



**Regione Lombardia**

**Giunta Regionale - Direzione Generale Welfare  
U.O. Polo Ospedaliero**

Piazza Città di Lombardia 1  
20124 Milano

[www.regione.lombardia.it](http://www.regione.lombardia.it)  
[HTA\\_RL@regione.lombardia.it](mailto:HTA_RL@regione.lombardia.it)

*ALERT HTA 2025 - EVOQUE Tricuspid Valve  
Replacement System (EVOQUE System)*

# **EVOQUE Tricuspid Valve Replacement System (EVOQUE System)**

Rapporto redatto da:

Dr.ssa Paola Colombo – DG Welfare U.O Polo Ospedaliero

Ing. Gian Luca Viganò – DG Welfare U.O Polo Ospedaliero

Ing. Greta Puleo – DG Welfare U.O Polo Ospedaliero

Dr. Rocco Mantione – DG Welfare U.O Polo Ospedaliero

Dr.ssa Paola Casati – DG Welfare U.O Polo Ospedaliero

Dr. Arianna Dotti – DG Welfare U.O Polo Ospedaliero

Dr. Davide Tubbiolo – DG Welfare U.O Polo Ospedaliero

Dr.ssa Silvia Magliocca – ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda

Dr.ssa Daniela Tedesco – ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda

## Sommario

PROBLEMA DI SALUTE, PROCEDURE E TECNOLOGIE SANITARIE .....	3
Descrizione del problema di salute .....	3
Intervento .....	3
Autorizzazioni e stato regolatorio .....	6
POTENZIALI IMPATTI .....	7
Rilevanza generale del problema di salute.....	8
C01 - Descrizione e gravità della malattia .....	8
C02 - Dimensioni della popolazione interessata .....	9
Rilevanza tecnica generale della tecnologia.....	10
C03 - Beneficio preventivo .....	10
C04 - Beneficio curativo.....	10
Sicurezza della tecnologia.....	11
C05 - Miglioramento di sicurezza e tollerabilità.....	11
Efficacia teorica e pratica della tecnologia.....	13
C06 - Miglioramento di efficacia teorica e pratica .....	13
C07 - Miglioramento di esiti riferiti o risultati percepiti dai pazienti .....	14
C08 - Carenza di alternative (unmet needs).....	15
C09 - Grado di consenso nelle linee guida cliniche e stato regolatorio .....	16
Impatto economico e finanziario della tecnologia .....	17
C10 - Impatto finanziario diretto sul SSN .....	17
C11 - Impatto su altre spese sanitarie .....	18
C12 - Impatto su altre spese non sanitarie.....	19
Impatto organizzativo.....	19
C13 - Conseguenze organizzative per il dipartimento aziendale utilizzatore.....	19
C14 - Conseguenze organizzative per altri dipartimenti aziendali .....	20
C15 - Conseguenze organizzative per il sistema sanitario.....	20
Equità e impatto etico, impatto sociale, impatto legale .....	20
C16 - Equa opportunità di accesso .....	20
C17 - Pressione e difficoltà dei portatori di interesse .....	20
C18 - Adesione a requisiti legali e al mandato del SSN .....	20
C19 - Implicazioni strategiche per azienda.....	20
C20 - Implicazioni strategiche per SSN .....	21
RICERCA E ANALISI DELLA DOCUMENTAZIONE.....	21
METODI.....	22

Tabella PICO.....	22
BIBLIOGRAFIA (studi inclusi nella revisione narrativa).....	25

## PROBLEMA DI SALUTE, PROCEDURE E TECNOLOGIE SANITARIE

### Descrizione del problema di salute

Il **Rigurgito Tricuspidale (TR)** grave è una patologia valvolare di frequente riscontro clinico, caratterizzata da un'insufficiente chiusura della valvola tricuspidale, che determina il reflusso di sangue dal ventricolo destro all'atrio destro durante la sistole. Questa condizione è associata a un'elevata morbilità e mortalità, in particolare nei pazienti con comorbidità cardiovascolari e insufficienza cardiaca destra [1-3].

La TR può essere di origine primaria (da patologie congenite, endocardite infettiva o degenerazione mixomatosa) o secondaria (funzionale), quest'ultima rappresentando la forma più comune. La TR funzionale è spesso il risultato di una dilatazione del ventricolo destro e dell'anello valvolare tricuspidale, secondaria a condizioni quali ipertensione polmonare, insufficienza cardiaca o fibrillazione atriale cronica [4-5].

Nei pazienti con TR grave, la congestione venosa sistemica associata alla disfunzione ventricolare destra può determinare sintomi invalidanti, tra cui dispnea, edema periferico, ascite e ridotta tolleranza allo sforzo, con un impatto significativo sulla qualità di vita e sulla prognosi. Tuttavia, il trattamento della TR rappresenta una sfida clinica, poiché molti pazienti sono considerati ad alto rischio per la chirurgia a causa delle condizioni cliniche sottostanti. Attualmente, la gestione della TR funzionale si basa prevalentemente su una terapia conservativa con farmaci diuretici, che non agisce sulla causa strutturale del problema e spesso risulta insufficiente nel prevenire la progressione della malattia.

### Intervento

Il sistema di sostituzione della valvola tricuspidale **EVOQUE** dell'azienda Edwards è una tecnologia innovativa sviluppata per il trattamento del rigurgito tricuspidale (TR) severo. L'impianto endovascolare di questa bioprotesi viene eseguito in un laboratorio di emodinamica, attraverso accesso venoso femorale e sotto guida fluoroscopica ed ecocardiografica. Il dispositivo è destinato a pazienti sintomatici che, pur essendo sottoposti a terapia medica ottimale, non dispongono di opzioni chirurgiche o transcateretere alternative, secondo la valutazione dell'Heart Team.

- Meccanismo d'azione e caratteristiche tecniche

La tecnologia si basa su un approccio transcateretere percutaneo, consentendo l'impianto della valvola tricuspidale senza necessità di intervento a cuore aperto. Il sistema prevede un accesso venoso transfemorale, attraverso il quale viene introdotto un catetere di rilascio con la valvola in posizione crimpata (stato della valvola protesica prima dell'impianto, quando viene compressa e ridotta di diametro per poter essere inserita all'interno di un catetere di rilascio. Questo processo, chiamato crimpaggio, è fondamentale per consentire il passaggio della valvola attraverso i vasi sanguigni fino al sito di impianto nella valvola tricuspidale).

- Il dispositivo è composto da tre componenti principali:

1. Valvola Edwards EVOQUE

Realizzata con tre lembi in tessuto pericardico bovino, garantisce un'efficace emodinamica e durata nel tempo. Struttura in nitinol, una lega a memoria di forma che consente l'espansione controllata della valvola una volta rilasciata. Dotata di una fascia di tessuto per ridurre il rischio di rigurgito paravalvolare.

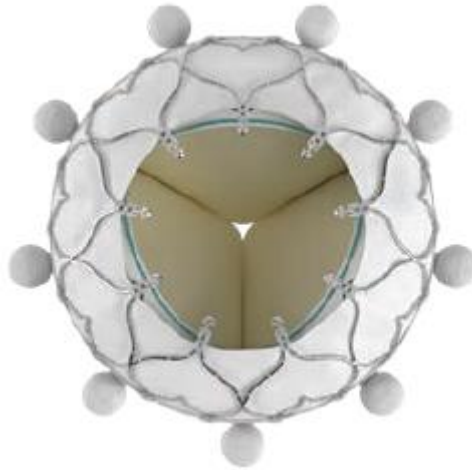


Figura 1: Visione superiore Valvola EVOQUE.

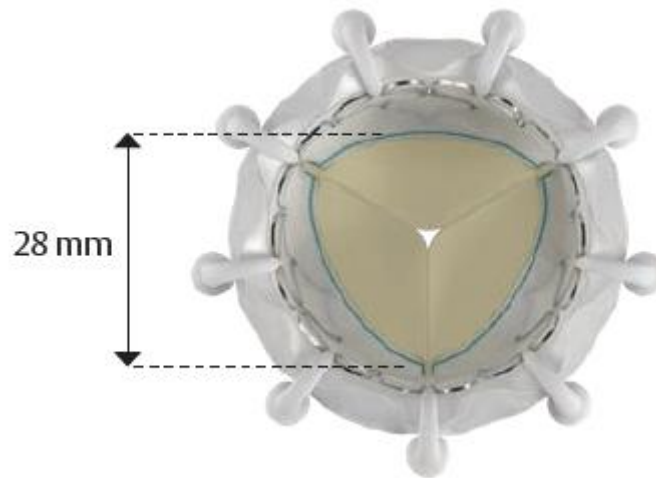


Figura 2: Visione inferiore Valvola EVOQUE con misura della sezione interna.

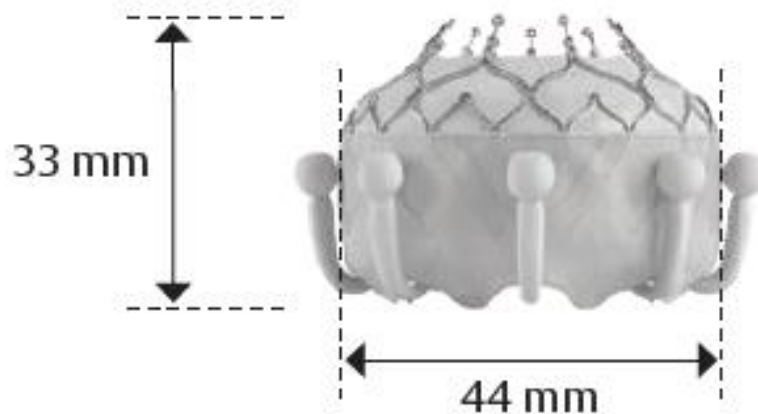


Figura 3: Visione laterale Valvola EVOQUE.

## 2. Sistema di rilascio transcateretere

Catetere con diametro esterno di 28 Fr, progettato per facilitare l'inserimento e il posizionamento della valvola. L'impugnatura è dotata di più manopole di controllo che consentono una regolazione fine della profondità, dell'angolazione e dell'espansione della valvola.

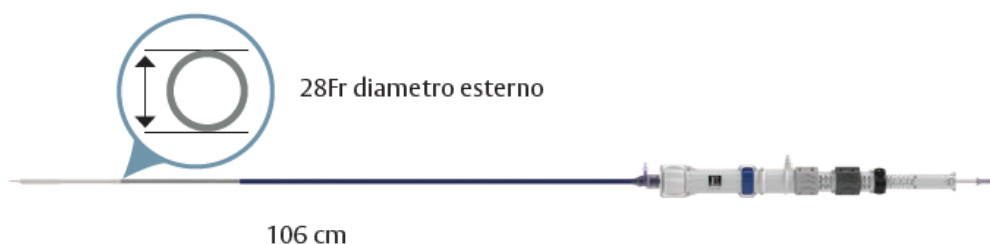


Figura 4: Visione laterale Valvola EVOQUE.

