

Aus dem Institut für Gesundheitsökonomie und Klinische Epidemiologie
der Universität zu Köln

Direktor (beurlaubt):
Universitätsprofessor Dr. med. Dr. Sc.(Harvard) K.W. Lauterbach MdB
Kommissarische Direktorin:
Universitätsprofessorin Dr. med. S. A. K. Stock

Gesundheitsökonomische Evaluation des MitraClip im deutschen Kontext

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

Bent Leon Johannes Estler
aus Tübingen

promoviert am 04. Mai 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

2023

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachterin: Universitätsprofessorin Dr. med. S. Stock
2. Gutachter: Privatdozent Dr. med. C. Iliadis

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die Fragestellung dieser Dissertation habe ich in Absprache mit Herrn Dr. rer. pol. Dirk Müller selbstständig entwickelt und formuliert. Das Studiendesign wurde maßgeblich von mir entwickelt, insbesondere die Struktur des entscheidungsanalytischen Modells. Die Literaturrecherche habe ich selbstständig durchgeführt. Darüber hinaus habe ich die Daten zur Parametrisierung des Modells eigenständig zusammengetragen und ausgewertet. Bei der Wahl der quantitativen Methoden und deren Umsetzung erhielt ich Unterstützung von Herrn Dr. rer. pol. Dirk Müller sowie Arim Shukri, Dipl. Math. Der erste Entwurf des Artikels wurde von mir verfasst und in Zusammenarbeit mit allen Koautoren überarbeitet.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 19.10.2022
Bent Estler



Danksagung

Allen an dieser Arbeit beteiligten Personen danke ich.

Mein besonderer Dank geht an Frau Prof. Dr. med. Stephanie Stock für die Unterstützung während der Erstellung dieser Arbeit, angefangen von der Vermittlung des Forschungsprojektes bis hin zur abschließenden Promotion.

Dr. rer. Pol. Dirk Müller danke ich für die exzellente Betreuung im Rahmen unserer gemeinsamen wissenschaftlichen Arbeit sowie den stetigen Austausch über die letzten Jahre.

Weiterhin danke ich Arim Shukri, Dipl.-Math. sowie Jana Seleznova, M.Sc. als auch Prof. Dr. med. Volker Rudolph für die gute und erfolgreiche Zusammenarbeit bei der Erstellung der Arbeit sowie unserer gemeinsamen Publikation.

Für die Durchsicht der Arbeit sowie der großen Unterstützung über die letzten Jahre danke ich Frau Dr. med. Merle Brunnée,

Meinen Eltern sowie Geschwistern danke ich für ihre Zusprüche während meiner gesamten akademischen Laufbahn sowie bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| Abkürzungsverzeichnis | 6 |
| Zusammenfassung | 7 |
| 1. Einleitung | 8 |
| 1.1 Die Herzinsuffizienz | 8 |
| 1.2 Mitralklappeninsuffizienz | 11 |
| 1.3 Gesundheitsökonomische Evaluation | 14 |
| 1.4 Fragestellungen und Ziel der Arbeit | 19 |
| 2. Publikation | 20 |
| 3. Übersetzung Publikation | 30 |
| 3.1 Abstract | 30 |
| 3.2 Einleitung | 31 |
| 3.3 Material und Methoden | 32 |
| 3.4 Ergebnisse | 40 |
| 3.5 Diskussion | 43 |
| 3.6 Schlussfolgerung | 47 |
| 4. Diskussion | 48 |
| 4.1 Bedeutung von gesundheitsökonomischen Evaluationen im deutschen Gesundheitssystem | 48 |
| 4.2 Gesundheitsökonomische Vergleichsmaßstäbe in Deutschland | 49 |
| 4.3 Die Bedeutung der interventionellen Therapie der sekundären Mitralklappeninsuffizienz in Deutschland | 52 |
| 4.4 Welches Patientenkollektiv profitiert von der interventionellen Therapie der sekundären Mitralklappeninsuffizienz? | 53 |
| 4.5 Einordnung der Analyseergebnisse im internationalen Vergleich | 54 |
| 4.6 Einordnung der Kosten-Effektivität der interventionellen Therapie der sekundären Mitralklappeninsuffizienz gegenüber der Kosten-Effektivität anderer Therapieformen der sekundären Mitralklappeninsuffizienz im deutschen Kontext | 55 |
| 4.7 Limitationen von Kosten-Effektivitäts-Analysen | 56 |
| 4.8 Ausblick | 57 |

| | | |
|-----------|-----------------------------|-----------|
| 4.9 | Schlussfolgerung | 57 |
| 5. | Literaturverzeichnis | 59 |
| 6. | Anhang | 64 |
| 6.1 | Literaturrecherche | 64 |
| 6.2 | Zusätzliche Abbildung | 65 |
| 6.3 | Abbildungsverzeichnis | 66 |
| 6.4 | Tabellenverzeichnis | 66 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------|--|
| ACE | Angiotensin Converting Enzyme |
| ARNI | Angiotensin-Rezeptor-Antagonist/Nepriylsin-Inhibitor |
| AT | Angiotensin |
| BIP | Bruttoinlandsprodukt |
| CNHF | Deutsches Kompetenznetz Herzinsuffizienz |
| COAPT | Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy |
| DAS | Deterministische Sensitivitätsanalysen |
| DRG | Diagnosebezogene Fallgruppen (engl. Diagnosis related groups) |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| HF | Herzinsuffizienz (engl. Heart failure) |
| HR | Hazard ratio |
| IKEV | Inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (engl. Incremental cost-effectiveness ratio, ICER) |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| LVAD | Linksventrikuläres Herzunterstützungssystem (engl. left ventricular assist device) |
| LVEF | Linksventrikuläre Ejektionsfraktion |
| LYG | Gewonnene Lebensjahre (engl. life-years gained) |
| MI | Mitralklappeninsuffizienz |
| NYHA | New York Heart Association |
| OECD | Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (engl. Organisation for Economic Co-operation and Development) |
| OMT | Optimale medikamentöse Therapie |
| OPS | Operationen- und Prozedurenschlüssel |
| PSA | Probabilistische Sensitivitätsanalyse |
| QALY | Qualitätsadjustierte Lebensjahre (engl. quality adjusted life years) |
| RAAS | Renin-Angiotensin-Aldosteron-System |
| SD | Standardabweichung |
| TTO | Time-Trade-Off |

Zusammenfassung

Ziel

Evaluierung der Kosten-Effektivität des MitraClip bei Patienten*innen mit Herzinsuffizienz und sekundärer Mitralklappeninsuffizienz im deutschen Kontext.

Methoden

- Design: Modell-basierte gesundheitsökonomische Evaluation
- Perspektive: Gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Kontext: Deutsches Gesundheitssystem
- Herkunft der klinischen Daten: COAPT-Studie
- Zeithorizont: Lebenszeit; Zykluslänge: Ein Monat

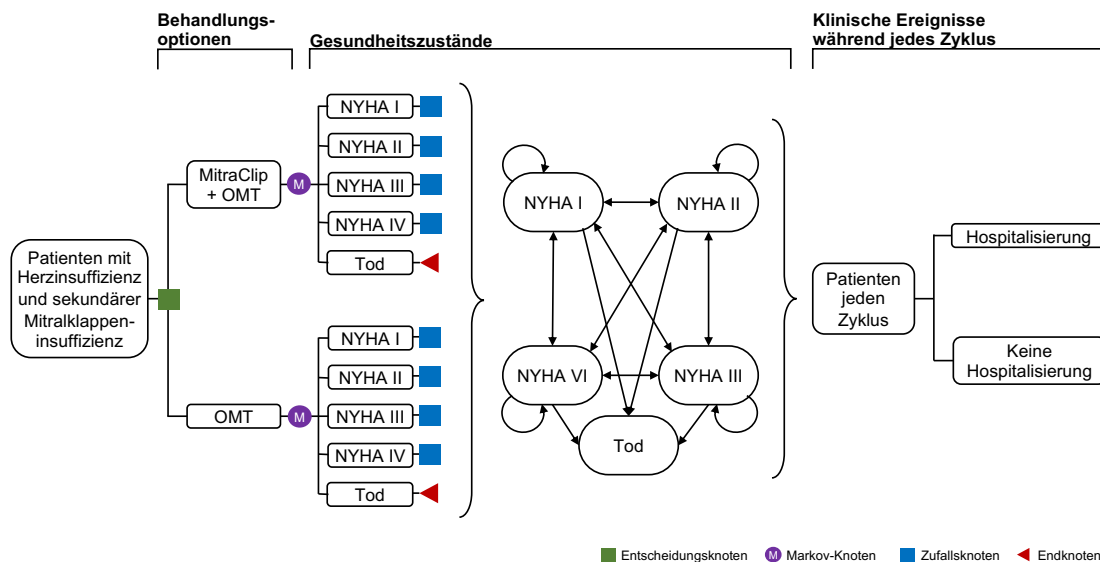


Abbildung 1: Kombiniertes Modell aus Entscheidungsbaum und Markov-Modell

Die Patienten*innen bekommen entweder der MitraClip- oder der OMT-Gruppe zugewiesen. Anschließend gehen sie in das Markov-Modell, bestehend aus den Gesundheitszuständen NYHA I bis IV sowie dem Tod, über. Während jedes Zyklus können die Patienten*innen hospitalisiert werden.

Abkürzungen: OMT Optimale medikamentöse Therapie; NYHA New York Heart Association

Ergebnisse

- Der MitraClip führt gegenüber alleiniger optimaler medikamentöser Therapie (OMT) zu zusätzlichen Kosten von 33 888 €, 0,8 zusätzlichen Lebensjahren, 0,57 zusätzlichen qualitätsadjustierten Lebensjahren (QALY) und einem inkrementellen Kosten-Nutzwert-Verhältnis (IKEV) von 59 728 €/QALY.
- Abhängig von der Zahlungsbereitschaft kann der MitraClip bei Patienten*innen mit Herzinsuffizienz und sekundärer Mitralklappeninsuffizienz im deutschen Kontext eine kosteneffektive Behandlungsmöglichkeit darstellen.

1. Einleitung

1.1 Die Herzinsuffizienz

1.1.1. Definition der Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz ist ein schwerwiegendes klinisches Syndrom, das durch typische Symptome wie Dyspnoe, Müdigkeit sowie Flüssigkeitsretention gekennzeichnet ist. Die Symptome können auf dem Boden sowohl einer strukturellen als auch funktionellen kardialen Fehlfunktion entstehen. Die Herzinsuffizienz kann in verschiedene Formen sowie nach diversen Kriterien unterteilt werden: örtlich (Links-, Rechts- sowie Globalherzinsuffizienz), nach dem zeitlichen Verlauf (akut oder chronisch) als auch nach der Ursache der kardialen Funktionsstörung. Symptomatisch wird die Herzinsuffizienz in die vier Stadien der New York Heart Association (NYHA) unterteilt, während sie echokardiographisch nach der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) in eine Herzinsuffizienz mit erhaltener oder reduzierter Pumpfunktion unterteilt wird.¹

1.1.2. Prävalenz und Epidemiologie

Hinsichtlich der Prävalenz ist die Herzinsuffizienz ein weltweit stark wachsendes öffentliches Gesundheitsproblem². Schon 1997 wurde die Herzinsuffizienz als aufkommende Epidemie der westlichen Welt identifiziert³. 2013 hatte die Herzinsuffizienz eine geschätzte Prävalenz von mehr als 23 Millionen Menschen weltweit, während neuere Schätzungen im Jahr 2020 schon von mehr als 64 Millionen betroffenen Individuen weltweit ausgehen^{4,5}. In Deutschland waren 2017 ungefähr 2,5 Millionen Menschen betroffen, was einem Anstieg der Prävalenz von ungefähr 17 % seit 2009 entspricht⁶.

Die Auswirkungen der Herzinsuffizienz auf die Gesundheitssysteme sind erheblich. So wird weltweit die durch Herzinsuffizienz verursachte wirtschaftliche Last auf 108 Milliarden US Dollar im Jahr geschätzt⁷. In Deutschland wurden im Jahr 2010 die jährlichen Kosten pro herzinsuffizientem Patienten auf bis zu 16 303 € geschätzt⁸. In Zukunft wird erwartet, dass die Inzidenz der Herzinsuffizienz in der westlichen Welt weiterhin stark ansteigen wird, hauptsächlich bedingt durch die demografisch alternde Bevölkerung. So wird in den USA bis zum Jahr 2030 ein weiterer Anstieg der Prävalenz der Herzinsuffizienz von bis zu 50 % erwartet⁹. Durch die starke Zunahme der Prävalenz werden auch die ökonomischen Beanspruchungen durch die Herzinsuffizienz weiterhin wachsen⁷. Wichtigster Kostentreiber ist

dabei die Hospitalisierung, welche häufig durch akute Dekompensationen oder Komorbiditäten wie beispielsweise die chronische Niereninsuffizienz ausgelöst wird^{7,10}. Eine wichtige Komplikation der Herzinsuffizienz stellt die sekundäre Mitralklappeninsuffizienz da. Diese ist eine prognoseverschlechternde Folge der Herzinsuffizienz, welche mit einem erhöhten Risiko für Hospitalisierungen assoziiert ist¹¹. Auch führt die sekundäre Mitralklappeninsuffizienz zu steigenden Gesundheitskosten⁶. Als vielversprechendster Ansatz zur Reduktion der wirtschaftlichen Belastung durch die Herzinsuffizienz wurde die Verringerung der Hospitalisierungsrate identifiziert⁷.

1.1.3. Pathogenese der Herzinsuffizienz

Die Pathogenese der Herzinsuffizienz ist multifaktoriellen Ursprungs. Die chronisch progrediente Erkrankung entsteht, wenn die Pumpleistung des Herzens nicht ausreicht, um den Körper mit Sauerstoff und Substraten zu versorgen, welche dem Körper konsekutiv fehlen oder in nicht ausreichender Menge zur Verfügung stehen. Verantwortlich für die klinische Symptomatik ist, neben dem fehlenden Auswurf, das sogenannte Vorwärtsversagen, auch die Kongestion, das Rückwärtsversagen. Hierbei führt eine abnormale systolische und/oder diastolische linksventrikuläre Funktion zu erhöhten linksventrikulären enddiastolischen Drücken und einer gestörten Volumenregulation. Im Verlauf führt dies zu einem erhöhten linksatrialen Druck, der wiederum durch den erhöhten pulmonalkapillaren Druck zu einer pulmonalvenösen Volumenbelastung führt. Eine Mitralklappeninsuffizienz kann die linksatriale sowie linksventrikuläre Volumenbelastung und die Druckverhältnisse hierbei weiter verschlechtern. Die erhöhte pulmonalvenöse Volumenbelastung kann in Folge zu einem interstitiellen Lungenödem führen, welches im Verlauf zu einem alveolären Lungenödem fortschreiten kann. Das Lungenödem ist maßgeblich für die klinische Symptomatik der Patienten*innen mit Dyspnoe und Zyanose verantwortlich. Weiterhin entsteht durch die pulmonalvenöse Volumenbelastung ein erhöhter pulmonalarterieller Druck, welcher in Folge den rechtsventrikulären und rechtsatrialen Druck erhöht. Daraus resultiert eine systemische Kongestion, die sich klinisch unter anderem in peripheren Ödemen, einer Halsvenenstauung und einer gastrointestinalen Stauungssymptomatik präsentieren kann¹².

Die resultierende Minderversorgung der Organe sowie die systemische Kongestion führen zu einer Aktivierung verschiedener neurohumoraler Kompensationsmechanismen. Identifizierte Mechanismen sind hierbei unter anderem eine Sympathikus-Aktivierung mit konsekutiver Katecholamin-Ausschüttung, die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS), eine Vasopressin-Aktivierung sowie die Freisetzung natriuretischer Peptide¹³. Diese Mechanismen, welche die mangelnde Pumpleistung des Herzens anfangs

kompensieren, führen im Verlauf der Erkrankung zu einem Fortschreiten der Herzinsuffizienz. Dies kann zu einem Circulus vitiosus und zu einer Vielzahl an Folgeerkrankungen, Komorbiditäten sowie Komplikationen führen¹⁴.

1.1.4. Komplikationen und Komorbiditäten der Herzinsuffizienz

Patienten*innen mit einer Herzinsuffizienz erleiden häufig schwerwiegende Komplikationen. Die häufigste Komplikation der chronischen Herzinsuffizienz ist die akute kardiale Dekompensation¹⁵. Diese ist gekennzeichnet durch eine sich rapide (< 48 Stunden) verschlechternde Symptomatik der Herzinsuffizienz mit Zeichen der Volumenbelastung wie peripheren Ödemen und Dyspnoe sowie Zeichen der Hypoperfusion wie Zyanose und Schwindel. Ausgelöst wird die akute Dekompensation häufig durch kardiale Ursachen wie z. B. Herzrhythmusstörungen, Infektionen, Komorbiditäten, Medikamente, mangelnde Therapieadhärenz, oftmals bleibt die Ursache aber auch kryptogen. Die akute Dekompensation ist der häufigste Grund für eine Hospitalisierung bei der Herzinsuffizienz, welche wiederum die häufigste Einzeldiagnose bei Krankenhauseinweisungen in Deutschland darstellt¹⁶. Auch die 1-Jahres-Letalität ist mit 20-30 % bei der akut dekompensierten Herzinsuffizienz hoch¹⁷. Die Vermeidung akuter Dekompensationen stellt somit ein wichtiges Behandlungsziel der chronischen Herzinsuffizienz dar.

Weitere wichtige Komplikationen der Herzinsuffizienz sind Herzrhythmusstörungen. Eine lebensbedrohliche Herzrhythmusstörung stellt hierbei die ventrikuläre Tachykardie dar, welche Kammerflimmern sowie den plötzlichen Herztod auslösen kann. Das Risiko steigt mit sich verschlechternder Herzinsuffizienz¹⁸. So korreliert die Wahrscheinlichkeit für ventrikuläre Tachykardien mit dem Grad der linksventrikulären Dysfunktion, ausgedrückt durch die sich verschlechternde linksventrikuläre Ejektionsfraktion¹⁸. Neben den lebensbedrohlichen ventrikulären Tachykardien stellt das tachykarde Vorhofflimmern eine wichtige Komplikation der Herzinsuffizienz dar. Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz sind pathophysiologisch eng miteinander verknüpft. Bei beiden Krankheitsbildern spielen die myokardiale Fibrose, die neurohumorale Aktivierung, die intrazelluläre Calcium-Dysregulation, Füllungsdrücke sowie die Größe des linken Vorhofes eine wichtige Rolle¹⁹. So konnte gezeigt werden, dass Vorhofflimmern hoch signifikant den klinischen Zustand herzinsuffizienter Patienten*innen, ausgedrückt durch die NYHA Stadien, verschlechtern kann²⁰. Auch kann das Vorhofflimmern weitere Komplikationen der Herzinsuffizienz wie die Trikuspidal- sowie Mitralklappeninsuffizienz weiter verschlechtern und zu einer akuten Dekompensation der Herzinsuffizienz führen²⁰. Eine Wiederherstellung des Sinusrhythmus führte hingegen zu

einem verbesserten kardialen Auswurf sowie zu einer besseren körperlichen Leistungsfähigkeit²¹.

Neben der akuten Dekompensation und den Herzrhythmusstörungen, steht die Herzinsuffizienz auch in engem pathophysiologischen Zusammenhang mit dem Klappenapparat des Herzens. So können unbehandelte Herzklappenerkrankungen wie die Aortenklappenstenose oder die Mitralklappeninsuffizienz im Verlauf zu einer Herzinsuffizienz führen. Pathophysiologisch sind hier die erhöhten Füllungsdrücke, die vermehrte Volumenbelastung und das kardiale Remodeling wichtige Faktoren²². Das am häufigsten erworbene Vitium ist hierbei die Mitralklappeninsuffizienz. Diese ist eine wichtige Komplikation der linksventrikulären Herzinsuffizienz, welche einen großen Einfluss sowohl auf die klinischen Symptomatik als auch Prognose der Patienten*innen haben kann²³.

1.2 Mitralklappeninsuffizienz

1.2.1. Definition der Mitralklappeninsuffizienz

Die Mitralklappeninsuffizienz ist definiert als eine Schlussunfähigkeit der Mitralklappe. Die Mitralklappeninsuffizienz kann sowohl akut als auch chronisch auftreten. Sie stellt das häufigste erworbene sowie das zweithäufigste behandlungsbedürftige Vitium des Herzens dar²⁴. Pathophysiologisch werden zwei Formen der Mitralklappeninsuffizienz unterschieden, die primäre sowie die sekundäre (funktionelle) Mitralklappeninsuffizienz.

1.2.2. Pathophysiologie der Mitralklappeninsuffizienz

Die Mitralklappe trennt den linken Vorhof von der linken Herzkammer. Physiologisch verhindert sie während der Kammerystole den Rückfluss von Blut aus der linken Herzkammer in den linken Vorhof. Besteht eine Undichtigkeit der Klappe, strömt Blut während der Kammerystole zurück in den linken Vorhof. Dies kann wiederum zu einer Volumenbelastung sowohl des linken Atriums als auch des Ventrikels führen. Als Folge kann die Mitralklappeninsuffizienz zu einer linksatrialen Dilatation sowie einer pulmonalvenösen Volumenbelastung führen. Im Verlauf kann eine unbehandelte Mitralklappeninsuffizienz aufgrund der erhöhten Volumenbelastung zu einer globalen Herzinsuffizienz führen.

1.2.3. Unterschiede der primären und sekundären Mitralklappeninsuffizienz

Bei der primären Form der Mitralklappeninsuffizienz liegt ein struktureller Schaden der Mitralklappe an sich vor. Dies kann beispielsweise durch einen Sehnenfadenabriss, eine post-rheumatische Verkalkung, eine Hypertrophie der Mitralklappensegel oder einen Mitralklappenprolaps verursacht sein.

Im Gegensatz zur primären Form der Mitralklappeninsuffizienz liegt bei der sekundären Form kein struktureller Schaden der Mitralklappe vor. Vielmehr handelt es sich bei der sekundären, auch als funktionell bezeichneten Form der Mitralklappeninsuffizienz, um eine Maladaptation der Klappensegel. Hierbei entsteht auf dem Boden pathologischer Umbauprozesse des linken Ventrikels eine Undichtigkeit der Mitralklappe. Die wichtigsten Prozesse sind dabei die Dilatation des Klappenrings sowie eine Mobilitätseinschränkung der Klappensegel²⁵.

1.2.4. Therapie der sekundären Mitralklappeninsuffizienz

Die Therapie der sekundären Mitralklappeninsuffizienz besteht aus verschiedenen Behandlungsoptionen, die teils singulär, teils in Kombination angewandt werden.

Basistherapie der sekundären Mitralklappeninsuffizienz ist die optimale medikamentöse Therapie (OMT)²⁵. Da die sekundäre Mitralklappeninsuffizienz durch die Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion sowie Dilatation des linken Ventrikels bedingt wird, steht die optimale medikamentöse Therapie nach den Leitlinien der medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz an erster Stelle. Hierbei werden unter anderem ACE (Angiotensin Converting Enzyme)-Hemmer/AT1-(Angiotensin) Antagonisten, Aldosteron-Rezeptor-Antagonisten, Diuretika, Betablocker, Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten im Kombination mit Nephilysin-Inhibitoren (ARNI) als auch SGLT2-Inhibitoren (Natrium/Glukose-Cotransporter) verwendet²⁶.

