbedringer i implantatutforming og/eller prosedyre.

Sannsynligvis vil læringskurve kunne ha betydning for utfall av TAVI (34). Samtidig vil tilgangen på TAVI for ikke-opererbare lett kunne føre til bruk utenom indikasjon. Dette er også faktorer som taler for å følge pasientpopulasjonen med prospektive studier. Dagens norske behandlingsregistre er ikke utformet som studier og har ikke felles protokoll, dette begrenser deres anvendbarhet når det gjelder å vurdere effekt av behandling og endringer i tilbudet. En nasjonal registerstudie med felles protokoll som også omfatter oppfølging av pasienter som i dag ikke blir tilbudt TAVI vil kunne gi ny informasjon som kan supplere pågående RCTer. Bruk av standardiserte utfallsmål, f.eks slik de er gitt av VARC (35) vil være av stor betydning for å kunne sammenligne resultater på tvers av studier.

Det bør vurderes om det på sikt er behov for en fullstendig metodevurdering (HTA rapport) med vekt på en mer systematisk utredning av spørsmål relatert til sykdommen, behandlingalternativene og konsekvenser. For å kunne utføre etiske, sosiale og økonomiske konsekvensanalyser er det behov for mer kunnskap om hvordan pasienter med aortastenose behandles i dag, og kunnskap om hva pasienter og pårørende ønsker.

---

## Konklusjoner

- TAVI kan gi økt livskvalitet og overlevelse til utvalgte ikke-opererbare pasienter med alvorlig aortastenose.
- For opererbare pasienter er det ikke vist helsegevinst av TAVI.
- Komplikasjoner assosiert med TAVI omfatter blant annet økt risiko for slag.
- Det er stor usikkerhet forbundet med hvilke pasienter som vil ha nytte av TAVI, om variasjon i prosedyren vil påvirke utfallet og om behandlingen er kostnadseffektiv.

---

## Metode for utforming av varselet

### *Systematiske søk*

Vi utførte trinnvise systematiske søk basert på inklusjonskriteriene gitt nedenfor. Først søkte vi etter systematiske oversikter, deretter søkte vi etter nye RCTer og oppdaterte resultater fra registrerte studier. Søket ble utført i mai 2012, fullstendige søkestrategier er gitt i vedlegg 1.

---

### *Inklusjonskriterier*

Populasjon:	Pasienter med aortastenose
Intervensjon/tiltak:	Kateterbasert implantasjon av aortaklaffer
Sammenligning* (kontroll):	Åpen kirurgi, ikke-kirurgisk behandling, alternativprosedyre inkludert tilgangsport, innføringssystem, type implantat, anestesi, tilleggsprosedyre og oppfølging.
Utfall	Overlevelse etter intervensjon: 30 dager, 1 år, mer enn 1 år (2, 5 og ti år) Funksjonelle mål: NYHA klasse: 1 år, mer enn 1 år Livskvalitet etter intervensjon målt ved standardiserte scoringssystem: Etter 1 år, mer enn 1 år Prosedyresuksess: Gjennomførte ingangsatte prosedyrer og overføring til åpen kirurgi Komplikasjoner og bivirkninger: Død under operasjon, død etter 30 dager, død etter 1 år, død etter mer enn 1 år. Re-innleggelse i sykehus, slag, vaskulære komplikasjoner, nyresvikt, blødning, behov for pacemaker
Studiedesign	Oppdaterte systematiske oversikter (dvs søk fra 2011 og senere), Oppdaterte resultater fra RCTer. Norske studier. Kostnadsanalyser.
Språk	Engelsk, tysk, skandinaviske

\*Gjelder bare studier med kontrollgrupper

### ***Eksklusjonskriterier***

Ikke systematiske oversikter og systematiske oversikter av lav kvalitet ble ekskludert. Enkeltstudier uten tilfeldig (randomisert) fordeling til kontrollgruppe ble ekskludert så fremt de ikke omfattet oppdaterte resultater fra nasjonale registerstudier, eller norske studier med mer enn 50 pasienter.

### ***Databaser***

- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)
- Database of abstracts of Reviews of Effects (DARE)
- Health Technology Assessment Database (HTA)
- NHS Economic Evaluation Database (NHS-EED)
- International prospective register of systematic reviews (Prospero)
- EUnetHTA Pop-database for planned and ongoing HTA projects
- Mednytt databasen
- MEDLINE
- EMBASE
- Cochrane Central

### ***Tilleggsinformasjon***

I tillegg til kildene for systematisk søk gikk vi igjennom hjemmesidene til engelske NICE ([www.nice.uk](http://www.nice.uk)), australske HealthPact (<http://www.health.qld.gov.au/>), databasen Mednytt ([www.mednytt.no](http://www.mednytt.no)), produsentenes hjemmesider, referanselister i et utvalg nyere systematiske og narrative oversikter, kommentarartikler og referanser gitt i registrerte studier (se nedenfor). Informasjon om pågående forskning og resultater fra registrerte studier ble identifisert ved søk i WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Oppdaterte resultater fra registrerte studier ble identifisert via link i ICTRP og søk i hjemmesidene til US Food and Drug Administration (FDA) ([www.fda.gov/MedicalDevices/](http://www.fda.gov/MedicalDevices/)).

### ***Utvalg av studier***

To medarbeidere (Vigdis Lauvrak (VL) og Helene Arentz-Hansen (HAH)) gikk uavhengig av hverandre igjennom resultatet av litteratursøkene. Titler som av både VL og HAH ble vurdert potensielt å oppfylle inklusjonskriteriene ble hentet inn i fulltekst og kvalitetsvurdert dersom de for øvrig oppfylte inklusjonskriteriene. Det var ingen uenighet i utvalget.

### ***Kvalitetsvurdering på studienivå***

Vi vurderte kvalitet av systematiske oversikter ved hjelp av en engelsk versjon av vår sjekkliste for systematiske oversikter (se vedlegg 2). Vi vurderte risiko for skjevhet i RCTer ved hjelp av Risk of Bias redskapet (36). Vurderingen ble gjort av VL og kontrollert av HAH. Tabellbaserte beskrivelse av inkluderte studier og kvalitetsvurderingen finnes i vedlegg 2.

### ***Dataekstraksjon, analyser og gradering på utfallsnivå***

Vi avgrenset dataekstraksjonen til de presiserte utfallsmålene. Vi brukte RevMan 5 for beregning av effektestimater. Med unntak av livskvalitetsdata er alle relative effektestimater (risk ratio, RR) basert på antall hendelser relativt til antall pasienter i gruppen pasientene ble randomisert til (intention to treat (ITT) analysis). For livskvalitetsdata har vi gjengitt gjennomsnittlig forskjell (mean difference, MD) mellom gruppene basert på gjennomsnittlig skår hos tilgjengelige pasienter ved måletidspunktet. Der det var mulig og forsvarlig ut i fra en vurdering av populasjonen og intervensjonens likhet, har vi slått sammen data for beregning av felles effektestimater på tvers av studier eller datasett. For resultater fra pasientserier og studier uten tilfeldig fordeling til tiltaks og kontrollgrupper har vi gjengitt absolutte utfall avgrenset til våre utfallsmål slik de ble rapportert av de inkluderte systematiske oversiktene og den inkluderte tilleggsinformasjonen.

Alle data ble ekstrahert og analysert av VL og kontrollert av HAH.

Vi vurderte tillit til relative effektestimater i forhold til hvert enkelt utfallsmål ved hjelp av GRADE instrumentet (36).

GRADE gir følgende standarddefinisjonene for å vurdere grad av tillit til resultatene (Metodehåndboka):

- Høy kvalitet= Vi har stor tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten.
- Middels kvalitet= Vi har middels tillit til effektestimater: effektestimater ligger sannsynligvis nær den sanne effekten, men effektestimater kan også være vesentlig ulik den sanne effekten.
- Lav kvalitet= Vi har begrenset tillit til effektestimater: den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimater.
- Svært lav kvalitet= Vi har svært liten tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten.

Graderingen ble utført sammen av VL og HAH. Siden alle relative effektestimater var basert på data fra RCTer var utgangspunktet høy kvalitet og vi vurderte ikke kriterier som gir grunnlag for oppgradering fra et i utgangspunkt lavt nivå. Nedgradering (ett eller to nivå per kriterium) ble vurdert basert på følgende fem kriterier gitt av GRADE instrumentet:

1. Studiekvalitet (risiko for skjevhet og data fra bare en liten studie)
2. Konsistens (samsvar i resultater mellom datasett)
3. Direkthet (relevans og overførbarhet, likhet mellom studiedeltager, intervensjon, sammenligning og utfallsmål mellom inkluderte studier, og mellom studiene og kontekst for spørsmålet, eventuell trekk ved unøyaktige måleinstrument og/eller surrogate utfallsmål). Vi har ikke trukket særskilt for usikkerhet relatert til behandling av kontrollgruppen.
4. Presisjon (statistiske usikkerheten mellom antall hendelser og totalt antall deltagere). Vi har ikke trukket særskilt for punkt 4 når data bare stammer fra en studie og det inngår i nedgradering under punkt 1.
5. Rapporteringsskjevhet (publiseringsskjevhet, selektiv rapportering). Vi har ikke trukket særskilt for punkt 5 når data bare stammer fra en studie og det inngår i nedgradering under punkt 1.

### ***Status for bruk og godkjenning***

Status for bruk og godkjenning i Norge er basert på et spørreskjema sendt til fageksperter ved hjerteklinikkene ved de fire største norske regionsykehusene, Universitetssykehuset i Nord Norge, Tromsø ved Terje Steigen, St Olavs Hospital ved Rune Wiseth, Haukeland Universitetssjukehus ved Jan Erik Nordrehaug og Universitetssjukehuset i Oslo ved Lars Aaberge. Skjemaet ble oppdatert i august 2012 (se vedlegg 4 for spørsmål og svar).

Forøvrig har vi basert seg på informasjon i de inkluderte oversiktene (Neyt 2011, Gottardi 2011, NICE 2012), amerikanske FDA ([www.fda.com](http://www.fda.com)) og australske HealthPact ([www.health.qld.gov.au](http://www.health.qld.gov.au)).

### ***Kostnadsanalyser***

Vi har ikke gjennomført egne kostnadsanalyser, men har kort kommentert resultater i en belgisk HTA rapport (Neyt 2011).

### ***Andre konsekvensanalyser***

Vi har ikke gjort analyser av etiske, organisatoriske eller sosiale konsekvenser

## Referanser

1. Lauvrak V EI. Kateterbasert implantasjon av aortaklaffer Metodevarsel 2008. Nr 3, august 2008, fra MedNytt  
<http://www.kunnskapssenteret.no/Publikasjoner/Kateterbasert+implantasjon+av+aortaklaffer.4305.cms>. 2008.
2. Nasjonalt råd 2008 Kateterbasert implanatsjon av hjerteklaffer 08/130  
<http://www.kvalitetogprioritering.no/Saker/Kateterbasert+implantasjon+av+hjerteklaffer.12355.cms>.
3. Faggiano P, Antonini-Canterin F, Baldessin F, Lorusso R, D'Aloia A, Cas LD. Epidemiology and cardiovascular risk factors of aortic stenosis. *Cardiovasc Ultrasound* 2006;4:27.
4. Faggiano P, Frattini S, Zilioli V, Rossi A, Nistri S, Dini FL, et al. Prevalence of comorbidities and associated cardiac diseases in patients with valve aortic stenosis. Potential implications for the decision-making process. *Int J Cardiol* 2012;159(2):94-9.
5. Lindroos M, Kupari M, Heikkila J, Tilvis R. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol* 1993;21(5):1220-5.
6. Holmes DR, Jr., Mack MJ, Kaul S, Agnihotri A, Alexander KP, Bailey SR, et al. 2012 ACCF/AATS/SCAI/STS expert consensus document on transcatheter aortic valve replacement: developed in collaboration with the American Heart Association, American Society of Echocardiography, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Heart Failure Society of America, Mended Hearts, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;144(3):e29-e84.
7. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): 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;42(4):S1-S44.
8. Iung B, Cachier A, Baron G, Messika-Zeitoun D, Delahaye F, Tornos P, et al. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *Eur Heart J* 2005;26(24):2714-20.
9. Iung B, Baron G, Tornos P, Gohlke-Barwolf C, Butchart EG, Vahanian A. Valvular heart disease in the community: a European experience. *Curr Probl Cardiol* 2007;32(11):609-61.
10. Bach DS. Prevalence and characteristics of unoperated patients with severe aortic stenosis. *J Heart Valve Dis* 2011;20(3):284-91.
11. NICE. NICE, Interventional procedure overview of transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis. IPG 421 March 2012  
[www.publications.nice.org.uk/transcatheter-aortic-valve-implantation-for-aortic-stenosis-ipg421](http://www.publications.nice.org.uk/transcatheter-aortic-valve-implantation-for-aortic-stenosis-ipg421).
12. Gottardi R, Wild C. Percutaneous aortic valve replacement with a side note to hybrid operating rooms.: Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment (LBIHTA); 2011.