## 3. Sistema di caricamento e accessori

Strumenti progettati per facilitare il crimpaggio della valvola sul catetere e la sua preparazione pre-impianto. Kit di dilatatori (24 Fr, 28 Fr, 33 Fr) per la preparazione del sito di accesso. Stabilizzatore, base e piastra, che assicurano un posizionamento ottimale del sistema durante la procedura.



Figura 5: Set accessori per sistema di caricamento Valvola EVOQUE.

## - Benefici clinici e valore terapeutico

La tecnologia si propone di offrire un trattamento meno invasivo, migliorando la prognosi dei pazienti ad alto rischio operatorio per la sostituzione valvolare convenzionale. Tra i principali benefici:

- Riduzione significativa del rigurgito tricuspидale, migliorando la funzionalità cardiaca;
- Approccio percutaneo, che elimina i rischi associati alla chirurgia a cielo aperto e riduce i tempi di recupero;
- Compatibilità con l'imaging medico avanzato, inclusa la risonanza magnetica (RM) fino a 3 Tesla;
- Minimizzazione delle complicanze intraoperatorie, grazie alla precisione del sistema di rilascio e alla stabilità del dispositivo.

## Autorizzazioni e stato regolatorio

Il sistema EVOQUE ha ottenuto le necessarie certificazioni regolatorie in conformità al Regolamento (UE) 2017/745 sui dispositivi medici (MDR) in quanto la tecnologia è stata certificata dall'organismo notificato DEKRA Certification B.V. (ID n. 0344), che ha rilasciato il Certificato di Valutazione della Documentazione Tecnica (3828128TD05) in data 13 ottobre 2023, con validità fino al 13 ottobre 2028.

Il sistema EVOQUE è classificato come dispositivo medico di Classe III, appartenente alla categoria valvole biologiche stentate per l'impianto transcateretere (EMDN Code: P070301030104). Le varianti certificate includono i modelli 44 mm (9850EV44), 48 mm (9850EV48), 52 mm (9850EV52), e 56 mm (9850EV56). Il dispositivo è destinato alla riduzione del rigurgito tricuspидale (TR) mediante approccio percutaneo transvenoso attraverso accesso femorale.

Parallelamente, è stata rilasciata la Dichiarazione di Conformità UE (DoC-TMTTEV2), firmata il 27 ottobre 2023, che conferma la conformità dei seguenti componenti del sistema ai requisiti normativi europei:

- EVOQUE Dilator Kit (9850DK) – Classe IIa (MDN 1203), destinato alla preparazione del sito di accesso.
- EVOQUE Loading System (9850LSB) – Classe I Sterile (MDN 1208), per il caricamento della valvola sul sistema di rilascio.
- EVOQUE Stabilizer (9850SZ) – Classe I Sterile, per il posizionamento e la stabilizzazione del sistema durante l'impianto.

Inoltre, il dispositivo è marchiato CE dal 27 ottobre 2023. Certificati CE: 3828128CE02; 3828128TD05.

## POTENZIALI IMPATTI

Nel presente rapporto sono state esaminate le documentazioni pubblicate a sostegno dei potenziali impatti della introduzione del sistema di sostituzione della valvola tricuspide **EVOQUE** nella pratica clinica. Gli impatti presi in considerazione, di seguito elencati nella Tabella 1: Criteri (C) definiti in Regione Lombardia e riferiti alle Dimensioni (D) necessarie per identificare il valore delle tecnologie tramite valutazioni HTA., corrispondono ai Criteri (C) definiti in Regione Lombardia e riferiti alle Dimensioni (D) necessarie per identificare il valore delle tecnologie. Tali dimensioni sono state adottate, con modifiche, nella implementazione del modello EUnetHTA nell'ambito del programma regionale di valutazione delle tecnologie sanitarie di Regione Lombardia.

Tabella 1: *Criteri* (C) definiti in Regione Lombardia e riferiti alle *Dimensioni* (D) necessarie per identificare il valore delle tecnologie tramite valutazioni HTA.

<b>Dimensione: Rilevanza generale del problema di salute</b>
C01 - Descrizione e gravità della malattia
C02 - Dimensioni della popolazione interessata
<b>Dimensione: Rilevanza tecnica generale della tecnologia</b>
<i>C03 - Beneficio preventivo</i>
C04 - Beneficio curativo
<b>Dimensione: Sicurezza della tecnologia</b>
C05 - Miglioramento di sicurezza e tollerabilità
<b>Dimensione: Efficacia teorica e pratica della tecnologia</b>
C06 - Miglioramento di efficacia teorica e pratica
C07 - Miglioramento di esiti riferiti o risultati percepiti dai pazienti
C08 - Carezza di alternative ( <i>unmet needs</i> )
C09 - Grado di consenso nelle linee guida cliniche e stato regolatorio
<b>Dimensione: Impatto economico e finanziario della tecnologia</b>
C10 - Impatto finanziario diretto sul SSN
C11 - Impatto su altre spese sanitarie
C12 - Impatto su altre spese non sanitarie
<b>Dimensione: Impatto organizzativo</b>
C13 - Conseguenze organizzative per il dipartimento aziendale utilizzatore
<i>C14 - Conseguenze organizzative per altri dipartimenti aziendali</i>
<i>C15 - Conseguenze organizzative per il sistema sanitario</i>
<b>Dimensioni: Equità e impatto etico, impatto sociale, impatto legale</b>
C16 - Equa opportunità di accesso
<i>C17 - Pressione e difficoltà dei portatori di interesse</i>
<i>C18 - Adesione a requisiti legali e al mandato del SSN</i>
<i>C19 - Implicazioni strategiche per la azienda</i>
<i>C20 - Implicazioni strategiche per SSN</i>

Alcuni criteri, indicati in corsivo nella tabella, non sono stati esaminati per il presente rapporto, in quanto non pertinenti alla natura dell'intervento esaminato, o per mancanza di informazioni reperibili nelle fonti selezionate, ovvero per mancata disponibilità di risorse (tempo, risorse di analisi) nel periodo di elaborazione allocato per il presente rapporto.

Esempi:

- Non pertinente alla tecnologia in esame.
- Non esaminato per il presente rapporto.

## Rilevanza generale del problema di salute

### *C01 - Descrizione e gravità della malattia*

La caratterizzazione delle principali anomalie morfologiche e funzionali responsabili del rigurgito tricuspide è fondamentale per comprendere l'impatto della patologia sulla popolazione e per interpretare correttamente le nuove evidenze emergenti in questo ambito in continua evoluzione.

Il **TR primitivo** è una forma rara, osservata solo nell'8–10% dei pazienti con malattia tricuspide, e deriva da un'anomalia anatomica dell'apparato valvolare. Al contrario, il **TR secondario (STR)** è di gran lunga più comune e si sviluppa a causa della dilatazione dell'anulus tricuspide, in risposta alla disfunzione del ventricolo destro dovuta a sovraccarico di pressione o volume. Le principali cause includono l'ipertensione polmonare (PHT), spesso correlata a cardiopatia sinistra, e la fibrillazione atriale (FA), che comporta dilatazione dell'atrio destro e genera un'insufficienza tricuspide atriale (o "isolata") anche in assenza di ipertensione polmonare.

La STR può inoltre svilupparsi dopo un intervento chirurgico sulla valvola sinistra, verosimilmente per un danno ischemico subclinico a carico del ventricolo destro. Un ulteriore meccanismo sempre più rilevante è rappresentato dall'impianto di dispositivi elettronici impiantabili (CIED), che determina una forma significativa di rigurgito tricuspide nel 20–30% dei pazienti, spesso con progressione nel tempo [6].

Al **Rigurgito Tricuspide (TR)** grave è associata a un'elevata mortalità e a un incremento significativo dei tassi di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, con un impatto clinico rilevante sulla prognosi e sulla qualità di vita dei pazienti.

- **Mortalità e Ospedalizzazioni**

Numerosi studi hanno evidenziato la correlazione tra TR grave e una prognosi sfavorevole:

- I pazienti con TR presentano una mortalità più elevata e un rischio di complicazioni superiore del 30% rispetto a quelli senza insufficienza tricuspide.
- Tasso di mortalità a 1 anno: 45,6% [7].
- Tasso di mortalità a 5 anni: 70% [7].
- Rischio di mortalità cardiaca più che raddoppiato rispetto ai pazienti senza TR (RR 2,95; IC 95%: 1,84-3,55) [8].
- Aumento del rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca (RR 1,73; IC 95%: 1,14-2,62) [9].

Inoltre, da uno studio osservazionale retrospettivo della durata di circa 9 anni, con un follow-up medio di 1090 giorni (circa 3 anni), è emerso che il rigurgito tricuspide (TR) moderato e severo è associato a un aumento significativo della mortalità e del rischio di ospedalizzazione [10]. In particolare, il 21,8% dei pazienti (359 su 1650) è deceduto durante il periodo di studio, con un hazard ratio (HR) per mortalità di 1,89 (CI 1,07–3,36; p=0,029) per TR moderata e 2,93 (CI 1,57–5,49; p=0,001) per TR severa. Inoltre, la progressione della TR nel tempo, osservata nel 28,4% dei pazienti, è risultata un fattore prognostico indipendente di mortalità (HR 1,44; CI 1,11–1,81; p=0,006).

Questi dati evidenziano la necessità di trattamenti efficaci in grado di ridurre la progressione della malattia e migliorare la sopravvivenza.

- **Sintomi e Impatto sulla Qualità di Vita**

I pazienti affetti da rigurgito tricuspide significativo manifestano sintomi debilitanti che limitano le attività quotidiane e compromettono la qualità di vita. Tra i sintomi più comuni si annoverano:

- Affaticamento e dispnea (sia da sforzo che a riposo), dovuti all'aumentata pressione arteriosa e alla ridotta gittata cardiaca.
- Ridotta tolleranza all'esercizio fisico, con conseguente limitazione delle attività quotidiane.
- Dolore addominale, legato alla congestione epatica e/o splenica secondaria all'aumento della pressione arteriosa.
- Ascite, causata dall'accumulo di liquidi nella cavità peritoneale, caratteristica degli stadi avanzati della malattia.
- Edema periferico e gonfiore degli arti inferiori dovuto alla ritenzione di liquidi.

L'elevato tasso di mortalità e la compromissione della qualità di vita rendono la TR grave una condizione clinica di alto impatto, sottolineando la necessità di strategie terapeutiche innovative e più efficaci rispetto alla gestione conservativa attualmente adottata.

### *C02 - Dimensioni della popolazione interessata*

In Italia, le malattie delle valvole cardiache, tra cui il Rigurgito Tricuspidale (TR), colpiscono il 12,5% degli individui con più di 65 anni, con una proiezione di 2,5 milioni di persone affette entro il 2040 [11].

Il TR lieve è molto comune nella popolazione generale, con una prevalenza che può arrivare fino al 70% nei soggetti sani. In presenza di una valvola strutturalmente normale, tale condizione non deve essere considerata patologica. Il TR clinicamente rilevante, di grado moderato o severo, colpisce circa lo 0,8% della popolazione generale, con una prevalenza che aumenta significativamente, raggiungendo il 5,6% nelle donne e l'1,5% negli uomini sopra i 70 anni [12]. Tra questi casi, fino al 90% sono di tipo funzionale e si sviluppano principalmente come conseguenza di patologie del cuore sinistro e altre condizioni che causano ipertensione polmonare. Il sovraccarico del ventricolo destro porta alla dilatazione dell'anello tricuspide e alla diastasi dei muscoli papillari, con il conseguente "tethering" dei lembi valvolari e perdita della coaptazione [13].