Besteht bei Patienten*innen mit Herzinsuffizienz und sekundärer Mitralklappeninsuffizienz beispielsweise aufgrund einer hochgradigen linksventrikulären Dysfunktion sowie eines Linksschenkelblocks die Indikation für eine kardiale Resynchronisationstherapie, kann diese zugleich die sekundäre Mitralklappeninsuffizienz verbessern²⁷.

Eine weitere Therapieoption der sekundären Mitralklappeninsuffizienz besteht in der operativen Versorgung. Hierbei besteht eine Empfehlung insbesondere bei Patienten*innen mit mittel- sowie hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz und gleichzeitiger Indikation zur aorto-koronarer Bypassversorgung bei erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF)

> 30 %. Verfahren der Wahl ist hierbei in der Regel die restriktive Anuloplastie der Mitralklappe^{25,28}.

Aufgrund der häufig bestehenden Komorbiditäten und ausgeprägten Risikoprofile bei Patienten*innen mit sekundärer Mitralklappeninsuffizienz besteht jedoch oftmals eine fehlende Operabilität²⁹. So zeigte die Euro Heart Umfrage, dass bis zu 50 % der Patienten*innen mit symptomatischer, schwerer Mitralklappeninsuffizienz keine operative Versorgung der Mitralklappen empfohlen werden konnte. Ursächlich war hier hauptsächlich das hohe Alter der Patienten*innen, die Komorbiditäten sowie die ausgeprägte linksventrikuläre Dysfunktion³⁰.

1.2.5. Interventionelle Therapie der sekundären Mitralklappeninsuffizienz

Liegt bei Patienten*innen mit hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz trotz Ausschöpfung der optimalen medikamentösen Therapie weiterhin eine Symptomatik vor, kann eine interventionelle Therapie der sekundären Mitralklappeninsuffizienz in Erwägung gezogen werden²⁵, welche seit 2008 als Therapiemöglichkeit zur Verfügung steht.

Bei der interventionellen Therapie der sekundären Mitralklappeninsuffizienz können verschiedenen Systeme, wie unter anderem das MitraClip-System (Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, USA) sowie das PASCAL-System (Edwards Lifesciences, Nyon, Schweiz), verwendet werden. Das am weitesten verbreitete System ist das MitraClip-System³¹. Hierbei wird nach Sedierung oder Narkose ein Katheter-System über die Vena femoralis zum Herzen geführt. Dort wird das interatriale Septum passiert und der Katheter zur Mitralklappe vorgeschoben. Der Führungsdraht wird über die Klappensegel vorgebracht und anschließend wird der Platzierungsdraht mit dem MitraClip in Position gebracht. Unter echokardiographischer Kontrolle wird der MitraClip so platziert, dass die Klappensegel der Mitralklappe aneinandergeheftet werden. Anschließend wird die Funktion des MitraClip und damit insbesondere der Grad der Mitralklappeninsuffizienz echokardiographisch evaluiert. Bei unzulänglicher Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz können weitere Clips platziert werden³².

Während 2011 noch 815 MitraClips in Deutschland implantiert wurden, lag diese Zahl im Jahr 2015 schon bei 4 432 MitraClip-Implantationen³³. Weltweit wurden seit 2008 mehr als 100 000 Implantationen des MitraClip-Systems vorgenommen³¹. Ein wichtiger Vorteil insbesondere der interventionellen Therapie der sekundären Mitralklappeninsuffizienz ist, dass aufgrund der geringen Invasivität auch Patienten*innen mit ausgeprägten Risikoprofilen und Komorbiditäten behandelt werden können²⁵. Die 2018 von Stone et al. veröffent-

lichte COAPT-Studie (Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy) zeigt signifikant die Vorteile der interventionellen Therapie in Kombination mit optimaler medikamentöser Therapie gegenüber der alleinigen medikamentösen Therapie: So beträgt die jährliche Hospitalisierungsrate nach 24 Monaten in der MitraClip-Gruppe 35,8 %, während sie in der Kontrollgruppe bei 67,9 % liegt (Hazard ratio (HR) 0,53). Die Mortalität liegt nach zwei Jahren in der MitraClip-Gruppe bei 29,1 % wohingegen sie in der Kontrollgruppe 46,1 % beträgt (HR 0,62)³².

Zusammenfassend kann die interventionelle Therapie der sekundären Mitralklappeninsuffizienz die medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz ergänzen. Insbesondere kann sie denjenigen Patienten*innen helfen, welche trotz maximaler medikamentöser Therapie weiterhin symptomatisch sind³². Gegenüber der operativen Therapie hat sie den Vorteil, dass sie auch bei funktionell inoperablen Patienten*innen noch angewandt werden kann.

1.3 Gesundheitsökonomische Evaluation

1.3.1. Definition der gesundheitsökonomischen Evaluationen

Der Begriff Gesundheitsökonomische Evaluation beschreibt die vergleichende Bewertung alternativer Gesundheitsstrategien oder -technologien anhand von Kosten sowie deren klinischen Auswirkungen, das sogenannte Outcome. Ziel der gesundheitsökonomischen Evaluation ist die Berechnung des inkrementellen Kosten-Nutzen-Verhältnis, bestehend aus den zusätzlichen Kosten und dem zusätzlichen Nutzen, welcher durch den Einsatz der alternativen Strategie oder Technologie erreicht wird^{34,35}.

1.3.2. Perspektiven der gesundheitsökonomischen Evaluation

Gesundheitsökonomische Evaluationen können aus verschiedenen Perspektiven durchgeführt werden. So kann die die Perspektive der gesundheitsökonomischen Evaluation beispielsweise aus Sicht der Patienten*innen, der Leistungserbringer*innen, der gesetzlichen Krankenkassen oder gesamtgesellschaftlich sein. Je nach Perspektive verändert eine unterschiedliche Einbeziehung bzw. Gewichtung von Kosten und Nutzen die gesundheitsökonomische Evaluation. Wichtig ist, neben der ausgewählten Perspektive auch die Berücksichtigung der Perspektive der Entscheidungs- bzw. Kostenträger, da ansonsten bei Differenzen ein sich aus der jeweiligen Perspektive lohnendes Programm nicht umgesetzt wird.

1.3.3. Kostenbewertung in gesundheitsökonomischen Evaluationen

Dem Nutzen medizinischer Maßnahmen werden in gesundheitsökonomischen Evaluationen die Kosten gegenübergestellt. Hierbei wird der Kostenbegriff weit gefasst und kann neben dem Verbrauch von monetären Ressourcen beispielsweise auch negative Effekte wie Nebenwirkungen beinhalten. Bei der Kostenbewertung werden verschiedene Arten der Kosten unterschieden. Wichtig ist insbesondere die Unterscheidung von direkten sowie indirekten Kosten der medizinischen Maßnahme oder Technologie. Direkte Kosten erfassen hierbei den Ressourcenverbrauch, welcher in unmittelbarem Zusammenhang mit der Krankheit entsteht. Beispiele hierfür sind unter anderem die Kosten für diagnostische sowie therapeutische Verfahren, für Medikamente, aber auch die Behandlungen von Nebenwirkungen werden als direkte Kosten erfasst. Neben den direkten Kosten können viele Erkrankungen auch indirekte Kosten erzeugen. Wichtiges Beispiel ist dabei der mögliche Produktivitätsverlust der betroffenen Menschen im Sinne einer Arbeitsunfähigkeit, aber auch der private Verlust von Produktivität kann inkludiert werden.

Wichtig für die Entscheidung, welche Kosten in die gesundheitsökonomische Evaluation einfließen, ist die Perspektive der Analyse. Wird beispielsweise die Perspektive der betroffenen Patienten*innen gewählt, stellt der Produktivitätsverlust in den meisten Fällen einen wichtigen Kostenfaktor dar, während aus Sicht der Anbieter medizinischer Technologien dieser eine untergeordnete Rolle spielt.

1.3.4. Formen der gesundheitsökonomischen Evaluation

Verschiedene Analysemodelle stehen zur gesundheitsökonomischen Evaluation neuer Gesundheitsstrategien und -technologien zur Verfügung. Unter anderem sind dies die Kosten-Minimierungs-Analyse, die Kosten-Effektivitätsanalyse, die Kosten-Nutzwert-Analyse sowie die Kosten-Nutzen-Analyse. Insbesondere hinsichtlich ihrer Outcome-Parameter unterscheiden sich die jeweiligen Analysemodelle, welche im Folgenden einzeln dargestellt werden³⁵.

1.3.5. Kosten-Minimierungs-Analyse

Die Kosten-Minimierungs-Analyse ist eine Form der gesundheitsökonomischen Evaluation, bei welcher die Kosten verschiedener Behandlungsalternativen miteinander verglichen wer-

den. Die Hauptlimitation der Kosten-Minimierungs-Analyse besteht darin, dass die Behandlungsalternativen nachweislich eine gleichwertige Wirksamkeit hinsichtlich des Outcome-Parameters aufweisen müssen. Bei vorliegender klinischer Äquivalenz der betrachteten Interventionen kann die Kosten-Minimierungs-Analyse genutzt werden, um herauszufinden, welche alternative Behandlungsstrategie die geringsten Kosten verursacht^{35,36}.

1.3.6. Kosten-Effektivitäts-Analyse

Bei der Kosten-Effektivitäts-Analyse werden den Kosten einer Behandlungsalternative dem zusätzlich gewonnenen Nutzen gegenübergestellt. Hierbei können die Therapieoptionen sowohl einzeln als auch im Vergleich zu Alternativen evaluiert werden. Der Nutzen wird bei der Kosten-Effektivitäts-Analyse in realen bzw. natürlichen Einheiten gemessen. Im klinischen Setting können dies beispielsweise vermiedene Todesfälle, gewonnene Lebensjahre oder eine Blutdrucksenkung sein. Im Ergebnis werden bei der Kosten-Effektivitäts-Analyse die Kosten pro Effektivitätsparameter angegeben. Verschiedene Behandlungsalternativen können mittels des inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Verhältnisses (IKEV) verglichen werden. Hierbei wird die Kostendifferenz verschiedener Behandlungsalternativen pro Nutzens Differenz berechnet und verglichen³⁵.

1.3.7. Kosten-Nutzwert-Analyse

In der Kosten-Nutzwert-Analyse können mehrere verschiedene Auswirkungsparameter durch die Umwandlung in Nutzeinheiten berücksichtigt und evaluiert werden. Durch die Umwandlung in Nutzeinheiten werden diese aggregierbar. Dabei werden meistens sogenannte qualitätsadjustierte Lebensjahre (QALYs, engl. quality adjusted life years) verwendet. Diese berechnen sich aus dem Produkt der durch die Intervention gewonnenen Lebenszeit und der in dieser Zeit erfahrenen Lebensqualität. Hierbei wird dem Zustand vollkommener Gesundheit ein Nutzwert von 1 und dem Tod ein Nutzwert von 0 zugeschrieben. Zur Bestimmung des Nutzwertes von verschiedenen Gesundheitszuständen werden Instrumente wie spezifische Bewertungsskalen, Standardlotterie, Zeitpräferenzen oder die Zahlungsbereitschaft benutzt. Diese Umwandlung ermöglicht es auch, die Ergebnisse der Kosten-Nutzwert-Analyse von Interventionen unterschiedlicher Indikationen zu vergleichen. Ein weiterer Vorteil ist, dass auch nicht lebensverlängernde Maßnahmen hinsichtlich ihres Kosten-Nutzwert-Verhältnisses evaluiert werden können³⁵.

1.3.8. Kosten-Nutzen-Analyse

Bei der Kosten-Nutzen-Analyse werden die Outcome-Parameter in monetären Einheiten ausgedrückt. Dies ermöglicht wie bei der Kosten-Nutzwert-Analyse die Aggregation der Auswirkungsparameter sowie den direkten Vergleich der Kosten und des Nutzens und damit die Bestimmung eines Nettonutzens. Die Bestimmung des Nettonutzens hilft beim Vergleich der Intervention mit Investitionen in anderen Bereichen wie beispielsweise der Infrastruktur oder der Bildung³⁵.

1.3.9. Zahlungsbereitschaft und Ergebnisevaluation

Gesundheitsökonomische Evaluationen sind die vergleichende Bewertung alternativer Gesundheitsstrategien. Im Ergebnis der Analyse können verschiedene Szenarien auftreten (Abb. 2): So kann eine Gesundheitsstrategie gegenüber ihrer Alternative dominant sein, wenn sie einen größeren Nutzen bei gleichzeitig geringeren Kosten erzielt (Süd-Ost-Quadrant). In diesem Fall ist diese Gesundheitsstrategie eindeutig ihrer Alternative vorzuziehen. Oftmals besteht aber keine eindeutige Dominanz zwischen alternativen Gesundheitsstrategien. So kann eine Gesundheitsstrategie beispielsweise zwar einen größeren Nutzen haben, aber dafür auch mehr Kosten verursachen (Szenarien I–IV). Dieses Verhältnis wird als inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (IKEV, englisch: incremental cost-effectiveness ratio, ICER) bezeichnet. Um eine Entscheidung bezüglich der alternativen Gesundheitsstrategien treffen zu können, muss dann abgewogen werden, ob der zusätzlich generierte Nutzen die zusätzlich verursachten Kosten wert ist. Hierbei ist die Zahlungsbereitschaft der Entscheidungsträger ein wichtiger Parameter. So legt diese fest, inwiefern der Entscheidungsträger ein gewisses IKEV als günstig oder nicht einschätzt. Sie ist definiert als der höchste Geldbetrag, den der Entscheidungsträger für eine zusätzliche Einheit des Effektes bereit ist zu zahlen. Angegeben wird diese z. B. in monetären Einheiten pro QALY. Liegt das IKEV unterhalb des Schwellenwertes bzw. der Zahlungsbereitschaft des Entscheidungsträgers, sollte dieser sich für die Gesundheitsstrategie entscheiden, wohingegen im Falle eines IKEV oberhalb des ermittelten Schwellenwertes der Entscheidungsträger diese Gesundheitsstrategie ablehnt. Zahlungsbereitschaften können sowohl als feste Schwellenwertkonzepte, aber auch als dynamisch ermittelte Richtwerte verstanden werden und können von vielen Faktoren abhängig sein.³⁷

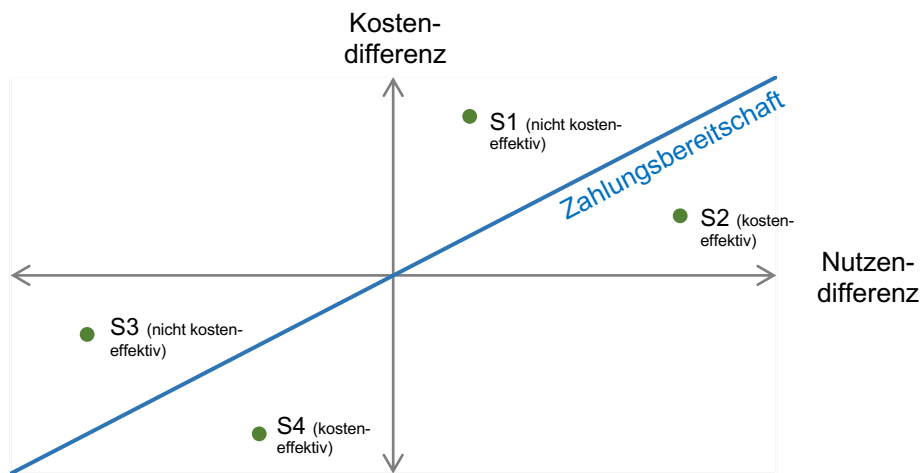


Abbildung 2: Die vier Szenarien der Kosten-Effektivitätsebene (nach Cohen et al. 2008)

Die Abbildung zeigt die vier möglichen Ergebnisse einer vergleichenden gesundheitsökonomischen Evaluation. Auf der X-Achse steht die mögliche Nutzendifferenz von den vergleichenden Gesundheitsstrategien, während auf der Y-Achse die Kostendifferenz aufgetragen ist. Im Ergebnis der Evaluation kann eine Gesundheitsstrategie komplett dominant sein (Lage im Süd-Ost-Quadrant) oder abhängig von der Zahlungsbereitschaft des Entscheidungsträgers kosteneffektiv oder nicht kosteneffektiv sein (Lage unterhalb der Zahlungsbereitschaft-Gerade).

1.4 Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Seit dem Jahr 2008 wird der MitraClip im deutschen Gesundheitssystem verwendet³¹. Bis zum Zeitpunkt der Publikation des vorliegenden Artikels hat keine gesundheitsökonomische Evaluation des MitraClip hinsichtlich des Nutzens- und Kostenaspekts im deutschen Kontext stattgefunden.

Ziel der Arbeit ist die gesundheitsökonomische Evaluation des MitraClip als Behandlungsmöglichkeit bei Patienten mit Herzinsuffizienz und sekundärer Mitralklappeninsuffizienz im deutschen Kontext. Um den Entscheidungsträgern eine evidenzbasierte Datengrundlage zu bieten, wurde eine gesundheitsökonomische Evaluation aus Perspektive der gesetzlichen Krankenkassen durchgeführt.

Konkret ist die Zielsetzung dieser Arbeit, folgende Fragestellungen zu beantworten:

Hauptfragestellung:

- Welchen zusätzlichen Nutzen sowie welche zusätzlichen Kosten generiert der MitraClip in Kombination mit einer optimalen medikamentösen Therapie gegenüber einer alleinigen optimalen medikamentösen Therapie im deutschen Kontext?

Nebenfragestellungen:

- Für welches Patientenkollektiv stellt der MitraClip eine kosteneffektive Behandlungsmöglichkeit in Kombination mit optimaler medikamentöser Therapie gegenüber der alleinigen optimalen medikamentösen Therapie dar?
- Wie verhält sich die Kosten-Effektivität des MitraClip im deutschen Kontext im internationalen Vergleich?
- Wie verhält sich die Kosten-Effektivität der interventionellen Therapie der sekundären Mitralklappeninsuffizienz gegenüber anderen Therapieformen der sekundären Mitralklappeninsuffizienz wie zum Beispiel der optimalen medikamentösen Therapie oder der Operation?

2. Publikation

The European Journal of Health Economics
https://doi.org/10.1007/s10198-022-01476-4

ORIGINAL PAPER



Cost-effectiveness of the MitraClip device in German heart failure patients with secondary mitral regurgitation

Bent Estler¹ · Volker Rudolph² · Yana Seleznova³ · Arim Shukri³ · Stephanie Stock¹ · Dirk Müller³

Received: 25 June 2021 / Accepted: 28 April 2022
© The Author(s) 2022

Abstract

Aim To evaluate the cost-effectiveness of the MitraClip device (MitraClip) in addition to optimal medical therapy (OMT) in patients with heart failure and secondary mitral regurgitation in Germany.

Methods and results A model-based economic evaluation was performed to estimate the incremental cost per quality-adjusted life-years (QALYs) for patients with a moderate-to-severe or severe secondary mitral regurgitation receiving MitraClip plus OMT compared with OMT alone from the statutory health insurance (SHI) perspective. Transition probabilities, data on survival rates, and hospitalization rates were obtained from the COAPT trial, a randomized-controlled multicenter trial. Data on health utility and costs were taken from published evidence. To assess parameter uncertainty, several deterministic and probabilistic sensitivity analyses were performed. The incremental costs per QALY gained were € 59,728 (costs/incremental life years gained: € 42,360). The results were most sensitive to the transition probabilities and the hospitalization rates. The probabilistic sensitivity analysis showed that the MitraClip strategy was cost-effective with a probability of 80% at a willingness-to-pay threshold of € 67,000/QALY.

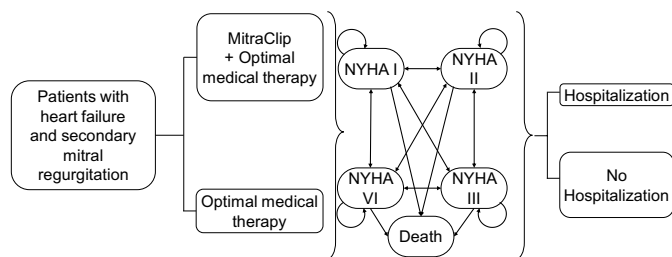
Conclusions Depending on the willingness-to-pay threshold, for patients with heart failure and a moderate-to-severe or severe secondary mitral regurgitation the MitraClip can be cost-effective from the perspective of the German SHI.

Graphical abstract

Aim: To evaluate the cost-effectiveness of the MitraClip device in patients with heart failure and secondary mitral regurgitation in Germany.

Methods:

- Model based economic evaluation
- Perspective of the SHI
- German context
- Based on clinical data from the COAPT trial
- Lifetime horizon



Results:

- The MitraClip strategy led to incremental costs of 33 888€, additional life-years gained of 0.8 years, quality adjusted life-years (QALY) (gained of 0.6 years and an incremental cost-effectiveness ratio of 59 728€/QALY
- Depending on the willingness-to-pay threshold, for patients with heart failure and a moderate-to-severe or severe secondary mitral regurgitation the MitraClip can be cost-effective from the perspective of the German SHI

Keywords Heart failure · Secondary mitral regurgitation · Cost-effectiveness · Transcatheter-valve repair · MitraClip · Germany

Extended author information available on the last page of the article

Published online: 27 May 2022

Springer

Introduction

Heart failure is a rapidly growing public health issue with more than 37 million persons affected worldwide [1] and is still one of the leading causes of premature death [2]. Due to its multifactorial etiology, the progression of HF increasingly affects patients' quality of life by causing symptoms such as dyspnea, fatigue, and fluid retention [3]. For example in Germany, the prevalence of HF was 3.4%, corresponding to approximately 2.5 million affected individuals in 2017 [4].

In addition to the burden of disease, HF is estimated to incur around 1–2% of the annual healthcare budget in the Western societies [5]. Because HF is one of the leading causes of hospitalization in adults, the majority of HF treatment costs are incurred in the inpatient setting [1, 5]. Reducing admission rates due to HF is assumed to be the most promising approach to decrease the economic burden of HF [6].

Many patients with HF develop secondary mitral regurgitation which is associated with a poor prognosis (i.e., reduced life expectancy) [5, 7]. In addition to medical treatment, different minimal-invasive procedures for treating secondary mitral regurgitation such as the MitraClip were developed in the late 1990s. Compared to medical therapy alone, the MitraClip resulted in a lower rate of hospitalization due to HF and lower all-cause mortality within 24 months of follow-up [7].

In addition to the safety, clinical effectiveness and efficacy, evaluating the cost-effectiveness of new devices is

an important factor in a resource-constrained healthcare system. Based on clinical data from the COAPT trial [8], a patient-level simulation showed incremental costs for the transcatheter mitral valve repair of \$55,600 per quality-adjusted life-year (QALY) gained for the US-system when compared with optimal medical therapy (OMT) which is considered high economic value for cardiac therapies in the United States (US) [9].

As Germany is the second largest implanter of MitraClip devices worldwide, our analysis aims to evaluate the cost-effectiveness of the MitraClip in combination with OMT in patients with HF and secondary mitral regurgitation compared with OMT alone [10].

Methods

We conducted a model-based cost-effectiveness analysis which combined a decision tree and a Markov model to compare the clinical and economic consequences of the MitraClip combined with OMT versus OMT alone from the perspective of the SHI (see Fig. 1). The cost-effectiveness was expressed by the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) which was calculated by dividing the differences in costs and QALYs and those in costs and life years gained (LYG) between MitraClip/OMT and OMT alone. To reflect the long-term consequences of HF, a lifetime horizon with a cycle length of 1 month was applied in the model.

