

Perkutaner Aortenklappenersatz

Teil I:
Eine systematische
Übersichtsarbeit
gesundheitsökonomischer
Evaluationen

Endbericht



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment
LBI-HTA Projektbericht Nr.: 95a
ISSN: 1992-0488
ISSN-online: 1992-0496

Perkutaner Aortenklappenersatz

Teil I:
Eine systematische
Übersichtsarbeit
gesundheitsökonomischer
Evaluationen

Endbericht



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Wien, Oktober 2017

Projektteam

Projektleitung: Sarah Wolf, MSc
Projektbearbeitung: Sarah Wolf, MSc
Dipl.-Ges.ök. Stefan Fischer

Projektbeteiligung

Systematische Literatursuche: Tarquin Mittermayr, BA
Externe Begutachtung: Dr. Anja Schwalm
Miriam Luhn, MSc Ges.Oek.
Ressort Versorgung und Gesundheitsökonomie
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)
Interne Begutachtung: Ingrid Zechmeister-Koss, Dr. rer. soc. oec., MA

Korrespondenz: Sarah Wolf, Sarah.Wolf@hta.lbg.ac.at

Dieser Bericht soll folgendermaßen zitiert werden/This report should be referenced as follows:

Wolf, S., Fischer, S.: Perkutaner Aortenklappenersatz Teil I: Eine systematische Übersichtsarbeit gesundheitsökonomischer Evaluationen. LBI-HTA Projektbericht Nr.: 95a; 2017. Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment.

Interessenskonflikt

Alle beteiligten AutorInnen erklären, dass keine Interessenskonflikte im Sinne der Uniform Requirements of Manuscripts Statement of Medical Journal Editors (www.icmje.org) bestehen.

IMPRESSUM

Medieninhaber und Herausgeber:

Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH
Nußdorferstr. 64, 6 Stock, A-1090 Wien
<http://hta.lbg.ac.at/page/imprint>

Für den Inhalt verantwortlich:

Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA)
Garnisongasse 7/20, A-1090 Wien
<http://hta.lbg.ac.at/>

Die HTA-Projektberichte erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessment.

Die HTA-Projektberichte erscheinen in geringer Auflage im Druck und werden über den Dokumentenserver „<http://eprints.hta.lbg.ac.at/>“, der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt.

LBI-HTA Projektbericht Nr.: 95a

ISSN: 1992-0488

ISSN-online: 1992-0496

© 2017 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

Inhalt

Zusammenfassung	7
Executive Summary	9
1 Hintergrund	11
1.1 Aortenklappenstenose	11
1.2 PatientInnenstratifizierung	12
1.2.1 New York Heart Association Klassifizierung	12
1.2.2 EuroSCORE und STS-Score	12
1.2.3 Risikostratifizierung der PatientInnen	14
1.3 Herkömmliche Therapieverfahren	14
1.3.1 (Chirurgischer) Aortenklappenersatz	14
1.3.2 Medikamentöse Therapie	15
1.4 Weitere Option: Perkutaner Aortenklappenersatz (TAVI)	15
1.4.1 Zugänge für TAVI	16
1.4.2 TAVI-Klappen	16
1.4.3 TAVI in Österreich	17
1.5 Exkurs: Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von TAVI	18
1.5.1 PARTNER I-Studie	18
1.5.2 SOURCE-Register	19
1.5.3 US CoreValve Studie	20
1.5.4 International Medtronic Core Valve ADVANCE Studie	20
1.5.5 Limitationen der klinischen Studien	21
1.6 Exkurs: Gesundheitsökonomische Evaluationen	22
2 Methode	23
2.1 Ziele	23
2.2 Forschungsfragen	23
2.3 Methode der systematischen Literaturrecherche gesundheitsökonomischer Evaluationen zu TAVI	24
2.3.1 Einschlusskriterien	24
2.3.2 Ausschlusskriterien	25
2.3.3 Literatursuche und -Auswahl	26
2.3.4 Datenextraktion und -Analyse	27
2.3.5 Beurteilung der Relevanz und Qualität der Studien	28
2.4 Selektionskriterien zu TAVI-Indikationen in Österreich	30
3 Ergebnisse	33
3.1 Systematische Literaturübersicht zu gesundheitsökonomischen Evaluationen zu TAVI	33
3.1.1 TAVI im Vergleich zu medikamentöser Therapie	33
3.1.2 TAVI im Vergleich zur Standardtherapie	45
3.1.3 TAVI im Vergleich zu (chirurgischem) Aortenklappenersatz	61
3.2 Ergebnisse zu den Selektionskriterien für TAVI-Indikationen in Österreich	79
4 Zusammenfassung und Diskussion	83
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse aller Studien	83
4.2 Zusammenfassung der Kosteneffektivitätsergebnisse nur relevanter und qualitativ ausreichender Studien	85
4.3 Diskussion der Studienergebnisse	88
4.4 Zusammenfassung der Selektionskriterien zu TAVI-Indikationen	91
4.5 Stärken und Limitationen des Berichts	92

5	Fazit und Ausblick.....	95
6	Literatur.....	96
7	Anhang.....	103
7.1	Suchstrategie.....	103
7.2	Literaturauswahl: Studienausschluss	108
7.3	Ergänzende Datenextraktionstabellen.....	109

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.3-1:	Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagramm)	27
Abbildung 3.1-1:	Die hierarchische Matrix fasst die Resultate der gesundheitsökonomischen Studien zu TAVI im Vergleich zur medikamentösen Therapie zusammen.....	37
Abbildung 3.1-2:	Die hierarchische Matrix fasst die Resultate der gesundheitsökonomischen Studien zu TAVI im Vergleich zur Standardtherapie zusammen.....	53
Abbildung 3.1-3:	Die hierarchische Matrix fasst die Resultate der gesundheitsökonomischen Studien zu TAVI im Vergleich zum (chirurgischen) Aortenklappenersatz zusammen.....	69
Abbildung 4.2-1:	Die hierarchische Matrix fasst die Resultate der gesundheitsökonomischen Studien zu TAVI im Vergleich zur medikamentösen Therapie zusammen.....	86
Abbildung 4.2-2:	Die hierarchische Matrix fasst die Resultate der gesundheitsökonomischen Studien zu TAVI im Vergleich zur Standardtherapie zusammen.....	87
Abbildung 4.2-3:	Die hierarchische Matrix fasst die Resultate der gesundheitsökonomischen Studien zu TAVI im Vergleich zum (chirurgischen) Aortenklappenersatz zusammen	88

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1-1:	Schweregradeinteilung der Aortenklappenstenose in Abhängigkeit der Aortenklappenöffnungsfläche	11
Tabelle 1.2-1:	New York Heart Association Klassifizierung der Aortenklappenstenose	12
Tabelle 1.2-2:	PatientInnenstratifizierung nach New York Heart Association Klassifizierung und Risikoscores.....	14
Tabelle 1.4-1:	Informationen zu TAVI-Klappensysteme mit Marktzulassung	16
Tabelle 2.3-1:	Einschlusskriterien für gesundheitsökonomische Evaluationen zu TAVI.....	24
Tabelle 3.1-1:	Studiencharakteristika zu TAVI im Vergleich zu medikamentöser Therapie.....	35
Tabelle 3.1-2:	Studienergebnisse zu TAVI im Vergleich zu medikamentöser Therapie.....	39
Tabelle 3.1-3:	Übersicht zur Bewertung der Relevanz und Qualität der Studien zu TAVI im Vergleich zu medikamentöser Therapie	44
Tabelle 3.1-4:	Studiencharakteristika zu TAVI im Vergleich zur Standardtherapie (Teil 1).....	47
	Studiencharakteristika zu TAVI im Vergleich zur Standardtherapie (Teil 2).....	49
Tabelle 3.1-5:	Studienergebnisse zu TAVI im Vergleich zur Standardtherapie (Teil 1).....	54
	Studienergebnisse zu TAVI im Vergleich zur Standardtherapie (Teil 2).....	56
Tabelle 3.1-6:	Übersicht zur Bewertung der Relevanz und Qualität der Studien zu TAVI im Vergleich zur Standardtherapie.....	60
Tabelle 3.1-7:	Studiencharakteristika zu TAVI im Vergleich zu (chirurgischem) Aortenklappenersatz (Teil 1) ..	63
	Studiencharakteristika zu TAVI im Vergleich zu (chirurgischem) Aortenklappenersatz (Teil 2) ..	64
Tabelle 3.1-8:	Studienergebnisse zu TAVI im Vergleich zu (chirurgischem) Aortenklappenersatz (Teil 1).....	70
	Studienergebnisse zu TAVI im Vergleich zu (chirurgischem) Aortenklappenersatz (Teil 2).....	73

Tabelle 3.1-9: Übersicht zur Bewertung der Relevanz und Qualität der Studien zu TAVI im Vergleich zum (chirurgischen) Aortenklappenersatz.....	78
Tabelle 3.2-1: Selektionskriterien zu TAVI-Indikationen der österreichischen Bundesländer.....	80
Tabelle 4.3-1: Schwankungen in den Kostenparameter inkludierter gesundheitsökonomischer Evaluationen in Euro (2016)	90
Tabelle 7.2-1: Exkludierte Volltexte aus der Literatursauswahl und Begründung.....	108
Tabelle 7.3-1: Erweiterte Studiencharakteristika und -Resultate zu TAVI im Vergleich zu medikamentöser Therapie.....	109
Tabelle 7.3-2: Erweiterte Studiencharakteristika und -Resultate zu TAVI im Vergleich zur Standardtherapie (Teil 1).....	112
Erweiterte Studiencharakteristika und -Resultate zu TAVI im Vergleich zur Standardtherapie (Teil 2).....	114
Tabelle 7.3-3: Erweiterte Studiencharakteristika und -Resultate zu TAVI im Vergleich zu (chirurgischem) Aortenklappenersatz (Teil 1)	118
Erweiterte Studiencharakteristika und -Resultate zu TAVI im Vergleich zu (chirurgischem) Aortenklappenersatz (Teil 2)	122

Abkürzungsverzeichnis

ACB.....Aorto-coronare bypass (Aorto-koronarer Bypass)	CEAC.....Cost-effectiveness acceptability curve
ADVANCE:.....Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamcron MR Controlled Evaluation	CI.....Confidence interval (Konfidenzintervall)
AE.....Adverse event (unerwünschtes Ereignis/Nebenwirkung)	CMA.....Cost-minimisation analysis (Kostenminimierungsanalyse)
AKI.....Acute kidney injury (akutes Nierenversagen)	CPT.....Carriage paid to (Frachtfrei bis)
APR.....All-patient refined	CT.....Computertomography (Computertomographie)
AS.....Aortenklappenstenose	CUA.....Cost-utility analysis (Kostennutzwertanalyse)
AVA.....Aortenklappenöffnungsfläche	DALYs.....Disability-adjusted life-years (Behinderungsangepasste Lebensjahre)
BAV.....Ballon Aortic Valvuloplasty (Ballonvalvuloplastie)	DRG.....Diagnostic related group (diagnosebezogene Fallgruppe)
Bzw.....Beziehungsweise	ECG.....Electrography (Elektrographie)
CBA.....Cost-benefit analysis (Kostennutzenanalyse)	EEPI-Centre....Evidence for Policy and Practice Information and Coordinating Centre
CCEMG.....Campbell and Chorane Economics Methods Group	ES.....Edwards SAPIEN
CDPD.....Chronic obstructive pulmonary disease (chronische, obstruktive Lungenkrankheit)	Etc.....Etcetera
CE.....Communauté Européenne	EuroSCORE....European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
CE.....Cost-effectiveness	FDA.....Food and Drug Administration
CEA.....Cost-effectiveness analysis (Kosteneffektivitätsanalyse)	HCUP.....Healthcare Cost and Utilization Project

(HR)QoL.....(Health-related)Quality of life ([gesundheitsbezogene] Lebensqualität)	PARTNER.....Placement of Aortic Transcatheter Valve
HR.....Hazard ratio (Risikoquotient)	PEDW.....Patient-Episode Database for Wales
HYE.....Healthy years equivalents (Gesunde Jahresäquivalente)	PHT.....Pulmonale Hypertonie
ICER.....Incremental cost-effectiveness ration (inkrementelles Kosten-Nutzen Verhältnis)	PPP.....Purchasing Power Parties
ICF.....Implied Conversion Factor (implizierter Umrechnungsfaktor)	PRISMA.....Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
ICU.....Intensive-care unit (Intensivstation)	QALY.....Quality-adjusted live-year (qualitätsadjustiertes Lebensjahr)
IF.....Iliofemoral (iliofemoral)	RCT.....Randomised controlled trial (randomisierte, kontrollierte Studie)
IG.....Interventionsgruppe	SA.....Sensitivity analysis (Sensitivitätsanalyse)
ii.....insufficient information (nicht genügend Information)	SAVE.....Saved-young-life-equivalent (gewonnene junge Jahresäquivalente)
IIF.....Implied Inflation Factor (implizierter Inflationsfaktor)	(S)AVR.....(Surgical) Aortic Valve Replacement ([chirurgischer] Aortenklappenersatz)
ISPOR.....International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research	SM.....Standard Management (Standardtherapie)
KG.....Kontrollgruppe	SOURCE.....Edwards SAPIEN Aortic Bioprosthesis European Outcome
LOS.....Length of stay (Aufenthaltslänge)	STS.....Society of Thoracic Surgeons
LY.....Live-year (Lebensjahr)	TA.....Transapical (transapikal)
MC.....Medtronic Core	TAVI.....Transcatheter Aortic Valve Implantation (perkutaner Aortenklappenersatz)
MM.....Medical Management (medikamentöse Therapie)	TAVR.....Transcatheter Aortic Valve Replacement (perkutaner Aortenklappenersatz)
MMST.....Mini-Mental-Status-Test	TF.....Transfemoral (transfemoral/femoral-arteriell)
n/a.....not applicable/not available (nicht angemessen/nicht verfügbar)	TIA.....Transient ischemic attack (vorübergehende Durchblutungsstörung)
n/r.....not reported	UK.....United Kingdom
NHS.....National Health Service	US(A).....United States (of America)
NICE.....National Institute for Health and Care Excellence	Vs.....Versus
NIHR.....National Institute for Health Research	WTP.....Willingness to pay (Zahlungsbereitschaft)
NYHA.....New York Heart Association	
OCCI.....Ontario Case Costing Initiative	
ÖGTH.....Österreichische Gesellschaft für Thorax-Herzchirurgie	
ÖKG.....Österreichische Kardiologie Gesellschaft	
ONS.....Office National Statistics	

Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung

PatientInnen mit schwerer, symptomatischer Aortenklappenstenose standen bisher zwei Therapieoptionen zur Auswahl: eine medikamentöse Therapie – gegebenenfalls in Kombination mit einer Ballonvalvuloplastie (Standardtherapie) – oder der chirurgische Aortenklappenersatz mit Operation am offenen Herzen. Letztere Option ist jedoch gerade bei älteren PatientInnen oftmals zu belastend. Seit einigen Jahren stellt der mit hohen Kosten einhergehende perkutane Aortenklappenersatz (TAVI) eine schonendere Alternative für die PatientInnen dar.

Die systematische Übersichtsarbeit untersuchte gesundheitsökonomische Evaluationen zur Kosteneffektivität von TAVI für inoperable PatientInnen bzw. operable PatientInnen mit hohem oder intermediärem Operationsrisiko. Darüber hinaus wurden die Selektionskriterien zu den TAVI-Indikationen der TAVI-anbietenden Zentren in Österreich ermittelt.

Methode

Eine systematische Literatursuche in fünf Datenbanken (EconLit, Cochrane, NHS Economic Evaluation, Embase und Medline) wurde durchgeführt. Alle gesundheitsökonomischen Analysen, publiziert zwischen 2007 und 2017, in englischer und deutscher Sprache wurden berücksichtigt. Die Relevanz und Qualität der Studien wurden mit Hilfe der ISPOR-Checkliste „Assessing the Evidence for Health Care Decision Makers“ bewertet. Zur besseren Vergleichbarkeit der Kosten wurde eine Inflations- und Preisanpassung internationaler Kostendaten auf österreichisches Niveau (Jahr 2016) durchgeführt. Zur Identifizierung österreichischer Selektionskriterien wurden TAVI-durchführende Kliniken kontaktiert.

Ergebnisse

Von 15 ausgewählten gesundheitsökonomischen Evaluationen wurde TAVI in vier Analysen der medikamentösen Therapie gegenübergestellt. In sieben Studien wurde TAVI mit der Standardtherapie verglichen. Acht Studien verglichen TAVI mit dem chirurgischen Aortenklappenersatz. Insgesamt wurden acht von 15 Studien mit ausreichender Relevanz und Qualität bewertet. Zwei der acht Studien berücksichtigten mehrere Vergleichsinterventionen.

Die Studienergebnisse zeigten, dass TAVI im Vergleich zu medikamentöser Therapie bei inoperablen PatientInnen basierend auf einem inkrementellen Kosten-Nutzen-Verhältnis von 24.733 Euro pro qualitätsadjustiertem Lebensjahr kosteneffektiv war – Schwellenwert 100.000 Euro – (1 Studie), während TAVI im Vergleich mit der Standardtherapie bei inoperablen PatientInnen nur in einer von fünf Studien kosteneffektiv war und TAVI im Vergleich zum chirurgischen Aortenklappenersatz bei operablen HochrisikopatientInnen kontroversielle Ergebnisse erbrachte (4 Studien). Sensitivitätsanalysen zeigten, dass insbesondere die Einrechnung von Folgebehandlungen von schwerwiegenden Komplikationen wie Schlaganfall oder die Klappen- und Implantationskosten diese Ergebnisse beeinflussen können.

bisher medikamentöse Therapie oder chirurgischer Aortenklappenersatz, TAVI schonendere Alternative

Übersichtsarbeit zu gesundheitsökonomischen Evaluationen zu TAVI + Ermittlung österreichischer Selektionskriterien

systematische Literatursuche gesundheitsökonomischer Studien zu TAVI + Kontaktaufnahme mit TAVI-durchführenden Zentren

15 Studien kategorisiert nach Vergleichsinterventionen, davon 8 Studien mit ausreichender Relevanz und Qualität

TAVI vs. medikamentöser Therapie: kosteneffektiv, TAVI vs. Standardtherapie: in 4/5 Studien nicht kosteneffektiv, TAVI vs. Aortenklappenersatz: kontroversielle Ergebnisse

Diskussion und Fazit

**Übertragbarkeit von
Kosteneffektivitäts-
ergebnissen
problematisch: 8/15
Evaluationen reliabel,
Ergebnisse wenig robust,
keine Grenzwerte für
Österreich, Selektion
anhand klinischer
Parameter – good-
practice**

Die Übertragbarkeit von Kosteneffektivitätsergebnisse auf Österreich ist nur mit großer Vorsicht zu empfehlen: zum einen zeigten sich nur acht von 15 gesundheitsökonomischen Evaluationen als ausreichend reliabel, zum anderen sind die Ergebnisse wenig robust – da durch Einbezug und Ausschluss von Kostenblöcken stark beeinflussbar – und zum letzten weil in Österreich keine Grenzwerte verwendet werden. Demnach werden weitere Analysen insbesondere für den nationalen Kontext notwendig sein. Insgesamt kann die sorgfältige Selektion von PatientInnen anhand von klinischen Parametern (Schweregrad der Aortenklappenstenose, Alter, Operationsrisiko, Lebenserwartung und Komorbiditäten), wie derzeit in Österreich praktiziert, als good-practice gelten.

Executive Summary

Background and Research Question

Patients with severe, symptomatic aortic stenosis have had two treatment options to choose from: Medical Management – optionally in combination with Balloon Valvuloplasty (Standard Management) – or Surgical Aortic Valve Replacement with open heart surgery. However, the latter option is often too detrimental, especially in older patients. For several years, the high-cost Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) has been a less invasive alternative for the patients.

The systematic review investigated health-economic evaluations on the cost-effectiveness of TAVI for inoperable patients and operable patients with high or moderate surgical risk. In addition, the selection criteria for TAVI indications of TAVI-performing centres in Austria were determined.

Methods

A systematic literature search was carried out in five databases (EconLit, Cochrane, NHS Economic Evaluation, Embase and Medline). All English and German health-economic analyses published between 2007 and 2017 were taken into account. The relevance and quality of the evaluations were assessed using the ISPOR-checklist „Assessing the Evidence for Healthcare Decision Makers“. To improve the comparability of costs, an inflation and price adjustment of international cost data to Austrian level (year 2016) was conducted. To identify Austrian selection criteria, TAVI-performing clinics were contacted.

Results

Of the 15 selected evaluations, TAVI was compared to Medical Management in four analyses. Seven additional studies compared TAVI with Standard Management. In eight studies, TAVI was compared with the Surgical Aortic Valve Replacement. A total of eight out of 15 studies were evaluated with sufficient relevance and quality. Two of the eight studies considered several comparative interventions.

The study results showed that TAVI was cost-effective compared to Medical Management in inoperable patients based on an incremental cost-effectiveness ratio of € 24,733 per quality-adjusted life-year – threshold € 100,000 – (1 study), while TAVI was cost-effective in only one out of five studies in inoperable patients compared to Standard Management and TAVI compared to Surgical Aortic Valve Replacement in operable patients with high surgical risk resulted in controversial results (4 studies). Sensitivity analyses showed that, in particular, the inclusion of follow-up treatments for serious complications such as stroke or valve and implantation costs may influence these results.

so far Medical Management or Surgical Aortic Valve Replacement, TAVI less invasive alternative

review of health-economic evaluations on TAVI + determination of Austrian selection criteria

systematic literature search about health-economic studies on TAVI + contacting TAVI-performing centers

15 studies categorised according to comparators, thereof 8 studies with sufficient relevance and quality

TAVI vs. Medical Management: cost-effective, TAVI vs. Standard Management: not cost-effective in 4/5 studies, TAVI vs. Aortic Valve Replacement: controversial results

Discussion and Conclusion

**transferability of cost-effectiveness results problematic:
8/15 evaluations reliable, results not robust, no thresholds for Austria, selection based on clinical parameters – good-practice**

The transferability of cost-effectiveness results to Austria can only be recommended with caution: on the one hand, only eight out of 15 health-economic evaluations proved to be sufficiently reliable, on the other hand the results seemed not to be very robust – since the results can be strongly influenced by the inclusion and exclusion of cost parameters – and last because no cost-effectiveness thresholds are used in Austria. Accordingly, further analyses, in particular for the national context, will be necessary. Overall, the careful selection of patients based on clinical parameters (such as severity of aortic stenosis, age, surgical risk, life expectancy and comorbidities), as currently managed in Austria, can be considered as good-practice.

1 Hintergrund

1.1 Aortenklappenstenose

Die Aortenklappenstenose (AS) ist die häufigste Herzklappenerkrankung in Europa [1]. Bei diesem Krankheitsbild handelt es sich um eine Verengung der Aortenklappe, die eine Reduktion des Blutflusses aus dem Herzen zur Folge haben kann [2].

Hinsichtlich der Ursachen kann zwischen einer angeborenen und einer erworbenen Aortenklappenerkrankung unterschieden werden. Durch angeborene Fehlbildungen – wie z. B. eine Verengung des Klappenrings, eine Verdickung oder Verwachsung der Klappentasche oder eine mit zwei, anstatt drei, Taschen angelegte Herzklappe – kommt es zur Verkalkung der Klappe. Die angeborene AS tritt meistens bei PatientInnen im Alter von unter 60 Jahren auf. Die erworbene AS, die durch Verschleiß und durch Kalkeinlagerungen ausgelöst wird, tritt gewöhnlich bei PatientInnen im Alter von über 60 Jahren auf. Der Verkalkungsprozess der Klappe wird beispielsweise durch zunehmendes Alter, Bluthochdruck, Diabetes, Rauchen, zu hohe Kalziumkonzentrationen im Blut oder auch durch genetische Faktoren bedingt [3-5]. Die AS kann in unterschiedliche Schweregrade basierend auf der Aortenklappenöffnungsfläche (AVA), wie in Tabelle 1.1-1 veranschaulicht, unterteilt werden [6].

häufigste Herzklappenerkrankung in Europa, Verengung der Aortenklappe

angeborene vs. erworbene AS

Risikofaktoren der erworbenen AS: Alter, Bluthochdruck, Diabetes Rauchen, etc.

Schweregradeinteilung der AS basierend auf der AVA

Tabelle 1.1-1: Schweregradeinteilung der Aortenklappenstenose in Abhängigkeit der Aortenklappenöffnungsfläche

Schweregrad	Aortenklappenöffnungsfläche
Geringe Aortenklappenstenose	1,1-1,9 cm ²
Mäßige Aortenklappenstenose	0,75-1,0 cm ²
Schwere Aortenklappenstenose	<0,75 cm ²

Quelle: [5]

Die Symptome der Stenose hängen wesentlich von der AVA ab. Bei einer schweren AS muss das Herz das Blut schneller in die Aorta pumpen, was zu Symptomen wie Schwindel, Kollapsneigung, Brustschmerzen, Atemnot, Müdigkeit oder unregelmäßigen Herzrhythmen führen kann [7, 8]. PatientInnen mit einer geringen AS weisen hingegen selten Symptome auf [6].

Symptome bei schwerer AS: Schwindel, Kollapsneigung, Brustschmerzen, etc.

Kommt es bei PatientInnen zu oben genannten Symptomen ist die Echokardiographie (Ultraschall des Herzens) die schnellste und aussagekräftigste Untersuchungsmethode, um die Klappenmorphologie (Verdickung, Beweglichkeit, etc.) und die Graduierung der AS zu diagnostizieren. Weitere Untersuchungsmethoden der kardiologischen Diagnostik sind die Elektrokardiographie (EKG), sowie ein Röntgen des Thorax. Bei der Notwendigkeit einer Herzklappenoperation wird zusätzlich eine Herzkatheteruntersuchung zur spezifischeren Feststellung des Schweregrades der AS und einer möglichen Schädigung des Herzens bzw. einer möglichen Verengung der Herzkranzgefäße durchgeführt [3, 9].

Untersuchungsverfahren zur Diagnose von AS: Echokardiographie, Elektrokardiographie, Röntgen, etc.

nach Eintreten von Symptomen Sterblichkeit bei 50 % ohne Operation

Inzidenz: 2-9 %
Prävalenz: 4 %

Die AS weist meistens einen langen asymptomatischen Verlauf auf. Bei asymptomatischen PatientInnen kann es jedoch in seltenen Fällen zum plötzlichen Herztod kommen (Häufigkeit von unter einem Prozent pro Jahr) [10]. Mit Einsetzen von Symptomen liegt die krankheitsbedingte Sterblichkeit ohne entsprechende Operation bei 50 % innerhalb von zwei Jahren [11]. Bezüglich der Inzidenz und Prävalenz der AS liegen keine österreichischen Daten und keine Daten für Deutschland oder der Schweiz vor. Aus diesem Grund wurden europäische Daten herangezogen. Bei über 65-Jährigen liegt die Inzidenz einer AS bei 2-9 % mit einem erwarteten Anstieg aufgrund des demographischen Wandels in entwickelten Ländern. Die Prävalenz einer symptomatischen AS bei über 85-Jährigen liegt bei 4 % [5].

1.2 PatientInnenstratifizierung

1.2.1 New York Heart Association Klassifizierung

Klassifizierung der AS durch die NYHA in 4 Kategorien

Generell werden PatientInnen mit einer Herzkrankheit mit Hilfe der New York Heart Association (NYHA) Klassifizierung in verschiedene Schweregrade der Erkrankung unterteilt. Insbesondere wird diese Klassifizierung bei der AS angewendet, wodurch verschiedene Kategorien entsprechend der Symptome bzw. Leistungsfähigkeit der PatientInnen definiert werden. Tabelle 1.2-1 stellt die Unterteilung in vier Kategorien dar [12].

Tabelle 1.2-1: New York Heart Association Klassifizierung der Aortenklappenstenose

Klassifizierung	Symptome und Leistungsfähigkeit der PatientInnen
Grad I	Beschwerdefreiheit in Ruhe und unter Belastung
Grad II	Beschwerden (Dyspnoe) und eingeschränkte Leistungsfähigkeit ab einer mittelschweren körperlichen Belastung
Grad III	Beschwerden (Dyspnoe) und deutliche Leistungseinschränkung bereits bei geringer Belastung, jedoch Beschwerdefreiheit bei Ruhe
Grad IV	Beschwerden (Dyspnoe) bereits in Ruhe

Quelle: [12]

1.2.2 EuroSCORE und STS-Score

Unterteilung der operablen PatientInnen mittels EuroSCORE und STS-Score

Darüber hinaus werden PatientInnen mit schwerer, symptomatischer AS in inoperable PatientInnen und operable PatientInnen mit hohem, intermediärem oder geringem Operationsrisiko stratifiziert. Die Unterteilung der operablen PatientInnen in die unterschiedlichen Risikogruppen basiert auf zwei multivariablen Risikoscores, dem European System for Cardiac Operative Risk Evaluation Score (EuroSCORE) und dem Society of Thoracic Surgeons (STS)-Score. Inoperable PatientInnen werden nicht in den Scores berücksichtigt.

EuroSCORE

Das EuroSCORE ist eine Methode, um die Sterbewahrscheinlichkeit der PatientInnen nach einer Herzoperation zu berechnen. Ursprünglich konnte zwischen zwei verschiedene Risikoberechnungen unterschieden werden: Dem additiven EuroSCORE und dem logistischen EuroSCORE. Für PatientInnen mit sehr hohem Operationsrisiko könnte die Verwendung des additiven EuroSCOREs zu einer Unterschätzung des Mortalitätsrisikos führen, da bestimmte Komorbiditäten nicht miteinbezogen werden [13]. Demzufolge wurde in klinischen Studien für PatientInnen, die für eine TAVI in Frage kommen, das logistische EuroSCORE zur Bestimmung des Operationsrisikos herangezogen.

Für die Berechnung des logistischen EuroSCOREs werden folgende Risikofaktoren berücksichtigt [14]:

- ❖ **PatientInnenbezogene Faktoren:** Alter, Geschlecht, chronische Lungenerkrankung, extrakardiale Arteriosklerose, neurologische Erkrankung, etc.
- ❖ **Kardiale Faktoren:** instabile Herzenge (Angina pectoris), linksventrikuläre Dysfunktion, pulmonale Hypertonie (PHT), etc.
- ❖ **Operationsbezogene Faktoren:** herzchirurgischer Eingriff, Kombinationseingriff, Notfallindikation, thorakaler Aorteneingriff, Septumruptur nach Myokardinfarkt, etc.

Beim logistischen EuroSCORE wird zwischen einem geringen, intermediären und hohen Mortalitätsrisiko unterschieden [15]:

- ❖ Geringes Risiko: 0-2 (Prozent-) Punkte
- ❖ Intermediäres Risiko: 3-5 (Prozent-) Punkte
- ❖ Hohes Risiko: >6 (Prozent-) Punkte

Seit 2011 gibt es zusätzlich das EuroSCORE II, welches neue Risikovariablen, wie die NYHA Klassifikation, eine freiwillige, dringende, Notfalls- oder rettende Operation, pre-operative Dialysen und Insulin-abhängiges Diabetes inkludiert [16].

STS-Score

Der Risikokalkulator der Society of Thoracic Surgeons dient zur Berechnung des Mortalitäts- und Morbiditätsrisikos von PatientInnen, wobei die Risikofaktoren einer Operation separat berücksichtigt werden [17].

Folgende Risikofaktoren sind im STS-Score inkludiert [14]:

- ❖ **PatientInnenbezogene Faktoren:** Alter, Geschlecht, Herkunft, Gewicht, linksventrikuläre Funktion, Nierenerkrankung, Lungenerkrankung, Diabetes, neurologische Dysfunktion, etc.
- ❖ **Kardiale Faktoren:** instabile Herzenge (Angina pectoris) oder kürzlicher Myokardinfarkt, pulmonale Hypertonie (PHT), etc.
- ❖ **Operationsbezogene Faktoren:** herzchirurgischer Eingriff, Kombinationseingriff, Aortenbeteiligung, Gefäßchirurgie, Notfallchirurgie, etc.

Das STS-Score wird ebenfalls in drei Risikogruppen unterteilt [18]:

- ❖ Geringes Risiko: STS-Score <4
- ❖ Intermediäres Risiko: STS-Score 4-<10
- ❖ Hohes Risiko: STS-Score >10

Mortalitätsrisiko nach einer Herzoperation mittels EuroSCORE, additives EuroSCORE mögliche Unterschätzung, logistisches EuroSCORE sichere Risikoeinschätzung

berücksichtigte Risikofaktoren: patientInnen-, kardial- und operationsbezogen

Risikostratifizierung nach logistischem EuroSCORE: geringes, intermediäres und hohes Risiko

EuroSCORE II inkludiert neue Risikovariablen

Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko mittels STS-Score

berücksichtigte Risikofaktoren: patientInnen-, kardial- und operationsbezogen

drei Risikogruppen nach dem STS-Score: geringes, intermediäres und hohes Risiko

1.2.3 Risikostratifizierung der PatientInnen

Risikostratifizierung in 4 PatientInnengruppen

Basierend auf der NYHA Klassifizierung und den beiden Risikoscores, EuroSCORE und STS-Score, können folgende PatientInnengruppen definiert werden (siehe Tabelle 1.2-2):

Tabelle 1.2-2: PatientInnenstratifizierung nach New York Heart Association Klassifizierung und Risikoscores

Risikogruppe	Merkmale	NYHA Klasse	EuroSCORE	STS-Score
Inoperable PatientInnen	≥50 % Mortalitätsrisiko oder unveränderbare, schwere Komplikationen bzw. absolute Kontraindikation zu (S)AVR	III/IV	n/a	n/a
Operable PatientInnen mit hohem Operationsrisiko	Alter >75 Jahre	n/a	≥6 Prozentpunkte	>10 Punkte + 50 % Mortalitätsrisiko
Operable PatientInnen mit intermediärem Operationsrisiko	n/a	n/a	3-5 Prozentpunkte	3-10 Punkte
Operable PatientInnen mit niedrigem Operationsrisiko	n/a	n/a	0-2 Prozentpunkte	≤3 Punkte

Quellen: eigene Darstellung anhand [15, 18, 19];

Abkürzungen: EuroSCORE = European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, n/a = not applicable/not available, NYHA = New York Heart Association, STS = Society of Thoracic Surgeons, (S)AVR = (Surgical) Aortic Valve Replacement

1.3 Herkömmliche Therapieverfahren

1.3.1 (Chirurgischer) Aortenklappenersatz

(S)AVR Goldstandard bei schwerer, symptomatischer AS

Der (chirurgische) Aortenklappenersatz (engl. (Surgical) Aortic Valve Replacement [(S)AVR]) gilt derzeit als der Goldstandard für die Behandlung bei operablen PatientInnen mit einer symptomatischen, schweren AS, wobei dieser Eingriff mit einem hohen Operationsrisiko verbunden ist [20].