La prevalenza di TR significativo nella popolazione generale è meno documentata. In uno studio condotto nel Regno Unito, il 2,7% dei pazienti di età ≥65 anni presentava TR moderata o grave [14]. Un'indagine più recente negli Stati Uniti ha evidenziato una prevalenza di TR pari o superiore allo 0,55%, con un'incidenza più alta tra gli anziani. Questi dati suggeriscono che il TR significativo non è raro, colpendo circa 1 anziano su 25, con una prevalenza maggiore nelle donne rispetto agli uomini [15].

Le implicazioni prognostiche del TR sono state esaminate in un ampio registro ecocardiografico che ha coinvolto 5223 pazienti. Dopo aver corretto per vari parametri ecocardiografici indicativi di disfunzione ventricolare, il TR grave è risultato associato a un incremento della mortalità al follow-up di 4 anni [1]. Altri studi hanno confermato che un TR significativo indotto da elettrocateretere è correlato a una minore sopravvivenza e a un aumento degli eventi avversi legati allo scompenso cardiaco. Inoltre, nei pazienti sottoposti a impianto di pacemaker permanente, quelli che sviluppano TR significativo hanno una sopravvivenza inferiore rispetto a chi non presenta questa condizione. Anche nei casi di TR primario significativo, prevalentemente causato da traumi, si osserva una mortalità a lungo termine superiore rispetto alla sopravvivenza attesa [16-17-18].

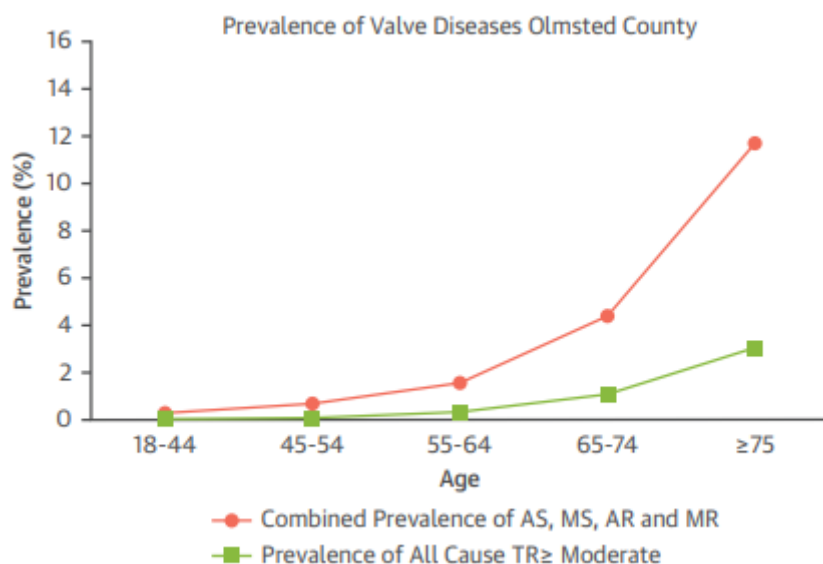


Figura 6: Il grafico illustra la prevalenza del rigurgito tricuspide (TR) (linea verde) rispetto alla prevalenza combinata delle principali valvulopatie del lato sinistro, tra cui stenosi aortica (AS), rigurgito aortico (AR), stenosi mitralica (MS) e rigurgito mitralico (MR) (linea rosa), in relazione all'età. È evidente l'incremento marcato della prevalenza del TR con l'avanzare dell'età. Il TR, considerando tutte le sue cause, risulta piuttosto frequente, rappresentando circa un quarto dei casi di patologia valvolare sinistra, con una prevalenza comparabile a quella della stenosi aortica [15].

Il TR può progredire in termini di severità: il 19% dei pazienti con TR lieve o trivial passa a un TR di grado moderata o severa in circa 3 anni.

La progressione da TR lieve a forme più gravi può verificarsi nel tempo, specialmente in presenza di condizioni predisponenti come:

- Ipertensione polmonare: Aumenta la pressione nel ventricolo destro, favorendo la dilatazione dell'anello valvolare e la conseguente TR.
- Cardiopatie del cuore sinistro: Patologie come l'insufficienza mitralica o l'insufficienza cardiaca possono causare un sovraccarico del ventricolo destro, contribuendo allo sviluppo della TR.

È importante notare che il TR funzionale, che rappresenta fino al 90% dei casi di TR moderata o severa, è spesso secondario a patologie del cuore sinistro o a ipertensione polmonare.

Al TR moderato o severo è associato a una prognosi sfavorevole, con un aumento della mortalità indipendentemente dalla pressione polmonare e dalla funzione sistolica ventricolare sinistra. Tassi di sopravvivenza a 1 e 4 anni sono stati riportati rispettivamente del 60% e del 20% [15].

## Rilevanza tecnica generale della tecnologia

### C03 - Beneficio preventivo

Non pertinente alla tecnologia in esame.

### C04 - Beneficio curativo

L'obiettivo primario dell'impianto EVOQUE è quello di ridurre significativamente o eliminare l'insufficienza della valvola tricuspide.

Il beneficio diretto dell'impianto EVOQUE consiste nel ripristino della funzione valvolare tricuspide, attraverso la completa sostituzione della valvola malfunzionante con una protesi autoespandibile, la quale elimina o riduce drasticamente il rigurgito. La normalizzazione del flusso ematico attraverso la valvola

tricuspidale comporta una migliorata funzionalità del cuore destro, con conseguente riduzione della congestione venosa sistemica, miglioramento della performance cardiaca globale, e sollievo dalla sintomatologia tipica dello scompenso cardiaco destro (edemi periferici, epatomegalia, astenia marcata, ridotta tolleranza allo sforzo).

Dal punto di vista clinico, la correzione del rigurgito tricuspide con EVOQUE comporta un netto miglioramento della qualità della vita, con riduzione di sintomi debilitanti quali dispnea, affaticamento e edemi periferici, che limitano l'autonomia e la funzionalità quotidiana dei pazienti. I dati dello studio TRISCEND II hanno evidenziato un aumento significativo del punteggio Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ-OS), con un incremento medio di 19,6 punti a un anno, a dimostrazione del miglioramento percepito dai pazienti [19].

Oltre al beneficio sintomatico, EVOQUE ha dimostrato di avere un impatto positivo sulla prognosi, contribuendo a una riduzione della mortalità e delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco. Nel TRISCEND II, i pazienti trattati con EVOQUE+OMT hanno registrato una riduzione significativa del rischio di morte e di peggioramento dello scompenso cardiaco, con una win-ratio di 2,02 rispetto ai pazienti trattati con sola terapia medica [20].

In sintesi, il beneficio curativo della tecnologia EVOQUE si concretizza in:

- Ripristino della funzione valvolare e riduzione/eliminazione del rigurgito tricuspide.
- Miglioramento della qualità della vita, con riduzione della sintomatologia e maggiore autonomia.
- Ottimizzazione della funzionalità cardiaca, con effetti favorevoli sulla perfusione e sulla pressione venosa centrale.
- Riduzione della mortalità e delle ospedalizzazioni legate allo scompenso cardiaco destro.

## Sicurezza della tecnologia

### C05 - Miglioramento di sicurezza e tollerabilità

Caratteristiche studio TRISCEND I	
<b>Tipo di studio</b>	Studio prospettico, multicentrico, a braccio singolo
<b>Finalità</b>	Valutare la sicurezza, la fattibilità e gli esiti clinici a 1 anno dell'impianto transcateretere EVOQUE
<b>Popolazione</b>	Pazienti con TR $\geq 3+$ , sintomatici (NYHA III-IV), ad alto rischio chirurgico, non eleggibili a chirurgia
<b>Numero pazienti</b>	176 (coorte principale: 132; coorte di accesso esteso: 44)
<b>Età media / % donne</b>	78,7 anni / 71,0% donne
<b>Successo del dispositivo</b>	94,7%
<b>Device time (minuti)</b>	63 (mediana)
<b>Procedure time (minuti)</b>	109 (mediana)
<b>Degenza ospedaliera (giorni)</b>	4 (mediana)
<b>Dimissione a domicilio</b>	90,3%
<b>Comparatore</b>	Nessun comparatore (studio a braccio singolo)
<b>Endpoint primari</b>	Sicurezza (MAE a 30 gg), riduzione del TR, successo tecnico
<b>MAE a 30 giorni / 1 anno</b>	27,4% / 30,2%
<b>Mortalità a 1 anno</b>	9,1%
<b>Ospedalizzazione per scompenso (1 anno)</b>	10,2%
<b>TR <math>\leq 1+</math> a 1 anno</b>	97,6%

<b>NYHA I/II a 1 anno</b>	93,3% (vs. 26,5% al basale)
<b>KCCQ migliorato (media)</b>	+25,7 punti a 1 anno
<b>6MWD migliorato (media)</b>	+56,2 metri a 1 anno

Tabella 1: risultati allo studio TRISCED I.

<b>Caratteristiche studio TRISCEND II</b>	
<b>Tipo di studio</b>	Studio pivotale, randomizzato, controllato, multicentrico
<b>Finalità</b>	Valutare la superiorità di EVOQUE+OMT vs. OMT nella gestione del TR severo
<b>Popolazione</b>	Pazienti con TR $\geq 3+$ , sintomatici (NYHA II–IV), non eleggibili a chirurgia o T-TEER
<b>Numero pazienti</b>	392 randomizzati (EVOQUE+OMT: 264; OMT: 128)
<b>Età media / % donne</b>	79,2 anni / 75,5% donne
<b>Pazienti con valvola impiantata</b>	95,8% (4 interruzioni per motivi anatomici o tecnici)
<b>Device time (minuti)</b>	65,0 $\pm$ 29,6 (media $\pm$ DS)
<b>Procedure time (minuti)</b>	115,2 $\pm$ 48,5
<b>Degenza ospedaliera (giorni)</b>	4,0 (IQR: 2,0–8,0)
<b>Dimissione a domicilio</b>	90,6%
<b>Comparatore</b>	OMT (Optimal Medical Therapy): terapia farmacologica ottimizzata, composta da diuretici dell'ansa, antagonisti dell'aldosterone, ACE-inibitori, beta-bloccanti e altri farmaci raccomandati dalle linee guida per la gestione dello scompenso cardiaco destro. Non corregge la causa valvolare ma mira al sollievo sintomatico.
<b>Endpoint primario</b>	Composito gerarchico (Finkelstein–Schoenfeld): mortalità, RVAD, reintervento, HFH, KCCQ, NYHA, 6MWD
<b>Risultato endpoint primario</b>	Win-ratio: 2,02 (CI 95%: 1,56–2,62; $p < 0,001$ ) a favore di EVOQUE+OMT
<b>TR <math>\leq 1+</math> a 1 anno</b>	95,3% EVOQUE vs. 2,3% OMT
<b>KCCQ migliorato <math>\geq 10</math> punti</b>	66,4% EVOQUE+OMT vs. 36,5% OMT
<b>NYHA migliorata <math>\geq 1</math> classe</b>	78,9% EVOQUE+OMT vs. 24% OMT

Tabella 2: risultati allo studio TRISCED II.