Clinically, the cost-effectiveness analysis was mainly based on the COAPT trial, a multicenter

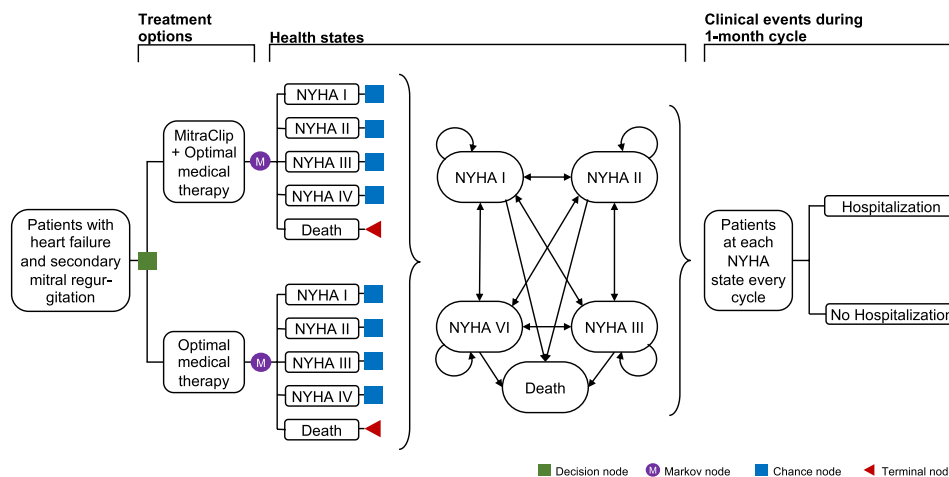


Fig. 1 Combined model comparing the MitraClip with optimal medical therapy. The model starts with a decision tree splitting the patients into the MitraClip Group or the OMT group. The patients then enter

a Markov model with five health states. These include the four NYHA classes and death. HF Abbreviations: NYHA New York Heart Association; OMT Optimal medical therapy

randomized-controlled trial including 614 patients with ischemic or non-ischemic cardiomyopathy at 78 sites in the US and Canada. In that study, MitraClip/OMT showed a statistically significant reduction in 'hospitalizations for HF at 12 months' [Hazard Ratio (HR)=0.53; $P < 0.001$] and, a significant reduction in mortality in favor of the MitraClip group compared with OMT (HR = 0.62; $P < 0.001$) [8].

To obtain further clinical and economic input data, literature searches using the Medline database were performed in January 2019 and updated throughout the model development (details are reported in the Appendix).

Patients and model description

In the model, we evaluated a hypothetical cohort that was in line with patients' characteristics of the COAPT trial. Patients had an ischemic or non-ischemic cardiomyopathy, a confirmed moderate-to-severe or severe secondary mitral regurgitation and, were categorized as symptomatic according to the New York Heart Association (NYHA) functional classes II, III, or IV. Patients entered into the model at mean age of 72 (SD 11.2) years and 64% of them were male [8].

The cohort started with a decision tree that divided patients by whether they received MitraClip/OMT or OMT alone (Fig. 1). Irrespective of treatment option received, patients then entered a Markov model consisting of five health states: the four NYHA functional classes and death. Based on data from the COAPT trial, patients moved between the NYHA classes. In all NYHA classes, patients could be admitted to the hospital due to HF [8] (with resulting costs and disutilities accordingly but without increasing the transition probability to higher NYHA states). The initial distribution of NYHA classes was calculated as an average and applied to both treatment options in the beginning of the first month. The effects of the device related complications for the MitraClip group at 12 months (3.4%) from the COAPT trial were included in the analysis, calculated as an average and distributed across all patients from the MitraClip group [8]. At the end of each month patients either remained in the same health state, experienced a HF-progress to a higher NYHA class or a HF-regress to lower NYHA class, or they died. The model was constructed and analyzed with Tree Age Pro 2020 (Tree Age Software LLC).

Model inputs

Transition probabilities

To reflect both the short- and long-term effect of the MitraClip in the model, two different transition probabilities were applied for each NYHA class: one probability for the transition from baseline to 30 days and a second probability for the transition from 30 days to all subsequent cycles. For both

groups in the COAPT trial, it could be observed that the patients NYHA status on average improved from baseline to 30 days whereas after 30 days the NYHA status gradually declined for all subsequent cycles. As the transition probabilities were not reported in the trial and were not made available (even on request), these had to be approximated from the 24-month follow-up lifetables by stepwise iteration. As a result of this approximation the majority of patients moved to the closest NYHA-group (e.g., NYHA I to NYHA II, NYHA IV to NYHA III) but skipping a class upwards or downwards (e.g., NYHA I to NYHA III or vice versa) was also possible. The monthly transition probabilities for all NYHA classes are shown in Table 1.

Each cycle, the patients from both groups could be admitted to the hospital for HF based on hospitalization probabilities pulled from the COAPT trial. It was assumed that each patient could be hospitalized only once per cycle due to the data available from the COAPT trial [8].

Resource utilization and cost data

Data on resource utilization and cost were derived from German sources wherever possible (Table 2). Device costs, costs of hospitalization due to HF, and complication treatment costs were based on the German diagnosis-related groups (DRGs) 2020 [11] (OPS 5-35a.41 and 5-35a.60, i.e., the reimbursement for the procedure based on the average length of stay for the MitraClip). The costs of treatment for device related complications were calculated from the number of complications reported in the COAPT trial combined with the corresponding German DRG. Data on complications were obtained from the COAPT trial and included single leaflet device attachment (0.7%), device embolization (0.3%), left ventricular assistant device (LVAD) implantation (1.2%), cardiac transplantation (0.8%), and non-elective cardiovascular surgery (0.3%). Information about average costs for routine management of HF patients specific to each NYHA class (e.g., medical therapy, GP visits) was obtained from the German Competence Network Heart Failure (CNHF) Using a telemetric platform, the CNHF collects routine data from a large cohort of well HF patients based on standardized case report forms and centrally run data bases with automated revision and consistency checks [12, 13]. In line with the payer perspective of the analysis (i.e., German SHI), only direct medical costs were included and expressed in 2020 euros.

Utility data

Utilities reflect patients' preferences for a specific health state and are used to estimate the patients' quality of life. Patients in both treatment options accrued utility values regardless of the treatment received. Since no specific

Table 1 Transition probabilities between NYHA states for both the MitraClip and Optimal Medical Therapy groups

| | NYHA I | NYHA II | NYHA III | NYHA IV | HF death |
|--------------------------------|--------|---------|----------|---------|----------|
| MitraClip | | | | | |
| Baseline→30 days | | | | | |
| NYHA I | 0.950 | 0.050 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| NYHA II | 0.100 | 0.900 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| NYHA III | 0.200 | 0.350 | 0.370 | 0.070 | 0.010 |
| NYHA IV | 0.140 | 0.250 | 0.270 | 0.320 | 0.020 |
| 30 days→all subsequent cycles | | | | | |
| NYHA I | 0.960 | 0.040 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| NYHA II | 0.005 | 0.945 | 0.050 | 0.000 | 0.000 |
| NYHA III | 0.000 | 0.025 | 0.895 | 0.070 | 0.010 |
| NYHA IV | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.800 | 0.200 |
| Optimal medical therapy | | | | | |
| Baseline→30 days | | | | | |
| NYHA I | 0.950 | 0.030 | 0.020 | 0.000 | 0.000 |
| NYHA II | 0.100 | 0.870 | 0.030 | 0.000 | 0.000 |
| NYHA III | 0.050 | 0.170 | 0.700 | 0.060 | 0.020 |
| NYHA IV | 0.000 | 0.120 | 0.170 | 0.680 | 0.030 |
| 30 days→all subsequent cycles | | | | | |
| NYHA I | 0.950 | 0.050 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| NYHA II | 0.010 | 0.940 | 0.040 | 0.010 | 0.000 |
| NYHA III | 0.000 | 0.020 | 0.920 | 0.050 | 0.010 |
| NYHA IV | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.750 | 0.250 |

NYHA New York Heart Association

German utility data on NYHA classes were available, utility values were taken from the CARE-HF trial [18], a multi-center, international, randomized trial enrolling 813 patients from 82 European centers with HF. The trial compared pharmacologic therapy alone with a combination of pharmacologic therapy and cardiac resynchronization. Utilities were calculated using EuroQoL EQ-5D utility scores at different time measurement points in combination with Time Trade-Off (TTO) based patient preferences from the UK.

Because the use of the MitraClip is expected to affect a patient's quality of life, a slight utility decrement of -0.043

was assumed for patients in the device group for the first cycle (similar to that of a percutaneous coronary intervention [16]). In addition, patients in both arms were assigned a reduced quality of life as a result of complications related to the device implantation (-0.004762) and hospitalization (-0.064).

Data on costs and utilities were discounted using a discount rate of 3% yearly in line with the German Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) [19]. All model inputs are listed in Table 2.

Sensitivity analyses

To assess the impact of varying the input parameters on the model results, one-way deterministic sensitivity analyses (DSA) were performed for all model parameters. To test the influence of simultaneous variation of input parameters on the model results, a probabilistic sensitivity analysis (PSA) was performed using a priori-defined variable distributions (e.g., beta distributions for probabilities, rates, and utility values, gamma distributions for costs). Because costs due to hospitalization and the MitraClip costs did not vary, none were tested in the PSA. We presented the results of the DSA on a tornado diagram and the results of the PSA in a cost-effectiveness acceptability curve [20].

In addition to the base-case analysis over a life-time horizon, a supplementary analysis was limited to the 24-month follow-up of the study. As recommended by the IQWiG [19], the health-care costs for additional life years gained were excluded from the base-case analysis but included in a sensitivity analysis. Further, a cost-effectiveness threshold analysis was performed for the device costs of the MitraClip.

Model validation

To check how well our model represents chronic HF and whether it is appropriate to evaluate our main question we used several validation approaches [21]. To ensure sufficient consistency for the course of the model population with that of the COAPT trial, validation was made by verifying that at all times of the follow-up (0, 30 days, 6 months, ...) the number of patients in the NYHA states was similar. We consulted experts on the adequacy of input data and the structure of the model (face validity). Technical accuracy was checked regarding data entry and potential programming errors (computerized model validation). For cross model validation, we assessed the extent to which our models came to different conclusions than published results of the COAPT-trial-based cost-effectiveness analysis [9] as well as a cost-effectiveness analysis based on the earlier EVEREST II HRS and REALISM trials [22].

Table 2 Patient characteristics, NYHA class distribution, costs, utilities, and hospitalization rates

| Variable | Base-case value | Range | References |
|--|-----------------|---------------|------------|
| Patient characteristics | | | |
| Age (years) (SD) | 72.2 (11.2) | 61–83.4 | [8] |
| Male (%) | 64 | 60–66 | [8] |
| Initial NYHA class distribution (proportion in %) | | | |
| NYHA I | 1.5 | | [8] |
| NYHA II | 39.05 | | [8] |
| NYHA III | 52.50 | | [8] |
| NYHA IV | 8.30 | | [8] |
| Cost data (€) | | | |
| MitraClip device cost | 32,434 | | [11] |
| Monthly cost routine management HF (SD) | | | |
| NYHA I | 48 | 34–67 | [12] |
| NYHA II | 84 | 60–118 | [12] |
| NYHA III | 83 | 59–117 | [12] |
| NYHA IV | 90 | 64–126 | [12] |
| Average cost of complications per patient (SD) | 2530 | 1518–3542 | [8, 11] |
| Hospitalization cost | 3272 | | [11] |
| Monthly additional healthcare costs 65–85 | 807 | | [14] |
| Monthly additional healthcare costs 85+ | 1912 | | [14] |
| Utility data (in %) | | | |
| NYHA states | | | |
| NYHA I | 0.815 | 0.781–0.850 | [15] |
| NYHA II | 0.720 | 0.693–0.749 | [15] |
| NYHA III | 0.590 | 0.551–0.629 | [15] |
| NYHA IV | 0.508 | 0.412–0.605 | [15] |
| One-month disutility for MitraClip procedure | 0.043 | 0.034–0.051 | [16] |
| One-month disutility for HF hospitalization | 0.064 | 0.038–0.090 | [17] |
| Average utility decrement due to complications | 0.005 | 0.003–0.007 | [17] |
| Hospitalization rates | | | |
| MitraClip | | | |
| NYHA I | 0.0262 | 0.0231–0.0298 | [8] |
| NYHA II | 0.0262 | 0.0231–0.0298 | [8] |
| NYHA III | 0.0330 | 0.0295–0.0370 | [8] |
| NYHA IV | 0.0085 | 0.0068–0.0106 | [8] |
| Optimal medical therapy | | | |
| NYHA I | 0.0338 | 0.0302–0.0378 | [8] |
| NYHA II | 0.0338 | 0.0302–0.0378 | [8] |
| NYHA III | 0.0668 | 0.0617–0.0723 | [8] |
| NYHA IV | 0.0169 | 0.0144–0.0198 | [8] |

NYHA New York Heart Association; HF Heart failure; SD standard deviation

Results

Base-case analysis

Over the life-time horizon, the total cost per patient of the MitraClip was € 43,152, whereas the cost of the OMT group amounted to € 9264. The MitraClip resulted in 0.57 additional QALYs compared with OMT (2.5 QALYs for

MitraClip vs. 1.93 QALYs for OMT). In terms of life years gained, the MitraClip group gained 3.68 life years vs. 2.88 life years for the OMT group.

In comparison with OMT alone, the MitraClip resulted in an ICER of € 59,728/QALY (costs per incremental life years gained € 42,360). The results are displayed in Table 3.

Table 3 Results of the base-case cost-effectiveness analysis

| Therapy option | Cost (€) | Incremental cost (€) | LYG | Incremental LYG | ICER (€/LYG) | Costs (€/LYG) | QALY gained | Incremental QALY gained | ICER (€/QALY) |
|-------------------------|----------|----------------------|------|-----------------|--------------|---------------|-------------|-------------------------|---------------|
| Optimal medical therapy | 9264 | | 2.88 | | | 3195 | 1.93 | | |
| MitraClip | 43,152 | 33,888 | 3.68 | 0.80 | 42,360 | 11,663 | 2.50 | 0.57 | 59,728 |

LYG Life years gained; ICER Incremental cost-effectiveness ratio; QALY Quality adjusted life year

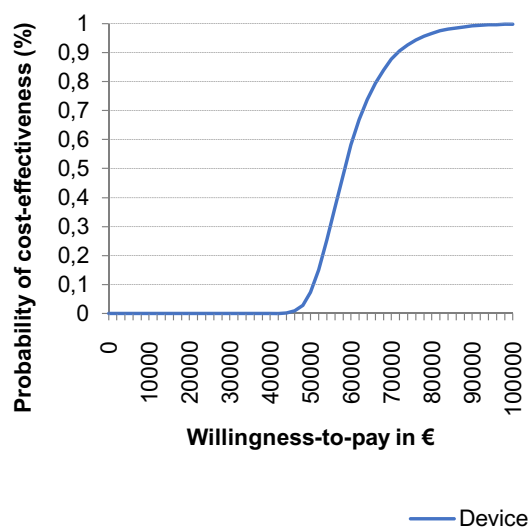


Fig. 2 Cost-Effectiveness Acceptability Curve for the MitraClip. The figure shows the percentage of iterations where the MitraClip therapy is cost-effective at a specific willingness-to-pay threshold from the probabilistic sensitivity analysis (Monte Carlo simulation with 10 000 iterations)

Sensitivity analyses

The results of the one-way DSA were most sensitive to the probability of hospitalization and the transition probabilities between the NYHA classes, especially for the transition between NYHA class II and III (Supplementary Fig. S4 in the Appendix). In contrast, varying the parameters for costs and utilities did not affect the cost-effectiveness (Fig. 4 in the Appendix).

In the PSA, at a willingness-to-pay threshold of € 60,000/QALY the MitraClip had a 58% probability of being cost-effective compared with OMT only, which increased to 88% at a threshold of € 70,000/QALY (Fig. 2).

An additional threshold analysis revealed that price reductions of the MitraClip would have a positive impact on the cost-effectiveness. A reduction of the MitraClip device

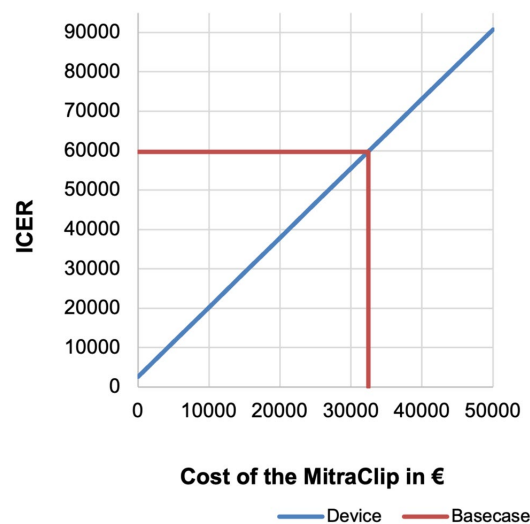


Fig. 3 Threshold analysis for the Cost of the MitraClip: The figure shows the effect of varying the cost of the MitraClip on the incremental cost-effectiveness ratio (ICER). For example, at a cost of € 30 000 for the diagnosis-related groups of the MitraClip, the ICER for the MitraClip strategy would be € 55 439.

cost from € 32,434 to € 25,000 would reduce the ICER of the MitraClip to € 46,626/QALY, whereas a reduction from 32,434 to € 20,000 would reduce the ICER of the MitraClip to € 37,814/QALY (Fig. 3).

In the analysis reflecting a shorter time horizon (e.g., 24 months), the MitraClip strategy resulted in an additional cost of € 33,945 for 0.20 additional incremental life years/QALYs gained, leading to an ICER of € 199,400/QALY. Inclusion of the cost of the additional life years gained increased the cost-effectiveness ratio of MitraClip compared with OMT to € 73,468/QALY.

Model validation

The validation of the model showed that the model could precisely predict all-cause mortality in both groups for the 2-year follow-up period in comparison with the trial data

from the COAPT trial. On a population-basis at all times of the follow-up (0, 30 days, 6 months, ...) the model was consistent with the NYHA class distribution observed in the COAPT trial. In addition, the model outcomes were judged as realistic by a clinical expert.

The cross-validation with results from previous cost-effectiveness studies showed that the results from our model were consistent with one analysis from the American COAPT trial [9] (ICER of \$55,600/QALY). Compared with other analyses from different countries, the results of our analysis were less cost-effective, ranging from € 15,800 to € 35,200/QALY [9, 10, 23]. While the incremental costs were similar in all analyses, the number of utilities gained by the MitraClip was higher (between 1.1 and 1.4 compared to 0.6 in our analysis) [9, 10, 23].

Discussion

This modeling study is a first step in evaluating the MitraClip in patients with heart failure and secondary mitral regurgitation in the German context.

The results of our cost-effectiveness study raise the question what additional costs would be appropriate for a gain of QALY/life years in Germany. Commonly used decision rules for new medical devices include thresholds based on income per capita [24]. Based on the threshold suggested by the World Health Organization (WHO) of a maximum of three times the national annual gross domestic product (GDP) per capita (€ 40,048 per Capita in Germany in 2020) [25] the MitraClip would represent cost-effective value in the German context with a value of around one and a half times the German GDP per capita. In addition to the threshold approach, new interventions can be benchmarked in comparison with an intervention that has already been adopted in the target country. In this approach, again a threshold is applied but—unlike the thresholds based on per capita GDP—the threshold is established by a retrospective analysis of existing practice [26]. However, for heart failure and secondary mitral regurgitation such a threshold is not available for Germany. Moreover, as neither concept is established in Germany, the final judgement remains the responsibility of the decision-maker (i.e., the SHI).

Compared with cost-effectiveness analyses from Canada [27], Japan [22], and the United Kingdom (UK) [8], the results of our analysis were less cost-effective (i.e., about twice as much). While the total incremental costs were similar in all analyses, the difference was mainly due to the number of utilities gained by the MitraClip. The analyses from Canada and Japan were based on clinical data from the EVEREST II HRS trial which showed a larger clinical benefit for the MitraClip group. However, the EVEREST II HRS trial was based on observational data on patients who

were older (77 years vs. 72 years in the COAPT trial in the intervention groups), had a larger proportion of NYHA III/IV patients (90 vs. 57%), and were at higher risk of mortality within 30 days (18 vs. 8%) [28]. The analysis from the UK was based on the COAPT trial (just like our analysis). However, for calculating the treatment effect, an extrapolation beyond the 2-year trial period was undertaken under the assumption that the NYHA-mix would remain constant beyond this period [23]. This assumption might have increased the gain of QALY due to the MitraClip.

With respect to the application of efficacy data in a cost-effectiveness model, even the results of randomized-controlled trials differed. Whereas the COAPT trial demonstrated a reduction in hospitalization rates and all-cause mortality, the MITRA-FR, a phase 3, multicenter, randomized, open-label, controlled trial conducted in France showed different results. In detail, no significant differences with regard to all-cause mortality for the MitraClip vs. OMT alone were observed. In addition, the rate of unplanned hospitalizations (48.7% (74 of 152 patients) for the MitraClip group and 47.4% (72 of 152 patients) for the OMT group) were similar between the groups [29]. These differences could be attributed to various causes such as patient selection and a more optimized medical therapy in the COAPT trial [30]. Therefore, a cost-effectiveness analysis based on the MITRA-FR is expected to result in a more unfavorable cost-effectiveness ratio.

Because of these contradicting results, the question of identifying those patients who may benefit most from the MitraClip has been raised. Some authors identified differences in the inclusion criteria of the two trials and argued that the effectiveness of the MitraClip may depend on a more targeted patient selection [30]. In comparison with the MITRA-FR trial, the COAPT trial recruited patients with a higher severity of mitral regurgitation and a smaller left ventricular size. Applying the same classification criteria for mitral regurgitation severity to both studies, only 16% of MITRA-FR patients but 41% of COAPT patients had severe mitral regurgitation, defined by EROA (Effective regurgitant orifice area) $\geq 40 \text{ mm}^2$ [30].

Considering the results of both trials, patients with extensive left ventricular (LV) dilatation may have a smaller benefit from the MitraClip procedure because the HF is predominantly caused by the underlying cardiomyopathy rather than the valvular disease. In contrast, patients with less LV dilatation (LVESD $\leq 70 \text{ mm}$) and with a moderate-to-severe degree of mitral regurgitation ($\geq 30 \text{ mm}^2$ and a regurgitant volume (RV) $\geq 45 \text{ mL}$)—which corresponds to the target population reflected in our analysis—benefit from the reduction of mitral regurgitation and thus from the MitraClip procedure [30]. Concerning the applicability of the COAPT-trial data to the German setting, a real-world cohort in Germany showed that half of the patients undergoing the

MitraClip procedure had baseline characteristics similar to those of the COAPT trial. Furthermore, these patients showed a substantially more favorable outcome than those without COAPT-like characteristics [31]. Therefore, for the cost-effectiveness of the MitraClip procedure this suggests that selecting patients with a high degree of mitral regurgitation and relatively preserved LV function is essential to achieve clinical outcomes at acceptable costs.

A threshold sensitivity analysis of the cost for the MitraClip device from the perspective of the German statutory insurance revealed that a price reduction of the MitraClip could improve its cost-effectiveness. In the future, commercial competition between manufacturers may result in a reduction of device costs and (in the long-term) a reduction in the DRG and OPS of the MitraClip. This could alter the results in favor of the MitraClip compared to OMT only.