(S)AVR:
Durchtrennung des Brustbeins, Herz-Lungen-Maschine, Vollnarkose, Dauer: 5-6 Stunden

Hierbei handelt es sich um einen umfangreichen Eingriff, der eine Durchtrennung des Brustbeins (klassischer Zugang), eine Durchtrennung des oberen Brustbeins oder eine seitliche Öffnung des Brustkorbs (minimal-invasiver Zugang) und die Verwendung einer Herz-Lungen-Maschine erfordert. Die Operation wird unter Vollnarkose durchgeführt [21]. Nach dem Öffnen des Brustbeins wird der Herzbeutel geöffnet und die Kanülen für die Herz-Lungen-Maschine eingebracht (Bedienung durch KardiotechnikerIn). Anschließend wird die Aorta abgeklemmt. Mit Hilfe einer kardioplegischen Lösung (hohe Kalium-Konzentration) wird anschließend der Herzstillstand hervorgerufen. Die nicht mehr funktionsfähige Herzklappe wird dann mitsamt den Kalkeinlagerungen durch den Operateur entfernt, wonach die neue Klappenprothese im Klappenring positioniert wird. Abschließend wird die Aorta verschlossen und bei stabilen Kreislaufverhältnissen wird der Blutfluss an den Kreislauf des Patienten/der Patientin zurückgegeben. Nach einer weiteren Kontrolle wird die Herz-Lungen-Maschine entfernt und das Brustbein wieder geschlossen [3]. Die Dauer eines solchen Eingriffs beträgt zirka fünf bis sechs Stunden [22].

Einflussfaktoren der Überlebensrate: Alter, NYHA Klassifizierung, etc.

Die Überlebensrate nach einer (S)AVR hängt von einigen wichtigen Faktoren, wie dem Alter, der NYHA Klassifizierung, der Funktion des linken Ventrikels, dem Schweregrad der Stenose, sowie der Anzahl der bereits durchgeführten Eingriffe ab [10].

Alleine in den USA werden jährlich zirka 67.500 (S)AVR-Operationen durchgeführt [23]. In Deutschland waren es 11.183 Operationen im Jahr 2015 [24]. Österreichische Daten zum (chirurgischen) Aortenklappenersatz werden in einem zweiten Teil des Berichts dargestellt¹.

11.183 (S)AVRs in Deutschland (2015), österreichische Daten Teil II des Berichts

1.3.2 Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie (engl. Medical Management [MM]) ist die gängige Wahl bei inoperablen PatientInnen mit einer symptomatischen Aortenklappenstenose. Die medikamentöse Therapie wird in den meisten Fällen mit einer Ballonvalvuloplastie (BAV)² kombiniert (= Standard Management [SM]).

MM in Kombination mit BAV gängige Therapie bei inoperablen PatientInnen = SM

Die 12-monatige Mortalitätsrate bei PatientInnen mit einer schweren, symptomatischen AS liegt hierbei bei über 30 % [25]. Aus diesem Grund dienen die MM sowie die BAV-Prozedur häufig eher als palliative Therapie oder als Überbrückung zu einer invasiveren Therapieform, z. B. (S)AVR [7, 9, 26].

MM sowie BAV häufig als palliative Therapie

Abhängig vom Schweregrad der AS werden unterschiedliche Medikamente verabreicht. PatientInnen mit einer leichten AS werden mit lipidsenkenden Medikamenten therapiert. Bei schweren Fällen kommt es zur Einstellung einer arteriellen Hypertonie (z. B. mittels ACE-Hemmer). Zusätzlich erhalten PatientInnen mit einer eingeschränkten linksventrikulären Funktion Digitalis-Glykoside (Digoxin, Digitoxin), Diuretika und ACE-Hemmer [10].

Einsatz von unterschiedlichen Medikamenten je nach Schweregrad der AS

1.4 Weitere Option: Perkutaner Aortenklappenersatz (TAVI)

Ein Drittel der PatientInnen mit einer schweren, symptomatischen AS sind aufgrund eines erhöhten Operationsrisikos, einhergehend mit hohem Alter, einer linksventrikulären Dysfunktion und assoziierten Komorbiditäten nicht für (S)AVR geeignet [27]. Daher wird der perkutane Aortenklappenersatz (engl. Transcatheter Aortic Valve Implantation [TAVI] bzw. Transcatheter Aortic Valve Replacement [TAVR]) als Alternativtherapie seit 2007 bei jenen operablen PatientInnen, die für SAVR nicht geeignet sind, sowie auch bei inoperablen PatientInnen, welche normalerweise eine medikamentöse Therapie erhalten, eingesetzt [1]. Es handelt sich dabei um eine weniger invasive Prozedur – im Vergleich zu (S)AVR – ohne Verwendung einer Herz-Lungen-Maschine und ohne Notwendigkeit einer Durchtrennung des Brustkorbs, unter der Annahme, dass keine Komplikationen auftreten [28]. TAVI ist jedoch kostspielig, da mit der Implementierung das Erlernen der Operationsmethode durch den/die behandelnde/n Arzt/Ärztin (Training), sowie eine spezielle Infrastruktur (z. B. hybrider Operationssaal) von Nöten sind [29]. Abgesehen davon sind die hohen Kosten der TAVI-Klappe einer der wichtigsten Kostentreiber, weshalb die Kosten einer TAVI die eines (chirurgischen) Aortenklappenersatzes deutlich übersteigen.

ca. 1/3 der PatientInnen nicht für (S)AVR geeignet, TAVI als Option für inoperable und operable PatientInnen mit hohem oder intermediärem Operationsrisiko

weniger invasiv, jedoch sehr kostspielig aufgrund der nötigen Infrastruktur, teuren Klappen, etc.

¹ <http://hta.lbg.ac.at/page/perkutaner-aortenklappenersatz-tavi-teil-ii-haeufigkeit-patientenkollektiv-und-regionale-unterschiede-im-zeitverlauf-in-oesterreich/de>

² Sprengung bzw. Dilatation einer valvulären Aortenklappe durch einen Ballonkatheter

1.4.1 Zugänge für TAVI

TAVI-Zugänge:
femoral-arteriell (TF)
transapikal (TA)
über Aorta Ascendens
über Aorta Subclavia
über aufsteigende Aorta

Bei TAVI kann zwischen verschiedenen Zugängen unterschieden werden:

- ✳ Der aktuell bevorzugte Zugang ist der retrograde, femoral-arterielle Zugang (TF), der über ein Leistengefäß (Arteria Femoralis) führt [7, 21].
- ✳ Des Weiteren gibt es den transapikalen Zugang (TA) durch eine kleine Thorakotomie über die Herzspitze, der speziell bei PatientInnen mit einer ungünstigen Becken- (iliofemoral [IF]) oder Schlüsselbeinanatomie angewandt wird.
- ✳ Außerdem sind Zugänge über die Aorta Ascendens, die Aorta Subclavia oder über die aufsteigende Aorta möglich [21, 30].

1.4.2 TAVI-Klappen

4 Hersteller
Marktzulassung für
TAVI-Klappen,
bioprothetische
Herzklappen vor allem
für ältere PatientInnen,
gesundheitsökonomische
Analysen zu Edwards
SAPIEN und Medtronic
Core Herzklappen

Zurzeit haben vier Hersteller für ihre TAVI-Klappen eine Marktzulassung: Edwards Lifesciences Inc., Medtronic Inc., Direct Flow Medical. Inc. und Symetis Inc.. Zwar erfordert das Einsetzen dieser bioprothetischen Herzklappen keine lebenslange Einnahme von Blutverdünnungsmittel, jedoch haben die Klappen keine lebenslange Haltbarkeitszeit. Daher werden die Implantate vor allem bei älteren PatientInnen verwendet [31]. Die Herzklappen der Edwards Lifesciences und Medtronic Inc. sind die am häufigsten verwendeten Herzklappen für die TAVI-Prozedur. Aus diesem Grund wurden bereits zahlreiche gesundheitsökonomische Analysen zu den beiden Klappensystemen durchgeführt. Zu den weiteren genannten TAVI-Klappen (Valvula Aortica Direct Flow Medical, Acurate neo TF & TA) wurden noch keine gesundheitsökonomischen Analysen durchgeführt. Zusammenfassende Informationen zu den verfügbaren Klappensystemen sind in Tabelle 1.4-1 gegeben.

Tabelle 1.4-1: Informationen zu TAVI-Klappensysteme mit Marktzulassung

Hersteller	Produkt(e)	Eigenschaften	FDA-Zulassung (Jahr)	CE-Zertifizierung (Jahr)
Edwards Lifesciences Inc. (Irvine, CA, USA)	Edwards SAPIEN 3 Transkatheter-Herzklappe	bioprothetische, ballonexpandierende Klappe verfügbar für TF und TA Zugänge in den Größen 23, 26 und 29 mm	Ja (2015)	Ja (2014)
	SAPIEN XT Transkatheter-Herzklappe	bioprothetische, ballonexpandierende Klappe verfügbar für die Zugänge TF, TA und über die Aorta in den Größen 20, 23, 26 und 29 mm	Ja (2016)	Ja (2010)
Medtronic Inc. (Minneapolis, MN, USA)	CoreValve Evolut R TAVR Klappe	bioprothetische, selbstexpandierende Klappe verfügbar für die Zugänge TF und über die Aorta Subclavia in den Größen 23, 29, 31 mm	Ja (2014)	Ja (n/a)
Direct Flow Medical. Inc.	Valvula Aortica Direct Flow Medical	bioprothetische Klappe verfügbar in den Größen 23, 25, 27 und 29 mm	Nein	Ja (2011)
Symetis Inc.	Acurate neo TF	bioprothetische, selbstexpandierende Klappe verfügbar für den TF Zugang in den Größen S, M, L	Nein	Ja (2014)
	Acurate TA	bioprothetische, selbstexpandierende Klappe verfügbar für den TA Zugang in den Größen S, M, L	Nein	Ja (2014)

Quellen: [32-35];

Abkürzungen: CE = Communauté Européenne, FDA = Food and Drug Administration, n/a = not applicable/not available, TA = transapikal, TF = transfemoral

1.4.3 TAVI in Österreich

Voraussetzungen für TAVI in Österreich

Um TAVI in Österreich durchführen zu können, müssen – laut dem Positionspapier der Österreichischen Kardiologie Gesellschaft (ÖKG) und der Österreichischen Gesellschaft für Thorax-Herzchirurgie (ÖGTH) zu katheter-unterstützten Herzklappeninterventionen – sowohl die Verfügbarkeit und Anwesenheit von HerzchirurgInnen, interventionellen KardiologInnen, und AnästhesistInnen, als auch die Verfügbarkeit einer adäquaten Röntgentechnik, einer transösophageale Echokardiographie, sowie einer Herz-Lungen-Maschine jederzeit gewährleistet sein [36].

Generell wird die Zusammenarbeit eines sogenannten „Herzteams“ empfohlen, das sich aus den folgenden SpezialistInnen zusammensetzt [26]:

- ✧ einem/r Kardiologen/in,
- ✧ einem/r kardiologischen Chirurg/in,
- ✧ einem/r interventionellen Kardiologe/in,
- ✧ einem/r Internist/in für die Kardiographie,
- ✧ einem/r kardiologischen Bildspezialist/in,
- ✧ einem/r kardiologischen Anästhesiologe/in,
- ✧ dem Krankenpflegepersonal,
- ✧ einem/r kardiologischen Spezialist/in für die Rehabilitation [36].

Neben den technischen Voraussetzungen muss auch die physiologische Durchführbarkeit von TAVI bei den PatientInnen basierend auf folgenden Punkten abgeklärt werden [36]:

- ✧ Anatomie und Durchmesser der Aortenwurzel,
- ✧ Morphologie der Aortenklappe,
- ✧ Abstand der Koronararterien von der Klappe,
- ✧ Winkel zwischen Ausflussbahn und Aorta,
- ✧ Dicke des Ventrikelspektrums,
- ✧ Anatomie des Aortenbogens und der Aorta Descendens,
- ✧ Durchmesser, Verlauf und Sklerosierungsgrad der peripheren Arterien.

Abläufe der TAVI-Prozeduren in Österreich

Die Prozeduren der beiden am häufigsten verwendeten Zugänge laufen in Österreich, wie folglich dargestellt, ab:

- ✧ Der TF Zugang wird entweder unter einer Lokalanästhesie oder in Vollnarkose durchgeführt. In einem ersten Schritt wird ein temporärer Schrittmacher transvenös in den rechten Ventrikel eingeführt, über welchen das Herz so gepaced wird, dass es zu keinem Ausfall kommt. Anschließend wird Kontrastmittel über einen von der Seite eingebrachten Katheter in die Aortenwurzel gespritzt, sodass die Aortenklappe bzw. -Wurzel besser gesehen werden kann. Je nach Klappentyp wird zuerst die alte Klappe mit einem Dilatationsballon gesprengt und dann die neue Klappe über die Leiste vorgeschoben bzw. positioniert. Anschließend wird kontrolliert, ob ein massives paravalvuläres Leck aufgetreten ist und ob die Klappe gut sitzt [21].

humane und technische Voraussetzungen für TAVI nach dem Positionspapier der ÖKG und ÖGTH

Zusammenarbeit innerhalb eines Herzteams

Gewährleistung der physiologischen Durchführbarkeit von TAVI:

Anatomie Aortenwurzel, Morphologie Aortenklappe, Anatomie Aortenbogens, Durchmesser, Verlauf, Sklerosierungsgrad der peripheren Arterien, etc.

Durchführung von TF bzw. TA TAVI in Österreich

TF Zugang: Lokalanästhesie oder Vollnarkose, temporärer Schrittmacher, Kontrastmittel, Sprengung der alten Klappe, neue Klappe über die Leiste

**TA Zugang:
Vollnarkose, linksseitige
Thorakotomie,
Kontrastmittel,
temporärer
Herzschrittmacher,
Sprengung der alten
Klappe, neue Klappe
über Herzspitze**

✱ Beim TA Zugang ist eine Vollnarkose notwendig, da eine kleine zirka fünf Zentimeter lange linksseitige Thorakotomie durchgeführt werden muss. Über eines der Leistengefäße wird zuerst ein Katheter in die Aortenwurzel eingebracht und Kontrastmittel gespritzt, um die Aortenklappe- bzw. Wurzel besser sehen zu können. Anschließend wird über die linksseitige Thorakotomie der Herzbeutel geöffnet. Über diese Öffnung wird ein temporärer Schrittmacher fixiert, um das Herz so schnell zu pacen, dass es zu keinem Ausfall kommen kann. Je nach Klappentyp wird die Klappe mit Hilfe eines Dilatationsballons gesprengt und anschließend die neue Klappe über die Herzspitze vorgeschoben und unter rapid pacing und Durchleuchtungskontrolle eingesetzt und positioniert. Abschließend wird die Position der neuen Klappe kontrolliert [21].

Häufigkeit der Durchführung von TAVI in Österreich

**Anzahl der TAVIs in
Österreich in 2015: 668,
Kosten einer
TAVI-Prozedur,
Auswirkungen auf
Gesundheitsbudget**

Im Jahr 2015 wurden 668 PatientInnen in 11 österreichischen Zentren mit einer TAVI behandelt. Im Jahr 2011 gab es 397 Fälle [37]. Die Kosten einer TAVI-Klappe reichen von 16.000 bis 22.500 Euro. Die Kosten einer TAVI belaufen sich auf 24.151 Euro unter Berücksichtigung der billigsten TAVI-Klappe und auf 30.651 Euro auf Basis der teuersten TAVI-Klappe. Jene Kosten beinhalten die Materialkosten (inklusive Klappenkosten), Personalkosten, den stationären Aufenthalt, die Kosten für einen nötigen Herzschrittmacher bzw. bei Auftreten von Komplikationen [21]. Insgesamt wirken sich der Anstieg von TAVI-Prozeduren, sowie die dafür benötigten technischen und humanen Ressourcen wesentlich auf die Gesundheitsausgaben aus [37].

**TAVI-Bericht Teil II:
Darstellung
österreichischer
Daten zu TAVI**

Wie häufig ein (chirurgischer) Aortenklappenersatz im Vergleich zur TAVI-Prozedur in Österreich eingesetzt wird bzw. wieviel PatientInnen in Österreich, herkömmlich mittels eines (chirurgischen) Aortenklappenersatzes therapiert, nun einer TAVI-Prozedur unterzogen werden, wird in einem zweiten Teil dieses Berichtes analysiert³.

1.5 Exkurs: Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von TAVI

**gesundheitsökonomische
Evaluationen basieren
auf vier Wirksamkeits-
studien zu TAVI**

Bei der Identifikation gesundheitsökonomischer Evaluationen, die in diesen Bericht inkludiert wurden, wurde ersichtlich, dass die Studien im Wesentlichen auf vier klinischen Studien zu TAVI basierten. In diesem Abschnitt wird kurz auf diese vier klinischen Studien eingegangen.

1.5.1 PARTNER I-Studie

**PARTNER I-Studie:
RCT 2011
Sponsor: Edwards
Lifesciences Inc.
2 Kohortengruppen**

Die größte Studie zur Wirksamkeit von TAVI unter Verwendung der Edwards SAPIEN Klappe ist die Placement of Aortic Transcatheter Valve (PARTNER) I-Studie. Bei dieser Studie handelte es sich um eine multizentrische, randomisierte kontrollierte Studie (RCT), aus dem Jahr 2011, die vom Hersteller Edwards Lifesciences Inc. gesponsert wurde. Die Studie unterscheidet zwischen

³ <http://hta.lbg.ac.at/page/perkutaner-aortenklappenersatz-tavi-teil-ii-haeufigkeit-patientenkollektiv-und-regionale-unterschiede-im-zeitverlauf-in-oesterreich/de>

zwei Kohorten, innerhalb derer die PatientInnen in einen von zwei Studienarmen randomisiert wurden. Die Gruppe A umfasst operable PatientInnen mit hohem Operationsrisiko und die Kohorte B inoperable PatientInnen [38].

PARTNER Kohorte A

In der Kohorte A der PARTNER I-Studie wurden operable PatientInnen mit hohem Operationsrisiko zu TF bzw. TA TAVI (Interventionsgruppe [IG], n=348) beziehungsweise zu (S)AVR (Kontrollgruppe [KG], n=351) randomisiert.

Der Unterschied in der Mortalität (Tod jeglicher Ursache) nach fünf Jahren zwischen der TAVI-Gruppe und der (S)AVR-Gruppe war statistisch nicht signifikant (67,8 % vs. 62,4 %, Hazard Ratio (HR)=1.04, 95 % Konfidenzintervall (CI)=0.86-1.24, p=0,76). Ebenso war der Unterschied bezüglich der kardiovaskulären Mortalität nach fünf Jahren statistisch nicht signifikant (53,1 % vs. 47,6 %, p=0,67). In der TAVI-Gruppe traten nach fünf Jahren erhebliche vaskuläre Komplikationen signifikant häufiger auf als in der (S)AVR-Gruppe (11,9 % vs. 4,7 %, p=0,0002). Außerdem mussten in der TAVI-Gruppe häufiger Herzschrittmacher eingesetzt werden (9,7 % vs. 9,1 %, p=0,64). Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. Im Gegensatz dazu führte (S)AVR zu signifikant häufigeren erheblichen Blutungen als TAVI (26,6 % vs. 34,4 %, p=0,003) [39, 40].

TAVI: n=348
(S)AVR: n=351

TAVI vs. (S)AVR:
signifikant vermehrte
erhebliche vaskuläre
Komplikationen,
jedoch signifikant
weniger Blutungen
mit TAVI

PARTNER Kohorte B

In der Kohorte B der PARTNER I-Studie wurden inoperable PatientInnen zu TF TAVI (IG, n=179) oder zur MM bzw. SM⁴ (KG, n=179) randomisiert [41].

Nach einem Jahr wurden signifikante Unterschiede bezüglich der Todesfälle jeglicher Ursache zwischen der TAVI-Gruppe und der SM-Gruppe festgestellt (30,7 % vs. 50,7 %, HR=0,55, 95 % CI=0,40-0,74, p=0,001). Ebenso war die kardiovaskuläre Mortalität nach einem Jahr in der TAVI-Gruppe signifikant geringer als in der SM-Gruppe (20,5 % vs. 44,6 %, HR=0,39, 95 % CI=0,27-0,56, p=0,001). Des Weiteren wiesen 74,8 % der PatientInnen der TAVI-Gruppe und 42,0 % der PatientInnen der SM-Gruppe keine oder milde Symptome, entsprechend der NYHA I-II Klassifizierung, auf (p=0,001). In der TAVI-Gruppe wurden vermehrte Schlaganfälle nach einem Jahr im Vergleich zur SM-Gruppe erkannt, jedoch war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant (7,8 % vs. 3,9 %, p=0,18) [41].

TAVI: n=179
SM: n=179

TAVI vs. SM:
verbesserte
Mortalitätsraten,
Funktionsfähigkeit und
verringerte Symptome,
in TAVI-Gruppe

1.5.2 SOURCE-Register

Bei dieser Studie handelt es sich um eine Auswertung des Edwards SAPIEN Aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) Registers. Diese Studie, aus dem Jahr 2009, die vom Hersteller Edwards Lifesciences Inc. finanziert wurde, präsentiert Resultate der Edwards SAPIEN Klappe [42].

In der Kohortenstudie wurden PatientInnen mit hohem Operationsrisiko und einer TF TAVI (IG, n=463) bzw. zu einer TA TAVI (KG, n=575) beobachtet.

SOURCE-Register:
Kohortenstudie 2009
Sponsor: Edwards
Lifesciences Inc.

TF TAVI: n=463
TA TAVI: n=575

⁴ 84% der PatientInnen der Kontrollgruppe erhielten SM.

**TF vs. TA TAVI:
verbesserte
Überlebensrate mit
und ohne vaskuläre
Komplikationen und
verbesserte Symptome
in der TF TAVI-Gruppe**

Nach einem Jahr zeigte sich ein Unterschied in der Überlebensrate ohne vaskuläre Komplikationen (83,9 % vs. 73,2 %), sowie in der Überlebensrate mit vaskulären Komplikationen (72,2 % vs. 47,4 %) zwischen den beiden TAVI-Gruppen ($p=n/a$). Es wurden keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Schlaganfallsraten, der Herzinfarktraten, der Reoperationsraten und der Häufigkeit der Notwendigkeit eines Herzschrittmachers zwischen der TF und der TA TAVI-Gruppe gefunden. Ein Jahr nach dem TF TAVI-Eingriff verbesserten sich die Symptome (76,3 % NYHA III/IV vor dem Eingriff vs. 78,4 % NYHA I/II nach dem Eingriff), wohingegen in der TA TAVI-Gruppe ebenfalls eine Reduktion der Symptome beobachtet wurde, wobei diese durch den Eingriff geringer ausfiel als in der TF TAVI-Gruppe (77,6 % NYHA III/IV vor dem Eingriff vs. 69,0 % NYHA I/II nach dem Eingriff) ($p=n/a$) [42].

1.5.3 US CoreValve Studie

**CoreValve US High Risk
Pivotal Studie:
RCT: 2012
Sponsor: Medtronic Inc.
TAVI: n=394
(S)AVR: n=401
Subgruppen:
IF und nicht-IF Zugang**

Bei dieser Studie handelt es sich um eine RCT aus dem Jahr 2012, welche vom Hersteller Medtronic Inc. gesponsert wurde [43].

In der US CoreValve Studie wurden PatientInnen mit hohem Operationsrisiko zu TAVI (IG, n=394) bzw. zu (S)AVR (KG, n=401) randomisiert, wobei der TAVI-Gruppe eine Herzklappe des Medtronic Core Systems eingesetzt wurde. Dabei wurde zwischen zwei Subgruppen unterschieden:

- ✿ IF TAVI⁵ (IG, n=315) vs. (S)AVR (KG, n=280)
- ✿ nicht IF TAVI⁶ (IG, n=61) vs. (S)AVR (KG, n=53)

**TAVI vs. (S)AVR:
besserer Überlebens-
und Gesundheitsstatus
nach 6 Monaten in der
TAVI-Gruppe**

Nach sechs Monaten wies die TAVI-Gruppe eine signifikant bessere Überlebenschance und einen besseren Gesundheitsstatus im Vergleich zur (S)AVR-Gruppe auf (73,0 % vs. 64,0 %, $p=0,022$). Diese signifikante Verbesserung galt auch für die IF TAVI-Gruppe (75,0 % vs. 63,0 %, $p=0,005$). Nach einem Jahr wurden jedoch keine signifikanten Unterschiede in den verschiedenen Subgruppen bezüglich dieser Verbesserungen gefunden (58,0 % vs. 51,0 %, $p=0,143$) [43].

1.5.4 International Medtronic Core Valve ADVANCE Studie

**ADVANCE Studie
multizentrische
Register-Studie: 2011
Sponsor: Medtronic Inc.
TAVI unter Verwendung
Medtronic Core Klappe:
n=1015
Outcomes:
Verbesserung der
Symptome nach 30
Tagen, jedoch Todesfälle
in 4,5 %, Blutungen bei
29,0 %, etc.**

Bei dieser Studie handelt es sich um eine multizentrische Register-Studie aus dem Jahr 2011, die vom Hersteller Medtronic Inc. gesponsert wurde [44].

In der ADVANCE Studie erhielten 1.015 PatientInnen mit hohem Operationsrisiko eine TAVI unter Verwendung der Medtronic Core Klappe (eine Kontrollgruppe gab es nicht).

Zum Zeitpunkt des Eingriffs hatten 3,5 % der PatientInnen Symptome der NYHA I Klassifikation und 16,9 % befanden sich in der NYHA II Klassifikation. 30 Tage nach dem Eingriff war eine Verbesserung der Symptomatik zu erkennen (84,2 % NYHA I und 86,9 % NYHA II). Jedoch starben 4,5 % der PatientInnen innerhalb von 30 Tagen nach dem Eingriff, 1,3 % benötigten eine Notfalloperation und 0,2 % erlitten einen Herzinfarkt bzw. 3,0 % einen Schlaganfall. In 29,0 % der Fälle kam es zu Blutungen, in 20,7 % zu vaskulären Komplikationen und in 26,3 % wurde ein Herzschrittmacher benötigt [44].

⁵ 84 % der PatientInnen wurden für den IF Zugang zugelassen.

⁶ 16 % der PatientInnen wurden dem nicht nicht-IF Zugang zugeteilt.

1.5.5 Limitationen der klinischen Studien

Generell kann es bei allen Studien zu einer Selektionsverzerrung aufgrund verschiedenster Faktoren, wie beispielsweise der Anatomie, des PatientInnenwunsches und der Entscheidung der ÄrztInnen kommen. Demzufolge könnten die Ergebnisse der Studien besser ausfallen, als es in der Realität der Fall wäre [44].

Im Speziellen trifft dies auf die ADVANCE Studie zu, die keine randomisierte, kontrollierte Studie ist. Bei dieser Studie wurden die PatientInnen von einem Herzteam für die Studie ausgewählt [44].

In der PARTNER I-Studie wurde die erste Generation der TAVI-Klappen (für beide Zugänge) herangezogen. Jedoch wurden die in der Studie verwendeten Klappen in der klinischen Praxis bereits durch neuere Generationen abgelöst. Aus diesem Grund wäre es möglich, dass die PARTNER I-Studie nicht die klinische Performance und Effektivität neuerer Generationen widerspiegelt [45].

Dasselbe trifft auf die US CoreValve Studie zu. Auch bei der Core Klappe fanden verschiedene Änderungen in den letzten Jahren statt. Die neue Generation dieser Klappen wird für verschiedene Zugänge in weiteren klinischen Studien getestet [45].

Darüber hinaus wurden in beiden Studien PatientInnen mit unterschiedlichem Grad des Operationsrisikos inkludiert. Beide Studien verwendeten das STS-Score zur Bestimmung des Mortalitätsrisikos nach 30 Tagen. In der PARTNER I-Studie wurden PatientInnen mit einem STS-Score von 10 Prozent oder mehr inkludiert. Der durchschnittliche STS-Score aller PatientInnen lag bei 12 %. Im Vergleich war in der US CoreValve Studie der durchschnittliche STS-Score 7 %. Die AutorInnen der US CoreValve Studie beschrieben die PatientInnenpopulation der Studie jedoch als HochrisikopatientInnen basierend auf zusätzlichen Faktoren, die das Operationsrisiko beeinflussen könnten [45]. Die Wahl der PatientInnengruppe hat jedoch einen wesentlichen Einfluss auf die Resultate. Demnach ist es bei der Interpretation von besonderer Bedeutung, darauf zu achten, um welche PatientInnenpopulation es sich in der jeweiligen Studie handelt.

Das SOURCE-Register ist ein klinisches Register, welches die Funktionalität der TAVI-Klappen nicht ausreichend umfasst. Im Speziellen wurden alle unerwünschten Ereignisse von den teilnehmenden Zentren selbst berichtet. Diese Berichte wurden nicht nochmals überprüft [42]. Die Objektivität und Übertragbarkeit der übermittelten Daten könnte daher fragwürdig sein. Darüber hinaus wurden in der Studie lediglich die beiden TAVI-Zugänge (TF & TA) miteinander verglichen.

Alle vier klinischen Studien wurden von einem der beiden Klappen-Hersteller, Edwards Lifescience Inc. und Medtronic Core Inc., gesponsert und alle vier Studien wiesen Interessenskonflikte auf. In wie weit dies die Ergebnisse der Studien beeinflusste, ist nicht klar.

Selektionsverzerrung – möglicherweise bessere Outcomes als in der Realität

klare Selektionsverzerrung in ADVANCE-Studie

PARTNER I-Studie: erste Klappengeneration – klinische Performance und Effektivität nicht updatete

US CoreValve Studie: klinische Wirksamkeit ebenfalls nicht updatete

PARTNER und US CoreValve Studie: PatientInnengruppen mit unterschiedlichem Operationsrisiko wichtig für die Interpretation der Ergebnisse

SOURCE-Register: selbstberichtete unerwünschte Ereignisse bewertet – fehlende Objektivität

Sponsoring der Hersteller und Interessenskonflikte in allen 4 Studien

1.6 Exkurs: Gesundheitsökonomische Evaluationen

gesundheitsökonomische Analysen zur Entscheidungshilfe	Angesichts der steigenden Gesundheitsausgaben, insbesondere aufgrund des demographischen Wandels und des schnellen technischen Fortschritts wird Evidenz zur Kosteneffektivität von Medikamenten und medizinischen Technologien vermehrt von Entscheidungsträgern nachgefragt [29]. Als Entscheidungshilfe wurden verschiedene Methoden für gesundheitsökonomische Evaluationen entwickelt [46].
Kosten im Verhältnis zu Effekten	Generell wird zwischen vier verschiedenen Typen gesundheitsökonomischer Evaluationen unterschieden, wobei alle die Kosten (Ressourcenverbrauch) in Relation zu den jeweiligen Effekten darstellen. Die Effekte werden je nach Studientyp auf unterschiedliche Weise bewertet:
Kosteneffektivitäts- analyse	<p>Kosteneffektivitätsanalyse (cost-effectiveness analysis, CEA):</p> <p>Bei diesem Studientyp wird ein klinischer Effekt in einer natürlichen Einheit, wie gewonnene Lebensjahre, den Kosten gegenübergestellt. Eine Sonderform der Kosteneffektivitätsanalyse stellt die Kostenkonsequenzenanalyse (cost-consequence analysis, CCA) dar, bei der multiple klinische Outcomes miteinbezogen werden [46, 47].</p>
Kostennutzwertanalyse	<p>Kostennutzwertanalyse (cost-utility analysis, CUA):</p> <p>Bei dieser Art von Analyse werden die klinischen Effekte in einen Nutzwert konvertiert. In diesem Rahmen werden Messinstrumente zur Erfassung der Lebensqualität, wie beispielsweise das SF-6D oder das EuroQoL (EQ-5D) verwendet. Basierend auf diesen Nutzwerten werden folglich generische Nutzwerte, wie die qualitätsadjustierten Lebensjahre (engl. quality-adjusted life-years [QALYs]) ermittelt. Alternativ zu QALYs können auch Nutzwerte wie „healthy years equivalents“ (HYE), „disability-adjusted life-years“ (DALYs) oder „saved-young-life-equivalent“ (SAVE) berechnet werden. Der Vorteil der CUA liegt darin, die Gesundheitseffekte von verschiedenen Indikationen miteinander vergleichen zu können [46, 47].</p>
Kostennutzenanalyse	<p>Kostennutzenanalyse (cost-benefit analysis, CBA):</p> <p>Bei dieser Analyse werden die klinischen Effekte in monetäre Einheiten konvertiert, um folglich einen monetären Nettonutzen, beziehungsweise Nettokosten, zu berechnen. Eine Methode dazu ist beispielsweise die „Contingent Valuation Method“ die zur Ermittlung der „Willingness to Pay“ (WTP) herangezogen werden kann [46, 47].</p>
Kostenminimierungs- analyse	<p>Kostenminimierungsanalyse (cost-minimisation analysis, CMA):</p> <p>Bei der Kostenminimierungsanalyse werden die Kosten zweier Interventionen mit ergebnisgleichen Effekten bezüglich des Kostenvorteils miteinander verglichen. Die Situation der Ergebnisgleichheit ist allerdings sehr selten [46, 47].</p>
CEA und CUA am häufigsten verwendet	Die CEA und die CUA sind die am häufigsten angewendeten Formen der gesundheitsökonomischen Evaluationen [46, 47].

2 Methode

2.1 Ziele

Der vorliegende Bericht verfolgt drei grundlegende Ziele:

1. Zum einen sollen die Parameter, die in ökonomischen Evaluationen zu TAVI dargestellt sind, sowie die Methodik dieser Evaluationen extrahiert und zusammengefasst werden.
2. Außerdem sollen die Ergebnisse der ökonomischen Evaluationen zu TAVI im Vergleich zur medikamentösen Therapie (MM) bzw. zur Standardtherapie (SM) für inoperable PatientInnen und zum (chirurgischen) Aortenklappenersatz [(S)AVR] für operable PatientInnen mit hohem oder intermediärem Operationsrisiko verglichen werden.

Die Extraktion der Parameter und der methodischen Charakteristika dienen als Basis für eine etwaige zukünftige Berechnung für Österreich, welche aufgrund der schwierigen Übertragbarkeit gesundheitsökonomischer Ergebnisse empfohlen wird. Vorerst dienen jedoch die vorhandenen Resultate gesundheitsökonomischer Analysen dazu, jene PatientInnengruppe zu identifizieren, für die TAVI im Vergleich zu MM, SM bzw. zu (S)AVR kosteneffektiv berichtet wird.

3. Darüber hinaus ist ein weiteres Ziel des Projekts, die Kriterien zu identifizieren, mit deren Hilfe TAVI-anbietende Zentren in Österreich die Indikation zu einer TAVI stellen. Jene Selektionskriterien sollen eine Unterstützung für die Datenauswertung in dem zweiten Teil dieses Projekts bieten⁷.

Ziele:

Extraktion von Parametern und Methodik

Vergleich der gesundheitsökonomischen Resultate zu TAVI

**Basis für etwaige zukünftige Berechnung für Österreich
Identifikation der PatientInnenpopulation mit kosteneffektiven Resultaten**

Identifikation der Selektionskriterien zu TAVI-Indikationen in Österreich

2.2 Forschungsfragen

Die in diesem Bericht behandelten Forschungsfragen sind:

1. Welche Parameter (Effektivität, Kosten, etc.) fließen in die gesundheitsökonomischen Analysen ein (Inputparameter) und welche zentralen methodischen Charakteristika (Perspektive, Zeithorizont, Diskontierungsraten, Art der gesundheitsökonomischen Evaluierung, Modellstruktur, Sensitivitätsanalysen, etc.) werden für die Analysen verwendet?

Forschungsfragen:

Parameter und methodische Charakteristika gesundheitsökonomischer Analysen

⁷ <http://hta.lbg.ac.at/page/perkutaner-aortenklappenersatz-tavi-teil-ii-haeufigkeit-patientenkollektiv-und-regionale-unterschiede-im-zeitverlauf-in-oesterreich/de>

Resultate zu Kosten, Effektivität, ICER und Sensitivitätsanalysen

2. Zu welchen Ergebnissen (Effektivität, Kosten, inkrementelle Kosten-Nutzen-Verhältnisse [engl. incremental cost-effectiveness ratio, ICER]⁸, Sensitivitätsanalysen) kommen gesundheitsökonomische Analysen zu TAVI versus MM und SM für inoperable PatientInnen und versus (S)AVR für operable PatientInnen mit hohem bzw. intermediärem Operationsrisiko?