13. Genereux P, Head SJ, van Mieghem NM, Kodali S, Kirtane AJ, Xu K, et al. Clinical outcomes after transcatheter aortic valve replacement using valve academic research consortium definitions: a weighted meta-analysis of 3,519 patients from 16 studies. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(25):2317-26.
14. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010;363(17):1597-607.
15. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011;364(23):2187-98.
16. Makkar RR, Fontana GP, Jilaihawi H, Kapadia S, Pichard AD, Douglas PS, et al. Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *N Engl J Med* 2012;366(18):1696-704.
17. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Makkar RR, et al. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med* 2012;366(18):1686-95.
18. Reynolds MR, Magnuson EA, Lei Y, Leon MB, Smith CR, Svensson LG, et al. Health-related quality of life after transcatheter aortic valve replacement in inoperable patients with severe aortic stenosis. *Circulation* 2011;124(18):1964-72.
19. Miller DC, Blackstone EH, Mack MJ, Svensson LG, Kodali SK, Kapadia S, et al. Transcatheter (TAVR) versus surgical (AVR) aortic valve replacement: occurrence, hazard, risk factors, and consequences of neurologic events in the PARTNER trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143(4):832-43.
20. Nielsen HH, Klaaborg KE, Nissen H, Terp K, Mortensen PE, Kjeldsen BJ, et al. A prospective, randomised trial of transapical transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement in operable elderly patients with aortic stenosis: the STACCATO trial. *Eurointervention* 2012;8(3):383-9.
21. Zahn R, Gerckens U, Grube E, Linke A, Sievert H, Eggebrecht H, et al. Transcatheter aortic valve implantation: first results from a multi-centre real-world registry. *Eur Heart J* 2011;32(2):198-204.
22. Beckmann A, Hamm C, Figulla HR, Cremer J, Kuck KH, Lange R, et al. The German Aortic Valve Registry (GARY): A Nationwide Registry for Patients Undergoing Invasive Therapy for Severe Aortic Valve Stenosis. *Thorac Cardiovasc Surg* 2012;60(5):319-25.
23. Gilard M, Eltchaninoff H, Iung B, Donzeau-Gouge P, Chevreul K, Fajadet J, et al. Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *N Engl J Med* 2012;366(18):1705-15.
24. FDA: The Edwards SAPIEN® THV Transcatheter Heart Valve System for Patients With Severe Aortic Stenosis Who Are Not Candidates for Conventional Open-Heart Aortic Valve Replacement Surgery Briefing Document for the Circulatory Systems Device Panel Advisory Committee Meeting Date July 20, 2011 [www.FDA.gov](http://www.FDA.gov). 2011.
25. Neyt M, Van BH, Van de Sande S, Devriese S. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI): an updated health technology assessment.: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2011.

- 
26. Genereux P, Head SJ, Wood DA, Kodali SK, Williams MR, Paradis JM, et al. Transcatheter aortic valve implantation 10-year anniversary: review of current evidence and clinical implications. *Eur Heart J* 2012;33(19):2388-98.
  27. HealthPact. Health Policy advisory Committee on Technology Technology Brief The Sapien and SapienXT transcatheter aortic valve implantation (TAVI) devices for the treatment of symptomatic aortic stenosis. August 2012 [www.health.qld.gov.au/healthpact](http://www.health.qld.gov.au/healthpact).
  28. Bagur R, Webb JG, Nietlispach F, Dumont E, De Laroche R, Doyle D, et al. Acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation: predictive factors, prognostic value, and comparison with surgical aortic valve replacement. *Eur Heart J* 2010;31(7):865-74.
  29. Van BH, Neyt M, Hulstaert F. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI): risky and costly. *BMJ* 2012;345:e4710.
  30. Genereux P, Head SJ, Wood DA, Kodali SK, Williams MR, Paradis JM, et al. Transcatheter aortic valve implantation: 10-year anniversary. Part II: clinical implications. *Eur Heart J* 2012;33(19):2399-402.
  31. Steigen TK, Schive B, Naesheim T, Busund R. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2011;131(4):343-8.
  32. Hulstaert F, Neyt M, Vinck I, Stordeur S, Huic M, Sauerland S, et al. Pre-market clinical evaluations of innovative high-risk medical devices in europe. *Int J Technol Assess Health Care* 2012;28(3):278-84.
  33. Vinck I, Hulstaert F, Van BH, Neyt M, Stordeur S. Market introduction of innovative high risk medical devices: towards a recast of the directive concerning medical devices. *Eur J Health Law* 2011;18(5):477-89.
  34. Cerillo AG, Murzi M, Glauber M, Berti S. Quality control and the learning curve of transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5(4):456.
  35. Kappetein AP, Head SJ, Genereux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: The Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;
  36. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Nasjonalt kunnskassenter for helsetjenesten. 2.utg. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2011. (<http://www.kunnskapssenteret.no>) (september 2012).

---

# Vedlegg/Appendix

---

---

## Appendix 1 Systematic searches and search results

---

### 1.1 Search for systematic reviews and HTA reports

Databases: MEDLINE, EMBASE, CDSR, DARE, HTA, NHS-EED. Search performed 02.05.2012

Handsearches performed july-august 2012

#### Search strategy:

MEDLINE and EMBASE (via OVID)

(aort\* valve.tw. or heart valve.tw. or Corevalve.tw. or Edwards.tw. or Sapiens.tw. or Cribier.tw. or exp Heart Valve Prosthesis Implantation/) AND (percutaneous.tw. or transapical.tw. or transcatheter.tw. or transfemoral.tw. or transarterial.tw.)

(2416 hits MEDLINE/ 4293 hits EMBASE)

limit to "reviews (maximizes sensitivity)" limit to (yr="2011 -Current" and "reviews (best balance of sensitivity and specificity)")

(69 hits MEDLINE/99 hits EMBASE)

CDSR (via Cochrane library)

(aort\* valve or heart valve or Corevalve or Edwards or Sapiens or Cribier) :ti,ab,kw and (percutaneous or transcatheter or transfemoral or transarterial or TAVI or PARV) :ti,ab,kw, from 2010 to 2012

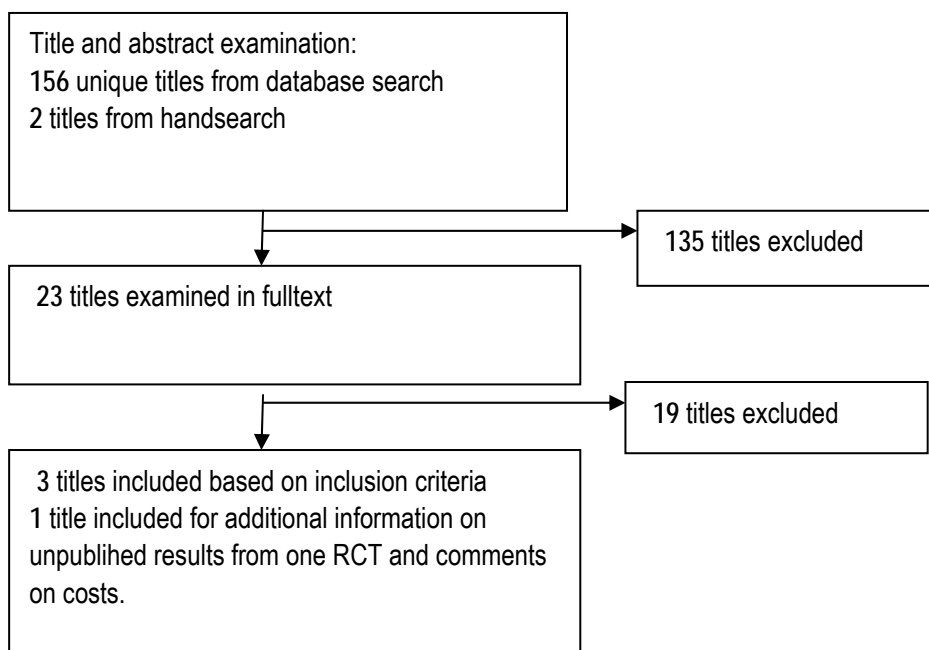
(27 hits CDSR)

DARE/HTA/NHS-EED via CRD

((aort\* AND valve)) OR ((aort\* AND stenosis)) OR ((heart AND valve)) IN DARE, NHSEED, HTA WHERE PD FROM 01/01/2011 TO 02/05/2012) AND ((transarterial) OR (transfemoral) OR (transapical) OR (transcatheter)) IN DARE, NHSEED, HTA WHERE PD FROM 01/01/2011 TO 02/05/2012)

(9 hits DARE,HTA, NHS-EED)

#### Results:



**List of titles examined in fulltext:**

References	Included	Excluded/ reason for exclusion
1. Caceres, Manuel, Rebecca Braud, and Eric E. Roselli. 2012. The axillary/subclavian artery access route for transcatheter aortic valve replacement: a systematic review of the literature. <i>Annals of Thoracic Surgery</i> 93, no. 3:1013-1018.	-	Only subgroup analysis-covered by included SRs
2. Calcerrada, N. Review of the evidence on transcatheter implantation of the CoreValve aortic valve (Project record). 2011. Unidad de Evaluacion de Tecnologias Sanitarias (UETS).	-	Protocol- not a published report
3. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Percutaneous heart valves for valvular heart disease: an updated review of the clinical and cost-effectiveness and guidelines. 2010. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).	-	Search from 2009, covered by included SR with newer search
4. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Transcatheter aortic valve implantation: a critical appraisal of a health technology assessment and comparison with a rapid review. 2010. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).	-	Search from 2009, covered by included SR with newer search
5. Erkapic D, Bauernfeind T, De RS, Hohnloser S. Incidence and predictors for permanent pacemaker requirement after transcatheter aortic valve implantation - A systematic review of the literature. <i>Heart Rhythm</i> 2011;Conference(var.pagings):S356-S357.	-	Only one outcome, covered by included SRs
6. Figulla, L., A. Neumann, H. R. Figulla, P. Kahlert, R. Erbel, and T. Neumann. 2011. Transcatheter aortic valve implantation: evidence on safety and efficacy compared with medical therapy. <i>Clinical Research in Cardiology</i> 100, no. 4:265-276.	-	Search from early 2010, covered by included SR with newer search
7. Genereux, P., S. Head, Mieghem N. Van, S. Kodali, A. Kirtane, K. Xu, J. Moses, C. Smith, P. Serruys, A. Kappetein, and M. Leon. 2012. Clinical outcomes after transcatheter aortic valve replacement using valve academic research consortium definitions: A weighted meta-analysis of 3,519 patients from 16 studies. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> Vol. 59, No. 25, 2012. doi:10.1016/j.jacc.2012.02.022	Included for assessment of adverse events	
8. Gottardi, R. and C. Wild. Percutaneous aortic valve replacement with a side note to hybrid operating rooms. 2011. Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment (LBIHTA).	Included for assessment of adverse events and status of use	
9. Health, Technology Assessment, <a href="http://www.hta.ac.uk/2457">http://www.hta.ac.uk/2457</a> . Cost effectiveness of Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) for Aortic Stenosis in patients who cannot undergo surgery (Project record). 2011.	-	Protocol not yet published
10. HealthPact. Health Policy advisory Committee on Technology Technology Brief The Sapien and SapienXT transcatheter aortic valve implantation (TAVI) devices for the treatment of symptomatic aortic stenosis. August 2012 <a href="http://www.health.qld.gov.au/healthpact">www.health.qld.gov.au/healthpact</a> . 2012. (Hand search)	-  Used as information on status of use in australia	Only one type of device, covered by included SRs
11. Jeppsson, A., N. Selimovic, D. Ioanes, N. Bergh, J. Gabel, L. Jivegard, A. Strandell, E. L. Daxberg, and T. Svanberg. Transcatheter aortic valve prosthesis implantation (TAVI). 2010. The Regional Health Technology Assessment Centre (HTA-centrum), Region Vastra Gotaland.	-	Search from 2009, covered by included SR with newer search

12. Murphy, G. and J. Cunningham. Percutaneous heart valve replacement for valvular heart disease: a review of the clinical effectiveness, cost-effectiveness, and guidelines. 2010. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).	-	Search from 2009, covered by included SR with newer search
13. Neyt M, Van BH, Van de Sande S, Devriese S. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI): an updated health technology assessment.: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2011.	- Used to comment costs and as additional information on RCT	Not SR, HTA report based on one RCT
14. NICE 2012 IPG 421 Transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis 15. <a href="http://publications.nice.org.uk/transcatheter-aortic-valve-implantation-for-aortic-stenosis-ipg421">http://publications.nice.org.uk/transcatheter-aortic-valve-implantation-for-aortic-stenosis-ipg421</a> (Hand search)	Included for adverse events	
16. Salinas, P., R. Moreno, L. Calvo, D. Dobarro, G. Galeote, S. Jimenez-Valero, A. Sanchez-Recalde, A. Alvarez, I. Plaza, Sendon Lopez, and J. 2011. Learning curve of transcatheter aortic valve implantation: Trends in mortality over the years. European Heart Journal Conference, no. var.pagings:901.	-	Not SR- commented in discussion
17. Sinning, J.-M., N. Werner, G. Nickenig, and E. Grube. 2012. Transcatheter Aortic Valve Implantation: Upcoming New Devices. <i>Interventional Cardiology Clinics</i> 1, no. 1:37-43.	-	Not SR- commented in discussion
18. Takagi, Hisato, Hirotaka Yamamoto, Shin Nosuke Goto, Masafumi Matsui, and Takuya Umemoto. 2011. Less invasiveness may not always result in less mortality: a meta-analysis of transcatheter versus surgical aortic valve replacement for aortic stenosis. <i>International Journal of Cardiology</i> 153, no. 2:207-208. 19. Takagi, Hisato and Takuya Umemoto. 2011. Transcatheter aortic valve implantation for high-risk patients does not reduce mortality compared with predicted. <i>Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia</i> 25, no. 3:595-598.	-	Only 30 day mortality, covered by included SR
20. Varela-Lema L. Transapical and transfemoral aortic valve implantation: proposal of indicators for post-introduction observation (Project record): Galician Agency for Health Technology Assessment (AVALIA-T); 2011.	-	Protocol
21. Watt, M., S. Mealing, J. Eaton, N. Piazza, N. Moat, P. Brasseur, S, R. Busca, and M. Sculpher. 2012. Cost-effectiveness of transcatheter aortic valve replacement in = patients ineligible for conventional aortic valve replacement. <i>Heart</i> 98, no. 5:370-376.	-	Not based on an SR
22. Wild C. Percutaneous aortic valve replacement - 2nd Update 2010.: Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment (LBIHTA); 2010.	-	Updated version included (Gottardi 2011)
23. Yan TD, Cao C, Martens-Nielsen J, Padang R, Ng M, Vallely MP, et al. Transcatheter aortic valve implantation for high-risk patients with severe aortic stenosis: a systematic review. <i>Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery</i> 2010;1519-28.	-	Search from <2010, covered by included SR with newer search