Our modeling study has several limitations: first, because to date there are no utility values for German HF patients reported in the literature, our study was based on utility values from the CARE-HF trial. Because utility values reflect the cultural values and beliefs of the country where the data were collected [23, 32] these are of limited representativeness for German patients with HF. However, TTO base value sets for Germany and the UK are very similar according to the literature [32].

Second, as most of our clinical data, especially the transition and hospitalization probabilities, were based on the results of the COAPT trial the same limitations reported in the trial apply to our model [8]. In particular, the probabilities for the patient's transitions between NYHA states were not reported in the trial and, data were not made available. For this reason, the approximation of the transition probabilities in our model may have resulted in slight deviations from the real transition probabilities between NYHA states. However, validation was made by verifying that on a population-basis at all times of the follow-up (0, 30 days, 6 months, ...) the model population was consistent with the NYHA class distribution observed in the COAPT trial.

Third, the transition probabilities, particularly those between the NYHA states 2 and 3, were among the most sensitive parameters altering the model outcomes (in line with other economic evaluations for the MitraClip). Because utility decreases with higher NYHA states (I–II: -0.095 , II–III: -0.13 , and III–IV: -0.082) a higher probability of moving from NYHA state I to II, II to III, and III to IV would reduce the cost-effectiveness ratio of the MitraClip as it would reduce the patient's life expectancy [22, 27].

Fourth, for the transition between the NYHA states, it was assumed that patients moved between NYHA states according to the transition probabilities derived from the COAPT trial irrespective of their hospitalization status. This simplification was necessary as no separate data for

the transition between NYHA states depending on the hospitalization status was reported in the COAPT trial. One might argue that a hospitalized patient is more likely to jump groups (i.e., NYHA I or II to NYHA IV). However, including this clinical scenario in our model would not alter the results on a cohort level as the distribution of patients in NYHA states at specific time points was in line with what was reported in the COAPT trial.

Fifth, since data on efficacy are based on the COAPT trial, the results of our study are only applicable to patients similar to those in the COAPT trial [8]. However, rates of mortality and hospitalization obtained from the German TRAMI registry were similar to the rates reported in the COAPT trial (e.g., 24-month mortality rate of 29.1% in the COAPT trial vs. 31.9% in the TRAMI registry). Thus, the external validity of the trial data was considered to be acceptable [8, 33].

Finally, a further limitation of our study is that the transition probabilities of the model were based on the 24-month-follow-up of the COAPT trial but applied to a life-time horizon. However, our sensitivity analysis with a 24-month model horizon showed similar results for the MitraClip compared to the life-time horizon (i.e., the MitraClip was slightly less cost-effective).

As HF incidence in Germany is rising with an increasing need of health-care resources, more and precise long-term data especially for the transitions between NYHA states for the MitraClip procedure would be useful to re-evaluate the MitraClip for cardiac treatment in Germany [30]. Furthermore, specific utilities for the German patients with HF would be useful to precisely assess the impact of health technologies in the German context.

Conclusions

In the German context, the MitraClip can be a cost-effective intervention for the treatment of secondary mitral regurgitation in patients with HF. However, compared with previous cost-effectiveness studies based on earlier and non-randomized trial data, our analysis suggests that the MitraClip is less cost-effective than previously evaluated. Recent clinical data indicates that patient recruitment may be key to identify the right patients for the procedure, i.e., patients with preserved LV function and a high degree of mitral regurgitation benefit most from the procedure. In the future, as the indication for the MitraClip device evolves and data on both the likelihood of changes between NYHA states and long-term effects becomes available, additional economic evaluation should be performed on a more robust data basis.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s10198-022-01476-4>.

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Declarations

Conflicts of interest On behalf of all authors, the corresponding author states that there is no conflict of interest.

Ethical approval No approval by an ethics committee was required as our study did not involve human material or data.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

- Ziaeean, B., Fonarow, G.C.: Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol* **13**, 368–378 (2016). <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.25>
- WHO: WHO reveals leading causes of death and disability worldwide: 2000–2019. WHO, Geneva (2020)
- Bredy, C., Ministeri, M., Kempny, A., Alonso-Gonzalez, R., Swan, L., Uebing, A., Diller, G.-P., Gatzoulis, M.A., Dimopoulos, K.: New York Heart Association (NYHA) classification in adults with congenital heart disease: relation to objective measures of exercise and outcome. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* **4**, 51–58 (2018). <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcx031>
- Holstiege, J., Akmatov, M.K., Steffen, A., Bätzing, J.: Prävalenz der Herzinsuffizienz—bundesweite Trends, regionale Variationen und häufige Komorbiditäten. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland, Germany (2018)
- Lesyuk, W., Kriza, C., Kolominsky-Rabas, P.: Cost-of-illness studies in heart failure: a systematic review 2004–2016. *BMC Cardiovasc Disord* **18**, 74 (2018). <https://doi.org/10.1186/s12872-018-0815-3>
- Shafie, A.A., Tan, Y.P., Ng, C.H.: Systematic review of economic burden of heart failure. *Heart Fail Rev* **23**, 131–145 (2018). <https://doi.org/10.1007/s10741-017-9661-0>
- Asgar, A.W., Mack, M.J., Stone, G.W.: Secondary mitral regurgitation in heart failure: pathophysiology, prognosis, and therapeutic considerations. *J Am Coll Cardiol* **65**, 1231–1248 (2015). <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.02.009>
- Stone, G.W., Lindenfeld, J., Abraham, W.T., Kar, S., Lim, D.S., Mishell, J.M., Whisenant, B., Grayburn, P.A., Rinaldi, M., Kapadia, S.R., Rajagopal, V., Sarembock, I.J., Brieke, A., Marx, S.O., Cohen, D.J., Weissman, N.J., Mack, M.J.: Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med* **379**, 2307–2318 (2018). <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1806640>
- Baron, S.J., Wang, K., Arnold, S.V., Magnuson, E.A., Whisenant, B., Brieke, A., Rinaldi, M., Asgar, A.W., Lindenfeld, J., Abraham, W.T., Mack, M.J., Stone, G.W., Cohen, D.J.: Cost-effectiveness of transcatheter mitral valve repair versus medical therapy in patients with heart failure and secondary mitral regurgitation: results from the COAPT trial. *Circulation* **140**, 1881–1891 (2019). <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043275>
- Laboratories, A.: Abbotts TriClip™ erhält als erstes System seiner Art die CE-Kennzeichnung für die minimalinvasive Trikuspidal-kappenreparatur. Abbott, Wiesbaden (2020)
- InEK DRG Catalogue: 2020 Fallpauschalenkatalog. InEK GmbH, Siegburg (2020)
- Biermann, J., Neumann, T., Angermann, C.E., Düngen, H.-D., Erbel, R., Herzog, W., Maisch, B., Müller-Tasch, T., Özcelik, C., Pankuweit, S., Pieske, B., Pittrow, D., Regitz-Zagrosek, V., Scheffold, T., Störk, S., Wachter, R., Gelbrich, G., Wasem, J., Neumann, A.: Resource use and costs in systolic heart failure according to disease severity: a pooled analysis from the German Competence Network Heart Failure. *J Public Health* **20**, 23–30 (2012). <https://doi.org/10.1007/s10389-011-0452-0>
- Mehrhof, F., Löffler, M., Gelbrich, G., Özcelik, C., Posch, M., Hense, H.-W., Keil, U., Scheffold, T., Schunkert, H., Angermann, C., Ertl, G., Jahns, R., Pieske, B., Wachter, R., Edelmann, F., Wollert, K.C., Maisch, B., Pankuweit, S., Erbel, R., Neumann, T., Herzog, W., Katus, H., Müller-Tasch, T., Zugck, C., Düngen, H.-D., Regitz-Zagrosek, V., Lehmkühl, E., Störk, S., Siebert, U., Wasem, J., Neumann, A., Göhler, A., Anker, S.D., Köhler, F., Möckel, M., Osterziel, K.-J., Dietz, R., Rauchhaus, M.: A network against failing hearts—introducing the German “Competence Network Heart Failure.” *Int J Cardiol* **145**, 135–138 (2010). <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.06.061>
- German Federal Statistical Office: GBE Report 2015 Illness costs: Statistisches Bundesamt (Destatis). German Federal Statistical Office, Wiesbaden (2020)
- Yao, G., Freemantle, N., Calvert, M.J., Bryan, S., Daubert, J.-C., Cleland, J.G.F.: The long-term cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy with or without an implantable cardioverter-defibrillator. *Eur Heart J* **28**, 42–51 (2007). <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl382>
- Chaplin, S., Scuffham, P.A., Alon, M., van den Boom, G.: Secondary prevention after PCI: the cost-effectiveness of statin therapy in the Netherlands. *Neth Heart J* **12**, 331–336 (2004)
- Tadmouri, A., Blomkvist, J., Landais, C., Seymour, J., Azmoun, A.: Cost-effectiveness of left ventricular assist devices for patients with end-stage heart failure: analysis of the French hospital discharge database. *ESC Heart Fail* **5**, 75–86 (2018). <https://doi.org/10.1002/ehf2.12194>
- Cleland, J.G.F., Daubert, J.-C., Erdmann, E., Freemantle, N., Gras, D., Kappenberger, L., Tavazzi, L.: The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* **352**, 1539–1549 (2005). <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050496>
- IQWiG: General methods: general methods for the assessment of the relation of benefits to costs, version 6.0. IQWiG, Köln (2019)
- Briggs, A.H., Weinstein, M.C., Fenwick, E.A.L., Karnon, J., Sculpher, M.J., Paltiel, A.D.: Model parameter estimation and uncertainty analysis: a report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force working group-6. *Med Decis Making* **32**, 722–732 (2012). <https://doi.org/10.1177/0272989X12458348>
- Vemer, P., Corro Ramos, I., van Voorn, G.A.K., Al, M.J., Feenstra, T.L.: AdViSHE: a validation-assessment tool of health-economic models for decision makers and model users. *Pharmacoeconomics* **34**, 349–361 (2016). <https://doi.org/10.1007/s40273-015-0327-2>
- Sakamaki, H., Nakao, K., Matsumoto, T., Inoue, S.: Cost-effectiveness analysis of percutaneous mitral valve repair with the MitraClip delivery system for patients with mitral regurgitation

- in Japan. *J Med Econ* **22**, 1312–1320 (2019). <https://doi.org/10.1080/13696998.2019.1668132>
23. Calvert, M.J., Freemantle, N., Yao, G., Cleland, J.G.F., Billingham, L., Daubert, J.-C., Bryan, S.: Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy: results from the CARE-HF trial. *Eur Heart J* **26**, 2681–2688 (2005). <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi662>
 24. McDougall, J.A., Furnback, W.E., Wang, B.C.M., Mahlich, J.: Understanding the global measurement of willingness to pay in health. *J Mark Access Health Policy* **8**, 1717030 (2020). <https://doi.org/10.1080/20016689.2020.1717030>
 25. WHO: Making choices in health: WHO guide to cost-effectiveness analysis. WHO, Geneva (2003)
 26. Marseille, E., Larson, B., Kazi, D.S., Kahn, J.G., Rosen, S.: Thresholds for the cost-effectiveness of interventions: alternative approaches. *Bull World Health Organ* **93**, 118–124 (2015). <https://doi.org/10.2471/BLT.14.138206>
 27. Cameron, H.L., Bernard, L.M., Garmo, V.S., Hernandez, J.B., Asgar, A.W.: A Canadian cost-effectiveness analysis of transcatheter mitral valve repair with the MitraClip system in high surgical risk patients with significant mitral regurgitation. *J Med Econ* **17**, 599–615 (2014). <https://doi.org/10.3111/13696998.2014.923892>
 28. Whitlow, P.L., Feldman, T., Pedersen, W.R., Lim, D.S., Kipperman, R., Smalling, R., Bajwa, T., Herrmann, H.C., Lasala, J., Maddux, J.T., Tuzcu, M., Kapadia, S., Trento, A., Siegel, R.J., Foster, E., Glower, D., Mauri, L., Kar, S.: Acute and 12-month results with catheter-based mitral valve leaflet repair: the EVEREST II (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair) High Risk Study. *J Am Coll Cardiol* **59**, 130–139 (2012). <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.08.067>
 29. Obadia, J.-F., Messika-Zeitoun, D., Leurent, G., Jung, B., Bonnet, G., Piriou, N., Lefèvre, T., Piot, C., Rouleau, F., Carrié, D., Nejari, M., Ohlmann, P., Leclercq, F., Saint Etienne, C., Teiger, E., Leroux, L., Karam, N., Michel, N., Gilard, M., Donal, E., Trochu, J.-N., Cormier, B., Armoiry, X., Boutitie, F., Maucort-Boulch, D., Barnel, C., Samson, G., Guerin, P., Vahanian, A., Mewton, N.: Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med* **379**, 2297–2306 (2018). <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805374>
 30. Pibarot, P., Delgado, V., Bax, J.J.: MITRA-FR vs. COAPT: lessons from two trials with diametrically opposed results. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* **20**, 620–624 (2019). <https://doi.org/10.1093/ehjci/jez073>
 31. Iliadis, C., Metze, C., Körber, M.I., Baldus, S., Pfister, R.: Impact of COAPT trial exclusion criteria in real-world patients undergoing transcatheter mitral valve repair. *Int J Cardiol* **316**, 189–194 (2020). <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.05.061>
 32. Mahlich, J., Dilokthornsakul, P., Sruamsiri, R., Chaiyakunapruk, N.: Cultural beliefs, utility values, and health technology assessment. *Cost Eff Resour Alloc* **16**, 19 (2018). <https://doi.org/10.1186/s12962-018-0103-1>
 33. Kalbacher, D., Schäfer, U., Bardeleben, R.S.V., Eggebrecht, H., Sievert, H., Nickenig, G., Butter, C., May, A.E., Bekeredjian, R., Ouarrak, T., Kuck, K.-H., Plicht, B., Zahn, R., Baldus, S., Ince, H., Schillinger, W., Boekstegers, P., Senges, J., Lubos, E.: Long-term outcome, survival and predictors of mortality after MitraClip therapy: results from the German Transcatheter Mitral Valve Interventions (TRAMI) registry. *Int J Cardiol* **277**, 35–41 (2019). <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.08.023>

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Authors and Affiliations

Bent Estler¹  · Volker Rudolph² · Yana Seleznova³ · Arim Shukri³ · Stephanie Stock¹ · Dirk Müller³

✉ Bent Estler
bent.estler@med.uni-heidelberg.de

¹ Institute for Health Economics and Clinical Epidemiology,
University of Cologne, Albertus-Magnus-Platz,
50923 Cologne, Germany

² Heart & Diabetes Centre NRW, General and Interventional
Cardiology/Angiology, University Hospital of the Ruhr
University Bochum, Bad Oeynhausen, Chelsea, Germany

³ Institute for Health Economics and Clinical Epidemiology,
University of Cologne, Gleueler Str. 176-178,
50935 Cologne, Germany

3. Übersetzung Publikation

3.1 Abstract

Schlüsselwörter

Herzinsuffizienz; sekundäre Mitralklappeninsuffizienz, Kosteneffektivität; Transkatheter-Mitralklappen Reparatur; MitraClip; Deutschland.

Ziel

Evaluation der Kosten-Effektivität des MitraClip-Systems (MitraClip) zusätzlich zur optimalen medikamentösen Therapie (OMT) bei Patienten*innen mit Herzinsuffizienz und sekundärer Mitralklappeninsuffizienz in Deutschland.

Methoden und Ergebnisse

Es wurde eine modellbasierte ökonomische Evaluation aus Sicht der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) durchgeführt, um die inkrementellen Kosten pro qualitätsadjustiertem Lebensjahr (QALY) für Patienten*innen mit einer mittelschweren bis schweren sekundären Mitralklappeninsuffizienz zu bestimmen, die MitraClip plus OMT im Vergleich zur OMT allein erhalten haben. Übergangswahrscheinlichkeiten, Daten zu Überlebensraten und Hospitalisierungsraten wurden aus der COAPT-Studie, einer randomisiert-kontrollierten Multicenter-Studie aus dem Jahr 2018, gewonnen. Die Daten zum Gesundheitsnutzen und zu den Kosten entstammen der Literatur. Um die Unsicherheit der Parameter zu bewerten, wurden mehrere deterministische und probabilistische Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Die inkrementellen Kosten pro gewonnenem QALY betragen 59 728 € (Kosten/gewonnene Lebensjahre: 42 360 €). Die Ergebnisse waren sensitiv gegenüber den Übergangswahrscheinlichkeiten und den Hospitalisierungsraten. Die probabilistische Sensitivitätsanalyse zeigte, dass die MitraClip-Strategie bei einer Zahlungsbereitschaft von € 67 000/QALY mit einer Wahrscheinlichkeit von 80 % kosteneffektiv war.

Schlussfolgerung

Abhängig von der Zahlungsbereitschaft kann der MitraClip bei Patienten*innen mit Herzinsuffizienz und einer mittelschweren bis schweren sekundären Mitralklappeninsuffizienz aus Sicht der GKV kosteneffektiv sein.

3.2 Einleitung

Die Herzinsuffizienz ist ein zunehmendes Gesundheitsproblem, an dem weltweit mehr als 37 Millionen Menschen leiden³⁸ und das nach wie vor eine der häufigsten Ursachen für einen vorzeitigen Tod ist³⁹. Aufgrund ihrer multifaktoriellen Ätiologie beeinträchtigt das Fortschreiten der Herzinsuffizienz zunehmend die Lebensqualität der Patienten*innen durch Symptome wie Atemnot, Müdigkeit und Flüssigkeitsretention⁴⁰. In Deutschland lag die Prävalenz der Herzinsuffizienz im Jahr 2017 bei 3,4 %, was etwa 2,5 Millionen Personen entspricht⁶.

Zusätzlich zur Krankheitslast ist die Herzinsuffizienz schätzungsweise für 1-2 % des jährlichen Gesundheitsbudgets in den westlichen Gesellschaften verantwortlich⁷. Da die Herzinsuffizienz eine der häufigsten Ursachen für Krankenhausaufenthalte bei Erwachsenen ist, fällt der Großteil der Behandlungskosten für die Herzinsuffizienz im stationären Bereich an^{7,38}. Es wird angenommen, dass die Senkung der Hospitalisierungsraten der vielversprechendste Ansatz zur Verringerung der wirtschaftlichen Belastung durch die Herzinsuffizienz ist⁴¹.

Viele Patienten*innen mit einer Herzinsuffizienz entwickeln eine sekundäre Mitralklappeninsuffizienz, die mit einer schlechten Prognose (d. h. einer geringeren Lebenserwartung) verbunden ist^{7,42}. Neben der medikamentösen Behandlung wurden in den späten 1990er Jahren verschiedene minimal-invasive Verfahren zur Behandlung der sekundären Mitralklappeninsuffizienz, wie der MitraClip, entwickelt. Im Vergleich zur alleinigen optimalen medikamentösen Therapie führte der MitraClip zu einer geringeren Rate an Krankenhausaufenthalten sowie einer niedrigeren Gesamtmortalität innerhalb von 24 Monaten nach der Behandlung³².

Neben der Sicherheit, der klinischen Wirksamkeit und der Effektivität ist die Bewertung der Wirtschaftlichkeit neuer Therapiealternativen ein wichtiger Faktor in einem ressourcenbeschränkten Gesundheitssystem. Auf der Grundlage von klinischen Daten der COAPT-Studie³² konnte eine Kosten-Effektivitäts-Simulation auf Patientenebene zeigen, dass die

Transkatheter-Mitralklappen Reparatur gegenüber der alleinigen optimalen medikamentösen Therapie (OMT) für das US-System ein Inkrementelles Kosten-Nutzen-Verhältnis von 55 600 \$ pro QALY hat⁴³.

Da Deutschland weltweit der zweithäufigste Implantateur des MitraClip-Systems ist, ist das Ziel dieser Analyse, die Kosten-Effektivität des MitraClip in Kombination mit OMT bei Patienten*innen mit Herzinsuffizienz (HF, engl. Heart failure) und sekundärer Mitralklappeninsuffizienz im Vergleich zur alleinigen OMT allein im deutschen Kontext zu evaluieren⁴⁴.

3.3 Material und Methoden

3.3.1. Methoden

Um die klinischen und wirtschaftlichen Auswirkungen des MitraClip im Vergleich zur alleinigen OMT aus Sicht der GKV zu evaluieren, wurde eine modellbasierte Kosten-Effektivitäts-Analyse, bestehend aus der Kombination eines Entscheidungsbaumes sowie eines Markov-Modells (siehe Abbildung 3), durchgeführt. Die Kosten-Effektivität wurde durch das inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (IKEV) ausgedrückt, welches durch die Division der Differenzen bei den Kosten und QALYs zwischen MitraClip + OMT und OMT allein berechnet wurde. Um die langfristigen Folgen der Herzinsuffizienz adäquat einzuschätzen, wurde in dem Modell ein Lebenszeithorizont mit einer Zykluslänge von einem Monat zugrunde gelegt.

Klinisch basierte die Kosten-Effektivitäts-Analyse hauptsächlich auf den Daten der COAPT-Studie. Diese multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie umfasste 614 Patienten*innen mit Herzinsuffizienz und sekundärer Mitralklappeninsuffizienz an 78 Standorten in den USA und Kanada. In dieser Studie zeigten Patienten*innen der MitraClip + OMT-Gruppe nach 12 Monaten eine statistisch signifikante Verringerung der Krankenhausaufenthalte bedingt durch die Herzinsuffizienz (HR = 0,53; P < 0,001) und eine signifikante Verringerung der Mortalität zugunsten der MitraClip-Gruppe im Vergleich zur OMT (HR = 0,62; P < 0,001)³².

Bezüglich der weiteren klinische und ökonomischen Input-Parametern für das Modell wurden im Januar 2019 Literaturrecherchen in der Medline-Datenbank durchgeführt und während der gesamten Modellentwicklung aktualisiert (Einzelheiten sind in Kapitel 6.1 aufgeführt).

