

Aus dem Berlin-Brandenburger Centrum für Regenerative Therapien
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Anregungen zur Integration von
entwicklungsbegleitendem Health Technology
Assessment (eHTA) in den Entwicklungsprozess von
Medizinprodukten und in-vitro Diagnostika mit dem Ziel
der Erstattungsfähigkeit durch die gesetzliche
Krankenversicherung**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Simon Anton Weber

aus Berlin

Datum der Promotion: 03.12.2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	4
Tabellenverzeichnis.....	4
Abstract (Deutsch).....	5
Abstract (English).....	6
1. Wissenschaftlicher Hintergrund.....	7
1.1. Medizinprodukte – Definition.....	7
1.2. Medizinprodukte und in-Vitro Diagnostika – europäische Zulassung.....	8
1.3. Charakteristika des Marktes für Medizinprodukte.....	9
1.4. Entwicklungsbegleitendes Health Technology Assessment (eHTA) von Medizinprodukten – Begriffsbestimmung und Abgrenzung zu klassischem HTA.....	11
1.5. eHTA von Medizinprodukten in universitären Einrichtungen und privatwirtschaftlichen Unternehmen.....	17
1.6. Haupt-Pfade für Medizinprodukte in die Erstattung durch die GKV in Deutschland.....	19
1.7. Ziele der Dissertation / Fragestellungen.....	26
1.8. Aufbau der Dissertation.....	28
2. Methoden.....	29
2.1. Weber et al., 2016.....	29
2.2. Pietzsch et al., 2018.....	30
2.3. Conradi et al., 2015.....	32
2.4. Schaefer et al., 2018.....	33
2.5. Pietzsch et al., 2019.....	34
3. Ergebnisse.....	36
4. Diskussion.....	45
Vor dem Hintergrund des §137e SGB V (Erprobungsregelung).....	45
Vor dem Hintergrund des §137h SGB V (NUB Verfahren).....	50
5. Literatur.....	53
Eidesstattliche Versicherung.....	59
Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen.....	60
Lebenslauf – Simon Anton Weber.....	115
Publikationsliste – Simon Anton Weber.....	116
Kongressbeiträge & Postpräsentationen.....	117
Danksagung.....	118

Abkürzungsverzeichnis

AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AM	Arzneimittel
BLVR	bronchoskopische Lungenvolumenreduktion
CK	Clusterkopfschmerz
cCK	chronischer Clusterkopfschmerz
COPD	chronisch obstruktive pulmonale Krankheit
DRG	Diagnosis Related Groups
eHTA	early Health Technology Assessment
EPO	European Patent Office
EU	Europäische Union
F&E	Forschung und Entwicklung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	Health Technology Assessment
ICD-10	International Classification of Diseases, 10th Revision
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
iVD	In-Vitro Diagnostika
iVDR	In-Vitro Diagnostics Regulation / In-Vitro Diagnostik-Verordnung
KHEntgG	Krankenhausentgeltgesetz
MDR	Medical Device Regulation / Medizinprodukte Verordnung
MI	Mitralklappeninsuffizienz
MP	Medizinprodukte
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NUB	Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
SGB	Sozialgesetzbuch
SOT	solide Organtransplantation
SPG	Sphenopalatin-Ganglion
TDM	Therapeutic Drug Monitoring
TSVG	Terminvergabe und Versorgungsgesetz
TMR	Transkatheter Mitralklappenrekonstruktion
VerfO	Verfahrensordnung
ZE	Zusatzentgelt

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Inländischer Gesamtumsatz der in Deutschland ansässigen produzierenden Unternehmen der Medizintechnikbranche, Quelle: (Bundesverband Medizintechnologie e.V., 2020)	10
Abbildung 2: Vereinfachte Darstellung der stufenweisen Medizinproduktentwicklung, adaptiert von Ijzerman, M. J., & Steuten, L. M. (2011). Early assessment of medical technologies to inform product development and market access. Applied health economics and health policy, 9(5), 331-347.	13
Abbildung 3: Prozess der zyklischen Informationsaktualisierung während der frühen HTA-Bemühungen.....	16
Abbildung 4: Vereinfachte Darstellung des translationalen Entwicklungspfad, adaptiert von: Kleinbeck et al., 2012.....	18
Abbildung 5: Standardprozesse zur Erlangung der Erstattungsfähigkeit von MP durch die GKV in Deutschland, adaptiert von BVMed, 2019. Zugang ins deutsche Erstattungssystem - Ein Leitfaden für Hersteller von Medizinprodukten und In-vitro-Diagnostika.....	21
Abbildung 6: Gesetzliches Regelungsgeflecht der Methodenbewertung durch den G-BA nach SGB V, adaptiert von der Masterarbeit von Tobias Mußgnug, 2020.	22
Abbildung 7: Schematische Übersicht der Frühen Nutzenbewertung im Rahmen des NUB-Verfahrens gem. §137h SGB V, adaptiert von Schubert, 2019.....	26

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Entscheidungsprobleme unterschiedlicher Stakeholder in vier Stufen der Produktentwicklung, adaptiert von Ijzerman & Steuten (2011)	14
---	----

Abstract (Deutsch)

Hintergrund: Prä- und Postzulassungsstudien von neuen Behandlungsansätzen auf Basis innovativer Medizinprodukte und diagnostischer Tests bieten wichtige Einsichten und gesundheitsökonomische Erkenntnisse in relevante Prozesse der Produktentwicklung.

Methoden: Anhand von gesundheitsökonomischen Analysen zu personalisierten Immunsuppressionsregimen nach Organtransplantationen, implantierbaren SPG-Stimulatoren bei chronischem Clusterkopfschmerz, sowie versorgungswirtschaftlicher Analysen des endovaskulären Mitralklappen-Clippings bei Mitralklappeninsuffizienz und der endoskopischen Lungenvolumenreduktion mit Hilfe von Ventilen und Coils bei chronischer obstruktiver pulmonale Krankheit (COPD), soll die vorliegende Dissertation wichtige Rückschlüsse auf die Produktentwicklung identifizieren. Dabei werden die Erkenntnisse der jeweiligen Studien in den Gesamtkontext der Produktentwicklung gestellt und mögliche Rückschlüsse für eine verbesserte Produktentwicklung im Sinne des entwicklungsbegleitenden und iterierenden Health Technology Assessments (eHTA) mit dem Ziel der Erstattungsfähigkeit durch die gesetzliche Krankenversicherung in Deutschland analysiert.

Ergebnisse: Basierend auf fünf vorliegenden Publikationen konnten wichtige Rückschlüsse auf folgende Aspekte der Produktentwicklung von Medizinprodukten und in-vitro Diagnostika gezogen werden: antizipierte Wirksamkeit und Test-Performance, angemessene Patientenselektion, klinische Entscheidungsfindung, Dynamik der Produktadaption, antizipierte Patientenzahlen in unterschiedlichen Gesundheitssystemen, Lerneffekte im Rahmen der klinischen Produkthanwendung, antizipierte und tatsächliche Kosten und Kosteneffektivität der neuen Behandlungsoptionen, sowie die Identifikation von persistierenden Evidenzlücken und Hinweise auf sinnvolle Generierung relevanter zusätzlicher Evidenz.

Diskussion: Durch Antizipation einschlägiger Wege in die regelhafte Erstattung können bereits im Entwicklungsprozess Fragen zu adäquaten Studiendesigns, angemessener Patientenselektion, effizienten Ressourcenallokation, Verifizierung von Modell-basierten gesundheitsökonomischen Ergebnissen, Anvisierung von Versorgungslücken und Berücksichtigung von Lernkurveneffekten frühzeitig adressiert werden. Ferner wird diskutiert unter welchen Voraussetzungen dies möglich ist.

Schlussfolgerung: Die gezielte Auswertung gesundheitsökonomischer und versorgungswirtschaftlicher Studien neuer Medizinprodukte und Diagnostika erlaubt Einsichten und Rückschlüsse auf die Produktentwicklung, die im Entwicklungsprozess neuer Therapien bereits frühzeitig berücksichtigt werden sollten. So können diese Erkenntnisse zur Bereitstellung und Erzeugung weiterer gesundheitsökonomischer Evidenz beitragen, die anschließend in Erstattungsprozessen genutzt werden kann.

Abstract (English)

Background: Pre- and post-approval studies of new treatment approaches based on innovative medical devices and diagnostic tests offer potentially important findings and insights into relevant product development processes.

Methods: Based on health economic analyses of personalized immunosuppression regimens after organ transplantation, implantable SPG stimulators in chronic cluster headache, of endovascular mitral valve clipping in mitral valve insufficiency and of endoscopic lung volume reduction by means of vales and coils in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), this dissertation aims to identify important conclusions for product development. The findings of the respective studies will be put into the overall context of product development, and possible conclusions for improved product development in terms of early Health Technology Assessment (eHTA) with the aim of achieving regular reimbursement by the statutory health insurance in Germany will be analyzed.

Results: Based on five available publications, important conclusions could be drawn on the following aspects of product development of medical devices and in-vitro diagnostics: anticipated efficacy and test performance, appropriate patient selection, clinical decision making, dynamics of product adaptation, anticipated patient numbers in various health care systems, learning effects in the context of clinical product use, anticipated and actual costs and cost-effectiveness of new treatment options, as well as the identification of persistent evidence gaps and indications for meaningful generation of relevant additional evidence.

Discussion: By anticipating relevant pathways to reimbursement, questions of adequate study design, appropriate patient selection, efficient allocation of resources, verification of model-based health economic outcomes, targeting of gaps in care and consideration of learning curve effects can be addressed already at early stages of the development process. Furthermore, it is discussed under which conditions this is possible.

Conclusion: The targeted evaluation of health economic and health care management studies of new medical devices and diagnostics provides insights and conclusions for product development, which should be taken into account early on in the development process of new therapies. Thus, these findings can contribute to the provision and generation of further health economic evidence that can subsequently be used in reimbursement processes.

1. Wissenschaftlicher Hintergrund

1.1. Medizinprodukte – Definition

Unter dem Oberbegriff Medizintechnologie werden Produkte, Dienstleistungen und andere Lösungen zusammengefasst, die zur Verbesserung der menschlichen Gesundheit beitragen. Sie dienen der Vorbeugung, Diagnose und Heilung von Krankheiten, Verletzungen und anderen Gesundheitsproblemen und werden in drei verschiedene Gruppen kategorisiert: Medizinprodukte (MP), in-Vitro Diagnostika (iVD) und digitale Gesundheitsanwendungen. In der vorliegenden Dissertation wird aufgrund ihrer Sonderstellung nicht weiter auf digitale Gesundheitsanwendungen eingegangen.

Die Europäische Verordnung über Medizinprodukte 2017/745 (engl.: Medical Device Regulation, MDR), die die juristische Definition von MP und iVD in der EU enthält, trat offiziell im Mai 2017 in Kraft. Sie sollte nach einer Übergangsfrist von drei Jahren ab dem 26. Mai 2020 verpflichtend in allen Mitgliedsstaaten anzuwenden sein. Im Zuge der Covid-19-Pandemie im Jahr 2020 wurde jedoch die verpflichtende Anwendbarkeit der MDR um ein Jahr auf den 26. Mai 2021 verschoben. Bis zu diesem Datum können MP entweder nach der noch gültigen Medical Device Directive 93/42/EC oder nach der ab Mai 2021 verpflichtend anzuwendenden MDR zugelassen werden. Im Zusammenhang mit Zulassungsaspekten wird im folgenden Text daher stets auf die MDR Bezug genommen, die bereits gültig ist. In Artikel 2 – Begriffsbestimmungen der MDR findet sich die allgemeine Definition von Medizinprodukten. Demnach bezeichnet der Begriff:

„ein Instrument, einen Apparat, ein Gerät, eine Software, ein Implantat, ein Reagenz, ein Material oder einen anderen Gegenstand, das dem Hersteller zufolge für Menschen bestimmt ist und allein oder in Kombination einen oder mehrere der folgenden spezifischen medizinischen Zwecke erfüllen soll:

- *Diagnose, Verhütung, Überwachung, Vorhersage, Prognose, Behandlung oder Linderung von Krankheiten,*
- *Diagnose, Überwachung, Behandlung, Linderung von oder Kompensierung von Verletzungen oder Behinderungen,*
- *Untersuchung, Ersatz oder Veränderung der Anatomie oder eines physiologischen oder pathologischen Vorgangs oder Zustands,*
- *Gewinnung von Informationen durch die In-vitro-Untersuchung von aus dem menschlichen Körper — auch aus Organ-, Blut- und Gewebespenden — stammenden Proben*

und dessen bestimmungsgemäße Hauptwirkung im oder am menschlichen Körper weder durch pharmakologische oder immunologische Mittel noch metabolisch

erreicht wird, dessen Wirkungsweise aber durch solche Mittel unterstützt werden kann.“

Wie anhand der juristischen Definition abgelesen werden kann, stellen MP eine sehr heterogene Produktgruppe dar, von einfachen Pflastern für oberflächliche Hautverletzungen, über Gehhilfen und passiven (z.B. MitraClip, endobronchiale Ventile und Coils) oder aktiven (z.B. SPG-Stimulation) Implantaten hin zu in-Vitro Diagnostika (z.B. Enzyme-linked-immuno-Spot Assay) und medizinischen Großgeräten wie z.B. Computer- und Magnetresonanztomographen. Alle MP eint jedoch, dass deren „bestimmungsgemäße Hauptwirkung im oder am menschlichen Körper (...) erreicht wird“ und daher vor der Zulassung einer angemessenen Prüfung unterzogen werden müssen, um das Risiko von potentiellen Schäden an Patienten zu minimieren und deren Funktionstüchtigkeit zu verifizieren.

1.2. Medizinprodukte und in-Vitro Diagnostika – europäische Zulassung

Für die Erlangung der Marktfähigkeit eines MP oder iVD benötigt der Hersteller ein sogenanntes CE-Kennzeichen (Conformité Européenne) für das entsprechende Produkt. Die EU-Verordnung über Medizinprodukte 2017/745 (engl.: Medical Device Regulation, MDR), sowie die EU-Verordnung für In-vitro Diagnostika 2017/746 (engl.: In-Vitro Diagnostics Regulation, IVDR) regeln die Konformitätsbewertung und werden nach einer Übergangszeit ab dem 26. Mai 2021 (IVDR erst ab 2022) verpflichtend anzuwenden sein.

Das mit dem CE-Kennzeichen assoziierte Konformitätsbewertungsverfahren wird von dezentralen, nationalen und staatlich akkreditierten benannten Stellen durchgeführt. Abhängig von der jeweiligen Risikoklasse des betrachteten Produkts mussten bislang unterschiedliche Nachweise zur Funktionstauglichkeit, Leistungsfähigkeit und Sicherheit erbracht werden. Der neuen MDR und IVDR zufolge müssen nun zusätzlich auch klinische Bewertungen nachgewiesen werden, deren Anforderungen in Annex XV der MDR und Artikel 57 ff. der IVDR definiert sind.

Demnach sind „Klinische Prüfungen (...) nach einem angemessenen Prüfplan durchzuführen, der dem Stand von Wissenschaft und Technik entspricht. (...) Die Endpunkte der klinischen Prüfung beziehen sich auf die Zweckbestimmung, den klinischen Nutzen, die Leistung und die Sicherheit des Produkts. Sie werden mithilfe wissenschaftlich fundierter Methoden festgelegt und bewertet. Der primäre Endpunkt muss produktspezifisch und klinisch relevant sein“ (Annex XV, Kapitel I, Nr. 2.6, MDR).

Aufgrund der nun obligatorisch zu erbringenden klinischen Bewertung von MP (Artikel 10, Abs. 3 und 9f, MDR) und iVD (Artikel 57 ff., IVDR) – unter Ausnahme von iVD-Produkten der Klasse A – ergeben sich für Hersteller hieraus neue Potentiale für eine optimierte Planung und Durchführung der Evidenzgenerierung vor dem Ziel der

Erlangung der Erstattungsfähigkeit durch die gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) in Deutschland.

1.3. Charakteristika des Marktes für Medizinprodukte

Innerhalb Europas existieren in der Branche der Medizintechnik mehr als 675.000 Arbeitsplätze. Die meisten Arbeitnehmer davon sind in Deutschland beschäftigt. Im Jahr 2018 waren dies mehr als 140.000 Mitarbeiter – mit steigender Tendenz – in über 1.300 Unternehmen (SPECTARIS, 2019). In Europa beträgt die Anzahl der Unternehmen in der Medizintechnik-Branche nahezu 27.000. Ungefähr 65% der ca. 1.300 Hersteller in Deutschland sind kleine und mittelständische Unternehmen (KMU) mit weniger als 50 Mitarbeitern und ca. 93% der Unternehmen beschäftigen weniger 250 Mitarbeiter (SPECTARIS, 2019).

Die Medizintechnik-Branche zeichnet sich durch eine hohe Innovationskraft aus, die neben anderen Faktoren das Ergebnis einer engen Kollaboration von Forschungs- und Entwicklungs- (F&E) Einheiten, sowie praktischen Anwendern ist. Sie ist mit einer durchschnittlichen F&E-Quote von ca. 9% im Vergleich zur gesamtwirtschaftlichen nationalen F&E-Quote von ca. 3% überdurchschnittlich innovativ (Bundesministerium für Bildung und Forschung, 2019, SPECTARIS, 2019). Die hohe Innovationskraft bewirkt vergleichsweise kurze Produktlebenszyklen von durchschnittlich ca. 18-24 Monaten, bis ein verbessertes Produkt in Folge von Schrittinnovationen eingeführt wird (MedTechEurope, 2019).

Die hohe Geschwindigkeit mit der medizintechnologische Innovationen auf dem europäischen Markt verfügbar werden, lässt sich auch anhand der Anzahl von eingereichten Patenten ablesen: Im Jahr 2018 wurden knapp 13.800 Patente beim European Patent Office (EPO) im Bereich Medizintechnologie eingereicht, was einem Anteil von knapp 8% aller dort eingereichten Patente entspricht. Im pharmazeutischen Bereich wurden dagegen nur rund 6.300 Patente – also ca. die Hälfte – beim EPO eingereicht (MedTechEurope, 2019).

Die gesamten Ausgaben aller Marktteilnehmer für MP betragen im Jahr 2017 insgesamt rund 35,5 Milliarden Euro in Deutschland (Bundesverband Medizintechnologie e.V., 2020), wobei die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) in Deutschland für Kosten in Höhe von ca. 22,2 Mrd. EUR aufkam. Demgegenüber steht der inländische Gesamtumsatz der in Deutschland ansässigen produzierenden Unternehmen der Medizintechnikbranche, der in 2011 bei 7,8 Mrd. EUR und 2018 bei 10,5 Mrd. EUR betrug. Demzufolge errechnet sich ein Umsatzwachstum von ca. 30% innerhalb des betrachteten Zeitraums von 2011 bis 2018 (Bundesverband Medizintechnologie e.V., 2020), was einer jährlichen Wachstumsrate von ca. 4,3% entspricht (vgl. Abbildung 1).

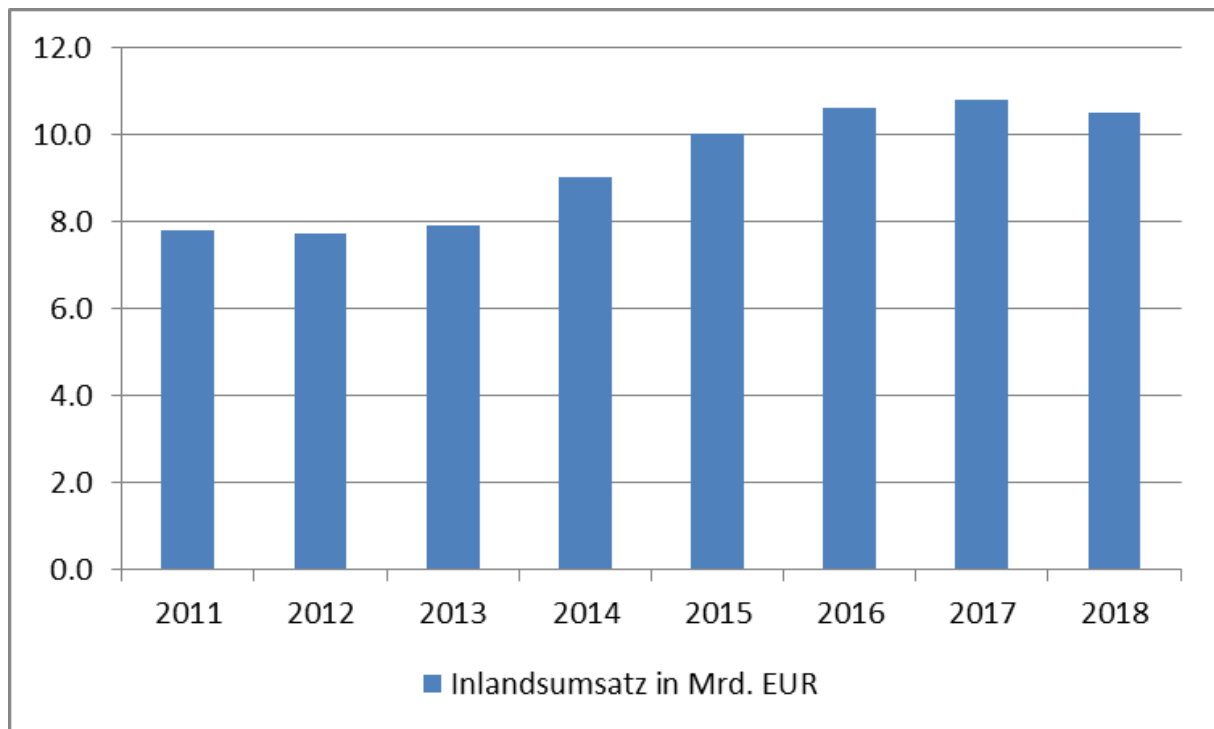


Abbildung 1: Inländischer Gesamtumsatz der in Deutschland ansässigen produzierenden Unternehmen der Medizintechnikbranche, Quelle: (Bundesverband Medizintechnologie e.V., 2020)

Aus gesamtwirtschaftlicher Perspektive hat die Medizintechnikbranche daher eine herausragende Bedeutung, die über den Wert der reinen Bevölkerungsgesundheit hinausgeht.

Die Entwicklung von MP wird zu einem hohen Anteil von KMU und akademischen Forschungszentren durchgeführt, die unter hohem Finanzierungsdruck stehen. Insbesondere MP entwickelnde KMU richten ihr Entwicklungs-Portfolio daher besonders innerhalb der ersten Jahre am Überleben des Unternehmens aus und weniger am Verständnis und der Implementierung einer erfolgreichen MP-Innovation. Innerhalb der ersten Entwicklungsjahre werden jedoch wichtige Entscheidungen getroffen, die die Behandlungsergebnisse der innovativen MP und damit deren ökonomischen Erfolg determinieren. Nur innerhalb dieser Zeit können getroffene Annahmen eingehend analysiert, Design und Änderungen der Entwicklungsprozesse vorgenommen werden, um ein MP mit optimalem Erfolg zu entwickeln (Smith et al., 2019, Grunwald and Achternbosch, 2013, Bartelmes et al., 2009). Eine effiziente Produktentwicklung von der ersten innovativen Idee bis hin zum regelhaften Vertrieb und der Erstattung von MP assoziierten Kosten durch die GKV ist für entsprechende Entwickler und Hersteller vor dem Hintergrund eines hoch-innovativen und schnelllebigen Marktes von außerordentlicher Wichtigkeit, um in diesem kompetitiven Umfeld bestehen zu können.

Entwicklungsbegleitendes Health Technology Assessment (eHTA) kann dabei helfen eine effiziente Produktentwicklung zu gewährleisten und die Wahrscheinlichkeit

positiver Erstattungsentscheidungen durch die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) in Deutschland zu erhöhen. Das Forschungsgebiet eHTA wird dabei zukünftig wahrscheinlich noch an Bedeutung gewinnen, um zunehmend komplexe Abwägungen zwischen Investitionsentscheidungen aus Entwicklerperspektive und Zulassungs- und Erstattungsentscheidungen aus regulatorischer Perspektive miteinander in Einklang zu bringen (Ijzerman and Steuten, 2011).

1.4. Entwicklungsbegleitendes Health Technology Assessment (eHTA) von Medizinprodukten – Begriffsbestimmung und Abgrenzung zu klassischem HTA

Die systematische, evidenzbasierte Bewertung von Gesundheitstechnologien (engl.: Health Technology Assessment) hat in Deutschland ihren Ursprung in den 1990er Jahren, wurde jedoch erst mit der Gründung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) verpflichtend eingeführt (Olberg et al., 2017).

Health Technology Assessment (HTA) bezeichnet im Allgemeinen den Prozess der systematischen Bewertung von Gesundheitstechnologien, Arzneimitteln, medizinischen Geräten, chirurgischen und anderen Verfahren, aber auch von organisatorischen Interventionen im Hinblick auf Sicherheit, Wirksamkeit, Qualität und Kosten.

HTA-Berichte werden in der Regel von benannten Institutionen der nationalen Gesundheitssysteme erstellt (z.B. IQWiG, AHRQ, NICE, HAS, etc.). In einigen Fällen erstellen auch spezialisierte akademische Programme HTA-Berichte, oft durch Unterverträge mit den zuständigen nationalen Institutionen.

Das Ziel von HTA-Berichten ist es, verschiedene Entscheidungsträger im Gesundheitswesen über den Wertbeitrag neuer Technologien zu informieren, sowohl hinsichtlich des klinischen Nutzens als auch der Kosten, und zwar in der Regel im Vergleich zu bestehenden Alternativen. Kostenträger interessieren sich in diesem Rahmen zumeist für die Werthaltigkeit von Technologien, um faire und angemessene Entscheidungen bzgl. der Kostenübernahme für ihre Versichertenkollektive treffen zu können. Leistungserbringer sind an komparativen Nutzenbelegen interessiert, um Patienten die jeweils individuell besten Behandlungsoptionen benennen und anbieten zu können. Aufgrund des steigenden Kostendrucks in vielen Gesundheitssystemen orientieren sie sich dabei nicht nur an den direkten medizinischen Kosten z.B. von Medizinprodukten, sondern auch an den indirekten Behandlungs-assoziierten Kosten (z.B. Kosten der Behandlung von Komplikationen), die ebenfalls mittels HTA-Berichten identifiziert werden können. Entwickler von Gesundheitstechnologien können aus HTA-Berichten essentielle Informationen gewinnen, um Benchmarks zu definieren, die für erfolgreiche Produktkandidaten künftig erreicht werden müssen.

Während klassische HTA-Bemühungen traditionell im Rahmen einer ex-post Analyse zur Verfügung stehender Daten und Informationen stattfinden, setzt eHTA bereits in sehr frühen Entwicklungsstadien an. Wie bereits angedeutet, dient klassisches HTA als Informationsbasis für Entscheidungen von Behörden, Kostenträgern und Patienten hinsichtlich der Zulassung, Kostenübernahme und Nutzung von Medizintechnologien, während eHTA als Entscheidungsunterstützung von Entwicklern und Investoren hinsichtlich des Designs einer Technologie, sowie der Definition optimaler Zulassungs- und Erstattungsstrategien dient. Die in den beiden Ansätzen jeweils zur Verfügung stehende Evidenz unterscheidet sich ebenfalls maßgeblich, insbesondere hinsichtlich der Ergebnissicherheit: Während klassische HTA Berichte in den meisten Fällen Daten und Ergebnisse von (randomisierten) klinischen Studien mit ausreichend großen Fallzahlen nutzen können, basieren eHTA-Ergebnisse meist auf frühen in-Vitro- und Tierversuchen, sowie auf frühzeitig gesammelten klinischen Erfahrungen, z.B. anhand von Fallstudien. Klassische HTA-Berichte können aufgrund ihres ex-post-Charakters nur einen geringen Einfluss auf die Leistungsfähigkeit der innovativen Gesundheitstechnologie ausüben, da die Entwicklung bereits abgeschlossen und ein entsprechendes Produkt bereits zugelassen ist. Informationen aus iterativen eHTA-Bemühungen können hingegen sukzessive in den weiteren Entwicklungsprozess einfließen und somit die Leistungsfähigkeit der zu entwickelnden Technologie steigern (Ijzerman and Steuten, 2011, Pietzsch and Paté-Cornell, 2008). Hilfreiche eHTA Methoden lassen sich bereits im Ideenstadium anwenden (z.B. Headroom Analyse). Deren Ergebnisse erlauben Rückschlüsse, die maßgeblich sein können für eine künftige erfolgreiche Produktentwicklung inklusive positiver Erstattungsentscheidung durch Kostenträger.

Pietzsch und Kollegen haben eine Umfrage unter mehr als 80 Experten unternommen, die aktiv in der Entwicklung, Kommerzialisierung und Regulierung von MP tätig waren (Pietzsch et al., 2009). Basierend auf qualitativen Interviews entwickelten die Autoren einen Stage-Gate Prozess für die Entwicklung von MP unter der expliziten Berücksichtigung von gesundheitsökonomischen eHTA-Aktivitäten. Der resultierende Stage-Gate Prozess beinhaltet in allen fünf Phasen Aktivitäten, die dem Ziel der Erlangung der Erstattungsfähigkeit durch Kostenträger dienen und somit die Relevanz von eHTA-Bemühungen für eine erfolgreiche MP-Entwicklung untermauern.

Abbildung 2 bietet einen schematischen Überblick des MP-Entwicklungsprozesses und veranschaulicht verschiedene Stadien der Produktentwicklung und setzt sie ins Verhältnis zur jeweils bestehenden Ergebnis- und Entscheidungsunsicherheit sowie klinischen Entwicklungsschritten.

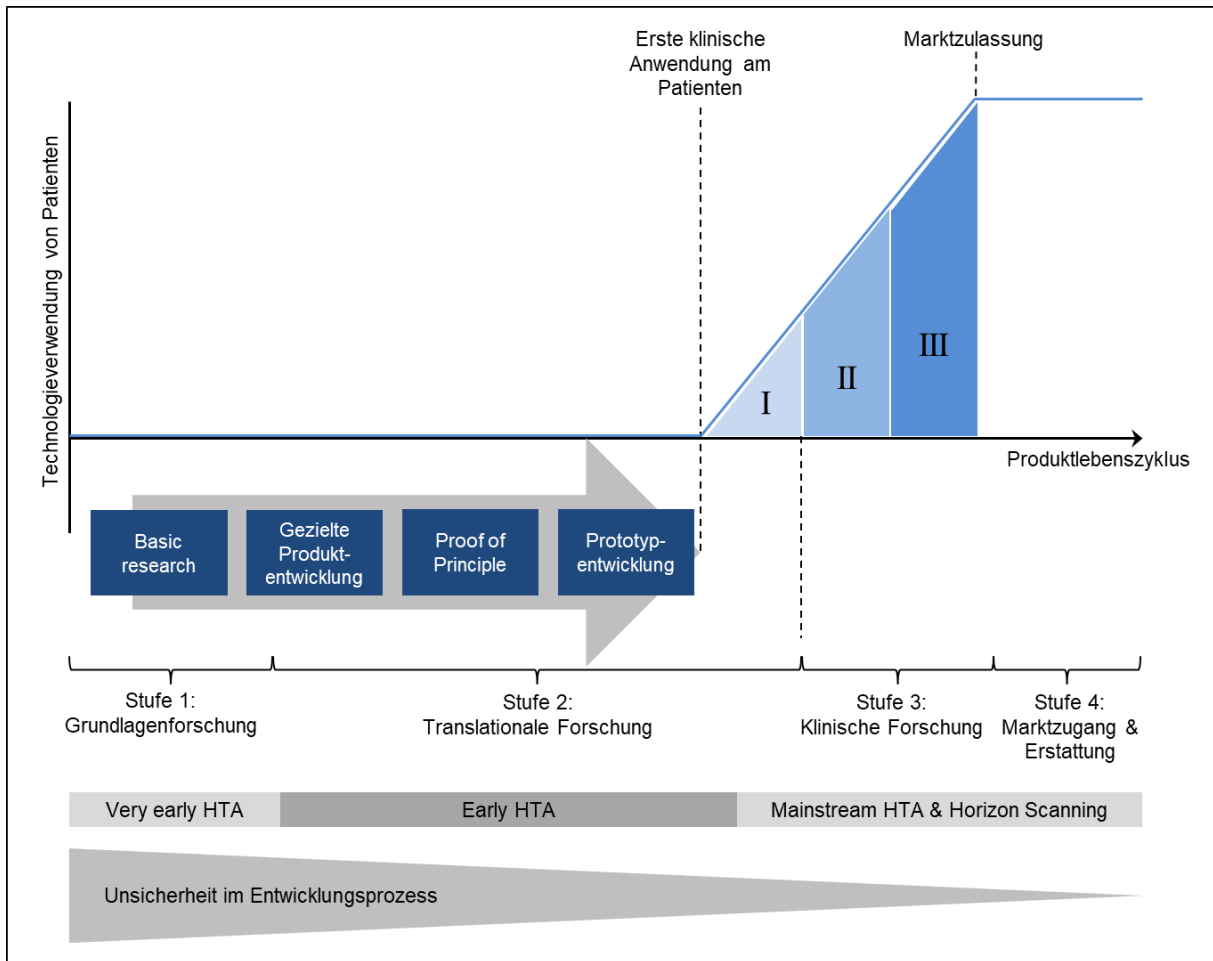


Abbildung 2: Vereinfachte Darstellung der stufenweisen Medizinproduktentwicklung, adaptiert von: Ijzerman, M. J., & Steuten, L. M. (2011). Early assessment of medical technologies to inform product development and market access. Applied health economics and health policy, 9(5), 331-347.

Im Verlauf des in Abbildung 2 dargestellten Entwicklungsprozesses von Medizintechnologien treten bereits frühzeitig Fragen für verschiedene Stakeholder im Gesundheitswesen auf, die sich je nach Stakeholder und Reifegrad einer Produktentwicklung unterscheiden.

Tabelle 1 bietet einen Überblick von typischerweise auftretenden Fragen während eines Entwicklungsprozesses aus unterschiedlichen Perspektiven. Diese Fragen lassen sich vielfach durch eHTA-Bemühungen beantworten und können den einzelnen Entwicklungsstadien zugeordnet werden.

Stakeholder	Stufe 1: Grundlagen- forschung	Stufe 2: Translationale Forschung	Stufe 3: klinische Forschung	Stufe 4: Marktzugang & Erstattung
Industrie	Sollten wir in mehr Forschung investieren, und/oder das Forschungsportfolio erweitern?	Sollten wir unsere Produkte auf spezifische Patientengruppen fokussieren?	Wo und wie sollte das Produkt eingeführt werden? Was wäre eine gute klinische Entwicklungs-Strategie? Wie können wir effizient die notwendige ökonomische Evidenz generieren?	Zulassungs-Dossier entwickeln. Was ist die beste Marktzugangs-strategie und was wäre der maximal durchsetzbare Preis?
Gesundheits- politische Institutionen	Sollten wir weitere öffentliche Gelder für die Forschung bereitstellen? Wer sollte die Gelder erhalten?	Sollten wir mehr in Produktentwicklung zur Erzeugung von Wirtschaftswachstum und öffentlicher Gesundheit investieren? Existiert ein Marktversagen?	Sollten wir klinische Forschung und Produktentwicklung öffentlich finanzieren?	Welche Produkte sollen wir zulassen und zu welchem Preis dürfen sie vertrieben werden?
Klinische und Grundlagen- forschungs- Einrichtungen	Was sind aktuelle und vielversprechende Entdeckungen, die in Diagnostika und Behandlungs-ansätze transformiert werden könnten?	Wie könnten diese Entdeckungen in Produkte transformiert werden? Was wären vielversprechende Zielpatienten? Wie können assoziierte Wirksamkeit und Kosten optimiert werden?	Wie sieht die klinische Evidenzlage aus? Wie sollte die weitere klinische Forschung designt und durchgeführt werden?	Wie wird ein schneller Zugang zur Innovation gewährleistet und wie kann die Sicherheit adäquat überwacht und sichergestellt werden?

Tabelle 1: Entscheidungsprobleme unterschiedlicher Stakeholder in vier Stufen der Produktentwicklung, adaptiert von: Ijzerman & Steuten (2011)

Die Motivation, bereits während der Entwicklung frühzeitig Hersteller- interne HTA-Bemühungen einzuleiten, ist vielfältig. Im Folgenden wird daher der Fokus auf eHTA-Bemühungen aus der Perspektive der Entwickler fokussiert.

Das Wissen um die wahrscheinlichen Anforderungen Dritter, die ein künftiges HTA durchführen werden, kann den Entwicklern helfen sicherzustellen, dass alle notwendigen relevanten Informationen schon während des Entwicklungsprozesses gesammelt werden und dass dies in angemessener Weise geschieht. Der klassische HTA-Ansatz, bei dem Informationen auf einer Ex-post-Basis aufbereitet werden, birgt

das Risiko, dass Informationen, die rechtzeitig und effektiv hätten gesammelt werden können, zum Zeitpunkt der Bewertung nicht zur Verfügung stehen. Dies hat in Deutschland meist eine Aussetzung des Bewertungsverfahrens zur Folge, bis zu einem späteren Zeitpunkt die zuvor fehlenden Informationen für eine Erstattungsentscheidung vorliegen. Für Hersteller kann eine mittel- oder langfristig ausstehende Erstattungsentscheidung weitreichende negative Folgen bis hin zur Insolvenz haben. Außerdem besteht in solchen Fällen die Gefahr, dass klinisch sinnvolle und überlegene Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mittel- oder langfristig nicht für Patienten verfügbar werden.

Zweitens erlauben eHTA-Bemühungen den Entwicklern, das wahrscheinliche gesundheitsökonomische Profil im Vergleich zu bestehenden Technologien in einem frühen Stadium zu berücksichtigen und so die Relevanz verschiedener Faktoren zu verstehen, wie z.B. adäquate Patientenselektion, Wahl angemessener Patienten-relevanter Endpunkte und Komparatoren für klinische Studien. Des Weiteren können sie dazu beitragen, Entwickler z.B. über notwendige follow-up Zeiträume klinischer Studien zu informieren, die erforderlich sein können, um Nutzenversprechen von Technologien angemessen zu belegen.

Schließlich kann die frühzeitige und systematische Aggregation von Informationen, die in HTA-Berichten benötigt werden, eine schnellere Erstellung der HTA-Berichte durch verantwortliche Institutionen erleichtern und das Verständnis der betroffenen Innovation innerhalb der HTA-Institutionen verbessern (Angelis et al., 2018). Die aggregierten Informationen können ebenfalls effizient für sog. Nutzendossiers verwendet werden, die von Entwicklern bei entsprechenden Behörden und/oder Kostenträgern im Vorfeld von Erstattungsentscheidungen eingereicht werden müssen. Dies hat potentielle Auswirkungen auf die öffentliche Gesundheit (zeitiger Zugang zu sicheren und wirksamen Technologien), aber auch auf Entwickler, da eine schnellere Markteinführung erhebliche Auswirkungen auf die finanzielle Situation eines Unternehmens haben kann (rechtzeitige Amortisation von zuvor aufgewendeten F&E-Kosten, weniger Kapitalbedarf).

In Bezug auf ökonomische Evaluationen als Bestandteil von HTA-Bemühungen wurde bereits Ende der 1990er Jahre von den Autoren Sculpher, Drummond und Buxton ein iterierendes Verfahren entworfen, das bereits während des Entwicklungsprozesses ansetzt (Sculpher et al., 1997). In frühen Entwicklungsstadien sollten demnach bereits systematische Recherchen zu klinischen Effekten und Kosten von relevanten Komparatoren durchgeführt werden, die in späteren Entwicklungsstadien durch Modellierungsstudien und Kosten-Effektivitätsanalysen von randomisierten klinischen Studien ergänzt werden. Auf diese Weise kann die bestehende Unsicherheit bzgl. der Effektivität und Kosten von Medizintechnologien sukzessive reduziert, und gleichzeitig konstruktives Feedback an den Entwicklungsprozess abgegeben werden, um die Leistungsfähigkeit der zu entwickelnden Innovation zu optimieren. Derselben Idee folgt auch das in dieser

Arbeit thematisierte eHTA Konzept. Abbildung 3 veranschaulicht den iterativen Charakter der Zusammenstellung von eHTA-relevanten Informationen während des Produktentwicklungsprozesses: Evidenz wird systematisch gesammelt und analysiert, und Datenlücken werden kontinuierlich identifiziert und behoben. Mit der Zeit wächst der verfügbare Datenbestand ("Informationsbasis") und wird immer granularer und präziser, Unsicherheiten bzgl. der Ergebnisqualität von Studien werden über die Zeit abgebaut.

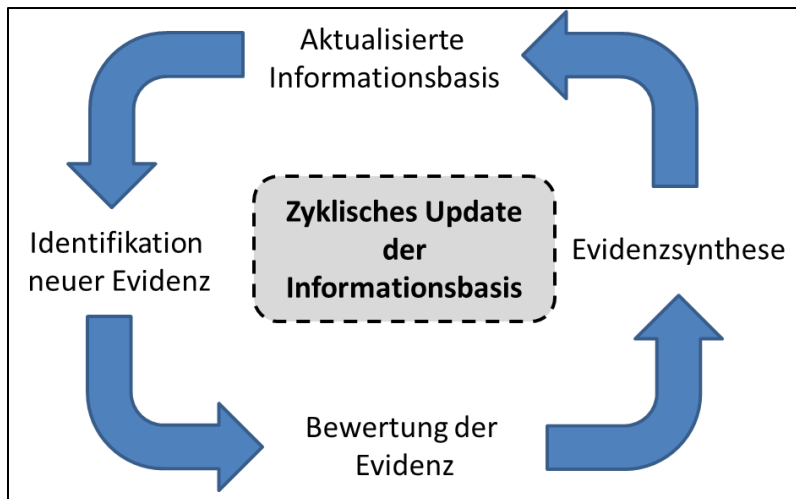


Abbildung 3: Prozess der zyklischen Informationsaktualisierung während der frühen HTA-Bemühungen. Eigene Darstellung.

In der Praxis sind der Produktkandidat und die in Frage kommende Indikation aufgrund der Art des zu beurteilenden Produktkandidaten oftmals festgelegt. In einigen Fällen können aber auch Erweiterungen oder Modifikationen der Indikation und/oder des Produktkandidaten erfolgversprechend sein. Beginnend mit einer systematischen Literaturrecherche, der anschließenden weiteren Auswahl der Evidenz nach sinnvoll definierten Ein- und Ausschlusskriterien und schließlich der Durchsicht der eingeschlossenen Literatur können erste Fragen beantwortet werden und es entsteht beim Entwickler ein vertieftes Wissen über:

- die in Frage kommende Indikation und relevante Patientenuntergruppen,
- klinisch und wirtschaftlich sinnvolle Endpunkte in der jeweiligen Indikation,
- Probleme mit früheren klinischen Versuchen und wie sie in zukünftigen eigenen Versuchen vermieden werden können, sowie über
- relevante Komparatoren und ihre klinischen und wirtschaftlichen Ergebnisse als Benchmarks, die von einer Innovation erfüllt oder übertroffen werden müssen.

Die genannten Aspekte können dazu beitragen, die Patientenzielgruppe der Innovation so einzuschränken, dass lediglich solchen Patienten die innovative Behandlung angeboten wird, die in besonderer Weise von der Innovation profitieren werden. Dies hat neben positiven Effekten auf die Patientensicherheit auch die Folge, dass sich ein besseres Kosten-Effektivitäts-Verhältnis in den definierten Subgruppen der Patienten einstellt. Zusätzlich können durch fundiertes Wissen über die Zielindikation, die betroffenen Patienten und über die Leistungsfähigkeit von Komparatoren, zu geringe Fallzahlen in eigenen klinischen Studien vermieden und die Auswahl anerkannter Komparatoren und Endpunkte sichergestellt werden.