## 1.2 Randomized Controlled trials published in 2010 or later

Databases: MEDLINE, EMBASE. Search performed 02.05.2012

MEDLINE and EMBASE via OVID

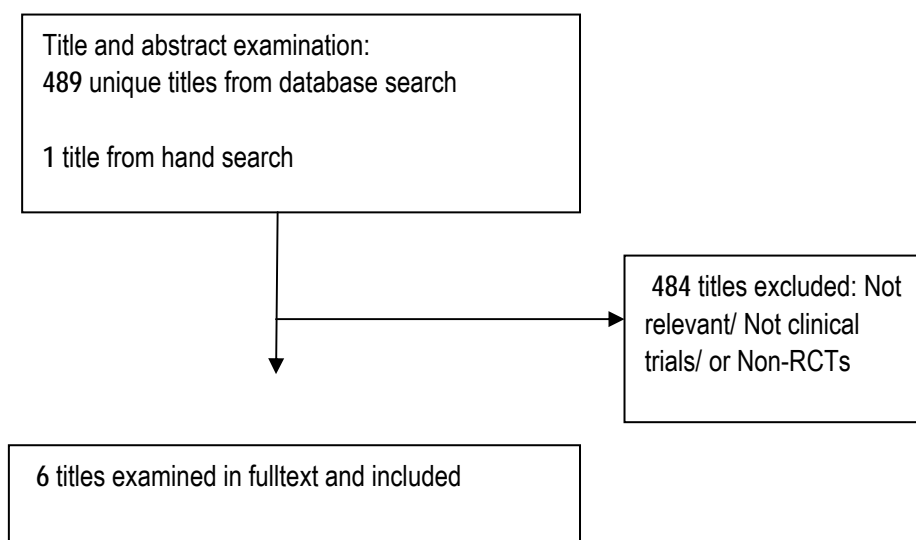
(aort\* valve.tw. or heart valve.tw. or Corevalve.tw. or Edwards.tw. or Sapiens.tw. or Cribier.tw. or exp Heart Valve Prosthesis Implantation/) AND (percutaneous.tw. or transapical.tw. or transcatheter.tw. or transfemoral.tw. or transarterial.tw.)  
(2416 hits MEDLINE/ 4293 hits EMBASE)

Cochrane recommended RCT filter for MEDLINE and SIGN RCT filter for EMBASE

limit result to yr="2010 -Current"

(MEDLINE 418, EMBASE 161)

Results:



### List of included titles from systematic search for RCTs:

1. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Makkar RR, et al. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med* 2012;366(18):1686-95. (PARTNER trial Cohort A)
2. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010;363(17):1597-607. (PARTNER trial Cohort B)
3. Miller DC, Blackstone EH, Mack MJ, Svensson LG, Kodali SK, Kapadia S, et al. Transcatheter (TAVR) versus surgical (AVR) aortic valve replacement: occurrence, hazard, risk factors, and consequences of neurologic events in the PARTNER trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143(4):832-43. (PARTNER trial cohort A)
4. Makkar RR, Fontana GP, Jiliahawi H, Kapadia S, Pichard AD, Douglas PS, et al. Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *N Engl J Med* 2012;366(18):1696-704.
5. Nielsen HH, Klaaborg KE, Nissen H, Terp K, Mortensen PE, Kjeldsen BJ, et al. A prospective, randomised trial of transapical transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement in operable elderly patients with aortic stenosis: the STACCATO trial. *Eurointervention* 2012;8(3):383-9. (STACCATO trial- from handsearch)
6. Reynolds MR, Magnuson EA, Lei Y, Leon MB, Smith CR, Svensson LG, et al. Health-related quality of life after transcatheter aortic valve replacement in inoperable patients with severe aortic stenosis. *Circulation* 2011;124(18):1964-72. (PARTNER trial Cohort B)

---

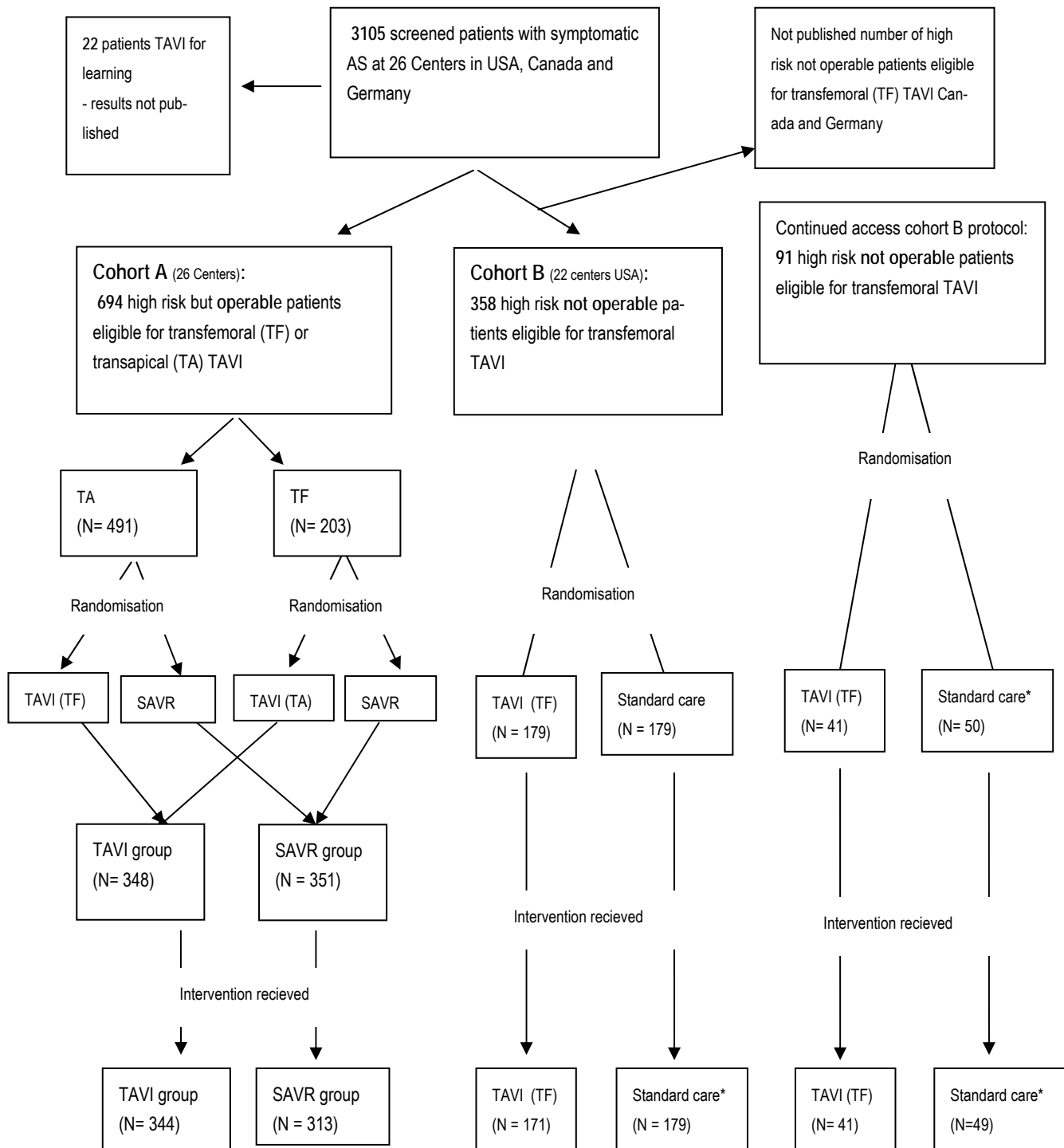
## 1.3 Additional information

2. FDA: The Edwards SAPIEN® THV Transcatheter Heart Valve System for Patients With Severe Aortic Stenosis Who Are Not Candidates for Conventional Open-Heart Aortic Valve Replacement Surgery Briefing Document for the Circulatory Systems Device Panel Advisory Committee Meeting Date July 20, 2011 [www.FDA.gov](http://www.FDA.gov). 2011. (Included for additional information on effectiveness and adverse events)
3. Gilard M, Eltchaninoff H, Iung B, Donzeau-Gouge P, Chevreur K, Fajadet J, et al. Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *N Engl J Med* 2012;366(18):1705-15. (Included for additional information on adverse events)
4. Neyt M, Van BH, Van de Sande S, Devriese S. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI): an updated health technology assessment.: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2011.
5. Zahn R, Gerckens U, Grube E, Linke A, Sievert H, Eggebrecht H, et al. Transcatheter aortic valve implantation: first results from a multi-centre real-world registry. *Eur Heart J* 2011;32(2):198-204. (Included for additional information on adverse events)

## Appendix 2 Characteristics of included studies

### 2.1 Characteristics of included RCTs

**Figure 2.1.1** Overview of the EdwardsLifesciences PARTNER trial



*AS = Aortic Stenosis, TAVI = Transcatheter aortic valve implantation, SAVR = Surgical aortic valve replacement, TA= Trans Apical, TF = Trans Femoral. \*Including balloon aortic valvuloplasty*



	son)	data on crossover.	dergo SAVR further information not provided. No data on crossover.
Outcome/ Endpoints	Predefined	Major: Mortality Secondary: Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events (MACCE) event within one year (death, myocardial infarction, major stroke, and renal failure); hospital days through one year; NYHA functional classification at one year; 6-minute walk test at one year; Improved quality of life; Improved valve function Safety: At 30 days or discharge (whichever was longer), at 6 months, and at 12 months: Annular dissection; Aortic dissection; Structural valve deterioration; Non-structural dysfunction (including paravalvular leak); Valve thrombosis; Embolism; Bleeding events; Operated valvular endocarditis; Conduction defects; Ventricular injury; Valve migration; Hemolysis; Vascular and access-related complications; Mitral valve compromise; Expanded MACCE, which comprised death, MI, stroke, aortic valve reintervention, recurrent hospitalization and procedure access complications (unplanned surgical vascular conduit, unplanned vascular grafting intervention, repair of thoracic or abdominal aorta, or access wound infection).	
Internal validity (Risk of bias)			
	Judgement	Description	
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Low risk, although there are concerns related to the stratified randomization approach, and then reporting the results as only two groups (see below under publication bias). Quote: "Patients first underwent evaluation of their peripheral arteries before randomization in order to separate those eligible for transfemoral placement from those who would require transapical placement.... With the use of computer-generated randomized blocks at each site and for each subgroup, patients in the two cohorts were then randomly assigned to undergo either transcatheter replacement (348 patients) or surgical replacement (351 patients).	
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Quote: "After determining eligibility, the site investigator or study coordinator entered patient specific data into a central electronic case report form. The Patient ID and randomization code were then populated into the case report form by the computer program. The investigator or site coordinator then received the computer-generated code to identify the randomly assigned procedure by refreshing the enrollment case report form."	
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	- Blinding not possible. Inherent risk of bias for surgical procedures.	
Blinding of outcome assessment (detection bias)	High risk	-No blinding. Inherent risk of bias for outcomes related to the procedure, not important for mortality. Blinding might have been used for assessment of functional outcomes.	
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Although quality of life outcomes have not (yet) been reported.	
Selective reporting (reporting bias)	High risk	Non inferiority study: reporting in two groups only, when stratified randomization is used. Producer supported study	
Other bias	High risk	The number of patients not receiving SAVR was large (38/351 10 %), the reason for larger dropout for SAVR was not commented on, no information on crossover in the publications.	
Overall	High risk	The detected risk of bias may have a serious effect on the results.	
External validity			
Relevant patient group	Yes, but inclusion is deemed on subjective judgments and may be difficult to replicate.		
Relevant intervention	Yes, but only one of several possible implant types were investigated		
Relevant comparator	Insufficient information on comparator		
Relevant endpoint measures	Yes, but the outcome measure definitions were not standardized		

### 2.1.2 Characteristics of the PARTNER Trial Cohort B

Reference(s)	<p>First publication: Leon, Martin B., Craig R. Smith, Michael Mack, D. Craig Miller, Jeffrey W. Moses, Lars G. Svensson, E Murat Tuzcu, John G. Webb, Gregory P. Fontana, Raj R. Makkar, David L. Brown, Peter C. Block, Robert A. Guyton, Augusto D. Pichard, Joseph E. Bavaria, Howard C. Herrmann, Pamela S. Douglas, John L. Petersen, Jodi J. Akin, William N. Anderson, Duolao Wang, Stuart Pocock, and Trial PARTNER, I. 2010. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. <i>New England Journal of Medicine</i> 363, no. 17:1597-1607.</p> <p>Additional references: Makkar, R. R., G. P. Fontana, H. Jilaihawi, S. Kapadia, A. D. Pichard, P. S. Douglas, V. H. Thourani, V. C. Babaliarios, J. G. Webb, H. C. Herrmann, J. E. Bavaria, S. Kodali, D. L. Brown, B. Bowers, T. M. Dewey, L. G. Svensson, M. Tuzcu, J. W. Moses, M. R. Williams, R. J. Siegel, J. J. Akin, W. N. Anderson, S. Pocock, C. R. Smith, and M. B. Leon. 2012. Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. <i>New England Journal of Medicine</i> 366, no. 18:1696-1704. Reynolds, Matthew R., Elizabeth A. Magnuson, Yang Lei, Martin B. Leon, Craig R. Smith, Lars G. Svensson, John G. Webb, Vasilis C. Babaliarios, Bruce S. Bowers, William F. Fearon, Howard C. Herrmann, Samir Kapadia, Susheel K. Kodali, Raj R. Makkar, Augusto D. Pichard, David J. Cohen, and Placement of Aortic Transcatheter Valves (PARTNER) Investigators. 2011. Health-related quality of life after transcatheter aortic valve replacement in inoperable patients with severe aortic stenosis. <i>Circulation</i> 124, no. 18:1964-1972.</p> <p>Additional information The Edwards SAPIEN® THV Transcatheter Heart Valve System for Patients With Severe Aortic Stenosis Who Are Not Candidates for Conventional Open-Heart Aortic Valve Replacement Surgery Briefing Document for the Circulatory Systems Device Panel Advisory Committee Meeting Date July 20, 2011 <a href="http://www.FDA.gov">www.FDA.gov</a>. 2011.</p>
Reviewed by	Vigdis Lauvrak and Helene Arentz-Hansen NOK