Selektionskriterien zu TAVI-Indikationen

3. Was sind die Kriterien der TAVI-anbietenden Zentren in Österreich, anhand derer PatientInnen für die Intervention ausgewählt werden?

2.3 Methode der systematischen Literaturrecherche gesundheitsökonomischer Evaluationen zu TAVI

Zur Beantwortung der beiden ersten Forschungsfragen kommt die Methode der systematischen Literatursuche zur Anwendung. Die in einer systematischen Literatursuche identifizierten ökonomischen Evaluationen zum Thema „TAVI“ werden entsprechend der Standards in Methodenhandbüchern [47] zusammenfassend analysiert.

2.3.1 Einschlusskriterien

Tabelle 2.3-1: Einschlusskriterien für gesundheitsökonomische Evaluationen zu TAVI

Population	PatientInnen mit schwerer AS: <ul style="list-style-type: none"> ✦ Inoperable PatientInnen ✦ Operable PatientInnen mit hohem oder intermediärem Operationsrisiko nach der NYHA Klassifikation und den Risikoscores EuroSCORE und STS-Score
Intervention	Perkutaner Aortenklappenersatz (engl. Transcatheter Aortic Valve Implantation [TAVI])
Kontrolle	<ul style="list-style-type: none"> ✦ Medikamentöse Therapie (engl. Medical Management [MM]) ✦ Standard Therapie (engl. Standard Management [SM]) ✦ Chirurgischer Aortenklappenaustausch (engl. (Surgical) Aortic Valve Replacement [(S)AVR])
Ergebnisparameter	Effektivität: <ul style="list-style-type: none"> ✦ Gewonnene Lebensjahre (engl. life-years [LYs] safed) ✦ Lebensqualität (engl. quality of life [QoL]) ✦ Notwendigkeit eines Herzschrittmachers ✦ Qualitätsadjustierte Lebensjahre (engl. quality-adjusted life-years [QALYs]) ✦ Etc.

⁸ Ein ICER stellt das Verhältnis der zusätzlichen Kosten einer neuen Therapie vs. den Kosten der Standardtherapie zur dazugewonnenen Effektivität durch die neue Therapie dar. ICER sind meistens in Kosten pro qualitätsadjustiertem Lebensjahr (QALY) angegeben.

Inputparameter	<p>Kosten:</p> <p>Direkte Kosten</p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ Eingriff ✦ Krankenhausaufenthalt ✦ Behandlung von Nebenwirkungen ✦ Nachuntersuchungen <ul style="list-style-type: none"> ✦ Kardiologie ✦ Elektrokardiographie ✦ Echokardiographie ✦ Etc. ✦ Nachbehandlungen von Nebenwirkungen ✦ Re-Intervention ✦ Etc. <p>Indirekte Kosten</p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ Arbeitsausfälle ✦ Frühpensionierungen ✦ Vorzeitiger Tod ✦ Etc. <p>Inkrementelle Kosten-Nutzen-Verhältnisse (engl. incremental-cost-effectiveness ratio [ICER])</p>
Studientypen	(Gesundheits-)ökonomische Analysen (CEA, CUA, CBA)
Publikationszeitraum	2007 – 2017
Sprachen	Deutsch/Englisch
Veröffentlichungsform	Peer-reviewed Zeitschriftenartikel und HTA-Berichte

Abkürzungen: AS = Aortic stenosis, CBA = Cost-benefit analysis, CEA = Cost-effectiveness analysis, CUA = Cost-utility analysis, EuroSCORE = European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, NYHA = New York Heart Association, STS-Score = Society of Thoracic Surgeons Score

Gesundheitsökonomische Studien, die zumindest einer der genannten Ergebnisparameter und einer der genannten Kostenparameter, sowie den ICER angeben, wurden für diesen Bericht eingeschlossen.

minimale Kriterien für Studieneinschluss

2.3.2 Ausschlusskriterien

Studien mit den nachstehenden Populationen, Studientypen und Publikationstypen wurden ausgeschlossen:

Ausschlusskriterien:

- ✦ Populationen:
 - ✦ Operable PatientInnen mit niedrigem Operationsrisiko
 - ✦ Tiere
- ✦ Studientypen:
 - ✦ Kostenkonsequenzenanalysen
 - ✦ Kostenminimierungsanalysen
 - ✦ Reine Kostenanalysen
- ✦ Publikationstypen:
 - ✦ Poster, Abstracts, Kommentare, Briefe, Editorials, Letter to the Editor, etc.
 - ✦ Bücher

Ausschluss aufgrund der Population

Ausschluss aufgrund des Studientyps

Ausschluss aufgrund der Publikationsart

2.3.3 Literatursuche und –Auswahl

<p>initiale Handsuche im Internet, systematische Literatursuche in 5 Datenbanken</p>	<p>Die Literatursuche wurde in zwei Schritten durchgeführt. Zunächst wurde mittels einer initialen Handsuche im Internet nach bereits vorhandenen systematischen Übersichtsarbeiten zu gesundheitsökonomischen Evaluationen zu TAVI gesucht. Ein auf diese Weise identifizierter systematischer Review [25] wurde im Anschluss als Hilfestellung für die umfangreiche, systematische Literatursuche herangezogen. Diese wurde am 23.05., 29.05. und am 01.06.2017 zur Beantwortung der beiden ersten Forschungsfragen in den folgenden elektronischen Datenbanken durchgeführt (die detaillierte Suchstrategie befindet sich im Anhang 7.1):</p> <ul style="list-style-type: none"> ✿ EconLit, ✿ Cochrane (Economic Evaluations), ✿ NHS Economic Evaluation Database (via Centre for Research and Dissemination (CRD)), ✿ Embase, ✿ Medline.
<p>Zeitraum: 2007 – 2017 Sprache: Englisch und Deutsch, ergänzende Handsuche</p>	<p>Aufgrund der erstmaligen Durchführung von TAVI im Jahr 2007 wurden all jene Studien berücksichtigt, die zwischen 2007 und 2017 publiziert wurden. Demnach wurden auch Analysen miteingeschlossen, die bereits in vorherigen systematischen Übersichtsarbeiten inkludiert worden waren. Des Weiteren wurden nur englische und deutschsprachige Publikationen berücksichtigt. Am 03.06.2017 wurde zusätzlich eine weitere Handsuche in Google durchgeführt.</p>
<p>Literaturauswahl von 2 Personen 42 Volltexte aus 390 Ergebnissen 27 Volltexte ausgeschlossen 15 Studien in Endauswahl inkludiert</p>	<p>Die Literatur wurde von zwei Personen (SW und SF) unabhängig voneinander in einem zweistufigen Prozess begutachtet. Zuerst erfolgte ein Screening von Titel und Abstract. Anschließend wurden die ausgewählten Volltexte gescreent. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens gelöst. Nach Entfernung der Duplikate standen insgesamt 390 Quellen für die Literaturauswahl zur Verfügung. Von den insgesamt 390 Treffern wurden 42 Volltexte nach den Kriterien der Tabelle 2.3-1 ausgewählt. Insgesamt wurden 27 Studien auf Basis der Volltexte ausgeschlossen. Davon wurden 19 Volltexte aufgrund eines abweichenden Studiendesigns, fünf wegen nicht passenden Endpunkten, einer aufgrund einer anderen Population und zwei, da nur die Abstracts vorhanden waren, ausgeschlossen. Genauere Informationen zu den ausgeschlossenen Volltexten sind im Anhang dargestellt (Anhang 7.2 Tabelle 7.2-1). Letztlich wurden 15 Studien in die Endauswahl aufgenommen. Abbildung 2.3-1 gibt eine Übersicht über den Auswahlprozess der Literatur.</p>

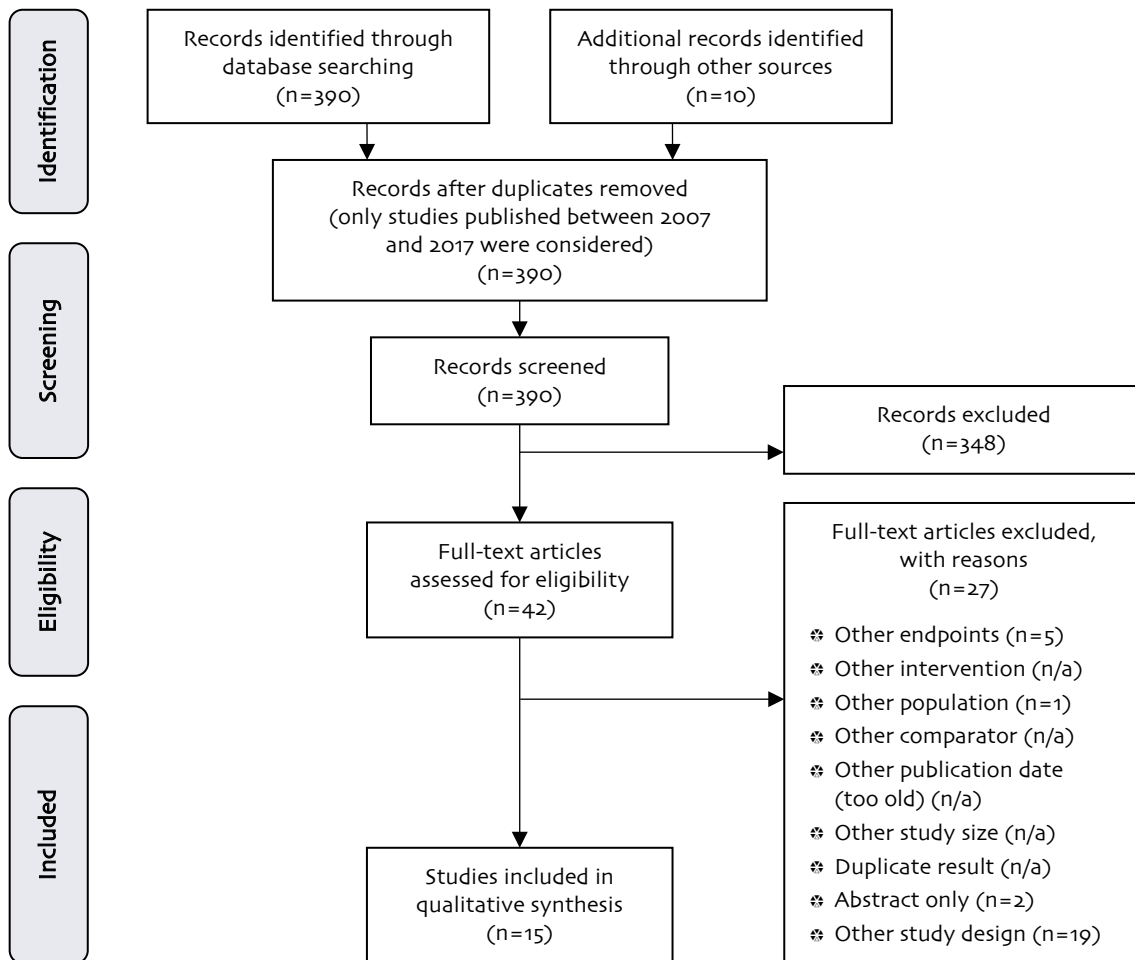


Abbildung 2.3-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagramm)

2.3.4 Datenextraktion und -Analyse

Die Datenextraktion der eingeschlossenen Studien wurde von einer Person (SW) durchgeführt. Eine zweite Person (SF) überprüfte die Vollständigkeit und Korrektheit der extrahierten Daten. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsensbildung gelöst. Die Darstellung der eingeschlossenen gesundheitsökonomischen Analysen (Charakteristika und Ergebnisse) erfolgte getrennt nach den Vergleichsinterventionen (MM, SM, (S)AVR) in eigens für den Bericht entwickelten Extraktionstabellen (siehe Abschnitt 3.1). Die Studien wurden in chronologischer Reihenfolge (in englischer Sprache) in den Extraktionstabellen dargestellt.

Die extrahierten Charakteristika umfassten

- ✦ das Land,
- ✦ die in der Studie gewählte Kostenperspektive (Krankenhaus, Gesundheitssystem, Gesellschaft),
- ✦ den Zeithorizont (kurz- oder langfristig [≥ 10 Jahre]),
- ✦ das Jahr auf das sich die Kosten bezogen (War das Jahr der Kosten in der Studie nicht bekannt, wurde das Jahr vor dem Publikationsjahr als Referenzjahr herangezogen.),

Datenextraktion von einer Person durchgeführt, Kontrolle zweite Person, Darstellung der Studien nach Vergleichsinterventionen, chronologisch geordnet

extrahierte Studiencharakteristika:

Land, Kostenperspektive, Zeithorizont, Jahr der Kosten,

Diskontierungsraten,
Modelltyp, Sponsoring
und Interessenskonflikte,
etc.

- ✿ die Diskontierungsraten für Kosten und Effekte,
- ✿ der Modelltyp (Entscheidungsbaum und/oder Markov-Modell) bei entscheidungsanalytischen Modellierungen,
- ✿ das Vorliegen von Sponsoring und Interessenskonflikten,
- ✿ die Datenquellen für einfließende Nutzwerte, Übergangswahrscheinlichkeiten, Effekte und Kosten,
- ✿ die in Sensitivitätsanalysen untersuchten Parameter.

extrahierte
Studienergebnisse:

Bezüglich der Ergebnisse der gesundheitsökonomischen Analysen wurden folgende Parameter extrahiert:

Kosten

- ✿ Kostenparameter der Intervention und der Vergleichsintervention:
 - ✿ *Direkte Kosten*: Prozedur (Klappe und Implantation), Krankenhausaufenthalt (intensive und allgemeine Station, etc.), Nebenwirkungen, Nachbehandlungen, Nachbehandlung der Nebenwirkungen, Re-interventionen, etc.
 - ✿ *Indirekte Kosten*: eingeschränkte Arbeitsproduktivität, Arbeitsunfähigkeit, vorzeitiger Tod, etc.

Effektivität

inkrementelle
Kosten und Effektivität,
etc.

- ✿ Gesamtkosten der Intervention und der Vergleichsintervention
- ✿ Effektivität der Intervention und der Vergleichsintervention
- ✿ Inkrementelle Kosten und inkrementelle Effektivität
- ✿ Inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (ICER)
- ✿ Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen

Anpassung Kosten in
Euro (Jahr 2016) mit
Hilfe des CCEMG und
EPPI-Centre-Tools

PPP-Werte der
IMF Datenbank

alle Kostenwerte in
Originalwährung in
Extraktionstabellen

Für eine bessere Vergleichbarkeit der jeweiligen Kosteneffektivitätsergebnisse wurden die Kosten, die im Text angegeben wurden, dem österreichischen Preisniveau für das Jahr 2016 angepasst (konvertiert und inflationiert). Hierfür wurde das Kostenkonvertierungstool der „Campbell and Cochrane Economics Methods Group“ (CCEMG) und des „Evidence for Policy and Practice Information and Coordinating Centre“ (EPPI-Centre) verwendet [48]. Dies ist online unter <http://eppi.ioe.ac.uk/costconversion/> verfügbar. Für die Purchasing-Power-Party (PPP)-Werte wurde die IMF (International Monetary Fund) Datenbank herangezogen, da mit dem OECD Datensatz keine Konversion in Euro 2016 möglich war. Die im Text angegebenen Kosten wurden in der Originalwährung und in Euro (2016) angegeben. Alle in die Analysen eingehenden Kostenwerte in Originalwährung sind den Extraktionstabellen zu entnehmen.

2.3.5 Beurteilung der Relevanz und Qualität der Studien

Bewertung der Relevanz
und Qualität nach der
„Assessing the Evidence
for Health Care Decision
Makers“ Checkliste

Die Relevanz und Qualität der Studien wurde mit Hilfe der Checkliste „Assessing the Evidence for Health Care Decision Makers“, welche von der International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) entwickelt wurde, von den beiden Autoren (SW und SF) unabhängig voneinander bewertet. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsensbildung gelöst. Die verwendete Checkliste ist online verfügbar unter: <https://www.healthstudyassessment.org/>.

Beurteilung der
Relevanz:

Folgende Kategorien wurden für die Beurteilung der Relevanz der Studien bewertet:

vergleichbare
PatientInnenpopulation

PatientInnenpopulation: Sind Demographie, Risikofaktoren, medizinische Kondition, Komorbiditäten, etc. vergleichbar?

Interventionen: Fehlen kritische Interventionen bzw. sind alle relevanten Vergleichsinterventionen berücksichtigt worden?

Outcomes: Fehlen relevante gesundheitsbezogene Outcomes (z. B. Mortalität, Lebensqualität, Schlaganfallsrate, etc.) bzw. relevante Kostenparameter (z. B. TAVI-Klappenkosten, Krankenhauskosten, etc.)? Das Faktum, dass keine indirekten Kosten in den gesundheitsökonomischen Analysen berücksichtigt wurden, hatte keine Auswirkung auf die Relevanz bzw. Qualität der jeweiligen Analyse.

Kontext: Ist der Kontext bezogen auf die geographische Lage, das Gesundheitssystem, den Zeithorizont und die Perspektive angemessen? Dabei wurde angenommen, dass die Gesundheitssysteme in Belgien und Spanien mit dem österreichischen Gesundheitssystem vergleichbar sind, da in diesen Ländern öffentliche Gesundheitssysteme bestehend und diese vorrangig durch Versicherungsbeiträge finanziert werden [49, 50]. Des Weiteren wurde ein Zeithorizont von zehn Jahren und mehr als angemessen angesehen, da die durchschnittliche Lebenserwartung einer Person im Alter von 75 Jahren in der Regel zehn Jahre übersteigt [51]. Bezüglich der Perspektive wurde die Perspektive der Kostenträger als angemessen angesehen.

Folgende Kategorien wurden für die Beurteilung der Qualität der Studien bewertet:

Validität: Sind die externe Validierung und die interne Verifikation ausreichend? Ist das Modell plausibel genug, um die Resultate glaubwürdig erscheinen zu lassen?

Design: Wurde das Design des Modells adäquat gewählt?

Daten: Waren die in das Modell einfließenden Daten für die Fragestellung relevant? Dabei wurden die im Abschnitt 1.5.5 dargestellten Limitationen der klinischen Studien, auf denen die in diesem Bericht inkludierten gesundheitsökonomischen Analysen basierten, berücksichtigt. Dies deshalb, da die Qualität klinischer Studien Auswirkungen auf die Qualität gesundheitsökonomischer Evaluationen hat.

Analyse: Ist die gewählte Analyse adäquat für das Entscheidungsproblem? Wurden Unsicherheiten berücksichtigt? Bezüglich der Unsicherheiten in den Analysen wurde insbesondere darauf geachtet, in wie weit die folgenden Parameter die die Kosteneffektivitätsergebnisse erheblich beeinflussen können, in den Sensitivitätsanalysen berücksichtigt wurden:

- ✦ Mortalitätsraten nach TAVI oder nach einem (chirurgischen) Aortenklappenersatz,
- ✦ Nutzwerte der Gesundheitszustände (utilities),
- ✦ Schlaganfallsraten nach TAVI,
- ✦ Länge der Intensivstationsaufenthalte,
- ✦ Anteil an Ballonvalvuloplastie-Interventionen,
- ✦ Krankenhauskosten,
- ✦ Kosten der TAVI-Klappe bzw. des Eingriffs.

Bericht: War die Berichterstattung des Modells ausreichend, um die Entscheidungsfindung zu unterstützen?

Interpretation: Ist die Interpretation der Resultate fair und ausgeglichen?

Interessenskonflikte: Sind mögliche Interessenskonflikte gegeben?

relevante (Vergleichs-) interventionen

relevante Outcomes:
Fehlen von indirekte Kosten nicht berücksichtigt

angemessener Kontext:
ähnliche Gesundheitssysteme in Belgien und Spanien, Zeithorizont ≥ 10 Jahren, Perspektive der Kostenträger

Beurteilung der Qualität:

externe Validierung, interne Verifikation, plausibles Modell
adäquates Design

relevante Daten:
Berücksichtigung der Limitationen klinischer Studien

adäquate Analyse:
Berücksichtigung von Krankenhauskosten, Kosten der TAVI-Klappe bzw. des Eingriffs, Mortalitätsraten etc. in Sensitivitätsanalysen

ausreichende Berichterstattung

faire Interpretation

Interessenskonflikte

Studien mit „sufficient“
oder „insufficient“
Relevanz bzw. Qualität
bewertet

besonderes Augenmerk
auf Übereinstimmung
PatientInnengruppe und
Vergleichsintervention,
Informationen zur
Validierung des Modells,
Länge des Zeithorizonts,
Angaben zu den
Kostenparametern, etc.

tabellarische
Darstellung der
Studienbewertung
mit Hilfe des
„Ampelsystems“

gesamte Beurteilung im
Detail von AutorInnen

Zusammenfassung
ausschließlich relevanter
und qualitativ
ausreichender Studien –
Abschnitt 4.1

Für die Beurteilung der verschiedenen Kategorien wurden Unterfragen zur jeweiligen Kategorie beantwortet. Im nächsten Schritt wurden basierend auf der Beurteilung der jeweiligen Kategorie (Strength – Neutral – Weakness) die Studien mit „sufficient“ (ausreichender) oder „insufficient“ (nicht ausreichender) Relevanz bzw. Qualität bewertet. Dabei wurde insbesondere auf folgende Kriterien geachtet:

- ✿ Übereinstimmung von PatientInnengruppe und Vergleichsintervention
- ✿ Information zur Validierung des Modells
- ✿ Länge des Zeithorizonts des Modells
- ✿ Angaben zu den Kostenparametern
- ✿ Durchführung von Sensitivitätsanalysen (Berücksichtigung relevanter Parameter)
- ✿ Etc.

Die Ergebnisse der Bewertungen sind im Abschnitt 3.1.1 bis 0 zusammengefasst erläutert. Tabelle 3.1-3, Tabelle 3.1-6 und Tabelle 3.1-9 bieten einen vereinfachten Überblick der Ergebnisse der Studienbewertung mithilfe des „Ampelsystems“:

- Rot** : schwache Kategorien (weakness) bzw. nicht ausreichende Relevanz bzw. Qualität (insufficient relevance or credibility),
- Gelb** : neutrale Kategorien (neutral),
- Grün** : starke Kategorien (strength) bzw. ausreichende Relevanz bzw. Qualität (sufficient relevance or credibility).

Einen detaillierten Überblick über die gesamte Studienbewertung inklusive aller Unterkategorien können bei den AutorInnen angefragt werden.

Im Abschnitt 4.1 wurden die Kosteneffektivitätsergebnisse zusätzlich für die relevanten und qualitativ ausreichenden gesundheitsökonomischen Studien zusammengefasst dargestellt.

2.4 Selektionskriterien zu TAVI-Indikationen in Österreich

Kontaktieren von
11 TAVI-durchführenden
Kliniken in Österreich

Zusätzlich zur systematischen Literaturrecherche wurden zur Beantwortung der dritten Forschungsfrage TAVI-durchführende Kliniken in Österreich kontaktiert, um die Auswahlkriterien für TAVI-Indikationen in Österreich zu erheben. Am 12.06.2017 wurden folgende 11 österreichische Zentren, in denen TAVI-Interventionen durchgeführt werden [37], via E-Mail kontaktiert:

- ✿ Landeskrankenhaus Klagenfurt (Frau Dr. Laubreiter),
- ✿ Universitätsklinikum St. Pölten (Frau OA Dr. Lamm),
- ✿ Allgemeines Krankenhaus Linz (Herr Prim. PD Dr. Steinwender),
- ✿ Klinikum Wels-Grieskirchen (Frau OA Dr. Lassnig i.A. von Herr Prim. Priv. Doz. Dr. R. Binder),
- ✿ Krankenhaus der Elisabethinen Linz (Herr Prim. Mag. Dr. Aichinger),
- ✿ Landeskrankenhaus Salzburg (Frau Univ.-Prof. Dr. Hoppe),
- ✿ Landeskrankenhaus Graz (Herr Ass. Prof. Dr. Brussee),

- ✿ Landeskrankenhaus Innsbruck
(Herr Univ. Prof. Dr. med. Friedrich),
- ✿ Allgemeines Krankenhaus Wien (Frau Univ.-Prof. Dr. Lang),
- ✿ Krankenhaus Hitzing-Rosenhügel
(Herr Prim. Priv.-Doz. Dr. Delle Karth),
- ✿ Wilhelminen Spital Wien (Herr Prim. Univ. Prof. Dr. Huber).

Die Zentren wurden bezüglich der expliziten bzw. impliziten Selektionskriterien mittels eines formlosen Anschreibens mit offenen Fragen befragt, welche Kriterien derzeit für die Auswahl der PatientInnen für eine TAVI-Prozedur in dem jeweiligen Klinikum herangezogen werden.

Am 29.06.2017 wurde ein Erinnerungsschreiben an jene Zentren gesendet, von denen bis dato noch keine Antwort erhalten wurde.

Neun der 11 Zentren antworteten, wobei davon das Krankenhaus der Elisabethinen in Linz angab, seit zwei Jahren keine TAVIs mehr durchzuführen. Vom Landeskrankenhaus Graz und vom Wilhelminenspital Wien wurden keine Angaben zu den Selektionskriterien bekannt gegeben. Insgesamt wurden die verbleibenden acht Kliniken für die Identifikation der Selektionskriterien zu den TAVI-Indikationen herangezogen.

Die Selektionskriterien der TAVI-durchführenden Kliniken sind – sortiert nach den österreichischen Bundesländern – im Abschnitt 0 in tabellarischer Form dargestellt.

**Befragung
nach den jeweiligen
Selektionskriterien zu
TAVI-Indikationen**

Erinnerungsschreiben

**Antwort von 9 Kliniken,
keine Antwort von
2 Kliniken,
Angaben zu Selektions-
kriterien von 8 Zentren**

**Selektionskriterien zu
TAVI-Indikationen nach
österreichischen
Bundesländern**

3 Ergebnisse

3.1 Systematische Literaturübersicht zu gesundheitsökonomischen Evaluationen zu TAVI

3.1.1 TAVI im Vergleich zu medikamentöser Therapie

Studiencharakteristika

Es konnten insgesamt vier Studien [52-55] identifiziert werden, die TAVI mit medikamentöser Therapie (Medical Management [MM]) verglichen, und die den weiteren Einschlusskriterien entsprachen (siehe Abschnitt 2.3.1).

Zwei Studien [52, 53] stammten aus den USA, eine [54] aus Kanada und eine [55] aus Großbritannien.

In zwei Analysen [52, 53] wurde das transfemorale (TF) bzw. die transapikale (TA) TAVI unter Verwendung der Edwards SAPIEN Klappe mit medikamentöser Therapie bei operablen HochrisikopatientInnen mit schwerer, symptomatischer Aortenklappenstenose verglichen. In den zwei verbleibenden Studien [54, 55] wurde TAVI bzw. der TF TAVI-Zugang mit medikamentöser Therapie bei inoperablen PatientInnen verglichen.

Alle Analysen beschränkten sich auf die Perspektive der Kostenträger im jeweiligen Gesundheitssystem. Demzufolge beschränken sich die Ergebnisse ausschließlich auf die berücksichtigten direkten medizinischen Kosten. In zwei Studien [52, 53] wurde ein lebenslanger Zeithorizont gewählt. Die verbleibenden zwei Studien [54, 55] wählten einen Zeithorizont von fünf oder weniger Jahren. Zukünftige Effekte und Kosten wurden mit 3,0 % bis 5,0 % diskontiert. Bei allen vier Studien handelte es sich um Kostennutzwertanalysen (siehe Abschnitt 1.6). In allen vier Analysen wurden entscheidungsanalytische Modelle (z. B. Markov-Modell) angewendet. Hierbei wurden geschätzte Daten zu Effektivität und Kosten aus der Literatur als Markov-Ketten mit Hilfe von Übergangswahrscheinlichkeiten eingefügt.

In zwei Analysen [54, 55] wurde auf die PARTNER-B-Studie zurückgegriffen (siehe Abschnitt 1.5.1), um Daten zu den Überlebens- bzw. Mortalitätsraten, der Lebensqualität, der Ressourcennutzung im Gesundheitswesen, den Nebenwirkungsraten, etc. für die Modelle zu übernehmen. In den zwei verbleibenden Studien [52, 53] wurden die klinischen Daten vom SOURCE-Register (siehe Abschnitt 1.5.2) übernommen.

Weitere Daten zu den Kosten der Intervention, den Krankenhauskosten bzw. zu den ambulanten Kosten wurden in den amerikanischen Analysen vom „Healthcare Cost and Utilization Project“ (HCUP) herangezogen und auf Basis verschiedener DRGs unter Berücksichtigung der gültigen Fallpauschalen berechnet. In der kanadischen Studie wurden zusätzliche Kostenquellen von der Ontario Case Costing Initiative (OCCI) und in der britischen Studie die Kosten des nationalen Gesundheitsdienstes (NHS) übernommen.

Studienüberblick:

USA: 2, Kanada: 1, Großbritannien: 1

**TAVI vs. MM:
4 Studien für operable
bzw. inoperable
HochrisikopatientInnen**

**Evaluationen
beschränkt auf direkte
medizinische Kosten,
Zeithorizont: lebenslang
(n=2), ≤5 Jahre (n=2),
Diskontierung:
3,0 %-5,0 %,
entscheidungsanalytische
Modelle in allen
4 Studien**

**Daten aus
PARTNER-B-Studie und
aus SOURCE-Register**

**zusätzliche
Kostenquellen aus
länderspezifischen
Quellen**

<p>Parameter der Sensitivitätsanalysen: Nutzwerte, Mortalitäts- und Nebenwirkungsraten, etc. + probabilistische Sensitivitätsanalysen in 3 Studien</p>	<p>Die Unsicherheit der Parameter wurde mit Hilfe von Sensitivitätsanalysen überprüft. In drei Studien [52-54] wurden die Nutzwerte der Gesundheitszustände (utilities) in den deterministischen Sensitivitätsanalysen⁹ miteinbezogen. In zwei Studien [52, 53] wurden die Mortalitätsraten in den deterministischen Sensitivitätsanalysen berücksichtigt und entsprechend variiert. In zwei Analysen [52, 54] wurden die Nebenwirkungsraten für die deterministischen Sensitivitätsanalysen herangezogen. Letztendlich wurden in zwei [53, 54] der vier Studien ergänzende probabilistische Sensitivitätsanalysen¹⁰ durchgeführt. In einer Studie [55] wurden keine Angaben zu den Sensitivitätsanalysen gemacht.</p>
<p>keine Angaben zum Sponsoring: 3 Studien Interessenskonflikte: 1 Studien</p>	<p>Eine Studie [54] wurde vom TAVI-Klappen-Hersteller Edwards Lifesciences Inc. gesponsert. Für dieselbe Studie [54] wiesen die AutorInnen einen Interessenskonflikt aus. Die verbleibenden drei Studien machten keine Angaben zum Sponsoring. In zwei Studien [52, 55] wurden keine Angaben zu den Interessenskonflikten gemacht.</p>
<p>Zusammenfassung in folgender Tabelle</p>	<p>Die Charakteristika der vier Studien zu TAVI im Vergleich zu medikamentöser Behandlung sind in Tabelle 3.1-1 zusammengefasst.</p>
<p>weitere Informationen zu Studien im Anhang</p>	<p>Weiterführende Informationen zu den Studien, wie beispielsweise zu den Zykluslängen¹¹ und den Grundannahmen der Modelle sind im Anhang 7.3 in der Tabelle 7.3-1 dargestellt.</p>

⁹ In deterministischen Sensitivitätsanalysen werden einzelne oder mehrere unsichere Einflussparameter jeweils über einen vorgegebenen Bereich variiert und die Ergebnisparameter in Abhängigkeit der Einflussparameter dargestellt [46].

¹⁰ Die probabilistische Sensitivitätsanalyse wird auch verteilungsorientierte Sensitivitätsanalyse genannt, wobei den einzelnen Parametern des entscheidungsanalytischen Modells Verteilungen zugeordnet werden. Daraus resultiert eine Wahrscheinlichkeitsverteilung der erwarteten Ergebnisparameter [46].

¹¹ Der Zeithorizont eines Markov-Modells ist in sogenannte Markov-Zyklen eingeteilt, die als diskrete Zeitintervalle (z. B. 1 Monat, 1 Jahr) definiert sind. In diesen Zyklen bewegen sich die PatientInnen entsprechend der jeweiligen Übergangswahrscheinlichkeiten zwischen den Gesundheitszuständen des Modells [46].

Tabelle 3.1-1: Studiencharakteristika zu TAVI im Vergleich zu medikamentöser Therapie

Author [Reference]	Gada et al. [52]	Gada et al. [53]	Hancock-Howard et al. [54]	Freeman et al. [55]
Year	2012	2012	2013	2016
Country	USA	USA	Canada	UK
Intervention	TF TAVI (ES)	TA TAVI (ES)	TF TAVR (ES)	TAVI (ES)
Control	MM	MM	MM	MM
Patient population	High surgical risk patients with severe, symptomatic AS	High surgical risk patients with severe, symptomatic AS	Inoperable patients with severe, symptomatic AS	High surgical risk patients with severe, symptomatic AS
Perspective	Healthcare system	Healthcare system	Healthcare system (Ontario Ministry of Health and Long-Term Care)	Healthcare system (UK NHS)
Time horizon	Lifelong	Lifelong	3 years	5 years
Year of costs data/discount rates	2011/5 % (costs and effects)	2012/5 % (costs and effects)	2009/5 % (costs and effects)	2012/3.5 % (costs and effects)
Type of economic evaluation	CUA	CUA	CEA/CUA	CEA/CUA
Sponsor/Conflict of interest	n/a/n/a	n/a/no	Edwards Lifesciences/yes	n/a/n/a
Model structure	Decision Tree Model Markov model	Decision Tree Model Markov model	Decision Tree Model	Decision Tree Model
Input data source	Utilities: Mean and variation values of risk, transition probabilities, utilities from published reports; Efficacy: AVR and MM from observational studies, e.g. SOURCE Registry [42]; Costs: Costs of TAVI from published reports: DRG, Medicare payments;	Utilities: Frequency of outcomes and transitions between health states from literature; Efficacy: Bleedings and vascular complications with mortality from SOURCE registry [42]; Age specific health outcomes from Medical Expenditure Panel Survey; Costs: Costs from DRG and CPT; AVR costs weighted national estimates from HCUP	Utilities and efficacy: Estimates of survival, utilities and resource utilisation from PARTNER B trial; QALYs as reported in PARTNER trial by EQ-5D; Mortality rates from the literature; Costs: Costs and resource use from OCCI, Ontario Ministry of Health and Long-Term Care, Ontario Drug Benefits Formulary or estimated using relative costs from French economic evaluation or clinical experts; Input on costs when data not available from Canadian physicians with TAVR experience and co-authors of the Canadian special access trial; Costs for staff on hospital salary, other materials, medications, contrast media, blood transfusions, ICU/day, general ward/day based on relative costs from French analysis ¹² ;	Utilities and efficacy: Patient data: ONS, PEDW, general practitioner databases; Retrospective cohort analysis: AS registries from two tertiary cardiac centres in Wales, secondary care data from PEDW, primary care data from general practices in Wales + mortality data from ONS; Primary care and secondary care database: cover a period of 2 years prior and 5 years following TAVI or SM; Mortality data from ONS; QALYs quantified using published utility values from PARTNER B study;
Sensitivity analyses	Probability of mortality, strokes, transition probabilities of MM, utilities, costs of PARTNER trial inclusive hospital costs	Two-way SA: annual mortality post-AVR versus annual mortality post-TA TAVI and utility post-AVR versus utility post-TA TAVI; + Probabilistic SA	Mortality rates for TAVR and MM varied by +/-20 %; MM utility values by +/-20 %; 30-day TAVR complication rates by Canadian Special Access trial rates; Cost of re-hospitalisation by +/-50 %; TAVR stroke rates by +/-20 %; Cost of complications by +/-50 %; MM nursing home rates by +/-50 %; Time horizon to 12 and 24 months; TAVR procedure costs by +/-20 %; + Probabilistic SA	n/a

Abbreviations: AE = Adverse event, AS = Aortic stenosis, CEA = Cost-effectiveness analysis, CUA = Cost-utility analysis, DRG = Diagnostic related group, ES = Edwards SAPIEN, MM = Medical Management, n/a = not available, OCCI = Ontario Case Costing Initiative, ONS = Office National Statistics, PARTNER = Placement of Aortic Transcatheter Valve trial, PEDW = Patient-Episode Database for Wales, QALY = Quality-adjusted life-year, QoL = Quality of life, SA = Sensitivity analysis, (S)AVR = (Surgical) Aortic Valve Replacement, TA = Transapical, TAVI/R = Transcatheter Aortic Valve Implantation/Replacement, TF = Transfemoral, UK = United Kingdom, USA = United States of America

¹² No further information about the references of the French analyses have been given

Studienergebnisse

Überblick über die Studienergebnisse in folgender Tabelle: Kosten in Mittelwerten, Kosten und Effekte diskontiert

Folgend werden die Studienergebnisse der bereits erläuterten gesundheitsökonomischen Evaluationen dargestellt. Wie bereits im Abschnitt 2.3.4 näher erläutert, stellen die im Text veranschaulichten Kostenwerte die Originalwerte sowie in Klammer gesetzte Eurowerte (2016) dar. Tabelle 3.1-2 bietet einen Überblick über die wichtigsten Resultate der Studien. Alle dort angegebenen Kosten in Originalwährung stellen Mittelwerte dar. Zusätzlich wurden für alle Kosten und Effekte die diskontierten Werte basierend auf den angeführten Diskontraten angegeben.