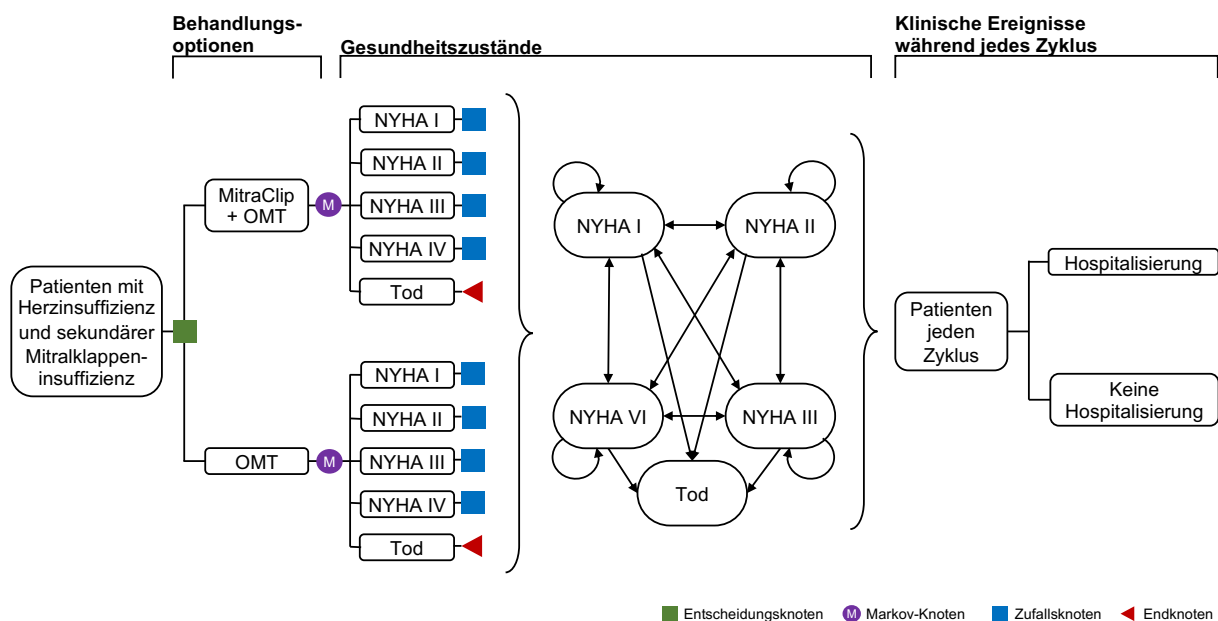


Abbildung 3: Kombiniertes Modell für den Vergleich von MitraClip und alleiniger optimaler medikamentöser Therapie

Das Modell beginnt mit einem Entscheidungsbaum, welcher die Patienten*innen in die MitraClip- sowie OMT-Gruppe aufteilt. Anschließend gehen alle Patienten*innen in ein Markov-Modell, bestehend aus den vier NYHA-Zuständen sowie dem Todes-Zustand, über. Jeden Zyklus können alle Patienten*innen hospitalisiert werden. Abkürzungen: NYHA New York Heart Association; OMT Optimale medikamentöse Therapie

3.3.2. Patienten und Modellbeschreibung

Dem Modell liegt eine hypothetische Kohorte zugrunde, dessen Charakteristika denen der Patienten*innen der COAPT-Studie entsprechen. Die Patienten*innen hatten eine ischämische oder nicht-ischämische Kardiomyopathie, eine mittelschwere bis schwere sekundäre Mitralklappeninsuffizienz und wurden gemäß den NYHA Stadien II, III oder IV als symptomatisch eingestuft. Für Patienten*innen, die in das Modell aufgenommen wurden, wurde analog zur COAPT-Studie im Durchschnitt ein Alter von 72 (Standardabweichung (SD) 11,2) Jahren sowie ein Anteil von 64 % männlichen Teilnehmern angenommen³².

Die Kohorte startete mit einem Entscheidungsbaum, welcher die Patienten*innen in die beiden Behandlungsoptionen MitraClip + OMT oder OMT allein einteilte (Abb. 3). Unabhängig von der erhaltenen Behandlungsoption traten die Patienten*innen dann in ein Markov-Modell ein, das aus fünf Gesundheitszuständen besteht: den vier NYHA-Funktionsklassen und dem Tod. Auf der Grundlage der Daten aus der COAPT-Studie wechselten die Patient*in-

nen zwischen den NYHA-Klassen. In allen NYHA-Klassen konnten die Patienten*innen aufgrund ihrer Herzinsuffizienz ins Krankenhaus eingewiesen werden³² (mit entsprechenden Kosten und Nutzen, ohne jedoch die Übergangswahrscheinlichkeit in höhere NYHA-Zustände zu erhöhen). Die anfängliche Verteilung der NYHA-Klassen wurde als Durchschnitt berechnet und auf beide Behandlungsoptionen zu Beginn des ersten Monats angewendet. Die Auswirkungen der durch das MitraClip-System bedingten Komplikationen nach 12 Monaten (3,4 %) aus der COAPT-Studie wurden in die Analyse einbezogen. Hierbei wurde ein Durchschnittswert berechnet und auf alle Patienten*innen der MitraClip-Gruppe verteilt³². Am Ende eines jeden Monats blieben die nicht verstorbenen Patienten*innen entweder im gleichen Gesundheitszustand, erlebten einen Progress oder eine Regredienz der Herzinsuffizienz und damit einen Klassenwechsel in eine höhere beziehungsweise niedrigere NYHA-Klasse. Das Modell wurde mit TreeAge Pro 2020 (TreeAge Software, LLC, Williamstown, Massachusetts, USA) erstellt und ausgewertet.

3.3.3. Intervention

Bei den Patienten*innen des MitraClip-Behandlungsarmes wurde davon ausgegangen, dass sie den MitraClip mittels einer perkutanen Transkatheter-gestützten Mitralklappenreparatur erhielten. Bei diesem Verfahren wird der MitraClip nach Anlegen eines femoralen Venenzugangs und Durchqueren des interatrialen Septums mithilfe eines Katheter-gestützten Einführsystems in der Mitralklappe an den Klappensegeln platziert.

3.3.4. Inputparameter

Übergangswahrscheinlichkeiten

Um sowohl die kurz- als auch die mittel- bis langfristige Wirkung des MitraClip im Modell widerzuspiegeln, wurden für jede NYHA-Klasse zwei verschiedene Übergangswahrscheinlichkeiten angewandt: eine Wahrscheinlichkeit für die ersten 30 Tage und eine zweite Wahrscheinlichkeit für den Übergang ab 30 Tagen zu allen nachfolgenden Zyklen. Für beide Gruppen in der COAPT-Studie konnte beobachtet werden, dass sich der NYHA-Status der Patienten*innen im Durchschnitt in den ersten 30 Tagen verbesserte, während sich der NYHA-Status nach 30 Tagen für alle nachfolgenden Zyklen allmählich verschlechterte. Da die Übergangswahrscheinlichkeiten in der Studie nicht veröffentlicht und auch auf Anfrage nicht zur Verfügung gestellt wurden, mussten diese aus den 24-Monaten-Follow-up-Daten durch schrittweise Iteration approximiert werden. Für diese näherungsweise Bestimmung wurde angenommen, dass die überwiegende Mehrheit der Patienten*innen in die nächst-

gelegene NYHA-Gruppe wechselt und weder nach oben noch nach unten Gruppen überspringt (z. B. NYHA I zu NYHA II oder von NYHA IV zu NYHA III). Die monatlichen Übergangswahrscheinlichkeiten für alle NYHA-Klassen sind in Tabelle 1 dargestellt.

In jedem Zyklus konnten die Patienten*innen beider Gruppen auf der Grundlage der Hospitalisierungswahrscheinlichkeiten aus der COAPT-Studie wegen ihrer Herzinsuffizienz ins Krankenhaus eingeliefert werden. Aufgrund der Daten aus der COAPT-Studie wurde davon ausgegangen, dass alle Patienten*innen nur einmal pro Zyklus hospitalisiert werden³².

Tabelle 1: Übergangswahrscheinlichkeiten für die MitraClip- sowie OMT-Gruppe

| | NYHA I | NYHA II | NYHA III | NYHA IV | HF Tod |
|--|--------|---------|----------|---------|--------|
| MitraClip | | | | | |
| Baseline → 30 Tage | | | | | |
| NYHA I | 0,950 | 0,050 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| NYHA II | 0,100 | 0,900 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| NYHA III | 0,200 | 0,350 | 0,370 | 0,070 | 0,010 |
| NYHA IV | 0,140 | 0,250 | 0,270 | 0,320 | 0,020 |
| 30 Tage → alle folgenden Zyklen | | | | | |
| NYHA I | 0,960 | 0,040 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| NYHA II | 0,005 | 0,945 | 0,050 | 0,000 | 0,000 |
| NYHA III | 0,000 | 0,025 | 0,895 | 0,070 | 0,010 |
| NYHA IV | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,800 | 0,200 |
| Optimale medikamentöse Therapie | | | | | |
| Baseline → 30 Tage | | | | | |
| NYHA I | 0,950 | 0,030 | 0,020 | 0,000 | 0,000 |
| NYHA II | 0,100 | 0,870 | 0,030 | 0,000 | 0,000 |
| NYHA III | 0,050 | 0,170 | 0,700 | 0,060 | 0,020 |
| NYHA IV | 0,000 | 0,120 | 0,170 | 0,680 | 0,030 |
| 30 Tage → alle folgenden Zyklen | | | | | |
| NYHA I | 0,950 | 0,050 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| NYHA II | 0,010 | 0,940 | 0,040 | 0,010 | 0,000 |
| NYHA III | 0,000 | 0,020 | 0,920 | 0,050 | 0,010 |
| NYHA IV | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,750 | 0,250 |

Abkürzungen: NYHA New York Heart Association; HF Herzinsuffizienz; OMT Optimale medikamentöse Therapie

Ressourcenverbrauch und Kostendaten

Die Daten zur Ressourcennutzung und zu den Kosten wurden, wo immer möglich, aus deutschen Quellen abgeleitet (Tabelle 2). Die Kosten für das MitraClip-System, die Kosten für den Krankenhausaufenthalt aufgrund der Herzinsuffizienz und die Kosten für die Behandlung von Komplikationen basieren auf den deutschen diagnosebezogenen Fallgruppen (DRG) 2020 (Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) 5-35a.41 und 5-35a.60, d. h. die Erstattung für das Verfahren basiert auf der durchschnittlichen Verweildauer für den MitraClip). Die Behandlungskosten für gerätebedingte Komplikationen wurden aus der Anzahl der in der COAPT-Studie gemeldeten Komplikationen in Kombination mit der entsprechenden deutschen DRG berechnet. Die Daten bezüglich aufgetretener Komplikationen stammen aus der COAPT-Studie und umfassen das fehlerhafte Anbringen des MitraClip an nur einem Segel der Mitralklappe (0,7 % der Implantationen), eine Geräteembolie (0,3 %), die Notwendigkeit einer Implantation eines linksventrikulären Herzunterstützungssystems (engl. left ventricular assist device, LVAD) (1,2 %), die Notwendigkeit einer Herztransplantation (0,8 %) und die Notwendigkeit einer nicht elektiven kardiovaskulären Operation (0,3 %) ³². Informationen über die durchschnittlichen Kosten für die routinemäßige Behandlung von Herzinsuffizienz-Patienten, die für jede NYHA-Klasse spezifisch sind (z. B. medikamentöse Therapie, Hausarztbesuche), wurden vom deutschen Kompetenznetz Herzinsuffizienz (CNHF) eingeholt. Das CNHF sammelt mit Hilfe einer telemetrischen Plattform Routinedaten von einer großen Kohorte HF-Patienten*innen auf der Grundlage standardisierter Fallberichtsformulare und zentral geführter Datenbanken mit automatischer Überprüfung und Konsistenzkontrolle ^{45,46}. In Übereinstimmung mit der Kostenträgerperspektive der Analyse (d. h. der deutschen GKV) wurden nur die direkten medizinischen Kosten einbezogen (Euro, 2020).

Tabelle 2: Patienteneigenschaften, NYHA-Klassenverteilung, Kostendaten, Nutzens-Werte und Hospitalisierungsraten

| Variable | Basisfallwert | Reichweite | Ref. |
|---|---------------|---------------|--------|
| Patienteneigenschaften | | | |
| Alter [Jahre] (SD) | 72,2 (11,2) | 61-83,4 | 32 |
| Männlich [%] | 64 | 60-66 | 32 |
| Initiale NYHA Klassenverteilung (Anteil in %) | | | |
| NYHA I | 1,5 | | 32 |
| NYHA II | 39,05 | | 32 |
| NYHA III | 52,50 | | 32 |
| NYHA IV | 8,30 | | 32 |
| Kostendaten (€) | | | |
| MitraClip Device Kosten | 32 434 | | 47 |
| Monatliche Kosten Routine-Management HF (SD) | | | |
| NYHA I | 48 | 34-67 | 45 |
| NYHA II | 84 | 60-118 | 45 |
| NYHA III | 83 | 59-117 | 45 |
| NYHA IV | 90 | 64-126 | 45 |
| Durchschnittliche Kosten für Komplikationen pro Patient (SD) | 2 530 | 1 518-3 542 | 32, 47 |
| Hospitalisierungskosten | 3 272 | | 47 |
| Zusätzliche monatliche Gesundheitskosten 65-85 | 807 | | 48 |
| Zusätzliche monatliche Gesundheitskosten 85+ | 1 912 | | 48 |
| Nutzen-Werte | | | |
| NYHA-Stadien | | | |
| NYHA I | 0,815 | 0,781-0,850 | 49 |
| NYHA II | 0,720 | 0,693-0,749 | 49 |
| NYHA III | 0,590 | 0,551-0,629 | 49 |
| NYHA IV | 0,508 | 0,412-0,605 | 49 |
| Einmonatige Nutzens-Einschränkung für die MitraClip-Prozedur | 0,043 | 0,034-0,051 | 50 |
| Einmonatige Nutzens-Einschränkung für eine HF-Hospitalisierung | 0,064 | 0,038-0,090 | 51 |
| Durchschnittlicher Nutzens-Verlust durch Komplikationen | 0,005 | 0,003-0,007 | 51 |
| Hospitalisierungsraten | | | |
| MitraClip | | | |
| NYHA I | 0,0262 | 0,0231-0,0298 | 32 |
| NYHA II | 0,0262 | 0,0231-0,0298 | 32 |
| NYHA III | 0,0330 | 0,0295-0,0370 | 32 |
| NYHA IV | 0,0085 | 0,0068-0,0106 | 32 |
| Optimale medikamentöse Therapie | | | |
| NYHA I | 0,0338 | 0,0302-0,0378 | 32 |
| NYHA II | 0,0338 | 0,0302-0,0378 | 32 |
| NYHA III | 0,0668 | 0,0617-0,0723 | 32 |
| NYHA IV | 0,0169 | 0,0144-0,0198 | 32 |

Abkürzungen: NYHA New York Heart Association; HF Herzinsuffizienz; SD Standardabweichung; Ref. Referenz

Nutzwerte

Nutzwerte spiegeln die Präferenzen der Patienten*innen für einen bestimmten Gesundheitszustand wider und werden zur Schätzung der Lebensqualität der Patienten verwendet. Die Patienten*innen beider Behandlungsoptionen erhielten Nutzwerte unabhängig von der jeweiligen Behandlung. Da zum Zeitpunkt der Modellentwicklung keine spezifischen deutschen Nutzwertdaten zu den NYHA-Klassen verfügbar waren, wurden die Nutzwerte aus der CARE-HF-Studie⁵² übernommen, einer multizentrischen, internationalen, randomisierten Studie, die 2005 von Cleland et al. veröffentlicht wurde und in welche 813 Patienten*innen aus 82 europäischen Zentren mit Herzinsuffizienz eingeschlossen wurden. In der Studie wurde eine alleinige medikamentöse Therapie mit der Kombination aus einer medikamentösen Therapie mit einer kardialen Resynchronisationstherapie bei herzinsuffizienten Patienten verglichen. Der Nutzwert wurde anhand von EuroQoL EQ-5D-Nutzwert-Scores zu verschiedenen Messzeitpunkten in Kombination mit Time-Trade-Off (TTO)-basierten Patientenpräferenzen aus dem Vereinigten Königreich berechnet.

Da davon auszugehen ist, dass die Implantation des MitraClip die Lebensqualität der Patienten*innen beeinträchtigt, wurde für die Patienten*innen in der Interventions-Gruppe für den ersten Zyklus eine leichte Nutzenminderung von -0,043 angenommen (ähnlich wie bei einer perkutanen Koronarintervention⁵⁰). Darüber hinaus wurde den Patienten*innen in beiden Gruppen eine geringere Lebensqualität aufgrund möglicher Komplikationen im Zusammenhang mit der Implantation des Geräts (-0,005) und Krankenhausaufenthalt (-0,064) zugewiesen.

Die Daten zu Kosten und Nutzen wurden in Übereinstimmung mit dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)⁵³ mit einer Diskontierungsrate von 3 % pro Jahr abgezinst. Alle Modellinputs sind in Tabelle 2 aufgeführt.

3.3.5. Sensitivitätsanalysen

Um die Auswirkungen einer Variation der Inputparameter auf die Modellergebnisse einzuschätzen, wurden einseitige deterministische Sensitivitätsanalysen (DSA) für alle Modellparameter durchgeführt. Um den Einfluss der gleichzeitigen Variation von Inputparametern auf die Modellergebnisse zu testen, wurde eine probabilistische Sensitivitätsanalyse (PSA) unter Verwendung von a priori definierten Variablenverteilungen (z. B. Beta-Verteilungen für Wahrscheinlichkeiten, Raten und Nutzenwerte /Gamma-Verteilungen für Kosten) durchgeführt. Da die Kosten für den Krankenhausaufenthalt und die MitraClip-Kosten nicht variierten, wurden sie in der PSA nicht getestet. Die Ergebnisse der DSA werden in einem Tornado-Diagramm und die Ergebnisse der PSA in einer Kosten-Wirksamkeits-Akzeptanzkurve dargestellt⁵⁴.

Zusätzlich zur Base-Case-Analyse über einen Lebenszeithorizont wurde eine ergänzende Analyse auf die 24-monatige Nachbeobachtungszeit der Studie beschränkt. Wie vom IQWiG empfohlen⁵³, wurden die Gesundheitskosten für zusätzlich gewonnene Lebensjahre aus der Basisfallanalyse ausgeschlossen, aber in einer Sensitivitätsanalyse berücksichtigt. Darüber hinaus wurde eine Kosten-Effektivitäts-Schwellenwertanalyse für die Gerätekosten des MitraClip durchgeführt.

3.3.6. Modellvalidierung

Um zu überprüfen, wie gut das Modell die chronische Herzinsuffizienz abbildet und ob es geeignet ist, die Hauptfragestellung zu bewerten, wurden mehrere Validierungsansätze verwendet⁵⁵, z. B. Experten zur Angemessenheit der Inputparameter und der Struktur des Modells (face validity) befragt. Die technische Genauigkeit wurde hinsichtlich der Dateneingabe und möglicher Programmierfehler überprüft (computergestützte Modellvalidierung). Bei der Kreuzmodellvalidierung wurde geprüft, inwieweit dieses Modell zu anderen Schlussfolgerungen kommt als die veröffentlichten Ergebnisse der auf der COAPT-Studie basierenden Kosten-Effektivitäts-Analyse⁴³ sowie einer Kosten-Effektivitäts-Analyse, welche auf den früheren Studien EVEREST II HRS und REALISM basiert^{56,57}.

3.4 Ergebnisse

3.4.1. Basisfall

Über den Lebenszeithorizont gesehen betragen die Gesamtkosten pro Patient*in in der MitraClip-Gruppe 43 152 €, während sich die Kosten pro Patient*in in der OMT-Gruppe auf 9 264 € belaufen. Der MitraClip führt zu 0,57 zusätzlichen QALYs im Vergleich zur alleinigen OMT (2,50 QALYs für MitraClip gegenüber 1,93 QALYs für OMT). Hinsichtlich zusätzlicher Lebensjahre (LYG) gewinnen Patienten*innen der MitraClip-Gruppe 3,7 Lebensjahre gegenüber 2,9 Lebensjahren in der OMT-Gruppe.

Im Vergleich zur alleinigen OMT ergibt sich für den MitraClip ein IKEV von 59 728 €/QALY (bzw. Kosten pro gewonnenem Lebensjahr: 42 360 €/LYG). Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Ergebnisse der Basisfall Kosten-Effektivitäts-Analyse

| Behandlungs- option | Kosten [€] | Zusätzl. Kosten [€] | LYG | Zusätzl. LYG | IKEV [€/LYG] | Kosten [€/LYG] | QALY | Zusätzl. QALY | IKEV [€/QALY] |
|------------------------|---------------|---------------------------|-----|-----------------|-----------------|-------------------|------|------------------|------------------|
| OMT | 9 264 | | 2,9 | | | 3 95 | 1,93 | | |
| CLIP | 43 152 | 33 888 | 3,7 | 0,8 | 42 360 | 11 663 | 2,5 | 0,57 | 59 728 |

Abkürzungen: *LYG* gewonnene Lebensjahre (life years gained); *IKEV* Inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (incremental cost-effectiveness ratio); *QALY* qualitätsadjustiertes Lebensjahr (quality adjusted life year); *OMT* optimale medikamentöse Therapie; *CLIP* MitraClip

3.4.2. Sensitivitätsanalysen

Die Ergebnisse der einseitigen DSA reagieren am empfindlichsten auf die Wahrscheinlichkeit eines Krankenhausaufenthalts und die Übergangswahrscheinlichkeiten zwischen den NYHA-Klassen, insbesondere für den Übergang zwischen NYHA-Klasse II und III (Abb. 6 im Anhang). Im Gegensatz dazu hat die Variation der Parameter für Kosten und Nutzen keinen großen Einfluss auf die Kosten-Effektivität (Abb. 6 im Anhang).

In der PSA hat der MitraClip bei einer Zahlungsbereitschaft von 60 000 €/QALY eine Wahrscheinlichkeit von 58 %, kosteneffektiv im Vergleich zur alleinigen OMT zu sein. Bei einem Schwellenwert von 70 000 €/QALY stieg diese auf 88 % an.

Eine Senkung der Kosten für den MitraClip von 32 434 € auf 25 000 € würde das IKEV des MitraClip auf 46 626 €/QALY reduzieren, während eine Senkung von 32 434 € auf 20 000 € das IKEV des MitraClip auf 37 814 €/QALY reduzieren würde (Abb. 5).

In der Analyse mit kürzerem Zeithorizont (z. B. 24 Monate) führt die MitraClip-Strategie zu zusätzlichen Kosten von 33 945 € für 0,2 zusätzlich gewonnene Lebensjahre/QALYs, was zu einem IKEV von 199 400 €/QALY führt. Unter Einbeziehung der Kosten für die zusätzlich gewonnenen Lebensjahre erhöht sich das Kosten-Effektivitäts-Verhältnis des MitraClip im Vergleich zur OMT auf 73 468 €/QALY.

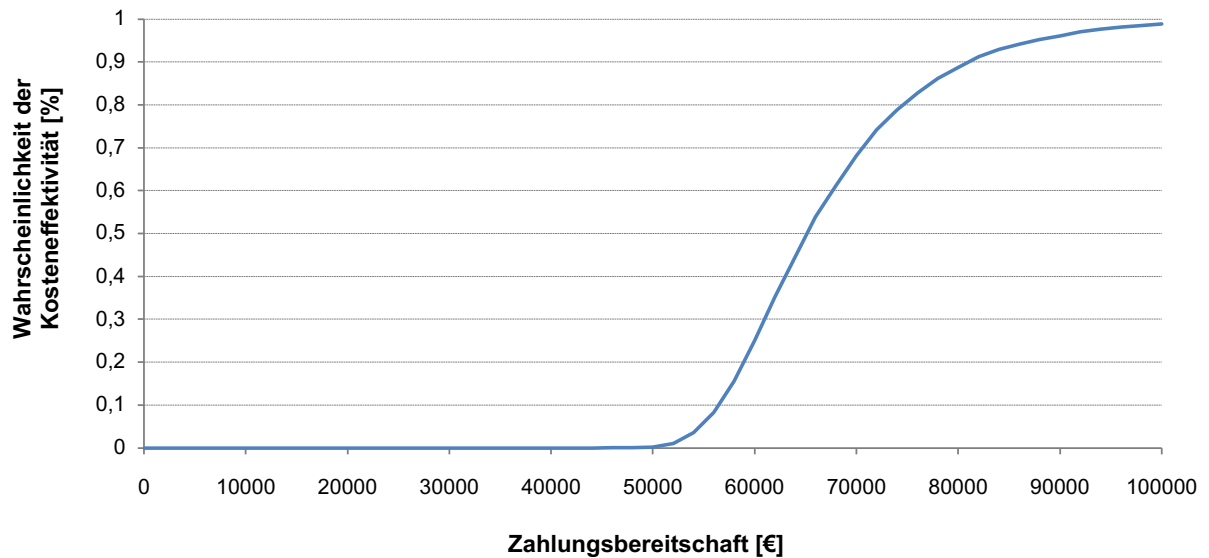


Abbildung 4: Kosten-Effektivitäts-Akzeptanz-Kurve für den MitraClip

Die Abbildung zeigt den Prozentsatz der Fälle, bei denen der MitraClip bei einer bestimmten Zahlungsbereitschaft in der probabilistischen Sensitivitätsanalyse (Monte Carlo Simulation mit 10 000 Iterationen) kosteneffektiv ist.