	Date of review	October.2012			
	Project name	Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) Kateterbasert implantasjon av aortaklaffer			
	Project ID	914 Mednytt			
Study type	Study name and number	PARTNER trial, NCT00530894			
	Sponsor	Edwards Lifesciences			
	Study objective	The purpose of the PARTNER trial was to determine the safety and effectiveness of the Edwards SAPIEN Transcatheter Heart Valve device and delivery systems (transfemoral and transapical) in high risk, symptomatic patients with severe aortic stenosis. Cohort B: High risk, symptomatic patients with severe aortic stenosis treated with TAVI (intervention) compared to standard therapy (comparison).			
	Study method	Randomized controlled trial (RCT)- Multicenter trial 3105 patients screened for eligibility at 26 centers, inclusion of candidates in two individual trials: Cohort B: Inoperable (N=358) from 22 centers			
	Place of study	USA: Originally 22 (23) participating centers in USA and 4 centers in Germany and Canada. Only data from 22 centers in USA is part of the study			
Population/ Description of patients and target condition	Disease/condition:	<p><b>Inclusion criteria:</b> A list of specific criteria including but not limited to: Symptomatic, severe, AS with quantifiable and documented source records, high risk of death of &gt; 50 % by day 30 after procedure as deemed by surgeons at the study center, at least STS risk score of 10 %.</p> <p><b>Exclusion criteria:</b> A list of specific criteria including but not limited to: Bicupsid or noncalcified valve, coronary artery diseases requiring revascularization, left ventricular fraction &lt; 20%, Aortic annulus &lt;18mm or &gt;25 mm, recent neurological event or severe renal insufficiency, infection, allergy.</p> <p>Web- based conference calls were used to review and approve all participants before randomization.</p>			
	Patient characteristics:	Intervention group Cohort B	Intervention group Continued access	Control group Cohort B	Control group Continued access
	N	179	41	179	50
	Age	83.1±8.6	82.4 ± 8.1	83.2±8.3	83.2 ± 9.4
	Sex	82 (45.8 %) male	(50/90 total)	84 (46.9 %) male	(50/90 total)
	STS Score	11.2±5.8	12.1±6,7	11.9±4.8	13.3±6,9
	EuroScore	26.4±17.2	27.5±17.7	30.4±19.1	32.8±21.2
Intervention/Comparator		Intervention		Control	
	Intervention	TAVI with EdwardsSapiens transfemoral approach in a cardiac operating room or hybrid catheterization lab under general anesthesia and fluoroscopic guidance. Valve position and performance assessed by fluoroscopy and echocardiography. Optimal position and procedure completion determined by the heart team.		Standard therapy including medication and balloon aortic valvuloplasty (BAV)	
	Training	Each investigator performed two supervised procedures prior to participation in the trial		No details reported	
	Co-intervention (s)	BAV prior to valve implantation. Anticoagulation with heparin (pre and per procedure, aspirin (pre and post procedure until 6 months), Clopidogrel or Ticlopidine (pre, per and post (30 days)		No details reported	
	Drop-offs and withdrawals (number, reason)	<p>0 – Withdrawals 55 deaths within the first year</p> <p>8/179 (4.7 %) did not receive the intervention, 2 of these died before procedure, 6 had access, anatomical or deployment related problems (based on FDA and Makkar)</p>		<p>5 withdrawals 89 deaths within the first year</p> <p>Heartvalve implantation and crossover: At one year: Totally 21 (11.7 %) heart valve implants including 4 (2.2 %)TAVI. At two years: 45(25 %)heart valve implants including 24 (13.4 %)</p>	
Outcome/ Endpoints	Predefined	<p>Major: Mortality</p> <p>Secondary Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events (MACCE) event within one year (death, myocardial infarction, major stroke, and renal failure); hospital days through one year; NYHA functional classification at one year; 6-minute walk test at one year; Improved quality of life; Improved valve function</p> <p>Safety: At 30 days or discharge (whichever was longer), at 6 months, and at 12 months: Annular dissection; Aortic dissection; Structural valve deterioration; Non-structural dysfunction (including paravalvular leak); Valve thrombosis; Embolism; Bleeding events; Operated valvular endocarditis; Conduction defects; Ventricular injury; Valve migration; Hemolysis; Vascular and access-related complications; Mitral valve compromise; Expanded MACCE, which comprised death, MI, stroke, aortic valve reintervention, recurrent hospitalization and procedure access complications (unplanned surgical vascular conduit, unplanned vascular grafting intervention, repair of thoracic or abdominal aorta, or access wound infection).</p>			

Internal validity (Risk of bias)		
Type of bias	Judgement	Description
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Quote: "A centralized computer-generated randomization was used to assign the study group per patient. To assure blinding was robust, there were three block sizes which were randomly distributed within each site and the randomization blocks were unknown to the investigative team.
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Quote: "After determining eligibility, the site investigator or study coordinator entered patient specific data into a central electronic case report form. The Patient ID and randomization code were then populated into the case report form by the computer program. The investigator or site coordinator then received the computer-generated code to identify the randomly assigned procedure by refreshing the enrollment case report form."
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	- Blinding not possible. Inherent risk of bias for surgical procedures.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	High risk	-No blinding. Inherent risk of bias for outcomes related to the procedure, not important for mortality. Blinding might have been used for assessment of functional outcomes.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	-All predefined outcomes have been reported.
Selective reporting (reporting bias)	High risk	-Only data from US centers published: Quote "Since the commencement of The PARTNER Trial, the sites outside the United States were able to access the technology through commercial or special access provisions and were no longer able to enroll in the trial without bias and were discontinued from enrollment". - Continued access data not published: Reported to FDA but not mentioned nor discussed in the later publications.
Other bias	High risk	-Despite randomization, the baseline scores of the intervention group were significantly different from the control group with regard to EuroScore, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and atrial fibrillation. Although this might be a chance effect, the scores may reflect higher morbidity in the control group, which may bias the results.
Overall	High risk	The detected risk of bias may have a serious effect on the results.
External validity		
Relevant patient group	Yes, but inclusion is deemed on subjective judgments and may be difficult to replicate.	
Relevant intervention	Yes, but only one of several possible implants and access routes were investigated	
Relevant comparator	No, in Norway BAV is not a common procedure and the comparator should preferentially have been medical treatment only	
Relevant endpoint measures	Yes, but the outcome measure definitions were not standardized	

### 2.1.3 Characteristics of the STACCATO Trial

Reference(s)	Nielsen, H. H., K. E. Klaaborg, H. Nissen, K. Terp, P. E. Mortensen, B. J. Kjeldsen, C. J. Jakobsen, H. R. Andersen, H. Egeblad, L. R. Krusell, L. Thuesen, and V. E. Hjortdal. 2012. A prospective, randomised trial of transapical transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement in operable elderly patients with aortic stenosis: the STACCATO trial. <i>Eurointervention</i> 8, no. 3:383-389.		
Project details	Reviewed by	Vigdis Lauvrak and Helene Arentz-Hansen NOKC	
	Date of review	October.2012	
	Project name	Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) Kateterbasert implantasjon av aortaklaffer	
	Project ID	914 Mednytt	
Study type	Study name and number	STACCATO	
	Sponsor	No sponsor	
	Study objective	The purpose of the STACCATO trial was to compare TAVI with surgical aortic valve replacement (SAVR) using the EdwardsSapiens trans apical delivery approach symptomatic patients with severe aortic stenosis (AS)	
	Study method	Randomized controlled trial (RCT)- multicenter trial. Planned inclusion 200 patients at three centers After advice from the Data safety Monitoring Board, the study was prematurely terminated after inclusion of 70 patients at two centers because of an excess of adverse events in the TAVI group.	
	Place of study	Denmark	
Population/ Description of patients and target condition	Disease/condition:	<u>Inclusion criteria:</u> Significant AS (valve area <1cm <sup>2</sup> ), initially age > 70 years, later age > 75 years, condition accessible with both SAVR and transapical TAVI; expected survival > 1 year following successful treatment. <u>Exclusion criteria:</u> A list of specific criteria including but not limited to: Coronary artery diseases to be treated by percutaneous coronary intervention (PCI), or coronary artery bypass grafting (CABG), previous infarction or PCI within the last 12 months, previous heart surgery (added post-protocol), the need for other heart surgery, ongoing infection, stroke within 1 month, reduced pulmonary function, renal failure, allergy.	
	Patient characteristics:	Intervention	Control
	N	34	36
	Age	80 ± 3.6	82 ± 4.4
	Sex	Male 9/34 (26.5%)	Male 12/36 (33.3%)

	STS Score	3.1 ± 1.5	3.4 ± 1.2
	EuroSCORE	9.4 ± 3.9	10.3 ± 5.8
Intervention/Comparator	Intervention	Intervention group TAVI with EdwardsSapiens transapical approach in a catheterization lab under general anesthesia and fluoroscopic guidance. Valve position and performance assessed by fluoroscopy and echocardiography.	Control group SAVR –standard procedures, no protocol details or reported information
	Training	No details reported	No details reported
	Co-intervention (s)	Balloon aortic valvuloplasty (BAV) prior to the valve implantation; No details on anticoagulation	No details reported
	Drop-offs and withdrawals (number, reason)	2/36 excluded after randomization, one declined and one with impaired pulmonary function	No
	Predefined	Major: Composite of death, Major stroke, Renal failure () Secondary: All cause death, cardiac death, stroke, function (NYHA class, SF 36), Echoradiographic parameters, duration of hospital stay, operation for bleeding, permanent pacemaker treatment. All endpoints defined by the valve academic research consortium recommendations VARC.	
Internal validity (Risk of bias)			
	Judgement	Description	
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Quote: "The 1:1 randomisation between a-TAVI and SAVR was implemented using the web-based clinical trials support system, "Trial Partner".	
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Personal login 24 hours randomization	
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	- No blinding possible, inherent high risk of bias for surgical procedures	
Blinding of outcome assessment (detection bias)	High risk	- No blinding, blinding might have been used for the assessment of functional outcomes	
Incomplete outcome data (attrition bias)	Unclear risk	Only 30 days outcome reported so far	
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Publication of stopped study, counteracting publication bias	
Other bias	Low risk		
Overall	Low risk	The detected risk of bias has probably no serious effect on the results	
External validity			
Relevant patient group	Yes, but inclusion is deemed on subjective judgments and may be difficult to replicate.		
Relevant intervention	Yes, but only one of several possible implant types and access routes were investigated		
Relevant comparator	Insufficient information on comparator		
Relevant endpoint measures	Yes		

## 2.2 Characteristics of Systematic reviews

**Table 2.2.1 Check list for systematic reviews**

	Yes	Unclear	No
1. Is the specific purpose (question to be answered) stated?			
2. Are the sources and search methods used to find evidence (primary studies) on the questions to be answered stated?			
3. Is the search strategy for evidence reasonably comprehensive?			
4. Are explicit criteria used for deciding which studies to include in the review?			
5. Is bias in the selection of articles likely to be avoided?			
6. Are the criteria used for assessing the internal validity of the studies reported?			
7. Is the validity of all the studies to be reviewed assessed using appropriate criteria?			
8. Are the methods used to combine the findings of the relevant studies reported?			
9. Are the methods used to combine the findings of the relevant studies appropriate to the questions to be answered by the systematic review			
10. Are the conclusions made by the author(s) supported by the data and/or analysis reported in the review			
Overall quality: High/Medium/Inadequate			

\*Adapted from the Cochrane EPOC group appraisal list for systematic reviews (Grimshaw et.al 2003).

**High Quality:** All or most criteria from the checklist are met. It is very unlikely that the study conclusions are affected by any weakness in the study design.

**Medium Quality:** Some criteria from the checklist are not met. It is unlikely that the study conclusions are affected by any weakness in the study design.

**Inadequate Quality:** Few or no criteria in the checklist are met. It is likely that the study conclusions may be affected weakness in the study design.

### 2.2.1 Characteristics of systematic review from LBI (Gottardi 2011)

Reference	Gottardi, R. and C. Wild. Percutaneous aortic valve replacement with a side note to hybrid operating rooms. 2011. Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment (LBIHTA).		
Project details	Reviewed by		Vigdis Lauvrak and Helene Arentz-Hansen NOKC
	Date of review		October.2012
	Project name		Transcatheter aortic valve implantation (TAVI)/ Kateterbasert implantasjon av aortaklaffer (TAVI)
	Project ID		914 Mednytt
Study type	Type of publication		Early warning by EUnethHTA agency, updates of reports from 2008, and 2009
	Country (area) Year		Austria 2011
	Last updated search		22.12.2010
Research question	Overall question of included review: Is transcatheter aortic valve replacement (TAVI) compared to conservative treatment of patients with severe aortic stenosis safe and effective?		
Study design	What study design(s) are included by the review: For clinical effectiveness: RCTs comparing TAVI with conservative treatment For safety: Prospective patient series including registry data of 50 or more consecutively included patients.		

Population	Patients with severe aortic stenosis									
Intervention	Aortic valve implantation without surgery (=transcatheter aortic valve implantation)									
Comparison	For effectiveness: Increased life span For safety: 1 month, 6 month and 12 month mortality, Intervention related and non intervention related adverse events.									
Outcomes/Endpoints	Effectiveness: One study/358 patients (PARTNER cohort B first study) Safety: 15 studies/approximately 4000 patients. Overlapping studies were excluded  Other: The report contains an analysis on introducing hybride operational rooms in Austrian hospitals as a consequence of TAVI									
Sources of information	Databases: Medline, Embase, CRD York (DARE, NHS-EED, HTA), the Cochrane (CENTRAL) Register of Controlled Trials, ClinicalTrials.gov, WHO ICTRP (International Clinical Trials Registry Platform) Other sources of information: References in 18 background studies									
Main Conclusion	"Available evidence indicates that the assessed intervention (TAVI) only at certain conditions might be more effective and safe compared to conservative treatment, new studies and independent registries may influence estimates of the estimated effects. A new evaluation is recommended."									
Quality assessment (Based on check list for systematic reviews)										
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Quality
Yes	Yes	Unclear	Yes	No <sup>1</sup>	No <sup>2</sup>	Yes	Yes	Yes	Yes	Medium <sup>3</sup>
Comments: <sup>1</sup> Only one person involved in selection of articles, <sup>2</sup> Criteria for assessment of internal validity not stated. <sup>3</sup> It is unlikely that the study conclusions are affected by weakness in the study design.										