Kosten

Inputparameter: nicht alle Kostenparameter angegeben: keine Angaben zur TAVI-Systemkosten, Krankenhauskosten, etc. keine Kostenparameter in 1 Studie

In keiner der vier Studien [52-55], welche TAVI mit medikamentöser Therapie verglichen, wurden alle eingehenden Kosten zu den im Vorhinein definierten Kostenparametern (siehe Abschnitt 2.3.4) angegeben: In zwei Studien [52, 53] wurden keine Angaben zu den Kosten der TAVI-Klappen und den Krankenhauskosten angegeben. Dieselben zwei Studien machten auch keine Angaben zu den Kosten der medikamentösen Therapie. Eine Studie [55] machte keine Angaben zu den Kostenparametern der Intervention oder Vergleichsintervention.

Auflistung: Prozedurkosten, Nebenwirkungskosten, etc.

In Summe wurden bei den meisten Studien die Kosten einer TAVI-Prozedur (inklusive TAVI-Klappen), die Kosten für die Behandlung von unerwünschten Ereignissen, im speziellen für Schlaganfälle, und die Follow-up-Kosten aufgelistet.

Schwankungen in Kostenparametern Kosten TAVI-Prozedur

In den angegebenen Kostenparametern waren Schwankungen zwischen den verschiedenen Studien zu erkennen:

Nachbehandlungskosten

- ✦ Die angegebenen Kosten für eine TAVI-Prozedur reichten von 38.304 kanadischen Dollar (29.449 Euro) bis zu 49.106 US-Dollar (44.154 Euro) [52-54].
- ✦ Die Nachbehandlungskosten für Schlaganfälle beliefen sich auf 14.561 US-Dollar (13.093 Euro) und 15.293 kanadischen Dollar (11.758 Euro) pro Jahr [52-54].

Kostentreiber: Prozedur, Schlaganfälle, Nierenversagen, Herzschrittmacher, etc.

Aus dem Vergleich der verschiedenen Kostenparameter lässt sich zudem schließen, dass die TAVI-Prozedur (Kosten der Implantation inklusive Kosten der Klappen) der größte Kostentreiber ist. Zusätzlich führen die Behandlungen von Schlaganfällen und von Nierenversagen nach einer TAVI zu erheblichen Kosten. Im Zuge einer medikamentösen Therapie kann es zur Notwendigkeit eines Herzschrittmachers oder zu einem notwendigen (chirurgischen) Aortenklappenersatz kommen. Beide Interventionen sind ebenfalls wesentliche Kostentreiber.

Berechnung der Gesamtkosten der TAVI-Prozedur und der Vergleichsintervention MM

Die einzelnen Kosten in Kombination mit dem Ressourcenverbrauch bzw. den Ereigniswahrscheinlichkeiten der Interventionen und Vergleichsintervention (siehe Anhang 7.3 Tabelle 7.3-1) ergaben die Gesamtkosten. Die Gesamtkosten der TAVI-Prozedur pro PatientIn reichten von 44.751 britischen Pfund (56.715 Euro) bis 59.503 US-Dollar (53.503 Euro) [52, 55]. Die Gesamtkosten der medikamentösen Therapie reichten von 10.832 US-Dollar (9.740 Euro) bis 42.670 kanadischen Dollar (32.806 Euro) [52-54].

Outcomes

Bezüglich der Effektivität resultierte die TAVI-Prozedur in einer Studie [55] durchschnittlich in 3,82 Lebensjahren pro PatientIn. Die qualitätsadjustierten Lebensjahre (QALYs) pro PatientIn reichten von 1,325 bis 2,47 [54, 55]. Im Vergleich dazu resultierte die medikamentöse Therapie in 0,837 bis 1,18 QALYs pro PatientIn [54, 55].

Effektivität der TAVI und der Vergleichsintervention

Kosteneffektivität

Basierend auf den inkrementellen Kosten und Effekten (siehe Anhang 7.3 Tabelle 7.3-1) reichten die inkrementellen Kosten-Nutzen-Ergebnisse (ICER)¹³ der TF TAVI versus der medikamentösen Therapie von 10.533 britischen Pfund (13.349 Euro) bis 39.964 US-Dollar (35.934 Euro) pro QALY [52, 55]. Eine Studie [53], die die TA TAVI mit der medikamentösen Therapie verglich, resultierte in einem ICER von 44.384 US-Dollar (39.187 Euro) pro QALY.

ICERs: TF & TA TAVI vs. MM

Zusammenfassend zeigen die vier Studien, dass TF bzw. TA TAVI im Vergleich zu medikamentöser Therapie bei einem Grenzwert der Zahlungsbereitschaft bis 100.000 US-Dollar pro QALY kosteneffektiv ist (siehe Tabelle 3.1-2). Wie in Abbildung 3.1-1 dargestellt, geht jedoch in allen vier Studien eine bessere Effektivität von TAVI im Vergleich zur medikamentösen Therapie mit höheren Kosten einher. Daher ist die Interpretation der Kosteneffektivitätsergebnisse wesentlich vom gewählten Grenzwert der Zahlungsbereitschaft abhängig.

TAVI vs. MM kosteneffektiv <100.000 Euro pro QALY, bessere Effektivität von TAVI einhergehend mit höheren Kosten

Cost-effectiveness results: TAVI versus Medical Therapy			
Costs	No. studies [Reference]	Health outcomes	Cost-effectiveness
+	0	-	Cost-effectiveness depended on threshold
0	0	-	
+	0	0	
-	0	-	
0	0	0	
+	4 [52-55]	+	
-	0	0	
0	0	+	
-	0	+	

Die linke Spalte (Costs) bildet ab, ob TAVI in höheren (+), niedrigeren (-) oder gleichen (0) Kosten als die Vergleichsintervention resultiert. Die rechte Spalte (Health outcomes) zeigt, ob TAVI im Vergleich zur medikamentösen Therapie zu besserer (+), schlechterer (-) oder gleicher (0) Effektivität führt. Davon abhängig wird in der Spalte (Cost-effectiveness) das inkrementelle Kosten-Nutzen-Verhältnis von TAVI versus der Vergleichsintervention interpretiert. Die Nummern in den Zellen stellen die Anzahl der Studien sowie die jeweiligen Quellen dazu dar [56].

Abbildung 3.1-1: Die hierarchische Matrix fasst die Resultate der gesundheitsökonomischen Studien zu TAVI im Vergleich zur medikamentösen Therapie zusammen

¹³ ICER = incremental cost-effectiveness ratio

Sensitivitätsanalysen

<p>Effekt auf ICER: Mortalitätsraten, Nebenwirkungskosten, „utilities“, TAVI- Prozedurkosten, etc.</p>	<p>Die Sensitivitätsanalysen dreier Studien [52-54] ergaben, dass die Mortalitätsraten nach einer TAVI, die jährliche Schlaganfallswahrscheinlichkeit, die Kosten unerwünschter Ereignisse, die Nutzwerte der Gesundheitszustände (utilities) und die Kosten der TAVI-Prozedur die größten Auswirkungen auf die ICER-Resultate hatten. In einer Studie [55] wurden keine Angaben zu den Sensitivitätsanalysen gemacht.</p>
<p>Ergebnisse nicht robust: Veränderung TAVI-Prozedurkosten beeinflusst Kosteneffektivität</p>	<p>Insgesamt wurden die Ergebnisse als nicht robust eingeschätzt. Beispielsweise führte die Verwendung der TAVI-Prozedurkosten aus der PARTNER-Studie zu einer Reduktion des ICERs um 7.964 US-Dollar (7.161 Euro) [52]. Des Weiteren lagen die ICER-Werte bei einer Veränderung der TAVI-Prozedurkosten zwischen 16.197 (12.453 Euro) und 48.983 kanadischen Dollar (37.660 Euro) pro QALY [54]. Eine detaillierte Übersicht der Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen ist im Anhang in der Tabelle 7.3-1 dargestellt.</p>
<p>Resultate TAVI vs. MM in folgender Tabelle</p>	<p>Tabelle 3.1-2 bietet einen Überblick über die wichtigsten Resultate der vier gesundheitsökonomischen Studien zu TAVI im Vergleich zu medikamentöser Therapie.</p>
<p>weitere Informationen zu Studien im Anhang</p>	<p>Weiterführende Informationen zum Ressourcenverbrauch, den Ereigniswahrscheinlichkeiten und den inkrementellen Kosten der Interventionen und Vergleichsinterventionen sind in Tabelle 7.3-1 im Anhang zu finden.</p>

Tabelle 3.1-2: Studienergebnisse zu TAVI im Vergleich zu medikamentöser Therapie

Author [Reference]	Gada et al. [52]	Gada et al. [53]	Hancock-Howard et al. [54]	Freeman et al. [55]
Year	2012	2012	2013	2016
Country	USA	USA	Canada	UK
Intervention	TF TAVI (ES)	TA TAVI (ES)	TF TAVR (ES)	TAVI (ES)
Control	MM	MM	MM	MM
Patient population	High surgical risk patients with severe, symptomatic AS	High surgical risk patients with severe, symptomatic AS	Inoperable patients with severe, symptomatic AS	High surgical risk patients with severe, symptomatic AS
Cost parameters intervention	<p>Direct costs:</p> <p>Procedure:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✿ TAVI device: n/a ✿ Procedure: \$49,106 ✿ Additional workup: \$374.35 <p>Hospitalisation:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✿ General ward stay: n/a ✿ Pharmacotherapy: n/a <p>AEs:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✿ Stroke acute therapy: \$14,155 ✿ Access site complications: \$3,392.60 <p>Follow-up treatment (yearly): \$336.41</p> <p>Follow-up AE treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✿ Stroke (yearly): \$14,561 ✿ Post-aortic TAVI: \$300 ✿ Heart failure (yearly): \$10,832 <p>Indirect costs: n/a</p>	<p>Direct costs:</p> <p>Procedure:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✿ TAVI device: n/a ✿ Procedure: \$49,106 ✿ Additional workup: \$374.35 <p>Hospitalisation:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✿ General ward stay: n/a ✿ Pharmacotherapy: n/a <p>AEs:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✿ Stroke acute therapy: \$14,155 ✿ Access site ✿ Complications: \$12,302 <p>Follow-up treatment (yearly): \$336.41</p> <p>Follow-up AE treatment n/a</p> <ul style="list-style-type: none"> ✿ Stroke (yearly): \$14,561 ✿ Post-aortic TAVI: \$300 ✿ Heart failure (yearly): \$10,832 <p>Indirect costs: n/a</p>	<p>Direct costs:</p> <p>Procedure:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✿ TAVR device: CAD\$24,408; ✿ TAVR procedure: CAD\$38,304 ✿ Ventricular pacing & mapping: CAD\$417 ✿ Retrograde aortic left heart ✿ Catheterisation: CAD\$211 ✿ Circulatory assist device (intra BAV): CAD\$220 ✿ Cardiac/vascular surgeon: CAD\$559 ✿ Echo cardiologist: CAD\$206 ✿ Anesthesiologist: CAD\$14.54/unit ✿ Nursing & other staff: CAD\$643 ✿ Medication/contrast media/blood products: CAD\$193 ✿ Other consumables: CAD\$1285 <p>Hospitalisation:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✿ ICU stay: CAD\$147/hour ✿ General ward stay: CAD\$960/day <p>AEs:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✿ Major vascular complications: CAD\$1,125 ✿ Valve thromboembolism: CAD\$2,192 ✿ Major paravalvular leak: CAD\$7,101 ✿ New pacemaker: CAD\$5501 ✿ Renal failure (dialysis): CAD\$5,616 ✿ BAV: CAD\$1,671 ✿ Major stroke: CAD\$2,892 <p>Follow-up treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✿ Cardiologist visit: CAD\$143 ✿ Family doctor visit: <ul style="list-style-type: none"> - First visit: CAD\$69 - Subsequent visit: CAD\$32 ✿ Echocardiogram: CAD\$206 ✿ 12-lead ECG: CAD\$17 ✿ Chest X-ray: CAD\$34 ✿ Home care: CAD\$26/h ✿ Permanent nursing: CAD\$53/day 	n/a

Author [Reference]	Gada et al. [52]	Gada et al. [53]	Hancock-Howard et al. [54.]	Freeman et al. [55]
Cost parameters intervention (Fortsetzung)			Follow-up AEs: * New pacemaker: CAD\$18,481 * Endocarditis: CAD\$12,798 * Myocardial infarction: CAD\$10,991 * Renal failure (dialysis): CAD\$17,849 * BAV: CAD\$6,787 * AVR: CAD\$43,830 * Major stroke: CAD\$15,293 * Annual stroke care: CAD\$3,349 Indirect costs: n/a	
Cost parameters control	Direct costs: n/a Indirect costs: n/a	Direct costs: n/a Indirect costs: n/a	Direct costs: Hospitalisation: n/a AEs: n/a Follow-up AEs: * New pacemaker: CAD\$18,481 * Endocarditis: CAD\$12,798 * Myocardial infarction: CAD\$10,991 * Renal failure (dialysis): CAD\$17,849 * BAV: CAD\$6,787 * AVR: CAD\$43,830 * Major stroke: CAD\$15,293 * Annual stroke care: CAD\$3,349 Follow-up treatment: * Cardiologist visit: CAD\$143 * Family doctor visit: - First visit: CAD\$69 - Subsequent visit: CAD\$32 * Echocardiogram: CAD\$206 * 12-lead ECG: CAD\$17 * Chest X-ray: CAD\$34 * Home care: \$26/h * Permanent nursing: CAD\$53/day Follow-up AE treatment: n/a Indirect costs: n/a	n/a
Cost intervention	Total: \$59,503	Total: \$56,730	Total: CAD\$58,357	Total: £44,751
Cost control	Total (yearly): \$10,832	Total (yearly): \$10,832	Total: CAD\$42,670	Total: £31,096
Effect intervention	Utilities: 0.62 QALYs: 1.78	Utilities: 0.66 QALYs: 1.66	12-months utility: 0.72 QALYs: 1.325	LYs: 3.82 QALYs: 2.47
Effect control	Utilities: 0.57 QALYs: n/a	Utilities: 0.59 QALYs: n/a	12-months utility: 0.62 QALYs: 0.837/patient	LYs: 2.09 QALYs: 1.18
ICER	ICER of \$39,964/QALY gained (CI n/a)	ICER of \$44,384/QALY gained (CI n/a)	ICER of CAD\$32,170/QALY gained (CI a/n)	ICER of £10,533/QALY gained (CI n/a)

Author [Reference]	Gada et al. [52]	Gada et al. [53]	Hancock-Howard et al. [54]	Freeman et al. [55]
Summary sensitivity analyses: (variables effecting results)	Effects: perioperative and annual mortality probabilities after AVR or TAVI, probability annual strokes after TAVI, utilities of each health state	Effects: perioperative and annual mortality probabilities after AVR or TAVI, probability annual strokes after TAVI, utilities of each health state, initial cost attributed to TA TAVI	Moderate effects: costs of complications, MM utility, cost of TAVR procedure	n/a
Summary cost-effectiveness results	TF TAVI (ES) more effective + more costly TF TAVI (ES) is cost-effective (based on threshold \leq \$100,000/QALY) compared with MM	TA TAVI (ES) more effective + more costly TA TAVI is cost-effective (based on threshold \leq \$100,000/QALY) compared with MM	TF TAVI (ES) more effective + more costly TF TAVI (ES) is cost-effective (based on threshold CAD\$20,000-CAD\$100,000/QALY) compared with MM	TAVI (ES) more effective + more costly TAVI (ES) is cost-effective (based on threshold \$20,000-\$30,000/QALY) compared with MM

Abbreviations: *AE* = Adverse event, *AS* = Aortic stenosis, *BAV* = Ballon Aortic Valvuloplasty, *CI* = Confidence interval, *ECG* = Electrography, *ES* = Edwards SAPIEN, *ICER* = Incremental cost-effectiveness ratio, *ICU* = Intensive care unit, *LOS* = Length of stay, *LY* = Life-year, *MM* = Medical Management, *n/a* = not available, *QALY* = Quality-adjusted life-year, *(S)AVR* = (Surgical) Aortic Valve Replacement, *TA* = Transapical, *TAVI/R* = Transcatheter Aortic Valve Implantation/Replacement, *TF* = Transfemoral, *UK* = United Kingdom, *USA* = United States of America

Bewertung der Relevanz und Qualität der Studien zu TAVI im Vergleich zu medikamentöser Therapie

<p>Bewertung der Relevanz und Qualität</p>	<p>Die Relevanz und die Qualität der vier inkludierten Studien [52-55] wurden nach der Checkliste „Assessing the Evidence for Health Care Decision Makers“ (siehe Abschnitt 2.3.5) beurteilt.</p>
<p>Bewertung der Relevanz:</p> <p>relevante PatientInnenpopulation</p> <p>relevante Interventionen, fehlende Vergleichsintervention (Standardtherapie)</p> <p>relevante ökonomische Outcomes nicht vollständig</p> <p>kein optimaler Kontext in 2 Studien</p> <p>2 Studien mit ausreichender Relevanz</p>	<p>Bezüglich der Relevanz der Studien wurden die im Abschnitt 2.3.5 näher erläuterten Kriterien wie folgt bewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ PatientInnenpopulation: Insgesamt wurden bei drei Studien [53-55] die PatientInnenpopulation als relevant eingestuft. Lediglich bei einer Studie [52] wurden keine ausreichenden Angaben zur Population gemacht. ✦ Interventionen: In allen vier Studien wurde die für den Bericht relevante Intervention untersucht. Dennoch wurde in keiner der vier Studien alle relevanten Vergleichsinterventionen berücksichtigt. Die Vergleichsintervention in allen vier Studien war die medikamentöse Therapie, nicht jedoch die Standardtherapie, welche zusätzlich mögliche Ballonvalvuloplastien inkludiert. ✦ Outcomes: In zwei von den vier Studien [52, 54] wurden alle gesundheitsspezifische, sowie ökonomische Outcomes angegeben. In einer Studie [53] fehlten Angaben zu den Kosten der TAVI-Klappe bzw. zu den Krankenhauskosten. Eine Studie [55] machte gar keine Angaben zu den Kostenparametern. ✦ Kontext: In zwei Studien [54, 55] wurde der Kontext als nicht optimal eingeschätzt, da die geografische Lage und das Gesundheitssystem nicht mit Österreich vergleichbar waren und der gewählte Zeithorizont nicht wie im Abschnitt 2.3.5 erläutert, als passend eingestuft werden konnte. In einer Studie [53] wurden unzureichende Informationen bezüglich des Kontextes angegeben. In einer Studie [52] wurde der Kontext als optimal eingestuft. <p>Basierend auf den Einschätzungen der genannten Kategorien konnten am Ende zwei der vier Studien [52, 54] mit „sufficient“ – ausreichender – Relevanz bewertet werden. Die verbleibenden zwei Studien [53, 55] wurden für die Beantwortung der beiden ersten Forschungsfragen als „insufficient“ – unzureichend – relevant eingestuft.</p>
<p>Beurteilung der Qualität:</p> <p>schwache Validität in 2 Studien</p> <p>adäquates Modelldesign in 2 Studien</p> <p>Datenauswahl von 2 Studien fragwürdig</p>	<p>Bezüglich der Qualität der Studien wurden die im Abschnitt 2.3.5 näher erläuterten Kriterien wie folgt beurteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ Validität: In zwei Studien [52, 55] wurde die Validität der Studien als „weakness“ – Schwäche bewertet, da einerseits keine Beurteilung der internen Verifikation und andererseits die Plausibilität der Modelle aufgrund von fehlenden Informationen nicht nachvollziehbar war. Bei den verbleibenden zwei Studien [53, 54] wurde die Validität als neutral eingestuft. ✦ Design: Insgesamt wurde das Design der Modelle in zwei Studien [52, 54] als adäquat eingestuft. Bei den verbleibenden zwei Studien wurde das Design aufgrund von fehlenden Informationen als neutral eingestuft. ✦ Daten: In zwei der vier Studien [52, 53] stellte das Datenassessment eine Schwäche dar. Ein wesentlicher Grund dafür war, dass jene zwei Studien die Inputdaten aus dem SOURCE-Register heranzogen. Dies ist jedoch für amerikanische Studien fragwürdig, da das SOURCE-Register europäische Daten zur Verfügung stellt und demnach die

Übertragbarkeit der Daten mit Unsicherheiten behaftet ist. Weitere Limitationen des SOURCE-Registers sind in Abschnitt 1.5.5 näher erläutert. In den verbleibenden zwei Studien wurde die Datenauswahl als angemessen eingestuft.

- ✳ **Analysen:** Insgesamt wurde die Analyse zur Lösung des Entscheidungsproblems in drei Studien als adäquat eingestuft. Bei einer Analyse [55] wurden jedoch keine Unsicherheiten berücksichtigt. Demnach wurde die Analyse dieser Studie als Schwäche gesehen.
- ✳ **Bericht:** Insgesamt wurde in einer Studie [54] die Berichterstattung zum Modell als ausreichend eingestuft, um die Entscheidungsfindung zu unterstützen. In zwei Studien [53-55] wurde die Berichterstattung als neutral eingestuft. Und lediglich bei einer Studie [52] stellte die Berichterstattung eine Schwäche dar.
- ✳ **Interpretation:** In allen Studien wurde die Interpretation der Ergebnisse als fair und ausgeglichen eingestuft.
- ✳ **Interessenskonflikte:** Insgesamt stellte der Punkt „Interessenskonflikte“ für drei Studien eine Schwäche dar. Einerseits da ein Interessenskonflikt vorlag, andererseits da keine Angaben zu möglichen Interessenskonflikten gemacht wurden. Lediglich eine der vier Studien [53] legte dar, keine Interessenskonflikte zu haben.

Basierend auf den Einschätzungen der unterschiedlichen Kategorien konnten am Ende zwei Studien [53, 54] mit „sufficient“ – ausreichender – Qualität bewertet werden. Für die verbleibenden zwei Studien [52, 55] wurde die Qualität als „insufficient“ – unzureichend – beurteilt.

Unter Berücksichtigung der Beurteilung von Relevanz und Qualität konnte lediglich eine von vier Studien [54] mit ausreichender Relevanz sowie ausreichender Qualität zur Beantwortung des Entscheidungsproblems bewertet werden.

Tabelle 3.1-3 liefert einen groben Überblick über die Kategorien der Checkliste für die Beurteilung der Relevanz sowie der Qualität der Studien.

**schwache Analyse in
1 Studie aufgrund von
fehlenden
Sensitivitätsanalysen
Bericht passend
für Lösung des
Entscheidungsproblems
in 1 Studie**

**faire Interpretation
der Ergebnisse
mögliche
Interessenskonflikte in
3 von 4 Studien**

**2 Studien mit
ausreichender Qualität**

**lediglich 1 Studie
ausreichend relevant
und qualitativ**

**grober Überblick in
nachstehender Tabelle**

Tabelle 3.1-3: Übersicht zur Bewertung der Relevanz und Qualität der Studien zu TAVI im Vergleich zu medikamentöser Therapie

Study [Reference]	Gada [52]	Gada [53]	Hancock-Howard [54]	Freeman [55]
Year	2012	2012	2013	2016
Relevance assessment	Sufficient	Insufficient	Sufficient	Insufficient
1. Is the population relevant?	ii	Yes	Yes	Yes
2. Are any critical interventions missing?	Yes	Yes	Yes	Yes
3. Are any relevant outcomes missing?	No	ii	No	Yes
4. Is the context (settings and circumstances) applicable?	Yes	ii	No	No
Credibility assessment	Insufficient	Sufficient	Sufficient	Insufficient
Validation	Weakness	Neutral	Neutral	Weakness
1. Is external validation of the model sufficient to make its results credible for your decision?	Yes	Yes	ii	ii
2. Is internal verification of the model sufficient to make its results credible for your decision?	ii	ii	ii	ii
3. Does the model have sufficient face validity to make its results credible for your decision?	ii	Yes	Yes	ii
Design assessment	Strength	Neutral	Strength	Neutral
1. Is the design of model adequate for your decision problem?	Yes	ii	Yes	ii
Data assessment	Weakness	Weakness	Strength	Strength
1. Are the data used in populating the model suitable for your decision problem?	No	No	Yes	Yes
Analysis assessment	Neutral	Neutral	Neutral	Weakness
1. Were the analyses performed using the model adequate to inform your decision problem?	Yes	Yes	Yes	Yes
2. Was there an adequate assessment of the effects of uncertainty?	ii	ii	ii	No
Reporting assessment	Weakness	Neutral	Strength	Neutral
1. Was the reporting of the model adequate to inform your decision problem?	No	Yes	Yes	Yes
Interpretation assessment	Strength	Strength	Strength	Strength
1. Was the interpretation of results fair and balanced?	Yes	Yes	Yes	Yes
Conflict of interest assessment	Weakness	Strength	Weakness	Weakness
1. Were there any potential conflicts of interest?	n/r	No	Yes	ii
2. If there were potential conflicts of interest, were steps taken to address these?	n/a	n/a	n/a	ii

Abbreviations: ii = insufficient information, n/a = not applicable, n/r = not reported; green = sufficient/strength, yellow = neutral, red = insufficient/weakness;

3.1.2 TAVI im Vergleich zur Standardtherapie

Studiencharakteristika

Es konnten insgesamt sieben Studien [57-63] identifiziert werden, die TAVI mit der Standardtherapie (Standard Management [SM]) verglichen, und die den weiteren Einschlusskriterien entsprachen (siehe Abschnitt 2.3.1).

Drei Studien [59, 61, 63] stammten aus Großbritannien, zwei [58, 62] aus den USA, eine [60] aus Kanada und eine [57] aus Belgien.

Sechs Analysen [57-62] verglichen das transfemorale (TF) bzw. die transapikale (TA) TAVI unter Verwendung der Edwards SAPIEN Klappe mit der Standardtherapie. In einer Evaluation [63] wurde TAVI unter Verwendung der Medtronic Core Klappe mit der Standardtherapie verglichen. Alle Studien umfassten inoperable PatientInnen mit einer schweren, symptomatischen Aortenklappenstenose.

Alle Analysen beschränkten sich auf die Perspektive der Kostenträger im jeweiligen Gesundheitssystem. Demzufolge beschränken sich die Ergebnisse ausschließlich auf die berücksichtigten direkten medizinischen Kosten. In vier Studien [58, 61-63] wurde ein lebenslanger Zeithorizont gewählt. Eine Studie [59] verfolgte einen Zeithorizont von zehn Jahren und die verbleibenden zwei Studien [57, 60] einen Zeithorizont von fünf oder weniger Jahren. Zukünftige Effekte und Kosten wurden mit 3,0 % bis 5,0 % diskontiert. In einer Studie [57] wurden die Kosten mit 3,0 % und die Effekte mit 1,5 % diskontiert.

Bei allen sieben Studien handelte es sich um Kostennutzwertanalysen, sowie um eine Kosteneffektivitätsanalyse (siehe Abschnitt 1.6). In sechs Analysen [57, 59-63] wurden entscheidungsanalytische Modelle (z. B. Markov-Modell) angewendet. Hierbei wurden geschätzte Daten zu Effektivität und Kosten aus der Literatur als Markov-Ketten mit Hilfe von Übergangswahrscheinlichkeiten eingefügt.

In allen sieben Analysen wurde auf die PARTNER-B-Studie zurückgegriffen (siehe Abschnitt 1.5.1), um Daten zu den Überlebens- bzw. Mortalitätsraten, der Lebensqualität, der Ressourcennutzung im Gesundheitswesen, den Nebenwirkungsraten, etc. für die Modelle zu übernehmen. In einer Evaluation [63] wurden außerdem Daten bezüglich der Ressourcennutzung bei TAVI, der Dauer eines Krankenhausaufenthaltes und der Lebensqualität zusätzlich von der ADVANCE-Studie entnommen (siehe Abschnitt 1.5.4).

Weitere Daten zu stationären bzw. ambulanten Kosten wurden in den amerikanischen Analysen vom Medicare Fee Schedule, in der britischen Studie die Kosten des nationalen Gesundheitsdienstes (NHS) und in der kanadischen Studie von der Ontario Case Costing Initiative (OCCI) übernommen. Die Kosten der belgischen Studie wurden der „all-patients refined“ (APR)-DRG (online verfügbar unter) entnommen¹⁴.