In der Literatur lässt sich eine Vielzahl von angewandten eHTA Methoden identifizieren, die im Rahmen der entwicklungsbegleitenden Analyse von Medizinprodukten durchgeführt wurden. Eine Übersicht dazu bietet Markiewicz et al., 2014. Je nach Entwicklungsstadium, aktuellem Informationsstand und Zielen der Analysen, können dabei qualitative und/oder quantitative Methoden zum Einsatz kommen (Markiewicz et al., 2014). Prominente Beispiele der qualitativen Methoden sind Literaturrecherchen und Übersichtsarbeiten, Experten-Interviews und -Diskussionsrunden, Nutzer-Feedback-Runden, sowie Discrete-Choice Experimente und Marktanalysen. Vielfach zum Einsatz kommende quantitative ökonomische eHTA Methoden sind neben anderen die sog. Headroom Analyse, Bayesianische Modellierungstechniken, sowie Kosten-Effektivitäts- und Kosten-Nutzen-Analysen von klinischen Studien. In der Literatur lässt sich ein zunehmender Trend eingesetzter eHTA-Methoden im Rahmen der entwicklungsbegleitenden Analyse von MP beobachten (IJzerman et al., 2017).

1.5. eHTA von Medizinprodukten in universitären Einrichtungen und privatwirtschaftlichen Unternehmen

Die klinische Entwicklung neuer therapeutischer Strategien wurde traditionell in erster Linie durch die Biotech- und Pharmaindustrie getrieben, während akademische Partner eher eine passive Rolle im Rahmen der Translation von Medikamenten und MP spielten (Volk et al., 2015). Parallel dazu konnte in der translationalen klinischen Forschung an universitären Einrichtungen in den letzten Dekaden eine deutliche Verschiebung des F&E-Fokus beobachtet werden (Kleinbeck et al., 2012). Dieser Fokus bewegte sich weg von dem traditionellen Lizenzierungsmodell, innerhalb dessen universitäre Einrichtungen vorwiegend Grundlagen- und präklinische Forschung betrieben und vielversprechende Erkenntnisse, die potentiell in Produkte der Gesundheitstechnologie transformiert werden konnten, an privatwirtschaftliche Unternehmen lizenzierten, die ihrerseits die darauffolgende Produktentwicklung weiter bis zur Marktreife betrieben. Mit zunehmenden Unsicherheiten in der Produktentwicklung, z.B. aufgrund des gesteigerten Kostendrucks innerhalb von Gesundheitssystemen, intensiver regulatorischer Prüfung und stärkerer Konkurrenz auf dem Markt für Gesundheitstechnologien, versuchten Unternehmen

verstärkt diese Risiken zu minimieren und verlangten von der universitären Forschung zunehmend mehr prä-klinische Daten und sogar erste humane klinische Daten (Kleinbeck et al., 2012). Akademische Translationseinheiten weiteten ihre Forschung daher weiter in Richtung Produktentwicklung aus, um dauerhaft nutzbare und innovative Gesundheitsforschung sowie den Absatz für ihre Erkenntnisse in der Privatwirtschaft zu sichern. Der Erfolg der akademischen Fokusverschiebung in Form von zugelassenen und im klinischen Alltag angewendeten Produkten blieb jedoch zunächst aus, sowohl in Bezug auf Medizinprodukte als auch im pharmazeutischen Bereich (Helen, 2016, Gabizon et al., 2014, Guishard et al., 2018). Abbildung 4 veranschaulicht den traditionellen Translationsprozess in akademischen Forschungseinrichtungen und den dargestellten Paradigmenwechsel.

Um die Stellung der translationalen akademischen Forschung zu verbessern wird in der einschlägigen Literatur vielfach auf eine notwendige interdisziplinäre Organisation der Forschungseinrichtungen hingewiesen, die explizit gesundheitsökonomische Expertise im translationalen Entwicklungsprozess mit einschließt (Volk et al., 2015, Duda et al., 2014, Rogowski et al., 2008, Kurpinski et al., 2014).

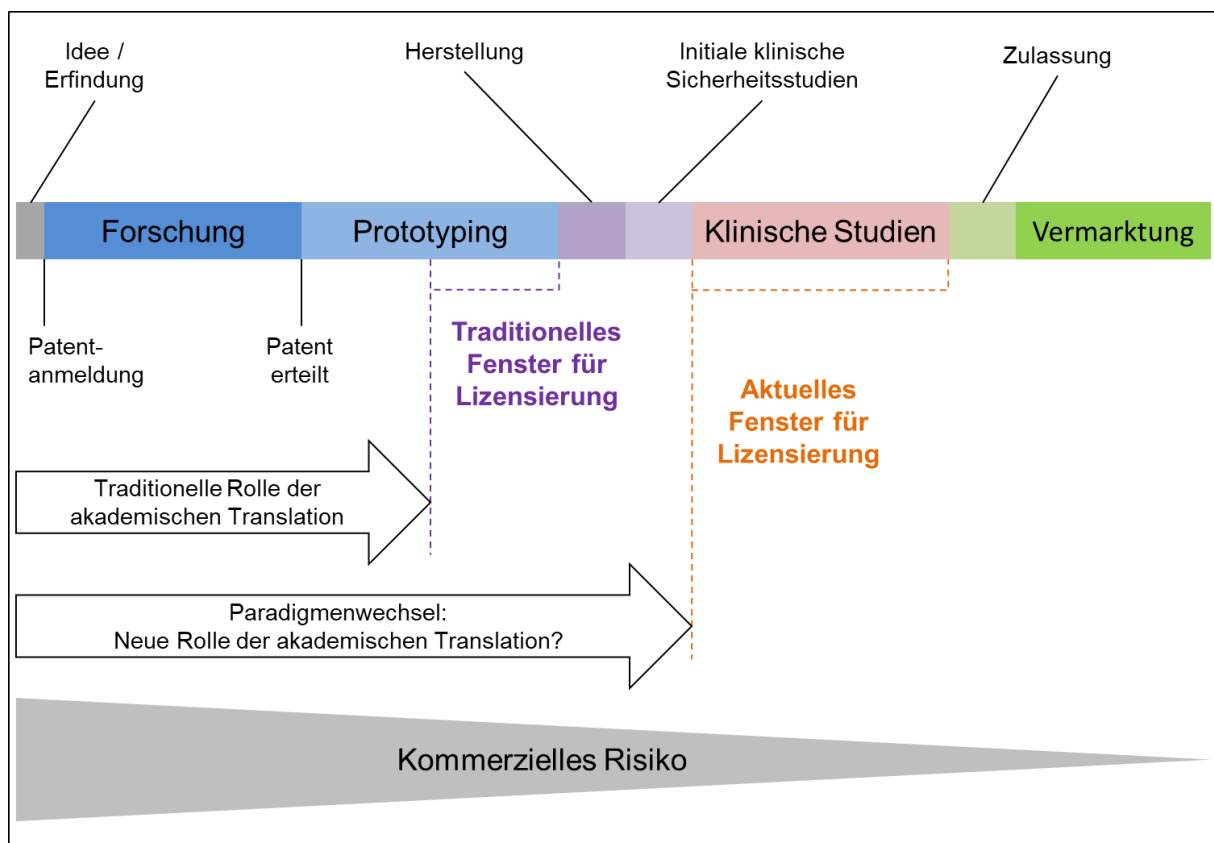


Abbildung 4: Vereinfachte Darstellung des translationalen Entwicklungspfad, adaptiert von: Kleinbeck et al., 2012.

In diesem Zusammenhang wurden theoretische Konzepte und empirische Methoden von translationalen gesundheitsökonomischen Analysen entwickelt, die

1. den Wert einer potenziellen Gesundheitstechnologie analysieren und Methoden zur Überprüfung von Wertversprechen im Zusammenhang mit der Entscheidung, einen Translationsprozess einzuleiten, anwenden.
2. die Unsicherheit der zuvor gewonnenen Erkenntnisse analysieren und Methoden zur frühzeitigen und iterativen Evidenzgenerierung (vgl. Abbildung 3) über den Wert einer Gesundheitstechnologie anwenden.
3. Informations- und Motivationsbarrieren im kooperativen interdisziplinären Translationsprozess identifizieren und Institutionen zu deren Überwindung motivieren.

Anstelle des traditionellen Konzepts, bei dem gesundheitsökonomische Evaluationen entsprechende Entscheidungsträger im Gesundheitswesen über Technologien mit gesicherter Evidenz informieren, zielen Konzepte der translationalen gesundheitsökonomischen Forschung darauf ab, in den Entwicklungsprozess von Innovationen integriert zu werden und Verbindungen zu den unterschiedlichen Perspektiven der Entscheidungsträger der Gesundheitswirtschaft herzustellen (Rogowski et al., 2016). Dabei ist die Sektoren-übergreifende Kooperation von universitären Einrichtungen und Unternehmen der Gesundheitsindustrie ebenfalls von großer Bedeutung für den translationalen Erfolg, sowohl aus klinischer als auch aus gesundheitsökonomischer Perspektive.

Im Fokus von eHTA-Bemühungen, die von akademischen und kommerziellen Entwicklern durchgeführt werden, steht vielfach eine optimale Vorbereitung und prospektive Absicherung von positiven Erstattungsentscheidungen durch entsprechende Institutionen (Hartz and John, 2008, Markiewicz et al., 2014, Girling et al., 2010). Anhand der vorliegenden Dissertation und den hierfür angefertigten Publikationen, sollen Potentiale aufgezeigt und analysiert werden, die eine solche Absicherung im Hinblick auf die Bewertungen durch Kostenträger oder anderen zuständigen Behörden gewährleisten können. Im Abschnitt 1.6 werden daher antragsbasierte Erstattungsprozesse in Deutschland vorgestellt, die es Herstellern von MP ermöglichen auf direktem Wege eine Erstattungsfähigkeit für Untersuchungs- und Behandlungsmethoden durch die GKV in Deutschland zu erwirken, die auf einem Einsatz von innovativen MP basieren.

1.6. Haupt-Pfade für Medizinprodukte in die Erstattung durch die GKV in Deutschland

Erstattungsfähige Leistungen zu Lasten der GKV werden in Deutschland durch den gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) direkt (im ambulanten Sektor) oder indirekt (im stationären Sektor) definiert. Er prüft auf Antrag, ob der therapeutische / diagnostische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit

einer Untersuchungs- und Behandlungsmethode gem. § 92 SGB V nachgewiesen wurde (Perleth, 2008).

Die Erstattungsfähigkeit von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die auf dem Einsatz von MP basieren, ist im ambulanten und stationären Sektor unterschiedlich geregelt. Des Weiteren ist die Unterscheidung zwischen Arzneimitteln und Behandlungsmethoden von Bedeutung, da dies die Zuständigkeiten innerhalb des G-BA und den weiteren Evaluationsprozess determiniert.

Wird eine neue Behandlungsmethode betrachtet, die z.B. auf dem Einsatz eines innovativen MP basiert, so übt der G-BA im ambulanten Sektor einen sog. *Erlaubnisvorbehalt*, im stationären Sektor einen sog. *Verbotsvorbehalt* aus. Das bedeutet, dass im ambulanten Sektor grundsätzlich keine Methode zu Lasten der GKV erbracht werden darf, deren Erstattung nicht ausdrücklich vom G-BA autorisiert wurde. Den umgekehrten Effekt bewirkt der Verbotsvorbehalt im stationären Sektor: Grundsätzlich dürfen hier alle Methoden zu Lasten der GKV erbracht werden, sofern keine zusätzlichen Kosten im Vergleich zu Status-Quo Methoden im Rahmen des DRG-Systems erstattet werden sollen und solange die Erstattungsfähigkeit der fraglichen Methode nicht ausdrücklich vom G-BA ausgeschlossen wurde.

Somit hängt die erstattungsrechtliche Hürde für die Einführung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im stationären Sektor deutlich niedriger. Dies soll die Integration von Innovationen im Krankenhaus gezielt erleichtern, um die gesetzlich Versicherten möglichst früh am medizinisch-technischen Fortschritt teilhaben zu lassen (Blum et al., 2009). Einen Überblick über die möglichen Prozesse zur Erlangung der Erstattungsfähigkeit von MP durch die GKV im ambulanten und stationären Sektor und die damit verbundene Komplexität ist in Abbildung 5 dargestellt.

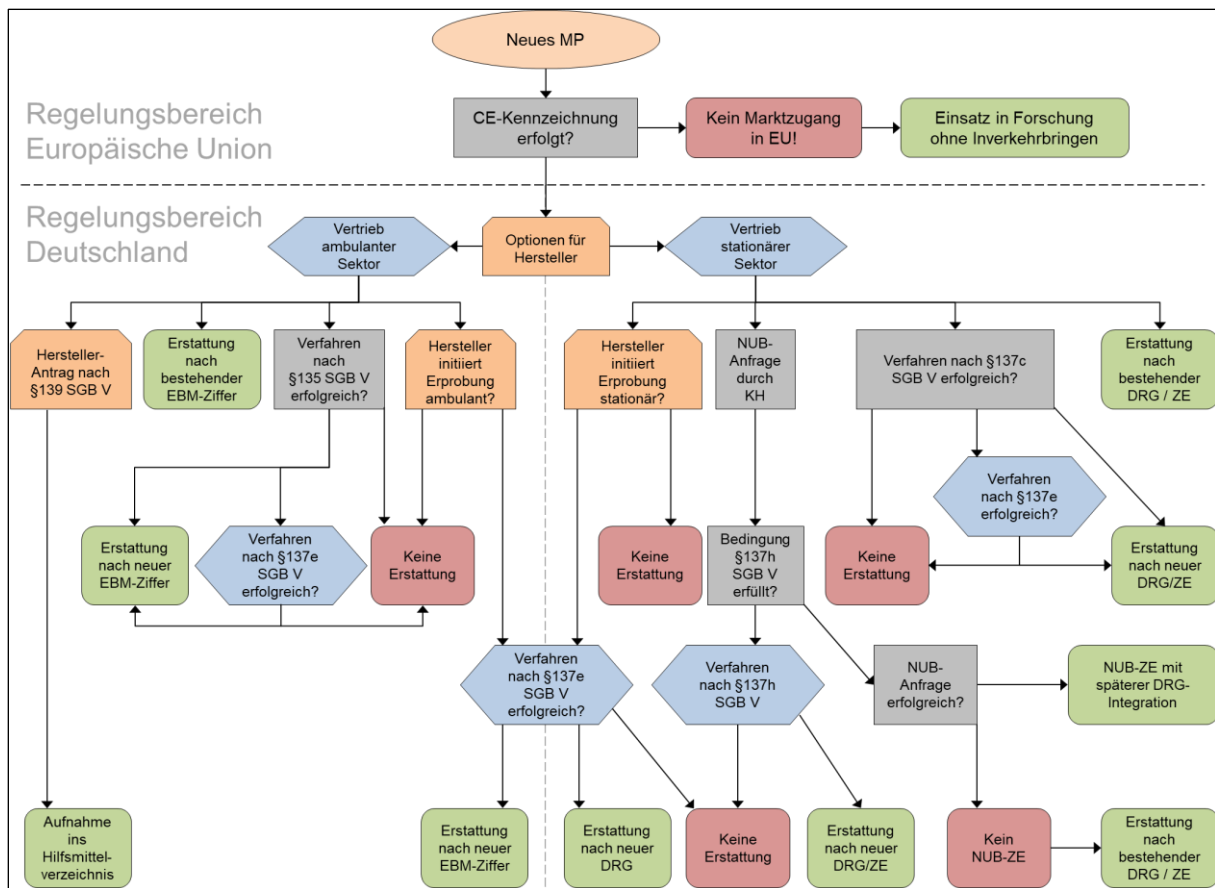


Abbildung 5: Standardprozesse zur Erlangung der Erstattungsfähigkeit von MP durch die GKV in Deutschland, adaptiert von: BVMed, 2019. Zugang ins deutsche Erstattungssystem - Ein Leitfaden für Hersteller von Medizinprodukten und In-vitro-Diagnostika

Bezüglich der Erstattungsfähigkeit bewertet der G-BA in Deutschland keine MP an sich, sondern stets die kompletten zugrundeliegenden Behandlungsmethoden, die auf dem Einsatz eines MP basieren. Dadurch wird sichergestellt, dass keine spezifischen Produkte einzelner Hersteller bewertet werden, sondern eine allgemeine Bewertung einer Behandlungsalternative stattfindet.

Die Initiierung von Bewertungen neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden beim G-BA ist komplex und rechtlich in den §135, §137c, §137e und §137h SGB V definiert. Damit verbundene Verfahrensabläufe und Begriffsdefinitionen sind in der Medizinprodukte-Methodenbewertungsverordnung (MeMBV) und in der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) zu finden. Einen Überblick über das gesetzliche Regelungsgeflecht der Methodenbewertung nach SGB V bietet Abbildung 6.

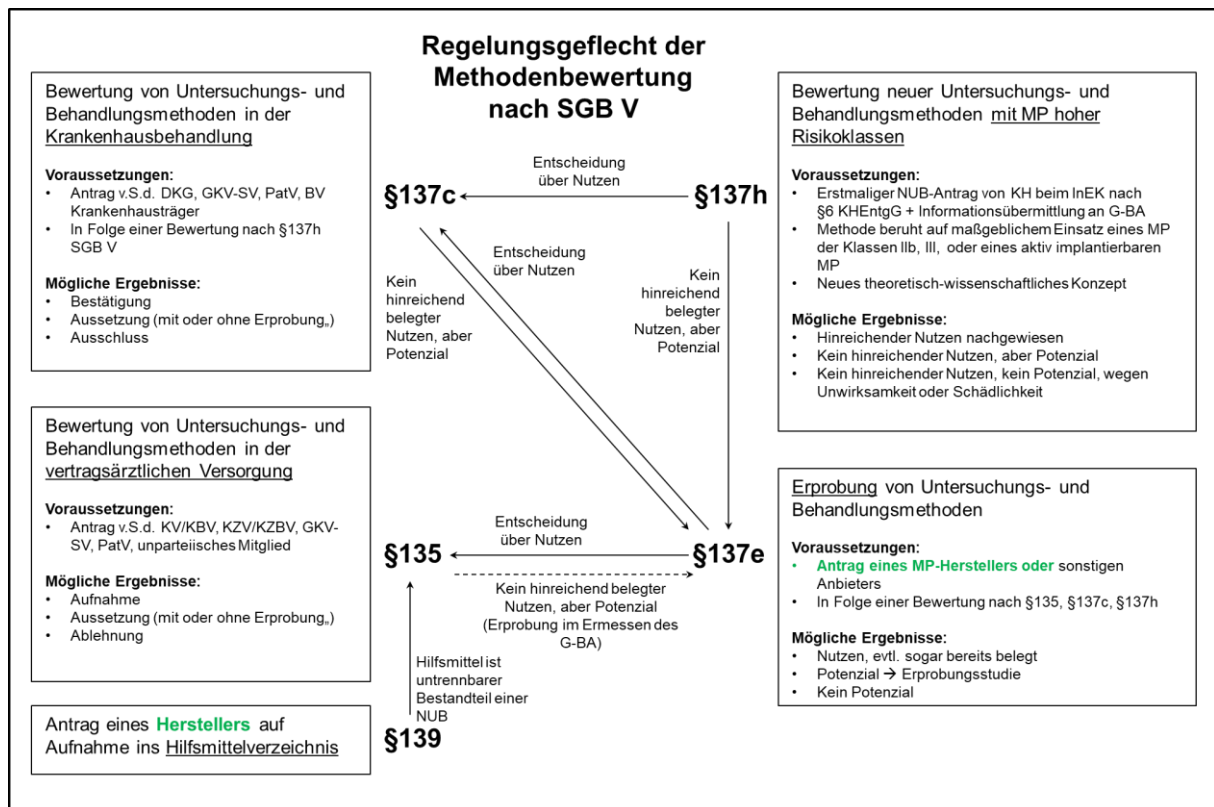


Abbildung 6: Gesetzliches Regelungsgeflecht der Methodenbewertung durch den G-BA nach SGB V, adaptiert von: Masterarbeit von Tobias Mußnug, 2020.

Die Erstattungsfähigkeit einer neuen Methode durch die GKV darf erst vom G-BA genehmigt (ambulanter Sektor) oder ausgeschlossen (stationärer Sektor) werden, nachdem eine Nutzenbewertung vom G-BA vollzogen und entweder positiv oder negativ beschieden wurde (Bertelsmann et al., 2007). In den meisten Fällen wird das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Durchführung dieser Nutzenbewertungen beauftragt, welches den Begriff *Nutzenbewertung* in seinen allgemeinen Methoden wie folgt definiert:

„Der Begriff Nutzenbewertung bezeichnet den gesamten Prozess der Evaluation medizinischer Interventionen hinsichtlich ihrer kausal begründeten positiven und negativen Effekte im Vergleich mit einer klar definierten anderen Therapie, einem Placebo (oder einer andersartigen Scheinbehandlung) oder keiner Behandlung. Dabei werden Nutzen- und Schadenaspekte zunächst endpunktbezogen evaluiert und dargestellt. Darüber hinaus ist eine gemeinsame Würdigung der endpunktbezogenen Nutzen- und Schadenaspekte möglich (siehe Abschnitt 3.1.4), sodass beispielsweise ein endpunktbezogener geringerer Schaden (im Sinne einer Verringerung von Nebenwirkungen) bei Betrachtung der Effekte auf alle anderen Endpunkte in die abwägende Feststellung eines Zusatznutzens münden kann“ (Insitut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2017).

Vor dem Inkrafttreten von Änderungen des § 139 SGB V am 11.04.2017 und der darauffolgenden Einführung des Terminservice- und Versorgungsgesetzes (TSVG) im Mai 2019, gab es für privatwirtschaftliche Unternehmen keine Möglichkeit eine Methodenbewertung direkt beim G-BA zu initiieren. Seit in Kraft treten des TSVG am 11. Mai 2019 kommen nun aus der Perspektive von MP-entwickelnden und -herstellenden Unternehmen für die Initiierung einer Methodenbewertung zwei Prozesse in Frage, die im §137e SGB V (Erprobungsregelung) und §139 Absatz 3 SGB V (Aufnahme ins Hilfsmittelverzeichnis) definiert sind. Beide Prozesse werden kurz in den folgenden Abschnitten dargestellt.

1.6.1. Ambulanter Sektor: §137e SGB V (Erprobungsregelung)

Die sog. Erprobungsregelung wurde ursprünglich für Situationen eingeführt, in denen die dem G-BA zur Verfügung stehende Evidenz nicht ausreicht, um den Nutzen einer Methode abschließend bewerten zu können. Falls jedoch vorliegende Erkenntnisse darauf hinweisen, dass eine Methode das *Potenzial*¹ einer erforderlichen Behandlungsalternative hat, dann kann die Methode im Rahmen einer Studie erprobt werden, um persistierende Evidenzlücken zu schließen und eine abschließende Bewertung durch den G-BA zu ermöglichen.

Zu Beginn des Prozesses steht der Antrag auf Erprobung durch einen Hersteller eines Medizinprodukts, auf dessen Einsatz die technische Anwendung einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode maßgeblich beruht. Dieser Antrag muss unter Anderem eine Darstellung der gesamten verfügbaren Evidenz zur beantragten Methode enthalten. Innerhalb von drei Monaten nach Antragstellung prüft der G-BA die Zulässigkeit des Antrags, die aktuell verfügbare Evidenz und beauftragt regelhaft das IQWiG mit der Potenzialprüfung. Nur wenn das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative vorliegt, kann der Antrag positiv beschieden werden. Falls das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bestätigt wurde und dennoch eine Evidenzlücke hinsichtlich einer abschließenden Bewertung vorliegt, dann kann der G-BA eine Richtlinie zur Durchführung einer Erprobungsstudie erlassen. Diese enthält Vorgaben zur einzuschließenden Patientenpopulation, zur Intervention und des Kontrollarms, zu sinnvollen patientenrelevanten Endpunkten, dem Studiendesign und Beobachtungszeitraum sowie Anforderungen an die Qualität und wird schließlich von einer unabhängigen wissenschaftlichen Institution durchgeführt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2019). Nach Abschluss dieser

¹ „Das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative kann sich etwa ergeben, wenn sie aufgrund ihres Wirkprinzips und der bisher vorliegenden Erkenntnisse mit der Erwartung verbunden ist, dass andere aufwändigere, für den Patienten invasivere oder bei bestimmten Patienten nicht erfolgreich einsetzbare Methoden ersetzt werden können, die Methode weniger Nebenwirkungen hat, sie eine Optimierung der Behandlung bedeutet oder die Methode in sonstiger Weise eine effektivere Behandlung ermöglichen kann. Bei Bewertungen nach § 137c SGB V ergibt sich das fehlende Potenzial insbesondere dann, wenn der Gemeinsame Bundesausschuss auf Grundlage der vorliegenden Evidenz positiv feststellt, dass sie schädlich oder unwirksam ist.“ (2. Kapitel §14 VerFO des G-BA)

Erprobung steht die Methodenbewertung gem. §135 SGB V, um einen eventuell vorliegenden Nutzen zu bestätigen.

Auf diesem Wege beantragte MP-basierte Methoden, bezüglich derer die Evidenzlage für eine abschließende Bewertung als ausreichend erachtet wird, können vom G-BA auch direkt an den Unterausschuss Methodenbewertung weitergeleitet werden und einer Methodenbewertung gem. §135 SGB V unterzogen werden (vgl. Bewertungsverfahren der *Nicht-invasiven Pränataldiagnostik bei Risikoschwangerschaften*).

1.6.2. Ambulanter Sektor: §139 SGB V, i.V.m. §3 Nr. 1 MPG (Aufnahme ins Hilfsmittelverzeichnis)

Das Hilfsmittelverzeichnis ist eine nicht abschließende Liste von Hilfsmitteln und enthält Produkte, deren Kosten von den gesetzlichen Krankenkassen erstattet werden. Hersteller können die Aufnahme von ihnen hergestellter Hilfsmittel in das Hilfsmittelverzeichnis beim GKV Spitzenverband beantragen. Dieser überprüft nach Eingang des Antrags in Kooperation mit dem G-BA, ob das Hilfsmittel ein untrennbarer Bestandteil einer neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethode ist. Sollte dies der Fall sein, so beginnt unmittelbar eine Methodenbewertung gem. §135 SGB V, sofern der Hersteller den Antrag bzgl. der Aufnahme ins Hilfsmittelverzeichnis nicht innerhalb eines Monats zurücknimmt (§ 139 Abs. 3 SGB V).

1.6.3. Stationärer Sektor: §137h SGB V (NUB Verfahren)

Das NUB-Verfahren ist ein in das DRG-System eingebetteter Prozess, der es Krankenhäusern ermöglicht (sie stellen sog. NUB-Anfragen an das Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus, InEK), zusätzliche Erstattungsbeträge für neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB) im stationären Sektor zu erreichen. Im Juli 2015 trat das GKV-Versorgungsstärkungsgesetz in Kraft, welches Änderungen des NUB-Verfahrens definiert und nun auch eine Beteiligung der Hersteller innovativer MP hoher Risikoklassen vorsieht.

Die gesetzlichen Änderungen besagen, dass bei der Beantragung zusätzlicher Vergütungen gem. §6 Absatz 2 Satz 3 KHEntgG für neue Behandlungsmethoden (NUB-Anfrage), die maßgeblich auf dem Einsatz von MP hoher Risikoklassen (Klassen IIb und III) basieren, gleichzeitig mit der Antragstellung beim InEK eine entsprechende Mitteilung an den G-BA zu übermitteln ist. Dabei muss die beantragte Methode ein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept darstellen und einen besonders invasiven Charakter aufweisen. Die Mitteilung an den G-BA muss Informationen zu dem aktuellen Stand der Wissenschaft bzgl. der beantragten Methode sowie zur Anwendung des betroffenen MP enthalten. Der Hersteller des

betroffenen MP ist über die Weitergabe der Informationen an den G-BA durch das beantragende Krankenhaus zu informieren und kann hierüber mittelbaren Einfluss auf das NUB-Verfahren ausüben.

Sofern die angefragte Methode den Voraussetzungen (Produkte der Risikoklassen IIb und III, neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept) entspricht, so veröffentlicht der G-BA die eingereichten Informationen und fordert Krankenhäuser und Hersteller zu einer Stellungnahme bzgl. des Nutzens der angefragten Methode auf. Nach Ablauf einer 1 monatigen Frist zur Stellungnahme trifft der G-BA in Abstimmung mit dem IQWiG innerhalb von drei Monaten eine Entscheidung, ob der Nutzen der Methode bereits hinreichend belegt ist, die Methode das Potenzial für eine erforderliche Behandlungsalternative aufweist, oder ob die Methode kein Potenzial aufweist, da sie unwirksam oder sogar schädlich ist.

Abhängig von der Entscheidung des G-BA sind folgende drei Ergebnisse und Konsequenzen für die Erstattungsfähigkeit des Verfahrens möglich:

(1) Nutzen belegt:

Die Methode kann zu Lasten der GKV angewendet werden und sofern noch keine (ausreichende) Erstattung existiert, können die Krankenhäuser, die die fragliche Leistung erbringen mit den Kostenträgern vor Ort NUB-Zusatzentgelte (ZE) vereinbaren.

(2) Methode ist unwirksam oder schädlich:

In diesem Fall wird die Methode von der stationären Erstattung durch die GKV ausgeschlossen.

(3) Methode ist weder unwirksam oder schädlich, noch kann der Nutzen belegt werden:

G-BA entscheidet innerhalb von sechs Monaten über eine Erprobung gemäß §137e SGB-V.

Eine schematische Übersicht der frühen Nutzenbewertung gem. §137h SGB V im Rahmen des NUB-Prozess ist in Abbildung 7 dargestellt.

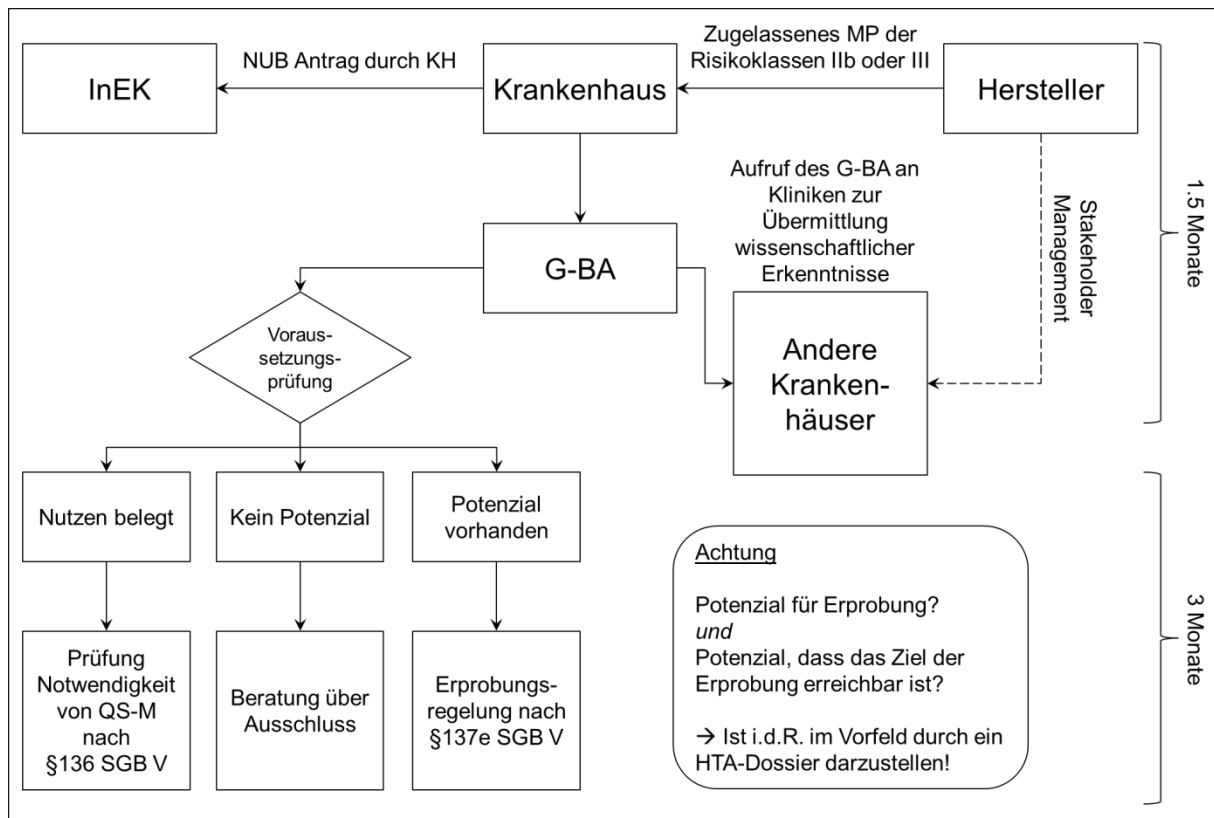


Abbildung 7: Schematische Übersicht der Frühen Nutzenbewertung im Rahmen des NUB-Verfahrens gem. §137h SGB V, adaptiert von Schubert, 2019.

1.7. Ziele der Dissertation / Fragestellungen

Es existieren zahlreiche Publikationen zum Thema des entwicklungsbegleitenden HTA, sowohl mit Fokus auf methodischen Fragestellungen als auch praktische Anwendungsbeispiele von eHTA-Bemühungen (Postmus et al., 2012, Huygens et al., 2016, Knuttel et al., 2017, Middelkamp et al., 2016, Ijzerman and Steuten, 2011, Pietzsch and Paté-Cornell, 2008). Wie bereits ausgeführt, haben diese eHTA-Bemühungen vielfach das Ziel eine Erstattungsfähigkeit durch Kostenträger bereits im Entwicklungsstadium der Innovation vorzubereiten und prospektiv abzusichern. Anwendungsbeispiele von eHTA Methoden und abgeleitete allgemeine Empfehlungen für MP-entwickelnde Unternehmen und akademische Einrichtungen in Deutschland hinsichtlich der Erlangung der Erstattungsfähigkeit ihrer Innovationen sind in der Literatur jedoch selten. Dies kann teilweise durch vielfältige gesundheitspolitische Reformmaßnahmen bzgl. der Erlangung der Erstattungsfähigkeit durch die GKV in Deutschland innerhalb der letzten Jahre erklärt werden.

Kosten-Effektivitäts- und Kosten-Nutzen-Analysen im Rahmen klinischer Studien zielen darauf ab, behandlungsbezogene Gesundheitsergebnisse und -kosten zu identifizieren und beide in Relation zueinander zu setzen, um Entscheidungen zur Marktzulassung, Kostenerstattung und andere Entscheidungen (z.B. interne

Investitionsentscheidungen) vorzubereiten und zu informieren. Es ist empfehlenswert, gesundheitsökonomische Überlegungen bereits in einem frühen Stadium in die Entscheidungen über die Produktentwicklung einzubeziehen, um die Entwickler mit den gesundheits-ökonomischen Benchmarks vertraut zu machen, die für ein erfolgreiches Produkt erfüllt werden müssen, und dadurch die inhärente Unsicherheit während der gesamten Entwicklungsphase kontinuierlich zu verringern (Ijzerman and Steuten, 2011). Ein weiterer Vorteil einer frühzeitigen Integration der Gesundheitsökonomie in die Entwicklung von innovativen Gesundheitstechnologien besteht in der Möglichkeit, relevanten Behörden bereits in frühen Entwicklungsphasen gesundheitsökonomische Daten zur Verfügung zu stellen und sie mit der innovativen Gesundheitstechnologie vertraut zu machen. Die Aufnahme eines frühzeitigen Dialogs mit Kostenträgern und Regulierungsbehörden erweist sich daher aus der Perspektive eines Entwicklers als nützlich (Backhouse et al., 2011, Drummond et al., 2013).

Vor diesem Hintergrund wurden die folgenden Forschungsfragen formuliert und mit Hilfe der vorliegenden Publikationen diskutiert und beantwortet.

Fragestellungen:

1. Welche Aspekte bzgl. der Integration gesundheitsökonomischer Analysen in klinische Studien sollten hinsichtlich der erstattungs-relevanten Evidenzgenerierung im Bereich der personalisierten Immunsuppression beachtet werden?
2. Wie können Schlussfolgerungen aus Kostenanalysen von Behandlungsmethoden, die auf dem Einsatz von Medizinprodukten basieren, genutzt werden um weitere Evidenz für Erstattungsentscheidungen zu generieren?
3. Unter welchen Voraussetzungen können Hersteller erstattungs-relevante Informationen aus Studien zur Technologiediffusion gewinnen?
4. Wie können Lernkurveneffekte antizipiert, beobachtet und vor dem Hintergrund eines Erstattungssystems durch Anwender gewinnbringend genutzt werden?

1.8. Aufbau der Dissertation

Die vorliegende Zusammenfassung der Publikationsdissertation ist in vier Abschnitte gegliedert. Im Anschluss an die erfolgte Einordnung des Themas in den aktuellen wissenschaftlichen Hintergrund erfolgt eine Darstellung der in den einzelnen Publikationen angewandten Methodik. Der Abschnitt *Ergebnisse* beinhaltet die aus den ausgewählten Publikationen gewonnenen Erkenntnisse vor dem Hintergrund der entwickelten Forschungsfragen. Im vierten Abschnitt werden die gewonnenen Ergebnisse diskutiert und Schlussfolgerungen in Bezug auf ausgewählte Erstattungsprozesse in Deutschland dargestellt.

2. Methoden

2.1. Weber et al., 2016

Diese Publikation (Weber et al., 2016) thematisiert die Integration von gesundheitsökonomischen Analysen innerhalb klinischer Studien zu personalisierten Immunsuppressionsregimen nach Nieren- und Lebertransplantationen und den damit verbundenen gesundheitsökonomischen Herausforderungen aus Perspektive des eHTA-Ansatzes.

Die Organtransplantation ist bei vielen Indikationen mit Organversagen und -fehlfunktionen die Behandlung der ersten Wahl. Um eine Abstoßung der transplantierten Organe zu vermeiden, müssen Patienten immunsupprimierende Medikamente einnehmen, in der Regel für den Rest des ihres Lebens. Die lebenslange Immunsuppression (IS) stellt eine erhebliche Belastung für Patienten dar, da sie oftmals mit mäßigen bzw. schweren medikamentösen Nebenwirkungen verbunden ist. Gleichzeitig stellt sie aufgrund der hohen Medikationskosten und der kostspieligen Behandlung der Nebenwirkungen eine erhebliche finanzielle Belastung für Gesundheitssysteme dar.

Typische derzeitige immunsuppressive Therapien sind nicht gut standardisiert und bestehen aus einer Kombination von drei bis vier immunsuppressiven Wirkstoffen, die auf der Grundlage einer klinischen Bewertung und einer individuellen Gewichtung patientenspezifischer Risikofaktoren, einschließlich der Fähigkeit jedes Patienten, die verschiedenen IS-Medikamente zu metabolisieren, kombiniert werden. Das patientenspezifische Risiko ergibt sich aus zwei gegensätzlichen Merkmalen der IS-Medikation: eine Unterexposition gegenüber IS kann zu Abstoßungsepisoden, Organschäden und/oder Transplantatverlust führen, während eine Überexposition ein erhöhtes Risiko opportunistischer Infektionen (insbesondere EBV, CMV und BKV) und maligner Erkrankungen sowie medikamentenspezifischer Komplikationen wie Diabetes mellitus nach Transplantation, Nephrotoxizität und Bluthochdruck darstellt (Abboudi and MacPhee, 2012).

In den präsentierten klinischen Studien werden traditionelle IS-Regime, die auf einer klinischen Bewertung beruhen und die individuelle Gewichtung patientenspezifischer Risikofaktoren berücksichtigen als Komparator bezeichnet, da sie den aktuellen Behandlungsstandard darstellen. Die gesundheitsökonomischen Ergebnisse dieser Komparator-Strategie werden gesammelt und mit den Ergebnissen der innovativen Biomarker-gesteuerten Strategie verglichen, die darauf abzielt, die IS-Medikation für in Frage kommende Patienten zu reduzieren und den dafür ungeeigneten Patienten IS-Standardmedikation zu verabreichen.

Als gesundheitsökonomische Effektivitätsmaße wurden sowohl indikationsspezifische (KTQ-25 und NIDDK) als auch generische Fragebögen (SF-36 und EQ-5D-5L) zur Lebensqualität implementiert. Die Ergebnisse des EQ-5D-5L Fragebogens wurden während der Analysephase der Studien in qualitätsadjustierte Lebensjahre (Quality-

Adjusted Life Years, QALY) umgerechnet, um anschließend in der Lage zu sein, behördlich anerkannte Kosten-Nutzen-Analysen durchführen zu können.

Die geplanten Kostenabschätzungen folgten den allgemeinen Schritten der Identifizierung, Messung (Zählung), Bewertung und Diskontierung von Ressourcen. Die in den BioDrIM-Studien implementierte Kostenabschätzung kann in zwei große Blöcke unterteilt werden:

- i. Micro-Costing-Verfahren zur Bestimmung der Kosten für das Verfahren der Biomarker-basierten Patientenstratifikation in spezialisierten Labors
- ii. Messung des patientenspezifischen Ressourcenverbrauchs, des Beschäftigungsstatus und der Dauer von krankheitsbedingten Fehlzeiten am Arbeitsplatz anhand von studienspezifischen Fragebögen für Patienten und Studienpersonal, die bei regelmäßigen Studienbesuchen (M3, M6, M12, M18, M24) und bei wiederholten Krankenhausaufenthalten beantwortet wurden.

Die ermittelten Werte für den Ressourcenverbrauch werden mit entsprechenden Preisen bewertet und nach gesundheitsökonomischen Richtlinien (Ramsey et al., 2015, Husereau et al., 2013, Petrou and Gray, 2011) auf einen Gegenwartswert diskontiert. Die Ergebnisse der Kostenschätzungen wurden anschließend in Kosteneffektivitäts- und Kosten-Nutzwert-Analysen verwendet.

2.2. Pietzsch et al., 2018

Clusterkopfschmerz (CK) ist eine primäre Kopfschmerzerkrankung, und gehört zur Gruppe der trigemino-autonomen Kopfschmerzerkrankungen. Er ist klinisch definiert als ein attackenartig auftretender, streng einseitiger und extrem heftiger Kopfschmerz. CK-Attacken führen zu einer erheblichen Reduktion der Lebensqualität und werden von Patienten z.B. als „glühend heißes Messer im Auge“ oder wie ein „brennender Dorn in der Schläfe“ heftigster Intensität beschrieben (May et al., 2016). CK wird auch als „Suizid-Kopfschmerz“ bezeichnet, da sich Menschen während oder in Antizipation einer CK-Attacke das Leben nehmen. Dies geschieht oft aufgrund der hohen Schmerzintensität, und der empfundenen Hilflosigkeit, wenn primäre Therapieoptionen, wie z.B. Sauerstoff und andere akute sowie prophylaktische Medikationen nicht wirken. Die Jahres-Prävalenz von CK wird auf 0,1-0,2% geschätzt, mit einem Verhältnis zwischen Männern und Frauen von ca. 3:1 (Gaul et al., 2011, May et al., 2016). Auf dieser Basis wird die Anzahl betroffener Patienten in Deutschland auf über 120.000 geschätzt, von denen ca. 10-15% keine wirksame Behandlung erhalten, da konservative Therapien entweder unwirksam oder kontraindiziert sind (Böger, 2015).