### 2.2.2 Characteristics of systematic review from NICE

Reference	National Institute for Health and Clinical excellence (NICE) Interventional procedure programme (IPG). Interventional procedure overview of transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis. <a href="http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11914/39663/39663.pdf">http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11914/39663/39663.pdf</a>									
Project details	Reviewed by	Vigdis Lauvrak and Helene Arentz-Hansen NOKC								
	Date of review	October.2012								
	Project name	Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) Kateterbasert implantasjon av aortaklaffer								
	Project ID	914 Mednytt								
Study type	Type of publication	Interventional procedure (IP) overview, update of IP overview from 2008.  Evidence documentation for: NICE interventional procedure guidance on transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis. <a href="http://guidance.nice.org.uk/ipg421">guidance.nice.org.uk/ipg421</a> IPG 421 March 2012. <a href="http://www.publications.nice.org.uk/transcatheter-aortic-valve-implantation-for-aortic-stenosis-ipg421.2012">www.publications.nice.org.uk/transcatheter-aortic-valve-implantation-for-aortic-stenosis-ipg421.2012</a>								
	Country (area)Year	England 2012								
	Last updated search	April 2011								
Research question	Overall question of included review: What is the current evidence on safety and clinical effectiveness of TAVI?									

Study design	What study design(s) are included by the review: Systematic reviews, Clinical studies with 50 or more patients. Conference abstracts were excluded, unless they reported specific adverse events that were not available in the published literature. Non-English-language articles were excluded unless they were thought to add substantively to the English-language evidence base.									
Population	Patients with aortic stenosis.									
Intervention	Transcatheter aortic valve implantation.									
Comparison	-									
Outcomes/ Endpoints	Any information relevant to the safety and/or efficacy. 2 RCTs (358 and 669 patients respectively (PARTNER cohort B and A first publications), 1 systematic review from 2010 (86 included titles case studies and patient series), 1 non-randomised comparative study, and 6 case series. The overview is based on approximately 5961 patients (there is likely to be some duplication of patients across studies so the total number of patient is likely to be lower).									
Sources of information	Databases: Cochrane Database of Systematic Reviews – CDSR, Database of Abstracts of Reviews of Effects – DARE, HTA database, Cochrane Central Database of Controlled Trials – CENTRAL, MEDLINE, MEDLINE In-Process, EMBASE, CINAHL Other sources of information: Websites: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Food and Drug Administration (FDA) - MAUDE database, French Health Authority (FHA), Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures – Surgical (ASERNIP – S), Australia and New Zealand Horizon Scanning Network (ANZHSN) Conference search, General internet search									
Main Conclusion	“There have been substantial changes to the evidence base (since 2008), including 2 RCTs [the PARTNER trial cohort A and B]. ....First, balloon aortic valvuloplasty is no longer an appropriate comparator. Secondly, in the UK, TAVI is usually performed in patients who are very ill and are therefore inappropriate for conventional surgery, so TAVI is usually palliative in intent. The most appropriate comparator is probably 'no intervention' but there is no literature comparing TAVI with this comparator. Long-term data are still lacking. The maximum follow-up was median 3.7 years.									
Quality assessment (Based on check list for systematic reviews).										
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Quality
Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	No <sup>1</sup>	No <sup>1</sup>	Yes	Yes	Yes	Medium <sup>2</sup>
Comments: <sup>1</sup> No Criteria stated, only descriptive. <sup>2</sup> It is unlikely that the study conclusions are affected by weakness in the study design.										

### 2.2.3 Characteristics of systematic review using VARC outcome definitions

Article	Full reference	Genereux, P., S. Head, Mieghem N. Van, S. Kodali, A. Kirtane, K. Xu, J. Moses, C. Smith, P. Serruys, A. Kappetein, and M. Leon. 2012. Clinical outcomes after transcatheter aortic valve replacement using valve academic research consortium definitions: A weighted meta-analysis of 3,519 patients from 16 studies. Journal of the American College of Cardiology Vol. 59, No. 25, 2012.
	DOI	10.1016/j.jacc.2012.02.022
Project details	Reviewed by	Vigdis Lauvrak and Helene Arentz-Hansen NOKC
	Date of review	October.2012
	Project name	Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) Kateterbasert implantasjon av aortaklaffer
	Project ID	914 Mednytt
Study type	Type of publication	Systematic review
	Country (area)	France

	Year		2012							
	Last updated search		Search restricted to January 2011 to October 2011							
Research question	Overall question of included review: What are the rates of major outcomes after transcatheter aortic valve replacement (TAVR) using Valve Academic Research Consortium (VARC) definitions and to evaluate their current use in the literature.									
Study design	What study design(s) are included by the review: Patientseries using the VARC outcome definitions									
Population	Patients with aortic stenosis									
Intervention	Transcatheter aortic valve implantation.									
Comparison	-									
Outcomes/ Endpoints	Main outcomes of the VARC									
Sources of information	Databases: PubMed, Cochrane, and EMBASE (16 unique studies with 3,519 patients studies									
	Other sources of information: -									
Main Conclusion	<p>VARC definitions have already been used by the TAVR clinical research community, establishing a new standard for reporting clinical outcomes.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Future revisions of the VARC definitions are needed based on evolving TAVR clinical experiences (see comments).</li> </ul>									
Quality assessment (Based on check list for systematic reviews).										
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Quality
Yes	Yes	No	Unclear <sup>1</sup>	Yes	No <sup>1</sup>	Unclear	Yes	Yes	Yes	Medium <sup>2</sup>
<p>Comments: This review was included as it provides information on patient series using standardised set of outcome definitions. A revision of the VARC definitions have been published in 2012 (ref).</p> <p><sup>1</sup>Population not defined, <sup>1</sup>Only patientseries included, no restrictions regarding quality, <sup>2</sup>It is unlikely that the study conclusions are affected by weakness in the study design.</p>										

## 2.3 Additional studies included

### 2.3.1 French national registry data:

Reference(s)	Gilard M, Eltchaninoff H, Lung B, Donzeau-Gouge P, Chevreur K, Fajadet J, et al. Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. N Engl J Med 2012;366(18):1705-15.			
Project details	Reviewed by	Vigdis Lauvrak and Helene Arentz-Hansen NOKC		
	Date of review	October.2012		
	Project name	Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) Kateterbasert implantasjon av aortaklaffer		
	Project ID	914 Mednytt		
Study type	Study name and number	FRANCE 2		
	Sponsor	French health authorities, supported by Edwards Lifesciences and Medtronic.		
	Study objective	Additional evidence generation on transcatheter aortic valve implantation as treatment for severe aortic stenosis patients not eligible for Surgical aortic valve replacement (SAVR).		
	Study method	Registry study. All patients receiving TAVI between January 2010 and October 2011 at 34 Centers in France.		
	Place of study	France		
Population/ Description of patients and target condition	Disease/condition:	Inclusion criteria: Adult patients with symptomatic severe aortic stenosis who were not candidates for surgical aortic-valve replacement because of coexisting illnesses. Severe aortic stenosis was defined as an aortic-valve area of less than 0.8 cm <sup>2</sup> , a mean aortic-valve gradient of 40 mm Hg or more, or a peak aortic jet velocity of 4.0 m per second or more. Exclusion criteria: All patients receiving TAVI in France and Monaco since 2010 were prospectively included in the registry, without the use of exclusion criteria.		
	Patient characteristics:	All	Edwards Sapiens	Medtronic CoreValve
	N	3195	2107	1043
	Age	82.7±7.2	82.9±7.2	82.3±7.2
	Sex (male)	1630 (51.0 %)	981 (46.6 %)	626 (60.0 %)
	STS Score	14.4±11.9	15.6±12.4	14.2±11.2
	EuroSCORE	21.9±14.3	22.2±14.3	21.3±14.3
Intervention/Comparator	Intervention	Most (74.7%) procedures performed in a catheterization laboratory, the remainder (15.3%) performed in a hybrid room or an operating room (10.0%). The implantation approach was transfemoral in 74.6% of patients, transapical in 17.8%, subclavian in 5.8%, and transaortic or transcarotid in 1.8%. Patients with coronary or peripheral arterial disease and those with an increased logistic EuroSCORE were more likely to undergo a transapical procedure. Procedures performed with the use of local anesthesia for 40.8% of femoral approaches, with surgical puncture site closure in 24.0%. The mean duration of time in the intensive care unit was 4.9±4.8 days, and the mean hospital stay was 11.1±8.0 days. The procedural success rate (completion, with lowered mean gradient) was 96.9%, without significant differences among the approaches (P = 0.35)		
	Operator learning	No details provided		
	Co-intervention (s)			
	Drop-offs and withdrawals (number, reason)	Median follow-up was 114 days (interquartile range, 31 to 242). Follow up was complete for 3188 patients (99.8%). Patients at each point of follow up based on patients with reported mortality rate: 30 days 100 %, 6 months 43 %, 1 year 22,7 %.		
Outcome/ Endpoints	Predefined	Major endpoint: Survival/mortality (Kaplan-Meier survival analysis) Secondary endpoints: Procedural success rate, implantations of two valves, conversion to open surgery, periprosthetic regurgitation, Complications: Stroke (major and minor), Myocardial infarction, Bleeding (life threatening, major, minor), vascular complications (major, minor), new pacemaker, valve migration		
Comments: The quality of the study has not been assessed based on check lists, however this is a prospective registry study with predefined outcomes, quality control on medical reports with regard to complications reporting, and completeness of inclusion and follow up.				

### 2.3.2 Updated information from the German national registry (Zahn 2011):

Reference(s)	Zahn R, Gerckens U, Grube E, Linke A, Sievert H, Eggebrecht H, et al. Transcatheter aortic valve implantation: first results from a multi-centre real-world registry. Eur Heart J 2011;32(2):198-204.	
Project details	Reviewed by	Vigdis Lauvrak and Helene Arentz-Hansen NOKC
	Date of review	October.2012
	Project name	Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) Kateterbasert implantasjon av aortaklaffer
	Project ID	914 Mednytt
Study type	Study name and number	The German Transcatheter Aortic Valve Interventions—Registry (GARY)
	Study objective	Monitor the current use and outcome of transcatheter aortic valve interventions, including TAVI as well as balloon valvuloplasty alone, in daily clinical practice and to evaluate safety, effectiveness and health-economical data.
	Study method	Multicentre prospective registry study.
	Sponsor	Independent from industry, driven by the scientific interest of the participating hospitals and currently financed by the Institut für Herzinfarktforschung (IHF), Ludwigshafen.
	Place of study	Germany, 22 participating centers
Population/ Description of patients and target condition	Disease/condition:	Inclusion criteria: All consecutive patients with severe symptomatic aortic stenoses treated with either balloon valvuloplasty alone or treated with TAVI. Proposed inclusion criteria for treatment were the following: severe symptomatic aortic valve stenosis with a valve area $\leq 1$ cm <sup>2</sup> , with or without aortic valve regurgitation and (i) age $\geq 80$ years and a logistic EuroScore $\geq 20\%$ or (ii) logistic EuroScore $\geq 20\%$ and at least one of the following criteria: cirrhosis of liver, pulmonary insufficiency (FEV1 $\leq 1$ L), or porcelain aorta. In addition: Technical feasibility and informed consent.  Indication for intervention observed: Surgical high-risk (EuroScore $\geq 20\%$ ) 39.6% (265/669) Frailty 17.3% (120/693); Patients decision 13.0% (90/691); Limiting concomitant malignancy 3.2% (22/691); Contraindications for surgery 10.0% (68/682)
	Patient characteristics:	
	N	697
	Age	Age (years) 81.4+6.3
	Sex (male)	gender 44.2% (308/697)
	STS Score	-
	EuroSCORE	Logistic EuroScore 20.5+13.2%
Intervention/Comparator	Intervention	Medtronic CoreValve self expanding Revalving system 84.4% (588/697) two different prosthesis sizes delivered by the 18 French delivery system. Edwards Sapien 15.6% (109/697).The balloon-expandable Edwards Sapien bovine valve (Edwards LifesciencesLLC) or more recently, the cobalt-chromium bovine valve (Sapien XT) were used. Two prosthesis sizes. Initial transarterial and transapical procedures were performed with the retroflex delivery catheter; afterwards the Novaflex transarterial catheter incorporating a flexible nose cone and the Ascendra transapical catheter were used. Details on procedure not specified
	Operator learning	Not reported
	Co-intervention (s)	Pre-treatment with aspirin (100 mg/d, indefinitely) and clopidogrel (600 mg loading dose followed by 75 mg/d for 6–12 months). Heparin according to the patient's weight to achieve an activated clotting time $\geq 250$ s.
	Drop-offs and withdrawals (number, reason)	Reasons for incompleteness of data not reported. Completeness relative to total number of TAVI procedures not reported.
Outcome/ Endpoints	Predefined	Complications, mortality, and quality of life up to 5 years after the initial procedure
Comments: The GARY registry has recently been described in a publication (Beckmann 2012) which provides further details on inclusion criteria and outcomes.		