- Dati di sicurezza e tollerabilità: evidenze dallo studio TRISCEND II

Lo studio TRISCEND II, trial pivotale, prospettico, globale, multicentrico e randomizzato, ha confermato che il tasso composito di eventi avversi maggiori (Major Adverse Events, MAE) a 30 giorni nel gruppo EVOQUE+OMT è stato del 27,4%, un valore significativamente inferiore rispetto alla soglia pre-specificata del 70%, stimata sulla base dei dati relativi alla sostituzione chirurgica della valvola tricuspide [20].

A un anno di follow-up, il tasso di MAE per EVOQUE è stato del 30,2%, evidenziando una riduzione rispetto ai dati storici della chirurgia, la quale è generalmente associata a un tasso di complicanze elevato, che può superare il 50% nei pazienti ad alto rischio.

- Stabilità dell'impianto e assenza di complicanze meccaniche

Uno degli aspetti più rilevanti del profilo di sicurezza di EVOQUE è la stabilità dell'impianto. Subito dopo l'inserimento della valvola, non sono state riscontrate embolizzazioni né dislocazioni valvolari, eventi che possono verificarsi con altri dispositivi transcateretere e compromettere il successo della procedura. Inoltre, il rischio di leak paravalvolare (PVL, Paravalvular Leak) è stato attentamente monitorato nel follow-up ecocardiografico centralizzato dello studio. I risultati hanno mostrato che:

- Oltre l'88% dei pazienti trattati con EVOQUE+OMT presentava assenza o tracce di PVL alla dimissione, a 30 giorni e a un anno.
- Solo il 10,6% dei pazienti ha sviluppato un PVL di grado moderato.
- Non sono stati riportati casi di PVL grave o superiore in alcun momento del follow-up.

Il TRISCEND Study, che ha analizzato gli esiti a un anno nei pazienti trattati con sostituzione transcateretere della valvola tricuspide, ha confermato ulteriormente la sicurezza della procedura [21]. I risultati indicano che:

- Il tasso di MAE a 30 giorni per EVOQUE è stato del 18,6% (n=32) e del 30,2% (n=45) a un anno, confermando un livello di sicurezza comparabile o migliore rispetto ad altre terapie disponibili.
- Subito dopo l'impianto della valvola EVOQUE, non sono state riscontrate embolizzazioni o dislocazioni della valvola e nessun paziente ha necessitato di un trattamento per leak paravalvolari significativi (PVL).
- L'analisi ecocardiografica ha mostrato che oltre l'88% dei pazienti trattati con EVOQUE+OMT non presentava PVL o lo aveva solo in tracce alla dimissione, a 30 giorni e a un anno, mentre il 10,6% ha sviluppato un PVL moderato. Non sono stati riportati casi di PVL grave o superiore in alcun momento del follow-up, a conferma dell'ottima stabilità dell'impianto.

## Efficacia teorica e pratica della tecnologia

### *C06 - Miglioramento di efficacia teorica e pratica*

Le evidenze scientifiche attualmente disponibili, derivate da studi clinici randomizzati, osservazionali e da follow-up longitudinali, documentano un miglioramento netto e clinicamente rilevante nei pazienti con rigurgito tricuspide (TR) severo o maggiore trattati con il sistema EVOQUE per la sostituzione transcateretere della valvola tricuspide (TTVR). I benefici si osservano in termini di riduzione della severità del rigurgito, miglioramento sintomatico e funzionale, incremento della qualità della vita e riduzione del rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco.

Il TRISCEND II è uno studio clinico pivotale, prospettico, multicentrico, randomizzato e controllato, che ha dimostrato la superiorità di EVOQUE + OMT (Optimal Medical Therapy) rispetto alla sola OMT nei pazienti con TR  $\geq 3+$  non eleggibili a chirurgia o a riparazione transcateretere (T-TEER). La superiorità è stata valutata tramite un endpoint primario composito, gerarchico, calcolato con test di Finkelstein–Schoenfeld, che ha incluso: mortalità per tutte le cause, impianto di RVAD (dispositivo di assistenza ventricolare destra) o trapianto cardiaco, reintervento sulla valvola tricuspide, ospedalizzazione per scompenso cardiaco (HFH), qualità della vita (KCCQ-OS), classe NYHA (sistema di classificazione funzionale elaborato dalla New York Heart Association che serve a valutare il grado di limitazione fisica causata dallo scompenso cardiaco) e 6-Minute Walk Distance (6MWD). Il risultato ha evidenziato una netta superiorità del trattamento EVOQUE+OMT con una win-ratio di 2,02 (IC 95%: 1,56–2,62;  $p < 0,001$ ) rispetto al solo trattamento farmacologico [20].

EVOQUE ha inoltre soddisfatto pienamente l'endpoint di efficacia procedurale, con un tasso di riduzione del TR  $\leq 1+$  a 1 anno nel 95,3% dei pazienti nel gruppo EVOQUE+OMT (n=212), rispetto a solo il 2,3% nel gruppo

OMT (n=87). In particolare, il 72,6% ha raggiunto grado 0+, ovvero assenza o rigurgito trascurabile, confermando l'efficacia meccanica del dispositivo nel ripristinare la funzione valvolare. A un anno, il 99,1% dei pazienti trattati con EVOQUE+OMT presentava un TR ridotto ad assenza, lieve o moderato, rispetto a solo il 16,1% del gruppo OMT, sottolineando il vantaggio clinico sostanziale del trattamento transcateretere [20].

Il 2-Year Outcomes Study, condotto su 38 pazienti trattati con EVOQUE in otto centri in Stati Uniti, Canada ed Europa, ha confermato la durabilità dell'efficacia: il 97% dei pazienti ha ottenuto una riduzione del TR a  $\leq 1+$  alla fine della procedura, e il 94% ha mantenuto tale risultato fino al follow-up finale, con una mediana di 520 giorni (range fino a 1074 giorni) [22].

Il 4-Year Follow-Up Study, che descrive il caso di un paziente con TR *torrential* (forma estremamente grave di rigurgito tricuspide) trattato con EVOQUE, ha documentato il mantenimento della correzione del rigurgito a lungo termine, associato a un evidente rimodellamento favorevole del ventricolo destro e riduzione della congestione epatica e renale, suggerendo effetti sistemici benefici oltre la correzione valvolare [23].

Il miglioramento della qualità della vita è stato misurato attraverso il Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ-OS) nello studio TRISCEND II, con incrementi medi di 11,8 punti a 30 giorni, 20,8 punti a 6 mesi e 17,8 punti a 1 anno. Considerando che un incremento  $\geq 5$  punti è clinicamente significativo, questi risultati confermano un beneficio sostanziale per il benessere percepito e la capacità funzionale dei pazienti. La funzione fisica è migliorata anche in termini di classe NYHA, con la percentuale di pazienti in classe III-IV ridotta dal 92% al 20%, e con un miglioramento della 6MWD, significativamente superiore rispetto al gruppo OMT [20].

Inoltre, la tecnologia EVOQUE ha mostrato buona compatibilità con dispositivi intracardiaci preesistenti (come pacemaker e defibrillatori), senza interferenze funzionali, ampliando così il bacino di pazienti potenzialmente idonei [24].

Tuttavia, è importante segnalare anche eventi avversi potenzialmente gravi: un case report ha descritto un episodio di blocco atrioventricolare completo con successiva morte cardiaca improvvisa in un paziente trapiantato, sottoposto a TTVR con EVOQUE, evidenziando la necessità di un'attenta selezione e monitoraggio in sottogruppi ad alto rischio [24].

Si tratta del primo caso clinico documentato di una complicanza legata alla sostituzione transcateretere della valvola tricuspide in un paziente trapiantato di cuore, esito in blocco atrioventricolare completo e morte cardiaca improvvisa. Sebbene la TTVR rappresenti una potenziale opzione terapeutica valida per alcuni pazienti appartenenti a questa popolazione ad alto rischio, il rischio di danno al sistema di conduzione rimane concreto, date le caratteristiche anatomiche della regione, e impone un monitoraggio clinico molto stretto. Questo caso sottolinea inoltre la fisiologia peculiare dei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco, nei quali le bradiritmie possono risultare mal tollerate e potenzialmente letali.

In sintesi, i dati clinici randomizzati e osservazionali disponibili dimostrano che la sostituzione transcateretere della valvola tricuspide con EVOQUE rappresenta una tecnologia altamente efficace, in grado di ridurre la severità del rigurgito tricuspide, migliorare la qualità della vita e la capacità funzionale dei pazienti, e influenzare positivamente la prognosi a lungo termine.

### *C07 - Miglioramento di esiti riferiti o risultati percepiti dai pazienti*

La sostituzione transcateretere della valvola tricuspide (TTVR) con il sistema EVOQUE ha dimostrato un impatto clinicamente rilevante e statisticamente significativo sugli esiti riferiti direttamente dai pazienti (Patient-Reported Outcomes, PROs). Tali esiti, valutati attraverso strumenti validati, riflettono il miglioramento percepito in termini di qualità della vita, capacità funzionale e sintomatologia, oltre a una maggiore autonomia nelle attività quotidiane.

Nel trial pivotale TRISCEND II, i PROs sono stati misurati mediante il Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Overall Summary Score (KCCQ-OS), uno strumento riconosciuto per la valutazione della qualità della vita nei pazienti con insufficienza cardiaca e patologie valvolari. I risultati mostrano un incremento medio del punteggio KCCQ-OS nel gruppo trattato con EVOQUE+OMT pari a: +11,8 punti a 30 giorni, +20,8 punti a 6 mesi, +17,8 punti a 1 anno, tutti clinicamente e statisticamente significativi ( $p < 0,001$ ). Nel gruppo di controllo (OMT), i miglioramenti sono stati molto più contenuti: +5,0 punti a 30 giorni, +2,4 punti a 6 mesi, +4,1 punti a 1 anno [19].

Un incremento  $\geq 5$  punti nel punteggio KCCQ è considerato clinicamente rilevante, mentre un incremento  $\geq 10$  punti riflette un miglioramento sostanziale dello stato di salute percepito dal paziente. In questo senso, il 66,4% dei pazienti trattati con EVOQUE+OMT ha ottenuto un miglioramento  $\geq 10$  punti a 1 anno, rispetto al 36,5% del gruppo OMT, con una differenza assoluta del 29,9% a favore della procedura [19].

A supporto di questi dati, l'analisi SF-36 (strumento generico per la qualità della vita) ha mostrato miglioramenti significativi nei domini fisico e mentale nel gruppo EVOQUE: +4,3 punti nel Physical Component Score (PCS), +5,9 punti nel Mental Component Score (MCS), rispetto a variazioni minime nel gruppo OMT ( $p < 0,001$  per entrambi) [19].