Die Stimulation des Ganglions sphenopalatinum (SPG) mit Hilfe eines implantierbaren Neurostimulationssystems (Pulsante SPG-Mikrostimulator-System, Autonomic Technologies Inc., Mountain View, CA, USA) wurde in den letzten Jahren

als neue minimal-invasive Behandlungsoption eingeführt, die sich als sicherer und effektiver Ansatz für die Behandlung von Cluster Kopfschmerzen erwiesen hat (Barloese et al., 2016, Jürgens et al., 2014, Schoenen et al., 2013).

Die Schätzungen der Medikationskosten von Patienten, die die SPG-Stimulation nutzen, basierten auf Patientenspezifischen Daten zur Medikamentennutzung, die im Rahmen des Pathway R-1 Registers erhoben wurden und auf veröffentlichten Daten zu Medikamentenpreisen in Deutschland aus der Roten Liste 2016. Es wurden Nutzungsdaten von präventiven und Akutmedikationen verwendet, die zu Studienbeginn, und zu den Monaten 3, 6, 9 und 12 im Rahmen des erwähnten Registers erhoben wurde.

Von insgesamt 93 Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse in der R1 Registry enthalten waren, konnten für die Kostenanalyse lediglich Daten von 71 Patienten verwendet werden. Für die übrigen Patienten lag entweder keine gesicherte chronische CK Diagnose vor, oder sie wiesen unvollständige Medikationsnutzungsdaten auf.

Um eine jährliche Kostenschätzung zu berechnen, wurden mehrere analytische Ansätze wie folgt entwickelt und implementiert:

- Ansatz 1: Verwendung der wöchentlichen Medikationsnutzung, die zum Zeitpunkt M12 berichtet wurde als Grundlage für die Berechnung jährlichen Medikationskosten.
- Ansatz 2: Berechnung der geschätzten wöchentlichen Kosten für alle 52 Wochen des Jahres, unter Verwendung einer linearen Approximation zwischen dem Ausgangswert, 3, 6, 9 und 12 Monaten. Diese 52 wöchentlichen Kostenschätzungen wurden aufsummiert um die jährlichen Medikationskosten zu schätzen.
- Ansatz 3: Identisch mit Ansatz 2, jedoch nur für den Zeitraum zwischen 6 und 12 Monaten als Grundlage für die jährliche Kostenschätzung (d.h. 26 wöchentliche Kosten mittels linearer Approximation, multipliziert mit zwei).
- Ansatz 4: Identisch mit Ansatz 2, jedoch nur für den Zeitraum zwischen 9 und 12 Monaten als Grundlage für die jährliche Kostenschätzung (d.h. 13 wöchentliche Kosten mittels linearer Approximation, multipliziert mit vier).
- Ansatz 5: Schätzung von jährlichen Kosten unter die Annahme, dass jede der gemeldeten wöchentlichen Nutzungsmengen zu den Monaten 3, 6, 9 und 12 jeweils für die nachfolgenden 13 Wochen konstant bleiben.

Alle statistischen Analysen und Berechnungen wurden unter Verwendung von Excel 2016 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) und Stata 14 (Stata Corporation,

College Station, TX, USA) Software-Pakete durchgeführt. Wir führten gepaarte t-Test-Auswertungen durch, um die statistische Signifikanz der Veränderungen zwischen Akut- und Präventivmedikation sowie zwischen dem dem Ausgangswert und der annualisierten Schätzung unter SPG-Stimulationsbehandlung zu verifizieren.

Zusätzlich berechneten wir die wöchentliche durchschnittliche Attackenfrequenz, die für die Kohorte zu Studienbeginn und den Monaten, 3, 6, 9, und 12 berichtet wurden. Aus diesen Daten berechneten wir die prozentualen Veränderungen in der Attackenfrequenz, den akuten und den präventiven Medikationskosten im Vergleich zu ihrem jeweiligen Ausgangswert. Außerdem analysierten wir, ob die geschätzten jährlichen Kosteneinsparungen mit der Ausgangs-Attackenfrequenz korrelieren. Darüber hinaus analysierten wir die geschätzten jährlichen Medikationskosten zu Beginn der Studie und zum Monat 12 und unterschieden dabei nach der Art der Medikation, um eine Abschätzung des relativen Beitrags von jeder Medikamentenkategorie auf die Gesamteinsparungen durchführen zu können.

2.3. Conradi et al., 2015

Die Mitralklappeninsuffizienz (MI) zählt zu den häufigsten diagnostizierten Herzklappenfehlern und ist gekennzeichnet durch eine undichte Mitralklappe, die zu einer Umkehrung des Blutflusses vom linken Ventrikel zum linken Vorhof führt. Dadurch kommt es zu einem teilweisen Rückfluss des Blutes in Richtung Lungenkreislauf. Um seine Pumpleistung weiter aufrecht zu erhalten, muss das Herz dauerhaft stärker arbeiten, was sich häufig durch Atemnot bemerkbar macht. Im Falle einer hochgradigen MI muss eine Herzoperation geprüft werden, die entweder auf eine Rekonstruktion oder den Ersatz der Mitralklappe abzielt. Zur Prävalenz der MI in Deutschland existieren wenige aktuelle Daten (Baldus et al., 2018). Ältere Schätzungen gehen von einer Prävalenz zwischen 1-2% der Gesamtbevölkerung aus (Jones et al., 2001).

Unter den verschiedenen Techniken der Transkatheter-Mitralklappenrekonstruktion (TMR), wurden die meisten klinischen Erfahrungen mit dem MitraClip-Gerät (Abbott Vascular, Abbott Park, IL) gemacht, das in Europa seit Erhalt der behördlichen Zulassung (CE-Zeichen) in 2008 weit verbreitet ist. Das MitraClip-System stellt eine endovaskuläre Transkatheter-basierte Technik dar (Alfieri et al., 2001), die über einen transvenösen transseptalen Zugang zur Mitralklappe erfolgt (Conradi et al., 2011). Die Rekonstruktion mittels MitraClip erfolgt in erster Linie für die Behandlung älterer Patienten mit einem erhöhten klinischen Risikoprofil und hauptsächlich sekundärer MI, die für eine Operation am offenen Herzen ungeeignet sind (Conradi et al., 2013, Head et al., 2014).

In dieser Post-Zulassungsstudie (Conradi et al., 2015) wurden chirurgische und TMR-Verfahrensvolumina von 2006 bis 2012 aus der Perspektive eines Herz-Zentrums sowie auf nationaler Ebene in Deutschland untersucht. Der

Untersuchungszeitraum umfasste eine Phase vor (2006-2008), sowie nach der Markteinführung von MitraClip (2008-2012), um eine gründliche Bewertung der Basisvolumina vor der Einführung von MitraClip, sowie eine Bewertung möglicher Auswirkungen auf die Volumina nach Markteinführung durchführen zu können.

Eingriffsvolumina wurden mit Hilfe von abgerechneten Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS)-Codes sowohl auf Zentrums- als auch auf nationaler Ebene quantifiziert und analysiert. Das Vorgehen zur Identifikation relevanter OPS folgte einem dreistufigen Prozess:

- Suche im OPS-Katalog nach allen Codes, die das Wort "mitral" enthalten
- Ausschluss aller OPS-Codes, die das Wort "angeboren" enthalten
- Ausschluss aller OPS-Codes, die nicht im Zusammenhang mit der aktuellen Studie stehen (darunter Veränderung der künstlichen Klappen, Behandlung der Mitralstenose, Thrombektomie).

Dieser Suchprozess ergab 27 Mitralklappen-bezogene OPS-Codes, deren Volumina in den Jahren zwischen 2006-2012 sowohl innerhalb des Herz-Zentrums als auch auf nationaler Ebene analysiert wurden.

Die jährliche Erstattung der analysierten Fälle auf Zentrumsebene wurde auf Grundlage der Aggregation der DRG Erstattungsbeträge für jeden einzelnen Fall geschätzt. Die jeweilige patientenspezifische Zuordnung der Fälle zu einzelnen DRGs wurde unter Verwendung einer DRG-Groupier-Software auf Basis der dokumentierten Kombination von Haupt- und Nebendiagnosen sowie OPS- Codes durchgeführt.

Der fallspezifische Erstattungsbetrag wurde berechnet, indem die resultierende DRG-Bewertungsrelation mit dem jeweiligen veröffentlichten DRG-Basisfallwert (des Bundeslandes des betrachteten Zentrums) multipliziert wurde. Für Patienten deren Behandlung vor dem Jahr 2013 stattfand, wurde für jeden MitraClip-Fall ein NUB-Zusatzentgelt in Höhe von 20.825 Euro in den Analysen berücksichtigt, da die TMR mittels MitraClip zu diesem Zeitpunkt noch nicht im DRG-System abgebildet war. Die Erstattungs-Analysen wurden auf den Zeitraum 2007 bis 2012 limitiert, da die Daten zur Kostenerstattung auf Zentrumsebene nur für die Jahre ab 2007 vorlagen.

Für eine verbesserte Vergleichbarkeit der Zentrums- und der nationalen Daten wurden zusätzlich Veränderungen in der Anzahl der aufgestellten Betten in Kardiologie und Herzchirurgie sowohl im betrachteten Herz-Zentrum als auch in anderen großen Herzzentren berücksichtigt ("Krankenhausverzeichnis", DeStatis).

2.4. Schaefer et al., 2018

Die Publikation von Schäfer und Kollegen stellt eine Aktualisierung und Erweiterung der Publikation von Conradi et al., 2015 dar. Einerseits wurde der Analysezeitraum

bis einschließlich 2015 ausgedehnt, um die Nachhaltigkeit der zuvor gewonnenen Erkenntnisse über die Eingriffsvolumina zu überprüfen. Andererseits wurde eine Stratifikation der Eingriffsvolumina nach Altersklassen der Patienten vorgenommen und Mortalitätsdaten bzgl. TMR aus dem TRAMI (Transcatheter Mitral Valve Interventions) Register sowie Mortalitätsdaten für die chirurgische Mitralklappenrekonstruktion (MVS) von der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie verwendet. Weitere Datenquellen und Vorgehen bei der Identifikation relevanter OPS-Codes waren mit der Publikation von Conradi et al., 2015 identisch. Auch die Schätzung der Vergütungsbeträge folgte derselben Methodik wie in Conradi et al., 2015.

Zunächst wurden therapie- und alterstratifizierte Eingriffsvolumina aus den Daten des Statistischen Bundesamtes und des betrachteten Herz-Zentrums für die Jahre 2008-2015 ausgewählt und analysiert. Ausgewählte Altersgruppen wurden wie folgt definiert: <65, 65-74, 75-84, und ≥85 Jahre. Die Wachstumsraten wurden auf einer jährlichen Basis und für den gesamten Analyse-Zeitraum berechnet. Für statistische Analysen von Trends und Wachstumsraten der Eingriffsvolumina wurde ein nichtparametrischer Signifikanztest verwendet (Cuzick's Test, eine Erweiterung des Wilcoxon-Rangsummen-Tests). Signifikanztests wurden einerseits longitudinal jeweils für die TMR-Gruppe und die MVS-Gruppe durchgeführt, und andererseits für den Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen. Alle statistischen Analysen wurden mit Stata 14 (StataCorp, College Station, TX, USA), und Excel 2013 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) Software-Pakete durchgeführt.

2.5. Pietzsch et al., 2019

Patienten mit einem Lungen-Emphysem stellen eine wesentliche Subgruppe der Patienten mit chronisch obstruktiver pulmonaler Krankheit (COPD) dar. Bei Vorliegen eines Lungenemphysems sind die Alveolen (Lungenbläschen) partiell zerstört. Dadurch kommt es zu einem „aufblähen“ betroffener Lungenareale, die die noch funktionsfähigen pulmonalen Areale komprimieren. Die verkleinerte funktionsfähige innere Lungenoberfläche erschwert das Ausatmen wesentlich (Kaplan and Ries, 2008, Rycroft et al., 2012). Das Lungenemphysem ist daher mit einer deutlich verringerten Lebensqualität und Lebenserwartung assoziiert, und geht mit einer erhöhten Nutzung von Gesundheitsdienstleistungen einher (Kaplan and Ries, 2008, Martinez et al., 2006).

Minimalinvasive bronchoskopische Lungenvolumenreduktionen (BLVR) mittels endobronchialen Ventilen oder endbronchialen Coils sind seit 2003 bzw. 2010 in Deutschland regulatorisch zugelassen und stellen für ausgewählte Patientengruppen aussichtsreiche Behandlungsmethoden dar (Pietzsch et al., 2019). Ihre Sicherheit und Wirksamkeit wurde bereits in mehreren nationalen und multinationalen klinischen Studien gezeigt (Wang et al., 2017). Sie bieten einen vergleichbaren Patientennutzen

wie die chirurgische Lungenvolumenreduktion, können aber in wesentlich größeren Patientengruppen angewendet werden (Shah et al., 2017, Slebos et al., 2017).

Für die Analyse der Anzahl der BLVR-Prozeduren in Deutschland wurde die *Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) - Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern bis zum kodierbaren Endpunkt* der Jahre 2007 bis 2016 vom Statistischen Bundesamt verwendet (für Ventile die Jahre 2007 – 2016, für Coils die Jahre 2012 – 2016). Die gewählten Zeiträume decken sich dabei mit der Verfügbarkeit von behandlungsspezifischen OPS-Codes für die beiden Therapieoptionen. Die Daten bieten detaillierte Informationen über die Verwendung der Anzahl von Ventilen und Coils, sowie das Alter der jeweiligen Patienten.

Zunächst wurden alle BLVR-assoziierten OPS-Codes mit Hilfe der jahresspezifischen OPS-Kataloge identifiziert. Anschließend konnten die Eingriffsvolumina bzgl. der Behandlungsoptionen aus der Datenbasis extrahiert werden. Die Abschätzung der behandelten Patienten berücksichtigt Abschläge auf die identifizierten Eingriffsvolumina aufgrund von wiederholten Eingriffen und der typischerweise zweistufigen Implantation von BLVR-Coils.

Die Ergebnisse wurden weiter genutzt, um Projektionen bzgl. zu erwartender Eingriffsvolumina in anderen europäischen Ländern zu erstellen. In diese Schätzung wurden alle Länder eingeschlossen, für die detaillierte Bevölkerungsdaten durch die europäische Statistikbehörde *EuroStat* zur Verfügung gestellt werden. Aufgrund der Variation der jährlichen Eingriffsvolumina wurde für die Schätzung der Volumina in anderen europäischen Ländern zunächst der OPS-Code-spezifische Mittelwert der Jahre 2014 – 2016 berechnet. Anschließend wurden altersklassenspezifische Prozedur-Inzidenzen unter Verwendung von altersklassenspezifischen Bevölkerungsdaten für Deutschland berechnet. Diese wurden kombiniert mit den Bevölkerungsdaten der zu analysierenden Länder um Landes-spezifische Eingriffsvolumina zu schätzen. Mit Hilfe von Daten einer Meta-Analyse wurden diese Eingriffsvolumina korrigiert, um potentielle Unterschiede in Emphysem- und Behandlungs-Inzidenzen in unterschiedlichen europäischen Regionen zu berücksichtigen.

3. Ergebnisse

Im folgenden Abschnitt werden die aus den Publikationen gewonnenen Erkenntnisse vor dem Hintergrund der entwickelten Forschungsfragen dargestellt. Dabei wird auf jede der vier Forschungsfragen gesondert eingegangen.

Zu Frage 1: Welche Aspekte bzgl. der Integration gesundheitsökonomischer Analysen sollten hinsichtlich der erstattungs-relevanten Evidenzgenerierung im Bereich der personalisierten Immunsuppression beachtet werden?

Die Frage, ob eine personalisierte Immunsuppression die durchschnittlichen Kosten von Transplantatempfängern für das deutsche Gesundheitssystem senken oder erhöhen wird, kann nicht abschließend und generell beantwortet werden (Brüggenjürgen et al., 2012). Vielmehr wird die Antwort von der jeweiligen Diagnostik-Medikations-Kombination und ihren Gesundheitseffekten auf die Patienten sowie den assoziierten Kosten abhängen. Für einen personalisierten Behandlungsansatz spricht das Potenzial, dass „unerwünschte Nebenwirkungen von Interventionen und unwirksame Behandlungen vermieden und durch wirksamere und zielgerichtete Interventionen ersetzt werden“ (Hüsing et al., 2008). Im Vergleich zu herkömmlichen Therapieansätzen wird die Kosten-Effektivität personalisierter Behandlungsansätze primär durch zwei Faktoren bestimmt (Garfield, 2011):

1. Durchschnittliche Kostensenkungen pro Patient durch vermiedene unerwünschte Wirkungen, und/oder kostenintensive Therapien
2. Wahrscheinlichkeit, dass ein Test die korrekte Therapie anzeigt (Test-Performance)

In den folgenden Absätzen werden Themenbereiche skizziert und diskutiert, die einen Einfluss auf die beiden dargestellten Einflussfaktoren haben und deshalb hinsichtlich der erstattungs-relevanten Evidenzgenerierung bezüglich personalisierter Immunsuppressionsregime von Bedeutung sind.

Studiendesign

Randomisierte klinische Studien (RCTs) sind neben systematischen Reviews und Meta-Analysen von RCTs das Studiendesign der Wahl, um Rückschlüsse auf einen möglichen kausalen Zusammenhang zwischen einer Intervention und Gesundheitseffekten herzustellen. Sie sind daher die bevorzugten Studiendesigns, um Erstattungsentscheidungen zu treffen. RCTs von personalisierten Behandlungsstrategien weisen jedoch eine Reihe von Problemen auf, die entweder eine erfolgreiche Durchführung der Studien gefährden oder die Interpretation der Ergebnisse kompliziert gestalten (Schork, 2018). Hinzukommen Aspekte, die sich

aus dem Kontext der frühen gesundheitsökonomischen Evaluation von Biomarkern ergeben.

Im Rahmen der BioDrIm Studien (Weber et al., 2016) ist die Testgenauigkeit der prä-Transplantations-Stratifikation ein Schlüsselparameter bei der Bestimmung der Kosteneffektivität und des Kosten-Nutzen-Verhältnisses der Biomarker-gesteuerten IS-Reduktion. Unter der Annahme, dass ein Patient falsch-negativ getestet wurde, würde die IS-Medikation reduziert werden, obwohl der Patient zur Hochrisikogruppe für die Entwicklung von Abstoßungsepisoden gehört. Dies würde den Patienten einem unangemessenen Risiko aussetzen, mit möglicherweise schwerwiegenden Folgen für die Gesundheit. Ein solches Studiendesign wäre aus ethischer Perspektive nicht durchführbar gewesen. Daher wurden in der CELLIMIN Studie lediglich negativ getestete Patienten, mit einem niedrigen Abstoßungsrisiko eingeschlossen und anschließend in die Gruppen mit Standard IS und mit reduzierter IS randomisiert (Volk et al., 2016).

Gesundheitsökonomische Ergebnisse stratifizierter Behandlungsstrategien werden nicht nur durch die Testgenauigkeit des Stratifizierungsverfahrens, sondern auch durch die Größe der resultierenden Patientenkohorten beeinflusst. Das gesundheitsökonomische Gesamtprofil einer stratifizierten Strategie verschlechtert sich, wenn die Größe der von der Stratifizierung profitierenden Kohorte schrumpft. Die zusätzlichen Kosten für die Stratifizierung fallen bei allen Patienten an, können aber nur von den von der Stratifizierung profitierenden Patienten kompensiert werden. Für eine Vorteilhaftigkeit der stratifizierten Strategie müssen die profitierenden Patienten alle zusätzlichen Kosten (über-)kompensieren, was weniger wahrscheinlich wird, wenn die von der Stratifizierung profitierende Kohorte klein ist. Schätzungen von entsprechenden Prävalenzen der betrachteten Subgruppen sind daher nicht nur für die Definition eines realistischen Rekrutierungsplans klinischer Studien von Bedeutung, sondern können direkten Einfluss auf gesundheitsökonomische Ergebnisse haben.

Angemessene Patientenselektion

Für Therapieerfolg und assoziierte Kosten ist eine angemessene Patientenselektion sowohl für therapeutische als auch für diagnostische Interventionen von essentieller Bedeutung. Wie bereits angedeutet, besteht bei unangemessener Patientenselektion die Gefahr eines falschen Testergebnisses oder einer unwirksamen therapeutischen Intervention, die möglicherweise sogar schädlich sein kann, da die meisten Therapien mit mehr oder weniger wahrscheinlichen und mehr oder weniger schwerwiegenden Nebenwirkungen verbunden sind. Dies gilt sowohl für pharmakologische Therapien als auch für Therapien die unter Verwendung von Medizinprodukten zur Anwendung kommen und für iVD. Am Beispiel der personalisierten Immunsuppression nach soliden Organtransplantationen (SOT)

wurde beispielsweise gezeigt, dass ein falsches Testergebnis zu einer enorm erhöhten Abstoßungswahrscheinlichkeit mit potentielltem Organverlust führen kann.

Für eine erfolgreiche Diagnostika-Entwicklung bedeutet dies, dass bereits in frühen Entwicklungsstadien eine Notwendigkeit zum Aufbau eines möglichst umfassenden Verständnisses sowohl der Indikationen inklusive assoziierter *pre-test Probability* (Prävalenz), als auch der Populationen und Subpopulationen besteht. Diese Faktoren haben Auswirkungen auf die Leistungsfähigkeit eines Tests, wozu insbesondere die Sensitivität und Spezifität, aber auch Größen wie z.B. *positive predictive value* und *negative predictive value* zählen. Die Leistungsfähigkeit einer Diagnostik hat wiederum Konsequenzen für die Abschätzung von Kosten und Nutzen der gesamten kombinierten Test- und Behandlungsstrategie, die erstattungsrechtlich vom G-BA bewertet wird und somit den späteren Zugang von Patienten zu dieser Innovation determiniert. Dieses Wissen sollte bereits während des Entwicklungsprozesses in das Design klinischer Studien einfließen und bei der Festlegung der angestrebten Indikationsstellung sowohl aus regulatorischer wie auch vergütungstechnischer Sicht berücksichtigt werden.

Effiziente Ressourcenallokation durch Berücksichtigung von Sekundäreffekten

Im Kontext von reduzierten IS-Regimen spielt das graduelle "Ausschleichen" von Medikation eine zentrale Rolle. Dabei muss in regelmäßigen Abständen die Blutkonzentration von IS-Medikationen kontrolliert werden (therapeutic drug monitoring, TDM), da der Metabolismus der betroffenen Medikationen individuell sehr unterschiedlich ausfällt. Die Anzahl der Messungen im Rahmen von TDM muss bei Patienten mit ausschleichender Medikation verglichen mit Patienten mit statischer Dosierung der IS-Medikation häufiger durchgeführt werden. Ambulante Arztkontakte und TDM-assoziierte Laborleistungen stellen daher einen wichtigen Kostenfaktor dar, der im Rahmen von Kosten-Effektivitäts-Analysen klinischer Studien in diesem Fall entsprechend detailliert erfasst werden sollte.

Personalisierte IS-Regime, die mit geringerer Toxizität und Nebenwirkungen verbunden sind, reduzieren nicht nur die direkten Kosten der IS Medikation, sondern erhöhen auch die Lebensdauer der Transplantate. Dies erhöht tendenziell die Verfügbarkeit von Spende-Organen und reduziert die Kosten aufgrund von vermiedenen Dialyseprozeduren unter den primären aber auch unter den zusätzlichen Organempfängern (Hernandez-Fuentes and Lechler, 2010, Baron et al., 2015). Außerdem erhöhen sie die Lebensdauer und -qualität der direkt betroffenen Patienten, sowie der Patienten, die von einer gestiegenen Verfügbarkeit von gespendeten Organen profitieren. Im Rahmen einer umfassenden gesundheitsökonomischen Analyse aus der sozialen Perspektive, sollten solche Effekte antizipiert, innerhalb klinischer Studien gemessen und in entsprechenden Evaluationen berücksichtigt werden.

Die dargestellte Publikation (Weber et al., 2016) verdeutlicht anhand der oben aufgeführten Beispiele die Möglichkeit, frühzeitig und gezielt mögliche Sekundäreffekte eines innovativen Diagnose- und Therapieansatzes zu verstehen. Dabei gilt es im Entwicklungsprozess die identifizierten Sekundäreffekte hinsichtlich ihrer Eintrittswahrscheinlichkeit und Konsequenzen für Patientengesundheit und Kosten weiter zu erforschen. Sie sollten beim Design klinischer Studien berücksichtigt werden, um entsprechende Daten erheben zu können und mögliche Vorteile in späteren klinischen und administrativen Entscheidungsprozessen glaubhaft darlegen zu können.

Strategische Entscheidungen im Entwicklungsprozess

Die vorliegende Publikation (Weber et al., 2016) stellt ein Studiendesign vor, welches unter Berücksichtigung von zuvor identifizierten gesundheitsökonomischen Benchmarks entwickelt wurde. Diese Benchmarks enthalten eine Analyse von pre-test-probabilities (Prävalenz), erwarteter Sensitivität und Spezifität der betrachteten Diagnostik, sowie den antizipierten Kosten der verwendeten Patientenstratifikation, und weiteren Folgekosten resultierend aus den Gesundheitseffekten der betrachteten IS-Regime und anderen Sekundäreffekten. Sie konnten innerhalb des BioDrIM Projekts für go-/ no-go-decisions bzgl. der weiteren Entwicklung von Produktkandidaten herangezogen werden und somit gewinnbringend im Entwicklungsprozess integriert werden.

Konsequenterweise sollten Entscheidungen, die das strategische Portfolio-Management eines Entwicklers / Herstellers betreffen, systematisch und mit Hilfe der Ergebnisse von eHTA Anstrengungen getroffen werden, da auf diese Weise die von der Industrie und dem öffentlichen Sektor wahrgenommenen Risiken im Zusammenhang mit Marktzugang und Kostenerstattung reduziert werden können (Castaldo et al., 2020). Insbesondere in frühen Entwicklungsstadien, in denen eine Technologie noch in verschiedene Richtungen ausdifferenziert werden kann, sollten eHTA-Bemühungen im strategischen Entscheidungsprozess von Entwicklern berücksichtigt werden (Grutters et al., 2019).

So können beispielsweise gesundheitsökonomische sowie klinische Benchmarks bereits in präklinischen Entwicklungsstadien anhand von Komparator-Analysen identifiziert werden. Darüber hinaus können sie in Sensitivitätsanalysen zu einzelnen Projekten oder Subgruppen von Patienten identifiziert und tiefgehend analysiert werden. So können Produktkandidaten oder Subgruppen von Patienten, die aus klinischer und ökonomischer Perspektive erfolgversprechend erscheinen, identifiziert und in der folgenden Entwicklungsarbeit priorisiert werden.

Zu Frage 2: Wie können Schlussfolgerungen aus Kostenanalysen von Behandlungsmethoden, die auf dem Einsatz von Medizinprodukten basieren, genutzt werden um weitere Evidenz für Erstattungsentscheidungen zu generieren?

Verifizierung von vorigen Modell-basierten Kostenschätzungen

Registerstudien nach Zulassung eines MP ermöglichen detaillierte Abschätzungen von Kostenreduktionen, und sie können die Ergebnisse vorangegangener Modellierungen verifizieren. SPG-Stimulation mittels implantierbarem Neurostimulator führte zu einer Medikationskostenreduktion von ca. 50%, oder mehr als 7,000 EUR pro Patient jährlich (Pietzsch et al., 2018). Diese Medikationskostenanalyse bestätigte die Ergebnisse einer vorangegangenen modellbasierten Kosten-Effektivitätsanalyse der SPG-Stimulation (Pietzsch et al., 2015).

Im Rahmen der frühzeitigen Planung des Aufbaus gesundheitsökonomischer Evidenzgenerierung bietet sich die Planung einer Strategie an, die eine frühe modellbasierte Kosten-Effektivitätsbewertung mit nachfolgender Bestätigung der Kern-Modellannahmen durch weitere Daten aus Langzeit-Register-Studien beinhaltet. Zudem können solche Langzeit-Register dabei helfen, "Real-world" Daten bereitzustellen, die aus Kostenträger-Sicht oftmals von Bedeutung sind.

Die Analyse der PATHWAY R1-Registry ergab einen stark variierenden Medikationsverbrauch zwischen einzelnen Individuen mit chronischen Clusterkopfschmerz (cCK). Dies hat direkten Einfluss auf die Varianz der Patientenspezifischen Medikationskosten und sollte daher in zukünftigen Studien genauer untersucht werden. Eine Unterteilung künftiger Kostenanalysen in sog. *Responder* und *Non-Responder* Gruppen sollte daher vorgenommen werden, bei einer gleichzeitig möglichst langen follow-up Periode nach Implantation des SPG-Stimulationsgeräts. Diese Subgruppenanalysen könnten wiederum einen Einfluss bzw. Rückkopplungseffekte auf das Thema der adäquaten Patientenselektion haben, welches aus der Perspektive der öffentlichen Gesundheit und der effizienten Ressourcenallokation im Gesundheitswesen relevant ist.

Vor dem Hintergrund von zunehmend personalisierten Behandlungsstrategien, erlangen Subgruppenanalysen einen wachsenden Stellenwert hinsichtlich Marktzulassung und Erstattung. Sowohl aus klinischer als auch aus ökonomischer Perspektive haben Innovationen in verschiedenen Patientenkollektiven oftmals eine unterschiedliche Werthaltigkeit (bsp.: Responder vs non-Responder). Die frühzeitige Erfassung / Abschätzung von Kosten-Effektivitäts-Profilen in verschiedenen Patientenkollektiven hilft im Entwicklungsprozess solche Patientengruppen zu identifizieren, die möglichst stark von der entsprechenden Innovation profitieren und daher gezielt adressiert werden sollten.

Zu Frage 3: Unter welchen Voraussetzungen können Hersteller von Medizinprodukten erstattungs-relevante Informationen aus Studien zur Technologiediffusion gewinnen?

Schließung von Versorgungslücken erlauben frühzeitige Vergütungen und führen zu raschem Zugang zu innovativen Behandlungsmethoden

Für die Transkatheter Mitralklappenrekonstruktion (TMR) mittels MitraClip, die für inoperable Patienten mit Mitralklappeninsuffizienz (MI) indiziert ist, konnte nach erfolgter Marktzulassung im Jahr 2008 eine frühzeitige Vergütung der Prozedur erwirkt werden. Aufgrund des Verbotsvorbehalts, den der G-BA im stationären Sektor ausübt, erfolgte dies zunächst über ein NUB-Zusatzentgelt und anschließend durch Integration der Prozedur in DRG-Katalog ab dem Jahr 2013. Die vorliegenden Publikationen (Conradi et al., 2015, Schaefer et al., 2018) veranschaulichen, dass neben anderen Effekten die frühzeitige Vergütung zu einer raschen Adoption der Innovation im Zeitraum zwischen 2008 und 2012 führte. Ferner konnte gezeigt werden, dass sich die rasche Adoption im klinischen Alltag in den folgenden Jahren bis 2015 auf nationaler Ebene stetig fortgesetzt hat. Das Angebot von innovativen Therapien für spezifische Subgruppen von Patienten mit MI (MitraClip) und chronischem Clusterkopfschmerz (SPG-Stimulation) führte insgesamt zu einer Ausweitung von verfügbaren Therapieoptionen und förderte damit den Zugang zu therapeutischen Interventionen für Patienten, die vormals lediglich symptomatisch und medikamentös oder überhaupt nicht behandelt werden konnten.

Für MP-Entwickler ergeben sich aus den Studien zur TMR, daher die Notwendigkeit eines frühzeitigen detaillierten Verständnisses der derzeitigen Versorgung sowie des klinischen Bedarfs der anvisierten Patientenkollektive. Idealerweise leitet sich hieraus eine Strategie ab, die derzeitige Versorgungslücken schließt, anstatt therapeutische Alternativen zu etablierten Verfahren bei nur grenzwertigem Zusatznutzen zu adressieren. Zusätzlich dazu bedarf es auf Seiten der MP-Entwickler ebenfalls eines frühzeitigen Verständnisses der Vergütungsstrukturen und möglichen (temporären) Zusatzvergütungen, die die Aufnahme des Produktes im Markt unterstützen können. Entscheidend ist hierfür eine gezielte und frühzeitige Planung der notwendigen Evidenz sowie administrativer Verfahrensschritte, damit Kostenträger die Vorteilhaftigkeit der betrachteten Verfahren anerkennen.

Postzulassungsstudien einer Innovation können zur Analyse von assoziierten Therapieoptionen verwendet werden, um Innovations-bezogene Vorbehalte von Leistungserbringern zu reduzieren

Postzulassungsstudien basierend auf Analysen von Routinedaten des Gesundheitswesens veranschaulichen die Adoptionsdynamik von Innovationen (hier MitraClip) innerhalb einzelner Zentren, sowie auf nationaler Ebene. Sie können darüber hinaus zur Analyse der Inanspruchnahme von assoziierten Therapien herangezogen werden.

Im vorliegenden Fall (Conradi et al., 2015, Schaefer et al., 2018) wurde gezeigt, dass parallel nach Einführung der innovativen endovaskulären TMR mittels MitraClip für inoperable Patienten ebenfalls eine Zunahme der chirurgischen Mitralklappenrekonstruktionen erfolgte. Dieser Effekt wurde zwar auch auf nationaler Ebene beobachtet, doch der Anstieg der Inanspruchnahme der TMR war auf Zentrumsebene überproportional im Vergleich zur nationalen Ebene. Dies lässt sich z.B. durch einen überproportionalen Anstieg der ins betrachtete Zentrum überwiesenen Patienten erklären. Wodurch letztlich der überproportionale Anstieg der chirurgisch versorgten Fälle verursacht wurde, konnte in der vorliegenden Publikation nicht untersucht werden. Eine mögliche Interpretation wäre, dass die überproportionale Zunahme der chirurgisch versorgten Fälle durch das Angebot der innovativen Behandlungsoption (TMR mittels MitraClip) ausgelöst wurde, welches die Wahrnehmung des betroffenen Zentrums von überweisenden Ärzten als spezialisiertes Zentrum förderte. Auch die Tatsache, dass TMR nur in Zentren angewendet werden darf, die ein interdisziplinäres „Herz-Team“ (bestehend aus Kardiologen und Herzchirurgen) für die Patientenversorgung vorhalten, unterstützt diese Vermutung. Eine spätere Studie aus den USA (Niikura et al., 2020) bestätigte sowohl die zentrumspezifische Zunahme der TMR Fälle bei gleichzeitig stabilen und zunehmenden chirurgischen Fallzahlen, als auch die Zunahme an überwiesenen MI Patienten. Darüber hinaus wird die Vermutung geäußert, dass die steigenden Fallzahlen beider Therapieoptionen ein Erfolg der interdisziplinären Zusammenarbeit in den erwähnten Herz-Teams sei, die sowohl Katheter-basierte als auch chirurgische Interventionen berücksichtigen und gemeinsam eine Therapieentscheidung fällen.

Hintergrund der erwähnten Analysen war die Annahme, dass die Einführung der Innovation (MitraClip) eine Reduktion der chirurgischen Fallvolumina verursachen könnte, da möglicherweise Patienten, die zuvor chirurgisch versorgt wurden nun minimal-invasiv mittels MitraClip versorgt würden, was jedoch nicht der Zulassungsindikation der Innovation entsprochen hätte. Diese Befürchtung konnte durch Postzulassungsstudien widerlegt werden (Conradi et al., 2015, Schaefer et al., 2018, Niikura et al., 2020). Es werden primär Patienten innovativ behandelt, denen vor der Innovationseinführung keine oder nur eine medikamentöse Behandlung zugekommen wäre. Darüber hinaus konnte sowohl im betrachteten Zentrum als auch auf nationaler Ebene eine Zunahme aller Mitralklappenrekonstruktionen belegt werden.

In diesem Fall bezieht sich die Relevanz für early HTA vornehmlich auf das kontextuelle Verständnis und das Bewusstsein der Entwickler, welche Änderungen in der Versorgungsstruktur eine neue Therapieoption bewirken könnte. Diese Einblicke sollten auch dazu anregen, frühzeitig über Stakeholder-Gruppen nachzudenken, die vermeintlich oder real von der Verfügbarkeit der möglichen Therapie profitieren bzw. negativ betroffen sein könnten. Zudem kommt das Verständnis, dass die Werthaltigkeit von Innovationen für die jeweilig die Therapie aufnehmende Institution

(lead-user) über die rein klinische und eng-definierte ökonomische Komponente hinausgeht.

Studien zur Technologiediffusion einer Innovation können als Grundlage für Projektionen der Adoptionsdynamik in anderen Ländern eingesetzt werden

Analysen der Adoptionsdynamik von innovativen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (z.B. endobronchial-Ventile und -Coils) in einem Gesundheitssystem können genutzt werden, um die mögliche Zahl zu behandelnder Patienten in anderen Gesundheitssystemen abzuschätzen. Dies kann beispielsweise durch eine Umrechnung von Prozeduren-Inzidenzen in verschiedenen Altersklassen unter Verwendung von detaillierten Interventions- und Bevölkerungsdaten erfolgen (Pietzsch et al., 2019).

Die dadurch gewonnenen Erkenntnisse sollten, entsprechend der eingangs dargestellten eHTA-Systematik, Hersteller-intern zur Abschätzung von Marktpotentialen in den analysierten Ländern verwendet werden und üben somit potentiellen Einfluss auf strategische unternehmerische Entscheidungsprozesse im Zuge des Marktzugangs in diesen Ländern aus.

Andererseits können die Ergebnisse nationalen Erstattungsbehörden zur Verfügung gestellt werden, um ihnen eine Abschätzung des zu erwartenden Therapie-Volumens und der ökonomischen Implikationen, z.B. im Falle einer positiven Erstattungsentscheidung zu ermöglichen. Letztlich können die Ergebnisse der vorgestellten Analyse der BLVR-Eingriffsvolumina und Patientenzahlen als Ausgangspunkt für Budget-Impact-Analysen dienen (Pietzsch et al., 2019).

Einschränkend sollte festgehalten werden, dass die Analyse der BLVR Volumina durch die Verfügbarkeit von Behandlungs-spezifischen OPS-Codes determiniert wurde. So konnten mit der gewählten Methodik keine Abschätzungen zu Patientenzahlen erfolgen, die einer chirurgischen Lungenvolumenreduktion unterzogen wurden, da diese Behandlungsmethode durch unspezifische OPS-Codes im deutschen DRG-System abgebildet wird. Dieser Sachverhalt unterstützt die Wichtigkeit einer frühzeitigen Einbindung verschiedener Stakeholder im Entwicklungsprozess, in diesem Fall die Einbindung der medizinischen Fachgesellschaften und leistungserbringenden Krankenhäusern, die die Aufnahme der behandlungsspezifischen OPS-Codes beantragten. Erst durch die Aufnahme dieser behandlungsspezifischen OPS-Codes wurde die vorliegende Analyse möglich.

Zu Frage 4: Wie können Lernkurveneffekte antizipiert, beobachtet und vor dem Hintergrund eines Erstattungssystems durch Anwender gewinnbringend genutzt werden?

Lernkurveneffekte führen zu Kostenvorteilen

Im Analysezeitraum von 2008 - 2015 konnte die Dauer der MitraClip-Prozedur gesenkt werden. Dies ist auf Lernkurveneffekte zurückzuführen (Stone, 2019, Chhatriwalla et al., 2019) und führt zumindest zu temporären Kostenvorteilen der frühen Anwender der Innovation.

Die Anwendung von Medizinprodukten erfordert oftmals Training für die Anwender und resultiert vielfach in Lernkurven-Effekten, die zu verbesserten klinischen Outcomes führen. Darüber hinaus haben frühe Anwender Kostenvorteile bei der Leistungserbringung, die im deutschen DRG-System (zumindest temporär) im Durchschnitt zu Gewinnen der fraglichen Leistungserbringung führen. Möglich werden diese Gewinne, da die frühen Anwendungszentren Kostenvorteile innerhalb betroffener DRGs frühzeitiger realisieren können, als das DRG-System mittels des Kalkulationsverfahrens entsprechende DRGs abwerten wird.

Eine Empfehlung für MP und iVD entwickelnde Unternehmen und akademische Einrichtungen wäre daher, eine Analyse von zu erwartenden Lernkurveneffekten frühzeitig durchzuführen und regelmäßig zu aktualisieren. Es sollte versucht werden, die Lernkurveneffekte bereits in frühen Entwicklungsstadien zu antizipieren und deren Auswirkungen auf Kosten-Effektivitäts-Profile im Rahmen von Sensitivitätsanalysen zu untersuchen.

4. Diskussion

Im letzten Abschnitt der vorliegenden Dissertation werden Schlussfolgerungen aus den Ergebnissen abgeleitet und hinsichtlich ihrer Relevanz für konkrete Erstattungsprozesse (siehe Abschnitt 1.6) diskutiert. Dabei werden für MP-Hersteller in Frage kommende Erstattungsprozesse jeweils zunächst generell bewertet und Empfehlungen für eine erfolgreiche Antragstellung abgeleitet. Anschließend werden Studien-spezifische Aspekte der einzelnen Publikationen aufgegriffen und Schlussfolgerungen in Bezug auf die konkreten Erstattungsprozesse dargestellt.

Vor dem Hintergrund des §137e SGB V (Erprobungsregelung)

Antrag auf Erprobung und automatische Potenzialbewertung

Antragsberechtigt für diesen Prozess sind gem. §137e SGB V ausschließlich „Hersteller eines Medizinprodukts, auf dessen Einsatz die technische Anwendung einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode maßgeblich beruht, und Unternehmen, die in sonstiger Weise als Anbieter einer neuen Methode ein wirtschaftliches Interesse an einer Erbringung zulasten der gesetzlichen Krankenkassen haben“.

Die aktuell gültige Fassung des Antrags auf Erprobung gem. §137e SGB V ist auf der Webseite des G-BA erhältlich². Das Ausfüllen des Antrags beansprucht einen hohen Zeitaufwand und erfordert vielfältige Informationen zu der beantragten Behandlungsmethode unter Verwendung eines MP, sowie zu dem MP selbst. Ziel des Antrags ist offiziell die Definition und Durchführung einer Erprobungsstudie, die eine existierende Evidenzlücke schließt. Dabei beurteilt der G-BA stets eine Behandlungsmethode unter Verwendung eines MP und nicht das MP an sich.

Vielfach wird ein Antrag auf Erprobung gestellt, obwohl die beantragenden Unternehmen der Auffassung sind, dass die vorliegende Evidenz ausreichend für eine Methodenbewertung durch den G-BA ist. Diese Beobachtung lässt sich damit begründen, dass der Antrag auf Erprobung gem. §137e SGB V die einzige Möglichkeit für Hersteller darstellt, eine Bewertung der mit ihrem MP verbundenen Behandlungsmethode durch den G-BA (indirekt) zu initiieren. Zusätzlich besteht die Möglichkeit, dass der G-BA im Rahmen der Sichtung der Antragsunterlagen zu dem Schluss kommt, dass eine Bewertung der beantragten Methode anhand der vorliegenden Evidenz abschließend durchführbar ist (so geschehen im Rahmen der Bewertung der *Nicht-invasiven Pränataldiagnostik bei Risikoschwangerschaften*). Auf diesem Wege können nach §137e SGB V durch Hersteller beantragte neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, indirekt einer Methodenbewertung durch den G-BA zugeführt werden.