## Appendix 3 GRADE profiles and tables of extracted results

Author(s): VL and HAH

Date: 2012-09-12

Question: TAVI versus non-surgical (conservative) treatment for aortic stenosis

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness <sup>3</sup>	Imprecision	Other considerations <sup>3</sup>	TAVI	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Mortality 30 days any cause</b>												
2*	randomised trials	serious <sup>1</sup>	-	-	serious <sup>2</sup>	-	13/220 (5.9%)	6/229 (2.6%)	RR 2.27 (0.88 to 5.82)	33 more per 1000 (from 3 fewer to 126 more)	⊕⊕OO LOW	
<b>Mortality 1 year any cause</b>												
2*	randomised trials	serious <sup>1</sup>	-	-	serious <sup>2</sup>	-	68/220 (30.9%)	99/229 (43.2%)	RR 0.71 (0.55 to 0.9)	125 fewer per 1000 (from 43 fewer to 195 fewer)	⊕⊕OO LOW	
<b>Mortality 2 year any cause</b>												
1	randomised trials	very serious <sup>4</sup>	-	-	-	-	77/179 (43%)	117/179 (65.4%)	RR 0.66 (0.54 to 0.8)	222 fewer per 1000 (from 131 fewer to 301 fewer)	⊕OOO VERY LOW	
<b>Functionality NYHA class I or II baseline</b>												
1	randomised trials	very serious <sup>4</sup>	-	-	-	-	14/179 (7.8%)	11/179 (6.1%)	RR 1.27 (0.59 to 2.73)	17 more per 1000 (from 25 fewer to 106 more)	⊕⊕OO LOW	
<b>Functionality: NYHA class I or II 1 year</b>												
1	randomised trials	very serious <sup>4</sup>	-	-	-	-	89/179 (49.7%)	32/179 (17.9%)	RR 2.78 (1.97 to 3.93)	318 more per 1000 (from 173 more to 524 more)	⊕⊕OO LOW	
<b>Functionality: NYHA class I or II 2 year</b>												
1	randomised trials	very serious <sup>4</sup>	-	-	-	-	79/179	17/179	RR 4.65 (2.87 to ...)	347 more per 1000 (from 178 more to ...)	⊕⊕OO	

		ous <sup>4</sup>						(44.1%)	(9.5%)	7.52)	619 more)	LOW	
<b>Quality of life: KCCQ 1 year<sup>6</sup></b>													
1	randomised trials	very serious <sup>4</sup>	-	-	-	-		110	70	-	MD 22.4 higher (14.95 to 29.85 higher)	⊕⊕OO LOW	
<b>Quality of life: SF12 physical 1 year<sup>6</sup></b>													
1	randomised trials	very serious <sup>4</sup>	-	-	-	-		110	70	-	MD 5.2 higher (2.32 to 8.08 higher)		
<b>Quality of life SF12 mental 1 year<sup>6</sup></b>													
1	randomised trials	very serious <sup>4</sup>	-	-	-	-		110	70	-	MD 6.7 higher (3.38 to 10.02 higher)	⊕⊕OO LOW	
<b>Major vascular complications 30 days</b>													
1	randomised trials	very serious <sup>4</sup>	-	-	-	-		29/179 (16.2%)	2/179 (1.1%)	RR 14.5 (3.51 to 59.86)	151 more per 1000 (from 28 more to 658 more)	⊕⊕OO LOW	
<b>Major vascular complications 1 year</b>													
1	randomised trials	very serious <sup>4</sup>	-	-	-	-		30/179 (16.8%)	4/179 (2.2%)	RR 7.5 (2.7 to 20.85)	145 more per 1000 (from 38 more to 444 more)	⊕⊕OO LOW	
<b>Major vascular complications 2 year</b>													
0	no evidence available												
<b>Neurological events: Stroke or TIA 30 days</b>													
1	randomised trials	very serious <sup>4</sup>	-	-	-	-		12/179 (6.7%)	3/179 (1.7%)	RR 4 (1.15 to 13.93)	50 more per 1000 (from 3 more to 217 more)	⊕⊕OO LOW	
<b>Neurological events: Stroke or TIA 1 year</b>													
1	randomised trials	very serious <sup>4</sup>	-	-	-	-		19/179 (10.6%)	8/179 (4.5%)	RR 2.38 (1.07 to 5.28)	62 more per 1000 (from 3 more to 191 more)	⊕⊕OO LOW	
<b>Neurological events: Stroke or TIA 2 year</b>													
1	randomised trials	very serious <sup>4</sup>	-	-	-	-		22/179 (12.3%)	8/179 (4.5%)	RR 2.75 (1.26 to 6.01)	78 more per 1000 (from 12 more to 224 more)	⊕⊕OO LOW	
<b>Neurological events: Major stroke 30 days</b>													
2*	randomised trials	serious <sup>1</sup>	-	-	-	serious <sup>2</sup>		10/220 (4.5%)	2/229 (0.87%)	RR 4.34 (1.1 to 17.08)	29 more per 1000 (from 1 more to 140 more)	⊕⊕OO LOW	

Neurological events: Major stroke 1 year												
2*	randomised trials	serious <sup>1</sup>	-	-	-	serious <sup>2</sup>	-	27/220 (12.3%)	17/229 (7.4%)	RR 1.77 (1 to 3.09)	57 more per 1000 (from 0 more to 155 more)	⊕⊕OO LOW
Neurological events: Major stroke 2 year												
0	no evidence available	very serious <sup>4</sup>	-	-	-	-	-	-	-	not pooled	not pooled	
Repeat hospitalisation 30 days												
1	randomised trials	very serious <sup>4</sup>	-	-	-	-	-	10/179 (5.6%)	18/179 (10.1%)	RR 0.56 (0.26 to 1.17)	44 fewer per 1000 (from 74 fewer to 17 more)	⊕⊕OO LOW
Repeat hospitalisation 1 year												
1	randomised trials	very serious <sup>4</sup>	-	-	-	-	-	40/179 (22.3%)	79/179 (44.1%)	RR 0.51 (0.37 to 0.7)	216 fewer per 1000 (from 132 fewer to 278 fewer)	⊕⊕OO LOW
Repeat hospitalisation 2 years												
1	randomised trials	very serious <sup>4</sup>	-	-	-	-	-	53/179 (29.6%)	95/179 (53.1%)	OR 0.37 (0.24 to 0.57)	236 fewer per 1000 (from 139 fewer to 317 fewer)	⊕⊕OO LOW
New pacemaker 30 days												
1	randomised trials	very serious <sup>4</sup>	-	-	-	<sup>5</sup>	-	6/179 (3.4%)	9/179 (5%)	RR 0.67 (0.24 to 1.83)	17 fewer per 1000 (from 38 fewer to 42 more)	⊕⊕OO LOW
New pacemaker 1 year												
1	randomised trials	very serious <sup>4</sup>	-	-	-	-5	-	8/179 (4.5%)	14/179 (7.8%)	RR 0.57 (0.25 to 1.33)	34 fewer per 1000 (from 59 fewer to 26 more)	⊕⊕OO LOW
New pacemaker 2 year												
1	randomised trials	very serious <sup>4</sup>	-	-	-	-5	-	10/179 (5.6%)	14/179 (7.8%)	RR 0.71 (0.33 to 1.57)	23 fewer per 1000 (from 52 fewer to 45 more)	⊕⊕OO LOW
Renal failure 30 days												
1	randomised trials	very serious <sup>4</sup>	-	-	-	-	-	2/179 (1.1%)	3/179 (1.7%)	RR 0.67 (0.11 to 3.94)	6 fewer per 1000 (from 15 fewer to 49 more)	⊕⊕OO LOW
Renal failure 1 year												
1	randomised trials	very serious <sup>4</sup>	-	-	-	-	-	3/179 (1.7%)	6/179 (3.4%)	RR 0.5 (0.13 to 1.97)	17 fewer per 1000 (from 29 fewer to 33 more)	⊕⊕OO LOW
Renal failure 2 year												

1	randomised trials	very serious <sup>4</sup>	-	-	-	-	5/179 (2.8%)	9/179 (5%)	RR 0.56 (0.19 to 1.63)	22 fewer per 1000 (from 41 fewer to 32 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	
<b>Major bleeding 30 days</b>												
1	randomised trials	very serious <sup>4</sup>	-	-	-	-	30/179 (16.8%)	7/179 (3.9%)	RR 4.29 (1.93 to 9.5)	129 more per 1000 (from 36 more to 332 more)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	
<b>Major bleeding 1 year</b>												
1	randomised trials	very serious <sup>4</sup>	-	-	-	-	40/179 (22.3%)	20/179 (11.2%)	RR 2 (1.22 to 3.28)	112 more per 1000 (from 25 more to 255 more)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	
<b>Major bleeding 2 year</b>												
1	randomised trials	very serious <sup>4</sup>	-	-	-	-	48/179 (26.8%)	25/179 (14%)	RR 1.92 (1.24 to 2.97)	128 more per 1000 (from 34 more to 275 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	
<b>Cardiac reintervention 1 year: aortic valve replacement</b>												
1	randomised trials	very serious <sup>4</sup>	-	-	-	-	2/179 (1.1%)	17/179 (9.5%)	RR 0.12 (0.03 to 0.5)	84 fewer per 1000 (from 47 fewer to 92 fewer)	⊕⊕⊕⊕ LOW	
<b>Cardiac reintervention 1 year: BAV</b>												
1	randomised trials	very serious <sup>4</sup>	-	-	-	-	7/179 (3.9%)	66/179 (36.9%)	RR 0.02 (0 to 0.11)	361 fewer per 1000 (from 328 fewer to 369 fewer)	⊕⊕⊕⊕ LOW	

\*Pooled dataset (fixed effects model) of published data and additional unpublished data from the PARTNER trial

<sup>1</sup> Risk of bias due to lack of blinding at all levels. Risk of bias due to differences in baseline characteristics.

<sup>2</sup> Few events (one study, below optimal size for evaluating this outcome).

<sup>3</sup> There are uncertainties related to differences in standard treatment in USA compared to Norway

<sup>4</sup> Risk of publication bias. Risk of bias due to lack of blinding at all levels. Risk of bias due to differences in baseline characteristics. Only one study below optimal study size to evaluate the outcome.

<sup>5</sup> Low number in TAVI group compared to European registry data, may reflect differences in treatment affecting this outcome (no further downgrading)

<sup>6</sup> Quality of life data are based on analysis of means in survivors able to respond, all other data based on intention to treat analysis.

Author(s): VL and HAH

Date: 2012-09-12

Question: TAVI versus open surgery for aortic stenosis

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness <sup>4</sup>	Imprecision	Other considerations <sup>4</sup>	TAVI	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Mortality 30 days any cause</b>												
2*	randomised trials	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	-	serious <sup>2</sup>	-	14/382 (3.7%)	22/387 (5.7%)	RR 1.05 (0.14 to 7.91)	3 more per 1000 (from 49 fewer to 393 more)	⊕⊕○○ LOW	
<b>Mortality one year any cause</b>												
1	randomised trials	serious <sup>1,3</sup>	-	-	-	-	84/348 (24.1%)	89/351 (25.4%)	RR 0.95 (0.73 to 1.23)	13 fewer per 1000 (from 68 fewer to 58 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	
<b>Mortality 2 years any cause</b>												
1	randomised trials	serious <sup>1,3</sup>	-	-	-	-	116/348 (33.3%)	114/351 (32.5%)	RR 1.03 (0.83 to 1.27)	10 more per 1000 (from 55 fewer to 88 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	
<b>Functionality: NYHA class I or II 1 year</b>												
1	Insufficient data available	serious <sup>1,3</sup>	-	-	-	-	-	-	No significant difference	-	-	
<b>Functionality: NYHA class I or II 2 year</b>												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	-	-	-	-	195/348 (56%)	202/351 (57.5%)	RR 0.97 (0.86 to 1.11)	17 fewer per 1000 (from 81 fewer to 63 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	
<b>Major vascular complications 30 days</b>												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	-	-	serious <sup>2</sup>	-	38/348 (10.9%)	11/351 (3.1%)	RR 3.48 (1.81 to 6.7)	78 more per 1000 (from 25 more to 179 more)	⊕⊕○○ LOW	
<b>Major vascular complications one year</b>												

1	no methodology chosen	serious <sup>1</sup>	-	-	serious <sup>2</sup>	-	39/348 (11.2%)	12/351 (3.4%)	RR 3.28 (1.75 to 6.15)	78 more per 1000 (from 26 more to 176 more)	⊕⊕○○ LOW	
<b>Major vascular complications 2 year</b>												
1	no methodology chosen	serious <sup>1</sup>	-	-	serious <sup>2</sup>	-	40/348 (11.5%)	13/351 (3.7%)	RR 3.1 (1.69 to 5.7)	78 more per 1000 (from 26 more to 174 more)	⊕⊕○○ LOW	
<b>Neurological events: Stroke and TIA 30 days</b>												
2*	no methodology chosen	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	-	serious <sup>2</sup>	-	22/382 (5.8%)	9/387 (2.3%)	RR 2.48 (1.16 to 5.31)	34 more per 1000 (from 4 more to 100 more)	⊕⊕○○ LOW	
<b>Neurological events: Stroke and TIA 1 year</b>												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	-	-	serious <sup>2</sup>	-	27/348 (7.8%)	13/351 (3.7%)	RR 2.09 (1.1 to 3.99)	40 more per 1000 (from 4 more to 111 more)	⊕⊕○○ LOW	
<b>Neurological events: Stroke and TIA 2 year</b>												
1	no methodology chosen	serious <sup>1</sup>	-	-	serious <sup>2</sup>	-	34/348 (9.8%)	18/351 (5.1%)	RR 1.91 (1.1 to 3.31)	47 more per 1000 (from 5 more to 118 more)	⊕⊕○○ LOW	
<b>Neurological events Major stroke 30 days</b>												
2*	no methodology chosen	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	-	serious <sup>2</sup>	-	15/382 (3.9%)	8/387 (2.1%)	OR 1.94 (0.81 to 4.63)	19 more per 1000 (from 4 fewer to 68 more)	⊕⊕○○ LOW	
<b>Neurological events: Major stroke 1 year one year</b>												
1	no methodology chosen	serious <sup>1</sup>	-	-	serious <sup>2</sup>	-	17/348 (4.9%)	8/351 (2.3%)	RR 2.14 (0.94 to 4.9)	26 more per 1000 (from 1 fewer to 89 more)	⊕⊕○○ LOW	
<b>Neurological events: Major stroke 2 years</b>												
1	no methodology chosen	serious <sup>1</sup>	-	-	serious <sup>2</sup>	-	24/348 (6.9%)	14/351 (4%)	RR 1.73 (0.91 to 3.29)	29 more per 1000 (from 4 fewer to 91 more)	⊕⊕○○ LOW	
<b>Repeat hospitalisation 30 days</b>												
1	no methodology chosen	serious <sup>1,3</sup>	-	-	-	-	15/348 (4.3%)	12/351 (3.4%)	RR 1.26 (0.6 to 2.65)	9 more per 1000 (from 14 fewer to 56 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	
<b>Repeat hospitalisation 1 year</b>												
1	no methodology chosen	serious <sup>1,3</sup>	-	-	-	-	58/348 (16.7%)	45/351 (12.8%)	RR 1.3 (0.91 to 1.86)	38 more per 1000 (from 12 fewer to 110 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	
<b>Repeat hospitalisation 2 year</b>												
1	no methodology chosen	serious <sup>1,3</sup>	-	-	-	-	74/348	60/351	RR 1.24 (0.92 to	41 more per 1000 (from 14	⊕⊕⊕○	