Parallelamente, la percezione dei sintomi e la capacità funzionale sono migliorate sensibilmente. A sei mesi, il 90% dei pazienti nel gruppo EVOQUE+OMT era in classe NYHA I/II, rispetto al 34,1% nel gruppo OMT. Inoltre, il 78,9% dei pazienti EVOQUE+OMT ha migliorato la classe NYHA di almeno una categoria, contro il 24% nel gruppo OMT [19].

Questi miglioramenti si traducono in un effetto tangibile sulla vita quotidiana: riduzione della dispnea, dell'affaticamento e dell'edema periferico; ripresa dell'autonomia funzionale e ridotta necessità di assistenza. Il beneficio si riflette anche nella gestione clinica, con una diminuzione documentata dell'utilizzo di farmaci diuretici e inotropi, grazie alla migliorata funzione valvolare e alla conseguente riduzione della congestione sistemica.

Dal punto di vista organizzativo, l'intervento è associato a una elevata tollerabilità procedurale: degenza ospedaliera mediana di 4 giorni e oltre il 90% dei pazienti dimessi direttamente a domicilio, senza necessità di ricoveri riabilitativi prolungati.

Infine, lo studio ha documentato un tasso di pazienti "alive and well" (cioè vivi, con miglioramento  $\geq 10$  punti al KCCQ e nessuna ospedalizzazione per scompenso a 1 anno) pari al 64,6% nel gruppo EVOQUE+OMT, rispetto al 31,0% nel gruppo OMT – un dato che sintetizza efficacemente il beneficio percepito e oggettivo dell'intervento [20].

### *C08 - Carena di alternative (unmet needs)*

Il rigurgito tricuspide severo rappresenta una condizione clinica altamente invalidante, con impatto significativo sulla qualità della vita e sulla sopravvivenza. Tuttavia, il trattamento di questa patologia rimane fortemente limitato dalla scarsità di opzioni terapeutiche realmente efficaci e applicabili a larga scala. Si stima che oltre il 90% dei pazienti con TR clinicamente significativo non riceva alcun trattamento definitivo, rimanendo esclusivamente in gestione medica conservativa [25].

La terapia medica ottimale (OMT), basata prevalentemente su diuretici, vasodilatatori e antagonisti dell'aldosterone, è attualmente la prima linea di trattamento per i pazienti con TR sintomatico. Tuttavia, questa strategia ha un'efficacia limitata: controlla parzialmente i sintomi legati alla congestione sistemica ma non agisce sulla causa meccanica della patologia, ovvero l'incompetenza valvolare. I risultati dello studio TRISCEND II confermano la debole efficacia dell'OMT: i pazienti trattati esclusivamente con terapia medica hanno mostrato miglioramenti marginali nei parametri di qualità della vita (KCCQ-OS: +4,1 punti a

un anno) e funzionalità (solo il 24% ha migliorato la classe NYHA di almeno un livello), a fronte di una progressione clinica invariata.

Anche l'opzione chirurgica, pur rappresentando un potenziale trattamento curativo, è raramente praticata. La chirurgia tradizionale a cuore aperto per TR isolato è associata a tassi di mortalità perioperatoria compresi tra il 9% e il 18%, con una sopravvivenza a lungo termine spesso insoddisfacente nei pazienti fragili. Questo elevato rischio, unito alla scarsa tolleranza chirurgica della popolazione target (anziani, comorbili), fa sì che la chirurgia sia riservata a una minoranza selezionata di pazienti, lasciando la maggior parte senza opzioni risolutive [25-26].

Negli ultimi anni, sono state sviluppate tecniche di riparazione transcateretere, come il sistema TriClip (prodotto da Abbott), un dispositivo utilizzato per eseguire la procedura T-TEER (Transcatheter Edge-to-Edge Repair). Questa procedura consiste nell'inserire un catetere attraverso la vena femorale, guidato da ecografia, per posizionare le clips sui lembi della valvola tricuspide. Le clips, fissate sui lembi, aiutano a farli aderire meglio, riducendo il rigurgito di sangue e migliorando la funzione della valvola. Tuttavia, anche queste presentano limiti significativi di applicabilità: l'efficacia è fortemente dipendente dall'anatomia valvolare (coaptation gap, morfologia dei lembi) e dalla dimensione dell'anulus, e nei casi di TR massivo o torrential risultano spesso inefficaci o controindicate. Studi clinici hanno mostrato che oltre il 50% dei pazienti trattati con T-TEER presenta rigurgito residuo  $\geq$  moderato, con beneficio clinico non sempre duraturo [25].

In questo scenario di forte bisogno clinico insoddisfatto, il sistema EVOQUE per la sostituzione transcateretere della valvola tricuspide potrebbe offrire una soluzione terapeutica alternativa, anche nei pazienti non candidabili né alla chirurgia né alla riparazione. I risultati del TRISCEND II trial hanno dimostrato che EVOQUE è in grado di ridurre il rigurgito tricuspide a grado  $\leq 1+$  nel 95,3% dei pazienti a un anno, con un incremento medio della qualità della vita (KCCQ-OS) di 19,6 punti, e una riduzione sostanziale dei sintomi e del carico assistenziale. Inoltre, il dispositivo ha mostrato un profilo di sicurezza favorevole, con un tasso di eventi avversi a 30 giorni (27,4%) inferiore ai benchmark storici della chirurgia, rendendolo adatto anche ai pazienti più fragili [20].

I pazienti con TR severo sintomatico che non rispondono alla terapia medica e non sono candidabili ad approcci chirurgici o di riparazione, rappresentano quindi una popolazione ad alto bisogno clinico non soddisfatto. In questo senso il dispositivo EVOQUE potrebbe rispondere in maniera concreta a questo vuoto terapeutico, offrendo un'opzione risolutiva, minimamente invasiva e sicura, con benefici documentati in termini di efficacia emodinamica, qualità della vita e stabilità clinica a medio termine.

### *C09 - Grado di consenso nelle linee guida cliniche e stato regolatorio*

A livello regolatorio, il sistema EVOQUE ha ottenuto l'approvazione da parte della Food and Drug Administration (FDA) statunitense nel febbraio 2024, nell'ambito del Breakthrough Devices Program, un'iniziativa che facilita l'accesso a tecnologie innovative in grado di rispondere a bisogni clinici insoddisfatti. Il dispositivo è stato valutato nell'ambito dello studio pivotale TRISCEND II, che ha fornito dati a supporto della sua sicurezza ed efficacia nel migliorare gli esiti clinici e la qualità della vita dei pazienti [27].

Nelle linee guida 2020 ACC/AHA per la gestione delle valvulopatie, il trattamento transcateretere della TR (Tricuspid Regurgitation) viene indicato come una possibile opzione terapeutica nei pazienti non candidabili alla chirurgia, sebbene con una raccomandazione di classe IIb per la riparazione edge-to-edge (T-TEER) e senza una specifica menzione della sostituzione valvolare transcateretere, a causa della relativa novità della tecnologia e della necessità di ulteriori dati. Tuttavia, le nuove evidenze provenienti dagli studi clinici, tra cui il TRISCEND II, stanno contribuendo a una rivalutazione del ruolo della TTVR nelle future linee guida, con

l'obiettivo di ampliare le indicazioni alla sostituzione transcattere nei pazienti con TR severo o maggiore sintomatico non eleggibili alla chirurgia [28].

In Europa, la European Society of Cardiology (ESC) e l'European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), nelle linee guida 2021 per la gestione delle valvulopatie, hanno incluso un riconoscimento crescente per le tecnologie transcattere nel TR, pur sottolineando la necessità di ulteriori studi per definire con maggiore precisione i criteri di selezione dei pazienti [29].

## Impatto economico e finanziario della tecnologia

### *C10 - Impatto finanziario diretto sul SSN*

Il rigurgito tricuspide è una condizione con una prevalenza variabile nella popolazione generale, che aumenta con l'età e in presenza di altre patologie cardiovascolari. Studi epidemiologici stimano che il TR moderato o severo colpisca tra lo 0,55% e l'1,5% della popolazione generale, con una prevalenza che può salire fino al 4% negli individui di età superiore ai 75 anni. Nei pazienti con scompenso cardiaco avanzato o con altre patologie valvolari, in particolare insufficienza mitralica significativa, la prevalenza del TR severo può raggiungere il 15-20% [21].

Considerando che la popolazione della Lombardia è di circa 10 milioni di abitanti, e applicando una prevalenza media dello 0,5%, si può stimare che circa 50.000 persone nella regione presentino un rigurgito tricuspide di grado moderato o severo. Tuttavia, non tutti questi pazienti necessitano di un trattamento avanzato come la sostituzione valvolare transcattere, in quanto molti di essi possono essere asintomatici o gestiti con terapia medica ottimizzata (OMT).

Attualmente, la maggior parte dei pazienti con TR severo viene trattata inizialmente con OMT, che può offrire un miglioramento sintomatico ma non agisce sulla causa strutturale della malattia. Nei pazienti in cui la terapia medica risulta inefficace, le opzioni disponibili includono la riparazione transcattere della valvola tricuspide (T-TEER), nei casi più avanzati, la chirurgia di sostituzione valvolare. Tuttavia, molti pazienti non sono candidabili né alla chirurgia né alla riparazione transcattere, lasciandoli senza un'opzione terapeutica adeguata.

Dati degli studi clinici e delle esperienze cliniche suggeriscono che tra il 5% e il 10% dei pazienti con TR severo potrebbero essere candidati alla sostituzione valvolare transcattere con EVOQUE. Questo valore tiene conto dei pazienti non eleggibili alla chirurgia a causa dell'alto rischio operatorio e di quelli non adatti alla T-TEER a causa della morfologia valvolare o della dilatazione eccessiva dell'anulus tricuspide.

Se si applica questa stima alla popolazione lombarda, si ottiene un bacino di circa 500-1000 pazienti potenzialmente eleggibili per EVOQUE nella regione.

Se si assume che nel primo anno venga trattato un 5-10% della popolazione eleggibile, si ottiene una stima di 50-100 pazienti/anno. Considerando un valore intermedio e conservativo, è plausibile stimare che a tre anni dall'introduzione della tecnologia si raggiunga una media di circa 60 pazienti trattati ogni anno in Lombardia.

Per stimare il costo complessivo associato alla prestazione e all'acquisizione dei dispositivi per la sostituzione transcattere della valvola tricuspide (TTVR) con il sistema EVOQUE, è possibile fare riferimento ai dati economici consolidati relativi a procedure analoghe già in uso nel Sistema Sanitario Nazionale, in particolare la sostituzione transcattere della valvola aortica (TAVI). Questa procedura, largamente impiegata e ben tracciata nei flussi amministrativi e nei DRG, rappresenta un valido termine di confronto per l'impatto economico atteso della TTVR.

Secondo dati pubblicati sul Giornale Italiano di Cardiologia, il costo totale medio di un ricovero per TAVI – comprensivo sia del dispositivo che delle spese ospedaliere (sala operatoria, imaging, terapia intensiva,

degenza) – è stimato in 35.841 euro per paziente. Questo valore rappresenta una benchmark utile anche per la definizione dei costi attesi per la TTVR, considerando la similitudine in termini di complessità procedurale, logistica clinica e consumo di risorse [30].