² <https://www.g-ba.de/themen/methodenbewertung/bewertung-erprobung/erprobungsregelung/antragsgesteuert/>, letzter Aufruf: 09.06.2020

Studiendesigns im Rahmen der Potenzialbewertung

Eine Mindestvoraussetzung für eine erfolgreiche Antragstellung gem. §137e SGB V stellt das Vorliegen eines Potenzials dar. Fraglich ist an dieser Stelle für MP-Hersteller, welche Studien-Designs das Vorliegen eines Potenzials belegen können, denn solche Studien müssten dann vor Antragstellung von den Herstellern durchgeführt worden sein. Die offizielle Definition des Potenzial-Begriffs (siehe 2. Kapitel §14 VerfO des G-BA) bietet keine direkte Antwort auf diese Frage. Demnach müssen lediglich Erkenntnisse vorliegen, dass die beantragte Methode „mit der Erwartung verbunden ist, dass andere aufwändigere, für den Patienten invasivere oder bei bestimmten Patienten nicht erfolgreich einsetzbare Methoden ersetzt werden können, die Methode weniger Nebenwirkungen hat, sie eine Optimierung der Behandlung bedeutet oder die Methode in sonstiger Weise eine effektivere Behandlung ermöglichen kann.“ (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2019). Auch das IQWiG, welches regelmäßig entsprechende Potenzialbewertungen im Auftrag des G-BA durchführt, definiert den Potenzial-Begriff in seinen allgemeinen Methoden nur abstrakt generell, ohne Bezug auf konkrete Studiendesigns: „Potenzialbewertungen gemäß § 137e SGBV zielen im Gegensatz zu Nutzenbewertungen darauf ab zu prüfen, ob neue Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden möglicherweise einen Nutzen aufweisen. Potenzial bedeutet hierbei, dass erstens die bisher vorliegenden Erkenntnisse einen möglichen Nutzen erkennen lassen und zweitens auf der Basis dieser Erkenntnisse eine Studie geplant werden kann, die eine Bewertung des Nutzens der Methode auf einem ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlaubt“ (Insitut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2017).

Das thematisierte Studiendesign der CELLIMIN Studie im Rahmen des BioDrIM Projekts (Volk et al., 2016, Weber et al., 2016) ist somit grundsätzlich für eine Potenzialfeststellung geeignet, da es Erkenntnisse über einen potentiellen Patientennutzen ermöglicht.

Wie bereits in der Diskussion erwähnt, werden gesundheitsökonomische Ergebnisse stratifizierter Behandlungsstrategien nicht nur durch die Testgenauigkeit des Stratifizierungsverfahrens und die Ergebnisse der folgenden Behandlungsstrategie, sondern auch durch die Größe der resultierenden Patientenkohorten beeinflusst. Da die Potenzialbewertung auf Gesundheitsergebnissen nicht auf gesundheitsökonomischen Ergebnissen beruht, spielt dieser Aspekt hier lediglich eine nachgelagerte Rolle.

Das verwendete Studiendesign der vorliegenden Medikationskostenanalyse (Pietzsch et al., 2018) wäre für eine Potenzialbewertung nicht geeignet, da Gesundheitsergebnisse hier nicht im Vordergrund stehen, die aber für eine Potenzialbewertung ausschlaggebend sind. Dennoch bietet das gewählte Studiendesign die Möglichkeit von Erkenntnissen, die anderweitig gewinnbringend in eine Potenzialbewertung einfließen können (siehe unten).

Studien zur Technologiediffusion (Conradi et al., 2015, Schaefer et al., 2018, Pietzsch et al., 2019) können im Rahmen der Potenzialbewertung positiv unterstützend wirken, da eine schnelle und weitreichende Technologiediffusion Hinweise für einen Patienten- sowie für einen Anwendernutzen liefern können. Weiterhin lassen sich aus solchen Studiendesigns Angaben zur Größe der betroffenen Patientenpopulation ableiten, die in Erstattungsprozessen regelmäßig gefordert werden. Ein hinreichendes Potenzial lässt sich aus diesen Studiendesigns jedoch nicht ableiten.

Angemessene Patientenselektion

Eine detaillierte Beschreibung des jeweils adressierten Patientenkollektivs ist für eine erfolgreiche Antragstellung gem. §137e SGB V notwendig. Von großer Bedeutung ist hierbei, dass die mitgelieferte Evidenz, die anschließend für eine Potenzialbewertung herangezogen wird, sich auf das im Antrag beschriebene Patientenkollektiv bezieht.

Doch nicht nur aus administrativen Gründen im Rahmen der Antragstellung spielt die angemessene Patientenselektion eine herausragende Rolle. Durch eine sinnvolle Einschränkung der Zielindikation z.B. anhand von klinischen und/oder demographischen Parametern, lassen sich – analog zum Prinzip der personalisierten / stratifizierten Medizin – insbesondere solche Patienten adressieren, die von einer Intervention in besonderer Weise profitieren und andere Patienten ausschließen, die nicht von der Intervention profitieren würden. So lassen sich in einem sinnvoll eingeschränkten Patientenkollektiv einerseits Effekte der Intervention auf die Gesundheit, als auch auf die Kosten optimieren. So können z.B. Raten von Nebenwirkungen und Komplikationen gesenkt, Gesundheitsausgaben der Kostenträger besser allokiert und die Kosten-Effektivität der betrachteten Intervention optimiert werden.

Welche Parameter für eine angemessene Patientenselektion herangezogen werden sollten, hängt dabei von der betrachteten Indikation aber auch von zur Verfügung stehenden Möglichkeiten der Parametererhebung ab. In einigen Situationen können hierbei auch Überlegungen zum Aufwand der Parametererhebung eine ausschlaggebende Rolle spielen, sofern diese kostenintensiv ist.

Effiziente Ressourcenallokation durch Berücksichtigung von Sekundäreffekten

Bei Interventionen, die äquivalente Behandlungsergebnisse im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aufweisen, kann die Berücksichtigung und Analyse von gesundheitsökonomischen Sekundäreffekten für einen positiven Potenzialbeleg berücksichtigt werden. Der G-BA erkennt das Vorliegen eines Potenzials, wenn „die Methode (...) eine Optimierung der Behandlung bedeutet“ (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2019). Insbesondere Kostenträger im G-BA und

Leistungserbringer haben an solchen Interventionen ein Interesse, da sich durch deren Integration in die Erstattungssysteme Einsparungen realisieren lassen (Schubert, 2019).

Darüber hinaus sollte die Berücksichtigung von gesundheitsökonomischen Sekundäreffekten sowie direkten Kosteneffekten als unterstützende Argumente in Anträgen gem. §137e SGB V erfolgen. Dies kann z.B. durch Studien-basierte Verifizierung von vorigen Modell-basierten Kostenschätzungen erfolgen (Pietzsch et al., 2018).

Umfassende und qualitativ hochwertige Analysen stärken außerdem das Vertrauen der in Erstattungsprozessen involvierten Behörden (insb. G-BA) in die antragstellenden Hersteller, da auf diese Weise Methoden- und Analysekompetenz der Antragsteller belegt werden kann. Ein beidseitig hohes Vertrauen der Vertragspartner kann das Verständnis der Behörden bzgl. der beantragten Methoden verbessern und Risiken einer negativen Erstattungsentscheidung reduzieren.

Strategische Entscheidungen im Entwicklungsprozess

Kenntnisse über existierende Erstattungsprozesse sind bereits in der klinischen Studienphase von Produktentwicklungen von großer Bedeutung. Anerkannte klinische Studiendesigns, die Wahl der korrekten Endpunkte und eine sinnvolle Auswahl geeigneter Patientenkollektive, die für eine Erstattungsentscheidung herangezogen werden, sollten bereits im Vorfeld von klinischen Studien antizipiert und innerhalb der Studien berücksichtigt werden. Auf diese Weise lässt sich eine effiziente Strategie zur Evidenzgenerierung entwickeln und verfolgen.

Im Vorliegenden Beispiel der personalisierten Immunsuppression, wurden die Studien des BioDrIM Konsortiums hinsichtlich der zu erwartenden Erstattungsprozesse optimiert. Dies betrifft insbesondere die Auswahl patienten-relevanter Endpunkte wie z.B. generische und Indikations-spezifische Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, sowie die Definition eines umfassenden Cost-Assessments der analysierten Patientenstratifikationsmethode und der Patienten-spezifischen Kostenerfassung während der Nachbeobachtung.

Aussagekraft einer (einzelnen) Erprobungsstudie

Klinische Studien beinhalten stets ein gewisses Maß an Unsicherheit bzgl. der dargestellten Ergebnisse. Systematische Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) stellen daher das höchste Evidenzniveau bzgl. der Aussagekraft der Ergebnisse bereit. Nur sie stehen qualitativ über einzelnen RCTs, die mit einer Erprobungsregelung erwirkt werden können. Fraglich ist jedoch, ob die Ergebnisse eines einzelnen RCT hinsichtlich der Ergebnissicherheit ausreichend für eine Erstattungsentscheidung durch den G-BA,

mit potentiell weitreichenden Konsequenzen für Hersteller und Patienten, sein sollten und unter welchen Voraussetzungen ein qualitativ hochwertiges RCT geplant werden kann. Zwei essentielle Voraussetzungen werden im Folgenden näher erläutert.

Einerseits müssen aus vorangegangenen Studien hinreichende Erkenntnisse bzgl. der Effektgrößen und „power“-Abschätzungen (notwendige Patientenzahlen für Erprobungsstudie) vorliegen. Andererseits müssen notwendige Qualifikationen der Anwender hinreichend bekannt sein. Mit anderen Worten: Die Lernkurve der Anwender zur Anwendung der Methode sollte möglichst fortgeschritten sein.

Erkenntnisse bzgl. zu erwartender Effektgrößen und „power“-Abschätzungen sind oftmals möglich mit Hilfe der Ergebnisse der klinischen Bewertungen im Rahmen des Konformitätsbewertungsverfahrens, welche MP für die Erlangung eines CE-Kennzeichens durchlaufen müssen. Problematischer verhält es sich mit den Anforderungen an die Lernkurve der Anwender eines MP.

Wie anhand der Publikationen zur TMR mittels MitraClip dargestellt, entwickelte sich die Lernkurve der TMR-Anwender besonders rapide nach Zulassung und nach Erwirkung eines krankenhausesindividuellen Zusatzentgelts (ZE). Dieser Effekt lässt sich auf stetig gestiegene Interventionsvolumina zurückführen, die jedoch durch das erwirkte ZE unterstützt wurden. Retrospektiv lässt sich der Effekt der zusätzlichen Vergütung auf die Volumina nur schwer quantifizieren. Vermutlich wären die Volumina ohne ZE nicht im selben Umfang gestiegen, die Lernkurve bzgl. der TMR wäre flacher verlaufen und noch nicht so fortgeschritten, wie es eine Erprobungsstudie erfordert hätte. Die Definition einer Erprobungsstudie wäre also in diesem Fall gefährdet gewesen, obwohl die TMR heute als erfolgreiche Innovation betrachtet wird, die einen bis dahin nicht-adressierten klinischen Bedarf befriedigt.

Kosten der Erprobungsstudie

Mit Inkrafttreten des Terminvergabe und Versorgungsgesetzes (TSVG) im Mai 2019 traten auch einige Änderungen des §137e SGB V in Kraft. Die Kosten der Erprobungsstudien gem. §137e SGB V werden nun durch den G-BA / Versichertenkollektiv der GKV getragen, was zu deutlich veränderten Anreizen auf Seiten der MP Hersteller geführt hat.

Über den Umweg der Erprobungsregelung können Hersteller nun eine confirmatorische Phase III Studie mit dem Ziel der Erstattungsfähigkeit durch den G-BA definieren und zu Lasten des Versichertenkollektivs finanzieren und durchführen lassen. Sofern diese Regelung dauerhaft Bestand haben wird, stellt sie daher einen großen finanziellen Anreiz für kleine und mittelständische MP Hersteller dar, sowie für akademische Translationszentren, die ein MP im ambulanten Sektor kommerzialisieren möchten. Andererseits müssen Antragsteller in Kauf nehmen, dass eine unabhängige wissenschaftliche Institution mit der Durchführung der Erprobungsstudie vom G-BA beauftragt wird. Antragsteller verlieren auf diesem

Wege sowohl die konsekutive Kontrolle über das Studiendesign, Durchführung und Auswertung, als auch die letztliche Veröffentlichung der Studienergebnisse.

Eine weitere Änderung des §137e SGB V durch das TSVG ermöglicht es MP Herstellern eigenständig und auf eigene Kosten eine unabhängige wissenschaftliche Institution mit der Durchführung der Erprobungsstudie zu beauftragen. Auf diesem Wege ließe sich das mit der Beauftragung durch den G-BA verpflichtend durchzuführende europäische Vergabeverfahren bzgl. der Studiendurchführung umgehen.

Vor dem Hintergrund des §137h SGB V (NUB Verfahren)

Mit der Einführung des §137h SGB V werden neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im stationären Sektor einer frühen und systematischen Bewertung unterzogen. Dies hat jedoch zur Konsequenz, dass aufgrund der frühen Nutzenbewertung durch G-BA und IQWiG ein NUB Antrag nun auch zum Leistungsausschluss führen kann. Daher scheint aus Sicht der MP Hersteller die Regelung sinnvoll, dass NUB Anträge von KH nur im Einvernehmen und nach Freigabe des entsprechenden Herstellers gestellt werden dürfen (vgl. §137h Abs. 1. S.1).

Die gesetzlich geforderte Abstimmung zwischen Herstellern und KH, könnte dazu führen, dass im Rahmen des NUB Verfahrens KH von Entscheidungen der Hersteller abhängig sind. Andererseits bestehen durch das Verfahren Abhängigkeiten der Hersteller von den KH und damit verbundene Risiken. So könnten KH durch ausgelassene Kontaktaufnahmen mit dem Hersteller (ob versäumt oder absichtlich) dem G-BA Informationen übermitteln, die nicht im Interesse des Herstellers sind. Sofern eine NUB Anfrage durch ein KH zu einem Zeitpunkt gestellt wird, zu dem keine ausreichende Evidenz vorliegt, kann dies dem Unternehmen schaden, indem z.B. im Extremfall der Ausschluss einer Methode von der Erstattung durch die GKV erfolgt. Dieses Problem kann nur umgangen werden, indem eine vertrauensvolle und enge Zusammenarbeit von Herstellern und beantragenden KH im Rahmen des NUB-Verfahrens gelebt wird.

Grundsätzlich gelten vor dem Hintergrund des §137h SGB V (NUB Verfahren) dieselben Schlussfolgerungen, die auch vor dem Hintergrund des §137e SGB V gelten, da im NUB-Verfahren eine frühe Nutzenbewertung erfolgt, die eine Potenzialprüfung ebenfalls einschließt.

Darüber hinaus sollte die Option einer rechtlich verbindlichen Beratung möglichst wahrgenommen werden. Diese Beratung ist für Hersteller zwar kostenpflichtig, sie kann jedoch dazu verwendet werden verbindlich festzustellen, ob alle Voraussetzungen für ein Bewertungsverfahren nach §137h SGB V vorliegen (neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept, Anwendung beruht auf dem Einsatz eines MP mit hoher Risikoklasse). Die Beratung kann ebenfalls zu anderen Aspekten des

Bewertungsverfahrens erfolgen, wie z.B. inhaltlichen Fragen zu spezifischen Studien, Indikationen und Patientengruppen. Dies erfolgt dann unter Hinzuziehung des Unterausschusses „Methodenbewertung“³.

Resultierende Empfehlungen für Hersteller von Medizinprodukten

Der G-BA hat ein Beratungsangebot für Antragsteller nach §137e SGB V (Erprobungsregelung), sowie für Antragsteller nach §137h SGB V (NUB-Verfahren) implementiert, welches zur Beantwortung essentieller Fragen vor der Antragstellung genutzt werden sollte. Innerhalb des Beratungsgespräches wird die Stellungnahme des G-BA zu den zuvor eingereichten Fragen verlesen, lediglich Rückfragen bzgl. des Verständnisses werden zugelassen. Die Beratung für Antragsteller nach §137e SGB V und hierin besprochene Inhalte haben zwar keinen rechtsverbindlichen Charakter, dennoch sollten Hersteller vorab bereits versuchen folgende Fragen zu erläutern und innerhalb der Beratung zu verifizieren. Antragsteller nach §137h SGB V erhalten eine rechtlich verbindliche Beratung, die dazu verwendet werden kann, die Voraussetzungen für ein Verfahren nach §137h SGB V zu prüfen. Darüber hinaus können in der Beratung weitere Aspekte thematisiert werden. Eine Übersicht der aus Hersteller-Perspektive wichtigsten Fragen, deren Beantwortung in der Beratung verifiziert werden sollten, wurde aus den obigen Abschnitten abgeleitet:

- Handelt es sich bei der zu beantragenden Methode wirklich um eine neue Untersuchungs- oder Behandlungsmethode?
- Werden durch die zu beantragende Methode existierende Versorgungslücken adressiert?
- Welches Studiendesign mit welchem Follow-Up Zeitraum kann die geforderten Nutzenbelege anhand welcher Endpunkte bereitstellen?
- Sind die Zielindikation und Zielpopulation hinreichend spezifisch definiert?
- Für welche (Sub-)Indikationen sollte eine Antrag gem. §137e SGB V gestellt werden?
- Was ist aus Sicht des G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie?
- Welche spezifischen Behandlungseffekte können das Vorliegen eines Potenzials begründen? Nur Methoden, denen das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bescheinigt wird, können im Rahmen einer Erprobungsregelung evaluiert werden.

³ <https://www.g-ba.de/themen/methodenbewertung/bewertung-erprobung/137h/beratungsangebot/>, zuletzt aufgerufen am 08.07.2020.

- Reichen Studien zur diagnostischen Test-Güte aus um ein Potenzial zu begründen?
- Wurde eine vollständige und methodisch korrekte Studienrecherche im Vorfeld der Antragstellung durchgeführt? Sofern die Recherche unvollständig ist, muss sie zeitaufwendig ergänzt werden, was zu Verzögerungen im Prozessablauf führt.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass Hersteller zahlreiche und vielseitige Aspekte durch Antizipation entsprechender Erstattungsprozesse bereits im Entwicklungsprozess und insbesondere in der klinischen Studienphase berücksichtigen und anschließend beantworten können. Um weiterhin bestehende Unsicherheit bzgl. einzelner Fragestellungen zu reduzieren, sollten entsprechende Beratungsangebote des G-BA genutzt werden, bevor einschlägige Erstattungsprozesse gestartet werden.

5. Literatur

- ABBOUDI, H. & MACPHEE, I. A. 2012. Individualized immunosuppression in transplant patients: potential role of pharmacogenetics. *Pharmacogenomics and personalized medicine*, 5, 63.
- ALFIERI, O., MAISANO, F., DE BONIS, M., STEFANO, P. L., TORRACCA, L., OPPIZZI, M. & LA CANNA, G. 2001. The double-orifice technique in mitral valve repair: a simple solution for complex problems. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 122, 674-681.
- ANGELIS, A., LANGE, A. & KANAVOS, P. 2018. Using health technology assessment to assess the value of new medicines: results of a systematic review and expert consultation across eight European countries. *The European Journal of Health Economics*, 19, 123-152.
- BACKHOUSE, M. E., WONDER, M., HORNBY, E., KILBURG, A., DRUMMOND, M. & MAYER, F. K. 2011. Early dialogue between the developers of new technologies and pricing and reimbursement agencies: a pilot study. *Value in Health*, 14, 608-615.
- BALDUS, S., KUCK, K., RUDOLPH, V., NEF, H., EGGBRECHT, H., BOEKSTEGERS, P., WÖHRLE, J., INCE, H., MÖLLMANN, H. & STELLBRINK, C. 2018. Interventionelle Therapie von AV-Klappenerkrankungen–Fokus Mitralklappeninsuffizienz. *Der Kardiologe*, 12, 128-144.
- BARLOESE, M. C., JÜRGENS, T. P., MAY, A., LAINEZ, J. M., SCHOENEN, J., GAUL, C., GOODMAN, A. M., CAPARSO, A. & JENSEN, R. H. 2016. Cluster headache attack remission with sphenopalatine ganglion stimulation: experiences in chronic cluster headache patients through 24 months. *The journal of headache and pain*, 17, 67.
- BARON, D., GIRAL, M. & BROUARD, S. 2015. Reconsidering the detection of tolerance to individualize immunosuppression minimization and to improve long-term kidney graft outcomes. *Transplant International*, 28, 938-959.
- BARTELMES, M., NEUMANN, U., LÜHMANN, D., SCHÖNERMARK, M. P. & HAGEN, A. 2009. Methods for assessment of innovative medical technologies during early stages of development. *GMS health technology assessment*, 5.
- BERTELSMANN, H., ROTERS, D. & BRONNER, D. 2007. Vom Nutzen der Nutzenbewertung: Die Prinzipien der evidenzbasierten Medizin und des Health Technology assessments als Entscheidungsgrundlage des Gemeinsamen Bundesausschusses. *Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen-German Journal for Quality in Health Care*, 101, 455-462.
- BLUM, K., OFFERMANN, M. & KRANKENHAUSINSTITUT EV, D. 2009. Anspruch und Realität von Budgetverhandlungen zur Umsetzung medizintechnischer Innovationen. *Gutachten des Deutschen Krankenhausinstituts (DKI) im Auftrag des Bundesverbandes Medizintechnologie (BVMed). Deutsches Krankenhausinstitut (Hrsg), Düsseldorf.*
- BÖGER, A. 2015. Unterversorgung am Beispiel der Cluster-Kopfschmerzen - Konservative und operative Therapieverfahren. *Hessisches Ärzteblatt*, 10/2015, 576 - 578.
- BRÜGGENJÜRGEN, B., KORNBLUTH, L., FERRARA, J. & WILLICH, S. 2012. Herausforderungen an die klinische Evaluation und Gesundheitsökonomie auf

- dem Weg zur personalisierten Medizin. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*, 55, 710-714.
- BUNDESMINISTERIUM FÜR BILDUNG UND FORSCHUNG, B. 2019. *Bruttoinlandsausgaben für Forschung und Entwicklung (BAFE) nach finanzierenden Sektoren (Durchführungsbetrachtung) und Anteil der BAFE am Bruttoinlandsprodukt (2005/2013-2017)* [Online]. Available: <https://www.datenportal.bmbf.de/portal/de/B1.html> [Accessed].
- BUNDESVERBAND MEDIZINTECHNOLOGIE E.V., B. 2020. Branchenbericht Medizintechnologien 2020.
- CASTALDO, R., FEDERICI, C. & PECCHIA, L. 2020. Early stage healthcare technology assessment. *Clinical Engineering Handbook*. Elsevier.
- CHHATRIWALLA, A. K., VEMULAPALLI, S., HOLMES, D. R., DAI, D., LI, Z., AILAWADI, G., GLOWER, D., KAR, S., MACK, M. J. & RYMER, J. 2019. Institutional experience with transcatheter mitral valve repair and clinical outcomes: insights from the TVT Registry. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 12, 1342-1352.
- CONRADI, L., LUBOS, E., TREEDE, H., PIETZSCH, J. B., WEBER, S., PIETZSCH, M., OVERLACK, K., DIEMERT, P., BLANKENBERG, S. & REICHENSPURNER, H. 2015. Evolution of mitral valve procedural volumes in the advent of endovascular treatment options: Experience at an early-adopting center in Germany. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 86, 1114-1119.
- CONRADI, L., TREEDE, H., BALDUS, S., SEIFFERT, M., BLANKENBERG, S. & REICHENSPURNER, H. 2011. Treating mitral regurgitation: a surgical and interventional update. *Herz*, 36, 677-685.
- CONRADI, L., TREEDE, H., RUDOLPH, V., GRAUMÜLLER, P., LUBOS, E., BALDUS, S., BLANKENBERG, S. & REICHENSPURNER, H. 2013. Surgical or percutaneous mitral valve repair for secondary mitral regurgitation: comparison of patient characteristics and clinical outcomes. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 44, 490-496.
- DRUMMOND, M., TARRICONE, R. & TORBICA, A. 2013. Assessing the added value of health technologies: reconciling different perspectives. *Value in Health*, 16, S7-S13.
- DUDA, G. N., GRAINGER, D. W., FRISK, M. L., BRUCKNER-TUDERMAN, L., CARR, A., DIRNAGL, U., EINHÄUPL, K. M., GOTTSCHALK, S., GRUSKIN, E. & HUBER, C. 2014. Changing the Mindset in Life Sciences to-ward Translation: A Consensus.
- GABIZON, A., BRADBURY, M., PRABHAKAR, U., ZAMBONI, W., LIBUTTI, S. & GRODZINSKI, P. 2014. Cancer nanomedicines: closing the translational gap. *Lancet (London, England)*, 384, 2175.
- GARFIELD, S. 2011. Advancing access to personalized medicine: a comparative assessment of European reimbursement systems. *Personalized Medicine Coalition*.
- GAUL, C., DIENER, H.-C. & MÜLLER, O. M. 2011. Cluster headache: clinical features and therapeutic options. *Deutsches Ärzteblatt International*, 108, 543.
- GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS, G.-B. 2019. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. In: BUNDESAUSSCHUSS, G. (ed.). Berlin.

- GIRLING, A., YOUNG, T., BROWN, C. & LILFORD, R. 2010. Early-stage valuation of medical devices: the role of developmental uncertainty. *Value in Health*, 13, 585-591.
- GRUNWALD, A. & ACHTERNBOSCH, M. 2013. Technology assessment and approaches to early engagement. *Early engagement and new technologies: Opening up the laboratory*. Springer.
- GRUTTERS, J. P., GOVERS, T., NIJBOER, J., TUMMERS, M., VAN DER WILT, G. J. & ROVERS, M. M. 2019. Problems and promises of health technologies: the role of early health economic modeling. *International journal of health policy and management*, 8, 575.
- GUISHARD, A. F., YAKISICH, J. S., AZAD, N. & IYER, A. K. V. 2018. Translational gap in ongoing clinical trials for glioma. *Journal of Clinical Neuroscience*, 47, 28-42.
- HARTZ, S. & JOHN, J. 2008. Contribution of economic evaluation to decision making in early phases of product development: a methodological and empirical review. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 24, 465-472.
- HEAD, S. J., VAN LEEUWEN, W. J., VAN MIEGHEM, N. M. & KAPPETEIN, A. P. 2014. Surgical or transcatheter mitral valve intervention: complex disease requires complex decisions. *EuroIntervention*, 9, 1133-1135.
- HELEN, W. 2016. Bridging the translational gap: collaborative drug development and dispelling the stigma of commercialization. *Drug discovery today*, 21, 299-305.
- HERNANDEZ-FUENTES, M. P. & LECHLER, R. I. 2010. A 'biomarker signature' for tolerance in transplantation. *Nature Reviews Nephrology*, 6, 606-613.
- HUSEREAU, D., DRUMMOND, M., PETROU, S., CARSWELL, C., MOHER, D., GREENBERG, D., AUGUSTOVSKI, F., BRIGGS, A. H., MAUSKOPF, J. & LODER, E. 2013. Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS) statement. *International journal of technology assessment in health care*, 29, 117-122.
- HÜSING, B., HARTIG, J., BÜHRLIN, B., REIß, T. & GAISSER, S. 2008. Individualisierte Medizin und Gesundheitssystem. *Zukunftsreport. TAB-Arbeitsbericht*, 7-35.
- HUYGENS, S. A., RUTTEN-VAN MÖLKEN, M. P., BEKKERS, J. A., BOGERS, A. J., BOUTEN, C. V., CHAMULEAU, S. A., DE JAEGERE, P. P., KAPPETEIN, A. P., KLUIN, J. & VAN MIEGHEM, N. M. 2016. Conceptual model for early health technology assessment of current and novel heart valve interventions. *Open Heart*, 3, e000500.
- IJZERMAN, M. J., KOFFIJBERG, H., FENWICK, E. & KRAHN, M. 2017. Emerging use of early health technology assessment in medical product development: a scoping review of the literature. *Pharmacoeconomics*, 35, 727-740.
- IJZERMAN, M. J. & STEUTEN, L. M. 2011. Early assessment of medical technologies to inform product development and market access. *Applied health economics and health policy*, 9, 331-347.
- INSITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN, I. 2017. Allgemeine Methoden: Version 5.0.
- JONES, E. C., DEVEREUX, R. B., ROMAN, M. J., LIU, J. E., FISHMAN, D., LEE, E. T., WELTY, T. K., FABSITZ, R. R. & HOWARD, B. V. 2001. Prevalence and correlates of mitral regurgitation in a population-based sample (the Strong Heart Study). *The American journal of cardiology*, 87, 298-304.

- JÜRGENS, T. P., SCHOENEN, J., ROSTGAARD, J., HILLERUP, S., LÁINEZ, M. J., ASSAF, A. T., MAY, A. & JENSEN, R. H. 2014. Stimulation of the sphenopalatine ganglion in intractable cluster headache: expert consensus on patient selection and standards of care. *Cephalalgia*, 34, 1100-1110.
- KAPLAN, R. M. & RIES, A. L. 2008. Health-related quality of life in emphysema. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 5, 561-566.
- KLEINBECK, K., ANDERSON, E., OGLE, M., BURMANIA, J. & KAO, W. J. 2012. The new (challenging) role of academia in biomaterial translational research and medical device development. *Biointerphases*, 7, 12.
- KNUTTEL, F. M., HUIJSSE, S. E., FEENSTRA, T. L., MOONEN, C. T., VAN DEN BOSCH, M. A., BUSKENS, E., GREUTER, M. J. & DE BOCK, G. H. 2017. Early health technology assessment of magnetic resonance-guided high intensity focused ultrasound ablation for the treatment of early-stage breast cancer. *Journal of therapeutic ultrasound*, 5, 23.
- KURPINSKI, K., JOHNSON, T., KUMAR, S., DESAI, T. & LI, S. 2014. Mastering translational medicine: interdisciplinary education for a new generation. *Sci Transl Med*, 6, 218fs2.
- MARKIEWICZ, K., VAN TIL, J. A. & IJZERMAN, M. J. 2014. Medical devices early assessment methods: systematic literature review. *International journal of technology assessment in health care*, 30, 137-146.
- MARTINEZ, F. J., FOSTER, G., CURTIS, J. L., CRINER, G., WEINMANN, G., FISHMAN, A., DECAMP, M. M., BENDITT, J., SCIURBA, F. & MAKE, B. 2006. Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 173, 1326-1334.
- MAY, A., EVERS, S., BRÖSSNER, G., JÜRGENS, T., GANTENBEIN, A., MALZACHER, V. & STRAUBE, A. 2016. Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Prophylaxe von Cluster-Kopfschmerz, anderen trigeminoautonomen Kopfschmerzen, schlafgebundenem Kopfschmerz und idiopathisch stechenden Kopfschmerzen. *Nervenheilkunde*, 35, 137-151.
- MEDTECHEUROPE 2019. The European Medical Technology Industry – in figures 2019.
- MIDDELKAMP, H. H., VAN DER MEER, A. D., HUMMEL, J. M., STAMATIALIS, D. F., MUMMERY, C. L., PASSIER, R. & IJZERMAN, M. J. 2016. Organs-on-chips in drug development: the importance of involving stakeholders in early health technology assessment. *Applied in vitro toxicology*, 2, 74-81.
- NIKURA, H., GÖSSL, M., BAE, R., SUN, B., ASKEW, J., HARRIS, K., MUDY, K., STRAUSS, C., STANBERRY, L. & SWEENEY, A. 2020. Impact of the Commercial Introduction of Transcatheter Mitral Valve Repair on Mitral Surgical Practice. *Journal of the American Heart Association*, 9, e014874.
- PERLETH, M. 2008. Wie kommen Innovationen in die GKV. *Die Ersatzkasse*, 2, 56-59.
- PETROU, S. & GRAY, A. 2011. Economic evaluation alongside randomised controlled trials: design, conduct, analysis, and reporting. *Bmj*, 342, d1548.
- PIETZSCH, J. B., BUSCA, R., ROTT, C., GEISLER, B. P., WEBER, S. A., SLEBOS, D. J., DESLEE, G. & HERTH, F. J. F. 2019. Adoption Patterns of Bronchoscopic Lung Volume Reduction Procedures in Germany and Predicted Procedure Volumes for Other European Countries. *Respiration*, 97, 34-41.
- PIETZSCH, J. B., GARNER, A., GAUL, C. & MAY, A. 2015. Cost-effectiveness of stimulation of the sphenopalatine ganglion (SPG) for the treatment of chronic

- cluster headache: a model-based analysis based on the Pathway CH-1 study. *The journal of headache and pain*, 16, 48.
- PIETZSCH, J. B. & PATÉ-CORNELL, M. E. 2008. Early technology assessment of new medical devices. *International journal of technology assessment in health care*, 24, 36-44.
- PIETZSCH, J. B., SHLUZAS, L. A., PATÉ-CORNELL, M. E., YOCK, P. G. & LINEHAN, J. H. 2009. Stage-gate process for the development of medical devices. *Journal of Medical Devices*, 3.
- PIETZSCH, J. B., WEBER, S. A., LUND, N. & GAUL, C. 2018. Changes in medication cost observed in chronic cluster headache patients treated with sphenopalatine ganglion (SPG) stimulation: analysis based on 1-year data from the pathway R-1 registry. *Cephalalgia*, 38, 1455-1462.
- POSTMUS, D., DE GRAAF, G., HILLEGE, H. L., STEYERBERG, E. W. & BUSKENS, E. 2012. A method for the early health technology assessment of novel biomarker measurement in primary prevention programs. *Statistics in medicine*, 31, 2733-2744.
- RAMSEY, S. D., WILLKE, R. J., GLICK, H., REED, S. D., AUGUSTOVSKI, F., JONSSON, B., BRIGGS, A. & SULLIVAN, S. D. 2015. Cost-effectiveness analysis alongside clinical trials II—an ISPOR Good Research Practices Task Force report. *Value in Health*, 18, 161-172.
- ROGOWSKI, W., JOHN, J. & IJZERMAN, M. 2016. Translational health economics. *World Scientific Handbook of Global Health Economics and Public Policy: Volume 3: Health System Characteristics and Performance*. World Scientific.
- ROGOWSKI, W. H., HARTZ, S. C. & JOHN, J. H. 2008. Clearing up the hazy road from bench to bedside: a framework for integrating the fourth hurdle into translational medicine. *BMC health services research*, 8, 194.
- RYCROFT, C. E., HEYES, A., LANZA, L. & BECKER, K. 2012. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: a literature review. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 7, 457.
- SCHAEFER, A., LUBOS, E., PIETZSCH, J. B., PIETZSCH, M., WEBER, S., BLANKENBERG, S., REICHENSPURNER, H., SCHÄFER, U. & CONRADI, L. 2018. Insights from eight years of adoption experience of transcatheter mitral valve repair in Germany: observed utilisation patterns and impact on overall mitral valve procedure volumes. *EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*, 14, e981-e987.
- SCHOENEN, J., JENSEN, R. H., LANTERI-MINET, M., LÁINEZ, M. J., GAUL, C., GOODMAN, A. M., CAPARSO, A. & MAY, A. 2013. Stimulation of the sphenopalatine ganglion (SPG) for cluster headache treatment. Pathway CH-1: a randomized, sham-controlled study. *Cephalalgia*, 33, 816-830.
- SCHORK, N. J. 2018. Randomized clinical trials and personalized medicine. *Social science & medicine (1982)*, 210, 71.
- SCHUBERT, T. 2019. Nutzenbewertung in der Medizintechnik. *Market Access in der Medizintechnik*. Springer.
- SCULPHER, M., DRUMMOND, M. & BUXTON, M. 1997. The iterative use of economic evaluation as part of the process of health technology assessment. *Journal of health services research & policy*, 2, 26-30.
- SHAH, P. L., HERTH, F. J., VAN GEFFEN, W. H., DESLEE, G. & SLEBOS, D.-J. 2017. Lung volume reduction for emphysema. *The Lancet Respiratory Medicine*, 5, 147-156.

- SLEBOS, D.-J., SHAH, P. L., HERTH, F. J. & VALIPOUR, A. 2017. Endobronchial valves for endoscopic lung volume reduction: best practice recommendations from expert panel on endoscopic lung volume reduction. *Respiration*, 93, 138-150.
- SMITH, V., WARTY, R., NAIR, A., KRISHNAN, S., SURSAS, J. A., DA SILVA COSTA, F., VOLLENHOVEN, B. & WALLACE, E. M. 2019. Defining the clinician's role in early health technology assessment during medical device innovation—a systematic review. *BMC health services research*, 19, 514.
- SPECTARIS 2019. *Die Deutsche Medizintechnik-Industrie*, Berlin, Köllen Druck+Verlag.
- STONE, G. W. 2019. Volume-outcome relationships for transcatheter mitral valve repair: more is better. *JACC: Cardiovascular Interventions*.
- VOLK, H.-D., STEVENS, M. M., MOONEY, D. J., GRAINGER, D. W. & DUDA, G. N. 2015. Key elements for nourishing the translational research environment. *Science translational medicine*, 7, 282cm2.
- VOLK, H., BANAS, B., BEMELMAN, F., BESTARD, O., BROUARD, S., CUTURI, C., GRINYO, J., HERNANDEZ-FUENTES, M., KOCH, M. & NASHAN BJORN, R.-M. I. 2016. Strategy to achieve biomarker-driven immunosuppression after solid organ transplantation by an academic-industry partnership within the European BIO-DrIM consortium. *Advances in Precision Medicine*, 1, 34-47.
- WANG, Y., LAI, T.-W., XU, F., ZHOU, J.-S., LI, Z.-Y., XU, X.-C., CHEN, H.-P., YING, S.-M., LI, W. & SHEN, H.-H. 2017. Efficacy and safety of bronchoscopic lung volume reduction therapy in patients with severe emphysema: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget*, 8, 78031.
- WEBER, S., PIETZSCH, M. & BESTARD, O. 2016. Investigating the health-economic profiles of biomarker-driven immuno-suppression (BIO-DrIM) following solid organ transplantation. *Advances in Precision Medicine*, 1, 66-77.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Simon Anton Weber, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

Anregungen zur Integration von entwicklungsbegleitendem Health Technology Assessment (eHTA) in den Entwicklungsprozess von Medizinprodukten und in-vitro Diagnostika mit dem Ziel der Erstattungsfähigkeit durch die gesetzliche Krankenversicherung

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Berlin, den 26.08.2020

Datum

Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Simon Anton Weber hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Autoren: Simon Anton Weber, Malte Pietzsch, Oriol Bestard, Josep M Grinyo, Ondrej Viklicky, Petra Reinke

Titel: Investigating the health-economic profiles of biomarker-driven immunosuppression (BIO-DrIM) following solid organ transplantation,

Zeitschrift: Advances in Precision Medicine,

Erscheinungsjahr: 2016

Beitrag im Einzelnen (bitte ausführlich ausführen):

„Ich habe das gesamte Manuskript der Publikation eigenständig verfasst. Die Co-Autoren lieferten inhaltliches Feedback und korrigierten den erst-Entwurf des Manuskripts.“

Publikation 2:

Autoren: Jan Benjamin Pietzsch, Simon Anton Weber, Nunu Lund, Charly Gaul

Titel: Changes in medication cost observed in chronic cluster headache patients treated with sphenopalatine ganglion (SPG) stimulation: Analysis based on 1-year data from the Pathway R-1 Registry,

Zeitschrift: Cephalalgia,

Erscheinungsjahr: 2018

Beitrag im Einzelnen (bitte ausführlich ausführen):

„Ich habe die statistischen Auswertungen mit konzipiert und eigenständig durchgeführt, die dieser Publikation zu Grunde liegen. Aus meinen statistischen Auswertungen sind Abbildungen 1, und 3 sowie Tabelle 2 entstanden. Den erst-Entwurf des Manuskript hat Jan Benjamin Pietzsch angefertigt und ich habe ihn (sowie die anderen Co-Autoren) korrigiert und ergänzt.“

Publikation 3:

Autoren: Lenard Conradi, Edith Lubos, Hendrik Treede, Jan Benjamin Pietzsch, Simon Weber, Malte Pietzsch, Karin Overlack, Patrick Diemert, Stefan Blankenberg, Hermann Reichenspurner

Titel: Evolution of Mitral Valve Procedural Volumes in the Advent of Endovascular Treatment Options: Experience at an Early-Adopting Center in Germany,

Zeitschrift: Catheterization and Cardiovascular Interventions,

Erscheinungsjahr: 2015

Beitrag im Einzelnen (bitte ausführlich ausführen):

„Die der Publikation zu Grunde liegenden statistischen Auswertungen habe ich maßgeblich mit konzipiert und eigenständig durchgeführt. Daraus sind die Abbildungen 1, 2, 3 und 4 entstanden. Den erst-Entwurf des Manuskript hat Lenard Conradi angefertigt und ich habe ihn (sowie die anderen Co-Autoren) korrigiert und ergänzt.“

Publikation 4:

Autoren: Andreas Schaefer, Edith Lubos, Jan Benjamin Pietzsch, Malte Pietzsch, Simon Weber; Stefan Blankenberg, Hermann Reichenspurner, Ulrich Schäfer, Lenard Conradi,

Titel: Insights from eight years of adoption experience of transcatheter mitral valve repair in Germany: observed utilisation patterns and impact on overall mitral valve procedure volumes,

Zeitschrift: EuroIntervention,

Erscheinungsjahr: 2018

Beitrag im Einzelnen (bitte ausführlich ausführen):

„Die der Publikation zu Grunde liegenden statistischen Auswertungen habe ich maßgeblich mit konzipiert und eigenständig durchgeführt. Daraus sind die Abbildungen 1, 2 und 3 entstanden. Den erst-Entwurf des Manuskript hat Andreas Schäfer angefertigt und ich habe ihn (sowie die anderen Co-Autoren) korrigiert und ergänzt.“

Publikation 5:

Autoren: Jan B. Pietzsch, Rachele Busca, Christina Rott, Benjamin P. Geisler, Simon A. Weber, Dirk-Jan Slebos, Gaëtan Deslee, Felix J.F. Herth

Titel: Adoption Patterns of Bronchoscopic Lung Volume Reduction Procedures in Germany and Predicted Procedure Volumes for Other European Countries

Zeitschrift: Respiration,

Erscheinungsjahr: 2019

Beitrag im Einzelnen (bitte ausführlich ausführen):

„Die der Publikation zu Grunde liegenden Analysen der deutschen OPS-Zahlen habe ich in Absprache mit Jan B. Pietzsch vorgenommen, sowie die statischen Schätzungen der Fallzahlen für die anderen dargestellten europäischen Länder. Aus diesen Arbeiten sind die Abbildungen 1 bis 4 entstanden. Den erst-Entwurf des Manuskript hat Jan B. Pietzsch angefertigt und ich habe ihn (sowie die anderen Co-Autoren) korrigiert und ergänzt.“

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin
Tel: +49-30-450-524932

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Investigating the health-economic profiles of biomarker-driven immunosuppression (BIO-DrIM) following solid organ transplantation

Simon Anton Weber^{1,2}, Malte Pietzsch², Oriol Bestard³, Josep M Grinyo³, Ondrej Viklicky⁴ and Petra Reinke^{1,5}

On behalf of all academic and industry members of the EU BIO-DrIM consortium

¹ Berlin-Brandenburg Center for Regenerative Therapies, Charité Universitätsmedizin Berlin, Germany

² Cellogic GmbH, Berlin, Germany

³ IDIBELL, Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona, Spain

⁴ Department of Nephrology, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague, Czech Republic

⁵ Department of Nephrology and internal intensive Care, Charité Universitätsmedizin Berlin, Germany

Abstract: Immunosuppression (IS) following solid organ transplantation is indicated to avoid rejection but puts a significant burden on patients and healthcare systems due to life-long medication dependency and associated costs. Organ-tolerance with low or no IS medication has been observed, and might be forecasted with the help of appropriate biomarkers. Individualized treatments raise the question whether benefits of individualization outweigh the costs of stratification. This article outlines the importance of early economic evaluation in the context of biomarker-guided IS and discusses challenges that an economic evaluation should address, using the BIO-DrIM project as a reference example. We report on design aspects and health-economic study integration into several newly designed biomarker trials. In these studies, health-economic endpoints were defined to measure benefits of individualization and to compare them to the costs associated with stratification. Key economic outcomes to be collected are resource consumption and patient quality of life. Test accuracy of the biomarker-stratification is critical for the clinical success and the health-economic viability of an individualized reduced IS regime. However, IS regimes are not well standardized, rendering comparator choice difficult. The multi-national character of the trials adds further complexity that needs to be addressed. Developers of biomarker tests should stress the importance of integrating health-economic evaluations early into product-development.