Studienüberblick:

Großbritannien: 3
USA: 2,
Kanada: 1
Belgien: 1

TAVI vs. SM: 7 Studien,
inoperable PatientInnen

Evaluationen beschränkt
auf direkte medizinische
Kosten, Zeithorizont:
lebenslang (n=4),
10 Jahre (n=1),
≤5 Jahre (n=2),
Diskontierung:
3,0 %-5,0 %

entscheidungs-
analytische Modelle
in 6 Studien

Daten primär aus
PARTNER-B-Studie

zusätzliche Daten aus
ADVANCE-Studie in
einer Publikation

zusätzliche
Kostenquellen aus
länderspezifischen
Quellen

¹⁴ http://www.3m.com/3M/en_US/company-us/all-3m-products/~/3M-APR-DRG-Software?N=5002385+3293081278&rt=rud

<p>Parameter der Sensitivitätsanalysen: Nutzwerte, Nebenwirkungs- und Mortalitätsraten, etc. + probabilistische Sensitivitätsanalysen in allen 7 Studien</p>	<p>Die Unsicherheit der Parameter wurde mit Hilfe von Sensitivitätsanalysen überprüft. In vier Studien [57, 59, 61, 62] wurden die Nutzwerte der Gesundheitszustände (utilities) in den deterministischen Sensitivitätsanalysen miteinbezogen. In zwei Analysen [60, 62] wurden die Nebenwirkungs-raten für die deterministischen Sensitivitätsanalysen herangezogen. Die Mortalitäts-raten und die Übergangswahrscheinlichkeiten wurden in drei Analysen [57, 60, 63] für die deterministischen Sensitivitätsanalysen verwendet. In allen sieben Studien wurden ergänzend probabilistische Sensitivitätsanalysen durchgeführt.</p>
<p>keine Angaben zum Sponsoring: 4 Studien Interessenskonflikte: 4 Studien</p>	<p>Eine Studie [58] wurde vom TAVI-Klappen-Hersteller Edwards Lifesciences Inc. und eine Studie [59] von Hersteller Medtronic Inc. gesponsert. Vier Studien [60-63] machten keine Angaben zum Sponsoring. In vier Studien [58, 59, 61, 63] wiesen die AutorInnen einen Interessenskonflikt aus. Drei Studien [57, 60, 62] gaben an, keine Interessenskonflikte zu haben.</p>
<p>Zusammenfassung Charakteristika in folgender Tabelle weitere Informationen zu Studien im Anhang</p>	<p>Die Charakteristika der sieben Studien zu TAVI im Vergleich zur Standardtherapie sind in Tabelle 3.1-4 zusammengefasst.</p> <p>Weiterführende Informationen zu den Studien, wie beispielsweise zu den Zykluslängen und den Grundannahmen der Modelle sind im Anhang 7.3 in der Tabelle 7.3-2 dargestellt.</p>

Tabelle 3.1-4: Studiencharakteristika zu TAVI im Vergleich zur Standardtherapie (Teil 1)

Author [Reference]	Neyt et al. [57]	Reynolds et al. [58]	Watt et al. [59]	Doble et al. [60]
Year	2012	2012	2012	2013
Country	Belgium	USA	UK	Canada
Intervention	TF TAVI (ES)	TF TAVR (ES)	TAVI (ES)	TF TAVI (ES)
Control	SM (MM + BAV)	SM (MM + BAV)	SM (MM + BAV)	SM (MM + BAV)
Patient population	TF TAVI cohort: Inoperable patients with severe, symptomatic AS	Inoperable patients with severe, symptomatic AS	Inoperable patients with severe, symptomatic AS	Inoperable patients with severe, symptomatic AS
Perspective	Healthcare system	Healthcare system	Healthcare system (UK NHS)	Healthcare system
Time horizon	12 months	Lifelong	10 years	20 years
Year of costs data/ discount rates	n/a/3 % (costs) and 1.5 % (effects)	2010/3 % (future costs, life expectancy, quality-adjusted life-expectancy)	2010/3.5 % (costs and effects)	2010/5 % (costs)
Type of economic evaluation	CEA/CUA	CEA/CUA	CEA/CUA	CEA/CUA
Sponsor/Conflict of interest	no/no	Edwards Lifesciences/yes	Medtronic International Trading Sàrl/yes	n/a/no
Model structure	Markov Model	n/a	Short-term Markov Model (30 days) Long-term Markov Model (10 years)	Short-term: Decision Tree (30 days) Long-term: Markov Model (day 31 to 20 years)
Input data source	Utilities and efficacy: Utilities from EQ-5D questionnaire after 1, 6, and 12 months from PARTNER trial; Impact on survival, number of events, QoL based on PARTNER B trial;	Utilities and efficacy: Data on survival, QoL, healthcare resource use, and hospital charges for the first 12 months of follow-up based on PARTNER B trial; Outcomes beyond trial duration: estimates of LYs, QALYs, lifetime costs; estimate life expectancy for each surviving patient: parametric survival models to extrapolate survival probabilities beyond the follow-up time of the trial, covariates: age, sex, medical history, such as, diabetes mellitus, coronary artery disease, peripheral vein disease, myocardial infarction, stroke/transient ischemic attack, prior percutaneous coronary intervention, prior coronary artery bypass graft; QALY beyond the first year of follow-up, the product of projected life expectancy multiplied by the last available utility value for that individual;	Utilities and efficacy: HRQoL and mortality from PARTNER trial; Monthly probability of heart failure-related rehospitalisation in the MM arm and the TAVI treatment effect from [41]; Intraoperative mortality from additional studies; Proportion of additional pacing and expected length of stay in (non) ICU from [41]; Transitions between ICU and non-ICU from mean LOS estimates and assumptions of uniform rate of movement;	Utilities and efficacy: Health utilities by NYHA functional class estimates; Clinical data: PARTNER trial cohort A and B + targeted literature; Mortality rates for 2 to 20 years based on the 2007 Canadian life tables;

Author [Reference]	Neyt et al. [57]	Reynolds et al. [58]	Watt et al. [59]	Doble et al. [60]
Input data source (Fortsetzung)	Costs: AVR costs for older patients (>70 years old) from hospital data; Costs of events from APR-DRG ¹⁵ costs;	Costs: Medical care costs: resource-based accounting and hospital billing data; TAVI costs: average acquisition costs at a sample of US hospitals; hospital index costs from hospital bills; Follow-up costs: bills not available – diagnosis, procedure, AE information from the study database used to assign each admission to a unique Medicare Severity-Adjusted DRG; Physician fees: Medicare Fee Schedule; Other costs: collected at each study follow-up visit, converted to costs using national average per diem rates for residential care and Medicare reimbursement rates for outpatient care (Medicare Fee Schedule); Monthly healthcare costs beyond trial period (estimated) – multiplying these costs (basis of the last 6 months observed costs) by each patient’s projected survival duration beyond the trial;	Costs: Unit costs from national databases; Drug costs from the British National Formulary; ICU treatment specific costs: reported NHS unit costs for excess bed days in combination with AE rates; Total TAVI operation costs (procedure and device) from recent costing study;	Costs: Costs from Ontario Case Costing Initiative; Procedural costs SAVR: OCCI CMG Grouper 165;
sensitivity analyses	Transition probabilities and utilities, TAVI and AVR costs, follow-up costs +/- 50 %, restricted 3-year time horizon, no discounting or discounting rate of 5 % for both costs and effects, no adjustment of TAVI and SM costs for actually performed treatment, inclusion or exclusion of events, TAVI device cost of €10000, mortality risk reduction in medically vs. anatomically inoperable patients + Probabilistic SA	Discount rate, acquisition costs of valve, exclusion of costs of BAV and all non-cardiovascular care costs, assessment QALYs, alternative hazard functions for survival and life expectancy after TAVR, inflating + deflating costs of TAVR costs beyond 1 year by 25 % + Probabilistic SA	Information reported by Leon et al. [41] on NYHA class at four time points (baseline, 30 days, 6 months, 1 year) for both treatment options used in combination with the published NYHA values; Impact of alternative choices of different clinical trials; Deterministic one-way SA (altering individual parameter +/-10 %) + Probabilistic SA	Various model assumptions, different mortality rates beyond the PARTNER trial, exclusion of long-term complications (stroke, myocardial infarction, AKI), shorter time horizon + Probabilistic SA

¹⁵ 3MTM All Patient Refined Diagnostic Related Group (APR-DRG) Classification System (US): adjusting inpatient claims data for severity of illness (SOI) and risk of mortality (ROM). Online available: <https://tct.fgov.be/webetct/etct-web/>

Tabelle 3.1-4: Studiencharakteristika zu TAVI im Vergleich zur Standardtherapie (Teil 2)

Author [Reference]	Murphy et al. [61]	Simons et al. [62]	Brecker et al. [63]
Year	2013	2013	2014
Country	UK	USA	UK
Intervention	TAVI (ES)	TF TAVR (ES)	TAVI (MC)
Control	SM (MM + BAV)	SM (MM + BAV)	SM (MM + BAV)
Patient population	Inoperable patients with severe, symptomatic AS	Inoperable patients with severe, symptomatic AS (NYHA class III/IV level symptoms)	Inoperable patients with severe, symptomatic AS
Perspective	Healthcare system (UK NHS)	Healthcare system	Healthcare system (UK NHS)
Time horizon	Lifelong	Lifelong	5 years 10 years
Year of costs data/ discount rates	n/a	2010/3 % (costs and effects)	n/a/3.5 % (costs and effects)
Type of economic evaluation	CEA/CUA	CEA/CUA	CEA/CUA
Sponsor/Conflict of interest	n/a/yes	n/a/no	n/a/yes
Model structure	Short-term: Decision Tree Model (30 days after intervention) Long-term: Markov Model (day 31 to death)	Markov Model	Short-term Markov Model (30-days after intervention) Long-term Markov Model (lifetime)
Input data source	Utilities and efficacy: Utilities calculated based on estimated utilities by NYHA class [64]; Model parameters based on results of PARTNER B trial; If data not available from PARTNER B trial: data from literature used (registries and case series); Annual number of hospitalisations: hospitalisation rates per NYHA class;	Utilities and efficacy: Baseline symptom-status-specific utilities and utilities of chronic health states after stroke and vascular complications from Medical Expenditure Panel Survey data; Subtraction of procedural, acute complication, and hospitalisation utility tolls (when event occurred) based on literature values; Model estimates of survival, symptom progression, rates of strokes and hospitalisations from PARTNER B trial; Estimates of transition probabilities, cost, utilities and distributions from medical literature and through calibration to PARTNER trial; Estimates of peri-procedural complication and 1-month mortality rates after TAVR and BAV from PARTNER trial; Estimates from 1-month mortality from major stroke, vascular complication, bleeding from medical literature; Monthly probability of death from other causes and baseline rates of complications and rehospitalisation through calibration to overall survival from PARTNER trial;	Utilities and efficacy: Individual patient-level data from real-world international Medtronic Core Valve ADVANCE study; TAVI-related resource use protocols based on the ADVANCE study; Time spent in different hospital departments and overall length of stay from ADVANCE; HRQoL included in the model as utilities using ADVANCE EQ-5D values for TAVI; Fixed rate of hospitalisation derived from either ADVANCE or literature in every model cycle; MM publicly available information from PARTNER study; Time-dependent rehospitalisation rates based on PARTNER B data;

Author [Reference]	Murphy et al. [61]	Simons et al. [62]	Brecker et al. [63]
Input data source (Fortsetzung)		Costs: Healthcare costs unrelated to AS based on Medicare data; Costs of TAVR procedure based on the cost of uncomplicated SAVR adjusted for incrementally higher valve costs; Acute care cost of valvuloplasty, readmission, stroke, vascular complication, major bleeding from 2010 Medicare Fee Schedule;	Costs: Treatment costs from the latest British National Formulary; Additional costs from publicly accessible databases or from a recent UK-based analysis of TAVI; Hourly procedure costs [65]
Sensitivity analyses	Long term utilities of the different health states (NYHA class I – IV) [12] + Probabilistic SA	Age, procedural success, procedural risk of major complications (stroke, bleed, readmissions, etc.), disease progression, death, utilities (symptoms, history of stroke, etc.); Patients of MM may receive a BAV in the first cycle and, in subsequent cycles, can potentially receive repeat valvuloplasty; + Probabilistic SA	Different mortality sources from PARTNER B: 1-year, 2-year, 3-year data, with and without BAV, STS score <5 % subgroup, external data sources alternative to PARTNER B to model mortality for MM patients, alternative assumptions relating to location of death and differences in degenerative valve disease; alternative choices of time horizons + Probabilistic SA

Abbreviations: AE = Adverse event, ADVANCE = Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamcron MR Controlled Evaluation, AS = Aortic stenosis, BAV = Ballon Aortic Valvuloplasty, CEA = Cost-effectiveness analysis, CUA = Cost-utility analysis, DRG = Diagnostic related group, ES = Edwards SAPIEN, HRQoL = Health-related quality of life, ICU = Intensive care unit, LOS = Length of stay, LY = Life-year, MC = Medtronic Core, n/a = not available, NHS = National Health Service, NIHR = National Institute for Health Research, NYHA = New York Heart Association, OCCI = Ontario Case Costing Initiative, PARTNER = Placement of Aortic Transcatheter Valve trial, QALY = Quality-adjusted life-year, QoL = Quality of life, SA = Sensitivity analysis, SM = Standard Management, STS = Society of Thoracic Surgeons, TA = Transapical, TAVI/R = Transcatheter Aortic Valve Implantation/Replacement, TF = Transfemoral, UK = United Kingdom, USA = United States of America

Studienergebnisse

Folgend werden die Studienergebnisse der in Abschnitt 0 dargestellten gesundheitsökonomischen Evaluationen präsentiert. Wie bereits im Abschnitt 2.3.4 näher erläutert, stellen die im Text veranschaulichten Kostenwerte die Originalwerte sowie die in Klammer gesetzten Eurowerte (2016) dar. Tabelle 3.1-5 bietet einen Überblick über die wichtigsten Resultate der Studien. Alle dort angegebenen Kosten in Originalwährung stellen Mittelwerte dar. Zusätzlich wurden für alle Kosten und Effekte die diskontierten Werte basierend auf den angeführten Diskontraten angegeben.

Kosten

In keiner der sieben Studien [57-63], welche TAVI mit der Standardtherapie verglichen, wurden alle eingehenden Kosten zu den im Vorhinein definierten Kostenparametern (siehe Abschnitt 2.3.4) angegeben:

In drei Studien [57, 59, 62] wurden keine Angaben zu den Kosten der TAVI-Klappen gemacht. Ebenso wurden in drei Studien [58, 59, 62] keine Kosten zu den Behandlungen bzw. Nachbehandlungen von Nebenwirkungen aufgelistet. In zwei Studien [57, 62] wurden keine Angaben zu den Krankenhauskosten gemacht. Bezüglich der Vergleichsintervention, der Standardtherapie, die sich aus einer medikamentösen Therapie in möglicher Kombination mit einer Ballonvalvuloplastie (BAV) zusammensetzt, gaben zwei Studien [58, 61] keine Angaben zu den Kosten der medikamentösen Therapie an. In vier Studien [58-61] wurden keine Behandlungskosten unerwünschter Ereignisse durch die Standardtherapie aufgelistet. In einer Studie [57] wurden keine Krankenhauskosten angegeben. Eine Studie [63] machte keine Angaben zu den Kostenparametern der Intervention oder Vergleichsintervention. In Summe wurden bei den meisten Studien die TAVI- bzw. BAV-Prozedurkosten, die Krankenhauskosten und die Nachbehandlungskosten aufgelistet.

In den gegebenen Kostenparametern waren Schwankungen zwischen den Studien zu erkennen:

- ✦ Die angegebenen Kosten der Edwards SAPIEN Klappe reichten von 12.000 britischen Pfund (15.208 Euro) bis zu 37.606 kanadischen Dollar (28.105 Euro) [61, 63].
- ✦ Die TAVI-Prozedurkosten inklusive der Klappenkosten schwankten zwischen 14.003 britischen Pfund (17.747 Euro) und 63.054 US-Dollar (57.866 Euro) [61, 62].
- ✦ Die Krankenhauskosten der Nachbehandlungen in der TAVI-Gruppe lagen zwischen 3.316 britischen Pfund (4.203 Euro) und 18.074 US-Dollar (16.587 Euro) [61, 63].
- ✦ Bezüglich der Vergleichsintervention wurde in einer Studie [61] Kosten einer Ballonvalvuloplastie (BAV)-Prozedur in der Höhe von 9.900 US-Dollar (9.085 Euro) gemacht. In einer weiteren Studie [60] wurden Kosten von 29.600 kanadische Dollar (22.122 Euro) für die BAV-Prozedur angegeben.

Aus dem Vergleich der verschiedenen Kostenparameter lässt sich zudem schließen, dass die TAVI-Prozedur inklusive der TAVI-Klappe der größte Kostentreiber ist. Darüber hinaus führen Krankenhausaufenthalte sowie die Behandlungen von Nierenversagen und von paravalvulären Lecks nach einer TAVI zu erheblichen Kosten. Im Zuge der Standardtherapie kann es zu Krankenhausaufhalten kommen, welche einen Großteil der gesamten Therapiekosten ausmachen.

Überblick über die Studienergebnisse in folgender Tabelle: Kosten in Mittelwerten, Kosten und Effekte diskontiert

Inputparameter: nicht alle Kostenparameter angegeben

TAVI: keine Angaben zu TAVI-Systemkosten, Nebenwirkungskosten, Krankenhauskosten; SM: keine Angaben zu MM, Nebenwirkungskosten, Krankenhauskosten; keine Kostenparameter in 1 Studie;

Auflistung: Prozedurkosten, etc.

Schwankungen in Kostenparametern: TAVI-Systemkosten

TAVI-Prozedurkosten

Nachbehandlungskosten im Krankenhaus

BAV-Eingriffskosten

Kostentreiber Intervention: Prozedur, Krankenhaus, Nierenversagen, etc.

Berechnung der Gesamtkosten der TAVI-Prozedur und der Vergleichsintervention, SM

Die einzelnen Kosten in Kombination mit dem Ressourcenverbrauch bzw. den Ereigniswahrscheinlichkeiten der Intervention und Vergleichsintervention (siehe Anhang 7.3 Tabelle 7.3-2) ergaben die Gesamtkosten. Die Gesamtkosten der TAVI-Prozedur pro PatientIn reichten von 43.664 (40.071 Euro) bis 169.100 US-Dollar (155.186 Euro) [58, 62]. Verglichen damit reichten die Gesamtkosten der Standardtherapie pro PatientIn von 16.282 (14.942 Euro) bis zu 86.300 US-Dollar (79.199 Euro) [58, 62].

Outcomes

Effektivität der TAVI und der Vergleichsintervention

Bezüglich der Effektivität resultierte die TAVI in 2,54 bis 2,93 Lebensjahren pro PatientIn [61, 62]. Die qualitätsadjustierten Lebensjahre (QALYs) pro PatientIn reichten von 1,63 bis 2,36 [59, 61]. Dahingegen führte die Standardtherapie zu 1,2 bis 2,24 Lebensjahren pro PatientIn [58, 61]. Die erreichten QALYs lagen zwischen 0,73 bis 1,19 pro PatientIn [58, 61, 62].

Kosteneffektivität

**ICERs: TAVI vs. SM
Ergebnisse britischer Studie basierend auf Medtronic Core Klappe, alle anderen Studien basierend auf Edwards SAPIEN Klappe**

Basierend auf den inkrementellen Kosten und Effekten (siehe Anhang 7.3 Tabelle 7.3-2) reichten die inkrementellen Kosten-Nutzen-Ergebnisse (ICER) von 36.458 kanadischen Dollar (27.247 Euro) bis 85.700 US-Dollar (78.748 Euro) pro dazugewonnenem Lebensjahr [60, 62]. Darüber hinaus lagen die ICER-Resultate zwischen 13.943 britischen Pfund (17.327 Euro) und 121.100 US-Dollar (111.136 Euro) pro QALY [62, 63]. Die Kosteneffektivitätsergebnisse der britischen Studie basierten jedoch auf der Durchführung der Prozedur unter Verwendung der Medtronic Core Klappe, wohingegen alle anderen ICER-Resultate für die TAVI unter Verwendung der Edwards SAPIEN Klappe galten.

**Kosteneffektivität von TAVI vs. SM nicht eindeutig:
TAVI in 3/7 Studien kosteneffektiv, möglicherweise abhängig von der TAVI-Klappe**

Zusammenfassend zeigen die sieben Studien auf, dass die Kosteneffektivität von TAVI versus der Standardtherapie kontroversiell ist. Unter der Berücksichtigung der Edwards SAPIEN Klappe ergaben zwei Studien [58, 59] ein kosteneffektives Ergebnis für TAVI bei einem Schwellenwert von 20.000-30.000 britischen Pfund bzw. von 100.000 US-Dollar pro QALY, wohingegen vier Studien [57, 60-62] zu keinem kosteneffektiven Ergebnis unabhängig vom gewählten Grenzwert der Zahlungsbereitschaft kamen. Im Gegensatz dazu, ergab eine Studie [63], dass TAVI unter Verwendung der Medtronic Core Klappe im Vergleich zur Standardtherapie bei einem Grenzwert der Zahlungsbereitschaft von 20.000 bis 30.000 britischen Pfund pro QALY kosteneffektiv ist.

bessere Effektivität von TAVI einhergehend mit höheren Kosten

Wie in Abbildung 3.1-2 dargestellt, geht jedoch in allen sieben Studien eine bessere Effektivität von TAVI im Vergleich zur Standardtherapie mit höheren Kosten einher. Daher ist die Interpretation der Kosteneffektivitätsergebnisse vom gewählten Grenzwert der Zahlungsbereitschaft abhängig.

Cost-effectiveness results: TAVI versus Standard Management			
Costs	No. studies [Reference]	Health outcomes	Cost-effectiveness
+	0	-	Cost-effectiveness depended on threshold
0	0	-	
+	0	0	
-	0	-	
0	0	0	
+	7 [57-63]	+	
-	0	0	
0	0	+	
-	0	+	

Die linke Spalte (Costs) bildet ab, ob TAVI in höheren (+), niedrigeren (-) oder gleichen (0) Kosten als die Vergleichsintervention resultiert. Die rechte Spalte (Health outcomes) zeigt, ob TAVI im Vergleich zur Standardtherapie zu besserer (+), schlechterer (-) oder gleicher (0) Effektivität führt. Davon abhängig wird in der Spalte (Cost-effectiveness) das inkrementelle Kosten-Nutzen-Verhältnis von TAVI versus der Vergleichsintervention interpretiert. Die Nummern in den Zellen stellen die Anzahl der Studien sowie die jeweiligen Quellen dazu dar [56].

Abbildung 3.1-2: Die hierarchische Matrix fasst die Resultate der gesundheitsökonomischen Studien zu TAVI im Vergleich zur Standardtherapie zusammen

Sensitivitätsanalysen

Die Sensitivitätsanalysen dreier Studien [60-62] ergaben, dass die Nebenwirkungsraten nach einer TAVI-Prozedur erhebliche Auswirkungen auf die ICER-Resultate hatten. Zwei Studien [60, 63] gaben an, dass die TAVI-Prozedurkosten die ICER-Resultate beeinflussten. Abgesehen davon waren die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zwischen den Studien sehr unterschiedlich. Beispielsweise spielte der gewählte Zeithorizont in einer Studie [58] eine wesentliche Rolle für die Kosteneffektivitätsergebnisse. In einer anderen Studie [63] wirkten sich wiederum die Krankenhauskosten wesentlich auf die ICER-Resultate aus.

Insgesamt wurden die Ergebnisse als nicht robust eingeschätzt. Beispielsweise führte eine Verlängerung des Zeithorizonts beinahe zu einer Verdoppelung des ICERs von 37.400 zu 71.600 Euro (40.077 bzw. 76.725 Euro) pro QALY [57]. Darüber hinaus würde eine Reduktion der TAVI abhängigen Nebenwirkungen um 2.5 Prozent zu einem ICER in der Höhe von 23.642 britischen Pfund (29.963 Euro) führen. Demnach wäre TAVI im Vergleich zur Standardtherapie unter der Berücksichtigung eines Schwellenwertes von 20.000 bis 30.000 britischen Pfund pro QALY kosteneffektiv [61]. Eine detaillierte Übersicht der Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen bietet die Tabelle 7.3-2 im Anhang.

Tabelle 3.1-5 bietet einen Überblick über die wichtigsten Resultate der sieben gesundheitsökonomischen Studien zu TAVI im Vergleich zur Standardtherapie.

Weiterführende Informationen zum Ressourcenverbrauch, den Ereigniswahrscheinlichkeiten und den inkrementellen Kosten der Interventionen und Vergleichsinterventionen sind in Tabelle 7.3-2 im Anhang zu finden.

Effekt auf ICER:
Nebenwirkungsraten, TAVI-Prozedurkosten, etc.

generell keine einstimmigen Ergebnisse

Ergebnisse nicht robust:
Veränderung des Zeithorizonts – Verdoppelung des ICERs, Reduktion der Nebenwirkungen – TAVI vs. SM kosteneffektiv

Resultate TAVI vs. SM
in folgender Tabelle

weitere Informationen zu Studien im Anhang

Tabelle 3.1-5: Studienergebnisse zu TAVI im Vergleich zur Standardtherapie (Teil 1)

Author [Reference]	Neyt et al. [57]	Reynolds et al. [58]	Watt et al. [59]	Doble et al. [60]
Year	2012	2012	2012	2013
Country	Belgium	USA	UK	Canada
Intervention	TF TAVI (ES)	TF TAVR (ES)	TAVI (ES)	TF TAVI (ES)
Control	SM (MM + BAV)	SM (MM + BAV)	SM (MM + BAV)	SM (MM + BAV)
Patient population	Inoperable patients with severe, symptomatic AS	Inoperable patients with severe, symptomatic AS	Inoperable patients with severe, symptomatic AS	Inoperable patients with severe, symptomatic AS
Cost parameters intervention	<p>Direct costs:</p> <p>Procedure: * TF TAVI: €40,057 Hospitalisation: n/a</p> <p>AEs: * Minor stroke: €4,679 * Major stroke: €12,493 * TIA: €3,946</p> <p>Follow-up treatment: * Fees (monthly): €43.2 * Drugs (monthly): €20.5</p> <p>Follow-up AE treatment: * Re-hospitalisation: €5,983</p> <p>Indirect costs: n/a</p>	<p>Direct costs:</p> <p>Procedure: * TAVR device: \$30,000 * BAV device: \$462 * TAVI procedure: \$25.52/min * Guiding catheters: \$51 * Radiographic contrast: \$0.14/mL * Surgical arterial site closure: n/a * Closure device: \$215 * Room/overhead/personnel: \$7,406</p> <p>Hospitalisation: * Physician fees: \$4,979 * Room and ancillary: \$30,757</p> <p>AEs: n/a</p> <p>Follow-up treatment: * Hospitalisation: \$18,074 * Rehabilitation: \$4,674 * Nursing home: \$4,142 * Other outpatient: \$2,400 * Total follow-up: \$29,289</p> <p>Follow-up AE treatment: n/a</p> <p>Re-intervention: n/a</p> <p>Indirect costs: n/a</p>	<p>Direct costs:</p> <p>Procedure: * TAVI device: n/a * TAVI procedure: £524.40/h * Initial implant operation: £19,000</p> <p>Hospitalisation: * Perioperative ICU: £2,500 * ICU (day): £1,149 * non-ICU (day): £136</p> <p>AEs: n/a</p> <p>Follow-up treatment: * Community-based rehabilitation: £1,575 * Managed rehabilitation: £4,081</p> <p>Follow-up AE treatment: * Pacemaker implantation: £3,119-£6,371</p> <p>Indirect costs: n/a</p>	<p>Direct costs:</p> <p>Procedure: * TAVI device: CAD\$37,606 * Procedure: CAD\$45,865</p> <p>Hospitalisation: * General ward stay: CAD\$365 * Pharmacotherapy: CAD\$472</p> <p>AEs: * Endocarditis: CAD\$19,913 * Vascular complications: CAD\$5,342 * Paravalvular leaks: CAD\$25,302 * Major bleeding: CAD\$3,040 * Atrial fibrillation: CAD\$7,773 * Temporary disability: CAD\$1,669 * Permanent disability: CAD\$12,996 * Myocardial infarction: CAD\$10,949 * Temporary dialysis: CAD\$5,368</p> <p>Follow-up treatment: * Long-term care: CAD\$155</p> <p>Follow-up AE treatment: * Stroke: CAD\$7,994 * Myocardial infarction: CAD\$1,870 * Permanent dialysis: CAD\$73,273</p> <p>Indirect costs: n/a</p>
Cost parameters control	<p>Direct costs:</p> <p>Procedure: * MM: €3,170 * BAV: €489</p> <p>Hospitalisation: n/a</p> <p>AEs: * Stroke: €1,7172 * TIA: €3,946</p> <p>Follow-up treatment: * Fees (monthly): €43.2 * Drugs (monthly): €20.5</p> <p>Follow-up AE treatment: * Re-hospitalisation: €5,983</p> <p>Indirect costs: n/a</p>	<p>MM: n/a</p> <p>Direct costs (BAV):</p> <p>Procedure: * BAV device: \$462</p> <p>Hospitalisation: n/a</p> <p>AEs: n/a</p> <p>Follow-up treatment: * Hospitalisation: \$45,093 * Rehabilitation: \$3,951 * Nursing home: \$2,270 * Other outpatient: \$2,308 * Total follow-up: \$53,621</p> <p>Follow-up AE treatment: n/a</p> <p>Indirect costs: n/a</p>	<p>Direct costs:</p> <p>Hospitalisation: * ICU (day): £1,149 * non-ICU (day): £136</p> <p>AEs: n/a</p> <p>Follow-up treatment: * Community-based rehabilitation: £1,575 * Managed rehabilitation: £4,081</p> <p>Follow-up AE treatment: * Pacemaker implantation: £3,119-£6,371</p> <p>Indirect costs: n/a</p>	<p>Direct costs:</p> <p>Procedure: CAD\$29,600</p> <p>Hospitalisation: * General ward stay: CAD\$365 * Pharmacotherapy: CAD\$642</p> <p>AEs: n/a</p> <p>Follow-up treatment: n/a</p> <p>Follow-up AE treatment: n/a</p> <p>Indirect costs: n/a</p>

Author [Reference]	Neyt et al. [57]	Reynolds et al. [58]	Watt et al. [59]	Doble et al. [60]
Cost intervention	n/a	Total for 12 months: \$106,076 Lifetime medical costs beyond 12 months: \$43,664/patient	Total: £30,200	Total (20 years): CAD\$88,991
Cost control	n/a	Total for 12 months: \$53,621 Lifetime medical costs beyond 12 months: \$16,282/pat.	Total MM (pooled parametes + PARTNER survival data): £5,000	Total (20 years): CAD\$57,963
Effect intervention	n/a	Utility at 30 days: 0.71 Utility at 6 and 12 months: 0.72 Survival duration through 30 months: 1.25 years Total life expectancy: 3.1 years LYs: 2.78 QALYs: 2.03	QALYs: 2.36	n/a
Effect control	n/a	Utility at 30 days: 0.64 Utility at 6 months: 0.66 Utility at 12 months: 0.62 Survival duration through 30 months: 0.88 year Total life expectancy: 1.2 years LYs: 1.2 QALYs: 0.73	QALYs: 0.80	n/a
ICER	ICER of €44,900/QALY (CI n/a)	ICER of \$50,212/LY (CI \$41,392-\$62,591) ICER of \$61,889/QALY (CI \$49,551-\$78,361)	ICER of £16,200/QALY gained (CI n/a)	ICER of CAD\$36,458/LY (CI n/a) ICER of CAD\$51,324/QALY (CI n/a)
Summary sensitivity analyses: (variables effecting results)	Effects: 3-year time horizon, anatomically inoperable patients better outcomes than medically inoperable patients	Moderate effects: alternative time horizons, alternative hazard functions for TAVR group life expectancy projections, or variations in estimates of annual costs beyond the first year of follow-up	Major effects: short-term treatment effect, cost of initial operation Moderate effects: immediate or time-dependet health effect of TAVI	Effects: procedural costs and 1-year mortality, rates of paravalvular leaks and 30-day mortality for TF TAVI treatment, altering the long-term (>2 years) mortality rates for the treatments, removal of long-term complications (stroke, myocardial infarction, AKI)
Summary cost-effectiveness results	TF TAVI (ES) more effective + more costly TF TAVI (ES) is not cost-effective (based on threshold of £20,000-£30,000/QALY) compared with SM	TF TAVI (ES) more effective + more costly TF TAVI (ES) is cost-effective (based on threshold <\$100,000/QALY) compared with SM	TAVI (ES) more effective + more costly TAVI (ES) is cost-effective (based on threshold £20,000-£30,000/QALY) compared with SM	TF TAVI (ES) more effective + more costly TF TAVI (ES) is not cost-effective (based on threshold CAD\$50,000/QALY) compared with SM

Tabelle 3.1-5: Studienergebnisse zu TAVI im Vergleich zur Standardtherapie (Teil 2)

Author [Reference]	Murphy et al. [61]	Simons et al. [62]	Brecker et al. [63]
Year	2013	2013	2014
Country	UK	USA	UK
Intervention	TAVI (ES)	TF TAVR (ES)	TAVI (MC)
Control	SM (MM + BAV)	SM (MM + BAV)	SM (MM + BAV)
Patient population	Inoperable patients with severe, symptomatic AS	Inoperable patients with severe, symptomatic AS (NYHA class III/IV level symptoms)	Inoperable patients with severe, symptomatic AS
Cost parameters intervention	<p>Direct costs: Procedure: * TAVI device: £12,000 * TAVI procedure: £2,003 Hospitalisation: * ICU: £1,690 * High dependency unit: £570 * General ward: £210 AEs: * Hospitalisation: £3,316 * Nursing home: £11,133 * Drug therapy: £188 * Post discharge care: * Temporary nursing home: £854 * Cardiac rehab: £294 * Follow-up treatment: * Hospitalisations: £3316 * Nursing home: £1113 * Drug therapy: £188 Follow-up AE treatment: n/a Indirect costs: n/a</p>	<p>Direct costs: Procedure: * TAVR device: n/a * TAVR procedure: \$63,054 Hospitalisation: n/a AEs: * Peri-procedural stroke: \$12,352 * Peri-procedural vascular complications: \$12,352 * Peri-procedural bleed: \$12,352 * Non-procedural stroke: \$10,379 * Non-procedural bleed: \$13,045 Follow-up treatment: * Readmission: \$6,650 Follow-up AE treatment: n/a Re-intervention: n/a Baseline annual healthcare costs (unrelated to AS and it's treatment or management): \$29,370 Indirect costs: n/a</p>	n/a
Cost parameters control	n/a	<p>Direct costs: MM: Baseline annual healthcare costs (unrelated to AS and it's treatment or management): \$29,370 BAV: Procedure: * BAV device: n/a * BAV procedure: \$9,900 AEs: * In hospital stay: \$6,650 * Peri-procedural stroke: \$12,352 * Peri-procedural vascular complications: \$12,352 * Peri-procedural bleed: \$12,352 * Non-procedural stroke: \$10,379 * Non-procedural bleed: \$13,045</p>	n/a

Cost parameters control (Fortsetzung)		Follow-up treatment: n/a Follow-up AE treatment: n/a Re-intervention: n/a Baseline annual healthcare costs (unrelated to AS and its treatment or management): \$29,370 Indirect costs: n/a	
Cost intervention	Total: £28,061	Total (discounted 3 %): \$169,100	Total for 5 years: ✳ Subgroup (ADVANCE high risk vs. all PARTNER B): £35,129 ✳ Total population (all ADVANCE vs. all PARTNER B): £34,192
Cost control	Total: £12,176	MM total (discounted 3 %): \$83,600 SM (MM + BAV): Total (discounted 3 %): \$86,300	Total for 5 years: ✳ Subgroup (ADVANCE high risk vs. all PARTNER B): £13,120 ✳ Total population (all ADVANCE vs. all PARTNER B): £13,154
Effect intervention	LYs: 2.54 QALYs: 1.63	LYs (discounted 3 %): 2.93 LYs NYHA I/II (discounted 3 %): 1.79 QALYs (discounted 3 %): 1.93	5 years: ✳ Subgroup (ADVANCE high risk vs. All PARTNER B): QALYs: 2.02 ✳ Total population (all ADVANCE vs. All PARTNER B): QALYs: 2.29
Effect control	LYs: 2.24 QALYs: 1.19	MM: LYs (discounted 3 %): 2.08 LYs NYHA I/II (discounted 3 %): n/a QALYs (discounted 3 %): 1.19 SM (MM + BAV): LYs (discounted 3 %): 1.97 LYs NYHA I/II (discounted 3 %): 0.76 QALYs (discounted 3 %): 1.24	5 years: ✳ Subgroup (ADVANCE high risk vs. All PARTNER B): QALYs: 0.78 ✳ Total population (all ADVANCE vs. All PARTNER B): QALYs: 0.78
ICER	ICER of £35,956/QALY (CI £24,768-\$65,103)	TAVR vs. MM (discounted 3 %): ICER of \$116,500/QALY (CI \$46,300-\$551,900) ICER of \$99,900/LY (CI \$38,200-\$486,400) TAVR vs. SM (discounted 3 %): ICER of \$121,100/QALY (CI \$51,400-\$472,900) ICER of \$85,700/LY (CI \$41,200-\$250,700)	5 years: ✳ Subgroup (ADVANCE high risk vs. all PARTNER B): ICER of £17,718/QALY gained (CI n/a) ✳ Total population (all ADVANCE vs. all PARTNER B): ICER of £13,943/QALY (CI n/a)
Summary sensitivity analyses: (variables effecting results)	Moderate effect: 25 % reduction of procedure related events associated with TAVI	Moderate effects: annual healthcare costs unrelated to aortic stenosis, change in survival in isolation, rate of procedure-related events	Major effects: cost of hospitalisation due to heart failure, proportion MM requiring BAV, proportion TAVI requiring additional pacing, ICU LOS, TAVI device cost
Summary cost-effectiveness results	TAVI (ES) more effective + more costly TAVI (ES) is not cost-effective (based on threshold £20,000-£30,000/QALY) compared with SM	TF TAVI (ES) more effective + more costly TF TAVI (ES) is not cost-effective (based on threshold <\$100,000/QALY) compared with SM	TAVI (MC) more effective + more costly TAVI (MC) is cost-effective (based on threshold £20,000-£30,000/QALY) compared to SM

Abbreviations: AE = Adverse event, AKI = acute kidney injury, AS = Aortic stenosis, BAV = Ballon Aortic Valvuloplasty, CI = Confidence interval, ECG = Electrography, ES = Edwards SAPIEN, ICER = Incremental cost-effectiveness ratio, ICU = Intensive care unit, LOS = Length of stay, LY = Life-year, MC = Medtronic Core, MM = Medical Management, n/a = not available, QALY = Quality-adjusted life-year, SM = Standard Management, (S)AVR = (Surgical) Aortic Valve Replacement, TA = Transapical, TAVI/R = Transcatheter Aortic Valve Implantation/Replacement, TF = Transfemoral, UK = United Kingdom, USA = United States of America

Bewertung der Relevanz und Qualität der Studien zu TAVI im Vergleich zur Standardtherapie

<p>Bewertung der Relevanz und Qualität</p>	<p>Die Relevanz und die Qualität der sieben inkludierten Studien [57-63] wurden nach der Checkliste „Assessing the Evidence for Health Care Decision Makers“ (siehe Abschnitt 2.3.5) beurteilt.</p>
<p>Bewertung der Relevanz:</p>	<p>Bezüglich der Relevanz der Studien wurden die im Abschnitt 2.3.5 näher erläuterten Kriterien wie folgt bewertet:</p>
<p>relevante PatientInnenpopulation</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✦ PatientInnenpopulation: Insgesamt wurde in allen sieben Studien die PatientInnenpopulation als relevant eingestuft.
<p>relevante Interventionen</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✦ Interventionen: In allen sieben Studien wurden die für den Bericht relevanten Interventionen und Vergleichsinterventionen miteinbezogen.
<p>relevante ökonomische Outcomes nicht in allen Studien vollständig</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✦ Outcomes: In zwei [60, 61] von den sieben Studien wurden alle gesundheitspezifische, sowie ökonomische Outcomes angegeben. In vier Studien [57-59, 62] fehlten Angaben zu den Kosten der TAVI-Klappe, den Krankenhauskosten oder zu den Behandlungskosten von Nebenwirkungen. Eine Studie [63] machte keine Angaben zu den Kostenparametern.
<p>kein optimaler Kontext in 1 Studie</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✦ Kontext: In sechs von sieben Studien wurde der Kontext als angemessen beurteilt. Lediglich in einer Studie [57] wurde der Kontext aufgrund der geografischen Lage und des gewählten Zeithorizonts von 12 Monaten als nicht angemessen eingestuft.
<p>alle Studien mit ausreichender Relevanz</p>	<p>Basierend auf den Einschätzungen der genannten Kategorien konnten am Ende alle sieben Studien mit „sufficient“ – ausreichender – Relevanz bewertet werden.</p>
<p>Beurteilung der Qualität:</p>	<p>Bezüglich der Qualität der Studien wurden die im Abschnitt 2.3.5 näher erläuterten Kriterien wie folgt beurteilt:</p>
<p>schwache Validität in 2 Studien</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✦ Validität: In zwei Studien [58, 63] wurde die Validität der Studien als „weakness“ – Schwäche – bewertet, da einerseits keine Beurteilung der externen Validität sowie der internen Verifikation und andererseits der Plausibilität der Modelle aufgrund von fehlenden Informationen möglich war. Bei den verbleibenden Studien wurde die Validität als neutral eingestuft.
<p>adäquates Modelldesign in 4 Studien</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✦ Design: Insgesamt wurde das Design des Modells in vier Studien [57, 59, 60, 62] als adäquat eingestuft. Bei zwei Studien [61, 63] wurde das Design aufgrund von fehlenden Informationen als neutral eingestuft. In einer Studie [58] wurde das Design als Schwäche bewertet, da keine Angaben zur Modellstruktur und zum Modellprozess, etc. gemacht wurden.
<p>Datenauswahl in 1 Studie fragwürdig</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✦ Daten: In einer der sieben Studien [63] wurde das Datenassessment als Schwäche beurteilt. Ein wesentlicher Grund dafür war, dass die Inputdaten jener Studie auf der ADVANCE-Studie, einer Single-Arm-Studie, basierten (siehe Abschnitt 1.5.5). In den verbleibenden Studien wurde die Datenauswahl als angemessen eingestuft.
<p>Analysen in 2 Studien als neutral bewertet</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✦ Analysen: Insgesamt wurde in fünf Studien [57, 59, 60, 62, 63] die Analyse als adäquat für das Entscheidungsproblem eingestuft. Die Analysen von zwei Studien [58, 61] wurden als neutral bewertet, da nicht genügend Informationen dazu gegeben waren.