Nel caso specifico della procedura con EVOQUE, è possibile fare riferimento alla classificazione SDO4, codice 11D, relativa a "valvola tricuspide impiantabile per via percutanea", per individuare una possibile tariffa di rimborso. Sulla base delle attuali condizioni di mercato, il costo del dispositivo EVOQUE è stimato in 35.000 euro + IVA, mentre i costi accessori associati alla procedura (equipe medica, imaging, terapia intensiva, degenza, follow-up intra-ricovero) sono quantificabili in circa 12.000 euro per paziente. Ne risulta un costo complessivo medio per trattamento pari a circa 47.000 euro.

Considerando una introduzione graduale e controllata della tecnologia in Regione Lombardia, e ipotizzando che il numero di pazienti trattati si assesti, entro tre anni, su una platea stabile di circa 60 pazienti annui, è possibile stimare un impatto finanziario diretto annuo sul SSR pari a circa 2,8 milioni di euro (60 pazienti × 47.000 euro per paziente).

Tale proiezione può essere considerata conservativa e realistica, tenendo conto di eventuali oscillazioni legate alla dinamica dei costi di acquisto dei dispositivi, alle variabilità intraospedaliere e ai margini di efficienza connessi alla curva di apprendimento del team operatorio. L'adozione della TTVR con EVOQUE comporta quindi un investimento sostenibile e quantificabile per il Servizio Sanitario, a fronte di un beneficio clinico documentato in una popolazione ad alto bisogno terapeutico e oggi priva di alternative efficaci.

#### *C11 - Impatto su altre spese sanitarie*

L'adozione della tecnologia EVOQUE può generare un impatto positivo rilevante su diverse voci di spesa sanitaria anche al di fuori del costo diretto della procedura. I pazienti affetti da rigurgito tricuspide severo o maggiore presentano, infatti, un elevato tasso di riospedalizzazioni per scompenso cardiaco, un consumo cronico di farmaci sintomatici e un ricorso frequente a prestazioni sanitarie specialistiche e urgenti.

Secondo i dati dello studio TRISCEND I, il trattamento con EVOQUE è associato a una riduzione significativa della severità del rigurgito tricuspide, che si traduce in un miglioramento clinico sostenuto fino a un anno e in una stabilizzazione del quadro di scompenso. Questa stabilizzazione è confermata anche nel TRISCEND II, dove si osserva un miglioramento della classe NYHA nel 78,9% dei pazienti trattati e una riduzione della quota di pazienti in classe funzionale avanzata (NYHA III-IV) dal 92% al 20% [21].

Questi miglioramenti si riflettono direttamente sull'uso delle risorse sanitarie. Un'analisi di tipo HEOR, basata su stime di letteratura e dati osservazionali, ha indicato che EVOQUE può comportare:

- Un risparmio annuo per paziente pari a 2.310 €, legato al miglioramento della classe funzionale NYHA e alla conseguente riduzione di visite ambulatoriali, accessi non programmati e trattamenti sintomatici.
- Un risparmio annuo di 1.425 €, derivante dalla riduzione stimata di circa il 30% delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco.

Quest'ultima stima è coerente con i dati pubblicati da Delgado et al. (2014), secondo cui il costo medio annuo per paziente con scompenso cardiaco sintomatico è pari a circa 4.777 € nel contesto europeo [31]. La riduzione delle riospedalizzazioni costituisce quindi una voce significativa di contenimento della spesa, soprattutto in una popolazione fragile e soggetta a frequenti riacutizzazioni. Analogamente, Taramasso et al. (2019) hanno dimostrato che, nei pazienti con TR severo sintomatico, il trattamento transcateretere comporta una riduzione clinicamente rilevante del numero di ospedalizzazioni rispetto alla sola terapia medica, con benefici che si estendono alla qualità della vita e alla sopravvivenza a medio termine [32].

Nel complesso, il risparmio medio annuo per paziente generato dall'adozione della valvola EVOQUE è stato stimato in circa 3.735 €, somma derivante dalla combinazione delle due principali aree di impatto (NYHA e ospedalizzazioni). Su una scala regionale, considerando un volume di circa 60 pazienti trattati all'anno (come stimato per la Regione Lombardia), ciò potrebbe tradursi in oltre 220.000 € di spesa sanitaria evitata annualmente, contribuendo così alla sostenibilità complessiva del trattamento all'interno del Sistema Sanitario Regionale.

#### *C12 - Impatto su altre spese non sanitarie*

Oltre ai benefici clinici e sanitari diretti, la sostituzione transcateretere della valvola tricuspide con il sistema EVOQUE può determinare ricadute significative anche sul piano delle spese non sanitarie, in particolare quelle associate alla disabilità, alla perdita di autonomia e al bisogno di assistenza a lungo termine.

I pazienti affetti da rigurgito tricuspide severo non trattato sviluppano nel tempo un progressivo deterioramento della funzionalità fisica, spesso aggravato da sintomi quali affaticamento, dispnea e congestione sistemica. Questa condizione può tradursi in una crescente dipendenza da supporto assistenziale informale o formale, con necessità di caregiver dedicati, adattamenti domiciliari, accesso a servizi sociali, e nei casi più gravi, ricoveri in strutture residenziali o semi-residenziali.

Il trattamento con EVOQUE ha dimostrato, negli studi TRISCEND, un miglioramento significativo della capacità funzionale e della qualità della vita, con una riduzione della disabilità percepita e una maggiore autonomia nello svolgimento delle attività quotidiane. Tali effetti possono contribuire a posticipare o evitare il ricorso a forme di assistenza continuativa, con un impatto economico positivo sia per le famiglie dei pazienti, sia per i sistemi di welfare e protezione sociale.

In prospettiva, il miglioramento della classe funzionale NYHA e la riduzione dei sintomi invalidanti possono tradursi anche in una minore perdita di produttività per caregiver familiari, nonché in un miglior reinserimento sociale e relazionale per i pazienti stessi, riducendo l'isolamento e il carico psicologico legato alla malattia cronica.

Sebbene l'impatto economico complessivo su queste voci non sia stato ancora quantificato formalmente, è ragionevole ritenere che il miglioramento funzionale ottenuto con EVOQUE possa contribuire a ridurre in modo rilevante le spese indirette e i costi sociali legati alla cronicità e alla perdita di autonomia.

### **Impatto organizzativo**

#### *C13 - Conseguenze organizzative per il dipartimento aziendale utilizzatore*

L'adozione della tecnologia EVOQUE per la sostituzione transcateretere della valvola tricuspide comporta specifiche implicazioni organizzative per i dipartimenti aziendali utilizzatori, sia in termini di dotazioni tecnologiche che di competenze cliniche e logistiche richieste.

Dal punto di vista procedurale, la procedura richiede l'impiego combinato di modalità di imaging avanzate. L'ecocardiografia transesofagea (TEE) è fondamentale per il monitoraggio intraoperatorio in tempo reale, consentendo la valutazione precisa del posizionamento della protesi, il controllo della sua interazione con le strutture cardiache adiacenti e l'identificazione tempestiva di eventuali complicanze, come leak paravalvolari (PVL), dislocazione della valvola o malapposizione. La fluoroscopia rappresenta un supporto radiologico indispensabile per guidare con accuratezza l'avanzamento del sistema di rilascio e la corretta apertura della protesi nel sito bersaglio. In casi selezionati, l'ecocardiografia intracardiaca (ICE) può essere impiegata come alternativa alla TEE, soprattutto in pazienti con controindicazioni o limitazioni anatomiche all'inserimento transesofageo della sonda.

L'esecuzione della procedura richiede un team multidisciplinare ad alta specializzazione, con competenze avanzate in cardiologia interventistica strutturale. Gli operatori devono possedere esperienza consolidata in procedure transcateretere su valvole cardiache, oltre a essere adeguatamente formati nella gestione delle complicanze intra- e post-procedurali, quali l'ostruzione di strutture adiacenti, la disfunzione del dispositivo, l'instabilità emodinamica e il trattamento di eventi avversi acuti.

Dal punto di vista infrastrutturale, la procedura deve essere eseguita preferibilmente in sale ibride dotate di sistemi integrati di imaging ecocardiografico e fluoroscopico, in grado di garantire elevati standard di sicurezza, sterilità e supporto tecnologico. L'implementazione della tecnologia richiede inoltre un percorso clinico strutturato, che includa una fase di selezione preoperatoria multidisciplinare (Heart Team), una gestione intraospedaliera multidimensionale e un programma di follow-up dedicato, finalizzato al monitoraggio della funzionalità della protesi nel tempo e all'intercettazione precoce di eventuali segni di deterioramento o disfunzione.

#### *C14 - Conseguenze organizzative per altri dipartimenti aziendali*

Non esaminato per il presente rapporto.

#### *C15 - Conseguenze organizzative per il sistema sanitario*

Non esaminato per il presente rapporto.

### **Equità e impatto etico, impatto sociale, impatto legale**

#### *C16 - Equa opportunità di accesso*

La procedura, per sua natura, richiede elevati livelli di specializzazione clinica, infrastrutture tecnologicamente avanzate (sale ibride, imaging multimodale) e una solida organizzazione multidisciplinare. Tali requisiti, almeno nella fase iniziale di diffusione, potrebbero limitare l'accesso alla tecnologia ai soli centri ad alta specializzazione e a elevato volume di attività strutturale.

Questa concentrazione dell'offerta può generare disomogeneità nell'accessibilità geografica, soprattutto nelle regioni in cui l'offerta di centri con competenze avanzate in cardiologia strutturale è limitata o assente. I pazienti che risiedono in aree periferiche o con minore densità ospedaliera rischiano pertanto di incontrare ostacoli logistici, organizzativi o informativi all'accesso, con conseguente disparità nell'eleggibilità e nei tempi di trattamento.

Inoltre, l'adozione della tecnologia potrebbe richiedere una riallocazione di risorse economiche e umane, sia all'interno dei reparti interessati che nei servizi di supporto (diagnostica per immagini, anestesia, follow-up), con il rischio di sottrarre risorse ad altre attività già in essere. Per minimizzare tali effetti, è essenziale pianificare l'introduzione della tecnologia attraverso una programmazione regionale coordinata, che assicuri criteri di eleggibilità omogenei, una formazione mirata del personale e l'adozione di protocolli condivisi.

#### *C17 - Pressione e difficoltà dei portatori di interesse*

Non esaminato per il presente rapporto.

#### *C18 - Adesione a requisiti legali e al mandato del SSN*

Non esaminato per il presente rapporto.

#### *C19 - Implicazioni strategiche per azienda*

Non esaminato per il presente rapporto.

Non esaminato per il presente rapporto.

## RICERCA E ANALISI DELLA DOCUMENTAZIONE

Il presente ALERT HTA non è una revisione sistematica ed è stato redatto in coerenza con le indicazioni regionali nel programma regionale di valutazioni HTA e tenendo presente le raccomandazioni della collaborazione europea EUnetHTA.

Le domande di ricerca utili per la stesura del presente documento sono state elaborate secondo il modello PICO (si veda il paragrafo dedicato), approccio metodologico largamente adottato nella pratica evidence-based per formulare in modo strutturato quesiti clinico-assistenziali rilevanti.