Keywords: transplantation, immunosuppression, biomarker, individualized medicine, cost-effectiveness, cost-utility, micro-costing

*Correspondence to: Simon Anton Weber, Berlin-Brandenburg Center for Regenerative Therapies, Charité Universitätsmedizin Berlin, Germany; Email: simon.weber@cellogic.de

Received: November 3, 2015; **Accepted:** January 2, 2016; **Published Online:** March 18, 2016

Citation: Weber S A, Pietzsch M, Bestard O, et al. 2016, Investigating the health-economic profiles of biomarker-driven immunosuppression (BIO-DrIM) following solid organ transplantation. *Advances in Precision Medicine*, vol.1(1): 66–77. <http://dx.doi.org/10.18063/APM.2016.01.004>.

Investigating the health-economic profiles of biomarker-driven immunosuppression (BIO-DrIM) following solid organ transplantation. © 2016 Simon Anton Weber, et al. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), permitting all non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Introduction

Immunosuppression Following Solid Organ Transplantation

Solid organ transplantation is the treatment of choice for many indications involving organ failure and malfunction. To avoid rejection of the transplanted allografts it is necessary to apply immunosuppressive drugs, typically for the rest of a patient's lifetime. Life-long immunosuppression (IS) puts a significant burden on patients due to potentially severe medication-related side-effects. At the same time, it puts a significant burden on health-care systems due to high medication costs and costly treatments of side-effects.

Typical current immunosuppressive therapies are not well standardized and consist of a combination of three to four immunosuppressant agents that are combined based on a clinical assessment and on individual weighting of patient-specific risk-factors, including each patient's ability to metabolize the various IS medications. The patient-specific risk stems from two opposing features of IS medication; under-exposure to IS may lead to rejection episodes, organ damage, and/or graft-loss, while over-treatment involves an increased risk of opportunistic infections (especially EBV, CMV and BKV) and malignancies, as well as drug-specific complications including post-transplant diabetes mellitus, nephrotoxicity and hypertension^[1]. In order to find the right balance according to dosing and IS combinations for each patient, therapeutic drug monitoring (TDM) is employed to control blood trough levels of several components of the IS medication^[1].

Experience from past clinical trials revealed that the risk for acute rejection episodes is highest during the first three months after transplantation^[2]. Therefore, it has been argued that the IS regimen should be highest during this initial period, but should be tapered afterwards to limit severe side effects. As a result, IS medication protocols were refined and can today be separated into an induction and a maintenance phase. No scientific consensus has been reached yet in which patients, at what time, and how fast the tapering of which component of IS medication should be conducted^[2-3]. This is particularly striking not only in light of the many undesirable side-effects that limit the overall effectiveness and the patient's adherence to therapy, but importantly also in light of the high cost of IS-induction therapy with Basiliximab or Alemtuzumab. For example, the 2-year costs of four different

immunosuppressive strategies, either based on Sirolimus, Cyclosporine, Everolimus or Tacrolimus, have been shown to vary between 26,732 EUR and 49,978 EUR^[4].

Organ-tolerance in patients that are effectively on low IS medication or no IS medication at all, has been observed in many patients with various transplanted types of allografts^[5-7]. Unfortunately, organ tolerance without IS medication cannot be reliably anticipated to date. Based on these observations, the clinician's desire to find safe and tolerable strategies to minimize IS following SOT becomes evident.

A clinically feasible solution could be a routine assessment of suitable biomarkers to detect patients who will be tolerant to the allograft with low IS medication or no IS medication at all. Such biomarkers have been discovered, but their routine assessment and the related precision with regard to correct patient stratification and the corresponding health-economic profiles of such strategies have not been studied to-date in prospective RCTs.

Need for Economic Evaluation of Biomarker-guided Reduction of Immunosuppression

Several useful biomarkers were identified in the field of solid organ transplantation throughout the last years^[8,9]. They can be grouped into pre- and post-transplant markers indicating either a high risk for rejection or tolerance of patients towards their transplant. In the case of renal transplantation they might even be used to personalize immunosuppression regimens and dosages and to establish success of tolerance-inducing or immunosuppression minimization protocols. The combination of several markers could even further improve the quality of such a test, compared to a single biomarker^[6].

Once safe mechanisms for the minimization of IS have been identified and established, there is a strong belief that these strategies would inevitably be cost-effective and even lead to overall monetary savings for respective healthcare systems^[3]. However, this is not necessarily the case, especially when pre-transplant stratification is expensive and/or only a small cohort can profit from reduced IS medication. Even if the costs of a routine pre-transplant biomarker test were small, the effects on a patient population in terms of costs for treatments of IS side-effects, rejection episodes and subsequent hospital admissions and outpatient visits can be substantial, justifying the need for quantitative health-economic evaluation^[10]. Indeed, pre-

liminary data coming from non-randomized biomarker-driven multi-center pilot studies^[11] have shown the feasibility of such studies enabling the identification of such group of transplant patients that may benefit of low immunosuppression with comparable efficacy outcomes as compared to patients receiving high burden immunosuppression.

Many health-economic evaluations have been conducted in the field of IS medication^[4,12-14], but to our knowledge there is no health-economic evaluation published to-date about the cost-effectiveness and/or cost-utility of a biomarker-guided (individualized) reduced IS medication plan following solid organ transplantation.

Moreover, the standards for health-economic evaluations are currently not well defined in the field of personalized treatment strategies, as already stated by Hall *et al.*^[15]. A fact that may pose a threat for developers due to delayed approval and uptake of care-improving and individualized treatments as well as for patients' health in consequence. The BIO-DrIM consortium in general and this paper in particular seek to contribute to identifying challenges specific to the health-economic evaluation of personalized treatment strategies and present suggestions on how those challenges could be addressed.

The BIO-DrIM consortium is made up of sixteen partners, including clinical institutions, universities, research-performing SMEs, and big-pharma companies. Seven countries are represented: Germany, France, Italy, the United Kingdom, the Netherlands, Czech Republic and Spain. The participating groups have been chosen for their scientific excellence, technical expertise, and experience in translational research. The BIO-DrIM project includes five investigator-driven biomarker clinical trials in the field of kidney and liver transplantation designed by the consortium with more than thousand patients in six EU member states. An important challenge, although not specific for biomarker-evaluation, arises from the multi-national character of the clinical trials: since trial data will come from patients in various healthcare systems with varying reimbursement regulations, a *normalization* strategy will need to be applied to our analyses.

This paper further illustrates the importance of health-economic considerations in evaluating the benefits of future biomarker-driven immunosuppression (BIO-DrIM). Special interest was given to the question, whether or not additional benefits related to a pre-transplantation stratification strategy — e.g. due

to increased quality of life (QoL) or less side-effects and post-transplantation costs — outweigh the costs of prospective stratification.

Materials and Methods

Early Health-economic Evaluation

Health-economic evaluations become increasingly important in the field of product development and health technology assessment (HTA) as national healthcare budgets seek to allocate financial resources more and more efficiently. Health-economic evaluations aim to identify treatment-related health outcomes and costs and put both in relation to each other in order to inform policy decisions as well as marketing approval, reimbursement, and other decisions (e.g. internal investment decisions). It is recommended to integrate health-economic considerations into product development decisions at early stages in order to make developers familiar with health-economic benchmarks that need to be met and thereby to continuously reduce the inherent uncertainty throughout the development phase^[16]. Another advantage of early integration of health-economics is the ability to provide health-economic data for authorities at early stages and making the authorities familiar with the intervention under consideration. Engaging in early dialogue with payers and regulators proved to be useful from a developer's perspective^[17,18].

Health-economic Decision Problem in the Context of Biomarker-guided IS

The resulting health-economic decision problem of the BIO-DrIM trials can be summarized as outlined in Figure 1. Traditional IS regimen (referred to as "High IS" in our context) based on a clinical assessment, and individual weighting of patient-specific risk-factors represent the standard of care (SoC) and are referred to as comparator. Health-economic outcomes for this strategy will be collected and compared with the outcomes of the innovative biomarker-guided strategy that intends to taper IS for eligible (negatively tested) patients and let other patients (positively tested) remain on standard IS medication (High IS). The selected health-economic outcomes have been defined in close collaboration with clinical scientists and are described in the next section.

Health-economic Endpoints

The assessment of health-outcomes is a complex subject

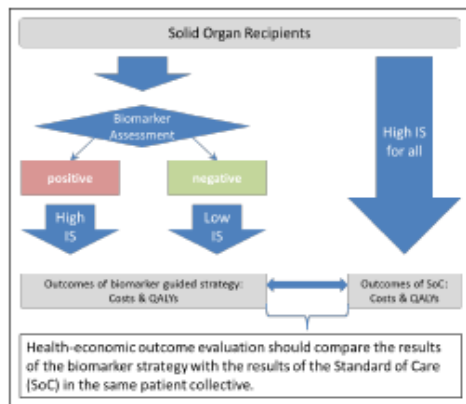


Figure 1. Health-economic decision problem of biomarker-guided IS following SOT. Health-economic outcome evaluation primarily based on costs and QALYs should compare the results of the biomarker-guided strategy with those of standard of care for the same patient cohort. Standard of care represents a high dosing of immunosuppressive medication, while patients receiving the biomarker-guided immunosuppression, will be assessed prior to transplantation and stratified to high (in case of a high risk for rejection) and low IS (in case of a low risk for rejection) accordingly.

as appealingly outlined by Sculpher and Claxton^[19]. “Technologies in one disease area (e.g. diabetes) often have impacts on outcomes in other areas (e.g. cardiovascular, wound management, ophthalmology, etc.), each with specific measures of outcome. Therefore, technologies are likely to offer a complex prospect of effects on very many dimensions and measures”. The major challenge is to make health outcomes in various dimensions comparable to each other or even across indications. This can be achieved through calculation of Quality-Adjusted Life Years (QALYs).

QALYs take into account both, subjective quality and objective quantity of remaining life years. The remaining QALYs of a patient equal the arithmetic product of life expectancy and a measure of the quality of the remaining life-years. According to the subjective quality of a life-year, a QALY places a respective weight on time in different health states. A year in perfect health is worth 1 and a year of less than perfect health is worth less than 1, with death being considered to equal 0. In clinical practice, QALYs are routinely assessed with the help of standardized questionnaires, like the SF-36v2, EQ-5D and others. **Figure 2** shows an exemplary QALY-comparison of two hypothetical treatments, and highlights the QALY gain of an innovative treatment approach. Please refer to Cohen *et al.*^[20] for a detailed description of

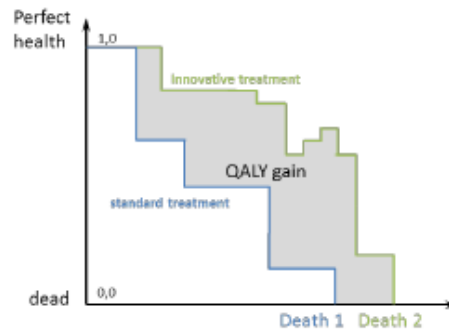


Figure 2. Exemplary QALY gain.

the preference-based QALY concept. The primary health-economic endpoints in all BIO-DrIM trials are QALYs, costs, and costs per QALY per patient at the end of follow-up. These outcome measures are needed for conducting cost-utility analyses. Furthermore, from a health-economic perspective several additional clinical endpoints are important in order to analyze the cost-effectiveness of biomarker guided IS following SOT. Therefore, patient survival (mortality), organ survival (graft-loss), and biopsy-proven acute rejection episodes (BPAR) are assessed in this study and subsequently used in the cost-effectiveness analyses.

Quality of Life — Instruments and Timing of the Assessment

Quality of life (QoL) will be assessed using the generic SF-36v2 and the EQ5D-5L questionnaire, with the latter being used for QALY conversion. The disease-specific Kidney-Transplant-Questionnaire-25 (KTQ-25) will be administered in the case of renal transplantation, and the NIDDK questionnaire in case of liver transplantation in order to capture other disease-related aspects of QoL that cannot be detected by the generic questionnaires, or for which the QALY measure is not sensitive enough. These questionnaires are summarised in **Table 1**.

The generic EQ5D-5L questionnaire is a widely accepted QoL instrument, and has been recommended by various healthcare payers^[17]. It will be administered at baseline (randomization), at Months 1, 3, 6, 12, 18, and 24. Results will be recorded in electronic case report forms (eCRF) and Index-values will be calculated from the answers for each administration. Subsequently, QALY-weights will be obtained using official crosswalk value sets for Spain, UK, France,

Table 1. Quality of life instruments in BIO-DrIM trials

Questionnaire	Type	Quality of Life Instruments to be applied in BIO-DrIM Trials	
		Dimensions	
EQ5D-5L	Generic	Mobility, Self-Care, Usual Activities, Pain / Discomfort, Anxiety / Depression	
SF-36v2	Generic	Vitality, Physical Functioning, Bodily Pain, General Health Perceptions, Physical Role Functioning, Emotional Role Functioning, Social Role, Functioning, Mental health	
KTQ-25	Disease-specific	Symptoms related to kidney transplantation and subsequent immunosuppression	
NIDDK	Disease-specific	General, Work, Health, Symptoms, Quality of Life	

Czech Republic, Netherlands, and Germany. The mean and median values of accumulated QALYs will be determined for each IS strategy and compared against each other.

The generic SF-36v2 questionnaire is also a widely accepted QoL instrument, and has likewise been recommended by various healthcare payers^[17]. It will be administered at the same time-points as the EQ5D-5L and the other QoL questionnaires. Answers will be recorded in an eCRF, evaluated and further transformed according to the official SF-36v2 manual. Scoring of the questionnaire outcomes will be conducted using QualityMetric's Scoring Software v4.5. Scores of each subscale as well as total scores will be compared between treatment arms and between complete treatment-strategies where possible. Specific focus will be given to an exploratory comparison of mean scores of subscales between treatment arms to detect differences in specific aspects of QoL that are not anticipated yet. Furthermore, a mapping of SF-36 results to QALY weights will be performed as cross-check, to ensure a high quality of results with respect to QALYs that will further be used in cost-utility analyses and health-economic modelling^[21].

In trials recruiting renal transplant recipients, the disease-specific QoL questionnaire, KTQ-25 by Andreas Laupacis^[22], will be administered at the same time points as the other QoL instruments. The KTQ-25 has been validated for various countries, including Spain, the US and others^[23-25]. It focuses on symptoms related to the transplantation and immunosuppression context. It will be used to compare the development of various symptoms between treatment arms. This analysis reflects a rather exploratory investigative approach.

In line with most recent health-economic guidelines^[26-28], the timing of the QoL assessments has been set according to expected changes in QoL between treatment arms on the one hand and according to practical considerations (assessment at regular study visits) on the other hand. Most frequent adverse

events as well as problems related to immunosuppression are likely to occur early during follow-up^[2,29]. Therefore we decided to evaluate QoL more often during the first year with a gradual decrease in assessment frequency (at randomization, M1, M3, M6, M12) and less frequently during the second year of follow-up (M18 and M24). In addition to that, we will assess QoL at baseline (randomization) in order to adjust for imbalances at the outset of the trial.

Cost-assessment — Instruments and Timing

The intended cost-assessments within the BIO-DrIM trials will follow the general steps of identification, measurement (counting), valuation, and discounting of resources. The cost-assessment can be separated into two major blocks:

- (i) Micro-costing procedure to determine appropriate costs for the biomarker-stratification procedure in specialized laboratories
- (ii) Assessment of patient-specific resource consumption, employment status and medical leave periods by using situation-dependent and study-specific questionnaires for patients and study personnel at regular study visits (M3, M6, M12, M18, M24) and in cases of repeated hospitalizations.

The assessed values for resource consumption will be valued with appropriate prices and discounted / inflated to a present value according to health-economic guidelines^[26-28]. The results will further be used in subsequent cost-effectiveness and cost-utility analyses.

Micro-costing to Determine Appropriate Costs for Biomarker-stratification Procedure

Micro-costing is a method proved to be useful for determining detailed cost items of healthcare interventions^[30]. It involves the identification, measurement, valuation and discounting of resource consumption items. An example of conducting micro-costing procedures in a laboratory environment is provided by Abou-El-Enein *et al.*^[31].

Xu *et al.* report that there is currently a lack of standardization in existing health-economic guidelines that could improve “quality and transparency of future studies and enhance comparability and interpretation of findings”^[30]. However, an appropriate strategy to determine the costs associated with the biomarker-stratification procedures is provided by Fitzgerald *et al.*^[32]. The outlined micro-costing strategy focuses on the fact that variability in results is expected for various patients^[32]. Therefore, a sub-study was initiated with a subset of the trial participants to conduct the micro-costing procedure and detect potential differences between patients as well as between treatment arms.

In addition to the inter-patient variability, we also expect inter-lab differences in total biomarker-costs between six European study centers. These differences can occur due to varying regulations on best-practice standards, and/or differences in sample processing in the labs of the various countries and by other factors related to national variations in workflow, salary, price-levels, inflation rates, etc.

Since biomarker assessment could be conducted centrally or locally, depending on the specific BIO-DrIM trial, different micro-costing strategies have been proposed to account for the variabilities as described earlier. Whenever a central assessment of biomarkers is planned in a trial (e.g. by a central pathologist to ensure rater-consistency), it is impossible to conduct a sub-study with several labs in several countries, to account for the international variability in results. In order to detect potential inter-patient variability, we will perform structured interviews with the central laboratory personnel during the course of the micro-costing procedure. Whenever a local assessment of the biomarker test is intended, additional inter-lab comparisons will be performed with respect to the micro-costing procedure to identify systematic international variability in results.

Patient-level Cost-assessment of the Treatment Arms

Patient-level cost-assessment tries to capture as much relevant information as possible requiring a justifiable effort for study personnel and focuses on healthcare utilization during the follow-up in the treatment arms^[33]. The higher the effort for study personnel and patients to assess specific data elements the higher are the chances for systematically missing values^[34]. Therefore, costs will be assessed using specifically designed health-economic questionnaires. The items of

the questionnaires have been identified with the help of the principal investigators (PI) and other trial staff in accordance with health-economic guidelines^[28, 35–37]. They comprise so-called “big-ticket” items (e.g. dialysis, re-transplantation, costly cancer treatments as a consequence of over-IS, etc.), items of resource consumption that are likely to differ between treatment arms (e.g. frequencies of BPAR, severe infections, malignancies and the respective treatments, frequencies of serious adverse effects of IS, etc.), information about outpatient healthcare utilization, dependency on care-giving, employment status and medical-leave periods (costs for IS regimen as well as concomitant medications will be tracked separately and incurred in the analyses). A summary of the most important cost items to be captured is provided in Table 2.

Table 2. Cost items in BIO-DrIM trials

Cost items to be recorded within BIO-DrIM Trials include but are not limited to:
• Inpatient LOS
• Time spent in each hospital ward (e.g. ICU, surgery, nephrology etc.)
• Major diagnostic assessments (e.g. CT, MRI, etc.)
• Major therapeutic procedures (e.g. Revision surgery, other surgery, chemo-therapy, etc.)
• Treatment of complications (e.g. rejection episodes)
• Post-transplantation diseases (e.g. stroke, myocard infarction, etc.)
• Re-transplantation
• Dialysis
• Outpatient visits incl. reason for visit and applied services
• Employment status
• Medical leave periods
• Dependency on care-giving

Up to three different versions of the questionnaire have been designed to suit various situations in the study context. They are:

- Details of initial hospitalization, including transplantation procedure (to be completed by trial staff using information from patients’ medical records at initial discharge)
- Details of repeated hospitalization (to be completed by trial staff using information from patients’ medical records, and from interview with the patient, at repeated discharge)
- Details of regular study visits (to be completed by trial staff using information from patients’ medical records, and from interview with the patient, at regular study visits)

Details of initial hospitalization cover all relevant inpatient major diagnostic assessments, procedures and respective justifications for those during the initial hospitalization period, including the transplantation

procedure. This assessment is also needed to adjust total patient-specific costs for relevant baseline disparities which are not attributable to the immunosuppression context. The questionnaire on details of repeated hospitalizations was designed to cover inpatient resource consumption in case of major complications, disease-related or not, requiring a repeated stay in the hospital.

The third version of the health-economic questionnaire will be applied in the case of regular study visits. It covers dialysis and post-transplantation diseases, employment status and medical leave and details about potential outpatient healthcare utilization. The timing of the cost-assessment was defined according to practical trial-considerations and major health-economic needs. The assessment of information about resource consumption at the initial discharge of each patient, follows the health-economic need to adjust for baseline disparities, that are not attributable to the IS context. In case of a repeated hospitalization, it is assumed that a major complication occurred. This complication potentially represents another “big-ticket” item and respective information should be recorded. Last but not least, non-troublesome patients should be assessed with regards to their healthcare utilization at regular study visits at M6, M12, M18, and M24.

Results / Discussion

Health-economic Challenges Stemming from IS Context

The BIO-DrIM consortium faces a special situation in the field of health-economics, because the IS strategies under consideration are intended to evaluate *reduced* medication plans. Typically, health-economists are dealing with the evaluation of innovative treatments, add-on treatments, medical devices and other healthcare interventions that are associated with increased expenditures and improved health outcomes at the same time. The resulting decision problem can be summarized as follows: “Is a payer willing to spend the additional amount of X monetary units for an additional unit of health (e.g. QALY)?” whereby the necessary monetary amount of X is determined by quantitative health-economic assessments. Taking these results into consideration, a fair decision-maker would apply an objective decision rule in the form of an upper boundary for accepting costly innovative treatments. For example, the maximum cost-effectiveness threshold in the UK is £30,000/QALY gained^[36], mea-

ning that the decision maker would accept treatments associated with additional maximum costs of £30,000 per QALY gained by the intervention in comparison to the standard of care.

In the context of evaluating biomarker-guided reduced IS medication, chances of ending up in a situation associated with less total costs, but improved health are clearly present. However, the following rationale needs to be adequately addressed in the context of reduced IS medication in order to produce reliable health-economic results. When reduction of IS is indicated by a respective pre-transplant biomarker result, it can only be performed in a controlled fashion in order to assure patient safety. Due to individual patient-specific metabolism of IS medication, therapeutic drug monitoring (TDM) needs to be performed to reach previously defined IS-concentration target-levels in the patient’s blood. The assessments of IS medication concentration in blood levels (TDM) is routinely performed during outpatient visits and are less frequently necessary for patients on a standard “High IS” regime, once they reached a stable trough target-level. This fact potentially increases expenditures for those patients on a reduced IS regime, because they will probably need more frequent blood-level checks to reach continuously decreasing IS-concentration target-levels. Although several effects have been identified that might lead to reduced expenditures for patients receiving reduced IS, the outlined argumentation might drive cost results in the opposite direction and it is not clear to-date whether or not reduced IS regimens are really associated with reduced expenditures per se.

We reviewed clinical guidelines^[39,40] in the field of IS following renal transplantation and created a plan for expected outpatient visits for blood level concentration measurements. According to this plan, we expect four additional outpatient visits for blood level concentration measurements for patients with reduced IS medication. Table 3 illustrates the timely assessments of CNI blood concentration levels.

Another important aspect in the context of health-economic evaluation of reduced IS regimes, is the appropriate comparator choice. As outlined above, health-economic evaluations compare specific outcomes between competing treatment options. IS regimes are only fairly standardized as already discussed. This renders the correct comparator choice difficult. Since the IS regimes under consideration usually vary even between study-centers of a single country, a unique

can be done already as soon as the initial innovation idea has been formulated. By using comparably rough estimates and methods, initial rough estimates about costs and health outcomes can be obtained at very early stages of development. The performed health-economic evaluations can then be subsequently refined throughout the development process with regard to the employed methods and estimates as input factors to the analyses. In doing so, health-economic results are continuously refined, and more reliable results are obtained by reducing the inherent uncertainty related to the results. It is believed that this strategic approach will reduce uncertainty associated with approval and/or reimbursement decisions.

With regard to the BIO-DrIM trials, this approach was chosen as it reflects most recent finding of health-economic guidelines. Although, phase II trials are also part of the consortium, we intend to collect as much health-economic evidence as possible after accounting for the trade-off between effort to be made to obtain certain data and accuracy of results that can be expected.

Health-economic Challenges Stemming from Multi-national Trial Context

Multi-national clinical trials are increasingly employed in various indications. Especially for health-economic evaluations, the multi-national character of a trial raises additional issues. One of them is the appropriate choice of perspective for the analysis^[41]. Health-economic evaluations are designed to inform specific stakeholders of the health-care system: reimbursement and approval authorities, hospitals, developers / scientists, patients and several more. Depending on the stakeholder who shall be addressed with an evaluation, various types of costs should be incurred in the analysis (see Table 4). Furthermore, various timeframes for an analysis will be relevant depending

on the stakeholder to be addressed: a hospital might be interested in yearly outcomes while an insurance company is interested in outcomes over a life-time horizon. The longer the chosen time-frame and the broader the perspective of an analysis, the more specific the data on costs and health outcomes need to be assessed.

For the BIO-DrIM trials the follow-up period was determined based on clinical considerations focusing on proving improved long-term graft survival without compromising short-term graft survival. The cost-perspective was discussed and defined in close collaboration with clinical scientists and comprises of all direct medical and direct non-medical costs as well as of other big-ticket items, e.g., periods of medical-leave and potential dependency on care giving during the follow-up. The choice of cost items was based on the idea to perform the health-economic analyses from the perspective of the German Statutory Health-Insurance (SHI), justified by the fact that the biggest share of patients will be recruited from three German study centres. Additionally, Germany is often being referred to as a reference market from a developer's perspective. All economic results will therefore be calculated in EUR and discounted to a present value according to health-economic guidelines^[26].

Limitations

BIO-oDrIM will be the first initiative launching biomarker-based randomized clinical trials in almost one thousand patients with the unique intention to ultimately reduce IS medication in suitable patients. However, due to the various challenges that need to be considered from a health-economic perspective and are outlined above, several limitations of the presented study framework need to be kept in mind and addressed during the analysis- and interpretation-phase.

Partly unreliable health-economic results might stem

Table 4. Possible perspectives of economic evaluations and their related costs (adapted from IQWiG^[16])

Perspective			Types of costs	Examples	Reimbursement*
Societal perspective	Insurance perspective	Provider perspective	Direct medical costs	Diagnostics, procedures, drugs, wages for physicians and nurses, etc.	yes
			Direct non-medical costs	Maintenance of facilities, wages for administrative staff, supporting services, etc.	yes
			Additional reimbursable costs	Wage compensations, transfer payments to other social insurance schemes, care giver time, etc.	sometimes
			Indirect costs	Productivity losses, reduced tax payments due to incapacity for work and reduced consumption, etc.	no

* typical reimbursement status referring to standard health insurance contracts in affected countries

from the multi-national character of the trials: Different best-practice standards have developed independently in various countries, especially with respect to the treatment of side-effects of IS medication including BPAR. Since we do not expect perfect biomarker-stratification as well as imperfect IS medication, a small amount of patients to reject their organ no matter in which treatment arms. We have to expect that they will be treated differently according to the best-practice in the respective study center, impeding the standardized treatment patterns in the trials and therefore rendering the analysis difficult.

Another problem refers to the cost-assessment of the biomarker stratification process. As we are dealing with central labs throughout the BIO-DrIM trials, we cannot perform inter-lab comparisons. These would have helped in the detection of international variability in biomarker-provision costs. They can occur due to different working procedures in the laboratories under investigation, different wage-levels, and varying costs for other input factors. Therefore we will assess the biomarker-provision prices for Germany and collect those input factors that might be available in other countries for different costs to get a notion of potential variability.

Conclusion

Health-economic profiles of biomarker-guided reduced IS regimen have not been studied to date in connection to prospective randomized controlled clinical trials. It is not clear whether or not individualized reduced IS regimen are associated with less expenditures, due to the expected effects outlined above, justifying the need for comprehensive health-economic analyses as personalized IS treatment options following SOT become available in clinical routine practice. Several challenges from a health-economic perspective have been identified during the course of defining the trials. We outlined how they have been addressed within the BIO-DrIM Trials.

When a reduced immunosuppressive regime is evaluated, it is important to track all associated services to conduct a safe IS weaning protocol. As TDM is extremely relevant in this case, outpatient visits, especially those with TDM focus, should be tracked in clinical biomarker trials. Furthermore, in the context of IS following solid organ transplantation, comparator arms should be clearly defined as standard practice with respect to IS medication is substantially variable

between European countries, and even single hospitals. The definition of a common comparator should be consented with all responsible physicians of a trial. Last but not least, test accuracy is not only central for the clinical applicability but also from a health-economic perspective.

Another interesting aspect from the health-economic perspective has been appealingly outlined by Hernandez-Fuentes and Lechler (2010)^[6]: Personalized IS regimen that are associated with less toxicity and side-effects would not only cut expenditures for drugs but also increase the lifetime of the transplanted organ and thereby increasing the availability of organs in the general population^[3]. Health-economic analyses quantifying this effect from a societal perspective should be conducted in the future to investigate the value to society stemming from an increased availability of donor organs.

In this paper, we exclusively discussed the effects of pre-transplant biomarkers able to detect patient that are likely to be tolerant to the allograft with low levels

Table 5. List of abbreviations

Abbreviation	Definition
BIO-DrIM	Biomarker-Driven personalized Immunosuppression
BKV	Human Polyomavirus
BPAR	Biopsy-proven acute rejection
CMV	Cytomegalovirus
CNI	Calcineurin Inhibitor
CT	Computed Tomography (scan)
EBV	Epstein-Barr-Virus
eCRF	electronic Case Report Form
HTA	Health Technology Assessment
ICU	Intensive Care Unit
IS	Immunosuppression
LoS	Length of Stay
M1, M2, ...	Month 1 after inclusion, month 2 after inclusion, ...
MRI	Magnetic Resonance Imaging
PI	Principal Investigator
QALY	Quality Adjusted Life Year
QoL	Quality of Life
RCT	Randomized Controlled Trial
SHI	Statutory Health-Insurance
SoC	Standard of Care
SOT	Solid Organ Transplantation
TDM	Therapeutic Drug Monitoring
W1, W2, ...	Week 1 after inclusion, week 2 after inclusion, ...

of IS medication. However, post-transplant biomarkers are also available and may be used, e.g. to detect subclinical rejection episodes. In case a rejection is detected, counter-actions before irreversible organ damage has occurred can be taken and thereby enhance patient- and organ-survival. Furthermore, available and validated post-transplant biomarkers to detect sub-clinical rejections would also ease the adoption of IS weaning protocols and enhance the ethical acceptance of those strategies^[6]. Health-economic profiles of such strategies have neither been studied to date, justifying the need for respective evaluations.

Table 5 shows a list of abbreviations used.

Conflict of Interest and Funding

No conflict of interest was reported by all authors. This project is supported by the FP7 EU consortium BIO-DrIM.

References

1. Abboudi H and MacPhee I A M, 2012, Individualized immunosuppression in transplant patients: potential role of pharmacogenetics. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, vol.5: 63–72.
2. Olbricht C J, 2012, Why do we need biomarkers in solid organ transplantation. *Clinica Chimica Acta*, 1310–1311.
3. Baron D, Giral M and Brouard S, 2015, Reconsidering the detection of tolerance to individualize immunosuppression minimization and to improve long-term kidney graft outcomes. *Transplant International*, vol.28: 938–959.
4. Woodroffe R, Yao G L, Meads C, et al. 2005, Clinical and cost-effectiveness of newer immunosuppressive regimens in renal transplantation: a systematic review and modelling study. *Health Technology Assessment*, vol.9(21).
5. Haller M and Oberbauer R, 2008, Calcineurin inhibitor minimization, withdrawal and avoidance protocols after kidney transplantation. *Transplant International*, vol.22: 69–77.
6. Hernandez-Fuentes M P and Lechler R I, 2010, A 'biomarker signature' for tolerance in transplantation. *Nature Reviews Nephrology*, vol.6: 606–613.
7. Lerut J and Sanchez-Fueyo A, 2006, An appraisal of tolerance in liver transplantation. *American Journal of Transplantation*, vol.6: 1774–1780.
8. Babel N, Reinke P and Volk H-D, 2009, Lymphocyte markers and prediction of long-term renal allograft acceptance. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, vol.18: 489–494.
9. Bestard O, Cruzado J M, Ia Franquesa M, et al. 2010, Biomarkers in renal transplantation. *Current Opinion in Organ Transplantation*, vol.15: 467–473.
10. Goodacre S and Thokala P, 2015, The economics of cardiac biomarker testing in suspected myocardial infarction. *Clinical Biochemistry*, vol.48: 213–217.
11. Bestard O, Cruzado J M, Lucia M, et al. 2013, Prospective assessment of antidonor cellular alloreactivity is a tool for guidance of immunosuppression in kidney transplantation. *Kidney International*, vol.84: 1226–1236.
12. McEwan P, Dixon S, Baboolal K, et al. 2006, Evaluation of the cost-effectiveness of sirolimus versus tacrolimus for immunosuppression following renal transplantation in the UK. *Pharmacoeconomics*, vol.24(1): 67–79.
13. Jürgensen J S, Arns W and Hass B, 2010, Cost-effectiveness of immunosuppressive regimens in renal transplant recipients in Germany: a model approach. *European Journal of Health Economics*, vol.11: 15–25.
14. Muduma G, Shaw J, Hart W M, et al. 2014, Cost utility analysis of immunosuppressive regimens in adult renal transplant recipients in England and Wales. *Patient Preference and Adherence*, vol.8: 1537–1546.
15. Hall P S and McGabe C, 2013, What evidence is there for the reimbursement of personalised medicine? *Pharmacoeconomics*, vol.31: 181–183.
16. Ijzerman M J and Steuten L M G, 2011, Early assessment of medical technologies to inform product development and market access — a review of methods and applications. *Applied Health Economics & Health Policy*, vol. 9(5): 331–347.
17. Backhouse M E, Wonder M, Hornby A, et al. 2011, Early dialogue between the developers of new technologies and pricing and reimbursement agencies: a pilot study. *Value in Health*, vol.14: 608–615.
18. Drummond M, Tarricone R and Torbica A, 2013, Assessing the added value of health technologies: reconciling different perspectives. *Value in Health*, vol.16: S7–S13.
19. Sculpher M and Claxton K, 2010, Sins of omission and obfuscation: IQWiG's guidelines on economic evaluation. *Health Economics*, vol.19: 1132–1136.
20. Cohen D J and Remolds M R, 2008, Interpreting the results of cost-effectiveness studies. *Journal of the American College of Cardiology*, vol.52(25): 2119–2126.
21. Chuang L-H and Whitehead S J, 2011, Mapping for economic evaluation. *British Medical Bulletin*, vol.101: 1–15.
22. Laupacis A, Pus N, Muirhead N, et al. 1993, Disease-specific questionnaire for patients with a renal transplant. *Nephron*, vol.64: 226–231.
23. Rebollo P, Ortega F, Ortega T, et al. 2003, Spanish validation of the "Kidney Transplant Questionnaire": a use-

- ful instrument for assessing health-related quality of life in kidney transplant patients. *Health and Quality of Life Outcomes*, vol.1: 56.
24. Rostami Z, Tavallai S A, Jahani Y, et al. 2011, Assessment of quality of life in a single-center transplantation population using the Kidney Transplant Questionnaire-25 questionnaire. *Transplantation Proceedings*, vol.43: 590–591.
 25. Chisholm-Burns M A, Erickson S R, Spivey C A et al. 2011, Concurrent validity of kidney transplant questionnaire in US renal transplant recipients. *Patient Preference and Adherence*, vol.5: 517–522.
 26. Ramsey S, Willke R, Glick H, et al. 2015, Cost-effectiveness analysis alongside clinical trials II — an ISPOR good research practices task force report. *Value in Health*, vol.18: 161–172.
 27. Husereau D, Drummond M, Petrou S, et al. 2013, Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *BMC Medicine*, vol.11: 80.
 28. Petrou S and Gray A, 2011, Economic evaluation alongside randomized controlled trials: design, conduct, analysis, and reporting. *British Medical Journal*, vol.342: d1548.
 29. Fiebiger W, Mitterbauer C and Oberbauer R, 2004, Health-related quality of life outcomes after kidney transplantation. *Health and Quality of Life Outcomes*, vol.2: 2.
 30. Xu X, Nardini H K G and Ruger J P, 2014, Micro-costing studies in the health and medical literature: protocol for a systematic review. *Systematic Reviews*, vol.3(47).
 31. Abou-El-Enin M, Römhild A, Kaiser D, et al. 2013, Good Manufacturing Practices (GMP) manufacturing of advanced therapy medicinal products: a novel tailored model for optimizing performance and estimating costs. *Cytotherapy*, vol.15: 362–383.
 32. Fitzgerald P, Goodacre S W, Cross E, et al. 2011, Cost-effectiveness of point-of-care biomarker assessment for suspected myocardial infarction: the Randomized Assessment of Treatment Using Panel Assay of Cardiac markers (RATPAC) trial. *Society for Academic Emergency Medicine*, vol.18(5): 488–495.
 33. O'Sullivan A K, Thompson D and Drummond M, 2005, Collection of health-economic data alongside clinical trials: is there a future for piggyback evaluations? *Value in Health*, vol.8(1): 67–79.
 34. Dziura J D, Post L A, Zhao Q, et al. 2013, Strategies for dealing with missing data in clinical trials: from design to analysis. *Tale Journal of Biology and Medicine*, vol.86: 343–358.
 35. Miners A, 2008, Estimating costs for cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics*, vol.26(9): 745–751.
 36. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), 2009, *Working paper — cost estimation*, version 1.0, accessed March 5, 2015, <https://www.iqwig.de/download/Working_Paper_Cost_Estimation.pdf>
 37. Shi L, Hodges M, Drummond M, et al. 2010, Good research practices for measuring drug costs in cost-effectiveness analyses: an international perspective: the ISPOR drug cost task force report — part VI. *Value in Health*, vol.13: 28–33.
 38. The University of York — Centre for Health Economics, 2015, *NICE Threshold Press release*, accessed February 21, 2015, <<https://www.york.ac.uk/media/che/documents/NICE%20Threshold%20Press%20Release%20190215.pdf>>
 39. Kasiske B L, Zeier G M, Chapman J R, et al. 2010, KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney International*, vol.77: 299–311.
 40. Baker R, Jardine A and Andrews P, 2011, *Post-operative care of the kidney transplant recipient*, 5th edition Final Version, The Renal Association, accessed February 5, 2011, <<http://www.renal.org/guidelines/modules/post-operative-care-of-the-kidney-transplant-recipient#sthash.xF6TVBpt.0fbuDlux.dpbs>>
 41. Rivero-Arias O and Gray A, 2010, The multinational nature of cost-effectiveness analyses alongside multinational clinical trials. *Value in Health*, vol.13(1): 34–41.

Changes in medication cost observed in chronic cluster headache patients treated with sphenopalatine ganglion (SPG) stimulation: Analysis based on 1-year data from the Pathway R-I Registry

Cephalgia
0(0) 1–8
© International Headache Society 2018
Reprints and permissions:
sagepub.com/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/0333102418784689
journals.sagepub.com/home/cep


Jan B Pietzsch¹, Simon A Weber², Nunu Lund³ and Charly Gaul⁴

Abstract

Background: On-demand stimulation of the sphenopalatine ganglion (SPG) by means of an implantable neurostimulation system has been shown to be a safe and effective therapy for treatment-refractory cluster headache patients. Our objective was to estimate changes in cluster headache medication cost observed in SPG-treated chronic patients. **Methods:** Detailed patient-level data of 71 chronic patients treated with the Pulsante[®] SPG Microstimulator System were available from the Pathway R-I Registry through 12 months' follow-up. We used utilization data of preventive and acute medications reported at baseline, 3, 6, 9, and 12 months to estimate annualized drug costs for SPG-treated patients and compared it to baseline. Cost estimates for all drug/dosage combinations were developed based on German medication prices for 2016. **Results:** In the base case analysis, mean annual acute and preventive medication costs decreased from €14,178 to €6924 (–€7254; –51%), and €559 to €328 (–€231; –41%), respectively, leading to total estimated annual drug cost savings of €7484, 97% of which were attributable to acute medications. **Conclusions:** Our analysis suggests that SPG stimulation for the treatment of chronic cluster headache is associated with pronounced reductions in cluster headache medication usage that might lead to sizable annual savings in medication costs.

Keywords

Chronic cluster headache, implantable stimulator, sphenopalatine ganglion, medication costs, cost-analysis, Germany

Date received: 3 November 2017; accepted: 23 May 2018

Introduction

Cluster headache (CH) is a severe primary headache disorder, known to be highly disabling and severely compromising patients' quality of life (1,2). It is associated with intense unilateral pain attacks up to eight times a day, each lasting between 15 and 180 minutes (3). Usually, CH occurs in episodes, but in a minority of about 15% of patients (4), CH attacks do not remit for a minimum of 4 weeks within one year and are then defined as chronic (3,5).

Current treatment of chronic cluster headache (cCH) follows two objectives: (a) to effectively treat an attack in a short timeframe, and (b) to prevent the onset of future attacks. While medical management for acute

cCH attacks typically includes the use of oxygen inhalation, subcutaneous or intranasal application of triptans, or intranasal lidocaine, preventive medication

¹Wing Tech Inc., Menlo Park, CA, USA

²Cellogic GmbH, Berlin, Germany

³University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

⁴Migraine and Headache Clinic Königstein, Königstein im Taunus, Germany

Corresponding author:

Charly Gaul, Migraine and Headache Clinic Königstein, Ötmühlweg 31, D-61462 Königstein im Taunus, Germany.
Email: cgaul@migraine-klinik.de

strategies include high dosages of verapamil as first choice, and alternatively or concurrently lithium, topiramate, melatonin, and long-acting triptans. Occipital nerve blocks or steroids are also commonly used as transitional prophylactic treatments (6,7).

The cost of these medical treatment strategies is substantial and further contributes to an already high economic burden of the disease, stemming from disability, increased absence from work and frequent outpatient visits (1,8). Medical treatment costs alone were estimated to amount to more than €12,000 per year based on analysis of a German cluster headache cohort (8).

Stimulation of the sphenopalatine ganglion (SPG) by means of an implantable neurostimulation system (Pulsante® SPG Microstimulator System, Autonomic Technologies Inc., Mountain View, CA, USA) has been introduced in recent years as a novel minimally invasive treatment option that has been shown to be a safe and effective approach for the treatment of cluster headaches (9–12). In case of a CH attack, the patient can switch the device on via remote control, and in many cases can stop the attack effectively. For example, Jürgens et al. (13) report significant acute pain reductions as early as 15 minutes after switching on the device, a result that was achieved in 67.1% of all treated attacks. In that study, 68% of patients experienced a clinically significant improvement through achieving significant pain relief in case of an acute attack, while also experiencing a $\geq 50\%$ reduction in attack frequency. Over 24 months follow-up, 65% of acute attacks were successfully treated with SPG stimulation, leading to alleviation or absence of pain, with the latter accomplished in 50% of all attacks (13).