- ❖ **Bericht:** Insgesamt wurde in fünf Studien [57-59, 61, 63] die Berichterstattung der Modelle für die Entscheidungsfindung als ausreichend eingestuft. In einer Studie [60] wurde die Berichterstattung als neutral eingestuft, da unzureichende Informationen dazu angegeben waren. Lediglich bei einer Studie [62] stellte die Berichterstattung eine Schwäche dar.
- ❖ **Interpretation:** In allen Studien wurde die Interpretation der Ergebnisse als fair und ausgeglichen eingestuft.
- ❖ **Interessenskonflikte:** Insgesamt stellte der Punkt „Interessenskonflikte“ für vier Studien [58, 59, 61, 63] eine Schwäche dar, da in den Studien ein Interessenskonflikt vorlag. Drei Studien [57, 60, 62] gaben an, keine Interessenskonflikte zu haben.

Basierend auf den Einschätzungen der unterschiedlichen Kategorien konnten am Ende fünf Studien [57, 59-62] mit „sufficient“ – ausreichender – Qualität bewertet werden. Für die verbleibenden zwei Studien [58, 63] wurde die Qualität als „insufficient“ – unzureichend – beurteilt.

Unter Berücksichtigung der Beurteilung von Relevanz und Qualität konnten fünf Studien [57, 59-62] mit ausreichender Relevanz sowie ausreichender Qualität zur Beantwortung des Entscheidungsproblems eingestuft werden.

Tabelle 3.1-6 liefert einen groben Überblick über die Kategorien der Checkliste für die Beurteilung der Relevanz sowie der Qualität der Studien.

Bericht passend für Lösung des Entscheidungsproblems in 5 Studien

faire Interpretation der Ergebnisse mögliche Interessenskonflikte in 4 von 7 Studien

5 Studien mit ausreichender Qualität

5 Studie ausreichend relevant und qualitativ

grober Überblick in nachstehender Tabelle

Tabelle 3.1-6: Übersicht zur Bewertung der Relevanz und Qualität der Studien zu TAVI im Vergleich zur Standardtherapie

Study [Reference]	Neyt [57]	Reynolds [58]	Watt [59]	Doble [60]	Murphy [61]	Simons [62]	Brecker [63]
Year	2012	2012	2012	2013	2013	2013	2014
Relevance assessment	Sufficient	Sufficient	Sufficient	Sufficient	Sufficient	Sufficient	Sufficient
1. Is the population relevant?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
2. Are any critical interventions missing?	No	No	No	No	No	No	No
3. Are any relevant outcomes missing?	ii	ii	ii	No	No	ii	Yes
4. Is the context (settings and circumstances) applicable?	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Credibility assessment	Sufficient	Insufficient	Sufficient	Sufficient	Sufficient	Sufficient	Insufficient
Validation	Neutral	Weakness	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Weakness
1. Is external validation of the model sufficient to make its results credible for your decision?	ii	ii	ii	ii	ii	ii	ii
2. Is internal verification of the model sufficient to make its results credible for your decision?	ii	ii	ii	ii	ii	ii	ii
3. Does the model have sufficient face validity to make its results credible for your decision?	Yes	ii	Yes	Yes	ii	Yes	ii
Design assessment	Strength	Weakness	Strength	Strength	Neutral	Strength	Neutral
1. Is the design of model adequate for your decision problem?	Yes	No	Yes	Yes	ii	Yes	ii
Data assessment	Strength	Strength	Strength	Strength	Strength	Strength	Weakness
1. Are the data used in populating the model suitable for your decision problem?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	ii
Analysis assessment	Strength	Neutral	Strength	Strength	Neutral	Strength	Strength
1. Were the analyses performed using the model adequate to inform your decision problem?	Yes	ii	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
2. Was there an adequate assessment of the effects of uncertainty?	Yes	Yes	Yes	Yes	ii	Yes	Yes
Reporting assessment	Strength	Strength	Strength	Neutral	Strength	Weakness	Strength
1. Was the reporting of the model adequate to inform your decision problem?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes
Interpretation assessment	Strength	Strength	Strength	Strength	Strength	Strength	Strength
1. Was the interpretation of results fair and balanced?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Conflict of interest assessment	Strength	Weakness	Weakness	Strength	Weakness	Strength	Weakness
1. Were there any potential conflicts of interest?	No	Yes	Yes	No	Yes	No	Yes
2. If there were potential conflicts of interest, were steps taken to address these?	n/a	Yes	n/a	n/a	n/r	n/a	n/a

Abbreviations: ii = insufficient information, n/a = not applicable, n/r = not reported; **green** = sufficient/strength, **yellow** = neutral, **red** = insufficient/weakness;

3.1.3 TAVI im Vergleich zu (chirurgischem) Aortenklappenersatz

Studiencharakteristika

Es konnten insgesamt acht Studien identifiziert werden [22, 52, 53, 57, 60, 66-68], die TAVI mit dem (chirurgischen) Aortenklappenersatz [(Surgical) Aortic Valve Replacement, (S)AVR] verglichen, und die den weiteren Einschlusskriterien entsprachen (siehe Abschnitt 2.3.1). Alle Analysen umfassten operable HochrisikopatientInnen mit schwerer und symptomatischer Aortenklappenstenose.

Auf vier [52, 53, 57, 60] von diesen acht Studien wurde bereits in den Kapiteln 3.1.1 und 0 verwiesen, da zwei Studien [52, 53] TAVI auch mit der medikamentösen Therapie und zwei weitere Studien [57, 60] mit der Standardtherapie verglichen.

Von den acht Studien stammten vier [22, 52, 53, 68] aus den USA, eine [66] aus Großbritannien, eine [57] aus Belgien, eine [60] aus Kanada und eine [67] aus Spanien.

In fünf Analysen [22, 52, 53, 57, 60] wurde der transfemorale (TF) bzw. der transapikale (TA) TAVI-Zugang unter Verwendung der Edwards SAPIEN Klappe dem (chirurgischen) Aortenklappenersatz gegenübergestellt. In zwei weiteren Analysen [66, 67] wurden der TF bzw. der TA Zugang unter Verwendung der beiden TAVI-Klappen, Edwards SAPIEN bzw. Medtronic Core Klappe, mit (chirurgischem) Aortenklappenersatz verglichen. In der verbleibenden Studie [68] wurde nicht zwischen den beiden Zugängen unterschieden. TAVI durchgeführt unter Verwendung der Medtronic Core Klappe wurde dabei mit (chirurgischem) Aortenklappenersatz verglichen.

In allen Analysen wurden ausschließlich direkte medizinische Kosten – basierend auf der Perspektive der Kostenträger im jeweiligen Gesundheitssystem – in die gesundheitsökonomischen Evaluationen inkludiert. In vier Studien [52, 53, 60, 68] wurde ein langfristiger (>10 Jahre) Zeithorizont gewählt. In einer Analyse [66] wurde ein Zeithorizont von 10 Jahren gewählt. In den restlichen drei Analysen [22, 57, 67] betrug der gewählte Zeithorizont 12 Monate. Zukünftige Effekte und Kosten wurden mit 3,0 % bis 5,0 % diskontiert. In einer Studie [57] wurden die Kosten mit 3,0 % und die Effekte mit 1,5 % diskontiert.

Bei allen acht Studien handelte es sich um Kostennutzwertanalysen (siehe Abschnitt 1.6). In fünf Analysen [52, 53, 57, 60, 66] wurden ein Entscheidungsbaummodell, sowie ein Markov-Modell, bei denen geschätzte Daten zu Effektivität und Kosten aus der Literatur entnommen wurden, erstellt. In den drei übrigen Analysen wurden keine Angaben zum Modelltyp gemacht [22, 67, 68].

In vier Analysen [22, 57, 60, 66] wurde auf die PARTNER-A-Studie zurückgegriffen (siehe Abschnitt 1.5.1), um Daten bezüglich der Lebensqualität heranzuziehen. In einer weiteren Evaluation [68] wurden individuelle PatientInnen-daten von der CoreValve US High Risk Pivotal Studie (siehe Abschnitt 1.5.3) entnommen. In zwei Studien [52, 53] wurden die klinischen Daten vom SOURCE-Register (siehe Abschnitt 1.5.2) übernommen. In der verbleibenden Studie [67] fehlten Angaben zu den Quellen der Effektivitätsparameter.

Weitere Daten zu den Kosten der Intervention, den Kosten der stationären Nachbehandlung und den ambulanten Kosten wurden in den amerikanischen Analysen von Auswertungen stationärer Abrechnungsdaten, vom Medicare

Studienüberblick:
TAVI vs. (S)AVR:
8 Studien,
operable Hochrisiko-
patientInnen

**in 4 Studien zusätzlicher
Vergleich von TAVI zu
MM und SM**

**USA: 4, Großbritannien:
1, Belgien: 1, Kanada:
1, Spanien: 1**

Unterscheidungen:
TF oder TA TAVI,
Edwards SAPIEN bzw.
Medtronic Core Klappe
vs. (S)AVR

**beschränkt auf direkte
medizinische Kosten,
Zeithorizont: langfristig
(n=4), 10 Jahre (n=1),
12 Monate (n=3),
Diskontierung:
3,0 %-5,0 %**

**Angaben zu
entscheidungs-
analytischem Modell
in 5 Studien**

**Daten aus
PARTNER-A-Studie,
aus CoreValve US High
Risk Pivotal Studie und
aus SOURCE-Register**

**zusätzliche Kosten aus
länderspezifischen
Quellen**

	<p>Fee Schedule, vom „Healthcare Cost and Utilization Project“ (HCUP) übernommen und auf Basis der verschiedener DRGs unter Berücksichtigung der gültigen Fallpauschalen berechnet [22, 52, 53, 68]. In der britischen Analyse wurden Kosten des nationalen Gesundheitsdienstes (NHS) verwendet [66]. Weitere Kostendaten wurden in der kanadischen Analyse von der Ontario Case Costing Initiative (OCCI) übernommen [60]. Die Kosten der belgischen Studie wurden von der „all-patients refined“ (APR)-DRG¹⁶ herangezogen [57]. Die Krankenhauskosten bzw. die Kosten außerhalb des Krankenhaussektors basierten in der spanischen Analyse auf Abrechnungsdaten [67].</p>
<p>Parameter der Sensitivitätsanalysen: Nutzwerte, Nebenwirkungsraten, Mortalität, Krankenhauskosten, etc.</p>	<p>Die Unsicherheit der Parameter wurde mittels Sensitivitätsanalysen untersucht. In drei Studien [52, 53, 57] wurden die Nutzwerte der Gesundheitszustände (utilities) in die deterministischen Sensitivitätsanalysen miteinbezogen. Zusätzlich wurden in zwei Analysen [60, 66] die Nebenwirkungsraten und in einer weiteren Analyse [68] die Diskontraten, sowie die TAVI-Prozedurkosten für die deterministischen Sensitivitätsanalysen herangezogen. Die Mortalität wurde in drei Studien [52, 53, 60] berücksichtigt. Die Krankenhauskosten wurden ebenfalls in drei Studien [22, 52, 67] in die deterministischen Sensitivitätsanalysen miteinbezogen. In allen Studien bis auf einer [52] wurden ergänzend probabilistische Sensitivitätsanalysen durchgeführt.</p>
<p>+ probabilistische Sensitivitätsanalysen</p>	
<p>keine Angaben zum Sponsoring: 5 Studien Interessenskonflikte: 3 Studien</p>	<p>Eine Studie [66] wurde von der British Heart Foundation gesponsert und die AutorInnen wiesen keine Interessenskonflikte auf. Eine weitere Studie [67] wurde von der Fondo de Investigacion Sanitaria, dem Insituto Carlos III und dem spanischen Ministerium für „Economy and Competitiveness“ gesponsert. Diese Studie legte Interessenskonflikte dar. Eine Studie [57] gab an, kein Sponsoring erworben zu haben. In den verbleibenden fünf Studien [22, 52, 53, 60, 68] wurden keine Angaben zum Sponsoring gemacht. In drei Studien [22, 67, 68] wiesen die AutorInnen einen Interessenkonflikt aus und AutorInnen von vier Studien [53, 57, 60, 66] gaben an, keine Interessenkonflikte zu haben.</p>
<p>Zusammenfassung in folgender Tabelle weitere Informationen zu Studien im Anhang</p>	<p>Die Charakteristika der acht Studien zu TAVI im Vergleich zum (chirurgischen) Aortenklappenersatz sind in Tabelle 3.1-7 zusammengefasst.</p> <p>Weitere Informationen zu den Studien, wie beispielsweise zu den Zykluslängen und den Grundannahmen der Modelle sind im Anhang 7.3 in der Tabelle 7.3-3 dargestellt.</p>

¹⁶ online verfügbar unter http://www.3m.com/3M/en_US/company-us/all-3m-products/~/3M-APR-DRG-Software?N=5002385+3293081278&rt=rud

Tabelle 3.1-7: Studiencharakteristika zu TAVI im Vergleich zu (chirurgischem) Aortenklappenersatz (Teil 1)

Author [Reference]	Gada et al. [52]	Gada et al. [53]	Neyt et al. [57]	Reynolds et al. [22]
Year	2012	2012	2012	2012
Country	USA	USA	Belgium	USA
Intervention	TF TAVI (ES)	TA TAVI (ES)	TF + TA TAVI (ES)	TF + TA TAVR (ES)
Control	AVR	AVR	AVR	AVR
Patient population	High surgical risk patients with severe, symptomatic AS	High surgical risk patients with severe, symptomatic AS	High surgical risk patients with severe, symptomatic AS	High surgical risk patients with severe, symptomatic AS
Perspective	Healthcare system	Healthcare system	Healthcare system	Healthcare system
Time horizon	Lifelong	Lifelong	12 months	12 months
Year of costs data/ discount rates	2011/5 % (costs and effects)	2012/5 % (costs and effects)	n/a/3 % (costs) and 1.5 % (effects)	2010/n/a
Type of economic evaluation	CUA	CUA	CEA/CUA	CEA/CUA
Sponsor/Conflict of interest	n/a/n/a	n/a/no	no/no	n/a/yes
Model structure	Decision Tree Model Markov model	Decision Tree Model Markov model	Markov Model	n/a
Input data source	Utilities and efficacy: AVR and MM from observational studies, e.g. SOURCE Registry [42]; Mean and variation values of risk, transition probabilities, utilities from published reports; Costs: Costs of TAVI from published reports: DRG, Medicare payments;	Utilities and efficacy: Frequency of outcomes and transitions between health states from literature; Bleedings and vascular complications with mortality from SOURCE registry [42]; Age specific health outcomes from Medical Expenditure Panel Survey; Costs: Costs from DRG and CPT; AVR costs weighted national estimates from HCUP	Utilities and efficacy: Utilities from EQ-5D questionnaire after 1, 6, and 12 months from PARTNER trial; Impact on survival, number of events, QoL based on PARTNER A trial; Costs: AVR costs for older patients (>70 years old) from hospital data; Costs of events from APR-DRG ¹⁷ costs;	Utilities and efficacy: QALYs based on EQ-5D utilities from questionnaires at baseline, 1, 6, and 12 months from PARTNER A trial; Index procedure and admission costs based on billing data and resource-based accounting methods; Costs: Ancillary costs based on survey of study hospitals; Costs of remainder of each index admission from hospital bills or if not available from linear regression models – covariates: ICU and non-ICU, LOS, in-hospital bleeding, in hospital death; Follow-up hospitalisation costs for any cause collected at scheduled follow-up visits (1, 6, 12 months); For subsequent hospital admissions calculated from billing data, if not available information about diagnosis, procedure and AEs from study database; Physician fees: Medicare Fee Schedule; Total physician fees for follow-up hospitalisations based on DRG; Costs for services using national average per-diem rates for residential care and Medicare reimbursement rates for outpatient care based on Medicare Fee Schedule;

¹⁷ 3MTM All Patient Refined Diagnostic Related Group (APR-DRG) Classification System (US): adjusting inpatient claims data for severity of illness (SOI) and risk of mortality (ROM). Online available: <https://tct.fgov.be/webetct/etct-web/>

Author [Reference]	Gada et al. [52]	Gada et al. [53]	Neyt et al. [57]	Reynolds et al. [22]
Sensitivity analyses	Probability of mortality, strokes, transition probabilities of MM, utilities, costs of PARTNER trial inclusive hospital costs	Two-way SA: annual mortality post-AVR versus annual mortality post-TA TAVI and utility post-AVR versus utility post-TA TAVI; + Probabilistic SA	Transition probabilities and utilities, TAVI and AVR costs, follow-up costs +/- 50 %, TAVI device cost of €10000, QoL improvement of 0.1 during first year + Probabilistic SA	Physician fees of subsequent hospitalisations by 10 % to 30 % + Probabilistic SA

Tabelle 3.1-7: Studiencharakteristika zu TAVI im Vergleich zu (chirurgischem) Aortenklappenersatz (Teil 2)

Author [Reference]	Doble et al. [60]	Fairbairn et al. [66]	Ribera et al. [67]	Reynolds et al. [68]
Year	2013	2013	2015	2016
Country	Canada	UK	Spain	USA
Intervention	TF + TA TAVI (ES)	TF + TA TAVI (ES & MC)	TF TAVR (ES & MC)	TAVR (MC)
Control	SAVR	SAVR	SAVR	SAVR
Patient population	High surgical risk patients with severe, symptomatic AS	High surgical risk patients with severe, symptomatic AS	High surgical risk patients with severe, symptomatic AS	High surgical risk patients with severe, symptomatic AS
Perspective	Healthcare system	Healthcare system (UK NHS)	Healthcare system	Healthcare system
Time horizon	20 years	10 years	12 months	Lifelong
Year of costs data/discount rates	2010/5 % (costs)	2011/3.5 % (costs and effects)	2012/n/a	2013/3 % (costs and effects)
Type of economic evaluation	CEA/CUA	CEA/CUA	CUA	CEA/CUA
Sponsor/Conflict of interest	n/a/no	British Heart Foundation/no	Fondo de Investigacion Sanitaria, Instituto Carlos III, Spanish Ministry of Economy and Competitiveness/yes	n/a/yes
Model structure	Decision Tree (30 days) Markov Model (day 31 to 20 years)	Decision Tree (up to 2 years) Markov model (2-10 years)	n/a	n/a
Input data source	Utilities and efficacy: Clinical data: PARTNER trial cohort A and B + targeted literature; Mortality rates for 2 to 20 years based on the 2007 Canadian life tables;	Utilities and efficacy: QoL data for UK AS population: PARTNER A trial and registered studies;	Utilities: Utilities derived from EQ-5D instrument;	Utilities and efficacy: Utilities for lifetime projections: regression model based on available data at 24 months; Patient-level survival beyond 24 months using life tables and the calibration factor; QALYs > 24 months: predicted utility adjusted for sex, age, baseline utility, history of previous cardiac artery bypass graft or stroke; Individual patient-level data from CoreValve U.S. High Risk Pivotal Trial;

Input data source (Fortsetzung)	Costs: Costs from Ontario Case Costing Initiative; Procedural costs SAVR: OCCI CMG Grouper 165; Health utilities by NYHA functional class estimates;	Costs: Costs: national UK values; TAVI procedure: NHS standard tariff; Future costs per NYHA category;	Costs: Unit costs from cost accounting records at coordinating centre; Cost of medical visits outside the hospital and rehabilitation/convalescence stays based on reimbursement tariffs;	Costs: Nonprocedural costs for each index admission: hospital bills or regression models including covariates such as ICU, non-ICU LOS, baseline albumin <3.3g/dl, in-hospital pacemaker implantation, in-hospital death, in-hospital stage 3 acute kidney injury; Follow-up hospitalisation costs: hospital billing data or mean national reimbursement for each respective Medicare severity-adjusted DRG; Physician fees: Medicare Fee Schedule including fees for anesthesiology and transesophageal echocardiographic imaging; Outpatient care: Medicare reimbursement rates based on Medicare Fee Schedule; Future costs at patient level based on regression model of observed 6 to 12 months costs, adjusted for age and sex;
Sensitivity analyses	Various model assumptions, different mortality rates beyond the PARTNER trial, exclusion of long-term complications (stroke, myocardial infarction, AKI), shorter time horizon + Probabilistic SA	Early major stroke + Probabilistic SA	Patients with high preoperative serum creatinine 30 % reduction in TAVR device costs, hospitalisation costs from other European countries (UK and Netherlands) + Probabilistic SA	Variation in discount rates (0 % to 5 %), use of empirically derived long-term hazard ratio for TAVR vs. SAVR from landmark analysis (0.86) instead of assumed 0.1, ignoring costs of subsequent life-years, potential TAVR cost reductions \$1000 and \$10000 + Probabilistic SA

Abbreviations: AE = Adverse event, AS = Aortic stenosis, CEA = Cost-effectiveness analysis, CUA = Cost-utility analysis, DRG = Diagnostic related group, ES = Edwards SAPIEN, HCUP = Healthcare Cost and Utilization Project, ICU = Intensive care unit, LOS = Length of stay, MC = Medtronic Core, n/a = not available, NYHA = New York Heart Association, PARTNER = Placement of Aortic Transcatheter Valve trial, OCCI = Ontario Case Costing Initiative, QALY = Quality-adjusted life-year, QoL = Quality of life, SA = Sensitivity analysis, (S)AVR = (Surgical) Aortic Valve Replacement, SOURCE = Edwards SAPIEN Aortic Bioprosthesis European Outcome, TA = Transapical, TAVI/R = Transcatheter Aortic Valve Implantation/Replacement, TF = Transfemoral, UK = United Kingdom, USA = United States of America

Überblick über die Studienergebnisse in folgender Tabelle: Kosten in Mittelwerten, Kosten und Effekte diskontiert

Inputparameter: nicht alle Kostenparameter angegeben

keine Angaben zu Systemkosten, Kosten für Behandlung und Nachbehandlung von Nebenwirkungen, etc.

Auflistung: Prozedurkosten, Schlaganfallskosten

Schwankungen in Kostenparameter:

Prozedurkosten: TF Zugang und Edwards SAPIEN Klappe

Prozedurkosten: TA Zugang und Edwards SAPIEN Klappe

Prozedurkosten: TAVI und Medtronic Core Klappe

Nachbehandlungskosten nach TF Zugang und Edwards SAPIEN Klappe

Nachbehandlungskosten nach TAVI und Medtronic Core Klappe

Studienergebnisse

Folgend werden die Studienergebnisse der im Abschnitt 0 dargestellten gesundheitsökonomischen Evaluationen präsentiert. Wie bereits im Abschnitt 2.3.4 näher erläutert, stellen die im Text veranschaulichten Werte Kosten in Originalwährung sowie die in Klammer gesetzten Eurowerte (2016) dar. Tabelle 3.1-8 bietet einen Überblick über die wichtigsten Resultate der Studien. Alle dort angegebenen Kosten in Originalwährung stellen Mittelwerte dar. Zusätzlich wurden für alle Kosten und Effekte die diskontierten Werte basierend auf den angeführten Diskontraten angegeben.

Kosten

In keiner der acht Studien [22, 52, 53, 57, 60, 66-68], die TAVI mit dem (chirurgischen) Aortenklappenersatz verglichen, wurden alle eingehenden Kosten zu den im Vorhinein definierten Kostenparametern (siehe Abschnitt 2.3.4) angegeben.

In sechs Analysen [22, 52, 53, 57, 66, 68] wurden keine Angaben zu den Kosten der TAVI-Klappen gemacht. In drei Studien [52, 53, 57] wurden keine Kosten zu Krankenhausaufenthalten aufgelistet. Des Weiteren wurden in zwei Analysen [22, 68] keine Angaben zu den Behandlungs- bzw. Nachbehandlungskosten von Nebenwirkungen angegeben. Bezüglich der Vergleichsintervention, dem (chirurgischen) Aortenklappenersatz, gaben sechs Analysen [22, 52, 53, 57, 66, 68] keine Angaben zu den Klappensystemen für den operativen Eingriff an. Darüber hinaus wurden in drei Evaluationen [52, 53, 57] keine Krankenhauskosten aufgelistet. In vier Analysen [22, 60, 67, 68] wurden keine Angaben zu den Kosten der Behandlungen bzw. der Nachbehandlungen von Nebenwirkungen gemacht.

Insgesamt wurden in allen Studien die TAVI-Prozedurkosten bzw. die Kosten des (chirurgischen) Aortenklappenersatzes angegeben. In den Studien, in denen Angaben zu den Nebenwirkungskosten gemacht wurden, wurden am häufigsten die Kosten für Schlaganfälle aufgelistet.

In den gegebenen Kostenparametern waren Schwankungen zwischen den Studien zu erkennen:

- ✿ Die Durchführung des TF Zugangs unter Verwendung der Edwards SAPIEN Klappe ergab Prozedurkosten (inkl. Klappe) zwischen 24.799 Euro (31.602 Euro) und 49.106 US-Dollar (44.154 Euro) [52, 67].
- ✿ Die Kosten für den TA Zugang unter der Verwendung der Edwards SAPIEN Klappe lagen zwischen 40.368 US-Dollar (37.046 Euro) und 49.799 Euro (53.363 Euro) [22, 57].
- ✿ Im Vergleich dazu reichten die Kosten für eine TAVI-Prozedur (unabhängig vom Zugang) unter der Verwendung der Medtronic Core Klappe von 23.150 Euro (29.501 Euro) bis zu 37.920 US-Dollar (32.942 Euro) [67, 68].
- ✿ Die Krankenhauskosten für Nachbehandlungen nach einer TF TAVI unter Verwendung der Edwards SAPIEN Klappe beliefen sich auf 685 Euro (873 Euro) für Nebenwirkungen und 18.122 US-Dollar (16.631 Euro) für allgemeine Nachbehandlungen [22, 67].
- ✿ Im Vergleich dazu beliefen sich die Krankenhauskosten der Nachbehandlung nach einer TAVI (unabhängig vom Zugang) unter Verwendung der Medtronic Core Klappe auf 684 Euro (872 Euro) für Nebenwirkungen und 12.208 US-Dollar (10.606 Euro) für generelle Nachbehandlungen [22, 67].

- ✱ Die Durchführung des TF Zugangs unter Verwendung der Edwards SAPIEN Klappe ergab Kosten für Schlaganfallbehandlungen zwischen 14.155 US-Dollar (12.728 Euro) und 17.172 Euro (18.401 Euro) [52, 57].
- ✱ Die Kosten eines (chirurgischen) Aortenklappenersatzes waren deutlich geringer und lagen zwischen 7.053 Euro (8.988 Euro) und 32.784 kanadischen Dollar (24.051 Euro) [60, 67].
- ✱ Die Behandlungskosten von Schlaganfällen nach einem (chirurgischen) Aortenklappenersatz lagen zwischen 6.958 britischen Dollar (8.962 Euro) und 17.172 Euro (18.401 Euro) [57, 66].
- ✱ Die Nachbehandlungskosten aufgrund von erneuten Krankenhausaufenthalten nach einem (chirurgischen) Aortenklappenersatz reichten von 1.300 Euro (1.657 Euro) bis 15.645 US-Dollar (14.358 Euro) [22, 67].

Aus dem Vergleich der verschiedenen Kostenparameter lässt sich schließen, dass die TAVI-Prozedur inklusive der TAVI-Klappe der größte Kostentreiber ist. Im Vergleich dazu ist der (chirurgische) Aortenklappenersatz zwar günstiger als die TAVI-Prozedur, jedoch auch der größte Kostentreiber innerhalb der Vergleichsinterventionstherapie. Darüber hinaus führt im Speziellen die Behandlungen von Schlaganfällen nach beiden Interventionen zu erheblichen Kosten.

Die einzelnen Kosten in Kombination mit dem Ressourcenverbrauch bzw. den Ereigniswahrscheinlichkeiten der Intervention und Vergleichsintervention (siehe Anhang 7.3 Tabelle 7.3-3) ergeben die Gesamtkosten. Die Gesamtkosten der TF TAVI-Prozedur unter Verwendung der Edwards SAPIEN Klappe lagen zwischen 32.087 Euro (40.890 Euro) und 96.743 US-Dollar (88.783 Euro) pro PatientIn [22, 67]. Die Gesamtkosten des TA TAVI-Zugangs unter Verwendung der Edwards SAPIEN Klappe reichten von 56.730 bis 109.405 US-Dollar (50.087 bzw. 100.403 Euro) [22, 53]. Dagegen beliefen sich die Gesamtkosten der TAVI-Prozedur unter Verwendung der Medtronic Core Klappe auf 32.111 Euro (40.920 Euro) bis 207.478 US-Dollar (180.244 Euro) pro PatientIn [67, 68]. Die Gesamtkosten der Vergleichsintervention lagen zwischen 20.380 britische Pfund (26.249 Euro) und 189.629 US-Dollar (164.738 Euro) pro PatientIn [66, 68].

Outcomes

Bezüglich der Effektivität resultierte die TF TAVI unter Verwendung der Edwards SAPIEN Klappe nach 12 Monaten in 0,659 bis 1,78 qualitätsadjustierten Lebensjahren (QALYs) pro PatientIn [22, 52]. Die TA TAVI unter Verwendung der Edwards SAPIEN Klappe führte dagegen zu 0,570 bis 1,66 QALYs pro PatientIn [22, 53]. Die TAVI unter Verwendung der Medtronic Core Klappe resultierte in 0,633 QALYs pro PatientIn nach 12 Monaten und in 4,149 QALYs pro PatientIn hochgerechnet auf die verbleibenden Lebensjahre [67, 68]. Im Vergleich dazu resultierte der (chirurgische) Aortenklappenersatz in 0,591 QALYs pro PatientIn nach 12 Monaten und in 3,825 QALYs pro PatientIn für die verbleibenden Lebensjahre [22, 68].

Schlaganfallbehandlungskosten nach TF TAVI und Edwards SAPIEN Klappe

Eingriffskosten der Vergleichsintervention Schlaganfallskosten nach (S)AVR

Nachbehandlungskosten durch Krankenhausaufenthalt der Vergleichsintervention

Kostentreiber: Prozedur inklusive Klappensystem, Behandlungskosten bei Schlaganfällen

Berechnung der Gesamtkosten des TF und TA Zugangs unter Verwendung der Edwards SAPIEN Klappe, TAVI-Prozedur unter Verwendung der Medtronic Core Klappe, der Vergleichsintervention

Effektivität von TF und TA Zugangs Verwendung Edwards SAPIEN Klappe, von TAVI Verwendung Medtronic Core Klappe, von Vergleichsintervention (S)AVR

<p>ICERs: TF TAVI Verwendung der Edwards SAPIEN Klappe vs. (S)AVR</p>	<p>Kosteneffektivität</p> <p>Basierend auf den inkrementellen Kosten und Effekten (siehe Anhang 7.3 in der Tabelle 7.3-3) reichten die inkrementellen Kosten-Nutzen-Ergebnisse (ICERs) in den Studien, in denen TF TAVI unter Verwendung der Edwards SAPIEN Klappe mit (chirurgischem) Aortenklappenersatz verglichen wurde [52, 67], von 52.733 US-Dollar (47.415 Euro) bis zu 148.525 Euro (189.271 Euro) pro QALY. Eine weitere Studie [22] ergab, dass TF TAVI durchgeführt mit der Edwards SAPIEN Klappe im Vergleich zum (chirurgischen) Aortenklappenersatz besser abschnitt.</p>
<p>TA TAVI mit Edwards SAPIEN Klappe dem (S)AVR unterlegen</p>	<p>Im Gegensatz dazu ergab dieselbe Studie [22], dass der TA Zugang unter Verwendung der Edwards SAPIEN Klappe dem (chirurgischen) Aortenklappenersatz bezüglich der Effektivität und Kosten unterlegen war. Eine weitere Studie [53] kam zu demselben Ergebnis.</p>
<p>ICERs: TAVI unter Verwendung der Medtronic Core Klappe vs. (S)AVR</p>	<p>In den Studien [67, 68], in denen die TAVI-Prozedur unter Verwendung der Medtronic Core Klappe mit dem (chirurgischen) Aortenklappenersatz verglichen wurde, ergab eine Studie [67], dass TAVI der Vergleichsintervention bezüglich der Effektivität und Kosten unterlegen war. Die zweite Studie [68] ergab einen ICER in der Höhe von 55.090 US-Dollar (47.859 Euro) pro QALY.</p>
<p>Kosteneffektivität TF TAVI nicht eindeutig; TA TAVI und TAVI Medtronic Core Klappe nicht kosteneffektiv</p>	<p>Zusammenfassend zeigen die acht Studien, dass die Ergebnisse zur Kosteneffektivität der TF TAVI unter Verwendung der Edwards SAPIEN Klappe unabhängig vom gewählten Grenzwert der Zahlungsbereitschaft kontroversiell sind. Eine Studie [52] zeigt auf, dass TF TAVI kosteneffektiv ist, wohingegen zwei Studien [60, 67] das Gegenteil zeigen. Im Vergleich dazu sind die TA TAVI-Prozedur unter Verwendung der Edwards SAPIEN Klappe und die TAVI-Prozedur unter Verwendung der Medtronic Core Klappe unabhängig vom gewählten Grenzwert der Zahlungsbereitschaft nicht kosteneffektiv. Drei Studien [22, 53, 67] zeigten auf, dass TAVI dem (chirurgischen) Aortenklappenersatz bezüglich der Effektivität und Kosten unterlegen war.</p>
<p>bessere Effektivität von TAVI einhergehend mit höheren Kosten</p>	<p>Wie in Abbildung 3.1-3 dargestellt, geht jedoch in vier von acht Studien eine bessere Effektivität von TAVI im Vergleich zum (chirurgischen) Aortenklappenersatz mit höheren Kosten einher. Daher ist die Interpretation der Kosteneffektivitätsergebnisse wesentlich vom gewählten Grenzwert der Zahlungsbereitschaft abhängig. Für die zwei Studien [53, 60], in denen TAVI dem (chirurgischen) Aortenklappenersatz unterlegen war, bedeutet dies, dass TAVI im Vergleich zum Aortenklappenersatz weniger effektiv und teurer ist. Das Gegenteil gilt für die zwei Studien [22, 66], in denen TAVI der Vergleichsintervention überlegen war. Demnach ist TAVI effektiver und günstiger als der (chirurgische) Aortenklappenersatz.</p>
<p>TAVI der (S)AVR unterlegen, TAVI schnitt gegenüber (S)AVR besser ab</p>	<p>Wie in Abbildung 3.1-3 dargestellt, geht jedoch in vier von acht Studien eine bessere Effektivität von TAVI im Vergleich zum (chirurgischen) Aortenklappenersatz mit höheren Kosten einher. Daher ist die Interpretation der Kosteneffektivitätsergebnisse wesentlich vom gewählten Grenzwert der Zahlungsbereitschaft abhängig. Für die zwei Studien [53, 60], in denen TAVI dem (chirurgischen) Aortenklappenersatz unterlegen war, bedeutet dies, dass TAVI im Vergleich zum Aortenklappenersatz weniger effektiv und teurer ist. Das Gegenteil gilt für die zwei Studien [22, 66], in denen TAVI der Vergleichsintervention überlegen war. Demnach ist TAVI effektiver und günstiger als der (chirurgische) Aortenklappenersatz.</p>

Cost-effectiveness results: TAVI versus (Surgical) Aortic Valve Replacement			
Costs	No. studies [Reference]	Health outcomes	Cost-effectiveness
+	2 [53, 60]	-	TAVI dominated
o	o	-	
+	o	o	
-	o	-	
o	o	o	
+	4 [52, 57, 67, 68]	+	Cost-effectiveness depended on threshold
-	o	o	
o	o	+	
-	2 [22, 66]	+	TAVI dominant

Die linke Spalte (Costs) bildet ab, ob TAVI in höheren (+), niedrigeren (-) oder gleichen (0) Kosten als die Vergleichsintervention resultiert. Die rechte Spalte (Health outcomes) zeigt, ob TAVI im Vergleich zum (chirurgischen) Aortenklappenersatz zu besserer (+), schlechterer (-) oder gleicher (0) Effektivität führt. Davon abhängig wird in der Spalte (Cost-effectiveness) das inkrementelle Kosten-Nutzen-Verhältnis von TAVI versus der Vergleichsintervention interpretiert. Die Nummern in den Zellen stellen die Anzahl der Studien sowie die jeweiligen Quellen dazu dar [56].