Per l'individuazione degli articoli scientifici pertinenti all'analisi di efficacia, sicurezza, impatto clinico, organizzativo ed economico della tecnologia EVOQUE per la sostituzione transcatteterica della valvola tricuspide (TTVR), è stata sviluppata una strategia di ricerca sistematica volta prioritariamente a identificare revisioni sistematiche, metanalisi, trial clinici randomizzati controllati (RCT) e documenti HTA. La ricerca bibliografica è stata condotta a partire da febbraio 2024, con ultima revisione a maggio 2024, utilizzando il motore di ricerca PubMed.

I record ottenuti sono stati valutati in prima istanza attraverso lettura del titolo e dell'abstract. Gli articoli ritenuti potenzialmente eleggibili sono stati selezionati in full-text per l'analisi completa. Solo gli studi che soddisfacevano i criteri di inclusione predefiniti sono stati inclusi nella sintesi finale.

La stringa di ricerca utilizzata è stata la seguente:

"Transcatheter Tricuspid Valve Replacement" OR "TTVR" OR "EVOQUE valve" OR "Edwards EVOQUE" AND "tricuspid regurgitation" AND ("clinical trial" OR "outcomes" OR "safety" OR "quality of life").

Al fine di garantire maggiore specificità e rilevanza, sono stati applicati i seguenti filtri:

- Tipo di studio: "Clinical Trial", "Randomized Controlled Trial", "Systematic Review", "Meta-Analysis"
- Anno di pubblicazione: dal 2015 in avanti

Ulteriori articoli, ritenuti rilevanti per l'analisi, sono stati reperiti attraverso fonti complementari, incluse ricerche manuali su riviste di riferimento in ambito cardiologico e linee guida internazionali, oltre a pubblicazioni ottenute tramite accesso diretto a database di documenti HTA.

## METODI

Tabella PICO

Componente	Domande rilevanti	Risposte relative alla tecnologia EVOQUE
Popolazione	Qual è la popolazione di interesse? Età, genere, caratteristiche cliniche? Diagnosi? Livello di severità della patologia (se pertinente)?	<p>La popolazione di riferimento è costituita da pazienti adulti (età <math>\geq 18</math> anni) affetti da rigurgito tricuspide (TR) severo o maggiore, di origine primaria o funzionale, sintomatici nonostante terapia medica ottimale (OMT), non eleggibili alla chirurgia convenzionale per via dell'alto rischio operatorio e non candidabili alla riparazione transcateretere (T-TEER) per caratteristiche anatomiche sfavorevoli (es. dilatazione severa dell'anulus, lembi valvolari non coaptabili).</p> <p>Nei principali trial clinici (TRISCEND I, II), i pazienti arruolati presentavano un'età media di circa 78–79 anni, prevalenza femminile, e comorbidità cardiovascolari rilevanti (fibrillazione atriale, scompenso cardiaco, ipertensione polmonare, pregressi impianti di pacemaker o defibrillatori). La maggior parte era in classe funzionale NYHA III o IV al basale.</p>
	Ci si aspetta che gli effetti dell'intervento in studio siano omogenei oppure eterogenei tra i diversi sottogruppi di popolazione? Se si presume che gli effetti saranno diversi per diversi sottogruppi, quali sottogruppi saranno effettivamente considerati in termini di età, sesso, etnia, caratteristiche cliniche, sociali ecc.?	<p>Gli effetti del trattamento si sono dimostrati generalmente omogenei nei diversi sottogruppi di popolazione, ma si ipotizza una maggiore risposta clinica nei pazienti con TR funzionale secondario a dilatazione ventricolare e nei pazienti con sintomi congestivi marcati. Il profilo di rischio chirurgico, la presenza di dispositivi intracardiaci, la severità della disfunzione ventricolare destra e la fragilità globale rappresentano variabili cliniche che potrebbero modulare l'efficacia e la tollerabilità dell'intervento. Non sono emerse differenze rilevanti in termini di etnia o sesso, anche se i dati disponibili sono ancora limitati.</p>
Intervento	Qual è l'intervento di interesse (per esempio, un farmaco, un device, una procedura, un test)?	<p>Sostituzione transcateretere della valvola tricuspide (TTVR) mediante il sistema EVOQUE (Edwards Lifesciences), un dispositivo bioprotesico autoespandibile in nitinol, impiantabile per via transfemorale. La procedura è guidata da imaging ecocardiografico (TEE o ICE) e fluoroscopico in sala ibrida, e consente il ripristino della continenza valvolare con eliminazione o drastica riduzione del rigurgito. L'intervento è indicato per pazienti che non rispondono a OMT e per i quali non vi sono opzioni chirurgiche o di riparazione transcateretere praticabili.</p>

<b>Comparatore</b>	Quali sono le alternative attualmente in uso per diagnosticare, trattare o riabilitare la popolazione affetta dalla malattia o dal disturbo?	<p>Il principale comparatore è la terapia medica ottimale (OMT), che rappresenta l'unico approccio disponibile per i pazienti non candidabili a chirurgia o T-TEER. L'OMT comprende l'impiego di diuretici dell'ansa, antagonisti dell'aldosterone, vasodilatatori, inotropi e altre terapie sintomatiche volte al controllo della congestione sistemica e alla stabilizzazione emodinamica, senza tuttavia risolvere la causa meccanica del rigurgito.</p> <p>Altre alternative considerate nei confronti storici includono la chirurgia valvolare convenzionale (riparazione o sostituzione) e i sistemi di riparazione transcateretere (es. TriClip), che tuttavia sono riservati a pazienti con caratteristiche anatomiche specifiche e non rappresentano un'opzione per molti pazienti in stadio avanzato.</p>
<b>Outcomes</b>	Quali sono gli outcomes e gli endpoint di interesse?	<p>Sul piano clinico, l'efficacia del dispositivo è misurata principalmente in termini di riduzione della severità del rigurgito tricuspide, con l'obiettivo di portare il grado di rigurgito residuo a livelli <math>\leq 1+</math> (assenza, tracce o rigurgito lieve). Questa riduzione, considerata clinicamente significativa, è strettamente correlata al miglioramento dei sintomi e alla stabilizzazione emodinamica del paziente.</p> <p>Nello studio TRISCEND II, la valutazione dell'efficacia globale è stata condotta mediante un endpoint primario composito e gerarchico che ha incluso mortalità per tutte le cause, necessità di impianto di dispositivo di assistenza ventricolare destra (RVAD) o trapianto di cuore, reinterventi sulla valvola tricuspide, ospedalizzazioni per scompenso cardiaco (HFH), miglioramento della qualità della vita (KCCQ-OS), della sintomatologia (NYHA) e della capacità funzionale (test del cammino di 6 minuti, 6MWD), secondo il metodo statistico Finkelstein-Schoenfeld.</p> <p>Accanto agli endpoint clinici oggettivi, un ruolo centrale è attribuito agli esiti riportati direttamente dai pazienti (Patient-Reported Outcomes, PROs). In particolare, si considera clinicamente rilevante un incremento <math>\geq 10</math> punti nel punteggio KCCQ-OS, indice validato della qualità della vita nei pazienti con patologie cardiache. Nel gruppo trattato con EVOQUE, il miglioramento medio del punteggio è stato pari a 19,6 punti a un anno, rispetto ai soli 4,1 punti nel gruppo con terapia medica ottimale, con una differenza netta a favore dell'intervento.</p> <p>Analogamente, si osserva un miglioramento significativo della classe funzionale NYHA,</p>

		<p>con una transizione da NYHA III–IV a NYHA I–II in circa il 90% dei pazienti trattati con EVOQUE, e un miglioramento di almeno una classe NYHA in quasi l’80% dei casi. Tali variazioni si traducono in una maggiore capacità di esercizio, autonomia nelle attività quotidiane e riduzione della sintomatologia congestizia.</p> <p>Dal punto di vista della sicurezza, l’intervento ha mostrato un profilo favorevole, con un tasso di eventi avversi maggiori (MAE) a 30 giorni pari al 27,4%, inferiore alla soglia pre-specificata basata sui dati storici della chirurgia (70%). Non sono stati osservati casi di dislocazione valvolare o embolizzazione, e il tasso di leak paravalvolare moderato è rimasto contenuto (10,6%), senza alcun caso di leak grave documentato fino a un anno di follow-up.</p>
--	--	---

*Ricerche eseguite nel MARZO 2025.*

*Revisione finale delle ricerche: MARZO 2025.*

## BIBLIOGRAFIA (studi inclusi nella revisione narrativa)

1. Nath J, Foster E, Heidenreich PA. Impact of tricuspid regurgitation on long-term survival. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Feb 4;43(3):405-9. doi: 10.1016/j.jacc.2003.09.036. PMID: 15013122.
2. Puls M, Lubos E, Boekstegers P, et al. One-year outcomes and predictors of mortality after MitraClip therapy in contemporary clinical practice: results from the German transcatheter mitral valve interventions registry. *Eur Heart J* 2016;37:703–12.
3. Wang N, Fulcher J, Abeysuriya N, et al. Tricuspid regurgitation is associated with increased mortality independent of pulmonary pressures and right heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2019;40: 476–84.
4. Alqahtani F, Berzingi CO, Aljohani S, Hijazi M, Al-Hallak A, Alkhouli M. Contemporary Trends in the Use and Outcomes of Surgical Treatment of Tricuspid Regurgitation. *J Am Heart Assoc*. 2017 Dec 22;6(12): e007597. doi: 10.1161/JAHA.117.007597. PMID: 29273638; PMCID: PMC5779056.
5. Zack CJ, Fender EA, Chandrashekar P, et al. National trends and outcomes in isolated tricuspid valve surgery. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70:2953–60.
6. Praz F, Muraru D, Kreidel F, Lurz P, Hahn RT, Delgado V, Senni M, von Bardeleben RS, Nickenig G, Hausleiter J, Mangieri A, Zamorano JL, Prendergast BD, Maisano F. Transcatheter treatment for tricuspid valve disease. *EuroIntervention*. 2021 Nov 19;17(10):791-808. doi: 10.4244/EIJ-D-21-00695. PMID: 34796878; PMCID: PMC9724890.
7. Chorin E, Rozenbaum Z, Topilsky Y, Konigstein M, Ziv-Baran T, Richert E, Keren G, Banai S. Tricuspid regurgitation and long-term clinical outcomes. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020 Feb 1;21(2):157-165. doi: 10.1093/ehjci/jez216. PMID: 31544933.
8. Topilsky Y, Nkomo VT, Vatury O, Michelena HI, Letourneau T, Suri RM, Pislaru S, Park S, Mahoney DW, Biner S, Enriquez-Sarano M. Clinical outcome of isolated tricuspid regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014 Dec;7(12):1185-94. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.07.018. Epub 2014 Nov 5. PMID: 25440592.
9. Wang N, Fulcher J, Abeysuriya N, McGrady M, Wilcox I, Celermajer D, Lal S. Tricuspid regurgitation is associated with increased mortality independent of pulmonary pressures and right heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2019 Feb 1;40(5):476-484. doi: 10.1093/eurheartj/ehy641. PMID: 30351406.
10. Bannehr M, Edlinger CR, Kahn U, Liebchen J, Okamoto M, Hähnel V, Dworok V, Schipmann F, Kücken T, Bramlage K, Bramlage P, Haase-Fielitz A, Butter C. Natural course of tricuspid regurgitation and prognostic implications. *Open Heart*. 2021 Feb;8(1):e001529. doi: 10.1136/openhrt-2020-001529. PMID: 33563777; PMCID: PMC7875290.
11. Fondazione Onda. (2019). *Malattie cardiache strutturali in Italia*. Link: [https://fondazioneonda.it/ondauploads/2019/09/SHD\\_ITA\\_Onepager.pdf](https://fondazioneonda.it/ondauploads/2019/09/SHD_ITA_Onepager.pdf).
12. Singh JP, Evans JC, Levy D, et al. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1999;83:897-902.
13. Badano LP, Muraru D, Enriquez-Sarano M. Assessment of functional tricuspid regurgitation. *Eur Heart J* 2013;34:1875-85.
14. d'Arcy JL, Coffey S, Loudon MA, Kennedy A, Pearson-Stuttard J, Birks J, Frangou E, Farmer AJ, Mant D, Wilson J, Myerson SG, Prendergast BD. Large-scale community echocardiographic screening reveals a major burden of undiagnosed valvular heart disease in older people: the