The long-term cost-effectiveness of implantable SPG stimulation has been studied previously by means of a model-based health-economic analysis based on the Pathway CH-1 study (14). That study found SPG stimulation to add meaningful gains in health-related quality of life at a cost profile that rendered SPG stimulation a cost-effective treatment for analysis horizons longer than three years, and cost saving and therefore dominant for analysis horizons longer than 5 years.

The objectives of the current study were to analyze changes in acute and preventive medication use observed in subjects treated with SPG stimulation in the real-world Pathway R-1 Registry, and to estimate from these changes the overall difference in annual medication cost, using German medication cost data as the basis for the analysis.

Materials and methods

Cost calculations were based on patient-level drug utilization data from patients followed in the Pathway R-1 Registry, and published medication cost data from the

German healthcare system for the year 2016. Annualized acute and preventive medication costs were computed based on drug utilization reported at baseline, and 3, 6, 9, and 12-month follow-up.

Clinical and drug utilization data

Clinical and utilization data were collected in May 2016 from data collected in the Pathway R1 Registry. That study is a post-market registry of the Pulsante® SPG Microstimulator System conducted to confirm the therapy's safety and long-term effectiveness in a larger population. The registry enrolled patients who met CH criteria per the device's CE regulatory labeling – clusters lasting a minimum of 16 weeks. The exclusion criterion was changes in preventive medication in the month prior to enrollment. A total of 12 European sites (10 in Germany, one in Denmark, one in Austria) enrolled patients. All patients were required to give written consent, and local ethics committee approval was obtained as required.

In addition to safety and effectiveness data, the registry collected detailed usage data of acute and preventive medications. These were collected retrospectively at each follow-up clinic visit, with patients asked to report their average weekly attack frequency and acute and preventive medication usage for the past 4 weeks.

For the current analysis, 71 patients out of a total 93 were identified, for whom 12-month follow-up drug utilization data were available, and who had been classified as chronic as opposed to episodic CH patients. The excluded subjects included 17 patients for whom 12-month data were not available at the time of the analysis, and five patients who had been classified as episodic cluster headache patients. We opted to include three chronic patients for whom no drug use was reported at BL, but for whom information was available for all follow-up times. Cohort characteristics of the resulting study population are shown in Table 1.

Drug cost data

For each of the study-reported medications, drug cost information was sourced from the official published year 2016 pharmaceutical prices for Germany (Rote

Table 1. Cohort characteristics of included subjects

Cohort characteristics	
Sample size (n)	71
Mean age, yrs. (\pm standard deviation)	49 (± 12)
Female, % (\pm standard deviation)	27 (± 24)
Mean baseline attack frequency, per week (\pm standard deviation)	24 (± 18)

Liste – German Red Book). Where information was not included in the official record, online searches were conducted to determine the respective drug's current sales price in German online retail (searches conducted in June 2016). Oxygen prices per application dose were determined based on registry-reported flow in L/min and an assumed flow duration of 10 minutes per attack (in line with current guideline). Throughout, the lowest identifiable cost was assumed for each drug and dosage, relying on the least expensive medication where several products existed and choosing the largest and therefore most economic package size as the basis for computations.

Cost assessment

Changes in medication cost under SPG stimulation were determined based on assessed medication utilization recorded during follow-up, and subsequently comparing the corresponding cost to the baseline medication cost. All costs were computed on an annualized basis. For the baseline comparator, this was accomplished by multiplying the determined weekly cost by 52 weeks per year, assuming that the drug utilization collected at baseline is a representative sample that would be maintained in a cohort that would not choose to pursue SPG stimulation treatment.

For patients receiving SPG stimulation, four data points on drug utilization were available – weekly drug utilization reported at 3, 6, 9, and 12 months follow-up. Where data for select follow-up visits were not available, we imputed these values assuming the average of the prior and following reported drug usage. This was the case for one follow-up visit in 10 of the patients, and for two follow-up visits in one patient.

In order to compute an annual cost estimate from these data points, several analytical approaches were developed and implemented, as follows:

- Approach 1: Using the weekly utilization reported at 12 months as the basis for computation of an annual medication cost.
- Approach 2: Computing estimated weekly cost for all 52 weeks of the year, by using a linear approximation between baseline, 3, 6, 9, and 12 months. These 52 weekly cost estimates were added to obtain an annual cost estimate.
- Approach 3: The same as Approach 2 but only using the period between 6 and 12 months as the basis for computation (i.e. 26 weekly inputs based on linear approximation, multiplied by two).
- Approach 4: The same as Approach 2 but only using the period between 9 and 12 months as the basis for computation (i.e. 13 weekly inputs based on linear approximation, multiplied by four).

- Approach 5: Computing the annualized cost under the assumption that each of the reported weekly utilizations at 3, 6, 9, and 12 months is maintained for a total of 13 weeks.

For the base case analysis, we opted to choose the most granular analysis approach, which relies on the full set of collected data points (Approach 2), with results of the other approaches shown in comparison.

For reference, the baseline annualized mean medication costs for those subjects excluded from the analysis were also computed and compared to the respective baseline costs of the 71 patients included in our study.

Statistical analyses and computations

All statistical analyses and calculations were performed using Excel 2016 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) and Stata 14 (Stata Corporation, College Station, TX, USA) software packages.

We performed paired t-test evaluations to assess the statistical significance of the changes in acute and preventive drug costs between baseline and the annualized estimate under SPG stimulation treatment.

In addition, we computed the weekly average attack frequency reported for the cohort at baseline, 3, 6, 9, and 12 months, and the percent changes in attack frequency, acute medication cost, and preventive medication costs, respectively, compared to their baseline values. Also, we analyzed whether annualized cost savings correlated with the baseline attack frequency.

Further, annualized acute medication costs at baseline and 12 months were compared by type of acute medication to provide perspective on the relative contribution of each medication category toward the total savings.

Finally, the annual estimated medication cost under SPG stimulation treatment was taken as the basis for approximation of multi-year savings that might materialize. This additional analysis provides useful insight to compare our findings to prior cost-effectiveness evaluations of SPG therapy and to estimate the possible amortization timeframe required for healthcare payers to recover the upfront cost for an SPG neurostimulation device and its implantation procedure of approximately €32,000, per the earlier cost-effectiveness study (14). For these multi-year scenarios, we computed discounted (at 3% p.a.) and undiscounted medication cost savings under the assumption that the computed 1-year results would be maintained in subsequent years. In addition to this steady-state assumption, the effects of a reduction and of an increase in annual savings were explored in sensitivity analyses.

In line with guidelines for health-economic assessment, all base case calculations considered mean costs. In addition, median costs were calculated for reference.

Results

Average baseline annualized medication costs were €14,737 ± 18,918, with a median cost of €6061. As indicated by the difference between mean and median and the sample's standard deviation, annualized costs – based on patient-reported drug utilization

– varied substantially, with costs ranging from €0 in three patients reporting neither preventive nor acute medication usage to €97,904 in one patient reporting extensive use of acute medications (see baseline of patient-specific annualized costs in Figure 1(a)). Corresponding calculations for the excluded subjects

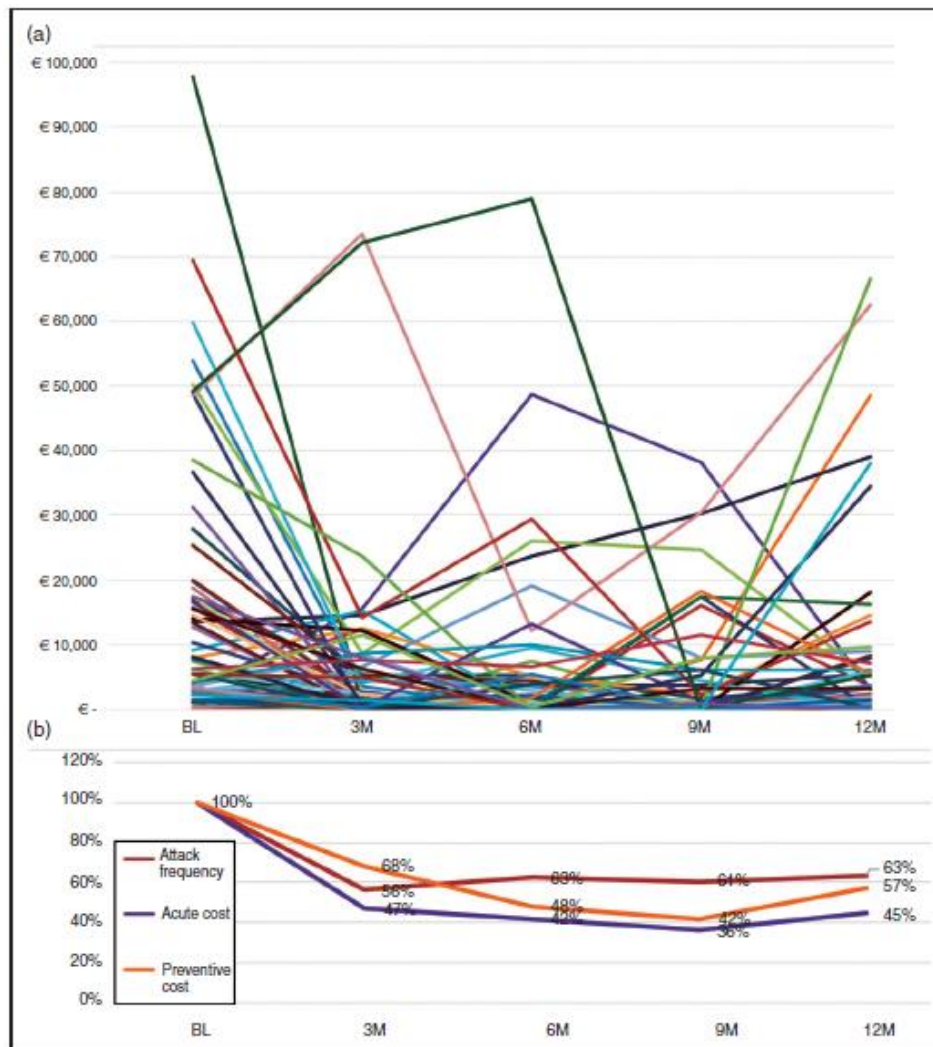


Figure 1. Individual computed annual medication costs (acute and preventive) at baseline, 3, 6, 9, and 12 months, based on reported weekly utilization reported at baseline and follow-up visits (a). Corresponding percent changes in mean attack frequency, acute medication cost, and preventive medication costs, as compared to baseline, for the full cohort.

yielded baseline mean medication costs of \$15,702, approximately 7% higher than the computed mean of the study population.

At 3, 6, 9, and 12 months, annualized mean medication costs were €5928 ± 12,668, €5229 ± 12,442, €4098 ± 8151, and €6662 ± 13,711. The median annualized drug costs were €1745, €713, €353, and €1092. Figure 1(b) shows the relative change in attack frequency, acute medications, and preventive medications, compared to baseline.

Applying the outlined approaches to computation of an annual drug cost estimate for patients on SPG stimulation, we obtained mean estimated annual drug cost savings for patients on SPG stimulation between €7484 (Approach 2) and €8690 (Approach 4) (see Table 2 for details). For the further analyses, we selected the most granular computational approach (Approach 2, weekly cost estimates derived by linear approximation).

The mean change in annual estimated total drug cost amounted to €7484 ± 14,574, with median drug cost reduction of €3002. Figure 2(a) shows the individual patients' changes in total drug cost on SPG stimulation compared to baseline, and the resulting distributional box plot (Figure 2(b)). Correlation analysis did not suggest a relationship between baseline attack frequency and amount of medication cost savings (linear regression $R^2 = 0.03$; see Supplementary Materials for detail).

Both baseline drug costs and drug costs on SPG stimulation treatment were heavily driven by acute medications. In total, a drug cost reduction of 51% was estimated, based on estimated 51% reduction in acute medication cost and 41% reduction in preventive medication cost. Ninety seven percent of total savings

resulted from reductions in acute medications (see Figure 3). Within acute medications, sumatriptan, zolmitriptan, and oxygen contributed the highest costs, with 75.0%, 17.2%, and 7.4% of the total cost, respectively, at baseline, and 72.3%, 13.8%, and 10.0%, respectively, at 12 months (see Supplementary Materials for further detail).

Under the assumption of maintained drug utilization levels in subsequent years on SPG stimulation treatment, 5-year undiscounted mean medication cost savings were projected to be €37,422 (discounted: €35,305). If, following the first – observed – year, drug cost savings were reduced to 75% of these initial year annual savings, 5-year undiscounted cost savings would amount to €29,937. If year 2 and following year drug cost savings were 25% higher than first-year drug-cost savings, the 5-year undiscounted cost savings, conversely, would amount to €44,906.

Discussion

Our study, based on real-world data from the Pathway R-1 Registry, provides, for the first time, detailed insight into medication patterns and adjustments that might be expected over time in patients treated with SPG stimulation. We found drug utilization in stimulation-treated patients to be substantially reduced as compared to baseline, with statistically significant annual reductions in acute and preventive medication costs averaging around €7500 per patient, or more, depending on the analysis approach.

These findings compare relatively closely with the results of a prior costing study of chronic cluster headache patients in Germany, which found a attack-aborting drug costs to amount to approximately €12,400 per

Table 2. Computational approaches explored to obtain estimate of total cost difference in annual medication use. Approach 2 uses the most granular computational approach and was therefore chosen as the base case

	Approach 1	Approach 2 (used in analysis)	Approach 3	Approach 4	Approach 5
	Based on baseline and 12-month weekly utilization	Based on estimated weekly utilization derived by linear extrapolation	Same as Approach 2, but only considering 6–12 month period	Same as Approach 2, but only considering 9–12 month period	Considering weekly utilization as reported at 3, 6, 9, and 12 months
Total cost difference					
Mean	€ (8075)	€ (7484)	€ (8856)	€ (8690)	€ (8430)
Median	€ (2565)	€ (2869)	€ (3833)	€ (2861)	€ (2801)
p-value, difference to baseline, acute medications	0.0021	0.0001	0.0002	0.0004	0.0001
p-value, difference to baseline, preventive medications	0.0091	0.0007	0.0007	0.0021	0.0007

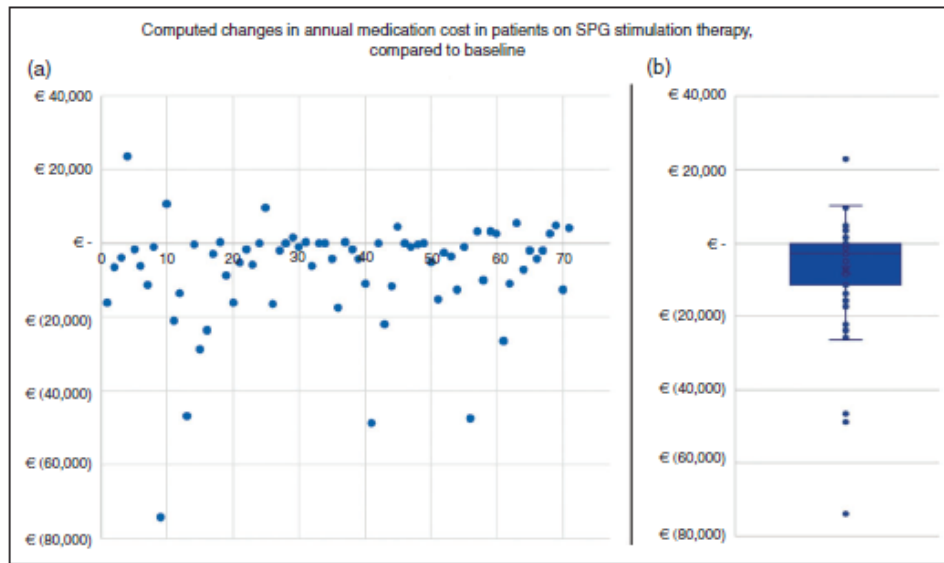


Figure 2. Computed changes in total annual medication cost in the studied 71 patients. (a) Individual per-patient results. (b) Boxplot representation for total cohort. Negative values denote savings compared to baseline.

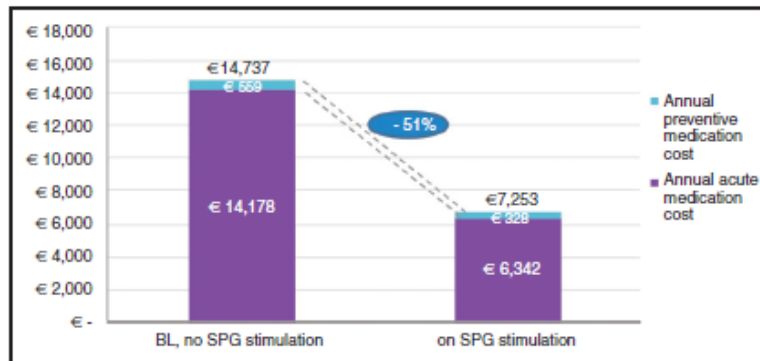


Figure 3. Computed total annual medication cost at baseline and on SPG therapy (using most conservative computational approach) and resulting percent changes.

year, for a cohort with similar attack frequency of 3.8 attacks per day (8). Of note, that prior study focused solely on sumatriptan, zolmitriptan, and oxygen costs to estimate acute cost.

From a clinical perspective, our analysis revealed pronounced subject-to-subject variation in medication use in a subset of the cohort. Despite these sometimes extreme variations in a subset of patients, which are not

fully unexpected given the nature of cluster headache disease, the large majority of patients observed a predictable reduction in the need for medication, both in acute and preventive medications. These findings are in line with data collected in the 24-month follow-up of the CH-1 study (13), which reported that 79% of acute attacks were treated without acute medications, and 64% of patients reported a positive development of preventive medication use at 24 months.

Prior clinical studies have reported on the effectiveness of SPG stimulation. These prior findings are in line with the observations in our study, namely a reduction in attack frequency of more than a third, a reduction in acute cost by about half, and of slightly less in preventive medications. As expected, our data suggest a close relationship exists between therapy effectiveness and achievable savings in medication costs.

The current analysis confirms and further corroborates the findings of the earlier cost-effectiveness analysis of SPG, which found SPG stimulation to be a cost-effective treatment strategy in the German healthcare system, as compared to current drug-based therapy (14). Of note, that earlier study found SPG stimulation to be cost-effective for analysis horizons of more than three years, and cost saving for analysis horizons just above 5 years post implantation. The findings of our current study, when adopting the same SPG implantation cost of approximately €32,000, suggest overall cost savings for the healthcare system might materialize in an even shorter period of less than 5 years, after which the cost of SPG implantation would be fully amortized (in this simplified calculation, not considering potential costs for SPG stimulation-related physician visits for programming, though).

Our study is subject to several limitations. First, our analysis was limited to inclusion of registry patients who reported medication usage data through 12 months follow-up. This criterion was chosen to ensure the longest follow-up possible was considered at the time of analysis, and to attenuate the effect of any shorter-term reductions that might or might not be representative of the stable long-term treatment effect. Especially for estimation of potential long-term savings, this broad data basis is desirable. At the same time, some patients might have opted out of the Pathway R-1 Registry or have been lost to follow-up, while inclusion of their early follow-up data might have led to some measured changes in our findings. However, imputation of their missing data would have introduced additional bias. Further, the fact that these excluded subjects had mean BL medication costs that were around 7% higher than the costs of included

patients suggests our projected savings might err on the conservative side. On a related note, exclusion of the three included patients for whom no drug usage data were reported at baseline would have increased the projected savings, again suggesting conservatism in the current analysis. As such, our inclusion of these patients and assumption of no costs at baseline is conservative. Second, seasonal differences in disease severity, which are common in cluster headache (15) patients and might explain variation in attack frequency and drug usage, could possibly affect the analysis results. While this is true at the individual patient level, the aggregate costs for the cohort can be expected to represent a realistic annual average, as implantation dates were reasonably well distributed over the calendar year, and each patient included in the analysis was followed for a full year. Third, patients in the Pathway R1 registry were enrolled at sites across three European countries. Variation in clinical practice and prescription patterns might vary between these different healthcare systems. Fourth, some of the patients using oxygen used demand valve oxygen (DVO), where reported oxygen flow was only determined based on an estimated amount. Fifth, we maintained the registry-reported separation into acute versus chronic medications. In a few, very limited instances, individual subjects reported some prednisone, GON-block and frovatriptan use as part of their acute regimen, while these medications are more appropriately classified as preventive or transitional preventive medications. However, this does not affect the total medication cost calculations, and would have no meaningful impact on the estimated distribution of acute versus preventive medications. Fifth, because the Pathway R1 registry provides only single-arm data, we needed to rely on baseline medication use data to calculate savings, as opposed to using medication cost data from a control population. Finally, the analysis was conducted taking the perspective of the German healthcare system. Use of other countries' drug prices will likely lead to different annual baseline medication costs and consequently also to other absolute drug savings amounts. However, the relative reductions in medication cost under SPG stimulation treatment can be expected to closely follow the results of the current analysis.

In summary, our analysis suggests that SPG stimulation for the treatment of chronic cluster headache is associated with pronounced reductions in cluster headache medication usage that might lead to sizable annual savings in medication costs in the German healthcare system. Further studies with longer-term follow-up would be desirable to confirm these findings.

Article highlights

- SPG stimulation therapy is associated with reductions in acute and preventive cluster headache medications.
- In the German healthcare system, these reductions lead to cost reductions of more than half, averaging €7484 in savings per year.
- More than 95% of these total savings are attributable to reductions in acute medications.
- Decreased expenditures for acute and preventive medications stem from effective treatment of acute attacks and a reduction in attack frequency under SPG stimulation treatment.
- While absolute monetary savings will differ from country to country based on respective drug prices, our study findings can be expected to directionally apply across healthcare systems.

Acknowledgments

The authors would like to thank all investigators of the Pathway R-1 Registry and the study sponsor Autonomic Technologies Inc. for providing access to the drug utilization data collected in the Pathway R-1 Registry. Further, the authors would acknowledge Dr. Benjamin Geisler of Wing Tech Inc. for reviewing and providing comment on statistical analyses.

Declaration of conflicting interests

The authors declared the following potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article: JBP is president, CEO, and shareholder of Wing Tech Inc., a health economics consultancy. Wing Tech Inc. received consulting fees from Autonomic Technologies Inc. to conduct the health-economic analyses and model development underlying this study. NL has been a sub-investigator in the register studies on SPG neurostimulation. She has received financial support for her doctoral studies from the Danish Tryg Foundation, and travel grants from the Candy Foundation. SAW worked as a consultant to Wing Tech Inc. on this project, and through Wing Tech Inc., received consulting fees and travel support from Autonomic Technologies, Inc. CG has received honoraria for consulting and lectures within the past three years from Allergan Pharma, Ratiopharm, Boehringer Ingelheim Pharma, Lilly, Novartis Pharma, Desitin Arzneimittel, Cerbotec, Bayer vital, Homosan Pharma, electroCore, Grünenthal, Reckitt Benckiser, and TEVA. He does not hold any stocks of pharmaceutical companies or medical device companies.

Funding

The authors disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: This work was supported by Autonomic Technologies Inc.

References

1. Jensen RM, Lyngberg A and Jensen RH. Burden of cluster headache. *Cephalgia* 2007; 27: 535–541.
2. Jurgens TP, Gaul C, Lindwurm A, et al. Impairment in episodic and chronic cluster headache. *Cephalgia* 2011; 31: 671–682.
3. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of

Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalgia* 2013; 33: 629–808.

4. Fischera M, Marziniak M, Gralow I, et al. The incidence and prevalence of cluster headache: A meta-analysis of population-based studies. *Cephalgia* 2008; 28: 614–618.
5. Mitsikostas DD, Edvinsson L, Jensen RH, et al. Refractory chronic cluster headache: A consensus statement on clinical definition from the European Headache Federation. *J Headache Pain* 2014; 15: 79.
6. Goadsby PJ. Pathophysiology of cluster headache: A trigeminal autonomic cephalgia. *Lancet Neurol* 2002; 1: 251–257.
7. Freitag FG and Schloemer F. Medical management of adult headache. *Otolaryngol Clin North Am* 2014; 47: 221–237.
8. Gaul C, Finken J, Biemann J, et al. Treatment costs and indirect costs of cluster headache: A health economics analysis. *Cephalgia* 2011; 31: 1664–1672.
9. Schoenen J, Jensen RH, Lanteri-Minet M, et al. Stimulation of the sphenopalatine ganglion (SPG) for cluster headache treatment. Pathway CH-1: A randomized, sham-controlled study. *Cephalgia* 2013; 33: 816–830.
10. Jurgens TP, Schoenen J, Rostgaard J, et al. Stimulation of the sphenopalatine ganglion in intractable cluster headache: Expert consensus on patient selection and standards of care. *Cephalgia* 2014; 34: 1100–1110.
11. Barloese MC, Jurgens TP, May A, et al. Cluster headache attack remission with sphenopalatine ganglion stimulation: Experiences in chronic cluster headache patients through 24 months. *J Headache Pain* 2016; 17: 67.
12. Assaf AT, Hillerup S, Rostgaard J, et al. Technical and surgical aspects of the sphenopalatine ganglion (SPG) microstimulator insertion procedure. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2016; 45: 245–254.
13. Jurgens TP, Barloese M, May A, et al. Long-term effectiveness of sphenopalatine ganglion stimulation for cluster headache. *Cephalgia* 2017; 37: 423–434.
14. Pietzsch JB, Garner A, Gaul C, et al. Cost-effectiveness of stimulation of the sphenopalatine ganglion (SPG) for the treatment of chronic cluster headache: A model-based analysis based on the Pathway CH-1 study. *J Headache Pain* 2015; 16: 530.
15. Gaul C, Christmann N, Schroder D, et al. Differences in clinical characteristics and frequency of accompanying migraine features in episodic and chronic cluster headache. *Cephalgia* 2012; 32: 571–577.

Evolution of Mitral Valve Procedural Volumes in the Advent of Endovascular Treatment Options: Experience at an Early-Adopting Center in Germany

Lenard Conradi,^{1*} MD, Edith Lubos,¹ MD, Hendrik Treede,¹ MD, Jan Benjamin Pietzsch,² PhD, Simon Weber,³ Malte Pietzsch,³ PhD, Karin Overlack,¹ MD, Patrick Diemert,¹ MD, Stefan Blankenberg,¹ MD, and Hermann Reichenspurner,¹ MD, PhD

Objectives: Our objectives were to assess the evolution of surgical and endovascular mitral valve procedural volumes and to study utilization and reimbursement effects of transcatheter mitral valve repair (TMVR) at our center and to put these in perspective with the corresponding data at the national level. **Background:** TMVR using the MitraClip system has been available in Germany since 2008 as a complementary treatment option for high-risk or inoperable patients. **Methods:** Relevant procedure codes were identified for 2006–2012 and yearly utilization volumes obtained from our center's databases and from the national statistics office. Volumes were analyzed in total, and stratified by treatment approach. Procedure reimbursement at our center was determined for years 2007–2012. **Results:** At our center, 378 MitraClip procedures were performed from 2008 to 2012. During this period, surgical volumes grew at an average of 10.6% annually (2008: 262; 2012: 392; 49.6% total growth rate). Total surgical and TMVR reimbursement increased from EUR 3.8 million (2007) to EUR 7.9 million (2012). By comparison, mitral valve procedural volumes grew by 56.1% from 2006 to 2012 at the national level, with TMVR constituting 9.1% of 20,328 procedures in 2012. Since the introduction of MitraClip, nationwide surgical procedural volumes grew at an average of 6.3% annually (2008: 14,477; 2012: 18,478; 27.6% total growth rate). **Conclusions:** Growth in procedural volumes during 2006–2012 reflects an increasing supply and subsequent demand for mitral valve procedures. The introduction of TMVR has contributed to overall growth, and has not reduced continued growth in surgical volumes. Our center-specific analysis suggests a "halo effect" of an integrated approach to mitral valve disease contributing to additional growth in surgical and overall reimbursement volumes. © 2015 Wiley Periodicals, Inc.

Key words: mitral valve disease; percutaneous intervention; percutaneous valve therapy

INTRODUCTION

Historically, valvular heart disease (VHD) has been the domain of surgical repair or replacement strategies. Surgical results have continued to improve with refined surgical techniques, technical progress regarding valve repair or replacement prosthetic devices, and sophisti-

cated post-procedural care. However, it has been shown repeatedly that only a fraction of all patients with relevant VHD are actually referred to receive surgery [1,2]. Advanced age, left ventricular dysfunction, and severe comorbid conditions have been identified as the strongest factors influencing surgical risk and range

¹University Heart Center Hamburg, Hamburg, Germany

²Wing Tech Inc., Menlo Park, California

³Wingtec GmbH, Karlsruhe, Germany

*Correspondence to: Lenard Conradi, MD, Department of Cardiovascular Surgery, University Heart Center Hamburg, Martinistrasse 52, D-20246 Hamburg, Germany. E-mail: lconradi@uke.de

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article.

Received 1 October 2014; Revision accepted 23 March 2015

Conflict of interest: Conradi L received speaker honoraria and travel compensation from Abbott Vascular, Inc. Wing Tech Inc. / Wingtec GmbH (Pietzsch JB, Pietzsch M, Weber S) provided consulting services to Abbott Vascular in conducting the underlying data and health-economic analyses.

DOI: 10.1002/ccd.25962

Published online 28 April 2015 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com)

among the most important determinants to deny patients surgical treatment [3].

Among the different transcatheter mitral valve repair (TMVR) techniques for treatment of mitral regurgitation, most clinical experience by far has been gathered with the MitraClip device (Abbott Vascular, Abbott Park, IL) which has been widely used in Europe ever since regulatory approval (CE mark) was obtained in 2008. The MitraClip system represents an endovascular transcatheter-based extension of the surgical Alfieri technique [4] via transvenous transseptal access to the mitral valve [5]. The MitraClip device has been primarily employed for treatment of elderly patients with an elevated clinical risk profile and mainly secondary MR who are unfit to undergo open heart surgery [6,7]. Even though clinical profiles of patients considered for surgical or TMVR therapy differ fundamentally and most patients allocated to MitraClip treatment likely stem from an on-top recruitment process, some crossover of patients drawn from the surgical pool is likely [8].

Our specific objectives of the present study were to assess mitral valve procedural utilization, to analyze the overall evolution of surgical and TMVR procedural volumes, and to study utilization and reimbursement effects of growing TMVR therapy use at our center offering an integrated mitral valve program including both surgical and TMVR treatment. Data will be interpreted against the national background, which to-date has substantially lower total adoption of TMVR. These objectives are in direct support of our overarching objective to research relevant data and evidence about TMVR adoption in a lead market that may provide relevant information for adoption of the technology in other markets, including the United States, where MitraClip was recently approved.

METHODS

We investigated surgical and TMVR procedure volumes from 2006 through 2012 from the perspective of a single-center as well as at the German national level. The study period included a phase before (2006–2008), as well as after MitraClip introduction (2008–2012) in order to allow for thorough assessment of baseline volumes preceding MitraClip introduction as well as evaluation of possible impact on volumes afterwards.

Identification of Relevant Procedure Codes

Data collection from our center's databases as well as from the German national records required identification of relevant procedure codes ("Operationen- und

Prozedurenschlüssel" (OPS); OPS codes represent the German national modification of the "International Classification of Procedures in Medicine," ICMF), which was accomplished through the following approaches:

- search OPS catalogue for codes containing the word "mitral"
- exclude all OPS codes containing the word "congenital"
- exclude OPS codes not relevant in the context of the current study (among them change of artificial valves, treatment of mitral stenosis, thrombectomy).

This search process yielded 27 mitral valve-related OPS codes as summarized in Supporting Information Table 1.

Determination of DRG Reimbursement Information

The total annual reimbursement at the center-level was determined based on aggregation of the DRG reimbursement for each individual case. This patient-specific reimbursement amount, which covers total reimbursement for the episode of care, was computed using the applicable DRG grouper software for any given year, which assigns the appropriate DRG code based on the patient-specific combination of primary International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problem, Revision 10, German modification (ICD-10-GM) diagnosis code and the OPS procedure code(s) encoded for the case. The case-specific reimbursement amount was then computed by taking into account the specific DRG weight in any given year, as well as the published DRG base amount for that year.

Prior to 2013, when MitraClip therapy was incorporated in the German DRG system, our analysis included the applicable technology add-on NUB payment of 20,825 Euros per MitraClip case. We limited comparative analyses to the period 2007 through 2012 because center-level reimbursement could only be accessed for years 2007 onwards.

Data Collection

Two primary data sources were utilized for data collection. For the analysis at our center, all relevant information was obtained from in-house administration data including OPS codes, ICD-10-GM diagnostic codes, as well as the grouped DRG. At the national level, German DRG statistics ("Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik") for the study period were used to obtain OPS procedure counts.

Catheterization and Cardiovascular Interventions DOI 10.1002/ccd.
Published on behalf of The Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI).

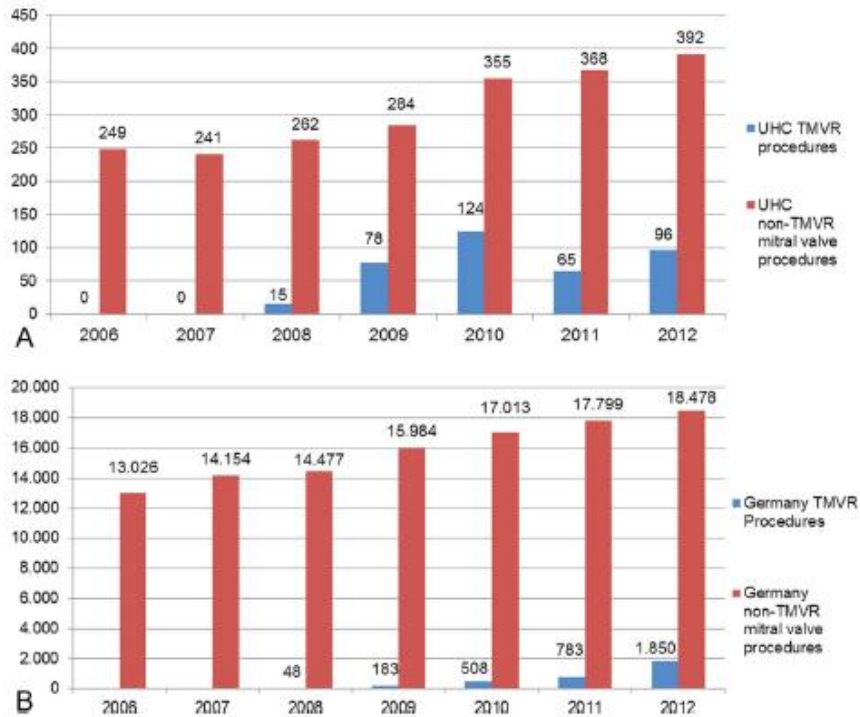


Fig. 1. TMVR and non-TMVR procedure volumes at UHC Hamburg and in Germany 2006–2012. TMVR, transcatheter mitral valve repair.

Additionally, in order to put observed procedure volume development at our center in perspective and to test its representativeness, data about changes in the number of cardiology and cardiac surgery beds at our center and other major heart centers was obtained from German national records (“Krankenhausverzeichnis”, DeStatis).

Statistical Analyses

Data are presented as absolute numbers and percentages for categorical variables and mean values and standard deviations for continuous variables. For statistical analyses of differences in procedure volume growth rates between the national data and center data, we used the paired *t*-test, and the null hypothesis is that the mean difference is 0 for each given year. *P* values are reported without correction for multiple testing. All statistical analyses were performed using the Catheterization and Cardiovascular Interventions DOI 10.1002/ccd. Published on behalf of The Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI).

statistical package R version 3.0.1 (The R Project for Statistical Computing, 2013).

RESULTS

Development of Procedure Volumes

During the study period (2006–2012), growth of overall mitral valve procedures by 96.0% was observed at our center. A TMVR program was initiated in 2008 with a total of 378 procedures performed and a share of 19.7% of all mitral valve procedures in 2012 (Fig. 1). In 2011, a 6-months voluntary recall of the MitraClip device for technical device enhancements led to a marked decrease in procedure volumes. During the same period, growth in surgical volumes was reduced compared to the prior and following years. For the complete time frame in which TMVR was available, the share of endovascular procedures at our center was significantly higher at 18.5% compared to 3.9% nationwide (*P* < 0.001; Fig. 2). In

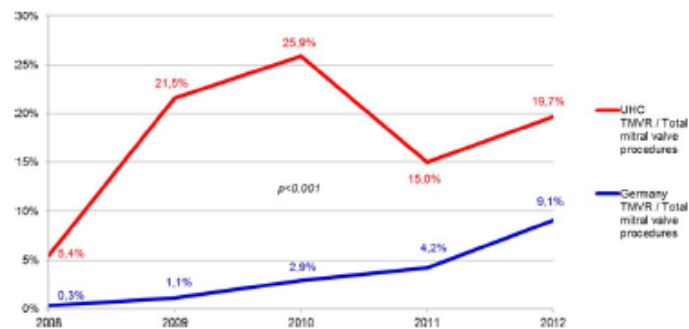


Fig. 2. Share of TMVR procedures of overall mitral valve procedures. *P* value relates to complete time frame 2008–2012. TMVR, transcatheter mitral valve repair.

parallel, during the same time frame overall mitral valve procedure volumes increased by 56.1% nationwide. Beginning in 2008, the share of TMVR procedures continuously increased to constitute 9.1% of a total of 20,328 procedures in 2012 in Germany.

Since the introduction of MitraClip therapy in 2008 at our center, surgical volumes grew at an average of 10.6% annually (262 procedures in 2008; 392 in 2012; 49.6% total growth rate; $P = 0.703$). By comparison, nationwide surgical procedural volumes grew at an average of 6.3% per year (14,477 in 2008; 18,478 in 2012; 27.6% total growth rate).

The above national average growth of both overall and surgical mitral valve procedures at our center was accompanied by substantial operational growth across all clinical offerings. Using reported numbers of cardiology and cardiac surgery beds (source: German Federal Statistics Office (DeStatis)) as a surrogate parameter for an increase in total capacity, outperformance of our center against the national background was demonstrated with increases of 103.1% and 20.2% respectively ($P = 0.019$; Fig. 3).

Development of Reimbursement Revenues

Employing the data collection protocol as described above, estimated reimbursement revenue was calculated for each patient during the study period at our center. Total reimbursement for surgical mitral valve cases increased by 33.6% between 2007 (3.8 million EUR) and 2012 (5.0 million EUR). Surgical average per case reimbursement increased by 4.2% from 2007 (18,863 EUR) to 2012 (19,660 EUR). This growth was a compound of observed growth in surgical procedures as well as a gradual increase in surgical DRG case reimbursement amounts. TMVR related reimbursement increased by 583.2% from EUR 0.4 million in 2008 to

EUR 2.9 million in 2012. Average per case reimbursement for TMVR increased by 6.8% from 2008 (28,368 EUR) to 2012 (30,284 EUR). Thus, overall mitral valve reimbursement (TMVR and surgical procedures) increased by 111.0% between 2007 and 2012 (Fig. 4).

If calculated against the development of cardiology and cardiac surgery beds, an increase in reimbursement per hospital bed by 40.3% from EUR 29,558 in 2007 to EUR 41,469 in 2012 was demonstrated.

DISCUSSION

Rapid adoption of TMVR due to timely availability of reimbursement—initially through additional add-on payment via the German “new diagnostic and therapeutic methods” (“Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, NUB”) mechanism—and consecutively directly via the German diagnosis related group system (G-DRG) has made Germany the global lead market for this therapy. Results of the present analysis demonstrate a steady increase in overall mitral valve procedure volumes during the study period. The reasons for this development are likely multifactorial. For one, overall prevalence of mitral valve disease is increasing in an aging population. Also, undertreatment of VHD in general is well known from epidemiologic literature and this effect is particularly pronounced regarding mitral valve disease [3]. Increasing physician awareness has likely boosted referral to specialized centers for causal treatment. Furthermore, the addition of novel TMVR therapies for specific subsets of mitral valve patients has broadened the available therapeutic armamentarium and thereby expanded therapy access for patients formerly receiving no or medical treatment only. The latter hypothesis is supported by an earlier analysis by our group demonstrating a significant

difference in the risk profile of surgical versus TMVR patients [6].

Growing overall mitral valve procedure volumes have been paralleled by increasing numbers of surgical procedures continuing even after TMVR therapies became available. This effect was observed both in our own single-center experience as well as on a national level. Even though at our center compared to the national background endovascular therapy was initiated earlier, TMVR procedure volumes grew faster and reached a significantly higher share of all procedures performed during the study period, this development did not have an adverse impact on growth rates of the surgical program. The fact that surgical growth rates were markedly higher at our center compared to the national background suggests a "halo effect," i.e. additional growth in patient referral of this integrated

approach of endovascular and surgical therapies. The observed reduction in surgical volume growth during 2011, the year the MitraClip device was not available for a period of six months due to the manufacturer-initiated voluntary recall, might further substantiate this hypothesis.

In parallel to increasing procedure volumes, growing reimbursement revenues were observed in our single-center analysis. Again, this was true for overall mitral valve related reimbursement, but also when differentiating between surgical or TMVR derived reimbursement. Also, calculation of reimbursement revenues per hospital bed suggested improved resource utilization along with a steep increase in overall center capacity (number of available hospital beds). The latter was significantly more pronounced when compared to the national background.



Fig. 3. Comparative analysis of overall cardiology and cardiac surgery capacity at UHC Hamburg and in Germany 2006–2012.

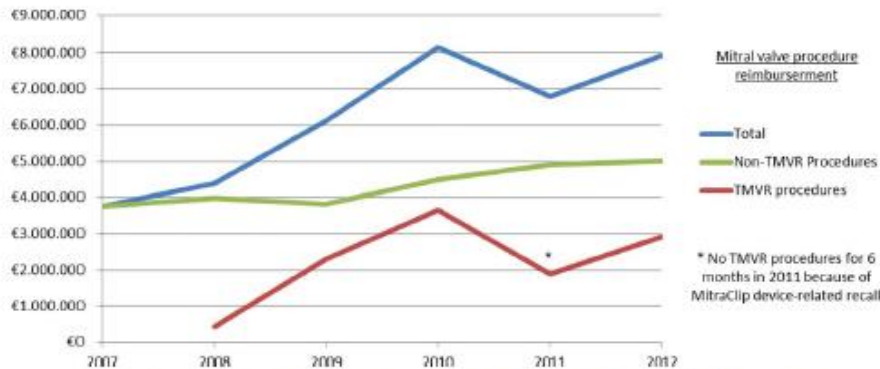


Fig. 4. Development of mitral valve procedure reimbursement revenues stratified by overall, surgical, and endovascular reimbursement 2007–2012. TMVR, transcatheter mitral valve repair.

Catheterization and Cardiovascular Interventions DOI 10.1002/ccd.
Published on behalf of The Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI).