Die Validierung des Modells zeigte, dass das Modell imstande ist, die Gesamtmortalität in beiden Gruppen für den zweijährigen Nachbeobachtungszeitraum im Vergleich zu den Studiendaten der COAPT-Studie präzise vorherzusagen. Darüber hinaus wurden die Modellergebnisse von einem klinischen Experten als realistisch eingestuft.

Die Kreuzvalidierung mit Ergebnissen aus früheren Kosten-Effektivitäts-Studien zeigte, dass die Ergebnisse des Modells der vorliegenden Arbeit mit einer Analyse aus der amerikanischen COAPT-Studie⁴³ übereinstimmt (IKEV von 55 600 \$/QALY)^{56,58}. Im Vergleich zu anderen Analysen aus verschiedenen Ländern sind die Ergebnisse der vorliegenden Analyse weniger kosteneffektiv (diese liegen zwischen 15 800 € und 35 200 €/QALY). Während die inkrementellen Kosten in allen Analysen ähnlich sind, ist die Anzahl der durch den MitraClip gewonnenen QALYs höher (zwischen 1,1 und 1,4 im Vergleich zu 0,6 in der vorliegenden Analyse)^{56,58}.

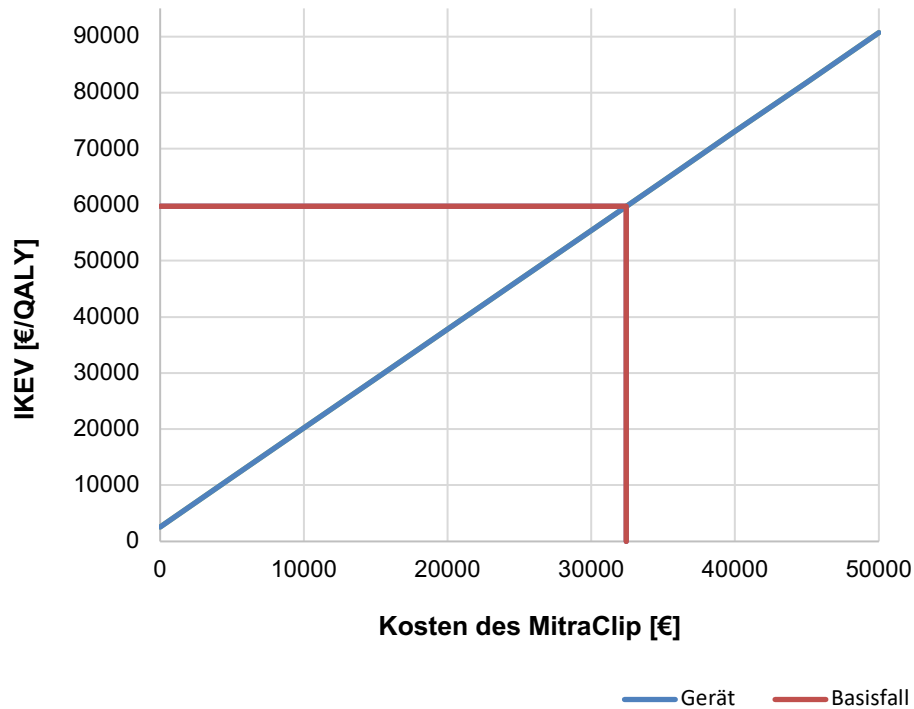


Abbildung 5: Schwellenwertanalyse für die Kosten des MitraClip

Auswirkungen einer Variation der Kosten für den MitraClip auf das inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (IKEV). Bei Kosten von 30 000 € für die DRG des MitraClip würde das IKEV für die MitraClip-Strategie beispielsweise 55 439 €/QALY betragen.

3.5 Diskussion

Diese Modellierungsstudie ist ein erster Schritt, um den MitraClip bei Patienten*innen mit Herzinsuffizienz und sekundärer Mitralklappeninsuffizienz im deutschen Kontext zu evaluieren.

Die Ergebnisse unserer Kosten-Effektivitäts-Studie werfen die Frage auf, welche zusätzlichen Kosten für einen Gewinn an QALY/Lebensjahren in Deutschland angemessen wären. Häufig verwendete Entscheidungsregeln für neue Medizinprodukte beinhalten Schwellenwerte, die auf dem Pro-Kopf-Einkommen basieren⁵⁹. Basierend auf dem von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) vorgeschlagenen Schwellenwert von maximal dem Dreifachen des nationalen jährlichen Bruttoinlandsprodukts (BIP) pro Kopf (40 048 € pro Kopf in Deutschland im Jahr 2020)⁶⁰ würde der MitraClip im deutschen Kontext mit einem Wert von etwa dem Eineinhalbfachen des deutschen BIP pro Kopf einen kosteneffektiven Wert dar-

stellen. Zusätzlich zum Schwellenwert-Ansatz können neue Interventionen mit einer im Ziel-land bereits eingeführten Intervention verglichen werden. Bei diesem Ansatz wird ebenfalls ein Schwellenwert angewandt, der jedoch – im Gegensatz zu den auf dem Pro-Kopf-BIP basierenden Schwellenwerten – durch eine retrospektive Analyse der bestehenden Praxis ermittelt wird⁶¹. Für die Herzinsuffizienz und die sekundäre Mitralklappeninsuffizienz liegt ein solcher Schwellenwert für Deutschland jedoch nicht vor. Da beide Konzepte in Deutschland nicht etabliert sind, bleibt die abschließende Beurteilung dem Entscheidungsträger (d. h. der GKV) vorbehalten.

Im Vergleich zu Kosten-Wirksamkeits-Analysen aus Kanada⁵⁸, Japan⁵⁶ und dem Vereinigten Königreich (UK)⁶² waren die Ergebnisse unserer Analyse weniger kosteneffektiv (d. h. etwa doppelt so hoch). Während die inkrementellen Gesamtkosten in allen Analysen ähnlich waren, war der Unterschied hauptsächlich auf die Anzahl der durch den MitraClip gewonnenen QALYs zurückzuführen. Die Analysen aus Kanada und Japan stützten sich auf klinische Daten aus der EVEREST II HRS-Studie, die einen größeren klinischen Nutzen für die MitraClip-Gruppe zeigte. Die EVEREST II HRS-Studie basierte jedoch auf Beobachtungsdaten von Patienten, die älter waren (77 Jahre gegenüber 72 Jahren in der COAPT-Studie in den Interventionsgruppen), einen größeren Anteil an NYHA III/IV-Patienten*innen hatten (90 % gegenüber 57 %) und ein höheres Sterberisiko innerhalb von 30 Tagen aufwiesen (18 % gegenüber 8 %)⁶³. Die Analyse aus dem Vereinigten Königreich basierte ebenfalls auf der COAPT-Studie. Für die Berechnung des Behandlungseffekts wurde jedoch eine Extrapolation über den zweijährigen Studienzeitraum hinaus vorgenommen, wobei davon ausgegangen wurde, dass der NYHA-Mix über diesen Zeitraum hinaus konstant bleibt⁶². Diese Annahme könnte den QALY-Gewinn durch den MitraClip erhöht haben.

Was die Anwendung von Wirksamkeitsdaten in einem Kosten-Wirksamkeits-Modell angeht, so waren die Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien unterschiedlich. Während die COAPT-Studie eine Verringerung der Hospitalisierungsraten und der Gesamtmortalität nachwies, zeigte die MITRA-FR-Studie, eine in Frankreich durchgeführte multizentrische, randomisierte, offene, kontrollierte Studie der Phase 3, andere Ergebnisse. Im Einzelnen wurden keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Gesamtmortalität zwischen dem MitraClip und der alleinigen OMT festgestellt. Auch die Rate der ungeplanten Krankenhausaufenthalte (48,7 % (74 von 152 Patienten*innen) in der MitraClip-Gruppe und 47,4 % (72 von 152 Patienten) in der OMT-Gruppe) war in beiden Gruppen ähnlich⁶⁴. Diese Unterschiede könnten auf verschiedene Ursachen zurückzuführen sein, z. B. auf die Patientenselektion und eine optimierte medizinische Therapie in der COAPT-Studie⁶⁵. Eine Kosten-

Effektivitäts-Analyse auf Basis der MITRA-FR-Studie würde daher vermutlich ein ungünstigeres Kosten-Effektivitäts-Verhältnis ergeben.

Aufgrund dieser widersprüchlichen Ergebnisse stellt sich die Frage, wie diejenigen Patienten*innen identifiziert werden können, die am meisten von dem MitraClip profitieren. Einige Autoren stellten Unterschiede bei den Einschlusskriterien der beiden Studien fest und argumentierten, dass die Wirksamkeit des MitraClip von einer gezielteren Patientenauswahl abhängen könnte⁶⁵. Im Vergleich zur MITRA-FR-Studie wurden in der COAPT-Studie Patienten mit einem höheren Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz und einer geringeren linksventrikulären Dysfunktion rekrutiert. Bei Anwendung dergleichen Klassifizierungskriterien für den Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz in beiden Studien wiesen nur 16 % der MITRA-FR-Patienten, aber 41 % der COAPT-Patienten eine schwere Mitralklappeninsuffizienz auf, definiert durch eine EROA (Effective regurgitant orifice area) $\geq 40 \text{ mm}^2$ ⁶⁵.

Die Ergebnisse beider Studien zeigen, dass Patienten*innen mit einer starken linksventrikulären (LV) Dilatation möglicherweise einen geringeren Nutzen aus dem MitraClip-Verfahren ziehen, da die Herzinsuffizienz in erster Linie durch die zugrundeliegende Kardiomyopathie und nicht durch die Klappenerkrankung verursacht wird. Im Gegensatz dazu profitieren Patienten*innen mit einer geringeren LV-Dilatation (LVESD $\leq 70 \text{ mm}$) und einem mäßigen bis schweren Grad der Mitralregurgitation ($\geq 30 \text{ mm}^2$ und einem Regurgitationsvolumen (RV) $\geq 45 \text{ ml}$) – was der Zielpopulation in unserer Analyse entspricht – von der Verringerung der Mitralregurgitation und damit vom MitraClip-Verfahren⁶⁵. Was die Übertragbarkeit der Daten aus der COAPT-Studie auf Deutschland betrifft, so zeigte sich, dass die Hälfte der Patienten*innen, die sich dem MitraClip-Verfahren unterzogen, ähnliche Ausgangscharakteristika aufwiesen wie die Patienten*innen aus der COAPT-Studie. Darüber hinaus zeigten diese Patienten*innen ein wesentlich günstigeres Ergebnis als Patienten*innen ohne COAPT-ähnliche Merkmale⁶⁶. Für die Kosten-Effektivität des MitraClip-Verfahrens bedeutet dies, dass die Auswahl von Patienten*innen mit einem hohen Grad an Mitralklappeninsuffizienz und relativ erhaltener LV-Funktion entscheidend ist, um gute klinische Ergebnisse zu akzeptablen Kosten zu erzielen.

Unsere Modellierungsstudie weist mehrere Einschränkungen auf: Erstens, da bisher in der Literatur keine Nutzwerte für deutsche Herzinsuffizienz-Patienten*innen berichtet wurden, basierte unsere Studie auf Nutzwerten aus der CARE-HF-Studie. Da individuelle Nutzwerte durch kulturelle Werte und Überzeugungen des jeweiligen Landes beeinflusst werden, in

dem die Daten erhoben wurden^{67,68}, sind sie für deutsche Patienten*innen mit Herzinsuffizienz nur bedingt repräsentativ. Allerdings sind die TTO-Basiswerte für Deutschland und Großbritannien laut Literatur sehr ähnlich⁶⁸.

Zweitens: Da die meisten unserer klinischen Daten, insbesondere die Übergangs- und Hospitalisierungswahrscheinlichkeiten, auf den Ergebnissen der COAPT-Studie beruhen, gelten die gleichen Einschränkungen, die in der Studie berichtet wurden, auch für unser Modell³². Insbesondere wurden die Wahrscheinlichkeiten für die Übergänge der Patienten*innen zwischen den NYHA-Zuständen in der Studie nicht veröffentlicht und die Daten auch auf Nachfrage nicht zur Verfügung gestellt. Aus diesem Grund kann die Approximation der Übergangswahrscheinlichkeiten in unserem Modell zu leichten Abweichungen von den realen Übergangswahrscheinlichkeiten zwischen den NYHA-Zuständen geführt haben. Darüber hinaus gehörten die Übergangswahrscheinlichkeiten, insbesondere die zwischen den NYHA-Zuständen II und III, zu den Parametern, die die Modellergebnisse am stärksten beeinflussen (in Übereinstimmung mit anderen ökonomischen Evaluationen für den MitraClip aus der Literatur). Da der Nutzwert mit höheren NYHA-Zuständen abnimmt (I zu II: -0,095, II zu III: -0,13 und III zu IV: -0,082), würde eine höhere Wahrscheinlichkeit des Übergangs von NYHA-Zustand I zu II, II zu III und III zu IV das Kosten-Nutzen-Verhältnis der MitraClip verschlechtern, da dies die Lebenserwartung des Patienten reduzieren würde und somit die großen einmaligen Kosten einem geringeren akkumuliertem Nutzen gegenüberstehen^{56,58}.

Drittens wurde für den Übergang zwischen den NYHA-Stadien angenommen, dass die Patienten*innen unabhängig von ihrem Krankenhausaufenthaltsstatus gemäß den aus der COAPT-Studie abgeleiteten Übergangswahrscheinlichkeiten zwischen den NYHA-Stadien wechseln. Diese Vereinfachung war notwendig, da in der COAPT-Studie keine separaten Daten für den Übergang zwischen den NYHA-Zuständen in Abhängigkeit vom Krankenhausaufenthaltsstatus berichtet wurden. Man könnte argumentieren, dass hospitalisierte Patienten*innen mit größerer Wahrscheinlichkeit die Gruppe wechseln (d. h. von NYHA I oder II zu NYHA IV), doch die Tatsache, dass wir dieses klinische Szenario nicht in unser Modell einbeziehen konnten, ändert nichts an den Ergebnissen unseres Modells (Kosten, kumulierter Nutzen, ...) auf Kohorten Basis, da die Verteilung der Patienten*innen in den NYHA-Zuständen zu bestimmten Zeitpunkten mit den Angaben in der COAPT-Studie übereinstimmen.

Eine weitere Einschränkung unserer Studie besteht darin, dass die Übergangswahrscheinlichkeiten des Modells auf der 24-monatigen Nachbeobachtungszeit der COAPT-Studie basierten, aber auf einen Lebenszeithorizont angewendet wurden. Unsere Sensitivitätsanalyse mit einem 24-monatigen Modellhorizont zeigte jedoch ähnliche Ergebnisse für den MitraClip im Vergleich zum Lebenszeithorizont (d. h. der MitraClip war etwas weniger kosteneffektiv).

Da die Herzinsuffizienzinzidenz in Deutschland steigt und der Bedarf an Gesundheitsressourcen zunimmt, wären mehr und präzisere Langzeitdaten, insbesondere für die Übergänge zwischen den NYHA-Zuständen für das MitraClip-Verfahren, nützlich, um den MitraClip in Deutschland neu zu evaluieren⁴⁵. Darüber hinaus wären spezifische Nutzwerte für deutsche Patienten mit Herzinsuffizienz hilfreich, um die Auswirkungen von Gesundheitstechnologien im Bereich der Herzinsuffizienz im deutschen Kontext genauer bewerten zu können.

3.6 Schlussfolgerung

Im deutschen Kontext kann der MitraClip eine kosteneffektive Intervention für die Behandlung der sekundären Mitralklappeninsuffizienz bei Patienten*innen mit Herzinsuffizienz sein. Im Vergleich zu früheren Kosten-Effektivitäts-Analysen, die auf früheren und nicht-randomisierten Studiendaten basierten, deutet unsere Analyse jedoch darauf hin, dass der MitraClip weniger kosteneffektiv ist als zuvor bewertet. Jüngste klinische Daten deuten darauf hin, dass die Patientenrekrutierung der Schlüssel sein könnte, um die richtigen Patienten*innen für das Verfahren zu identifizieren, d. h. Patienten*innen mit erhaltener LV-Funktion und einem hohen Grad an Mitralklappeninsuffizienz profitieren am meisten von dem Verfahren. In Zukunft, wenn sich die Indikation für den MitraClip weiterentwickelt und genauere Daten sowohl über die Übergangswahrscheinlichkeiten zwischen den NYHA-Zuständen als auch über die langfristigen Auswirkungen verfügbar werden, sollte eine weitere gesundheitsökonomische Evaluation auf einer verbesserten Datengrundlage durchgeführt werden.

4. Diskussion

4.1 Bedeutung von gesundheitsökonomischen Evaluationen im deutschen Gesundheitssystem

Weltweit gewinnen gesundheitsökonomische Evaluationen aufgrund steigender Gesundheitsausgaben und dem stetigen medizinischen Fortschritt zunehmend an Bedeutung⁶⁹. In Deutschland haben gesundheitsökonomische Evaluationen aktuell noch nicht den Stellenwert, welchen sie in anderen Ländern wie zum Beispiel dem Vereinigten Königreich bereits einnehmen⁷⁰. Dies könnte sich in Zukunft möglicherweise aufgrund einiger Entwicklungen ändern.

Die Gesundheitsausgaben wachsen in Deutschland stetig. So betrug sie 2019 erstmals mehr als 400 Milliarden Euro. Damit lagen sie bei 4 944 € pro Einwohner*in⁷¹. Auch gemessen am Bruttoinlandsprodukt (BIP) stiegen die Gesundheitsausgaben im Jahr 2019 auf 11,9 % und damit um 0,2% im Vergleich zum Vorjahr⁷¹. Im internationalen Vergleich liegt Deutschland damit fast an der Spitze hinter Ländern wie den Vereinigten Staaten und der Schweiz⁷¹. In Zukunft ist keine Trendwende zu erwarten. Verantwortlich sind hierbei maßgeblich der demographische Wandel mit steigenden chronischen Erkrankungen sowie die Verwendung neuer medizinischer Verfahren mit entsprechendem Ressourcenverbrauch⁷¹.

Im Vergleich zu anderen OECD-(Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung) Staaten weist das deutsche Gesundheitssystem einen guten Zugang zu medizinischen Leistungen auf, verfügt über einen großen Leistungsumfang der gesetzlichen Krankenversicherungen sowie eine hohe Ärzte*innen- und Krankenhausbettendichte⁷¹. Dahingegen ist das Deutsche Gesundheitssystem mit im Durchschnitt 1 400 € höheren Gesundheitsausgaben pro Person gegenüber den OECD-Staaten deutlich teurer. Im Gegensatz zu den hohen Ausgaben liegt Deutschland bei der Effektivität des Gesundheitssystems in einigen Kategorien hingegen nur im Mittelfeld. So liegt Deutschland sowohl bei den vermeidbaren als auch bei den behandelbaren Todesursachen nur im Durchschnitt⁷¹. Auch werden Patienten*innen mit chronischen Erkrankungen weitaus häufiger als im OECD-Durchschnitt stationär aufgenommen und erzeugen dadurch höhere Kosten.⁷¹

In Zukunft wird erwartet, dass der demographische Wandel diese Trends in Deutschland durch einen höheren Anteil von älteren Menschen an der Gesellschaft weiter verstärken

wird⁷². So korrelieren chronische Erkrankungen, welche ein wichtiger Kostentreiber im Gesundheitssystem sind, sehr stark mit dem Alter der Patienten*innen⁷³. Aufgrund der begrenzten Ressourcen im Gesundheitssystem wird neben Faktoren wie der klinischen Effektivität und Sicherheit auch die Wirtschaftlichkeit medizinischer Verfahren in Zukunft eine noch wichtigere Rolle spielen. Hierbei kann die kritische Betrachtung des Nutzens sowie der gegenüberstehenden Kosten von Therapiealternativen mittels Kosten-Effektivitäts-Analysen ein wichtiges Instrument für die Entscheidungsfindung bezüglich der Ressourcenverteilung im Gesundheitssystem sein.

Für Arzneimittel und medizinische Geräte, zu denen auch der MitraClip gehört, gibt Deutschland 60 % mehr Geld aus als der Durchschnitt der OECD-Staaten⁷¹. Da in diesem Bereich in Zukunft durch den technischen Fortschritt mit neuen Arzneimitteln und Geräten weiterhin steigende Kosten erwartet werden, könnten gesundheitsökonomische Evaluationen an Bedeutung gewinnen⁷².

4.2 Gesundheitsökonomische Vergleichsmaßstäbe in Deutschland

Die Zahlungsbereitschaft der Entscheidungsträger*innen legt fest, ob Gesundheitsstrategien nach gesundheitsökonomischer Evaluation etabliert werden sollen. Hierbei stellt sich die Frage nach einer angemessenen Zahlungsbereitschaft für medizinische Leistungen im deutschen Gesundheitssystem.

In Deutschland sind aktuell etwa 87 % der Erwerbstätigen gesetzlich krankenversichert⁷⁴. Der Gesetzgeber formuliert im Sozialgesetzbuch V, dass gesetzlich Versicherte Anspruch auf eine „ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche“ Gesundheitsversorgung haben⁷⁵. Die zentrale Rolle bei der Frage, was dies konkret bedeutet, spielt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Dieser stellt in Deutschland den Entscheidungsträger für die Kostenübernahme der medizinischen Leistungen durch die gesetzlichen Krankenversicherungen dar⁷⁶. Wichtiges Evaluationsorgan ist dabei das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), welches neue medizinischer Leistungen in Deutschland begutachtet und evaluiert⁵³.

Bezüglich der Nutzenbewertung von neuen medizinischen Geräten wie dem MitraClip führt das IQWiG nach Maßgabe vom G-BA aktuell nur eine Nutzen-Schadens-Evaluation durch⁵³.

Neue Medizinprodukte durchlaufen vor Markteinführung in Deutschland ein sogenanntes Konformitätsbewertungsverfahren (CE-Kennzeichnung, Conformité Européene). Bei diesem müssen Hersteller von Medizinprodukten diese von einer benannten Stelle prüfen lassen. Diese stellt sicher, dass neue Medizinprodukte abhängig von ihrer Risikoklasse die vom Gesetzgeber gestellten regulatorischen Anforderungen erfüllt. Das Verfahren umfasst neben der Bewertung von Nutzen sowie Risiken auch eine klinische Prüfung. Die Kosten-Effektivität neuer Medizinprodukte wird bei der CE-Kennzeichnung hingegen nicht berücksichtigt⁷⁷.