	chosen						(21.3%)	(17.1%)	1.69)	fewer to 118 more)	MODERATE	
<b>New pacemaker 30 days</b>												
1	no methodology chosen	serious <sup>1,3</sup>	-	serious indirectness <sup>5</sup>	-	-	13/348 (3.7%)	12/351 (3.4%)	RR 1.09 (0.51 to 2.36)	3 more per 1000 (from 17 fewer to 46 more)	⊕⊕○○ LOW	
<b>New pacemaker 1 year</b>												
1	no methodology chosen	serious <sup>1,3</sup>	-	serious indirectness <sup>5</sup>	-	-	19/348 (5.5%)	12/351 (3.4%)	RR 1.6 (0.79 to 3.24)	21 more per 1000 (from 7 fewer to 77 more)	⊕⊕○○ LOW	
<b>New pacemaker 2 year</b>												
1	no methodology chosen	serious <sup>1,3</sup>	-	serious indirectness <sup>5</sup>	-	-	23/348 (6.6%)	19/351 (5.4%)	RR 1.22 (0.68 to 2.2)	12 more per 1000 (from 17 fewer to 65 more)	⊕⊕○○ LOW	
<b>Renal failure 30 days</b>												
2	no methodology chosen	serious <sup>1</sup>	-	-	-	-	11/382 (2.9%)	10/387 (2.6%)	RR 1.09 (0.47 to 2.51)	2 more per 1000 (from 14 fewer to 39 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	
<b>Renal failure 1 year</b>												
1	no methodology chosen	serious <sup>1,3</sup>	-	-	-	-	18/348 (5.2%)	20/351 (5.7%)	RR 0.91 (0.49 to 1.69)	5 fewer per 1000 (from 29 fewer to 39 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	
<b>Renal failure 2 year</b>												
1	no methodology chosen	serious <sup>1,3</sup>	-	-	-	-	20/348 (5.7%)	19/348 (5.5%)	RR 1.05 (0.57 to 1.94)	3 more per 1000 (from 23 fewer to 51 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	
<b>Major bleeding 30 days</b>												
1	randomised trials	serious <sup>1,3</sup>	-	-	-	-	32/348 (9.2%)	67/351 (19.1%)	RR 0.48 (0.32 to 0.71)	99 fewer per 1000 (from 55 fewer to 130 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	
<b>Major bleeding 1 year</b>												
1	no methodology chosen	serious <sup>1,3</sup>	-	-	-	-	49/348 (14.1%)	85/351 (24.2%)	RR 0.58 (0.42 to 0.8)	102 fewer per 1000 (from 48 fewer to 140 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	
<b>Major bleeding 2 year</b>												
1	no methodology chosen	serious <sup>1,3</sup>	-	-	-	-	60/348 (17.2%)	95/351 (27.1%)	RR 0.64 (0.48 to 0.85)	97 fewer per 1000 (from 41 fewer to 141 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	

\*Pooled data PARTNER trial Cohort A and STACCATO trial random effects model

<sup>1</sup> Risk of bias due to lack of blinding at all levels and significant difference in dropout (10 % not receiving open surgery).

<sup>2</sup> Few events, below optimal study size for assessing this outcome

<sup>3</sup> Only one study

<sup>4</sup> No further downgrading due to indirectness or other concerns. However, there are uncertainties related to potential differences in open surgery in USA compared to Norway

<sup>5</sup> Very low number in TAVI group compared to European registry data, may reflect differences in treatment

## Appendix 4 Adverse events

Study	(N of part/ n of studies)	Age. mean	EUROscore /STSscore	Success rate % (95 % CI)	30 days mortality % (95 % CI)	1 year mortality % (95 % CI) [2 year]	30 days stroke % (95 % CI)	Stroke % (95 % CI)	SVC % (95 % CI)	SB % (95 % CI)	KF % (95 % CI)	PM % (95 % CI)
PART-NER A (Smith 2011. Kodali 2012)	(348/1) <sup>3</sup>	83.6 ±6.8	29.3± 16.5/ 11.8 ± 3.3	92.6 (89-95)	3.4 (1.8-5.6)	24.1 (20-29) [33.3]	5.5* (3.3-8.4)	7.8* <sup>1</sup> (5.2-11.1)	11.2 <sup>1</sup> (8.1-15)	14.1 <sup>1</sup> (10.6-18.2)	5.2 <sup>1</sup> (3.1-8.1)	5.5 <sup>1</sup> (3.3-8.4)
	ES-TF (204/1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	ES-TA (104/1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PART-NER B (Leon 2010. Makkar 2012)	ES-TF (179/1) <sup>3</sup>	83.1 ±8.6	26.4±17.2/ 11.2 ±5.8	95.5 (91.4-98)	5 (2.3-9.3)	30.7 (24-38) [43]	6.7* (3.5-11.4)	10.6* <sup>1</sup> (6.5-16)	16.8 <sup>1</sup> (11.6-23.05)	22.3 <sup>1</sup> (16.5-29)	1.7 <sup>1</sup> (0.35-4.8)	4.5 <sup>1</sup> (2 -8.6)
Nasjonalt register. England (NICE 2012)	(877/1) <sup>3</sup>	81.9 ±7.1	18.5 (11.7-27.9)/-	97.2 (96-98)	7.1 (5.5-9.1)	21.4(18.7-24.3) [26.3]	4.1(2.8-5.6)	-	6.3 (4.8-8.2)	-	-	16.3 (13.9-18.9)
	TF (599)	81.7		97.3	5.5	18.5 [22.5]	4.0	-	8.4	-	-	-
	TA og SC (271)	82.3	17.1	97.1	10.7	27.7 [36.7]	4.1	-	1.9	-	-	-
	CV TF(452)	81.3	21.4	98.2	5.8	21.9 [23.9]	4.0	-	6.2	-	-	24.4
	ES (410)	82.6	18.1	98.1	8.5	20.6 [28.3]	4.2	-	6.3	-	-	7.4
FRANCE 2 (Gilard 2012)	(3195/1) <sup>3</sup>	83±7.2	21.9 ±14.7/ 14.4 ±11.9	6.9 (96.2-97.5)	9.5 (8.5-10.5)	23.4 (21.9-24.9)	2.3 (1.8-2.9)	-	4.7 (4.12-5.7)	4.7 (3.9-5.5)	-	15.6 (14.8-17.4)
	ES (2044)	82.9	22.2/15.6	97.0	9.6	24	1.9	-	2.7	2.0	-	11.5
	CV (1018)	82.3	21.3/14.2	97.6	9.4	2.7	2.6	-	4.5	1.5	-	24.2
	TF (2361)	83	21.2 /14.5	97.1	8.5	21.7	2.2	-	5.5	1.5	-	15.2

	TA (567)	81.5	24.8 /15.1	95.9	13.9	32.3	2.1	-	1.9	3.4	-	13.6
	SC (184)	82.2	20.3/16.6	96.7	10.1	25.1	2.7	-	4.3	3.3	-	25.5
GARY (Zahn 2011)	(697/1) <sup>3</sup>	81.4±6.3	20.5± 13.2	98.4 (97.2- 99.2)	12.4 (10.5- 15.7)	-	2.8 (1.7-4.4)	-	-	-	-	39.3 (35-43)
	CV (588)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	42.5
	ES (109)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	22
	TF (644)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	TA (26)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	SC (22)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Other (5)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
(Gottardi 2011)	(1684/9) <sup>2</sup>	80.5-83	-	-	5.4 to 16	15.2 to 37	-	-	-	-	-	-
Not pro- ducer based	ES-TA(453(4) ) ES-TF(354 (4))	81 to 82 77 to 83	23 to 28/ 19 to 25*/10 to15*	96 to 100 91 to 100	11.3 to 16 6 to 10	22 to 37 16 to 25	0 to 4.8 0.6 to 6	-	2.3 to 13*** -	*** -	- 1.8 to 2	4 to 6 4 to 20
	CV-TF(850 (4))	81.5 to 83	20 to 23/-	88 to 97	5.4 to 12	15 to 16	3 to 10	-	1.8 ***	***	-	16 to 33
Producer based	ES (2500 (5)) <sup>2</sup> CV (646) (1)) <sup>2</sup>	80.5 to 82 81	26 to 34/ 23/-	93 to 97 97.2	6.3 to 19 8	23 to 50 -	- 0.6	1.5 to - 2.6 -	2.4 to 16 -	** -	- -	1.8 to 7.3 -
(Gene- reux 2012) VARC definition <sup>3</sup>	(3519/16)	81.5	22.8 (20.3-25.3)/ 8.7 (7.0-10.3)	92.1 (88.7- 95.5)	7.8 (5.5 – 11.1)	22.1 (17.9-26.9)	5.7* (3.7-8.9)	-	11.9 (8.6-16.4)	22.3 (17.8-28.3)	7.5 (5.1- 11.4)	13.9 (10.6- 18.9)
Total	13519 (36)	77 to 83.6	18.5 to 29.3/ 8.7 to 15	88 to 100	3.4 to 19	15.2 to 50	0 to 10	1.5 to 10.6	1.8 to 16.8	1.5 to 22.3	1.7 to 5.2	1.8 to 42.5

*N*= total number of participants, *n*=total number of studie, *SVC*= serious vascular complications, *SB* = serious bleeding, *KF* = kidney failure, *PM* = pacemaker. Results from the PARTNER trial are based on intention to treat analysis (ITT), other results are as reported in the studies. The numbers may be based on vaiable analysis including Kaplan-Meier for numbers from the FRANCE 2 study. If possible 95% binary confidence interval was calculated. ES = EdwardsSapiens, CV = Core Valve, TF = trans femoral, TA = trans apikal, SC = subklavial, <sup>1</sup>One year data, \*Stroke and ischemic incidences \*\* Major strokes, \*\*\* SCV and/or SB, <sup>2</sup>No pooled data across studies, <sup>3</sup>Pooled data across studies with 95 % CI.

## Appendix 5 Current use in Norway

Spørsmål	Helse Vest 2012	Helse Nord 2012	Helse Midt 2012	Helse Sør-Øst 2012
Har man i Helseregionen tatt i bruk kateterbasert innsetting av aortaklaffer og eventuelt hvilke sykehus i regionen har tatt i bruk metoden?	Ja, Haukeland Universitetssykehus, Bergen, fra 2010	Ja, Universitetssykehuset Nord Norge, Tromsø fra høsten 2008.	Ja, St. Olavs hospital fra november 2009.	<i>Ja, Rikshospitalet OUS siden 2009</i>
Hvordan organiseres behandlingstilbudet?	Etablert behandling med pasientregister	Etablert behandling med pasientregister.	Vi betrakter nå metoden som etablert behandling for den aktuelle kategori av pasienter, se neste punkt. Samtlige pasienter som er behandlet følges opp <i>gjennom et register</i> .	TAVI er nå å betrakte som rutinebehandling til kirurgiske høyrisikopasienter. Pasientene selekteres fortsatt ut fra avslag til ordinær kirurgisk AVR og behandles så på egne TAVI-møter.
Hvilken pasientgruppe har fått tilbud om behandling, og anslagsvis hvor mange er behandlet?	Pasienter som er avslått for kirurgi, eller har spesielt høy kirurgisk risiko. Det ble behandlet 25 pasienter i 2010, og ca 12 hittil i år, det er planlagt 40 for inneværende år totalt. 2011: 35 pasienter 2012: totalt 50 pasienter iflg fremskrevet prognose for antall pr 5/9-12	Pasienter som er avslått for kirurgi, eller har spesielt høy kirurgisk risiko. Det ble behandlet 25 pasienter i 2010. Samlet til august 2012 er det behandlet 117 pasienter. Det er planlagt ca 30 for inneværende år.	Pasienter med alvorlig aortastenose som er avslått for åpen hjertekirurgi pga høy operasjonsrisiko vurderes for TAVI. Hittil er 37 pasienter behandlet.	Det dreier seg om høyrisikopasienter som er avslått fra vanlig kirurgisk behandling av sin klaffelidelse. Det er hittil behandlet vel 100 pasienter og vi har budsjettert med 50 implantasjoner i 2012
Hvilken produsent av hjerteklaffer blir benyttet, og hvordan er eventuelt valg av klaffetype gjennomført (pris, kvalitet, med mer)?	Corevalve brukes. Den ble teknisk funnet mest egnet ved oppstart. I oppstartsfasen ble det besluttet å bare bruke en type klaff pga lærecurve for de forskjellige klaffene. Det ble innhentet pristilbud fra begge aktuelle leverandører av hjerteklaffer (Edwards, Medtronic), og vi hadde møter og langvarig kommunikasjon med begge firma.	Edwards Sapien brukes i hovedsak, men vi har også implantert CoreValve. Begge er tilgjengelige som behandlingsmulighet, men kun ca 10 % har vært CoreValve. I oppstartsfasen ble det besluttet å bare bruke en type klaff pga lærecurve for de forskjellige klaffene. Det er innhentet pristilbud fra begge aktuelle leverandører av hjerteklaffer (Edwards, Medtronic), og vi har hatt møter og kommunikasjon med begge firma.	Vi har utelukkende benyttet Edwards Sapien og de fleste implantasjoner har så langt vært transapikale (29 transapikale, 8 transfemorale).	Edwards transapikal og transfemoral, samt Corevalve (Medtronic) brukes side om side.
Har innføringen av metoden hatt større organisatoriske konsekvenser (f.eks samarbeid mellom ulike profesjoner, oppgi eventuelt hvilke)?	Ja, det står et stort tverrfaglig team bak både planlegging, opplæring, og utførelse (kardiologer, invasive kardiologer, ekkokardiografi-	Ja, det står et stort tverrfaglig team bak både planlegging, opplæring, og utførelse (invasive kardiologer, ekkokardiografi-spesialiserte kardiologer,	Ja. Innføring av metoden har skjedd ved et tverrfaglig team bestående av thoraxkirurg, thoraxanestesist, invasiv kardiologi, noninvasiv kardiolog, kar-	Ja. Prosjektet krever betydelig tverrfaglig samarbeid og krever koordinering mellom flere avdelinger. I tillegg er selve utredningen en logistisk ut-