LIMITATIONS

Results of this study were largely observational and unknown confounding factors may have biased observed effects. Specifically, a causal relationship between introduction of TMVR therapies and observed increase in surgical volumes is not certain and has to remain hypothesis-generating at present. As was shown, surgical volumes already increased between 2006 and 2008, prior to the introduction of TMVR therapy. However, our data clearly underscore that the surgical volumes did not decrease after the introduction of TMVR therapy, and that overall procedural volumes grew substantially after during the period 2008–2012. Furthermore, because our analysis relies heavily on procedure counts that are based on hospital-reported coding information, there might be inconsistencies that might affect the overall validity of results. Nevertheless, the clear coding guidelines provided to hospitals likely limit the number of incorrect coding to a negligible number. Third, the growth in procedure volumes cannot readily be transferred to similar growth in the overall number of inpatient cases. Among the reasons is that additional procedure codes were added to OPS catalogues over the investigated years, providing potential to encode additional procedures performed during the intervention. Growth in overall annual case volumes is therefore likely gradually lower than the growth in overall procedure volumes. However, in a previous analysis, a similar development with regard to case volumes has been demonstrated [8]. Also, it is unclear whether results of the single-center analysis are generally valid for other centers as a variety of factors might influence overall volume growth, including the size of the regional referral base, availability of qualified staff, and the availability of sufficient treatment capacity. Finally, reimbursement data was unavailable for 2006, therefore pertaining analyses had to be restricted to 2007–2012.

SUMMARY

In summary, our results suggest an increasing demand for treatment of mitral valve disease. In our

single-center experience, an integrated approach with TMVR and surgical treatment options led to a continuous increase in overall and surgical procedure volumes. Also, marked growth of reimbursement revenues and improved effectiveness of resource utilization were observed.

REFERENCES

1. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravaut P, Vahanian A. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro heart survey on valvular heart disease. *Eur Heart J* 2003;24:1231–1343.
2. Iung B, Cachier A, Baron G, Messika-Zeitoun D, Delahaye F, Tornos P, Gohlke-Bärwolf C, Boersma E, Ravaut P, Vahanian A. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: Why are so many denied surgery? *Eur Heart J* 2005;26:2714–2720.
3. Mirabel M, Iung B, Baron G, Messika-Zeitoun D, Détaint D, Vanoverschelde JL, Butchart EG, Ravaut P, Vahanian A. What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery? *Eur Heart J* 2007;28:1358–1365.
4. Alfieri O, Maisano F, De Bonis M, Stefano PL, Torracca L, Oppizzi M, La Canna G. The double-orifice technique in mitral valve repair: A simple solution for complex problems. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:674–681.
5. Conradi L, Treede H, Baldus S, Seiffert M, Blankenberg S, Reichenspurner H. Treating mitral regurgitation: A surgical and interventional update. *Herz* 2011;36:677–685.
6. Conradi L, Treede H, Rudolph V, Graumüller P, Labos E, Baldus S, Blankenberg S, Reichenspurner H. Surgical or percutaneous mitral valve repair for secondary mitral regurgitation: Comparison of patient characteristics and clinical outcomes. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;44:490–496.
7. Head SJ, van Leeuwen WJ, Van Mieghem NM, Kappetein AP. Surgical or transcatheter mitral valve intervention: Complex disease requires complex decisions. *EuroIntervention* 2014;9:1133–1135.
8. Conradi L, Seiffert M, Treede H, Rudolph V, Silaschi M, Blankenberg S, Baldus S, Reichenspurner H. Towards an integrated approach to mitral valve disease: Implementation of an interventional mitral valve programme and its impact on surgical activity. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;44:324–328.

Insights from eight years of adoption experience of transcatheter mitral valve repair in Germany: observed utilisation patterns and impact on overall mitral valve procedure volumes



Andreas Schaefer^{1*}, MD, MHBA; Edith Lubos¹, MD; Jan Benjamin Pietzsch², PhD; Malte Pietzsch³, PhD; Simon Weber³; Stefan Blankenberg¹, MD; Hermann Reichenspurner¹, MD, PhD; Ulrich Schäfer¹, MD; Lenard Conradi¹, MD

1. University Heart Center Hamburg, Hamburg, Germany; 2. Wing Tech Inc., Menlo Park, CA, USA; 3. Wingtec GmbH, Karlsruhe, Germany

This paper also includes supplementary data published online at: http://www.pcronline.com/eurointervention/142nd_issue/177

KEYWORDS

- mitral regurgitation
- mitral valve disease
- mitral valve repair
- mitral valvuloplasty

Abstract

Aims: The German healthcare system was among the first to introduce transcatheter mitral valve repair (TMVR) into routine care. The objective of this study was to analyse adoption and utilisation patterns and to estimate the impact of TMVR availability on mitral valve (MV) procedure volumes in the first eight years after commercialisation.

Methods and results: Procedure volumes were collected from German Federal Statistics Office databases for TMVR and mitral valve surgery (MVS) from 2008-2015. Procedure volumes were stratified by age group (<65, 65-74, 75-84, ≥85 years). Overall procedure volumes grew from 14,525 to 24,898 (+71%). MVS procedures grew from 14,477 to 20,402 (+41%) (p=0.008). The proportion of TMVR procedures grew from 0.3% (48 procedures) to 18.1% (4,496 procedures) (p=0.008). In 2015, TMVR use reached 5%, 15%, 31%, and 68% of overall MV procedures in the studied age groups (<65, 65-74, 75-84, ≥85 years). MVS volumes grew in all age groups, with the highest increase in the age group <65 (+2,945).

Conclusions: The availability of TMVR has contributed to a pronounced increase in MV procedure volumes in Germany. Simultaneously, MVS procedure volumes continued to grow substantially. The highest increase of TMVR was observed in elderly populations, suggesting referral of patients with MV disease previously left untreated.

*Corresponding author: University Heart Center Hamburg, Martinistraße 52, 20246 Hamburg, Germany.
E-mail: and.schaefer@uke.de

Abbreviations

COAPT	Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy
DRG	diagnosis-related group
EAC	early adopting centre
EVEREST	Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study
GSTCVS	German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, revision 10, German modification
ICPM	International Classification of Procedures in Medicine
LV	left ventricle/ventricular
MATTERHORN	Multicenter, Randomized, Controlled Study to Assess Mitral vAlve reconsTrucTion for advancEd Insufficiency of Functional or iscHemic ORigin
MC	MitraClip
MR	mitral regurgitation
MVS	mitral valve surgery
NUB	Neue Untersuchung- und Behandlungsmethoden (new examination and treatment methods)
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel (operation and procedure code)
TMVR	transcatheter mitral valve repair
TRAMI	transcatheter mitral valve interventions registry

Introduction

According to guideline-directed treatment schemes, severe symptomatic mitral regurgitation (MR) or asymptomatic chronic severe primary MR with left ventricular (LV) dysfunction or enlargement indicates mitral valve surgery (MVS) utilising repair or replacement. Also, concomitant MVS in patients with severe chronic primary MR or chronic moderate-severe secondary MR who undergo cardiac surgery for different indications is justified¹. However, only 50% of patients suffering from relevant MR receive surgical treatment due to impaired LV ejection fraction, advanced age and/or relevant comorbid conditions with associated high surgical risk². The clinical availability of transcatheter mitral valve repair (TMVR) has introduced new therapeutic options for high-risk patients formerly ineligible for causal treatment. Among the commercially available TMVR systems, most experience has been gathered with the MitraClip® (MC) device (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA)^{3,4}.

The MC system was initially evaluated in the EVEREST I (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study) and EVEREST II trials, resulting in FDA approval for high-risk patients with degenerative MR ineligible for MVS^{5,7}. Furthermore, the efficacy of the MC device is currently being evaluated against best medical therapy in the COAPT (Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy) randomised controlled trial⁸ and against MVS in the MATTERHORN (Multicenter, Randomized, Controlled Study to Assess Mitral

vAlve reconsTrucTion for advancEd Insufficiency of Functional or iscHemic ORigin) trial⁹. In Europe, TMVR using the MC system is predominantly used as an adjunctive heart failure therapy in inoperable patients with functional MR but is also approved for primary MR. In the USA, MC is only approved for primary MR in patients with severe symptoms who are at prohibitive risk for surgery¹⁰.

A previous study reported on the first years of experience with TMVR and concurrent development of surgical volumes at an early adopting centre (EAC) in Germany during the period 2008-2012¹¹. The main finding of that study was that, concurrent to adoption of TMVR, MVS procedure volumes continued to exhibit meaningful growth.

The primary objective of the present study was to update these prior findings by extending the study time period to 2015, and to provide a more detailed evaluation of adoption patterns and growth trends in various age groups at the German national level. This extended analysis is of particular relevance as TMVR indications will probably continue to expand¹², and Heart Teams evaluate their decision processes based on experience gained in earlier years. Furthermore, analysis of the more recent national data provides insight into TMVR adoption patterns observed with more widespread adoption of the therapy and additional initiation of TMVR programmes across the country. These data are of relevance beyond the German context, as similar patterns may emerge across other healthcare systems in Europe and North America.

Methods

DATA COLLECTION

MVS and TMVR procedure volumes were assessed for the period 2008 to 2015 at the German national level. Respective procedural volume data were collected for relevant mitral valve procedure codes and were collected from national records as previously described¹¹: relevant procedure codes (referred to as Operationen- und Prozedurencodes [OPS]; OPS codes represent the German national modification of the “International Classification of Procedures in Medicine” [ICPM]) were prospectively identified using the following approach (Supplementary Table 1 for OPS codes utilised):

- search annual OPS catalogues from 2008 until 2015 for codes containing the word “mitral”
- exclude all OPS codes containing the word “congenital”
- exclude OPS codes not relevant in the context of the current study (among them change of bioprosthetic or mechanical valves, treatment of mitral stenosis, thrombectomy)

Therapy- and age-stratified procedure volumes were collected from the German Federal Statistical Office for the years 2008-2015. Selected age groups were defined as follows: <65, 65-74, 75-84, and ≥85 years.

To evaluate changes in reimbursement, diagnosis-related group (DRG) reimbursement amounts for the respective codes and years were collected from published records, using respective DRG base rates of the applicable federal state (Supplementary Appendix 1).

MORTALITY RATES

Nationwide data regarding mortality are not documented at the German Federal Statistical Office. Therefore, in-hospital and 30-day mortality for the nationwide patient collective was implicitly acquired from already published data from the transcatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry for MC therapy for the years 2010-2013 and the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery (GSTCVS) for MVS for the years 2008-2015.

STATISTICAL ANALYSIS

Volumes were analysed annually for TMVR and MVS and stratified by age group. Growth rates were calculated on an annual basis, and for the specified analysis timeframe. All data are presented as absolute numbers and percentages for categorical variables. For statistical analyses of trends and differences in procedure volume growth rates – overall and by age group – a non-parametric test for trend across ordered groups (Cuzick's test, an extension of the Wilcoxon rank-sum test, with correction for ties) was utilised. Testing was performed for the TMVR group, the MVS group, and for the difference between these two groups. For all analyses, statistical significance was determined based on a p-level of 0.05. All statistical analyses were performed using Stata 14 (StataCorp, College Station, TX, USA), and Excel 2013 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) software packages.

Results

NATIONAL PROCEDURE VOLUMES

In the study period, overall procedure volumes grew from 14,525 to 24,898 (+71%). MVS procedure volumes grew from 14,477 to 20,402 (+41%). TMVR procedures grew from 48 procedures in 2008 to 4,496 procedures in 2015. P for trend values were 0.008 for TMVR and for MVS, and 0.345 for the difference between the group growth rates, indicating statistically significant volume growth over time for both the TMVR and the MVS groups, but not for the difference between these two growth rates (Figure 1).

RELATIVE PROPORTION OF TMVR PROCEDURES

The proportion of TMVR procedures as part of the overall MV procedures grew from 0.3% (48 procedures) in 2008 to 18.1%

Impact of TMVR on overall MV procedures in Germany



Figure 1. Total number of TMVR and surgical interventions at German national level, years 2008-2015.

(4,496 procedures) in 2015. TMVR proportions continued to exhibit year-on-year increase across the study horizon. Statistical testing found a p for trend value of 0.008 for Germany (Figure 2).

PROCEDURE VOLUMES AND PROPORTIONS OF TMVR STRATIFIED BY AGE COHORT

In 2015, TMVR use reached 5%, 15%, 31%, and 68% of overall MV procedures in the studied age groups (<65, 65-74, 75-84, ≥85 years) (Figure 3). Compared to base year 2008, MVS volumes grew in all age groups over the eight-year study period, with the highest increase in the age group <65 (+2,945; +51.5%) and smallest increase in the age group ≥85 years (+85 procedures; +40.9%) (Supplementary Figure 1).

Absolute procedural volumes exhibited a statistically significant growth trend over time for TMVR across all age groups in Germany (p for trend= <65: 0.010; 65-74: 0.008; 75-84: 0.008; ≥85: 0.008). For MVS procedure volumes, positive p for trend values were observed in all age groups except for the age group ≥85 years (p= <65: 0.008; 65-74: 0.012; 75-84: 0.008; ≥85: 0.231) (Supplementary Figure 2).

For growth in the relative proportion of TMVR of overall procedure volumes, a positive p for trend was observed for all age groups in Germany (p for trend= <65: 0.010; 65-74: 0.008; 75-84: 0.008; ≥85: 0.008).

EVOLUTION OF REIMBURSEMENT

The per-case reimbursement for TMVR increased from 28,400 euros in 2008 to 35,500 euros in 2015 (+25%), attributable to gradual

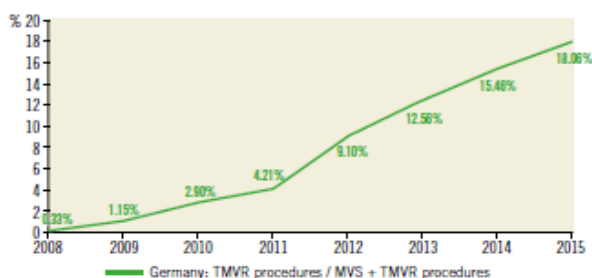


Figure 2. Percent of overall mitral valve procedures performed as TMVR at German national level, years 2008-2015.

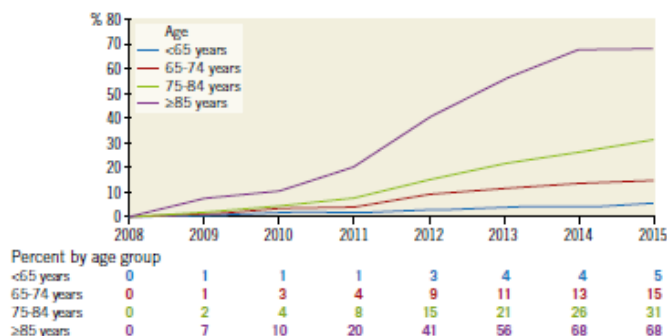


Figure 3. Percent of total mitral valve procedures performed as TMVR, by age group in Germany, years 2008-2015.

adjustments in the DRG reimbursement amounts for TMVR. **Supplementary Figure 3** shows an example of reimbursement increase at a single centre.

IN-HOSPITAL AND 30-DAY MORTALITY

Isolated MVS in Germany presented an in-hospital mortality as documented annually by the GSTCVS: 4.9% in 2008, 4.0% in 2009, 4.0% in 2010, 4.5% in 2011, 4.1% in 2012, 4.1% in 2013, 4.1% in 2014 and 4.2% in 2015¹⁹⁻²⁰. Available data from the TRAMI registry from 2010 to 2013 presented an in-hospital and 30-day mortality for TMVR of 2.4% and 4.5%, respectively²¹.

Discussion

The findings of this study provide new insight into diffusion and adoption patterns observed for TMVR in the German healthcare system, which was the first to adopt TMVR in 2008. The results suggest that TMVR has seen significant adoption over the last few years with the proportion of TMVR procedures approaching one fifth of overall mitral valve procedure volumes. The increasing proportion of TMVR in relation to all MV procedures is probably due to additional referral of patients with MV disease previously left untreated because of severely impaired LV ejection fraction, advanced age and/or relevant comorbid conditions with associated high surgical risk. Since the introduction of TMVR into clinical routine, these patients with functional or degenerative MR can now be provided with an adequate therapy. Additionally, awareness of novel TMVR therapies has increased over recent years, resulting in allocation of a high-risk patient population from cardiologists.

In parallel to TMVR, MVS procedure volumes have continued to grow substantially, further corroborating findings from an earlier study on TMVR adoption experience suggesting a “halo effect” of TMVR on MVS. This growth can be partially attributed to established mitral valve centres providing experienced Heart Teams who evaluate allocated patients in an unbiased fashion. Thereby, patients who were initially assigned for TMVR are

regularly transferred to MVS and vice versa. This effect is confirmed by the herein described robust growth rates of MVS at the EAC. On the other hand, this growth may also be driven by effects such as the increase of prevalence in an ageing population, improved diagnostic tools and a more liberal indication and referral policy²².

Previously unreported adoption patterns by age group suggest that TMVR has experienced the most pronounced growth in elderly patients, which underlines the genuine patient population for which TMVR was approved in Europe, i.e., elderly patients with functional MR and an increased risk for MVS. This particular subgroup of patients was also largely dominant in a recently published TMVR registry²³. Furthermore, TMVR is rarely utilised in younger patients and only when prohibitive surgical risk is present or for other rare indications such as for bridge to transplantation²⁴.

Evaluating procedure volume evolution at our centre in detail, it was observed that TMVR volumes, after years of high growth rates, have exhibited slower growth rates in more recent years, more closely resembling the increase observed in MVS volumes. This effect is possibly explained by increasing availability of sites offering TMVR across the country, which reduces the potential number of referrals to the EAC. A second hypothesis is that patients who are candidates for TMVR are effectively identified by the Heart Team approach, and the relative proportion of TMVR remains stable at an experienced MV centre. **Supplementary Figure 4-Supplementary Figure 6** show comparisons of nationwide and single-centre growth rates of TMVR and MVS.

At the national level, a significant increase in TMVR procedures in all age groups was documented by the analysis. Significance testing for trends showed statistically significant growth trends for both TMVR and MVS. In our centre, we saw a non-significant TMVR growth trend for the age group ≥85 years over time which is largely due to an early steep uptake of TMVR procedures, and a more level volume development thereafter. Also, the diffusion of TMVR to surrounding centres may have contributed to this non-significance.

MVS procedure volumes continued to grow in all studied age groups after the introduction of TMVR until 2012. From then on, the age group of patients ≥ 85 years experienced a reduction in MVS volumes in Germany since TMVR experienced further growth in this population. At the same time, MVS procedure volumes saw the highest growth rates in patients < 65 years of age, emphasising again the halo and crossover effect of a TMVR programme for MVS and overall mitral valve procedures.

Reimbursement analysis at our centre suggests continued increase in reimbursement revenues. While this increase is heavily driven by the adoption of TMVR, it is noteworthy that MVS procedure reimbursement concurrently more than doubled in the study period.

Limitations

The current analysis is subject to several limitations. First, it relies on volumes determined from procedure counts, as opposed to case counts. Changes in procedure coding and coding practices might have occurred over the study period and might also vary somewhat between individual hospitals. However, reliance on procedure codes provided a level of granularity in characterising the TMVR and MVS groups that would not have been possible by analysing DRG case volumes published by the national statistics office. Further, trends observed in procedure volumes can be expected also to reflect corresponding relative changes in overall case counts. Second, while our analysis considers volume development in different age groups, it does not consider other cohort characteristics and risk factors that would be of interest to study, and that might correlate with some of the observed volume changes. Third, volume developments in individual centres might be driven by a wide variety of factors. Finally, nationwide mortality rates were achieved implicitly and do not cover the whole timeframe investigated here. Therefore, there is a methodological inconsistency regarding comparison of TMVR and MVS mortality rates. Also, this work does not provide information about the clinical benefit of TMVR, the ideal patient population or optimal intervention timing for catheter-based mitral valve therapy.

Conclusions

In summary, our analysis suggests that the availability of TMVR has contributed to pronounced growth in overall MV procedure volumes in Germany. At the same time, MVS procedure volumes continued to grow substantially. The highest growth of TMVR was observed in elderly populations, suggesting referral of patients with MV disease previously left untreated. Halo and crossover effects contributed to a parallel increase in MVS procedures. This growth can be partially assigned to established mitral valve centres providing experienced Heart Teams who evaluate allocated patients in an unbiased fashion. Thereby, patients who were initially assigned for TMVR are regularly transferred to MVS and vice versa. A shift of intermediate-risk patients to a TMVR regimen, as observed in other transcatheter therapies for valvular heart disease^{25,26}, seems unlikely; therefore, TMVR is an additional and not a competitive therapy for MVS.

Impact on daily practice

The introduction of TMVR into daily clinical routine led to a referral of patients with MV disease previously left untreated. Evaluation of these allocated patients in an unbiased fashion is of crucial importance to provide the best care for every patient. Experienced Heart Teams should be a mandatory prerequisite for this assessment.

Funding

Wing Tech Inc. (J.B. Pietzsch, S. Weber, M. Pietzsch) provided health-economic consulting services to Abbott Vascular in support of this analysis and received compensation for its services. The authors maintained the right to publish without the approval of the funding source.

Acknowledgements

The authors thank Dr Benjamin Geisler (Wing Tech Inc.) for providing statistical analysis support.

Conflict of interest statement

A. Schaefer reports other from Abbott Vascular, outside the submitted work (travel support). J.B. Pietzsch reports other from Abbott Vascular, during the conduct of the study (compensation for health-economic consulting services). M. Pietzsch reports other from Abbott Vascular, during the conduct of the study (compensation for health-economic consulting services). S. Weber reports other from Abbott Vascular, during the conduct of the study (compensation for health-economic consulting services). L. Conradi reports other from Abbott Vascular, outside the submitted work (speaker honoraria, travel compensation). The other authors have no conflicts of interest to declare.

References

1. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, O'Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM 3rd, Thomas JD; ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129:2440-92.
2. Mirabel M, Iung B, Baron G, Messika-Zeitoun D, D'Almeida D, Vanoverschelde JL, Butchart EG, Ravaud P, Vahanian A. What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery? *Eur Heart J*. 2007;28:1358-65.
3. Glower DD, Kar S, Trento A, Lim DS, Bajwa T, Quesada R, Whitlow PL, Rinaldi MJ, Grayburn P, Mack MJ, Mauri L, McCarthy PM, Feldman T. Percutaneous mitral valve repair for mitral regurgitation in high-risk patients: results of the EVEREST II study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:172-81.
4. Alfieri O, Maisano F, De Bonis M, Stefano PL, Torracca L, Oppizzi M, La Canna G. The double-orifice technique in mitral

- valve repair: a simple solution for complex problems. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;122:674-81.
5. Feldman T, Wasserman HS, Herrmann HC, Gray W, Block PC, Whitlow P, St Goar F, Rodriguez L, Silvestry F, Schwartz A, Sanborn TA, Condado JA, Foster E. Percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge technique: six-month results of the EVEREST Phase I Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:2134-40.
 6. Feldman T, Foster E, Glower DD, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, Smalling RW, Siegel R, Rose GA, Engeron E, Loghin C, Trento A, Skipper ER, Fudge T, Letsou GV, Massaro JM, Mauri L; EVEREST II Investigators. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med.* 2011;364:1395-406.
 7. Head SJ, van Leeuwen WJ, Van Mieghem NM, Kappetein AP. Surgical or transcatheter mitral valve intervention: complex disease requires complex decisions. *EuroIntervention.* 2014;9:1133-5.
 8. Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients With Functional Mitral Regurgitation (The COAPT Trial) (COAPT). *ClinicalTrials.gov*. Identifier: NCT01626079. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01626079>.
 9. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02371512>. Last accessed: 13 March 2017.
 10. Nishimura RA, Vahanian A, Eleid MF, Mack MJ. Mitral valve disease—current management and future challenges. *Lancet.* 2016;387:1324-34.
 11. Conradi L, Lubos E, Treede H, Pietzsch JB, Weber S, Pietzsch M, Overlack K, Diemert P, Blankenberg S, Reichenspurner H. Evolution of mitral valve procedural volumes in the advent of endovascular treatment options: Experience at an early-adopting center in Germany. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2015;86:1114-9.
 12. Marnagkiolis K, Cilingiroglu M. Time to Expand the Mitra-Clip Indications. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2015;86:736-7.
 13. Gummert JF, Funkat A, Beckmann A, Schiller W, Hekmat K, Ernst M, Haverich A. Cardiac surgery in Germany during 2008. A report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;57:315-23.
 14. Gummert JF, Funkat A, Beckmann A, Schiller W, Hekmat K, Ernst M, Beyersdorf F. Cardiac surgery in Germany during 2009. A report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;58:379-86.
 15. Gummert JF, Funkat AK, Beckmann A, Ernst M, Hekmat K, Beyersdorf F, Schiller W. Cardiac surgery in Germany during 2010: a report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;59:259-67.
 16. Funkat AK, Beckmann A, Lewandowski J, Frie M, Schiller W, Ernst M, Hekmat K, Gummert JF, Mohr FW. Cardiac surgery in Germany during 2011: a report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;60:371-82.
 17. Beckmann A, Funkat AK, Lewandowski J, Frie M, Schiller W, Hekmat K, Gummert JF, Mohr FW. Cardiac surgery in Germany during 2012: a report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;62:5-17.
 18. Funkat A, Beckmann A, Lewandowski J, Frie M, Ernst M, Schiller W, Gummert JF, Cremer J. Cardiac surgery in Germany during 2013: a report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;62:380-92.
 19. Beckmann A, Funkat AK, Lewandowski J, Frie M, Ernst M, Hekmat K, Schiller W, Gummert JF, Cremer JT. Cardiac Surgery in Germany during 2014: A Report on Behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;63:258-69.
 20. Beckmann A, Funkat AK, Lewandowski J, Frie M, Ernst M, Hekmat K, Schiller W, Gummert JF, Welz A. German Heart Surgery Report 2015: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;64:462-74.
 21. Puls M, Lubos E, Boekstegers P, von Bardeleben RS, Ouarrak T, Butter C, Zuern CS, Bekeredjian R, Sievert H, Nickenig G, Eggebrecht H, Senges J, Schillinger W. One-year outcomes and predictors of mortality after MitraClip therapy in contemporary clinical practice: results from the German transcatheter mitral valve interventions registry. *Eur Heart J.* 2016;37:703-12.
 22. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravaut P, Vahanian A. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J.* 2003;24:1231-43.
 23. Sorajja P, Mack M, Venkulpalli S, Holmes DR Jr, Stebbins A, Kar S, Lim DS, Thourani V, McCarthy P, Kapadia S, Grayburn P, Pedersen WA, Ailawadi G. Initial Experience With Commercial Transcatheter Mitral Valve Repair in the United States. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:1129-40.
 24. Garatti A, Castelvécchio S, Bandera F, Medda M, Menicanti L. Mitraclip procedure as a bridge therapy in a patient with heart failure listed for heart transplantation. *Ann Thorac Surg.* 2015;99:1796-9.
 25. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Williams M, Dewey T, Kapadia S, Babaliaros V, Thourani VH, Corso P, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock SJ; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2011;364:2187-98.
 26. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Sondergaard L, Mumtaz M, Adams DH, Deeb GM, Maini B, Gada H, Chetcuti S, Gleason T, Heiser J, Lange R, Merhi W, Oh JK, Olsen PS, Piazza N, Williams M, Windecker S, Yakubov SJ, Grube E, Makkar R, Lee JS, Conte J, Vang E, Nguyen H, Chang Y, Mugglin AS, Serruys PW, Kappetein AP; SURTAVI Investigators. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2017;376:1321-31.

Supplementary data

Supplementary Appendix 1. Computation of DRG reimbursement amounts.

Supplementary Table 1. List of included OPS procedure codes that were included in the analysis to determine volumes in each specific year.

Supplementary Figure 1. Procedure volumes by age group.

Supplementary Figure 2. Representation of MVS and TMVR procedure volumes at German national level, by age group.

Supplementary Figure 3. Estimated annual reimbursement amount of all TMVR cases, MVS, and resulting overall mitral valve reimbursement, University Heart Center Hamburg, 2008-2015.

Supplementary Figure 4. Comparison of nationwide and single-centre growth rates of TMVR and MVS from 2008 to 2015.

Supplementary Figure 5. Percentages of TMVR procedures as part of overall mitral valve procedures in Germany and at an early adopting centre.

Supplementary Figure 6. Percentages of TMVR procedures as part of overall mitral valve procedures in Germany and at an early adopting centre stratified by age group.

*The supplementary data are published online at:
[http://www.pcronline.com/
eurointervention/142nd_issue/177](http://www.pcronline.com/eurointervention/142nd_issue/177)*



Supplementary data

Supplementary Appendix 1. Computation of DRG reimbursement amounts

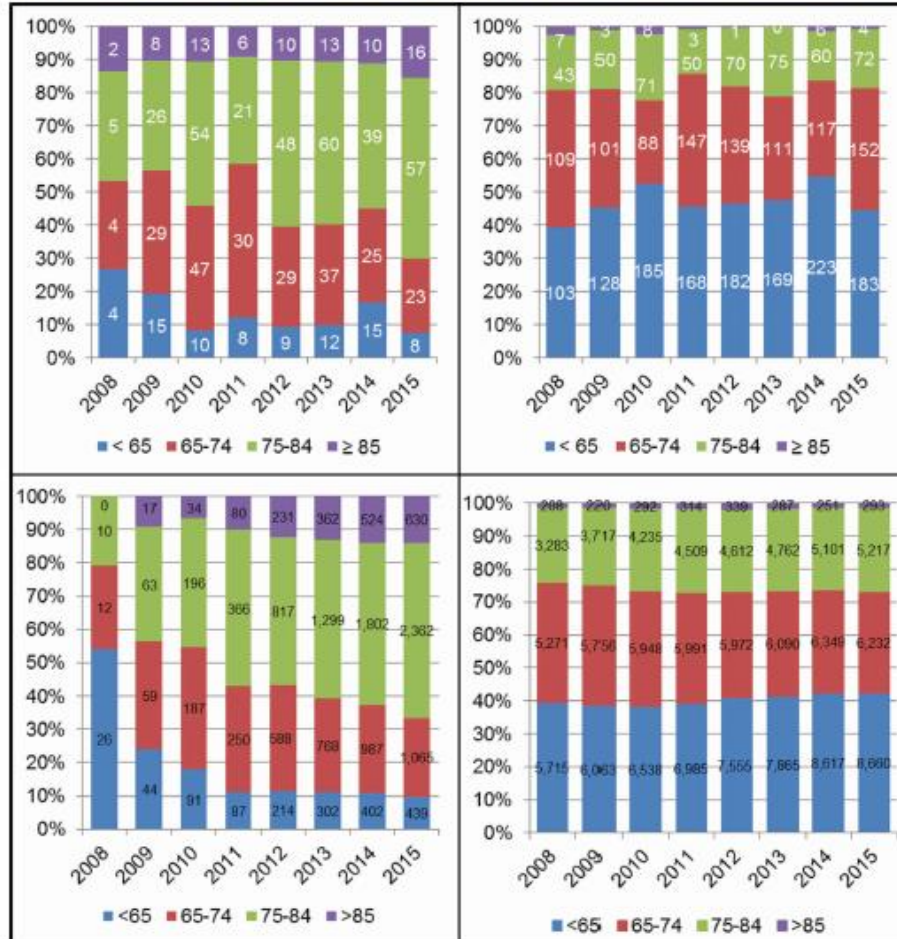
German DRG reimbursement covers inpatient expenditure for the respective episode of care. For estimation of reimbursement at the single site, we obtained the DRG code assigned for each included case from the site's accounting department. These DRG codes are assigned based on each subject's combination of ICD-10 diagnosis codes and OPS procedure code(s), in consideration of the respective DRG grouping algorithm for each given year.

We then used these DRG codes to identify unadjusted case-weights in respective published DRG catalogues for the years 2008 to 2015. Applicable state-specific annual base rates were identified from the National Association of Statutory Health Insurance Funds (GKV Spitzenverband). In addition to the DRG reimbursement, applicable add-on device payments ("Neue Untersuchung- und Behandlungsmethoden [New examination and therapy approaches]" [NUB]), which were paid until 2012 prior to formal inclusion of TMVR into the DRG system, were considered. These were assumed to be 21,000 euros, based on an approximation of actual NUB payments.

Ersatz von Herzklappen durch Prothese, Mitralklappe, thoroskopisch, Xenotransplantat (Bioprothese)	Replacement of heart valves by prosthesis, mitral valve, thorascopic, xenograft (bioprosthesis)	5-351.22	5-351.22	5-351.22	5-351.22	5-351.22	5-351.22	5-351.22	5-351.22
Ersatz von Herzklappen durch Prothese, Mitralklappe, thoroskopisch, Xenotransplantat stentless	Replacement of heart valves by prosthesis, mitral valve, thorascopic, stentless xenograft	5-351.23	5-351.23	5-351.23	5-351.23	5-351.23	5-351.23	5-351.23	5-351.23
Ersatz von Herzklappen durch Prothese, Mitralklappe, thoroskopisch, Kunstprothese	Replacement of heart valves by prosthesis, mitral valve, thorascopic, artificial prosthesis	5-351.24	5-351.24	5-351.24	5-351.24	5-351.24	5-351.24	5-351.24	5-351.24
Ersatz von Herzklappen durch Prothese, Mitralklappe, thoroskopisch, sonstige	Replacement of heart valves by prosthesis, mitral valve, thorascopic, other	5-351.2x	5-351.2x	5-351.2x	5-351.2x	5-351.2x	5-351.2x	5-351.2x	5-351.2x
Valvuloplastik, Mitralklappe, Anuloplastik	Valvuloplasty, mitral valve, annuloplasty	5-353.1	5-353.1	5-353.1	5-353.1	5-353.1	5-353.1	5-353.1	5-353.1
Valvuloplastik, Mitralklappe, Segelrekonstruktion	Valvuloplasty, mitral valve, leaflet repair	5-353.2	5-353.2	5-353.2	5-353.2	5-353.2	5-353.2	5-353.2	5-353.2
Andere Operationen an Herzklappen, Mitralklappe, Rekonstruktion	Other operations of heart valves, mitral valve, repair	5-354.12	5-354.12	5-354.12	5-354.12	5-354.12	5-354.12	5-354.12	5-354.12
Andere Operationen an Herzklappen, Mitralklappe, Prothesenfixation	Other operations of heart valves, mitral valve, prosthesis fixation	5-354.13	5-354.13	5-354.13	5-354.13	5-354.13	5-354.13	5-354.13	5-354.13
Andere Operationen an Herzklappen, Mitralklappe, sonstige	Other operations of heart valves, mitral valve, other	5-354.1x	5-354.1x	5-354.1x	5-354.1x	5-354.1x	5-354.1x	5-354.1x	5-354.1x
Minimalinvasive Operationen an Herzklappen, Endovaskuläre Mitralklappenanuloplastik	Minimally invasive operations of heart valves, endovascular mitral valve annuloplasty	5-35a.2	5-35a.2	5-35a.2	5-35a.2	5-35a.2	5-35a.2	5-35a.2	5-35a.2
Minimalinvasive Operationen an Herzklappen, Endovaskuläre Implantation eines Mitralklappenersatzes	Minimally invasive operations of heart valves, endovascular mitral valve replacement	n/a	5-35a.3	5-35a.3	Split	Split	Split	Split	Split
Minimalinvasive Operationen an Herzklappen, Implantation eines Mitralklappenersatzes, endovaskulär	Minimally invasive operations of heart valves, implantation of mitral valve replacement, endovascular	n/a	n/a	n/a	5-35a.30	5-35a.30	5-35a.30	5-35a.30	5-35a.30

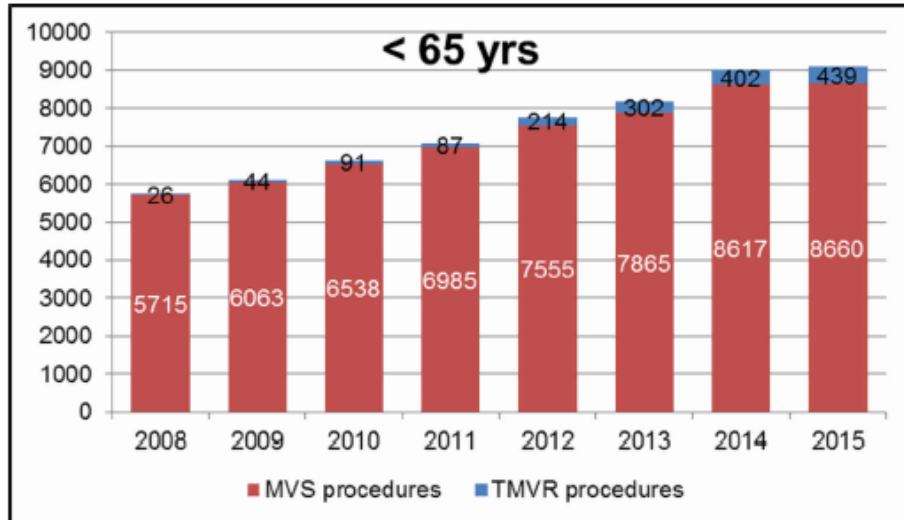
Minimalinvasive Operationen an Herzklappen, Implantation eines Mitralklappenersatzes, transapikal, ab 2015: ohne perkutan apikales Zugangs- und Verschlussystem	Minimally invasive operations of heart valves, implantation of mitral valve replacement, transapical, since 2015: without percutaneous apical access and closure system	n/a	n/a	n/a	5-35a.31	5-35a.31	5-35a.31	5-35a.31	5-35a.31
Minimalinvasive Operationen an Herzklappen, Implantation eines Mitralklappenersatzes, transapikal, ab 2015: mit perkutan apikales Zugangs- und Verschlussystem	Minimally invasive operations of heart valves, implantation of mitral valve replacement, transapical, since 2015: with percutaneous apical access and closure system		n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	5-35a.32
Minimalinvasive Operationen an Herzklappen, Endovaskuläre ventrikuläre Mitralklappenrekonstruktion	Minimally invasive operations of heart valves, endovascular ventricular mitral valve repair	n/a	n/a	5-35a.4	Split	Split	Split	Split	Split
Minimalinvasive Operationen an Herzklappen, endovaskuläre Mitralklappenrekonstruktion, transarteriell	Minimally invasive operations of heart valves, endovascular mitral valve repair, transarterial	n/a	n/a	n/a	5-35a.40	5-35a.40	5-35a.40	5-35a.40	5-35a.40
Minimalinvasive Operationen an Herzklappen, sonstige	Minimally invasive operations of heart valves, other	5-35a.x	5-35a.x	5-35a.x	5-35a.x	5-35a.x	5-35a.x	5-35a.x	5-35a.x
Minimalinvasive Operationen an Herzklappen, N.n.bez.	Minimally invasive operations of heart valves, not specified	5-35a.y	5-35a.y	5-35a.y	5-35a.y	5-35a.y	5-35a.y	5-35a.y	5-35a.y
Minimalinvasive Operationen an Herzklappen, endovaskuläre Mitralklappenrekonstruktion, transvenös	Minimally invasive operations of heart valves, endovascular mitral valve repair, transvenous	n/a	n/a	n/a	5-35a.41	5-35a.41	5-35a.41	5-35a.41	5-35a.41
Perkutan-transluminale Gefäßintervention an Herz- und Koronargefäßen, Ballonvalvuloplastie, Mitralklappe	Percutaneous-transluminal interventions of vessels related to heart and coronary vessels, balloon valvuloplasty, mitral valve	8-837.a1	8-837.a1	8-837.a1	8-837.a1	8-837.a1	8-837.a1	8-837.a1	8-837.a1

Supplementary Figure 1. TMVR procedures (left) and MVS procedures (right) by age group at our centre for the period 2008-2015, EAC (top) and German national level (bottom).

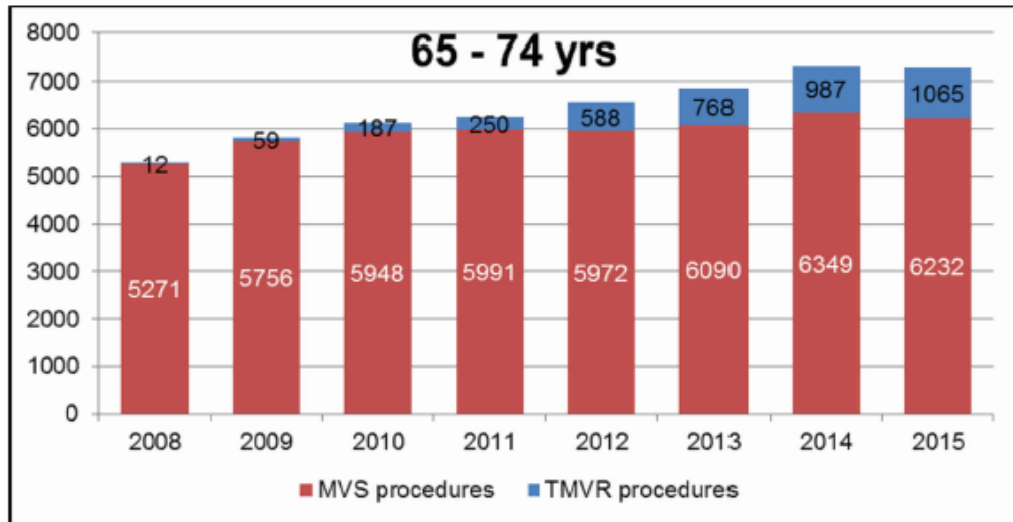


Supplementary Figure 2. Representation of MVS and TMVR procedure volumes at German national level, by age group. A) <65 years old; B) 65-74 years old; C) 75-84 years old; D) >85 years old.

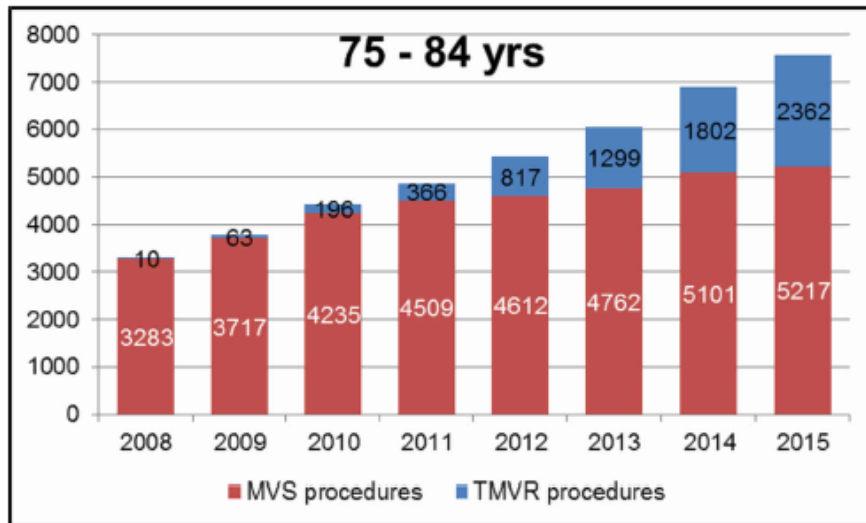
A)



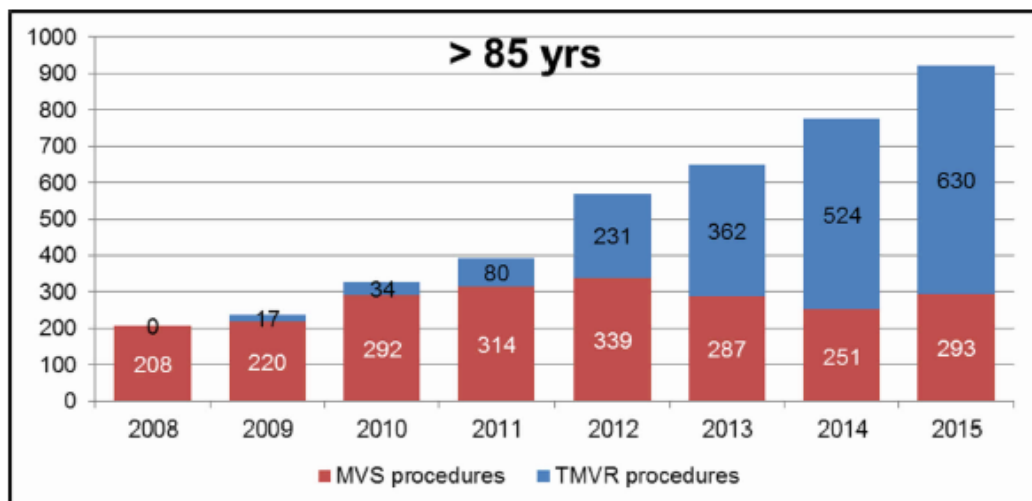
B.