International gibt es bereits verschiedene Antworten auf die Frage nach einem adäquaten IKEV mittels verschiedener etablierter Konzepte⁶¹. Weit verbreitete Konzepte sind Schwellenwertkonzepte. Hierbei wird ein fester Schwellenwert in Form eines monetären Betrags pro zusätzlicher Nutzens-Einheit festgelegt, bis zu welchem die Entscheidungsträger*innen Gesundheitsstrategien etablieren. Liegt die Kosten-Effektivität einer Gesundheitstechnologie unterhalb des Schwellenwerts, wird diese in das angebotene Programm aufgenommen. Technologien, die eine Kosten-Effektivität oberhalb des Schwellenwertes haben, werden nicht implementiert bzw. bedürfen besonderer Argumente, um eine Implementierung dennoch zu rechtfertigen (z. B. seltene Erkrankung, schweres Leid durch die Zielerkrankung). Bekanntes Beispiel ist hier unter anderem der National Health Service aus dem Vereinigten Königreich mit einem Schwellenwert von 20 000–30 000 Pfund/QALY. Möglich sind aber auch Schwellenwerte in Abhängigkeit der Wirtschaftsleistung des entsprechenden Landes. So empfiehlt die Weltgesundheitsorganisation (WHO) medizinische Gesundheitsstrategien bis zu einem Schwellenwert des dreifachen Bruttoinlandproduktes pro Kopf pro QALY zu etablieren⁷⁸. Bei einem BIP von 40 120 € pro Kopf in Deutschland für 2020 läge ein entsprechender Schwellenwert bei 120 360 €/QALY⁶⁰.

Dieses Konzept hat einige Limitationen. Auch wenn eine Gesundheitsstrategie nach diesem Schwellenwertkonzept als kosteneffektiv eingestuft wird, entspricht es nicht grundsätzlich der optimalen Verwendung eines Gesundheitsbudgets. So können andere Gesundheitsstrategien eine noch bessere Kosten-Effektivität aufweisen. Auch lägen insgesamt zu viele Interventionen unter dem vorgeschlagenen Schwellenwert. Dies würde eine weitere Abstufung bzw. Priorisierung notwendig machen.

Hier setzt ein weiteres Schwellenwertkonzept an, welches von Weinstein und Zeckhauser entwickelt wurde⁷⁹. Bei diesem Konzept werden für neue Gesundheitsstrategien Schwellenwerte von bereits etablierten Gesundheitsstrategien als Vergleich verwendet, da diese ein vermeintlich adäquates IKEV aufweisen. Liegt das IKEV der neuen Gesundheitsstrategie unterhalb der bereits etablierten Strategie, sollte diese nach dem Schwellenwertkonzept

von Weinstein und Zeckhauser etabliert werden, da die neue Gesundheitsstrategie eine bessere Verwendung des Gesundheitsbudgets darstellt. Ein historisches Beispiel hierfür ist die Verwendung einer Schwelle von 50 000 \$/QALY für die Dialyse niereninsuffizienter Patienten*innen in den USA, welche sich weit verbreitet hat⁸⁰.

Auch dieses Konzept hat Einschränkungen: So können beispielsweise politisch motivierte Ausreißer (z. B. Therapien für seltene Erkrankungen mit sehr geringen Patientenkollektiven wie die Zolgensma-Therapie bei Spinaler Muskelatrophie mit über zwei Millionen Euro Therapiekosten) die wirkliche Zahlungsbereitschaft für Gesundheitsstrategien verzerren, so dass unklar bleibt, ob nicht noch bessere Gesundheitsstrategien für das vorhandene Budget verfügbar wären.

Ein drittes Konzept ist die Verwendung von Ranglisten. Hierbei wird vom vorhandenen Gesundheitsbudget ausgegangen, welches bestmöglich auf Gesundheitsstrategien verteilt werden soll. Dafür werden diese entsprechend ihres IKEV geordnet und entsprechend der Reihenfolge bis zum vollständigen Verbrauch des Budgets etabliert. Das Konzept ermöglicht es für verschiedene Krankheitsbilder und Indikationen Ranglisten zu schaffen und entsprechend zu differenzieren⁸¹. Das Konzept setzt jedoch voraus, dass für verschiedenste Gesundheitsstrategien das IKEV im entsprechenden Kontext existieren oder ermittelt werden muss, damit diese in der Rangliste eingeordnet werden können.

Neben dieser Grundvoraussetzung bestehen weitere deutliche Limitationen: So sind die verschiedenen IKEV oftmals methodisch nicht vergleichbar, beispielsweise aufgrund unterschiedlicherer Komparatoren oder anderer methodischer Unterschiede wie zum Beispiel der Verwendung unterschiedlicher Zinsraten oder uneinheitlicher Patientenpräferenzen⁸².

Ein weiteres Konzept, vorgestellt von Buyx et al. 2011, orientiert sich an der klinischen Effektivität⁸³. Dieses Konzept fordert die Einführung einer reinen minimalen Effektivitätsschwelle für Arzneimittel und medizinische Interventionen. Diese soll arbiträr nach gesellschaftlicher Diskussion festgelegt werden, beispielsweise ein Minimum an 10 % Lebensqualitätsgewinn oder ein Minimum an sechs Monaten längerer Überlebenszeit. Liegt ein Arzneimittel oder eine medizinische Intervention unter dieser Schwelle, soll sie nicht in den Gesundheitskatalog aufgenommen, ungeachtet ihrer Kosten. Sie argumentieren, dass ein Minimum an Effektivität die fairste Methode ist, um begrenzte Gesundheitsressourcen zu verteilen, da Effektivitätsschwellen arbiträr etabliert werden können, individuelle Patientenpräferenzen bezüglich Lebenszeit/Lebensqualität Trade-off nicht berücksichtigt werden müssen und die gesellschaftliche Akzeptanz für Effektivitätsschwellen hoch sei⁸³. Kritiker*innen argumentieren, dass in einer Welt begrenzter Ressourcen immer eine Kosten-

Effektivitäts-Abwägung getroffen werden muss, da eine reine Effektivitätsprüfung nicht ausreicht, um die Ressourcen zu verteilen oder die Effektivitätsschwellen sehr hoch gewählt werden müssten⁸³. Weiterhin liegen nicht für alle medizinischen Interventionen gute Effektivitätsdaten vor. Besonders für bereits gut etablierte Methoden ist es schwer, über randomisierte kontrollierte Studien nachträglich Evidenz zu generieren, da es ethisch nicht vertretbar wäre, Patienten*innen der Kontrollgruppe eine etablierte Therapie zu verwehren.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Frage nach der Zahlungsbereitschaft für medizinischen Interventionen wie den MitraClip in Deutschland unbeantwortet bleibt. International existieren hingegen verschiedene etablierte Konzepte, um diese Frage in Zukunft möglicherweise auch für Deutschland zu beantworten.

4.3 Die Bedeutung der interventionellen Therapie der sekundären Mitralklappeninsuffizienz in Deutschland

Die interventionelle Therapie der sekundären Mitralklappeninsuffizienz hat nach ihrer Einführung 2008 in Deutschland schnell an Stellenwert gewonnen. So hat sich die Anzahl der mit MitraClip behandelten Patienten*innen von 2008 bis 2015 verfünffacht³³. Im internationalen Vergleich liegt Deutschland mit der Zahl der MitraClips dabei an zweiter Stelle⁴⁴. Dafür gibt es einige Gründe: So wurde der MitraClip in Deutschland bereits 2008 zugelassen, während er in den Vereinigten Staaten erst 2013 seine FDA-Zulassung erhalten hat. Weitere mögliche Gründe für die zügige Verbreitung in Deutschland liegen möglicherweise in der ausreichenden Vergütung, der überdurchschnittlichen hohen Verfügbarkeit von Herzkatheter-Laboren⁸⁴ sowie dem akademischen Umfeld mit spezieller Zentrumsbildung. Durch die frühe Etablierung der interventionellen Klappentherapie in Deutschland konnte eine hohe Expertise erlangt werden. Unter allen europäischen Zentren, welche mehr als 40 MitraClip-Prozeduren pro Jahr durchführten, betrug der Anteil deutscher Zentren 2014 über 80 %⁸⁴. Auch in Zukunft wird diese Expertise eine wichtige Rolle bei der Etablierung neuer interventioneller Klappentherapien spielen. So werden in Deutschland neben den bereits etablierten TAVI- und MitraClip-Systemen auch neue Therapieformen wie zum Beispiel der TriClip™ (Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, USA) aktuell erprobt. Dieser hat 2020 die CE-Zulassung erhalten und soll in Zukunft bei Patienten*innen mit einer hochgradigen Trikuspidalklappeninsuffizienz eingesetzt werden⁴⁴. Aber auch im Bereich der Mitralklappeninsuffizienz werden in Deutschland neben dem MitraClip weitere Systeme wie das PASCAL-System (Edwards Lifesciences, Nyon, Schweiz) oder auch das Carillon™ Mitral

Contour System™ (Cardiac Dimension Inc., Kirkland, WA, USA) erprobt. Diese hohe Innovationsfreudigkeit verspricht in Zukunft weitere Fortschritte in der interventionellen Klappentherapie, die aber eine evidenzbasierte Innovationsbegleitung erfahren sollten.

4.4 Welches Patientenkollektiv profitiert von der interventionellen Therapie der sekundären Mitralklappeninsuffizienz?

Die im Jahr 2018 veröffentlichten, ähnlich aufgesetzten klinischen Studien COAPT und MITRA-FR zeigen widersprüchliche Ergebnisse. Während die COAPT-Studie eine deutliche Verbesserung der Prognose durch den MitraClip in Kombination mit optimaler medikamentöser Therapie gegenüber der alleinigen optimalen medikamentösen Therapie demonstrierte, wiesen die Ergebnisse der MITRA-FR-Studie auf eine Unterlegenheit des MitraClip in Kombination mit optimaler medikamentöser Therapie im Vergleich zu alleiniger optimaler medikamentöser Therapie hin. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, welche Aspekte der beiden klinischen Studien die deutlichen Unterschiede in den Ergebnissen erklären^{32,64}.

Hierfür gibt es verschiedenen Theorien, welche aktuell in weiterführenden klinischen Studien geprüft werden⁸⁵. Ein wichtiger Punkt bei der Patientenrekrutierung beider Studien konnte bereits identifiziert werden: Während beide Studien Patienten*innen mit Herzinsuffizienz und sekundärer Mitralklappeninsuffizienz rekrutierten, gab es deutliche Unterschiede im Ausmaß der linksventrikulären Dysfunktion sowie dem Grad der Mitralklappeninsuffizienz. So war die linksventrikuläre Dysfunktion mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion im Patientenkollektiv der MITRA-FR- gegenüber der COAPT-Studie deutlich ausgeprägter, während die Mitralklappeninsuffizienz bei den Patienten der COAPT-Studie größer war. Dieser Unterschied der beiden Studien legt nahe, dass insbesondere Patienten*innen mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion sowie hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz von der interventionellen Therapie der Mitralklappeninsuffizienz mittels MitraClip profitieren, während Patienten*innen mit stark eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion und nur geringer Mitralklappeninsuffizienz wenig bis gar nicht von der interventionellen Therapie profitieren⁶⁵.

Daraus lässt sich zusammenfassend ableiten, dass die Patientenselektion ein wichtiger Faktor für den klinischen Erfolg und damit Basis für die Kosten-Effektivität des MitraClip ist.

4.5 Einordnung der Analyseergebnisse im internationalen Vergleich

International wurde die interventionelle Therapie der sekundären Mitralklappeninsuffizienz mittels MitraClip von verschiedenen Autoren evaluiert.

Basierend auf Daten der früheren EVEREST II-Studie von 2011 ermittelte eine kanadische Kosten-Effektivitäts-Analyse von Cameron et al. das IKEV des MitraClip auf 22 433 \$ CAD/QALY^{58,63}. Auch basierend auf den Daten der EVEREST II-Studie bestimmten Sakamaki et al. die Kosten-Effektivität des MitraClip in Japan auf 18 570 \$ US/QALY. Eine weitere auf Register-Daten aufbauende kanadische Kosten-Effektivitäts-Analyse von Asgar et al. zeigte ein IKEV von 36 543 \$ CAD/QALY⁴².

Ausgehend von den aktuelleren klinischen Daten der COAPT-Studie zeigt der MitraClip auf Patientenlevel bei einer Kosten-Effektivitäts-Analyse von Baron et al. 2019 in den USA ein IKEV von 55 600 US \$/QALY⁴³. Im Vereinigten Königreich ermittelten Shore et al. 2020 bei einer Kosten-Effektivitäts-Analyse ebenfalls beruhend auf den klinischen Daten der COAPT-Studie ein IKEV von 30 057 £/QALY⁶².

Die Ergebnisse der vorliegenden Kosten-Effektivitätsanalyse im deutschen Kontext basierend auf den klinischen Daten der COAPT-Studie zeigen tendenziell eine geringere Kosten-Effektivität als der internationale Vergleich (59 728 €/QALY). Dies hat möglicherweise mehrere Gründe: Gegenüber den älteren Kosten-Effektivitäts-Analysen basierend auf den Daten der EVEREST II-Studie zeigt die COAPT-Studie eine geringere klinische Effektivität des MitraClip^{32,63,86}. Dies führt zu größeren kumulierten Nutzwerten der Kosten-Effektivitäts-Analysen, die auf den Daten der EVEREST II-Studien basieren. So erzielt der MitraClip in der Studie von Cameron et al. 2014 beispielsweise 1,73 QALYs, während er in der dieser Arbeit zugrunde liegenden Analyse hingegen nur einen zusätzlichen Nutzen von 0,6 QALYs gegenüber der medikamentösen Therapie aufweist. Bei ähnlichen zusätzlichen Kosten (40 607 \$ CAD versus 33 888 €) führt dies zu einer geringeren Kosten-Effektivität⁵⁸.

Die Ergebnisse von Kosten-Effektivitäts-Analysen, welche klinische Daten der COAPT-Studie verwenden, stimmen bezüglich der IKEV eher überein. Während sich die zusätzlichen Kosten des MitraClip in allen drei Analysen in ähnlichen Bereichen bewegen (32 267 £ bei Shore et al. versus 45 648 \$ bei Baron et al. und 33 888 € in der vorliegenden Analyse), liegt der zusätzlich gewonnene kumulative Nutzwert durch den MitraClip in der Analyse dieser Arbeit am niedrigsten (0,6 QALYs in der vorliegenden Analyse, 0,82 QALYs bei

Baron et al., 1,07 QALYs bei Shore et al.)^{43,62}. Dies hat unter anderem methodische Ursachen. So nehmen Shore et al. beispielsweise an, dass der „NYHA-Mix“ der Patienten*innen nach zwei Jahren für den Rest der Lebenszeit konstant bleibt. Dies führt effektiv zu einer de facto „Lebensverlängerung“, da die Patienten so in niedrigeren NYHA Klassen bleiben und zu einem geringeren Anteil versterben. So können die Patienten*innen im Modell einen größeren Nutzen gegenüber dem Modell dieser Arbeit akkumulieren. In diesem Modell verschlechtert sich der Gesundheitszustand der Patienten*innen auch nach der zweijährigen Nachbeobachtungszeit der COAPT-Studie (durch Extrapolation der Studiendaten), wodurch sich eine geringere Akkumulation der Nutzwerte ergibt.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass der MitraClip in der vorliegenden Analyse eine geringere Kosten-Effektivität als im internationalen Vergleich erzielt.

4.6 Einordnung der Kosten-Effektivität der interventionellen Therapie der sekundären Mitralklappeninsuffizienz gegenüber der Kosten-Effektivität anderer Therapieformen der sekundären Mitralklappeninsuffizienz im deutschen Kontext

Neben der interventionellen Therapie stehen für die sekundäre Mitralklappeninsuffizienz weitere Therapieformen zur Verfügung. Obwohl diese oft in Kombination verwendet werden und nicht als Alternative oder gar Ersatz der interventionellen Therapie angesehen werden können, stellt sich die Frage, wie sich die Kosten-Effektivität der interventionellen Therapie der sekundären Mitralklappeninsuffizienz gegenüber anderen Therapieformen der sekundären Mitralklappeninsuffizienz im deutschen Kontext verhält.

Im Bereich der medikamentösen Therapie der sekundären Mitralklappeninsuffizienz werden seit 2016 in Deutschland, als Therapieeskalation gegenüber dem alleinigen Gebrauch von ACE-Hemmern sowie Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten, entsprechend der Herzinsuffizienz-Leitlinie, auch ARNI eingesetzt²⁶. Gegenüber dem Gebrauch eines ACE-Hemmers (Enalapril) lag das IKEV des ARNI (Sacubitril/Valsartan) bei einem Wert von 19 300 €/QALY für den deutschen Kontext. Im Vergleich zu allen anderen untersuchten Therapieformen (einschließlich keiner Behandlung, alleiniger ACE-Hemmer, alleiniger AT1-Antagonist, ARNI) war ab einer Zahlungsbereitschafts-Schwelle von 18 250 €/QALY die Verwendung des ARNI die Behandlungsform mit der höchsten Wahrscheinlichkeit einer Kosten-Effektivität⁸⁷.

Seit November 2020 ist Deutschland zur Behandlung Erwachsener mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion der SGLT2-Inhibitor Dapagliflozin zugelassen⁸⁸. Im Deutschen Kontext erzielt der zusätzliche Gebrauch von Dapagliflozin im Rahmen der medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz ein IKEV von 5 379 €/QALY⁸⁹.

Im Vergleich zur medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz und sekundärer Mitralklappeninsuffizienz weist die interventionelle Therapie eine deutlich geringere Kosten-Effektivität auf. Hierbei gilt es aber zu beachten, dass die interventionelle Therapie der sekundären Mitralklappeninsuffizienz als Ergänzung bei bereits optimal medikamentös therapierten symptomatischen Patienten*innen angewandt wird und nicht als Alternative angesehen werden kann²⁵.

4.7 Limitationen von Kosten-Effektivitäts-Analysen

Neben den bereits beschriebenen methodischen Limitationen der Arbeit weisen Kosten-Effektivitäts-Analysen allgemeine Limitationen auf. Grundsätzlich sind die Ergebnisse von Kosten-Effektivitäts-Analysen stark abhängig von der Qualität der Inputparameter. Neben der Parameterunsicherheit können aber auch methodische sowie strukturelle Unsicherheiten die Ergebnisse der Analyse beeinflussen.

Neben den Limitationen bei der Kosten-Effektivitäts-Analyse liegt eine wesentliche Limitation in der Bewertung der Ergebnisse. Für die Beantwortung der Fragestellung, ob eine Gesundheitsstrategie kosteneffektiv ist, muss die Zahlungsbereitschaft der Entscheidungsträger*innen bekannt sein. Oftmals liegen jedoch keine fest etablierten Schwellen und Grenzwerte vor, sodass die Ergebniseinschätzung neben dem monetären Aspekt oft soziale, ethische und politische Faktoren beinhaltet, welche von Kosten-Effektivitäts-Analysen mitunter nicht erfasst werden.

4.8 Ausblick

Diese gesundheitsökonomische Evaluation ist ein erster Schritt in der Bestimmung der Kosten-Effektivität des MitraClip bei Patienten*innen mit Herzinsuffizienz und sekundärer Mitralklappeninsuffizienz in Deutschland. In Zukunft werden weitere gesundheitsökonomische Evaluationen für den deutschen Kontext folgen müssen. Während der Kostenaspekt der Kosten-Effektivitäts-Analyse bei der Perspektive der gesetzlichen Krankenkassen durch das DRG-System abschätzbar ist, könnten direkt erhobene Kostendaten von in Deutschland behandelten Patienten*innen gerade hinsichtlich der ambulanten Folgekosten die Abschätzung des Kostenaspekts der Kosten-Effektivitäts-Analysen in Zukunft weiter verbessern. Hinsichtlich der Nutzwerte deutscher Patienten*innen mit Herzinsuffizienz und sekundärer Mitralklappeninsuffizienz werden weitere Studien in Deutschland notwendig sein. Hinsichtlich der klinischen Effektivität gibt es erste Hinweise darauf, dass die Patientenselektion entscheidend für die Kosten-Effektivität des MitraClip sein könnte.

In Zukunft kann durch verbesserte Expertise und durch technologischen Fortschritt der Nutzen des MitraClip möglicherweise verbessert werden. Der Fortschritt sollte durch weitere gesundheitsökonomische Evaluationen möglichst begleitet werden, um steigenden Kosten gegenübergestellt zu werden.

4.9 Schlussfolgerung

Gesundheitsökonomische Evaluationen gewinnen aufgrund steigender Gesundheitsausgaben und des technologischen Fortschritts zunehmend an Bedeutung. Bei der Evaluation von neuen Gesundheitsstrategien können Kosten-Effektivitäts-Analysen eine evidenzbasierte Informationsgrundlage für Entscheidungsträger*innen schaffen. Die Ergebnisse dieser Analyse zeigen, dass der MitraClip bei Patienten*innen mit Herzinsuffizienz und sekundärer Mitralklappeninsuffizienz – abhängig von der Zahlungsbereitschaft der Entscheidungsträger*innen – eine kosteneffektive Behandlungsmöglichkeit im deutschen Kontext darstellen kann. Entscheidend für die Kosten-Effektivität ist hierbei sehr wahrscheinlich die kritische Patientenselektion. Gegenüber früheren Analysen im internationalen Kontext weisen die Ergebnisse dieser Kosten-Effektivitäts-Analyse eine geringere Kosten-Effektivität auf. Trotzdem ist die Etablierung neuer Gesundheitstechnologien ein wichtiger Schritt, um eine Expertise aufzubauen und innovative Gesundheitsstrategien für stark wachsende öffentliche Gesundheitsprobleme wie die Herzinsuffizienz zu schaffen. In Zukunft können

weitere gesundheitsökonomische Evaluationen bei verbesserter Datengrundlage möglicherweise hilfreiche Informationen für die Entscheidungsträger*innen liefern.

5. Literaturverzeichnis

- 1 Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; **37**: 2129–200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>.
- 2 Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev* 2017; **3**: 7–11. <https://doi.org/10.15420/cfr.2016:25:2>.
- 3 Braunwald E. Shattuck lecture--cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med* 1997; **337**: 1360–69. <https://doi.org/10.1056/NEJM199711063371906>.
- 4 Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail* 2020; **22**: 1342–56. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1858>.
- 5 Roger VL. Epidemiology of Heart Failure. *Circ Res* 2013; **113**: 646–59. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.300268>.
- 6 Holstiege J, Manas K, Akmatov, Steffen A, Bätzing J. Prävalenz der Herzinsuffizienz – bundesweite Trends, regionale Variationen und häufige Komorbiditäten. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi), 2018.
- 7 Lesyuk W, Kriza C, Kolominsky-Rabas P. Cost-of-illness studies in heart failure: a systematic review 2004-2016. *BMC Cardiovasc Disord* 2018; **18**: 74. <https://doi.org/10.1186/s12872-018-0815-3>.
- 8 Zugck C, Müller A, Helms TM, et al. Gesundheitsökonomische Bedeutung der Herzinsuffizienz: Analyse bundesweiter Daten. *Dtsch Med Wochenschr* 2010; **135**: 633–38. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1251912>.
- 9 Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail* 2013; **6**: 606–19. <https://doi.org/10.1161/HHF.0b013e318291329a>.
- 10 Haehling S von, Hasenfuß G. Komorbiditäten bei Herzinsuffizienz : Eine interdisziplinäre Herausforderung. *Internist (Berl)* 2018; **59**: 413–14. <https://doi.org/10.1007/s00108-018-0420-7>.
- 11 Mowakeaa S, Dwivedi A, Grossman JR, et al. Prognosis of patients with secondary mitral regurgitation and reduced ejection fraction. *Open Heart* 2018; **5**: e000745. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2017-000745>.
- 12 Hummel A, Empe K, Dörr M, Felix SB. De novo acute heart failure and acutely decompensated chronic heart failure. *Dtsch Arztebl Int* 2015; **112**: 298–310. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0298>.
- 13 Jackson G, Gibbs CR, Davies MK, Lip GY. ABC of heart failure. Pathophysiology. *BMJ* 2000; **320**: 167–70. <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7228.167>.
- 14 Udelson JE, Stevenson LW. The Future of Heart Failure Diagnosis, Therapy, and Management. *Circulation* 2016; **133**: 2671–86. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023518>.
- 15 Rocha BML, Menezes Falcão L. Acute decompensated heart failure (ADHF): A comprehensive contemporary review on preventing early readmissions and postdischarge death. *Int J Cardiol* 2016; **223**: 1035–44. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.07.259>.
- 16 Fleck, Heinemann, Meinertz, Bestehorn, Pott, Rohjans. Deutscher Herzbericht 2020 Deutsche Herzstiftung e.V. Frankfurt am Main 2021.
- 17 Harjola V-P, Follath F, Nieminen MS, et al. Characteristics, outcomes, and predictors of mortality at 3 months and 1 year in patients hospitalized for acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010; **12**: 239–48. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfq002>.