- OxVALVE Population Cohort Study. *Eur Heart J*. 2016 Dec 14;37(47):3515-3522. doi: 10.1093/eurheartj/ehw229. Epub 2016 Jun 26. PMID: 27354049; PMCID: PMC5216199.
15. Topilsky Y, Maltais S, Medina Inojosa J, Oguz D, Michelena H, Maalouf J, Mahoney DW, Enriquez-Sarano M. Burden of Tricuspid Regurgitation in Patients Diagnosed in the Community Setting. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019 Mar;12(3):433-442. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.06.014. Epub 2018 Aug 15. PMID: 30121261.
  16. Höke U, Auger D, Thijssen J, Wolterbeek R, van der Velde ET, Holman ER, Schali J, Bax JJ, Delgado V, Marsan NA. Significant lead-induced tricuspid regurgitation is associated with poor prognosis at long-term follow-up. *Heart*. 2014 Jun;100(12):960-8. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304673. Epub 2014 Jan 21. PMID: 24449717.
  17. Delling FN, Hassan ZK, Piatkowski G, Tsao CW, Rajabali A, Markson LJ, Zimetbaum PJ, Manning WJ, Chang JD, Mukamal KJ. Tricuspid Regurgitation and Mortality in Patients With Transvenous Permanent Pacemaker Leads. *Am J Cardiol*. 2016 Mar 15;117(6):988-92. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.12.038. Epub 2016 Jan 6. PMID: 26833208; PMCID: PMC4775321.
  18. Messika-Zeitoun D, Thomson H, Bellamy M, Scott C, Tribouilloy C, Dearani J, Tajik AJ, Schaff H, Enriquez-Sarano M. Medical and surgical outcome of tricuspid regurgitation caused by flail leaflets. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004 Aug;128(2):296-302. doi: 10.1016/j.jtcvs.2004.01.035. PMID: 15282468.
  19. Arnold SV, Hahn RT, Thourani VH, Makkar R, Makar M, Sharma RP, Haeffele C, Davidson CJ, Narang A, O'Neill B, Lee J, Yadav P, Zahr F, Chadderdon S, Eleid M, Pislaru S, Smith R, Szerlip M, Whisenant B, Sekaran N, Garcia S, Stewart-Dehner T, Grayburn PA, Sannino A, Snyder C, Zhang Y, Mack MJ, Leon MB, Lurz P, Kodali S, Cohen DJ; TRISCEND II Pivotal Trial Investigators. Quality of Life After Transcatheter Tricuspid Valve Replacement: 1-Year Results From TRISCEND II Pivotal Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2025 Jan 28;85(3):206-216. doi: 10.1016/j.jacc.2024.10.067. Epub 2024 Oct 30. PMID: 39480380.
  20. Hahn RT, Makkar R, Thourani VH, Makar M, Sharma RP, Haeffele C, Davidson CJ, Narang A, O'Neill B, Lee J, Yadav P, Zahr F, Chadderdon S, Eleid M, Pislaru S, Smith R, Szerlip M, Whisenant B, Sekaran NK, Garcia S, Stewart-Dehner T, Thiele H, Kipperman R, Koulogiannis K, Lim DS, Fowler D, Kapadia S, Harb SC, Grayburn PA, Sannino A, Mack MJ, Leon MB, Lurz P, Kodali SK; TRISCEND II Trial Investigators. Transcatheter Valve Replacement in Severe Tricuspid Regurgitation. *N Engl J Med*. 2025 Jan 9;392(2):115-126. doi: 10.1056/NEJMoa2401918. Epub 2024 Oct 30. PMID: 39475399.
  21. Kodali S, Hahn RT, Makkar R, Makar M, Davidson CJ, Puthumana JJ, Zahr F, Chadderdon S, Fam N, Ong G, Yadav P, Thourani V, Vannan MA, O'Neill WW, Wang DD, Tchéché D, Dumonteil N, Bonfils L, Lepage L, Smith R, Grayburn PA, Sharma RP, Haeffele C, Babaliaros V, Gleason PT, Elmariah S, Inglessis-Azuaje I, Passeri J, Herrmann HC, Silvestry FE, Lim S, Fowler D, Webb JG, Moss R, Modine T, Lafitte S, Latib A, Ho E, Goldberg Y, Shah P, Nyman C, Rodés-Cabau J, Bédard E, Brugger N, Sannino A, Mack MJ, Leon MB, Windecker S; the TRISCEND study investigators. Transfemoral tricuspid valve replacement and one-year outcomes: the TRISCEND study. *Eur Heart J*. 2023 Dec 7;44(46):4862-4873. doi: 10.1093/eurheartj/ehad667. PMID: 37930776.
  22. Stolz L, Weckbach LT, Hahn RT, Chatfield AG, Fam NP, von Bardeleben RS, Davidson CJ, Grayburn PA, Zahr F, Hausleiter J. 2-Year Outcomes Following Transcatheter Tricuspid Valve Replacement Using the EVOQUE System. *J Am Coll Cardiol*. 2023 Jun 20;81(24):2374-2376. doi: 10.1016/j.jacc.2023.04.014. Epub 2023 May 16. PMID: 37191592.

23. Stolz L, Stocker TJ, Weckbach LT, Schmid S, Novotny J, Doldi PM, Massberg S, Nábauer M, Hausleiter J. 4-Year Follow-Up After Transcatheter Tricuspid Valve Replacement Using the EVOQUE System. *JACC Case Rep.* 2024 Jun 13;29(14):102393. doi: 10.1016/j.jaccas.2024.102393. PMID: 38973814; PMCID: PMC11225638.
24. Jiang A, Davey R, Tweedie EJ, Smith SJ. Complete heart block and subsequent sudden cardiac death following transcatheter tricuspid valve replacement in a heart transplant patient: a case report. *Eur Heart J Case Rep.* 2024 Nov 13;8(12):ytae599. doi: 10.1093/ehjcr/ytae599. PMID: 39619725; PMCID: PMC11604082.
25. Fender EA, Zack CJ, Nishimura RA. Isolated tricuspid regurgitation: outcomes and therapeutic interventions. *Heart.* 2018 May;104(10):798-806. doi: 10.1136/heartjnl-2017-311586. Epub 2017 Dec 11. PMID: 29229649; PMCID: PMC5931246.
26. Arsalan M, Walther T, Smith RL 2nd, Grayburn PA. Tricuspid regurgitation diagnosis and treatment. *Eur Heart J.* 2017 Mar 1;38(9):634-638. doi: 10.1093/eurheartj/ehv487. PMID: 26358570.
27. U.S. Food and Drug Administration. (2024, 1 febbraio). Edwards EVOQUE Tricuspid Valve Replacement System – P230013. Link: <https://www.fda.gov/medical-devices/recently-approved-devices/edwards-evoque-tricuspid-valve-replacement-system-p230013>.
28. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Gentile F, Jneid H, Krieger EV, Mack M, McLeod C, O'Gara PT, Rigolin VH, Sundt TM 3rd, Thompson A, Toly C. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2021 Feb 2;143(5):e35-e71. doi: 10.1161/CIR.0000000000000932. Epub 2020 Dec 17. Erratum in: *Circulation.* 2021 Feb 2;143(5):e228. doi: 10.1161/CIR.0000000000000960. Erratum in: *Circulation.* 2021 Mar 9;143(10):e784. doi: 10.1161/CIR.0000000000000966. PMID: 33332149.
29. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Muñoz D, Rosenhek R, Sjögren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2017 Sep 21;38(36):2739-2791. doi: 10.1093/eurheartj/ehx391. PMID: 28886619.
30. Bartoli, S., Marzocchi, A., Moretti, C., Ciuca, C., Fortuna, D., Guastaroba, P., Berti, E., Marrozzini, C., Saia, F., & De Palma, R. (2012). Il costo dell'innovazione nel trattamento della stenosi aortica: l'impianto transcatteterico di protesi valvolare aortica. *\*Giornale Italiano di Cardiologia\**, 13(1), 50-58. Link: <https://www.giornaledicardiologia.it/archivio/1015/articoli/11056/>
31. Delgado JF, Oliva J, Llano M, Pascual-Figal D, Grillo JJ, Comín-Colet J, Díaz B, Martínez de La Concha L, Martí B, Peña LM. Health care and nonhealth care costs in the treatment of patients with symptomatic chronic heart failure in Spain. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2014 Aug;67(8):643-50. doi: 10.1016/j.rec.2013.12.014. Epub 2014 May 10. PMID: 25037543.
32. Taramasso M, Benfari G, van der Bijl P, Alessandrini H, Attinger-Toller A, Biasco L, Lurz P, Braun D, Brochet E, Connelly KA, de Bruijn S, Denti P, Deuschl F, Estevez-Loureiro R, Fam N, Frerker C, Gavazzoni M, Hausleiter J, Ho E, Juliard JM, Kaple R, Besler C, Kodali S, Kreidel F, Kuck KH, Latib A, Lauten A, Monivas V, Mehr M, Muntané-Carol G, Nazif T, Nickening G, Pedrazzini G, Philippon F, Pozzoli A, Praz F, Puri R, Rodés-Cabau J, Schäfer U, Schofer J, Sievert H, Tang GHL, Thiele H, Topolsky Y, Rommel KP, Delgado V, Vahanian A, Von Bardeleben RS, Webb JG, Weber M, Windecker S, Winkel M, Zuber M, Leon MB, Hahn RT, Bax JJ, Enriquez-Sarano M, Maisano F.

Transcatheter Versus Medical Treatment of Patients With Symptomatic Severe Tricuspid Regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Dec 17;74(24):2998-3008. doi: 10.1016/j.jacc.2019.09.028. Epub 2019 Sep 27. PMID: 31568868.