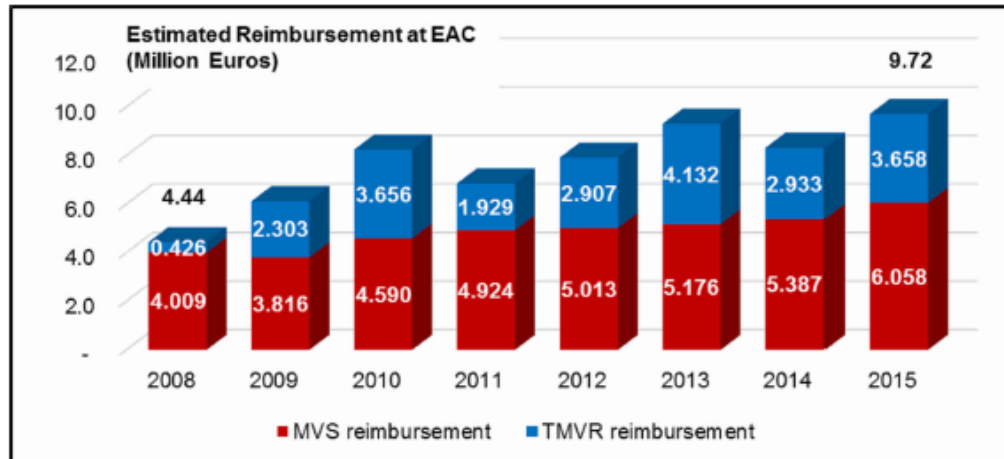
c.



d.



Supplementary Figure 3. Estimated annual reimbursement amount of all TMVR cases, MVS, and resulting overall mitral valve reimbursement, University Heart Center Hamburg, 2008-2015.*

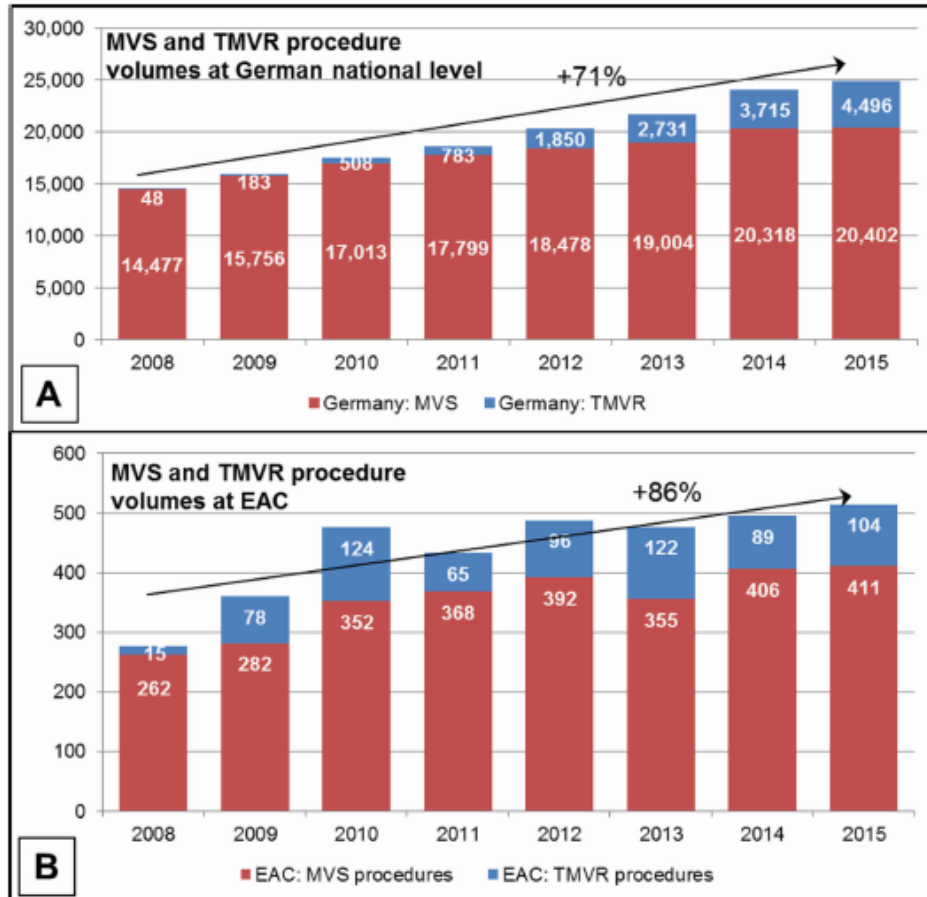


*Per-case reimbursement for TMVR increased from 28,400 euros in 2008 to 35,500 euros in 2015 (+25%).

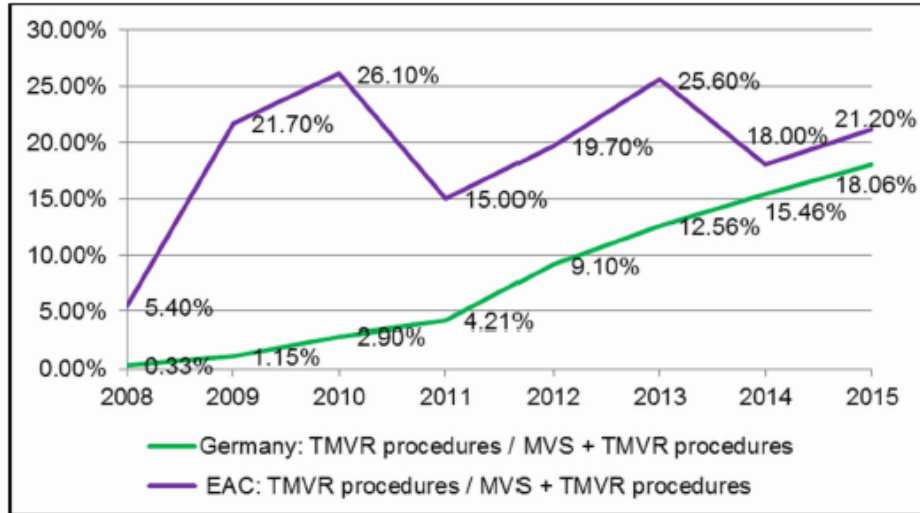
Supplementary Figure 4. Comparison of nationwide and single-centre growth rates of TMVR and MVS from 2008 to 2015.

A. TMVR and MVS growth rates from 2008 to 2015 in Germany

B. TMVR and MVS growth rates from 2008 to 2015 at an early adopting centre



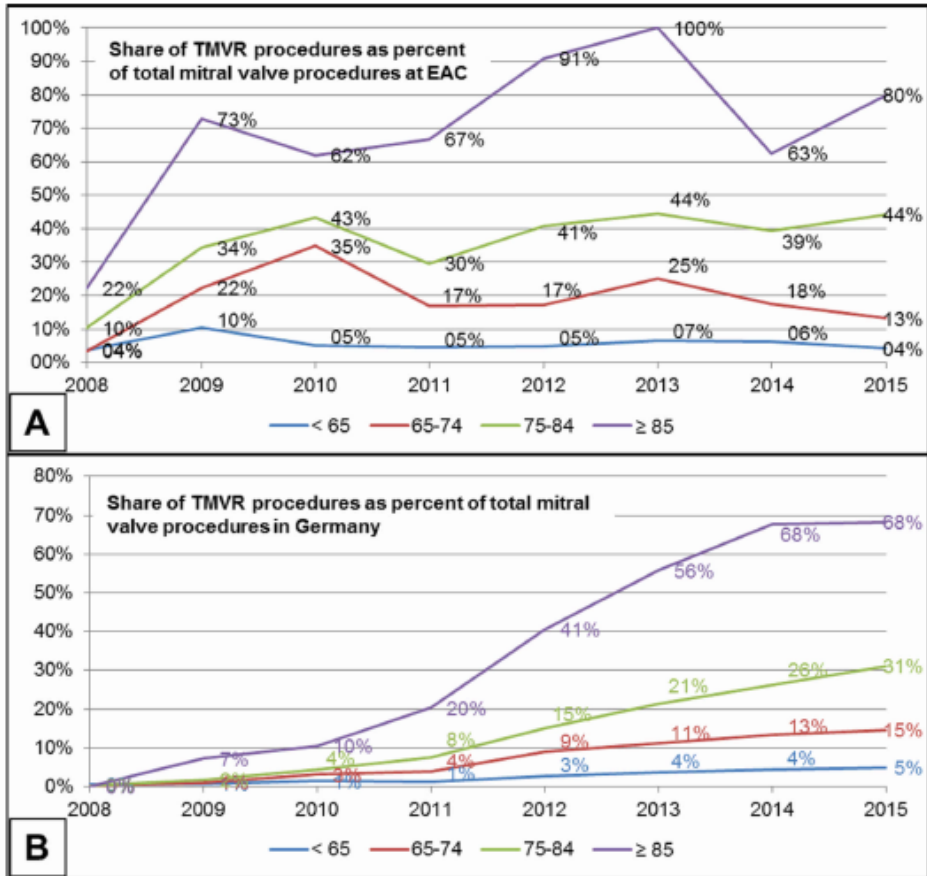
Supplementary Figure 5. Percentages of TMVR procedures as part of overall mitral valve procedures in Germany and at an early adopting centre.



Supplementary Figure 6. Percentages of TMVR procedures as part of overall mitral valve procedures in Germany and at an early adopting centre stratified by age group.

A. Age stratified TMVR percentages at an early adopting centre from 2008 to 2015

B. Age stratified TMVR percentages in Germany from 2008 to 2015



Adoption Patterns of Bronchoscopic Lung Volume Reduction Procedures in Germany and Predicted Procedure Volumes for Other European Countries

Jan B. Pietzsch^a Rachele Busca^b Christina Rott^c Benjamin P. Geisler^{a, d}
Simon A. Weber^e Dirk-Jan Slebos^f Gaëtan Deslee^g Felix J.F. Herth^h

^aWing Tech Inc., Menlo Park, CA, USA; ^bPneumRx Ltd., a BTG International Group Company, London, UK; ^cPneumRx GmbH, a BTG International Group Company, Düsseldorf, Germany; ^dDepartment of Medicine, Massachusetts General Hospital/Harvard Medical School, Boston, MA, USA; ^eCellogic GmbH, Berlin, Germany; ^fDepartment of Pulmonary Diseases, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands; ^gDepartment of Pulmonary Diseases, INSERM Unit 1250, University Hospital of Reims, Reims, France; ^hPneumology and Critical Care Medicine, Thoraxklinik, University of Heidelberg and Translational Lung Research Center Heidelberg, Member of the German Lung Research Network, Heidelberg, Germany

Keywords

Pulmonary disease · Chronic obstructive pulmonary disease · Emphysema · Lung volume reduction · Bronchoscopy · Germany · Europe

Abstract

Background: Bronchoscopic lung volume reduction (BLVR) using valves and coils has been approved for use since 2003 and 2010, respectively. **Objective(s):** To study adoption patterns of BLVR in an early-adopting country, and to estimate potential treatment volumes in other European countries. **Methods:** Therapy- and age-specific volumes for endobronchial valve and coil procedures were obtained from German federal statistics for 2007–2016. Therapy-specific and total BLVR procedure volumes and growth were computed, and

patterns in treatment age and device utilization analyzed. Patient volumes for other European countries were predicted using mean German patient volumes of the last 3 data years and age-specific population and emphysema incidences. **Results:** Over the study period, annual BLVR procedure volumes grew from 91 to 2,053 (+2,256%), reaching a peak of 2,556 procedures in 2013. Coil procedures constituted 36% of the total volume in 2016. Treatment age was stable over time, with highest procedure counts in age group 60–64 years for valves and 65–69 years for coils. A limited increase in device use per procedure was observed. For Germany, 1,655 newly treated BLVR patients were estimated per year, approximating about 5% of the annual newly diagnosed severe emphysema cases. Predicted volume estimates for other European countries ranged from 1 for Liechtenstein to 1,226 for France. **Conclusions:** Analysis of German

KARGER

© 2018 S. Karger AG, Basel

E-Mail karger@karger.com
www.karger.com/res

Prof. Dr. Felix J.F. Herth
Thoraxklinik, University of Heidelberg
Röntgenstrasse 1
DE-69126 Heidelberg (Germany)
E-Mail Felix.Herth@med.uni-heidelberg.de

procedure data show pronounced BLVR therapy uptake in the early years of adoption, with the more recently introduced coil therapy used in about one-third of patients. Estimated patient volumes to date constitute only a small fraction of the severe emphysema population.

© 2018 S. Karger AG, Basel

Introduction

Emphysema is a debilitating condition that constitutes a substantial subset of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [1, 2]. It is associated with significantly reduced quality of life and life expectancy, as well as increased healthcare resource utilization [1, 3].

Bronchoscopic lung volume reduction (BLVR) offers a minimally invasive treatment approach for selected subsets of patients and provides benefits comparable to those previously demonstrated for lung volume reduction surgery [4, 5]. While BLVR approaches comprise a wide range of technology, ranging from placement of implantable devices to vapor-based treatment, endobronchial valve therapy (EBV) and endobronchial coil therapy have become the mainstay BLVR approaches to date [5]. Further, BLVR techniques serve a much wider emphysema patient population than can be treated by lung volume reduction surgery, like lower lobe predominant disease, homogeneous emphysema distribution, and patients who are not fit enough or unwilling to undergo surgery.

The safety and effectiveness of EBV and coil therapy have been demonstrated in a number of national and multinational trials [6–12]. Further research is being conducted to characterize the therapies' performance in specific subsets of patients, and to reduce remaining uncertainty about the medium- and long-term performance of these therapies (e.g., clinicaltrials.gov identifiers NCT02022683 (TRANSFORM), NCT01796392 (LIBERATE), NCT01812447 (EMPROVE), NCT02823223 (valves in heterogeneous patients), NCT01682018 (valves in single lung transplant patients) for valves, and NCT02879331 (CYCLONE), NCT03360396 (ELEVATE) for coils).

EBV and coil therapy have received regulatory clearance in the European Union in 2003 and 2010, respectively. Pivotal trials for regulatory approval in the United States have been completed for EBV (clinicaltrials.gov identifier NCT01796392) and a pre-market approval application has been submitted to the United States Food and Drug Administration as of January 2018. For coils, Food and Drug Administration approval is ongoing.

In the German healthcare system, which was among the first in the world to adopt BLVR in regular clinical practice, EBV and coil therapy have been commercially used since 2007 and 2012, respectively, with a total of more than 12,000 procedures performed through the end of 2016. The detailed procedure coding information collected in Germany's hospital statistics provides an opportunity to study real-world adoption patterns and procedure characteristics of BLVR.

Our aim was to analyze these data in detail to provide useful insight for clinicians and healthcare administrators, and to estimate BLVR procedure volumes that might be expected in other European countries.

Materials and Methods

Study Data

Study data were obtained from procedure-specific data reported in annual diagnosis-related group hospital statistics (Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik [diagnosis-related group-Statistik]) published by the German Federal Statistics Office. All BLVR procedure codes were identified from listings of the German "Operationen und Prozedurenschlüssel" (OPS) surgical and procedural codes. The respective codes for valves and coils, with definitions and information about their introduction, are shown in the appendix (online suppl. Table A1; for all online suppl. material, see www.karger.com/doi/10.1159/000491677).

For the current analysis, only valve and coil procedure codes were considered, as other BLVR approaches, including polymer-based foam instillation and vapor ablation, are more or less used in clinical trials only.

Analyses

Procedure Volume Collection and Analysis

For EBV, procedure volumes were collected for the 10-year period 2007–2016, and for endobronchial coil therapy for the 5-year period 2012–2016, after the therapy's commercial introduction. These data coincide with the availability of therapy-specific OPS codes. For both valves and coils, the available codes provide granular information about the use of devices, with valve codes specifying use of 1, 2, 3, 4, or 5 and more valves, and coil codes specifying usage levels between 1–2 coils for the lowest volume code and 17 or more coils for the highest volume code. See online supplementary Table A1.

For each analyzed year, utilization by code was collected in total and by age bracket, with age brackets defined in 5-year increments between "5 years and under" to "85 years and older." All valve code volumes were subsequently added up to provide the annual total procedure volume and the same was performed for the coil code volumes.

Treatment age was analyzed by plotting the age bracket-specific proportion of treatments as part of total and comparing the resulting distributions for valves (years 2007, 2012, and 2016) and coils (years 2012 and 2016).

Estimation of Treated Patients per Year, Germany

In addition to reporting of procedure volumes, we aimed to estimate the corresponding number of newly treated patients, that is, initial implants. This estimation took into account that procedures in which only one valve is implanted are predominantly repeat treatments, for example, for replacement of a dislodged or inadvertently exhaled valve. Further, for coils, it considered the fact that coil procedures are predominantly performed as bilateral, staged procedures, that is, index treatment requires 2 separate episodes of care, each of which is encoded as a separate procedure in the procedure statistics. Additionally, implantation of 1 to 2 or 3 to 4 coils is, in most cases, related to retreatment with coils [13]. Specifically, for estimation of patient volumes, we considered 15% of 1-valve procedures as new procedures, and 100% of procedures that used 2 or more valves. For coils, 5% of 1- to 2- and of 3- to 4-coil procedures were counted and 50% of the procedures involving 5 and more coils, reflecting the staged, bilateral implantation.

Analysis of Number of Devices Used, per Procedure

To obtain a perspective on the relative utilization of devices per procedure, we computed the relative proportion each code contributed toward the total procedure volume in a given year. Changes in device utilization were analyzed via Cuzick's test, a nonparametric test for trend across ordered groups (an extension of the Wilcoxon rank-sum test with correction for ties). For coils, for which utilization is reported in increments of 2 coils, we used the mean of each increment for analysis.

Approximation of BLVR Patient Volumes in Other European Countries

Predictions of potential BLVR patient volumes that might be expected in other European countries were derived from the German data as follows. First, the 3-year average for procedure volumes observed in period 2014–2016 was computed to provide a more stable procedure volume input. Subsequently, age bracket-specific procedure incidences were computed, using age bracket-specific population data for Germany. Countries identified for analysis included those European countries for which the European Statistics Agency (EuroStat) publishes detailed population data. For each of these countries, corresponding age bracket-specific population data were used to calculate the estimated procedure volumes, by code and in total, based on data reported for year 2016. To account for potential difference in emphysema prevalence and hence treatment incidence, we used data from a recent meta-analysis of COPD prevalence [14] that provides region-specific prevalence rates to calculate an adjustment factor. This adjustment factor (1.0 for other Western European countries, 0.810 for Northern European countries, 0.993 for Central European countries, and 0.761 for Southern European countries) was multiplied on the crude country-specific procedure volume estimate to obtain estimated total volumes.

Estimation of Relative BLVR Treatment Incidence

Finally, an approximation of the percent of patients, relative to all annually newly diagnosed severe emphysema patients, was computed. For this calculation, we divided the computed patient volume by the estimated incidence of severe emphysema. This incidence was derived as follows: data for Germany from the BOLD study suggest a prevalence of GOLD III/IV of 0.8% [15]. Further,

prior data suggest approximately 33.5% of GOLD III/IV COPD patients suffer from emphysema [16], a subset of which might be candidates for BLVR treatment. Based on current German population data, this yielded an estimate of the GOLD III/IV emphysema prevalence. An annual incidence of newly diagnosed GOLD III/IV patients was computed from the prevalence estimate by dividing prevalence by projected mean survival in this patient group of 7 years [17].

Results

Procedure and Patient Volumes in Germany

BLVR procedure volumes, for the period 2007–2011, were contributed by EBV only, and increased more than 6-fold in the 5-year period from 2007 to 2011, reaching a volume of 646 procedures prior to the introduction of coil therapy. Valve procedure volumes continued to grow through 2013 (peak at 1,673 procedures), and then showed a more stable volume (1,318 reported procedures in 2016). Coil procedures grew from 388 procedures in 2012 to 1,081 procedures in 2014, and – similar to valves – showed stable volume to gradual decline in 2015 and 2016, reaching a volume of 735 procedures in 2016, for total combined BLVR procedure volume of 2,053 procedures in 2016 (Fig. 1).

Using the specified calculation approach to account for repeat procedures that cannot be considered new BLVR patient treatments, a total newly treated patient volume of 1,465 is estimated for 2016, with coils contributing 359 of these patients (24.5%). The highest total number of annually treated BLVR patients was reached in 2013 (1,904; Fig. 1b). Relative to a computed annual incidence of newly diagnosed severe emphysema patients (GOLD III/IV) in Germany of 31,594, this suggests that approximately 4.6% of severe emphysema patients received BLVR treatment in 2016.

Treatment Patterns: Age and Numbers of Devices

The relative proportion of procedures in the different age brackets is shown in Figure 2, and shows widely consistent treatment age throughout. In the latest data year, 2016, the highest numbers of valve procedures were performed in age bracket 60–64 years, and in age bracket 65–69 years for coils.

The number of devices used per procedure for valves shows a fairly broad distribution between 1 and 5 or more valves, with the largest number of procedures using 3 valves. Over the years, a slight change can be observed toward the use of more devices (the proportion of procedures using 5 or more valves increased significantly over

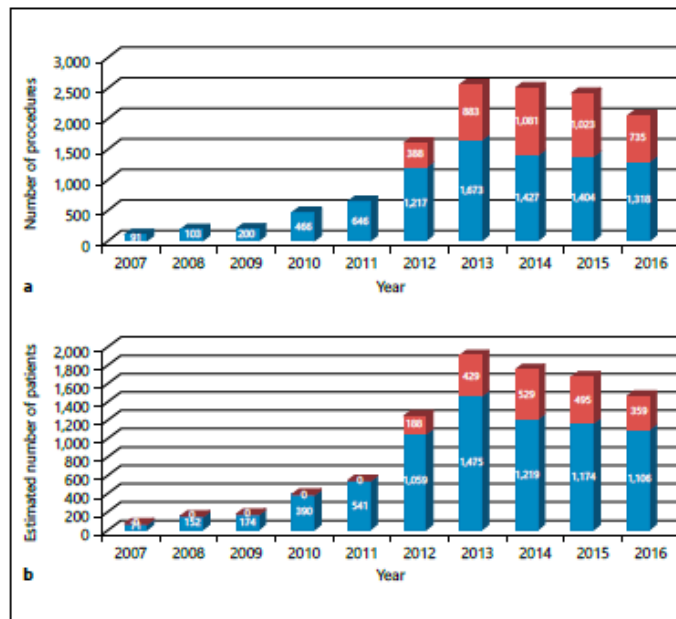


Fig. 1. BLVR procedure counts for valves and coils, Germany 2007–2016 (a); Estimated number of patients treated with valves and coils, Germany 2007–2016 (b).

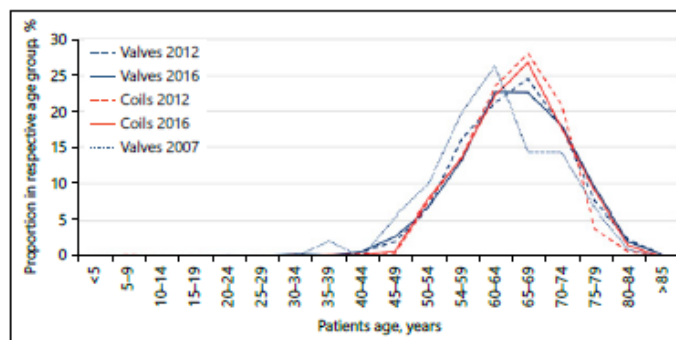


Fig. 2. Age distribution of valve and coil procedures years 2007, 2012, 2016 and 2012, 2016, respectively. Detailed procedure volumes by age brackets are provided in the online appendix.

time [p for trend: 0.011], and the proportion of procedures using 2 and 3 valves decreased significantly over time [p for trend: 0.010 and 0.014, respectively]). The majority of coil procedures used 9 or 10 coils (per side), with a trend toward the use of more coils between 2012 and 2016 (p for trend: 0.072) – a result that aligns with the instructions for use which suggest the use of 10–12 coils per upper lobe treated and of 10–14 per lower lobe treated Figure 3.

Predictions of Annual Treatment Volumes for Other European Countries

Taking the 3-year average 2014–2016 for purposes of extrapolation to Europe, yielded 1,627 BLVR patients treated per year in Germany. Using this 3-year patient volume estimate 2014–2016 and converting it taking into account age bracket-specific treatment incidence rates, age-specific population in each country, and the relative estimated emphysema incidence compared to

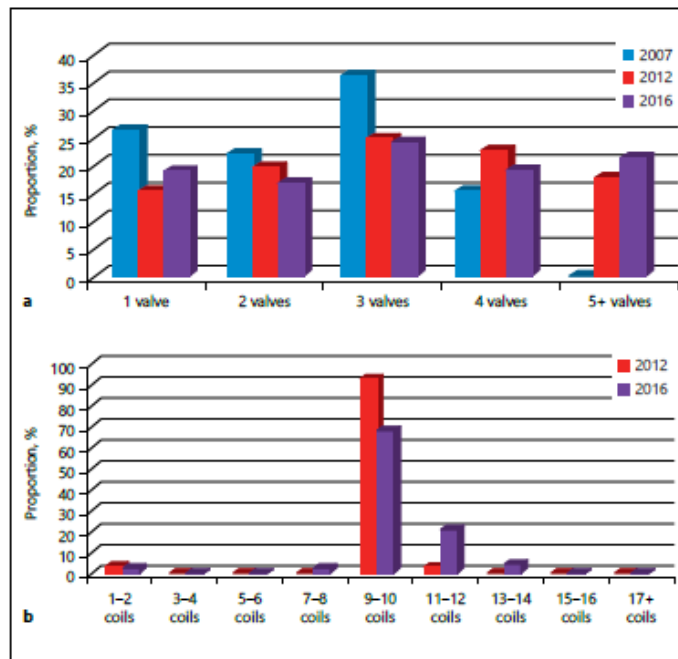


Fig. 3. Numbers of valves per procedure, 2007, 2012, and 2016 (a); Number of coils per procedure 2012 and 2016 (b). The majority of procedures involving one valve or less than 5 coils can be expected to be related to re-interventions.

Germany/Western Europe, BLVR treatment volumes in other European countries with available data from the European Statistics Agency ranged from 1 patient per year in Liechtenstein to 1,216 patients per year in France (Fig. 4).

Discussion

Our analysis of administrative data from the German healthcare system provides detailed insight into the adoption of BLVR therapies, with 10 years of data available for valve therapy and 5 years for coils. The data suggest a gradual uptake in procedure volumes over the years, with most substantial increase in the total number of BLVR procedures after introduction of coil therapy in 2012 and 2013, and a plateauing and potential decrease in procedure volumes in the period 2014–2016.

The highest number of BLVR procedures was performed in patients aged 60–69 years old, and the age distribution proved stable over the study period, with some

deviation toward slightly younger patient population observed in the early years of valve adoption.

Our data suggest further that the number of devices used per procedure has gradually increased over the course of the study period. However, these changes in device utilization were limited overall.

This paper also provides perspective on potential treatment volumes that might be expected after market introduction of valves and coils in other European countries. While these extrapolations are based on several assumptions – including the primary assumption that German adoption patterns for BLVR are representative for other European healthcare systems – they provide useful directional information about the potential volumes that might be expected in these countries. The data could be used as a starting point for budget impact analyses and other means to plan for the market utilization and reimbursement of BLVR therapy in other European countries.

A particular strength of the present study is that detailed utilization data were available for the German healthcare system starting from the first year of respective

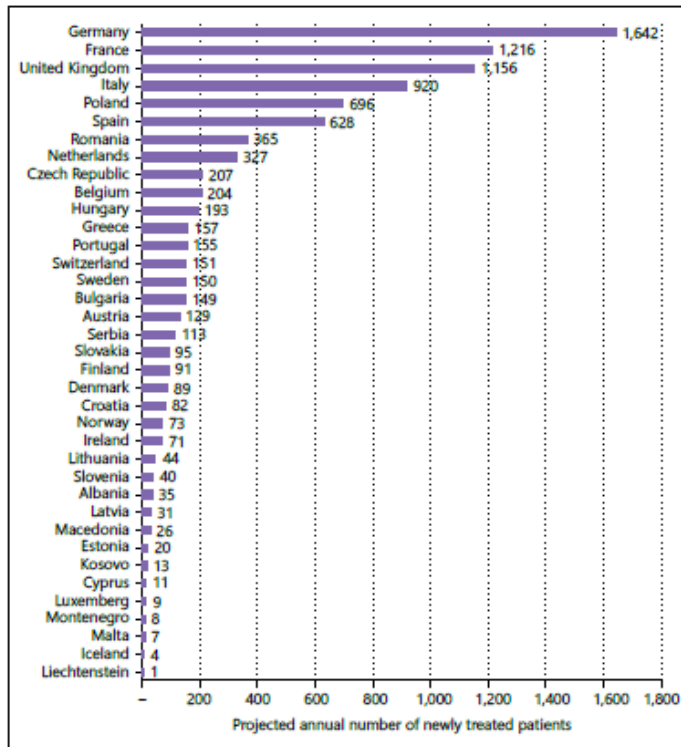


Fig. 4. Projected annual number of newly treated BLVR patients in European countries, based on German BLVR adoption experience to-date.

therapy adoption for valves and coils in 2007 and 2012. These data not only provide procedure volumes, but also information about treatment age and specific levels of procedural device utilization.

At the same time, our study is subject to several limitations. First, our estimation of patient volumes is based on assumptions about index treatments versus re-intervention treatments. While our estimates are supported by information from clinical studies, they are ultimately based on expert opinion. The estimated number of patients might vary somewhat if differing assumptions are made. However, our estimate should – directionally – provide an estimate that is very close to actual patient volumes. Second, data about the incidence of severe emphysema are sparse. As such, our estimation of the percent of newly diagnosed severe emphysema patients treated with BLVR therapy can, again, only provide directional information. However, even if the estimated incidence was twice as high, our finding that BLVR is cur-

rently only used in a small portion of severe emphysema patients would still hold. To this end, it should be noted that prior studies [6, 7] have suggested that around 20% of severe emphysema patients diagnosed and screened for treatment are expected to be candidates for BLVR treatment. Our estimated patient incidence is likely larger than the subset of patients considered in these prior studies, which suggests that our estimates are generally in agreement with these earlier findings. Third, while our extrapolation to other European countries takes into account age-specific procedure incidence and provides for an incidence adjustment based on differences in emphysema prevalence, other factors might influence potential BLVR treatment volumes in these countries. Different approaches to patient identification, availability of experts trained in bronchoscopic procedures and of reference centers, different disease management pathways, and funding mechanisms might all contribute to some level of variation from our projected levels. Further, our

data are based on the German procedural volumes several years after introduction of BLVR therapies in Germany. In early years of adoption, volumes in other countries could be expected to be lower. Similarly, BLVR adoption in Germany might further increase in future years, which would in turn increase the observed BLVR treatment volumes, and hence the projections for other countries. Parameters potentially supporting volume growth might include aging populations, comprehensive coverage and proper reimbursement, improved identification and recruitment of BLVR candidates by increased awareness among general practitioners and better health education for emphysema patients, broader therapy acceptance by pulmonologists on the basis of more targeted patient selection, new and further improved safety and effectiveness data from ongoing trials, and broader access to newer BLVR technologies. Vice versa, reasons for potential decrease of BLVR procedure volumes might include a reduction of smoking habits in the population, less environmental pollution, negative coverage decisions and lack of dedicated funds for bronchoscopic approaches, and limited acceptance of BLVR by referring practitioners.

In conclusion, pronounced therapy uptake was observed during the early years of BLVR adoption, with the more recently introduced endobronchial coil therapy used in around one-third of patients. Observed procedure volumes only correspond to a small fraction of the patients with severe emphysema and may vary in different countries, depending on the different approaches and

thus warranting further specific assessments in each country. This might suggest that patients, at present, are carefully selected. Future market entry of BLVR devices should be accompanied by post-marketing registries or other means of collecting real-world data on device utilization and performance in each country.

Financial Disclosure and Conflicts of Interest

Jan B. Pietzsch, PhD, is President, CEO, and shareholder of Wing Tech Inc., a technology consulting firm focusing on early-stage assessment of medical technologies. Wing Tech Inc. received consulting fees from BTG/PneumRx Ltd to conduct the analyses underlying this study and supporting publication development. Rachele Busca, MBA, M.Sc., is Director of Access and Value Strategy at PneumRx Ltd, a BTG International Group Company. Christina Rott is Market Access Manager at PneumRx GmbH. Benjamin P. Geisler, MD, MPH, is a senior consultant for Wing Tech Inc. Simon Weber is a health economist at Cellogic GmbH, and in this role provided consulting services to Wing Tech Inc., which received consulting fees from BTG/PneumRx Ltd to conduct the analyses underlying this study and supporting publication development. Gaëtan Deslee, MD, PhD, Deslée has been involved as investigator in previous studies sponsored by BTG/PneumRx, and received travel reimbursements and speaker fees for educational sessions and consulting from BTG/PneumRx. Dirk J. Slebos, MD, PhD, is an advisor and consultant to PneumRx/BTG UK/USA, and PulmonX Inc. USA and reports grants, and non-financial support from both companies. Felix J.F. Herth, MD, is an advisor and consultant to PneumRx/BTG UK/USA, PulmonX Inc. USA, Uptake Inc. USA and Olympus Medical Tokyo and reports grants, and non-financial support from both companies. He has been involved as investigator in previous studies sponsored by these companies.

References

- Kaplan RM, Ries AL: Health-related quality of life in emphysema. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5:561–566.
- Rycroft CE, Heyes A, Lanza L, Becker K: Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: a literature review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:457–494.
- Martinez FJ, Foster G, Curtis JL, Criner G, Weinmann G, Fishman A, DeCamp MM, Benditt J, Sciruba F, Make B, Mohsenifar Z, Diaz P, Hoffman E, Wise R: Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1326–1334.
- Shah PL, Herth FJ, van Geffen WH, Deslee G, Slebos DJ: Lung volume reduction for emphysema. *Lancet Respir Med* 2017;5:147–156.
- Slebos DJ, Shah PL, Herth FJ, Valipour A: Endobronchial valves for endoscopic lung volume reduction: best practice recommendations from expert panel on endoscopic lung volume reduction. *Respiration* 2017;93:138–150.
- Sciruba FC, Ernst A, Herth FJ, Strange C, Criner GJ, Marquette CH, Kovitz KL, Chiaccherini RP, Goldin J, McLennan G; VENT Study Research Group: A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med* 2010;363:1233–1244.
- Herth FJ, Noppen M, Valipour A, Leroy S, Vergnon JM, Ficker JH, Egan JJ, Gasparini S, Agusti C, Holmes-Higgin D, Ernst A; International VENT Study Group: Efficacy predictors of lung volume reduction with Zephyr valves in a European cohort. *Eur Respir J* 2012;39:1334–1342.
- Sciruba FC, Criner GJ, Strange C, Shah PL, Michaud G, Connolly TA, Deslee G, Tillis WP, Delage A, Marquette CH, Krishna G, Kalhan R, Ferguson JS, Jantz M, Maldonado F, McKenna R, Majid A, Rai N, Gay S, Dransfield MT, Angel L, Maxfield R, Herth FJ, Wahidi MM, Mehta A, Slebos DJ; RENEW Study Research Group: Effect of endobronchial coils vs usual care on exercise tolerance in patients with severe emphysema: the RENEW Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;315:2178–2189.
- Deslee G, Mal H, Dutau H, Bourdin A, Vergnon JM, Pison C, Kessler R, Jounieaux V, Thiberville L, Leroy S, Marceau A, Laroumagne S, Mallet JP, Dukic S, Barbe C, Bulsei J, Jolly D, Durand-Zaleski I, Marquette CH; REVOLENS Study Group: Lung volume reduction coil treatment vs usual care in patients with severe emphysema: the REVOLENS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;315:175–184.
- Wang Y, Lai TW, Xu F, Zhou JS, Li ZY, Xu XC, Chen HP, Ying SM, Li W, Shen HH, Chen ZH: Efficacy and safety of bronchoscopic lung volume reduction therapy in patients with severe emphysema: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget* 2017;8:78031–78043.

- 11 Klooster K, ten Hacken NH, Hartman JE, Kerstjens HA, van Rikxoort EM, Slebos DJ: Endobronchial valves for emphysema without interlobar collateral ventilation. *N Engl J Med* 2015;373:2325-2335.
- 12 Valipour A, Slebos DJ, Herth F, Darwiche K, Wagner M, Ficker JH, Petermann C, Hubner RH, Stanzel F, Eberhardt R, Team IS: Endobronchial valve therapy in patients with homogeneous emphysema. Results from the IMPACT Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:1073-1082.
- 13 Hartman JE, Klooster K, Ten Hacken NHT, Slebos DJ: The safety and feasibility of re-treating patients with severe emphysema with endobronchial coils: a Pilot Study. *COPD* 2017;14:339-343.
- 14 Blanco I, Diego I, Bueno P, Fernandez E, Casas-Maldonado F, Esquinas C, Soriano JB, Miravittles M: Geographical distribution of COPD prevalence in Europe, estimated by an inverse distance weighting interpolation technique. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:57-67.
- 15 Geldmacher H, Biller H, Herbst A, Urbanski K, Allison M, Buist AS, Hohlfeld JM, Welte T: (The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease [COPD] in Germany. Results of the BOLD study). *Dtsch Med Wochenschr* 2008;133:2609-2614.
- 16 Methvin JN, Mannino DM, Casey BR: COPD prevalence in southeastern Kentucky: the burden of lung disease study. *Chest* 2009;135:102-107.
- 17 Pietzsch JB, Garner A, Herth FJ: Cost-effectiveness of endobronchial valve therapy for severe emphysema: a model-based projection based on the VENT study. *Respiration* 2014; 88:389-398.

Lebenslauf – Simon Anton Weber

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste – Simon Anton Weber

- Pietzsch, J. B., Rott, C., Geisler, B. P., Weber, S. A., Slebos, D. J., Deslee, G., & Herth, F. J. (2019). Adoption Patterns of Bronchoscopic Lung Volume Reduction Procedures in Germany and Predicted Procedure Volumes for Other European Countries. *Respiration*, 97(1), 34-41. doi: 10.1159/000491677
IF 2018: 3,0
- Schaefer, A., Lubos, E., Pietzsch, J. B., Pietzsch, M., Weber, S. A., Blankenberg, S., Reichenspurner, H., Schafer, U., & Conradi, L. (2018). Insights from eight years of adoption experience of transcatheter mitral valve repair in Germany: observed utilisation patterns and impact on overall mitral valve procedure volumes. *EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*, 14(9), e981-e987. doi: 10.4244/EIJ-D-18-00403
IF 2018: 3,36
- Pietzsch J.B., Weber S. A., Lund, N., & Gaul, C. (2018). Changes in medication cost observed in chronic cluster headache patients treated with sphenopalatine ganglion (SPG) stimulation: Analysis based on 1-year data from the Pathway R-1 Registry. *Cephalalgia*. 2018 Jul;38(8):1455-1462. doi: 10.1177/0333102418784689
IF 2018: 3,21
- Bohlken, J., Weber, S. A., Siebert, A., Forstmeier, S., Kohlmann, T., & Rapp, M. A. (2017). Reminiscence Therapy for Depression in Dementia. *GeroPsych* (2017), 30(4), 145-151. doi:10.1024/1662-9647/a000175
IF 2017: 0,68
- Weber, S. A., Pietzsch, M., Bestard, O., Grinyo, J. M., Viklicky, O., & Reinke, P. (2016). Investigating the health-economic profiles of biomarker-driven immunosuppression (BIO-DrIM) following solid organ transplantation. *Advances in Precision Medicine*, 1(1), 48-65. doi: 10.18063/APM.2016.01.004
IF 2016: NA
(Artikel war Teil der ersten Ausgabe der Zeitschrift)

- Conradi, L., Lubos, E., Treede, H., Pietzsch, J. B., Weber, S. A., Pietzsch, M., Overlack, K., Diemert, P., Blankenberg, S., & Reichenspurner, H. (2015). Evolution of mitral valve procedural volumes in the advent of endovascular treatment options: Experience at an early-adopting center in Germany. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 86(6), 1114-1119. doi: 10.1002/ccd.25962
IF 2015: 2,70
- Bohlken, J., Weber, S. A., Rapp, M., & Kostev, K. (2015). Continuous treatment with antimentia drugs in Germany 2003–2013: A retrospective database analysis. *International Psychogeriatrics*, 27(8), 1335-1342. doi:10.1017/S1041610215000654
IF 2015: 2,34

Kongressbeiträge & Postpräsentationen

14. November 2018, Barcelona, Spain.

Veranstaltungstitel: *ISPOR Europe 2018*.

Postertitel: *Analyzing health-economic effects of a renal pre-transplant stratification tool at an early stage of product development*.

31. Mai 2017, Edinburgh, Scotland, United Kingdom.

Veranstaltungstitel: *INS 13th World Congress*.

Vortragstitel: *Changes in Medication Cost Observed in Chronic Cluster Headache Patients treated with Sphenopalatine Ganglion (SPG) Stimulation: Analysis based on 1-Year Data from the PATHWAY Registry*.

31. Mai 2017, Edinburgh, Scotland, United Kingdom.

Veranstaltungstitel: *INS 13th World Congress*.

Postertitel: *Changes in Medication Cost Observed in Chronic Cluster Headache Patients treated with Sphenopalatine Ganglion (SPG) Stimulation: Analysis based on 1-Year Data from the PATHWAY Registry*.

24. Januar 2013, Tagungszentrum Aquino, Berlin.

Veranstaltungstitel: *Trends und Perspektiven bei der Entwicklung, Zulassung und Erstattung von ATMPs und biologisierten Medizinprodukten*.

Vortragstitel: *Entwicklungsbegleitendes HTA - Erfahrungen aus dem CC-ATMP Projekt*

Danksagung

Ich möchte mich sehr herzlich bei Herrn Prof. Dr. Hans-Dieter Volk für die Betreuung der Dissertation sowie seine kontinuierliche und konstruktive Unterstützung bedanken. Mein besonderer Dank gilt darüber hinaus Herrn Dr. Malte Pietzsch für die langjährige, vertrauensvolle und erfolgreiche Zusammenarbeit im Rahmen der Cellogic GmbH. Bei Herrn Dr. Jan B. Pietzsch möchte mich ebenfalls ausdrücklich für das langjährige Vertrauen und die erfolgreiche Zusammenarbeit im Rahmen verschiedener Projekte bedanken. Außerdem möchte ich mich bei allen Kollegen für eine inspirierende Zusammenarbeit bedanken insbesondere bei Dr. Benjamin P. Geisler, Tobias Mussnug und Prof. Dr. Petra Reinke.

Mein größter Dank gilt meiner Lebensgefährtin Dr. Raphaela Borowka und meinem Sohn Theodor, die die tägliche Quelle meiner Motivation und Inspiration darstellen.