	spesialiserte kardiologer, thoraxkirurger, radiolog, karkirurg, spesialister i anestesilogi (hjerte), anestesisykepleiere, spesialutdannete kardiologiske sykepleiere, operasjonssykepleiere)	kar-thoraxkirurger (hos oss har thoraxkirurgene også karkirurgisk spesialitet), radiolog, spesialister i anestesilogi (hjerte), anestesisykepleiere, spesialutdannete kardiologiske sykepleiere, operasjonssykepleiere)	radiolog og spesialsykepleiere fra invasiv kardiologi, anestesisykepleiere og operasjonssykepleiere. De første prosedyrene ble utført med bruk av proctor. Vi er nå i ferd med å redusere antall involverte personer ved hver behandling.	fordring, særlig grunnet tilgang på CT-undersøkelser.
Har innføringen av metoden ført til behov for nye investeringer (f.eks nye typer operasjonssaler, eller utstyr for å skjerme ansatte fra stråleeksponering)?	Nei, Hjerteravdelingen hadde tilgjengelig slik utstyr før oppstart. Det investeres nå i en ny hybrid operasjonstue, men ikke primært pga TAVI.	Nei, sykehuset hadde tilgjengelig slik utstyr og såkalt hybridlab/ operasjonstue med rtg. før oppstart.	Nei. Vi utfører nå prosedyrene på hybridstue i det nye Hjerteravgensenteret og alt nødvendig utstyr var på plass der uavhengig av TAVI-programmet.	Nei, vi bruker eksisterende hybridstue ved Intervensjonsenteret.
Foreligger det forskningsprotokoller?	Registeret er ikke via protokoll og informert samtykke, det er godkjent av Datatilsynet. Vi deltar ikke i multiserierstudier. Vi har pågående studier (godkjent av Etikkomiteen) på kvalitativ og kvantitativ livskvalitet ved TAVI (2 PhD prosjekt). Totalvolum er fortsatt under 100, og vi planlegger på sikt å publisere data fra registeret, men har ikke konkrete protokoller på dette, men et protokollforslag vil bli søkt midler for med søknadsfrist 15/9-12.	Registeret er ikke via protokoll. Behandlede pasienter får tilbud om deltagelse i forskningsprotokoll for ekkoradiografisk studie. Publisert 6 mndr resultat av de 25 første i TDNLF (Tidsskriftet). Gjennomgår nå data for de 100 første pasientene.	-	Pasientene som får utført TAVI inngår i forskningsprotokoller. Det er ulike protokoller som mest handler om patofysiologi, fysiologiske effekter, ekkokardiografiske funn, helseøkonomi og diverse anestesiprotokoller. Egne stipendiater arbeider med dette. Det er ingen randomisering mellom kirurgisk AVR og TAVI, til det er vi for små og må basere oss på internasjonale studier, i første omgang det som foreligger fra Partner-studiene (STS-score > 10 sammenlignet med kirurgi og STS >15/inoperable sammenlignet med medisinsk behandling).
Hvordan finansieres tilbudet? *	Vanlige TAVI takster benyttes. Det er ikke gitt rammetilskudd fra Foretaket utover dette.	Ved UNN har vi ikke eget budsjett for denne behandlingen, men vi dekker kostnadene via Hjerter-Lunge klinikkens ordinære budsjetter. Vi har ikke benyttet forskningsmidler til finansieringen.  På inntektssiden DRG 104 a evt DRG 104 b - operasjon på hjerteklaff.  Behandlingen er dermed underfinan-	Ved St. Olavs hospital har vi intet eget budsjett for denne behandlingen, men må dekke kostnadene via Klinikk for hjertemedisin og Klinikk for thoraxkirurgi sine ordinære budsjetter. Vi har ikke benyttet forskningsmidler til finansieringen.  Det er DRG-inntekter på virksomheten, men behandlingstilbudet representerer likevel underskuddsvirksomhet bla. pga. høye protesekostnader.	Dette finansieres på samme måte som kirurgisk implantasjon av aortaklaffer, dvs fortsatt underfinansiert. Det øvrige dekkes over klinikkens budsjett.

		siert da TAVI er dyrere enn konvensjonell klaffekirurgi.		
--	--	--	--	--

\*I løpet av 2012 er TAVI gitt en egen DRG sats (104c)

Svar på tilleggsspørsmål om TAVI ved private helseinstitusjoner: Prosedyren utføres ikke ved noen privat helseinstitusjon i Norge.

Fra Helse-vest om forskning: Presisering av svar fra Helse Sør-Øst om Forskning:

## Appendix 6 Ongoing research

Latest updated search WHO trial registry 26.09.2012:

((transcatheter OR percutaneous) AND (heart AND valve)) OR TAVI OR TAVR

153 records for 151 trials found. 36 on TAVI:

	Status	Main ID	Country	Public title/ Sponsor	Study type/N	Date of registration (WHO)	Estimated primary data/completion date
1.	Not recruiting	NCT01676727	Multicenter Europe, including Norway	<a href="#">ADVANCE Direct Aortic</a> / Medtronic	Obs/100	29/08/2012	- Nov 2013/Dec2014
2.	Recruiting	NCT01675596	Australia	<a href="#">The SOLACE-AU Clinical Trial</a> / EdwardsSapiens	Non-RT/200	28/08/2012	Dec 2013/Nov 2017
3.	Not recruiting	NCT01675440	USA	<a href="#">Safety and Efficacy Study of the Medtronic CoreValve® System in the Treatment of Symptomatic Severe Aortic Stenosis With Significant Comorbidities in Very High Risk Subjects Who Need Aortic Valve Replacement</a> / Medtronic	Obs/450	22/08/2012	August 2017
4.	Not recruiting	NCT01648309	Israel	<a href="#">Neuropsychological Testing in Patients Undergoing Transvascular Aortic Valve Implantation</a> / Hadassah Medical Organization	Obs/70	16/07/2012	September 2014
5.	Not Recruiting	NTR3533 EUCTR2012-000632-26-DE	Netherlands	<a href="#">Effect of Bivalirudin on Aortic Valve Intervention Outcomes</a> ./The Medicines Company	RCT/620	13/07/2012	Dec 2013
6.	Recruiting	NCT01624870	Multicenter	<a href="#">CoreValve Advance-II Study: Prospective International Post-market</a>	Obs/200	19/06/2012	Jul 2013

			Europe	<a href="#">Study/Medtronic</a>			
7.	Recruiting	NCT01645202	Germany	<a href="#">A Comparison of Transcatheter Heart Valves in High Risk Patients With Severe Aortic Stenosis: The CHOICE Trial / (Herz-Kreislauf-Zentrum Segeberger Kliniken</a>	RCT/240 CV versus ES)	06/06/2012	Mar 2014/Apr2019
8.	Recruiting	NCT01598844	Germany	<a href="#">Longterm Safety and Performance of the JenaValve / JenaValve Technology GmbH</a>	Obs//180	11/05/2012	-
9.	Recruiting	NCT01586910	Denmark, Netherlands	<a href="#">Safety and Efficacy Study of the Medtronic CoreValve® System in the Treatment of Severe, Symptomatic Aortic Stenosis in Intermediate Risk Subjects Who Need Aortic Valve Replacement (SURTAVI)./ Medtronic Cardiovascular</a>	RCT/2500 CV versus SARV	24/04/2012	-
10.	Recruiting	NCT01672268	France	<a href="#">Interest of Cardiac Computed Tomography to Optimize and Improve the Procedure of TAVI/ University Hospital, Grenoble</a>	RCT/50	18/04/2012	Nov 2012
11.	Authorised	EUCTR2011-005784-24-ES	Spain	<a href="#">Clinical trial to evaluate treatment after percutaneous aortic valve implantation</a>	RCT/120	29/03/2012	-
12.	Recruiting	NCT01559298	Canada	<a href="#">Aspirin Versus Aspirin + ClopidogRel Following Transcatheter Aortic Valve Implantation: the ARTE Trial</a>	RCT/120	19/03/2012	Jul 2013/Jul 2014
13.	Not re- cruiting	NCT01539746	Germany	<a href="#">Transcatheter Aortic Valve Implantation Without Predilation/ University Hospital, Bonn</a>	RCT/110	21/02/2012	Apr 2013/Mar 2014
14.	Recruiting	NCT01531374	USA	<a href="#">Safety and Efficacy Continued Access Study of the Medtronic CoreValve® System in the Treatment of Symptomatic Severe Aortic Stenosis in Very High Risk Subjects Who Need Aortic Valve Replacement/ Medtronic</a>	Non- RCT/2250	03/02/2012	Jan 2019
15.	Recruiting	JPRN-UMIN000006880	Japan	<a href="#">Trans-catheter aortic valve implantation/Osaka University Graduate School of medicine</a>	Non- RCT/53	12/12/2011	-
16.	Recruiting	NCT01493284	UK	<a href="#">Assessment Of The 23MM St. Jude Medical Portico™ Transcatheter Aortic Valve Portico 23-TF EU/St. Jude Medical</a>	Obs/50	05/12/2011	Dec 2012
17.	Not re- cruiting	ACTRN12611001026910	New Zealand	<a href="#">SOURCE ANZ - An observational study using registry data to assess safety and efficacy outcomes data in patients with diagnosed Aortic Valve Stenosis who may be eligible for replacing the aortic heart valve without the need for open heart surgery/Edwards</a>	Obs/133	(27/09/2011) 8/12/2008	Closed Results published and included in this rev
18.	Recruiting	NCT01419015	Japan	<a href="#">Transfemoral Placement of 20mm Aortic Balloon Expandable Transcatheter Valve Trial (JAPAN)</a>	Obs/15	16/08/2011	Mar 2013/Sep 2017
19.	Not re- cruiting	NCT01487330	UK	<a href="#">First in Human Experience of the St. Jude Medical TAVI Valve and Delivery System/St. Jude Medical</a>	Obs/10	01/08/2011	Oct 2011/dec 2012 Not yet publ

20.	Not recruiting	NCT01383720	Australia	<a href="#">REpositionable Percutaneous Replacement of Stenotic Aortic Valve Through Implantation of Lotus™ Valve SystEm</a> /Boston Scientific Corporation	Non-RCT/15	27/06/2011	May 2012/May 2017 Not yet publ
21.	Recruiting	NCT01404975	Canada	<a href="#">TAVI Protocol - Paravertebral Block Study</a> /University Health Network, Toronto	RCT/115	21/06/2011	June 2013/dec 2013
22.	Recruiting	NCT01368250	Switzerland	<a href="#">SWISS TAVI Registry</a>	Obs/-	06/06/2011	May 2016
23.	Recruiting	NCT01353287	Multicenter Europe/ USA	<a href="#">Transcatheter Aortic Valve Intervention-Live Transmission</a> /Medstar Research Institute	Obs/60	11/05/2011	Dec 2012
24.	Recruiting	DRKS00000797	Germany	<a href="#">TAVI Calculation of Costs Trial</a> / Uniklinik Freiburg	Non-RCT Health econ/300	09/05/2011	-
25.	Recruiting	NCT01348438	Multicenter Europe	<a href="#">Transapical Implantation of the Medtronic Engager Transcatheter Aortic Valve Implantation System - The Engager European Pivotal Trial</a> / medtronic	Non-RCT/150	04/05/2011	Jul 2017
26.	Recruiting	NCT01314313	Multicenter USA	<a href="#">The PARTNER II Trial: Placement of AoRTic TraNscathetER Valves</a> /Edwards	RCT/2500 ES versus SAVR	07/03/2011	January 2015/Mar 2018
27.	Not recruiting	NCT01251328	Germany	<a href="#">Near INfrared Spectroscopy in Aortic valvE Replacement</a> / Deutsches Herzzentrum Muenchen	RCT/66	29/11/2010	April 2012/completed Not yet publ
28.	Recruiting	NCT01240902	USA	<a href="#">Safety and Efficacy Study of the Medtronic CoreValve® System in the Treatment of Symptomatic Severe Aortic Stenosis in High Risk and Very High Risk Subjects Who Need Aortic Valve Replacement</a> /Medtronic	RCT/1597 CV versus SAVR or obs	10/11/2010	May 2013/Nov 2017
29.	Not recruiting	NCT01237743	Sweden	<a href="#">Microembolic Signals and Serum Markers of Neuronal Damage During Transcatheter Aortic Valve Implantation.</a>	Obs/21	09/11/2010	Completed and published
30.	Not recruiting	NCT01113983		<a href="#">Transfemoral &amp; Transapical Placement of Aortic Balloon Expandable Transcatheter Valves Trial (JAPAN)</a>		29/04/2010	
31.	Not recruiting	NCT01238835	Multicenter Europe	<a href="#">Prevail TA: Placement of Aortic Balloon Expandable Transcatheter Valves Trial (TransApical)</a> /Edwards	Non-RCT/218	26/01/2010	Feb 2011/Feb 2016 Not yet publ
32.	Recruiting?	NCT01057173	Denmark	<a href="#">Transcatheter Versus Surgical Valve Implantation in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis</a> / Rigshospitalet, Denmark	RCT/280 TF or TA CV versus SAVR	26/01/2010	Dec 2013/Dec 2018

33.	Not recruiting	NCT00986193	Denmark	<a href="#">Transapical Transcatheter Treatment Versus Conventional Surgery in Patients With Native Aortic Valve Stenosis</a> / Skejby Hospital	RCT/72 TA ES versus SAVR	25/09/2009	Terminated (published results included in rev)
34.	Not recruiting	NCT00820599	Multicenter Europe	<a href="#">PREVAIL EU: Transfemoral Placement of Aortic Balloon Expandable Transcatheter Valves Trial (Europe)</a> /Edwards	Obs/213	08/01/2009	Dec 2010/dec 2015 Ongoing/published results included in review
35.	Recruiting	NCT00710775	Italy	<a href="#">Heart Leaflet Technologies Valve Study</a> / Centro Cardiologico Monzino	Obs/7	27/06/2008	Completed results included in rev
36.	Not recruiting	NCT00530894	Multicenter USA, Canada and Europe	<a href="#">THE PARTNER TRIAL: Placement of AoRTic TraNscathetER Valve Trial</a> /Edwards	RCT/3285*	14/09/2007	Mar 2017 Published results included in the review