Abbildung 3.1-3: Die hierarchische Matrix fasst die Resultate der gesundheitsökonomischen Studien zu TAVI im Vergleich zum (chirurgischen) Aortenklappenersatz zusammen

Sensitivitätsanalyse

Die Sensitivitätsanalysen vierer Studien [22, 60, 66, 67] ergaben, dass die TAVI-Prozedurkosten erhebliche Auswirkungen auf die ICER-Resultate hatten. Zwei Studien [52, 53] gaben an, dass die Schlaganfallsraten und die Nutzwerte der Gesundheitszustände (utilities) die ICER-Ergebnisse beeinflussten. Darüber hinaus spielte der gewählte Zeithorizont in zwei Studien [57, 60] eine wesentliche Rolle für die Kosteneffektivitätsergebnisse. In den beiden Studien [66, 67] hatten die Länge bzw. Höhe der Kosten der Krankenhausaufenthalte deutliche Auswirkungen auf die ICER-Ergebnisse.

Insgesamt wurden die Ergebnisse als nicht robust bewertet. Bei einer Studie [68] führte eine Reduktion der TAVI-Prozedurkosten um 1.650 US-Dollar (1.433 Euro) zu einem ICER unter einem Grenzwert von 50.000 US-Dollar pro QALY. Dies bedeutet, dass TAVI bei einer Reduktion der Prozedurkosten um 1.650 US-Dollar kosteneffektiv wäre und zeigt auf, dass eine Änderung der Kosten einer TAVI-Implantation inklusive der Klappenkosten die Kosteneffektivitätsergebnisse grundlegend ändern können. Eine weitere Studie [67] zeigte auf, dass eine 30-prozentige Reduktion der Kosten einer Edwards SAPIEN Klappe zu einem ICER in der Höhe von 32.955 Euro (41.996 Euro) pro QALY führen würde. Auch in diesem Fall wäre TAVI unter Verwendung der Edwards SAPIEN Klappe im Vergleich zum (chirurgischen) Aortenklappenersatz bei einem Grenzwert von 80.000 Euro kosteneffektiv.

Tabelle 3.1-8 bietet einen Überblick über die wichtigsten Resultate der acht gesundheitsökonomischen Studien zu TAVI im Vergleich zu (chirurgischem) Aortenklappenersatz.

Weiterführende Informationen zum Ressourcenverbrauch, den Ereigniswahrscheinlichkeiten und den inkrementellen Kosten der Intervention und Vergleichsintervention sind in Tabelle 7.3-3 im Anhang zu finden.

Effekte auf ICER:
TAVI-Prozedurkosten,
Mortalitäts- und
Schlaganfallsraten,
„utilities“, Zeithorizont,
etc.

Ergebnisse nicht robust:
Reduktion der
TAVI-Prozedurkosten
bzw. Edwards SAPIEN
Klappenkosten –
grundlegend andere
Kosteneffektivitäts-
ergebnisse möglich

Resultate TAVI
vs. (S)AVR in
nachstehender Tabelle

weitere Informationen
zu Studien im Anhang

Tabelle 3.1-8: Studienergebnisse zu TAVI im Vergleich zu (chirurgischem) Aortenklappenersatz (Teil 1)

Author [Reference]	Gada et al. [52]	Gada et al. [53]	Neyt et al. [57]	Reynolds et al. [22]
Year	2012	2012	2012	2012
Country	USA	USA	Belgium	USA
Intervention	TF TAVI (ES)	TA TAVI (ES)	TF + TA TAVI (ES)	TF or TA TAVR (ES)
Control	AVR	AVR	AVR	AVR
Patient population	High surgical risk patients with severe, symptomatic AS	High surgical risk patients with severe, symptomatic AS	High surgical risk patients with severe, symptomatic AS	High surgical risk patients with severe, symptomatic AS
Cost parameters intervention	<p>Direct costs:</p> <p>Procedure:</p> <ul style="list-style-type: none"> * TAVI device: n/a * Procedure: \$49,106 * Additional workup: \$374.35 <p>Hospitalisation:</p> <ul style="list-style-type: none"> * General ward stay: n/a * Pharmacotherapy: n/a <p>AEs:</p> <ul style="list-style-type: none"> * Stroke acute therapy: \$14,155 * Access site complications: \$3,392.60 <p>Follow-up treatment (yearly): \$336.41</p> <p>Follow-up AE treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> * Stroke (yearly): \$14,561 * Post-aortic TAVI: \$300 * Heart failure (yearly): \$10,832 <p>Indirect costs: n/a</p>	<p>Direct costs:</p> <p>Procedure:</p> <ul style="list-style-type: none"> * TAVI device: n/a * Procedure: \$49,106 * Additional workup: \$374.35 <p>Hospitalisation:</p> <ul style="list-style-type: none"> * General ward stay: n/a * Pharmacotherapy: n/a <p>AEs:</p> <ul style="list-style-type: none"> * Stroke acute therapy: \$14,155 * Access site * Complications: \$12,302 <p>Follow-up treatment (yearly): \$336.41</p> <p>Follow-up AE treatment n/a</p> <ul style="list-style-type: none"> * Stroke (yearly): \$14,561 * Post-aortic TAVI: \$300 * Heart failure (yearly): \$10,832 <p>Indirect costs: n/a</p>	<p>Direct costs:</p> <ul style="list-style-type: none"> * Device: n/a * Procedure: <ul style="list-style-type: none"> - TF TAVI: €40,917 - TA TAVI: €49,799 - Total (TF+TA): €43,571 <p>Hospitalisation: n/a</p> <p>AEs:</p> <ul style="list-style-type: none"> * Minor stroke: €4,679 * Major stroke: €12,493 * TIA: €3,946 <p>Follow-up treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> * Fees (monthly): €43.2 * Drugs (monthly): €20.5 <p>Follow-up AE treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> * Re-hospitalisation: €5983 <p>Indirect costs: n/a</p>	<p>Direct costs TF TAVR cohort</p> <p>Procedure:</p> <ul style="list-style-type: none"> * TAVR device: n/a * TAVR procedure: \$36,652 * Nonprocedural: \$31,705 * Physician fees: \$4,861 * Total admission costs: \$73,219 <p>AEs: a/n</p> <p>Follow-up treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> * Hospitalisations: \$18,122 * Rehabilitation: \$2,316 * Nursing home: \$3,223 * Other outpatient services: \$1,126 <p>Follow-up AE treatment: n/a</p> <p>Total follow-up: \$24,787</p> <p>Indirect costs TF TAVR cohort: n/a</p> <p>Direct costs TA TAVR cohort</p> <p>Procedure:</p> <ul style="list-style-type: none"> * TAVR device: n/a * TAVR procedure: \$40,368 * Nonprocedural: \$44,909 * Physician fees: \$5,642.22 * Total admission costs: \$90,919 <p>AEs: a/n</p> <p>Follow-up treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> * Hospitalisations: \$11,733 * Rehabilitation: \$3,254 * Nursing home: \$2,995 * Other outpatient services: \$874 <p>Follow-up AE treatment: n/a</p> <p>Total follow-up: \$18,856</p> <p>Indirect costs TA</p>

Author [Reference]	Gada et al. [52]	Gada et al. [53]	Neyt et al. [57]	Reynolds et al. [22]
Cost parameters control	<p>Direct costs: Procedure: * AVR device: n/a * Procedure: n/a Hospitalisation: * General ward stay: n/a * Pharmacotherapy: n/a AEs: * Stroke acute therapy: \$14,155 Follow-up treatment: * Up to 5 years: \$99.01 * After 5 years: \$336.41 Follow-up AE treatment * Stroke (yearly): \$14,561 * Postaortic AVR: \$300 * Heart failure (yearly): \$20,832 Indirect costs: n/a</p>	<p>Direct costs: Procedure: * AVR device: n/a * Procedure: n/a Hospitalisation: * General ward stay: n/a * Pharmacotherapy: n/a AEs: * Stroke acute therapy: \$14,155 Follow-up treatment: * Up to 5 years: \$99.01 * After 5 years: \$336.41 Follow-up AE treatment * Stroke (yearly): \$14,561 * Postaortic AVR: \$300 Indirect costs: n/a</p>	<p>Direct costs: Procedure: * AVR device: n/a * Procedure: €23,749 Hospitalisation: n/a AEs: * Minor stroke: €4,679 * Major stroke: €12,493 * TIA: €3,946 Follow-up treatment: * Fees (monthly): €43.2 * Drugs (monthly): €20.5 Follow-up AE treatment: * Re-hospitalisation: €5,983 Indirect costs: n/a</p>	<p>Direct costs TF TAVR cohort Procedure: * AVR device: n/a * AVR procedure: \$14,475 Nonprocedural: \$53,834 Physician fees: \$5,758 Total admission costs: \$74,067 AEs: a/n Follow-up treatment: * Hospitalisations: \$15,645 * Rehabilitation: \$4,666 * Nursing home: \$2,397 * Other outpatient services: \$833 Follow-up AE treatment: n/a Total follow-up: \$23,540 Indirect costs TF TAVR cohort: n/a Direct costs TA TAVR cohort Procedure: * AVR device: n/a * AVR procedure: \$15,076 Nonprocedural: \$57,827 Physician fees: \$6,121 Total admission costs: \$79,024 AEs: a/n Follow-up treatment: * Hospitalisations: \$11,692 * Rehabilitation: \$4,930 * Nursing home: \$2,181 * Other outpatient services: \$1,156 Follow-up AE treatment: n/a Total follow-up: \$19,959 Indirect costs TA TAVR cohort: n/a</p>
Cost intervention	Total: \$59,503	Total: \$56,730	n/a	TF TAVR cohort: Total 12-month costs: \$96,743 TA TAVR cohort: Total 12-month costs: \$109,405
Cost control	Total: \$56,339	Total: \$56,630	n/a	TF TAVR cohort: Total 12-month costs: \$97,992 TA TAVR cohort: Total 12-month costs: \$99,499

Author [Reference]	Gada et al. [52]	Gada et al. [53]	Neyt et al. [57]	Reynolds et al. [22]
Effect intervention	Utilities: 0.62 QALYs: 1.78	Utilities: 0.66 QALYs: 1.66	n/a	TF TAVR cohort: LYs: 0.878 QALYs: 0.659 TA TAVR cohort: LYs: 0.811 QALYs: 0.570 Total population cohort: LYs: 0.858 QALYs: 0.633
Effect control	Utilities: 0.69 QALYs: 1.72	Utilities: 0.69 QALYs: 1.70	n/a	TF TAVR cohort: LYs: 0.813 QALYs: 0.591 TA TAVR cohort: LYs: 0.826 QALYs: 0.641 Total population cohort: LYs: 0.817 QALYs: 0.606
ICER	ICER of \$52,733/QALY (CI n/a)	TAVI dominated by AVR	ICER of 42,600/LY (CI n/a) ICER of €750,000/QALY (CI n/a)	TF TAVR (ES) cohort: TAVR dominant TA TAVR (ES) cohort: Thus TAVR dominated by SAVR Total population cohort: ICER of \$76,877/QALY (CI n/a)
Summary sensitivity analyses: (variables effecting results)	Effects: perioperative and annual mortality probabilities after AVR or TAVI, probability annual strokes after TAVI, utilities of each health state	Effects: perioperative and annual mortality probabilities after AVR or TAVI, probability annual strokes after TAVI, utilities of each health state, initial cost attributed to TA TAVI	Effects: 3-year time horizon, anatomically inoperable patients better outcomes than medically inoperable patients	Effects: fixed ratio of physician costs to hospitalisation costs (range from 10 % to 30 %), estimating costs of all readmissions based on DRG
Summary cost-effectiveness results	TF TAVI (ES) more effective + more costly TF TAVI (ES) is cost-effective (based on threshold of ≤\$100000/QALY) compared with AVR	TA TAVI (ES) less effective + more costly Thus TA TAVI (ES) is dominated by AVR	TF + TA TAVI (ES) slightly more effective + more costly TF + TA TAVI (ES) is not cost-effective (based on threshold of £20,000-£30,000/QALY) compared with AVR	TF TAVR (ES) more effective + less costly TF TAVR dominates AVR TA TAVR (ES) less effective + more costly TA TAVR dominated by AVR TF + TA TAVR (ES) is cost-effective (based on threshold < \$100,000/QALY) compared with AVR

Tabelle 3.1-8: Studienergebnisse zu TAVI im Vergleich zu (chirurgischem) Aortenklappenersatz (Teil 2)

Author [Reference]	Doble et al. [60]	Fairbairn et al. [66]	Ribera et al. [67]	Reynolds et al. [68]
Year	2013	2013	2015	2016
Country	Canada	UK	Spain	USA
Intervention	TF + TA TAVI (ES)	TF + TA TAVI (ES & MC)	TF TAVR (ES or MC)	TAVR (MC)
Control	SAVR	SAVR	SAVR	SAVR
Patient population	High surgical risk patients with severe, symptomatic AS	High surgical risk patients with severe, symptomatic AS	High surgical risk patients with severe, symptomatic AS	High surgical risk patients with severe, symptomatic AS
Cost parameters intervention	<p>Direct costs:</p> <p>Procedure: * TAVI device: CAD\$37,606 * Procedure: CAD\$45,865</p> <p>Hospitalisation: * General ward stay: CAD\$365 * Pharmacotherapy: CAD\$472 * Medication (clopidogrel 6 months): CAD\$472</p> <p>AEs: n/a Follow-up treatment: n/a Follow-up AE treatment: n/a</p> <p>Indirect costs: n/a</p>	<p>Direct costs:</p> <p>Procedure: * TAVI device: n/a * TAVI procedure: £16,500 * Cardiology (ambulatory examination): £25 * Cardiology ultrasonic: £128 * Cardiology ECG: £33 * Vascular operation: £120 * CT: £148 * Transthoracic echo: £27 * Breast physiotherapy: £1,641</p> <p>Hospitalisation: * ICU (day): £1,360 * General ward stay (day): £280</p> <p>AEs: * Pacemaker: £2,886 * TIA: £1,252 * Stroke: 6,958 * Myocardial infarction: £2,305 * Vascular complications: £3,772 * Major bleedings: £3,772 * Kidney failure: £1,421 * Endocarditis: £5,261</p> <p>Follow-up treatment: * Cardiology: £113</p> <p>Follow-up AE treatment: * Repeated hospital stay: £1,359</p> <p>Indirect costs: n/a</p>	<p>Direct costs TAVI (ES):</p> <p>Procedure (excl. device): €2,593 Procedure: * Pre-procedural: €1,465 * TAVI device: €22,206</p> <p>Hospitalisation: €3,963 AEs: €669</p> <p>Follow-up treatment: * Visits: €431 * Rehabilitation/vonvalscene: 0</p> <p>Follow-up AE treatment: * Emergency visits: €75.2 * Hospitalisations: €685</p> <p>Indirect costs: n/a</p> <p>Direct costs TAVR (MC):</p> <p>Pre-procedural costs: €1,041 Procedure: * Procedure (excl. device): €3,710 * TAVI device: €19,440</p> <p>Hospitalisation: €4,262 AEs: €2,225</p> <p>Follow-up treatment * Visits: €509 * Rehabilitation/vonvalscene: 134</p> <p>Follow-up AE treatment: * Emergency visits: €107 * Hospitalisations: €684</p> <p>Indirect costs: n/a</p>	<p>Direct costs:</p> <p>Procedure: * TAVR device: n/a * Procedure: \$37,920</p> <p>Non-procedural: \$27,654 Physician fees: \$4,018 AEs: n/a</p> <p>Total: \$69,592</p> <p>Follow-up treatment (12 months): * Hospitalisation: \$12,208 * Residential care: \$14,335 * Other outpatient services: \$2,224 * Total: \$28,766</p> <p>Follow-up AE treatment: n/a</p> <p>Indirect costs: n/a</p> <p>Subgroup (IF-group): Procedure: \$37,379 Non-procedural: \$26,218 Physician fees: \$3,880 Total: \$67,477</p> <p>Subgroup (non-IF-group): Procedure: \$40,529 Non-procedural: \$34,579 Physician fees: \$4,682 Total: \$79,790</p>

Author [Reference]	Doble et al. [60]	Fairbairn et al. [66]	Ribera et al. [67]	Reynolds et al. [68]
Cost parameters control	<p>Direct costs: Procedure: * SAVR device: n/a * Procedure: CAD\$32,784 Hospitalisation: * General ward stay: CAD\$365 * Pharmacotherapy: CAD\$162 * Medication after SAVR (warfarin for 1 year): CAD\$162 AEs: n/a Follow-up treatment: n/a Follow-up AE treatment: n/a Indirect costs: n/a</p>	<p>Direct costs: Procedure: * SAVR device: n/a * SAVR procedure: £9,256.00 * Cardiology (ambulatory examination): £25.65 * Cardiology ultrasonic: £128.24 * Cardiology ECG: £33.00 * Vascular operation: n/a * CT: n/a * Transthoracic echo: £27.64 * Breast physiotherapy: £1,641.00 Hospitalisation: * ICU (day): £1,360.00 * General ward stay (day): £280.00 AEs: * Pacemaker: £2,886.00 * TIA: £1,252.00 * Minor stroke: £3,479.00 * Major stroke: £3,479 * Myocardial infarction: £2,305.00 * Vascular complications: £3,772.34 * Major bleedings: £3,772.00 * Kidney failure: £1,421.00 * Endocarditis: £5,261.00 Follow-up treatment: * Cardiology: £113.00 * Repeated hospital stay: £1,359.00 Follow-up AE treatment: n/a Indirect costs: n/a</p>	<p>Direct costs: Pre-procedural: €531 Procedure: * Procedure (excl. device): €4,144 * SAVR device: €2,909 Hospitalisation: €1,1498 AEs: €1,377 Follow-up treatment: * Visits: €486 * Emergency visits: €61.3 * Rehabilitation/vonvalence: €982 * Hospitalisations: €1,300 Follow-up AE treatment: n/a Indirect costs: n/a</p>	<p>Direct costs: Procedure: * SAVR device: n/a * Procedure: \$14,258 Non-procedural: \$38,399 Physician fees: \$5,674 AEs: n/a Total: \$58,332 Follow-up treatment (12 months): * Hospitalisation: \$10,831 * Residential care: \$18,216 * Other outpatient services: \$1,772 * Total: \$3,0819 Follow-up AE treatment: n/a Indirect costs: n/a Subgroup (IF-group): Procedure: \$14,222 Non-procedural: \$38,788 Physician fees: \$5,680 Total: \$58,690 Subgroup (non-IF-group): Procedure: \$14,450 Non-procedural: \$36,351 Physician fees: \$5,645 Total: \$56,446</p>
Cost intervention	Total (20 years): CAD\$85,755	Total: £19,368	TF TAVI (ES) total: €32,087 TF TAVI (MC) total: €32,111	TAVI (MC) total (12-months): \$98,358 TAVI (MC) total (lifelong): \$20,7478 * Subgroup (IF-group): Total (lifelong): \$20,2799 * Subgroup (non-IF-group): Total (lifelong): \$229,487
Cost control	Total (20 years): CAD\$74,602	Total: £20,380	Total: €23,288	Total (12-months): \$89,151 Total (lifelong): \$189,629 * Subgroup (IF-group): Total (lifelong): \$191,479 * Subgroup (non-IF-group): Total (lifelong): \$181,784

Author [Reference]	Doble et al. [60]	Fairbairn et al. [66]	Ribera et al. [67]	Reynolds et al. [68]
Effect intervention	n/a	After 2 years: QALYs: 0.965 After 10 years: QALYs: 2.81	TF TAVR (ES): QALYs: 0.680 TF TAVR (MC): QALYs: 0.633	TAVI (MC) cohort: Follow-up (1-month) utility: 0.79 LYs: 5.47 years QALYs (lifelong): 4.149 * Subgroup (IF-group): QALYs (lifelong): 4.101 * Subgroup (non-IF-group): QALYs (lifelong): 4.321
Effect control	n/a	After 2 years: QALYs: 0.925 After 10 years: QALYs: 2.75	QALYs: 0.644	Follow-up (1-month) utility: 0.67 LYs: 5.06 years QALYs (lifelong): 3.825 * Subgroup (IF-group): QALYs (lifelong): 3.887 * Subgroup (non-IF-group): QALYs (lifelong): 3.561
ICER	ICER of CAD\$87,0143/LY TAVI dominated by SAVR with QALYs	After 10 years: SAVR dominated by TAVI	TF TAVR (ES) vs. SAVR: ICER (raw) of €244,444/QALY (CI n/a) ICER (adjusted) of €148,525/QALY (CI n/a) TF TAVR (MC) vs. SAVR: TAVI dominated by SAVR	TAVR (MC) vs. (S)AVR: ICER of \$43,114/life-year (CI n/a) ICER of \$55,090/QALY (CI n/a) * Subgroup (IF-group): ICER of \$52,897/QALY (CI n/a) * Subgroup (non-IF-group): ICER of \$62,767/QALY (CI n/a)
Summary sensitivity analyses: (variables effecting results)	Effects: lower CI for the TAVI procedure cost, shortening time horizon to 10 years	Effects: costs of procedure, ICU, length and costs of hospital stay, general TAVI tariff costs No effect: stroke	Effects: Patients with high preoperative serum creatinine (>1.3mg/dl), 30 % reduction in TAVR device costs, hospitalisation costs from other European countries	Effects: each \$1000 reduction in index TAVR admission costs lower the ICER by \$3000, reductions of \$1650 per admission – ICER <\$50000/QALY gained
Summary cost-effectiveness results	TF + TA TAVI (ES) less effective + more costly TF + TA TAVI (ES) is dominated by SAVR when QALYs are used	TF + TA TAVI more effective + less costly Thus TAVI dominates SAVR	TF TAVI (ES) more effective + more costly TF TAVI (ES) is not cost-effective (raw and adjusted) (based on threshold of €80,000/QALY) compared to SAVR TF TAVI (MC) less effective + more costly Thus TF TAVI (MC) is dominated by SAVR (raw and adjusted)	TAVR (MC) more effective + more costly TAVR (MC) is not cost-effective (based on threshold of \$50,000/QALY) compared with SAVR * Subgroup analyses (IF-group): TAVR (MC) more effective + more costly TAVR (MC) is not cost-effective (based on threshold of \$50,000/QALY) compared with SAVR in IF patients * Subgroup analysis (non-IF-group): TAVR (MC) more effective + more costly TAVR (MC) is not cost-effective (based on threshold of \$50,000/QALY) compared with SAVR in non-IF patients

Abbreviations: AE = Adverse event, AKI = Acute kidney injury, AS = Aortic stenosis, BAV = Ballon Aortic Valvuloplasty, CI = Confidence interval, CT = Computer tomography, DRG = Diagnostic related group, ES = Edwards SAPIEN, ICER = Incremental cost-effectiveness ratio, IF = Iliofemoral, ICU = Intensive care unit, LOS = Length of stay, LY = Life-year, MM = Medical Management, MC = Medtronic Core, n/a = not available, QALY = Quality-adjusted life-year, SA = Sensitivity analysis, SM = Standard Management, (S)AVR = (Surgical) Aortic Valve Replacement, TA = Transapical, TAVI/R = Transcatheter Aortic Valve Implantation/Replacement, TF = Transfemoral, TIA = Transient ischemic attack, UK = United Kingdoms, USA = United States of America

Bewertung der Relevanz und Qualität der Studien zu TAVI im Vergleich zum (chirurgischen) Aortenklappenersatz

<p>Bewertung der Relevanz und Qualität</p>	<p>Die Relevanz und die Qualität der acht inkludierten Studien [22, 52, 53, 57, 60, 66-68] wurden nach der Checkliste „Assessing the Evidence for Health Care Decision Makers“ (siehe Abschnitt 2.3.5) beurteilt.</p>
<p>Bewertung der Relevanz:</p> <p>relevante PatientInnenpopulation</p> <p>relevante Interventionen, fehlende Vergleichsintervention</p> <p>relevante ökonomische Outcomes nicht vollständig</p>	<p>Bezüglich der Relevanz der Studien wurden die im Abschnitt 2.3.5 näher erläuterten Kriterien wie folgt bewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ PatientInnenpopulation: Insgesamt wurde bei sieben Studien die PatientInnenpopulation als relevant eingestuft. Lediglich bei einer Studie [52] wurden keine ausreichenden Angaben zur Population gemacht. ✦ Interventionen: In allen acht Studien wurde die für den Bericht relevante Intervention untersucht. In zwei der acht Studien [52, 53] wurden jedoch nicht alle relevanten Vergleichsinterventionen, wie die Standardtherapie, berücksichtigt. ✦ Outcomes: In drei von den acht Studien [52, 60, 67] wurden alle gesundheitsspezifische, sowie ökonomische Outcomes angegeben. In den verbleibenden fünf Studien fehlten Angaben zu den Kosten der TAVI-Klappe, zu den Krankenhauskosten bzw. zu den Behandlungskosten der Nebenwirkungen. ✦ Kontext: In drei Studien [22, 57, 67] wurde der Kontext als nicht optimal eingeschätzt, da die geografische Lage und das Gesundheitssystem nicht mit Österreich vergleichbar waren und der gewählte Zeithorizont nicht wie in Abschnitt 2.3.5 erläutert, als angemessen eingestuft wurde. In einer Studie [53] wurden unzureichende Informationen bezüglich des Kontextes angegeben. In den verbleibenden vier Studien wurde der Kontext als passend beurteilt.
<p>kein optimaler Kontext in 3 Studien</p>	
<p>7 Studien mit ausreichender Relevanz</p>	<p>Basierend auf den Einschätzungen der genannten Kategorien konnten am Ende sieben der acht Studien mit „sufficient“ – ausreichender – Relevanz bewertet werden. Die verbleibende Studie [53] wurde für die Beantwortung der beiden ersten Forschungsfragen als „insufficient“ – unzureichend – relevant bewertet.</p>
<p>Beurteilung der Qualität:</p> <p>schwache Validität in 3 Studien</p>	<p>Bezüglich der Qualität der Studien wurden die im Abschnitt 2.3.5 näher erläuterten Kriterien wie folgt beurteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ Validität: In drei Studien [22, 52, 67] wurde die Validität der Studien als „weakness“ – Schwäche – bewertet, da einerseits keine Beurteilung der externen Validität bzw. der internen Verifikation und andererseits die Plausibilität der Modelle aufgrund von fehlenden Informationen nicht nachvollziehbar war. Bei den verbleibenden Studien wurde die Validität als neutral eingestuft. ✦ Design: Insgesamt wurde das Design der Modelle in drei Studien [52, 57, 60] als adäquat eingestuft. Bei zwei Studien [53, 66] wurde das Design aufgrund von fehlenden Informationen als neutral eingestuft. In drei Studien [58, 67, 68] wurde das Design als Schwäche bewertet, da keine Angaben zur Modellstruktur und zum Prozess bzw. unzureichende Informationen zur Berücksichtigung von Unsicherheiten gemacht wurden. ✦ Daten: In zwei [52, 53] der acht Studien stellte das Datenassessment eine Schwäche dar. Ein wesentlicher Grund dafür war, dass jene zwei Studien die Inputdaten aus dem SOURCE-Register heranzogen. Dies ist jedoch für amerikanische Studien fragwürdig, da das SOURCE-Register europäische Daten zur Verfügung stellt. Auf weitere Limita-
<p>schwaches Modelldesign in 3 Studien</p>	
<p>Datenauswahl von 2 Studien fragwürdig, Quelle für Inputdaten bei 1 Studie nicht bekannt</p>	

tionen des SOURCE-Registers wurde im Abschnitt 1.5.5 näher eingegangen. In einer weiteren Studie [67] wurde die Datenauswahl ebenfalls als Schwäche eingestuft, da keine Wirksamkeitsstudie als Quelle der Inputdaten genannt wurde. In den verbleibenden fünf Studien wurde die Datenauswahl als angemessen eingestuft.

- ✧ **Analysen:** Insgesamt wurde in drei Studien [57, 60, 66] die Analyse als adäquat für das Entscheidungsproblem eingestuft. Die Analysen der verbleibenden Studien wurden als neutral bewertet.
- ✧ **Bericht:** Insgesamt wurde in vier Studien [22, 57, 66, 68] die Berichterstattung des Modells für die Entscheidungsfindung als ausreichend eingestuft. In drei Studien [53, 60, 67] wurde die Berichterstattung als neutral eingestuft. Lediglich bei einer Studie [52] stellte die Berichterstattung eine Schwäche dar.
- ✧ **Interpretation:** In allen Studien wurde die Interpretation der Ergebnisse als fair und ausgeglichen eingestuft.
- ✧ **Interessenskonflikte:** Insgesamt stellte der Punkt „Interessenskonflikte“ für drei Studien [22, 52, 68] eine Schwäche dar. Einerseits da ein Interessenskonflikt vorlag, andererseits da keine Angaben zu möglichen Interessenskonflikten gemacht wurden. Für die verbleibenden fünf Studien wurden keine Interessenskonflikte dargelegt.

Basierend auf den Einschätzungen der unterschiedlichen Kategorien konnten am Ende fünf Studien [53, 57, 60, 66, 68] mit „sufficient“ – ausreichender – Qualität bewertet werden. Für die verbleibenden drei Studien [22, 52, 67] wurde die Qualität als „insufficient“ – unzureichend – beurteilt.

Unter Berücksichtigung der Beurteilung von Relevanz und Qualität konnten vier von acht Studien [57, 60, 66, 68] mit ausreichender Relevanz sowie ausreichender Qualität zur Beantwortung des Entscheidungsproblems bewertet werden.

Tabelle 3.1-9 liefert einen groben Überblick über die Kategorien der Checkliste für die Beurteilung der Relevanz sowie der Qualität der Studien.

**adäquate Analyse
in 3 Studie**

**Bericht passend für
Lösung des
Entscheidungsproblems
in 4 Studien**

**faire Interpretation
der Ergebnisse
mögliche
Interessenskonflikte
in 3 von 8 Studien**

**5 Studien mit
ausreichender Qualität**

**4 Studien ausreichend
relevant und qualitativ**

**grober Überblick in
nachstehender Tabelle**

Tabelle 3.1-9: Übersicht zur Bewertung der Relevanz und Qualität der Studien zu TAVI im Vergleich zum (chirurgischen) Aortenklappenersatz

Study [Reference]	Gada [52]	Gada [53]	Neyt [57]	Reynolds [22]	Doble [60]	Fairbairn [66]	Ribera [67]	Reynolds [68]
Year	2012	2012	2012	2012	2013	2013	2015	2016
Relevance assessment	Sufficient	Insufficient	Sufficient	Sufficient	Sufficient	Sufficient	Sufficient	Sufficient
1. Is the population relevant?	ii	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
2. Are any critical interventions missing?	Yes	Yes	No	No	No	No	No	No
3. Are any relevant outcomes missing?	No	ii	ii	ii	No	ii	No	ii
4. Is the context (settings and circumstances) applicable?	Yes	ii	No	No	Yes	Yes	No	Yes
Credibility assessment	Insufficient	Sufficient	Sufficient	Insufficient	Sufficient	Sufficient	Insufficient	Sufficient
Validation	Weakness	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Weakness	Weakness	Neutral
1. Is external validation of the model sufficient to make its results credible for your decision?	Yes	Yes	ii	ii	ii	ii	ii	ii
2. Is internal verification of the model sufficient to make its results credible for your decision?	ii	ii	ii	ii	ii	ii	ii	Yes
3. Does the model have sufficient face validity to make its results credible for your decision?	ii	Yes	Yes	Yes	Yes	ii	ii	Yes
Design assessment	Strength	Neutral	Strength	Weakness	Strength	Neutral	Weakness	Weakness
1. Is the design of model adequate for your decision problem?	Yes	ii	Yes	No	Yes	ii	ii	ii
Data assessment	Weakness	Weakness	Strength	Strength	Strength	Strength	Weakness	Strength
1. Are the data used in populating the model suitable for your decision problem?	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	ii	Yes
Analysis assessment	Neutral	Neutral	Strength	Neutral	Strength	Strength	Neutral	Neutral
1. Were the analyses performed using the model adequate to inform your decision problem?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
2. Was there an adequate assessment of the effects of uncertainty?	ii	ii	Yes	No	Yes	Yes	ii	ii
Reporting assessment	Weakness	Neutral	Strength	Strength	Neutral	Strength	Neutral	Strength
1. Was the reporting of the model adequate to inform your decision problem?	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Interpretation assessment	Strength	Strength	Strength	Strength	Strength	Strength	Strength	Strength
1. Was the interpretation of results fair and balanced?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Conflict of interest assessment	Weakness	Strength	Strength	Weakness	Strength	Strength	Strength	Weakness
1. Were there any potential conflicts of interest?	n/r	No	No	Yes	No	No	No	Yes
2. If there were potential conflicts of interest, were steps taken to address these?	n/a	n/a	n/a	Yes	n/a	n/a	n/r	Yes

Abbreviations: ii = insufficient information, n/a = not applicable, n/r = not reported; **green** = sufficient/strength, **yellow** = neutral, **red** = insufficient/weakness;

3.2 Ergebnisse zu den Selektionskriterien für TAVI-Indikationen in Österreich

Insgesamt antworteten neun (von 11) Zentren aus sechs österreichischen Bundesländern (siehe Tabelle 3.2-1). In zwei von neun Bundesländern in Österreich (Burgenland und Vorarlberg) werden keine TAVIs durchgeführt. Des Weiteren wurden keine Informationen zu den Selektionskriterien zu TAVI-Indikationen vom Landeskrankenhaus Graz für die Steiermark geschickt. Das Landeskrankenhaus Salzburg übersandte lediglich Auskunft, dass sie sich nach den internationalen Leitlinien der European Society of Cardiology und der American Heart Association orientieren.