- 18 Altay H. Ventricular Tachycardia and Heart Failure. In: Lakshmanadoss U, ed. Practical Applications of Electrocardiogram. IntechOpen, 2020.
- 19 Anter E, Jessup M, Callans DJ. Atrial fibrillation and heart failure: treatment considerations for a dual epidemic. *Circulation* 2009; **119**: 2516–25. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.821306>.
- 20 Pozzoli M, Cioffi G, Traversi E, Pinna GD, Cobelli F, Tavazzi L. Predictors of primary atrial fibrillation and concomitant clinical and hemodynamic changes in patients with chronic heart failure: a prospective study in 344 patients with baseline sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol* 1998; **32**: 197–204. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(98\)00221-6](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(98)00221-6).
- 21 Gosselink AT, Crijns HJ, van den Berg MP, et al. Functional capacity before and after cardioversion of atrial fibrillation: a controlled study. *Br Heart J* 1994; **72**: 161–66. <https://doi.org/10.1136/hrt.72.2.161>.
- 22 Gardner RS, McDonagh TA, Walker NL. The patient with CHF and valvular heart disease. In: Gardner RS, McDonagh TA, Walker NL, eds. Heart Failure. Oxford University Press, 2014: 285–302.
- 23 Asgar AW, Mack MJ, Stone GW. Secondary mitral regurgitation in heart failure: pathophysiology, prognosis, and therapeutic considerations. *J Am Coll Cardiol* 2015; **65**: 1231–48. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.02.009>.
- 24 Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *The Lancet* 2006; **368**: 1005–11. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69208-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69208-8).
- 25 Nickenig G, Mohr FW, Kelm M, et al. Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung – und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz. *Kardiologie* 2013; **7**: 76–90. <https://doi.org/10.1007/s12181-013-0488-1>.
- 26 AWMF. Nationale Versorgungs Leitlinie "Chronische Herzinsuffizienz", 3. Auflage; **2019**.
- 27 Mihos CG, Yucel E, Capoulade R, et al. Impact of cardiac resynchronization therapy on mitral valve apparatus geometry and clinical outcomes in patients with secondary mitral regurgitation. *Echocardiography* 2017; **34**: 1561–67. <https://doi.org/10.1111/echo.13690>.
- 28 Nappi F, Avatar Singh SS, Santana O, Mihos CG. Functional mitral regurgitation: an overview for surgical management framework. *J Thorac Dis* 2018; **10**: 4540–55. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.07.07>.
- 29 Smit-Fun V, Buhre WF. The patient with chronic heart failure undergoing surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2016; **29**: 391–96. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000335>.
- 30 Mirabel M, lung B, Baron G, et al. What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery? *Eur Heart J* 2007; **28**: 1358–65. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm001>.
- 31 Hajar R. Historical Perspective on Percutaneous Mitral Valve Repair. *Heart Views* 2018; **19**: 160–63. https://doi.org/10.4103/HEARTVIEWS.HEARTVIEWS_27_19.
- 32 Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, et al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med* 2018; **379**: 2307–18. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1806640>.
- 33 Bardeleben RS von, Hobohm L, Kreidel F, et al. Incidence and in-hospital safety outcomes of patients undergoing percutaneous mitral valve edge-to-edge repair using MitraClip: five-year German national patient sample including 13,575 implants. *EuroIntervention* 2019; **14**: 1725–32. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-18-00961>.
- 34 Hessel F. In: Kirch W, ed. Encyclopedia of Public Health. Dordrecht: Springer Netherlands, 2008: 561–64.
- 35 Lauterbach KW, Stock S. Gesundheitsökonomie. Lehrbuch für Mediziner und andere Gesundheitsberufe. s.l.: Verlag Hans Huber, 2013.
- 36 Duenas A. Cost-Minimization Analysis. In: Gellman MD, Turner JR, eds. Encyclopedia of Behavioral Medicine. New York, NY: Springer New York, 2013: 516.
- 37 Cohen DJ, Reynolds MR. Interpreting the Results of Cost-Effectiveness Studies. *J Am Coll Cardiol* 2008; **52**: 2119–26. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.09.018>.

- 38 Ziaeeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2016; **13**: 368–78. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.25>.
- 39 WHO. WHO reveals leading causes of death and disability worldwide: 2000-2019. Geneva, Switzerland, 2020.
- 40 Bredy C, Ministeri M, Kempny A, et al. New York Heart Association (NYHA) classification in adults with congenital heart disease: relation to objective measures of exercise and outcome. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2018; **4**: 51–58. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcx031>.
- 41 Shafie AA, Tan YP, Ng CH. Systematic review of economic burden of heart failure. *Heart Fail Rev* 2018; **23**: 131–45. <https://doi.org/10.1007/s10741-017-9661-0>.
- 42 Asgar AW, Khairy P, Bernard L, et al. Real-World Cost Effectiveness Of The Mitraclip For The Treatment Of High-Risk Mitral Regurgitation. *Value in Health* 2014; **17**: A3. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2014.03.018>.
- 43 Baron SJ, Wang K, Arnold SV, et al. Cost-Effectiveness of Transcatheter Mitral Valve Repair Versus Medical Therapy in Patients With Heart Failure and Secondary Mitral Regurgitation: Results From the COAPT Trial. *Circulation* 2019; **140**: 1881–91. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043275>.
- 44 Abbott Laboratories. Abbotts TriClip™ erhält als erstes System seiner Art die CE-Kennzeichnung für die minimalinvasive Trikuspidal-klappenreparatur. Wiesbaden: Abbott, 2020.
- 45 Biermann J, Neumann T, Angermann CE, et al. Resource use and costs in systolic heart failure according to disease severity: a pooled analysis from the German Competence Network Heart Failure. *J Public Health* 2012; **20**: 23–30. <https://doi.org/10.1007/s10389-011-0452-0>.
- 46 Mehrhof F, Löffler M, Gelbrich G, et al. A network against failing hearts--introducing the German "Competence Network Heart Failure". *Int J Cardiol* 2010; **145**: 135–38. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.06.061>.
- 47 InEK DRG Catalogue 2020. Fallpauschalenkatalog 2020.
- 48 German Federal Statistical Office. GBE Report 2015 Illness costs. Statistisches Bundesamt (Destatis), 2020 | Stand: 20.10.2020 / 19:09:11, 2020.
- 49 Yao G, Freemantle N, Calvert MJ, Bryan S, Daubert J-C, Cleland JGF. The long-term cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy with or without an implantable cardioverter-defibrillator. *Eur Heart J* 2007; **28**: 42–51. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl382>.
- 50 Chaplin S, Scuffham PA, Alon M, van den Boom G. Secondary prevention after PCI: the cost-effectiveness of statin therapy in the Netherlands. *Neth Heart J* 2004; **12**: 331–36.
- 51 Tadmouri A, Blomkvist J, Landais C, Seymour J, Azmoun A. Cost-effectiveness of left ventricular assist devices for patients with end-stage heart failure: analysis of the French hospital discharge database. *ESC Heart Fail* 2018; **5**: 75–86. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12194>.
- 52 Cleland JGF, Daubert J-C, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; **352**: 1539–49. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050496>.
- 53 IQWiG. General Methods. General Methods for the Assessment of the Relation of Benefits to Costs, Version 6.0. Köln, 2019.
- 54 Briggs AH, Weinstein MC, Fenwick EAL, Karnon J, Sculpher MJ, Paltiel AD. Model parameter estimation and uncertainty analysis: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force Working Group-6. *Med Decis Making* 2012; **32**: 722–32. <https://doi.org/10.1177/0272989X12458348>.
- 55 Vemer P, Corro Ramos I, van Voorn GAK, Al MJ, Feenstra TL. AdViSHE: A Validation-Assessment Tool of Health-Economic Models for Decision Makers and Model Users. *Pharmacoeconomics* 2016; **34**: 349–61. <https://doi.org/10.1007/s40273-015-0327-2>.

- 56 Sakamaki H, Nakao K, Matsumoto T, Inoue S. Cost-effectiveness analysis of percutaneous mitral valve repair with the MitraClip delivery system for patients with mitral regurgitation in Japan. *J Med Econ* 2019; **22**: 1312–20. <https://doi.org/10.1080/13696998.2019.1668132>.
- 57 Feldman T, Lim S, Fail P, et al. EVEREST II REALISM - A CONTINUED ACCESS STUDY TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFECTIVENESS OF THE MITRACLIP DEVICE: ANALYSIS OF RESULTS THROUGH 1 YEAR. *J Am Coll Cardiol* 2015; **65**: A1983. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(15\)61983-0](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(15)61983-0).
- 58 Cameron HL, Bernard LM, Garmo VS, Hernandez JB, Asgar AW. A Canadian cost-effectiveness analysis of transcatheter mitral valve repair with the MitraClip system in high surgical risk patients with significant mitral regurgitation. *J Med Econ* 2014; **17**: 599–615. <https://doi.org/10.3111/13696998.2014.923892>.
- 59 McDougall JA, Furnback WE, Wang BCM, Mahlich J. Understanding the global measurement of willingness to pay in health. *J Mark Access Health Policy* 2020; **8**: 1717030. <https://doi.org/10.1080/20016689.2020.1717030>.
- 60 Statistisches Bundesamt. Gross domestic product (GDP) Germany. <https://www.destatis.de/EN/Themes/Economy/National-Accounts-Domestic-Product/Tables/gdp-bubbles.html;jsessionid=ACE88260A73AA9A52A49219ACA029FCC.internet712, 2021>.
- 61 Marseille E, Larson B, Kazi DS, Kahn JG, Rosen S. Thresholds for the cost-effectiveness of interventions: alternative approaches. *Bull World Health Organ* 2015; **93**: 118–24. <https://doi.org/10.2471/BLT.14.138206>.
- 62 Shore J, Russell J, Frankenstein L, Candolfi P, Green M. An analysis of the cost-effectiveness of transcatheter mitral valve repair for people with secondary mitral valve regurgitation in the UK. *J Med Econ* 2020: 1–20. <https://doi.org/10.1080/13696998.2020.1854769>.
- 63 Whitlow PL, Feldman T, Pedersen WR, et al. Acute and 12-month results with catheter-based mitral valve leaflet repair: the EVEREST II (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair) High Risk Study. *J Am Coll Cardiol* 2012; **59**: 130–39. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.08.067>.
- 64 Obadia J-F, Messika-Zeitoun D, Leurent G, et al. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med* 2018; **379**: 2297–306. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805374>.
- 65 Pibarot P, Delgado V, Bax JJ. MITRA-FR vs. COAPT: lessons from two trials with diametrically opposed results. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019; **20**: 620–24. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jez073>.
- 66 Iliadis C, Metze C, Körber MI, Baldus S, Pfister R. Impact of COAPT trial exclusion criteria in real-world patients undergoing transcatheter mitral valve repair. *Int J Cardiol* 2020; **316**: 189–94. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.05.061>.
- 67 Calvert MJ, Freemantle N, Yao G, et al. Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy: results from the CARE-HF trial. *Eur Heart J* 2005; **26**: 2681–88. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi662>.
- 68 Mahlich J, Dilokthornsakul P, Sruamsiri R, Chaiyakunapruk N. Cultural beliefs, utility values, and health technology assessment. *Cost Eff Resour Alloc* 2018; **16**: 19. <https://doi.org/10.1186/s12962-018-0103-1>.
- 69 Rabarison KM, Bish CL, Massoudi MS, Giles WH. Economic Evaluation Enhances Public Health Decision Making. *Front Public Health* 2015; **3**: 164. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2015.00164>.
- 70 McCabe C, Claxton K, Culyer AJ. The NICE cost-effectiveness threshold: what it is and what that means. *Pharmacoeconomics* 2008; **26**: 733–44. <https://doi.org/10.2165/00019053-200826090-00004>.
- 71 Germany: Country Health Profile 2019. OECD, 2019.
- 72 Statistisches Bundesamt. Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (GBE) 2020.
- 73 Atella V, Piano Mortari A, Kopinska J, et al. Trends in age-related disease burden and healthcare utilization. *Aging Cell* 2019; **18**: e12861. <https://doi.org/10.1111/accel.12861>.
- 74 STATIS. "Krankenversicherungsschutz", 2021.

- 75 Sozialgesetzbuch V. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) § 2 Leistungen, 1988.
- 76 G-BA. "Aufgabe und Arbeitsweise", 2021.
- 77 Zens Y, Fujita-Rohwerder N, Windeler J. Nutzenbewertung von Medizinprodukten. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2015; **58**: 240–47. <https://doi.org/10.1007/s00103-014-2112-3>.
- 78 WHO. Making choices in health: WHO guide to cost-effectiveness analysis. Geneva, 2003.
- 79 Weinstein M ZR. Critical ratios and efficient allocation. *J Public Econ.* 1973; **1973**.
- 80 Hirth RA, Chernew ME, Miller E, Fendrick AM, Weissert WG. Willingness to pay for a quality-adjusted life year: in search of a standard. *Med Decis Making* 2000; **20**: 332–42. <https://doi.org/10.1177/0272989X0002000310>.
- 81 Haddix AC, Teutsch S, Corso P. Prevention effectiveness: a guide to decision analysis and economic evaluation. 2nd ed. Oxford University Press, 2003.
- 82 Mauskopf J, Rutten F, Schonfeld W. Cost-effectiveness league tables: valuable guidance for decision makers? *Pharmacoeconomics* 2003; **21**: 991–1000. <https://doi.org/10.2165/00019053-200321140-00001>.
- 83 Buyx AM, Friedrich DR, Schöne-Seifert B. Ethics and effectiveness: rationing healthcare by thresholds of minimum effectiveness. *BMJ* 2011; **342**: d54. <https://doi.org/10.1136/bmj.d54>.
- 84 Petronio AS, Capranzano P, Barbato E, et al. Current status of transcatheter valve therapy in Europe: results from an EAPCI survey. *EuroIntervention* 2016; **12**: 890–95. https://doi.org/10.4244/EIJY16M06_01.
- 85 Mack MJ, Lindenfeld J, Abraham WT, et al. 3-Year Outcomes of Transcatheter Mitral Valve Repair in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2021; **77**: 1029–40. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.12.047>.
- 86 Feldman T, Kar S, Elmariah S, et al. Randomized Comparison of Percutaneous Repair and Surgery for Mitral Regurgitation: 5-Year Results of EVEREST II. *J Am Coll Cardiol* 2015; **66**: 2844–54. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.10.018>.
- 87 van der Pol S, Jong LA de, Vemer P, Jansen DEMC, Postma MJ. Cost-Effectiveness of Sacubitril/Valsartan in Germany: An Application of the Efficiency Frontier. *Value Health* 2019; **22**: 1119–27. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2019.06.007>.
- 88 IQWiG. Dapagliflozin bei chronischer Herzinsuffizienz: Anhaltspunkt für Zusatznutzen, 2021.
- 89 McEwan P, Darlington O, McMurray JJV, et al. Cost-effectiveness of dapagliflozin as a treatment for heart failure with reduced ejection fraction: a multinational health-economic analysis of DAPA-HF. *Eur J Heart Fail* 2020; **22**: 2147–56. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1978>.

6. Anhang

6.1 Literaturrecherche

Im Januar 2019 wurde eine Literaturrecherche in Medline über PubMed durchgeführt, um Daten zu Ereignisraten und Behandlungseffektivität, üblichen Behandlungsmustern sowie Nutzwerten (die entweder auf dem Time-Trade-Off oder der Standard-Gamble-Methode basieren sollten) zu erhalten. Für den Fall mehrerer verfügbarer Quellen wurden diejenigen Daten bevorzugt, welche ein höheres Evidenzniveau widerspiegeln und Quellen, welche den deutschen Kontext angemessener wiedergeben.

Artikel, die Daten zu den Kosten enthalten, wurden anhand der folgenden Kriterien bewertet:

- a. Beschreibung des Settings, der Orte und der relevanten Daten, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung,
- b. Follow-up und Datenerhebung
- c. Detaillierte Angaben zu den Datenquellen, Einzelheiten zu den Bewertungsmethoden (Messung)
- d. Beschreibung der Bemühungen zur Beseitigung potenzieller Quellen von Verzerrungen
- e. Erläuterung, wie quantitative Variablen in den Analysen behandelt wurden.

Vor der Aufnahme der Daten in das Modell wurden klinische Experten zur Eignung der Daten im spezifischen klinischen Kontext befragt.

Schlüsselwörter: funktionelle Mitralklappeninsuffizienz; Herzinsuffizienz; MitraClip, Kosten und Kostenanalyse; Krankenhausaufenthalt; Sterblichkeit; Versorgungsleistungen; Präferenzen und Ressourcenverbrauch.

6.2 Zusätzliche Abbildung

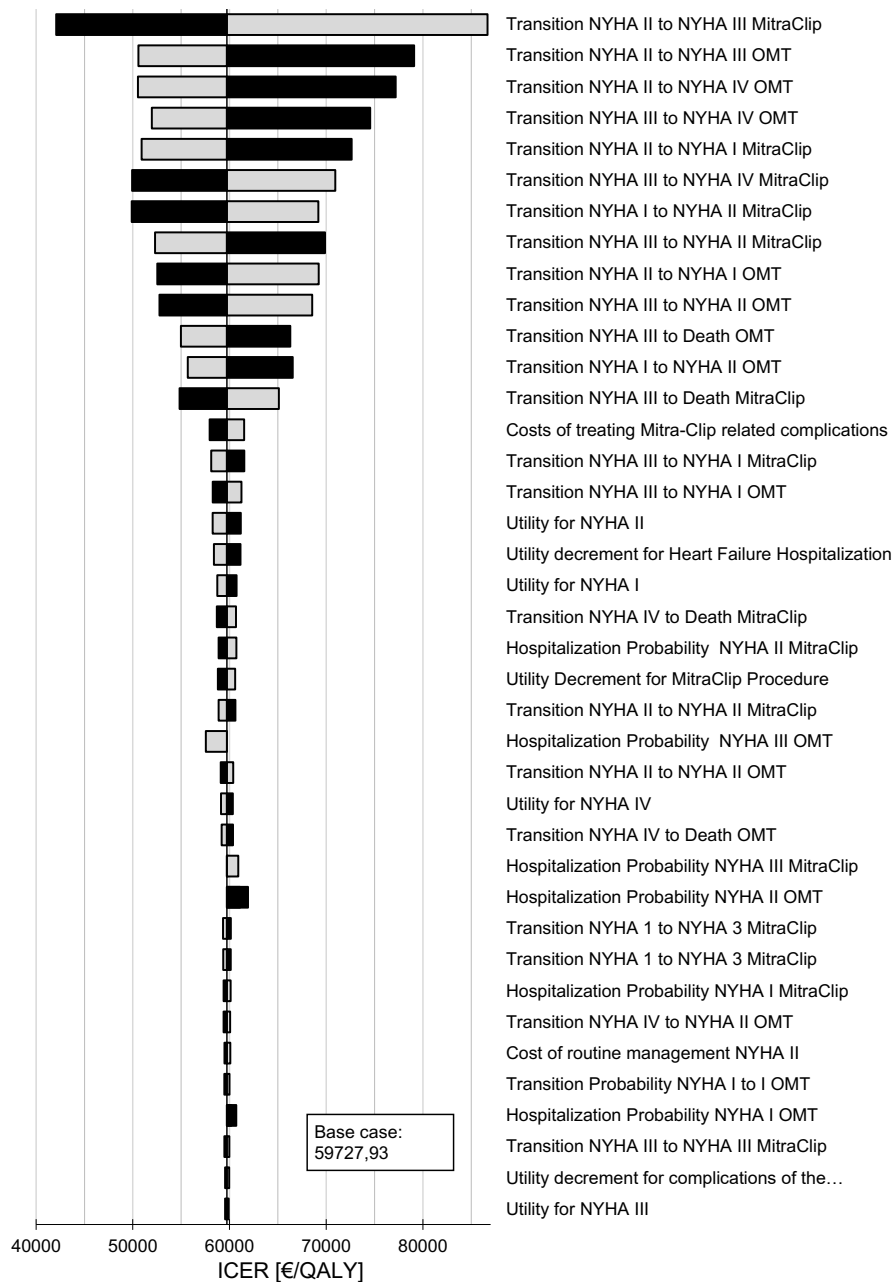


Abbildung 6: Tornado-Diagramm der einseitigen Sensitivitätsanalyse

Die in der deterministischen Sensitivitätsanalyse für jeden Parameter variierte Obergrenze ist in grau dargestellt, während die Untergrenze für die Wahrscheinlichkeiten in schwarz dargestellt ist. Die empfindlichsten Parameter in der deterministischen Sensitivitätsanalyse waren die Übergangswahrscheinlichkeiten zwischen NYHA-Stadium II und NYHA-Stadium III sowohl für das Gerät als auch für die Kontrollgruppe.

Abkürzungen: *ICER* Inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (IKEV); *QALY* qualitätsadjustierte Lebensjahre; *NYHA* New York Heart Association, *OMT* Optimale medikamentöse Therapie

6.3 Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Kombiniertes Modell aus Entscheidungsbaum und Markov-Modell | 7 |
| Abbildung 2: Die vier Szenarien der Kosten-Effektivitätsebene (nach Cohen et al. 2008) | 18 |
| Abbildung 3: Kombiniertes Modell für den Vergleich von MitraClip und alleiniger optimaler medikamentöser Therapie | 33 |
| Abbildung 4: Kosten-Effektivitäts-Akzeptanz-Kurve für den MitraClip | 42 |
| Abbildung 5: Schwellenwertanalyse für die Kosten des MitraClip | 43 |
| Abbildung 6: Tornado-Diagramm der einseitigen Sensitivitätsanalyse | 65 |

6.4 Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: Übergangswahrscheinlichkeiten für die MitraClip- sowie OMT-Gruppe | 36 |
| Tabelle 2: Patienteneigenschaften, NYHA-Klassenverteilung, Kostendaten, Nutzens-Werte und Hospitalisierungsraten | 38 |
| Tabelle 3: Ergebnisse der Basisfall Kosten-Effektivitäts-Analyse | 41 |