Die Selektionskriterien, die von sieben Zentren aus den verbleibenden fünf Bundesländern (Kärnten, Niederösterreich, Oberösterreich, Tirol, Wien) angegeben wurden, beinhalten wichtige Entscheidungsfaktoren:

- ✿ Schweregrad der Aortenklappenstenose,
- ✿ Alter des Patienten/der Patientin,
- ✿ Operationsrisiko,
- ✿ Lebenserwartung,
- ✿ Komorbiditäten der PatientInnen.

Im Detail wird TAVI demnach vor allem bei PatientInnen mit einer hochgradigen, symptomatischen Aortenklappenstenose, die ein hohes operatives Risiko vorweisen, durchgeführt. Das Operationsrisiko wird vor allem mit Hilfe des EuroSCOREs bzw. des STS-Scores (siehe Abschnitt 1.2.2) eingeschätzt. Das notwendige Alter der PatientInnen, um eine TAVI-Prozedur zu erhalten, reichte von über 75 Jahren im Universitätsklinikum St. Pölten bzw. im Krankenhaus Hitzing-Rosenhügel Wien bis zu über 80 Jahren im Landeskrankenhaus Klagenfurt bzw. im Allgemeinen Krankenhaus Wien. Im Klinikum Wels-Grieskirchen in Oberösterreich wird in Abhängigkeit des Alters ein unterschiedliches Operationsrisiko als Selektionskriterium definiert. So erhalten PatientInnen mit einem sehr hohen Operationsrisiko eine TAVI-Prozedur bereits ab einem Alter von 70 Jahren, wohingegen bei einem niedrigen Operationsrisiko meist ausschließlich PatientInnen ab einem Alter von 80 Jahren für eine TAVI-Prozedur berücksichtigt werden. Darüber hinaus gaben das Landeskrankenhaus Klagenfurt und das Allgemeine Krankenhaus Linz an, dass die Lebenserwartung des Patienten/der Patientin bei mindestens einem Jahr für die Entscheidung für eine TAVI liegen sollte.

Insgesamt spielte in den meisten Kliniken, die eine TAVI durchführen, das Herzteam bei der individuellen Entscheidung, ob eine TAVI durchgeführt werden soll, eine wesentliche Rolle. Das Herzteam bestehend aus einer Gruppe von verschiedenen SpezialistInnen (siehe Abschnitt 1.4.3) berücksichtigt dabei, abgesehen von den bereits genannten Faktoren, das Vorliegen von Komorbiditäten (z. B. Porzellanaorta, Niereninsuffizienz, Mitralinsuffizienz, Koronarstenose, etc.), sowie auch der Wunsch des Patienten/der Patientin.

In Tabelle 3.2-1 sind die einzelnen Selektionskriterien der TAVI-durchführenden Kliniken nach den österreichischen Bundesländern sortiert, dargestellt.

keine Selektionskriterien für 3 Bundesländer & keine nähere Auskunft zu Selektionskriterien vom Landeskrankenhaus Salzburg

Entscheidungsfaktoren: Schweregrad Aortenklappenstenose, Alter, Operationsrisiko, Lebenserwartung, etc.

TAVI für PatientInnen mit schwerer, symptomatische Aortenklappenstenose, hohes operatives Risiko, ab Alter von 75 bis 80 Jahren

Zusammenspiel von Alter und Operationsrisiko

Lebenserwartung länger als 1 Jahr

Entscheidung innerhalb Herzteams: Berücksichtigung von Komorbiditäten und des PatientInnenwunsches

Selektionskriterien in folgender Tabelle

Tabelle 3.2-1: Selektionskriterien zu TAVI-Indikationen der österreichischen Bundesländer

Bundesland	TAVI-durchführendes Zentrum	Kontaktperson	Selektionskriterien zu TAVI-Indikationen
Burgenland	kein Klinikum	n/a	keine Selektionskriterien angegeben, da keine TAVI-durchführende Klinik vorhanden
Kärnten	Landeskrankenhaus Klagenfurt	Frau Dr. Laubreiter	<ul style="list-style-type: none"> ✳️ hochgradige, symptomatische Aortenklappenstenose ✳️ Alter +/- 80 Jahre ✳️ Operationsrisiko basierend auf STS-Score ermittelt: <ul style="list-style-type: none"> ✳️ hohes Risiko (bevorzugt) ✳️ intermediäres oder niedriges Risiko: Betrachtung zusätzlicher Faktoren, wie z. B. Aorto-koronare-Bypass (ACB)-Operation, Porzellanaorta, chronische Niereninsuffizienz oder andere Komorbiditäten ✳️ Lebenserwartung >1 Jahr
Nieder-österreich	Universitätsklinikum St. Pölten	Frau OA Dr. Lamm	<p>Verwendung einer interdisziplinären Checkliste der Anästhesie und Intensivmedizin, Herzchirurgie und Inneren Medizin (Auswählen einer Kategorie):</p> <ul style="list-style-type: none"> ✳️ Aortenklappenstenosegrad: wirksam symptomatisch, wirksam asymptomatisch, geringgradig, kein ✳️ Alter: <75, >75, >85, >95 ✳️ klinischer Eindruck: schwer krank, kaum belastbar, zufriedenstellend, sehr gut belastbar ✳️ zerebrale Leistungsfähigkeit: altersentsprechend gut, eingeschränkt (MMST), dement (MMST), stark desorientiert ✳️ Herzpumpfunktion: gute Pumpfunktion, geringgradig reduziert, hochgradig reduziert, ischämisch – unsanierbar ✳️ Mitralinsuffizienz: 0-1, 2, 3, 4 ✳️ Nierenfunktion: Hammenge+Kreatinin normal, Kreatinin >1,5mg/dl, Kreatinin >2,5 mg/dl, Kreatinin >3 mg/dl ✳️ Lungenfunktion: Tiffenau + Vitalkapazität normal, chronische Lungenkrankheit, chronisch obstruktive Lungenkrankheit Grad IV, Rückenlage unmöglich ✳️ Leberfunktion: normal, Leberparameter erhöht, Bilirubin >5 mg/dl, Child C ✳️ maligne Erkrankung: keine, chronisch stationär, Prognose >1a, Prognose <1a ✳️ PatientInnenwunsch: insistiert, optimistisch, im Zweifel, lehnt Eingriff ab
Ober-österreich	Allgemeines Krankenhaus Linz	Herr Prim. PD Dr. Steinwender	<ul style="list-style-type: none"> ✳️ schwere, symptomatische Aortenklappenstenose: Flussbeschleunigung von >4m/s oder einem Meangradienten ≥ 40 mm Hg bei normaler Linksventrikelfunktion ✳️ Operationsrisiko basierend auf EuroSCORE II und STS-Score ermittelt: <ul style="list-style-type: none"> ✳️ EuroSCORE: 15 Prozentpunkte ✳️ STS-Score: 8 ✳️ Lebenserwartung >1 Jahr ✳️ PatientInnen, die nicht für einen offenen, chirurgischen Klappenersatz geeignet sind. ✳️ Bei PatientInnen mit eingeschränkter linksventrikulären Funktion sollte ein Dobutaminstresscho durchgeführt werden, um die kontraktile Reserve (das Schlagvolumen sollte um mehr als 20 % zunehmen) zu definieren. Ist dies nicht der Fall, hat die Patientin/der Patient eine pseudoschwere Aortenklappenstenose → Ausschluss für TAVI ✳️ Ausschluss einer schweren Mitralinsuffizienz, einer hochgradigen Carotis-interna-Stenose und/oder einer Koronarstenose ✳️ Basisentscheidung im interdisziplinärem Herzteam insbesondere bei PatientInnen mit intermediärem Operationsrisiko
	Klinikum Wels-Grieskirchen	Frau OA Dr. Lassnig	<ul style="list-style-type: none"> ✳️ symptomatische, schwere Aortenklappenstenose (+/- Insuffizienz) ✳️ inoperbale PatientInnen ✳️ Patienten mit degenerierten Aortenklappenbioprothesen mit begleitenden Risikofaktoren ✳️ Kombination aus Alter und Operationsrisiko: <ul style="list-style-type: none"> ✳️ PatientInnen >70 Jahre mit hohem chirurgischem Risiko ✳️ PatientInnen >75 Jahre mit intermediärem chirurgischem Risiko ✳️ PatientInnen >80 Jahre mit niedrigem chirurgischem Risiko

Bundesland	TAVI-durchführendes Zentrum	Kontaktperson	Selektionskriterien zu TAVI-Indikationen
	Krankenhaus der Elisabethinen Linz	Herr Prim. Mag. Dr. Aichinger	Seit zwei Jahren keine Durchführung von TAVI, aufgrund einer Änderung in den europäischen Richtlinien zu TAVI, die das Vorhandensein einer Herzchirurgie im Haus der Institution, in dem TAVI durchgeführt wird, vorschreibt.
Salzburg	Landeskrankenhaus Salzburg	Frau Univ.-Prof. Dr. Hoppe	Selektionskriterien nach den internationalen Leitlinien <ul style="list-style-type: none"> ✳ der European Society of Cardiology und ✳ der American Heart Association in Kombination individueller Entscheidungsfindung innerhalb eines Herzteams für jede/n einzelnen Patienten/einzelne Patientin
Steiermark	Landeskrankenhaus Graz	Herr Ass. Prof. Dr. Brussee	keine Selektionskriterien, da keine Antwort erhalten
Tirol	Landeskrankenhaus Innsbruck	Herr Univ. Prof. Dr. med. Friedrich	Indikationen gemeinsam im kardiochirurgischen Seminar innerhalb eines interdisziplinären Herzteams festgelegt – folgende Faktoren berücksichtigt: <ul style="list-style-type: none"> ✳ hochgradige, symptomatische Aortenklappenstenose ✳ PatientInnen stratifiziert nach Operationsrisiko: <ul style="list-style-type: none"> ✳ inoperable PatientInnen ✳ operable PatientInnen mit hohem bis sehr hohem operativem Risiko Evaluierung erfolgt durch mehrere klinische Visiten durch Kardiologen, Herzchirurgen und fallweise GeriatriefachärztInnen, sowie nach Einholung der bildgebenden Voruntersuchungen
Vorarlberg	kein Klinikum	n/a	keine Selektionskriterien angegeben, da keine TAVI-durchführenden Kliniken vorhanden
Wien	Allgemeines Krankenhaus Wien	Frau Univ.-Prof. Dr. Lang	<ul style="list-style-type: none"> ✳ relevante Aortenstenose ✳ Alter >80 Jahre ✳ Operationsrisiko basierend auf STS-Score ermittelt: <ul style="list-style-type: none"> ✳ STS-Score: >4 (oder schwere Komorbiditäten) ✳ Vorliegen einer sanierbaren Koronarerkrankung → Berücksichtigung allgemeine körperliche Verfassung und geistige Leistungsfähigkeit ✳ Basisentscheidung im interdisziplinärem Herzteam
	Krankenhaus Hitzing-Rosenhügel	Herr Prim. Priv.-Doz. Dr. Delle Karth	<ul style="list-style-type: none"> ✳ Alter >75 Jahre oder eine schwere Begleiterkrankung ✳ Operationsrisiko basierend auf logistischem EuroSCORE und STS-Score ermittelt: <ul style="list-style-type: none"> ✳ EuroSCORE: >10 Prozentpunkte ✳ STS-Score: >4 ✳ Berücksichtigung der Gebrechlichkeit der PatientInnen (geriatisches Assessment) ✳ Berücksichtigung anderer Faktoren, die offenen, chirurgischen Klappenaustausch als zu risikoreich erscheinen lassen, z. B. kardiale Vor-Operationen ✳ Basisentscheidung im interdisziplinärem Herzteam
	Wilhelminenspital Wien	Herr Prim. Univ. Prof. Dr. Huber	keine Selektionskriterien, da keine Antwort erhalten

Abkürzungen: EuroSCORE = European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, MMST = Mini-Mental-Status-Test, n/a = not applicable/not available, STS = Society of Thoracic Surgeons, TAVI = Transcatheter Aortic Valve Implantation

4 Zusammenfassung und Diskussion

Die Aortenklappenstenose ist einer der häufigsten Herzklappenfehler im hohen Lebensalter. Neben einer medikamentösen Therapie, die meist palliativ eingesetzt wird, besteht die Möglichkeit einer Herzklappenoperation am offenen Herzen, die jedoch für viele der meist betagten Betroffenen zu belastend ist. Seit einigen Jahren gibt es den perkutanen Aortenklappenersatz (TAVI), der eine schonendere, jedoch teurere Alternative bieten soll.

Aortenklappenstenose häufiger Herzklappenfehler, TAVI weniger invasives jedoch teurere Prozedur

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse aller Studien

Von den 15 ausgewählten gesundheitsökonomischen Evaluationen wurde TAVI in vier Analysen [52-55] der medikamentösen Therapie (Medical Management, MM) gegenübergestellt. In sieben Evaluationen [57-62] wurde TAVI mit der Standardtherapie¹⁸ (Standard Management, SM) verglichen. Acht [22, 52, 53, 57, 60, 66-68] der 15 Studien verglichen TAVI mit dem (chirurgischen) Aortenklappenersatz [(Surgical) Aortic Valve Replacement, (S)AVR]. Im Folgenden werden die Ergebnisse aller Studien noch einmal kurz zusammengefasst.

15 Studien kategorisiert nach Vergleichsinterventionen: TAVI vs. MM, TAVI vs. SM, TAVI vs. (S)AVR

TAVI im Vergleich zu medikamentöser Therapie

In keiner der vier Studien [52-55], die TAVI mit medikamentöser Therapie verglichen, wurden alle Kostenparameter angegeben: in zwei Studien [52, 53] wurden keine Angaben zu den TAVI-Klappenkosten, den Krankenhauskosten, sowie zu den Kosten der medikamentösen Therapie angegeben. Aus dem Vergleich der angegebenen Kostenparameter ließ sich zudem schließen, dass die TAVI-Prozedur gefolgt von den Behandlungen für Schlaganfälle und Nierenversagen die größten Kostentreiber sind.

fehlende Kostenparameter: TAVI-Klappenkosten, Krankenhauskosten, etc. Kostentreiber: TAVI-Prozedur, Behandlung nach Schlaganfällen, etc.

Die inkrementellen Kosten-Nutzen-Verhältnisse (ICER) reichten von 13.349 bis 39.187 Euro (2016) pro qualitätsadjustiertem Lebensjahr (QALY). In allen Studien galt der transfemorale (TF) bzw. transapikale (TA) TAVI-Zugang unter Berücksichtigung eines Schwellenwertes von 100.000 Euro pro QALY als kosteneffektiv.

TAVI vs. MM: TAVI kosteneffektiv bei Grenzwert von 100.000 Euro pro QALY

Insgesamt wurden die Ergebnisse jedoch als nicht robust eingeschätzt, da eine Verwendung der Kostendaten aus der PARTNER-Studie und eine Veränderung der TAVI-Prozedurkosten zu einer erheblichen Veränderung der Kosteneffektivitätsergebnisse führte. Darüber hinaus wirkten sich die Schlaganfallswahrscheinlichkeit, die Kosten unerwünschter Ergebnisse und die Nutzwerte der Gesundheitszustände wesentlich auf die Ergebnisse aus.

generell Resultate nicht robust: Kostendaten aus PARTNER-Studie, TAVI-Prozedurkosten, etc. erhebliche Auswirkungen auf ICER

¹⁸ Die Standardtherapie setzt sich aus einer medikamentösen Therapie in Kombination mit einer möglichen Ballonvalvuloplastie zusammen.

TAVI im Vergleich zur Standardtherapie

fehlende
Kostenparameter:
TAVI-Klappenkosten,
Kosten medikamentöser
Therapie
Nebenwirkungskosten,
Krankenhauskosten
Kostentreiber:
TAVI-Prozedur,
Krankenhausaufenthalte,
Behandlung von
Nierenversagen, etc.

In keiner der sieben Studien [57-62], die TAVI mit der Standardtherapie verglichen, wurden alle Kostenparameter angegeben: in drei Studien [57, 59, 62] wurden keine Angaben zu den TAVI-Klappenkosten gemacht. Zwei Studien [58, 61] gaben keine Angaben zu den Kosten der medikamentösen Therapie an. Darüber hinaus wurden in drei Studien [58, 59, 62] keine Kosten zu den Behandlungen bzw. Nachbehandlungen von Nebenwirkungen aufgelistet. In zwei Studien [57, 62] wurden keine Angaben zu den Krankenhauskosten gemacht. Aus dem Vergleich der angegebenen Kostenparameter ließ sich schließen, dass die TAVI inklusive der TAVI-Klappe gefolgt von den Krankenhausaufenthalten, sowie die Behandlungen von Nierenversagen und paravalvulären Lecks die größten Kostentreiber sind. Bezüglich der Standardtherapie machen mögliche Krankenhausaufenthalte einen Großteil der Therapiekosten aus.

TAVI vs. SM:
Kosteneffektivität von
TAVI nicht eindeutig –
kosteneffektiv in
3 Studien,
nicht kosteneffektiv in
4 Studien

In den Studien lagen die ICER-Resultate zwischen 17.327 und 111.136 Euro (2016) pro QALY. Insgesamt zeigten die Studien auf, dass die Kosteneffektivität nicht ganz eindeutig war. In drei Studien [58, 59, 63] war TAVI unter Verwendung der Edwards SAPIEN bzw. Medtronic Core Klappe bei einem Grenzwert von 20.000-30.000 Euro bzw. 100.000 Euro pro QALY kosteneffektiv. Im Vergleich dazu kamen vier Studien [57, 60-62] zum Schluss, dass TAVI unabhängig vom gewählten Grenzwert der Zahlungsbereitschaft nicht kosteneffektiv war.

generell Resultate nicht
robust: Verlängerung
des Zeithorizonts, etc.
erhebliche
Auswirkungen auf ICER

Insgesamt wurden die Ergebnisse jedoch als nicht robust eingeschätzt, da eine Verlängerung des Zeithorizonts bzw. eine Reduktion der TAVI-Prozedurkosten um 2,5 % zu einer grundlegenden Veränderung der Kosteneffektivitätsergebnisse führen kann. Des Weiteren wirkten sich die Nebenwirkungsraten, sowie die Krankenhauskosten wesentlich auf die Ergebnisse aus.

TAVI im Vergleich zu (chirurgischem) Aortenklappenersatz

fehlende
Kostenparameter:
Klappenkosten,
Krankenhauskosten,
Nebenwirkungskosten
Kostentreiber:
TAVI-Prozedur, (S)AVR,
Schlaganfälle

In keiner der acht Studien [22, 52, 53, 57, 60, 66-68], in denen TAVI mit (chirurgischem) Aortenklappenersatz verglichen wurde, wurden alle Kostenparameter angegeben: in sechs Analysen [22, 52, 53, 57, 66, 68] wurden keine Angaben zu den Klappenkosten gemacht. In drei Studien [52, 53, 57] wurden keine Kosten zu Krankenhausaufenthalten aufgelistet. Des Weiteren wurden in zwei Analysen [22, 68] keine Angaben zu den Behandlungs- bzw. Nachbehandlungskosten von Nebenwirkungen angegeben. Aus dem Vergleich der angegebenen Kostenparameter ließ sich schließen, dass die TAVI-Prozedur, sowie der (chirurgische) Aortenklappenersatz gefolgt von Behandlungen von Schlaganfällen die größten Kostentreiber sind.

TF TAVI vs. (S)AVR:
Kosteneffektivität von
TF TAVI nicht eindeutig
in 2 Studien & überlegen
in 1 Studie
TA TAVI vs. (S)AVR:
TA TAVI in 1 Studie
unterlegen

Insgesamt war die Kosteneffektivität von TAVI im Vergleich zum (chirurgischen) Aortenklappenersatz nicht eindeutig: zwei Studien [52, 67], in denen die TF TAVI unter Verwendung der Edwards SAPIEN Klappe mit (chirurgischem) Aortenklappenersatz verglichen wurde, ergaben ein ICER-Ergebnis zwischen 47.415 und 189.271 Euro (2016) pro QALY. Demnach galt TF TAVI in einer Studie [52] unter Berücksichtigung eines Grenzwertes von 100.000 Euro pro QALY als kosteneffektiv und in der zweiten Studie [67] bei einem Schwellenwert von 80.000 Euro pro QALY als nicht kosteneffektiv. Verglichen dazu war TF TAVI in einer weiteren Studie [22] der Vergleichsintervention überlegen. Im Gegensatz dazu ergab dieselbe Studie [22], dass die TA TAVI unter Verwendung der Edwards SAPIEN Klappe dem (chirurgischen) Aortenklappenersatz unterlegen war.

In zwei Studien [67, 68], in denen die TAVI-Prozedur unter Verwendung der Medtronic Core Klappe mit (chirurgischem) Aortenklappenersatz verglichen wurde, war TAVI in einer Studie [67] dem (chirurgischen) Aortenklappenersatz unterlegen. Eine weitere Studie [68] resultierte in einem ICER in der Höhe von 47.859 Euro (2016) pro QALY. Demzufolge galt TAVI basierend auf einem Grenzwert von 50.000 Euro pro QALY als kosteneffektiv¹⁹.

Insgesamt wurden die Ergebnisse jedoch als nicht robust eingeschätzt, da eine Reduktion der TAVI-Prozedurkosten, insbesondere eine Reduktion der Kosten einer Edwards SAPIEN Klappe zu einer grundlegenden Veränderung der Kosteneffektivitätsergebnisse führen kann. Des Weiteren wirkten sich die Schlaganfallsraten, die Nutzwerte der Gesundheitszustände, der gewählte Zeithorizont und die Krankenhauskosten wesentlich auf die Ergebnisse aus.

Kosteneffektivität von TAVI unter Verwendung Medtronic Core Klappe nicht eindeutig

generell Resultate nicht robust: Reduktion der TAVI-Prozedurkosten, speziell der Kosten einer Edwards SAPIEN Klappe, etc. erhebliche Auswirkungen auf ICER

4.2 Zusammenfassung der Kosteneffektivitätsergebnisse nur relevanter und qualitativ ausreichender Studien

In diesem Teil des Berichts werden die gesundheitsökonomischen Ergebnisse ausschließlich jener Studien, die als ausreichend relevant und qualitativ beurteilt wurden, dargestellt. Dafür wurden die bereits abgebildeten hierarchischen Matrizen (siehe Abbildung 3.1-1, Abbildung 3.1-2, Abbildung 3.1-3) erneut herangezogen und angepasst.

Ergebnisse lediglich für relevante und qualitativ ausreichende Studien dargestellt

TAVI im Vergleich zu medikamentöser Therapie

Nur eine [54] der vier Studien, die TAVI mit medikamentöser Therapie verglichen, wurde als ausreichend relevant und qualitativ eingestuft. Die Studie resultierte in einem ICER von 24.733 Euro (2016) pro QALY. Demnach galt TAVI unter Berücksichtigung eines Grenzwertes von 100.000 Euro pro QALY als kosteneffektiv.

1 Studie relevant und qualitativ ausreichend: ICER von 24.733 Euro pro QALY – TAVI kosteneffektiv

Wie in Abbildung 4.2-1 dargestellt, geht jedoch in der Studie eine verbesserte Effektivität von TAVI gegenüber der medikamentösen Therapie mit zusätzlichen Kosten einher. Aus diesem Grund sind die zusätzlichen Kosten gegenüber einer besseren Effektivität abzuwägen. Hierfür werden weitere inkrementelle Analysen insbesondere für Österreich empfohlen.

bessere Effektivität durch TAVI einhergehend mit höheren Kosten

¹⁹ Die Kosteneffektivität ist jedoch nur gegeben, wenn die Eurowerte (2016) herangezogen werden. Werden für diese Studie die Werte in Originalwährung herangezogen gilt TAVI bei einem Grenzwert von 50.000 US-Dollar pro QALY als nicht kosteneffektiv.

Die linke Spalte (Costs) bildet ab, ob TAVI in höheren (+), niedrigeren (-) oder gleichen (0) Kosten als die Vergleichsintervention resultiert. Die rechte Spalte (Health outcomes) zeigt, ob TAVI im Vergleich zur medikamentösen Therapie zu besserer (+), schlechterer (-) oder gleicher (0) Effektivität führt. Basierend auf den Kosteneffektivitätsergebnissen wird in der Spalte (Recommendation) eine Empfehlung gegeben. Die Nummern in den Zellen stellen die Anzahl der Studien sowie die jeweiligen Quellen dazu dar [56].

Costs	No. studies [Reference]	Health outcomes	Recommendation
+	0	-	Reject intervention
0	0	-	
+	0	0	Incremental analyses required
-	0	-	
0	0	0	Neutral
+	1 [54]	+	Incremental analyses required
-	0	0	Accept intervention
0	0	+	
-	0	+	

Abbildung 4.2-1: Die hierarchische Matrix fasst die Resultate der gesundheitsökonomischen Studien zu TAVI im Vergleich zur medikamentösen Therapie zusammen

TAVI im Vergleich zur Standardtherapie

**5 Studien ausreichend relevant und qualitativ:
Fokus auf belgischer Studie: ICER von 48.114 Euro pro QALY – TAVI nicht kosteneffektiv**

verbleibende 4 Studien – TAVI kosteneffektiv in 1/4 Studien

bessere Effektivität durch TAVI einhergehend mit höheren Kosten

Fünf [57, 59-62] der sieben Studien, die TAVI mit der Standardtherapie verglichen, wurde als ausreichend relevant und qualitativ eingestuft. Aufgrund der getroffenen Annahme, dass das belgische Gesundheitssystem mit dem österreichischen Gesundheitssystem vergleichbar ist, sind insbesondere die Ergebnisse der belgischen Studie [57] hervorzuheben. Die Studie resultierte in einem ICER in der Höhe von 48.114 Euro (2016) pro QALY. Demnach galt TAVI unter der Berücksichtigung eines Schwellenwertes von 20.000-30.000 Euro pro QALY als *nicht* kosteneffektiv. Eine der verbleibenden vier Studien [59] resultierte in einem ICER von 20.531 Euro (2016) pro QALY. Demnach galt TAVI basierend auf dem verwendeten Grenzwert von 20.000-30.000 Euro pro QALY als kosteneffektiv. In den weiteren drei Studien lagen die ICER-Resultate zwischen 36.143 und 111.136 Euro (2016) pro QALY. Demnach galt TAVI unabhängig vom gewählten Grenzwert der Zahlungsbereitschaft in keiner der drei Studien als kosteneffektiv.

Wie in Abbildung 4.2-2 dargestellt, geht in den fünf Studien eine verbesserte Effektivität von TAVI gegenüber der Standardtherapie mit höheren Kosten einher. Aus diesem Grund sind die zusätzlichen Kosten durch TAVI gegenüber einer besseren Effektivität abzuwägen. Hierfür werden weitere inkrementelle Analysen insbesondere auch für Österreich empfohlen.

Cost-effectiveness results: TAVI versus Standard Management			
Costs	No. studies [Reference]	Health outcomes	Recommendation
+	○	-	Reject intervention
○	○	-	
+	○	○	Incremental analyses required
-	○	-	
○	○	○	Neutral
+	5 [57, 59-62]	+	Incremental analyses required
-	○	○	Accept intervention
○	○	+	
-	○	+	

Die linke Spalte (Costs) bildet ab, ob TAVI in höheren (+), niedrigeren (-) oder gleichen (0) Kosten als die Vergleichsintervention resultiert. Die rechte Spalte (Health outcomes) zeigt, ob TAVI im Vergleich zur Standardtherapie zu besserer (+), schlechterer (-) oder gleicher (0) Effektivität führt. Basierend auf den Kosteneffektivitätsergebnissen wird in der Spalte (Recommendation) eine Empfehlung gegeben. Die Nummern in den Zellen stellen die Anzahl der Studien sowie die jeweiligen Quellen dazu dar [56].

Abbildung 4.2-2: Die hierarchische Matrix fasst die Resultate der gesundheitsökonomischen Studien zu TAVI im Vergleich zur Standardtherapie zusammen

TAVI im Vergleich zum (chirurgischen) Aortenklappenersatz

Vier [57, 60, 66, 68] der acht Studien, die TAVI mit dem (chirurgischen) Aortenklappenersatz verglichen, wurden als ausreichend relevant und qualitativ eingestuft. Aufgrund der getroffenen Annahme, dass das belgische Gesundheitssystem mit dem österreichischen Gesundheitssystem vergleichbar ist, ist erneut die belgische Studie [57], die unter Berücksichtigung der Edwards SAPIEN Klappe in einem ICER von 803.680 Euro (2016) pro QALY resultierte, hervorzuheben. Demnach galt TAVI bei einem Grenzwert von 20.000-30.000 Euro pro QALY als *nicht* kosteneffektiv. Im Vergleich dazu resultierte eine weitere Studie [68], die sich auf die Medtronic Core Klappe beschränkte, in einem ICER in der Höhe von 47.859 Euro (2016) pro QALY. Unter Berücksichtigung der Eurowerte galt TAVI demnach bei einem Grenzwert von 50.000 Euro pro QALY als kosteneffektiv. Wie in Abbildung 4.2-3 dargestellt, geht jedoch in beiden Studien eine bessere Effektivität von TAVI im Vergleich zum (chirurgischen) Aortenklappenaustausch mit zusätzlichen Kosten einher. Demzufolge sind die zusätzlichen Kosten für die Entscheidung, ob eine TAVI dem (chirurgischen) Aortenklappenersatz vorzuziehen ist, abzuwägen. Hierfür werden weitere inkrementelle Analysen insbesondere auch für Österreich empfohlen.

In einer weiteren Studie [60] war TAVI dem (chirurgischen) Aortenklappenersatz unterlegen. Dies bedeutet, dass die TAVI-Prozedur weniger effektiv und teurer ist als der (chirurgische) Aortenklappenersatz. Im Gegensatz dazu war TAVI in einer anderen Studie [66] der Vergleichsintervention überlegen. Dies bedeutet, dass TAVI in einer höheren Effektivität zu günstigeren Kosten als der (chirurgische) Aortenklappenersatz resultiert. (siehe Abbildung 4.2-3).

4 Studie ausreichend relevant und qualitativ

Fokus auf belgischer Studie: ICER von 803.680 Euro pro QALY – TAVI nicht kosteneffektiv

weitere Studie: ICER 47.859 Euro pro QALY – TAVI kosteneffektiv

bessere Effektivität von TAVI einhergehend mit höheren Kosten

widersprüchliche Ergebnisse

Die linke Spalte (Costs) bildet ab, ob TAVI in höheren (+), niedrigeren (-) oder gleichen (0) Kosten als die Vergleichsintervention resultiert. Die rechte Spalte (Health outcomes) zeigt, ob TAVI im Vergleich zum (chirurgischen) Aortenklappenersatz zu besserer (+), schlechterer (-) oder gleicher (0) Effektivität führt. Basierend auf den Kosteneffektivitätsergebnissen wird in der Spalte (Recommendation) eine Empfehlung gegeben. Die Nummern in den Zellen stellen die Anzahl der Studien sowie die jeweiligen Quellen dazu dar [56].

Costs	No. studies [Reference]	Health outcomes	Recommendation
+	1 [60]	-	Reject intervention
o	o	-	
+	o	o	Incremental analyses required
-	o	-	
o	o	o	Neutral
+	2 [57, 68]	+	Incremental analyses required
-	o	o	Accept intervention
o	o	+	
-	1 [66]	+	

Abbildung 4.2-3: Die hierarchische Matrix fasst die Resultate der gesundheitsökonomischen Studien zu TAVI im Vergleich zum (chirurgischen) Aortenklappenersatz zusammen

Kosteneffektivität nicht alleiniges Kriterium für oder gegen eine TAVI-Prozedur

Wichtig ist zu betonen, dass jene Empfehlungen lediglich auf der Effizienzperspektive beruhen und die Kosteneffektivität nicht das alleinige Kriterium für diese Entscheidung sein sollte. Kriterien außerhalb der Kostennutzwertabwägung spielen dabei ebenfalls eine entscheidende Rolle.

4.3 Diskussion der Studienergebnisse

Hürden bei Bewertung von Medizinprodukten: Outcomes abhängig von der Technologie und der Fähigkeit des Chirurgen/der Chirurgin, Kosteneffektivitätsergebnisse von Ergebnissen aus klinischen Studien abhängig

Generell sind klinische und ökonomische Evaluationen von Medizinprodukten mit gewissen Hürden verbunden. Die Wirksamkeit eines Medizinproduktes, welches mit einer Operation einhergeht (z. B. TAVI), hängt nicht nur von der Effektivität der Technologie, sondern auch von den Fähigkeiten der ChirurgInnen, die die Operation durchführen, ab. In Wirksamkeitsanalysen ist es demnach nicht immer eindeutig, wodurch die Outcomes stärker beeinflusst werden. Resultiert eine Verbesserung in den Outcomes vor allem aus der technischen Fähigkeit des Chirurgen/der Chirurgin, kann dies zu einer Überschätzung der Effektivität der Technologie führen [29]. Diese Tatsache spiegelt sich auch in den Ergebnissen gesundheitsökonomischer Evaluationen wieder, da jene Ergebnisse teilweise auf den Ergebnissen klinischer Studien basieren.

Des Weiteren führt das Zurückgreifen auf unterschiedliche Wirksamkeitsstudien zu einer erschwerten Vergleichbarkeit der Ergebnisse gesundheitsökonomischer Studien. Im Gegensatz dazu könnte die Tatsache, dass der Großteil der für den vorliegenden Bericht inkludierten Analysen auf den gleichen Wirksamkeitsstudien beruht, jedoch auch einen entscheidenden Einfluss auf die Interpretation der Ergebnisse haben. In insgesamt 11 von 15 inkludierten Analysen basierten die Effektivitätsparameter auf der von Edwards Lifesciences Inc. gesponserten PARTNER I-Studie. Diese Analysen führten beispielsweise im Vergleich zu den beiden Analysen [52, 53], die auf dem SOURCE-Register basierten, zu tendenziell schlechteren gesundheitsökonomischen Ergebnissen. Die Auswahl des SOURCE-Registers, welches auf europäische Daten zurückgreift und lediglich die beiden TAVI Zugänge (TF und TA) miteinander vergleicht, ist jedoch für die beiden amerikanischen Studien nicht vollkommen nachvollziehbar. Darüber hinaus wurde in einer der beiden Analysen [53] der TA TAVI-Zugang mit der medikamentösen Therapie für operable PatientInnen mit hohem Operationsrisiko verglichen. Die medikamentöse Therapie ist jedoch nicht die gängige Therapieform für diese PatientInnenpopulation und stellt daher nicht die optimale Vergleichsintervention dar. Aus diesem Grund stellt sich die Frage, in wie weit die Ergebnisse dieser Studie interpretierbar sind.

Ein weiterer Punkt, der bei der Durchführung von gesundheitsökonomischen Analysen beachtet werden sollte, ist die Struktur des entscheidungsanalytischen Modells, sowie der gewählte Zeithorizont der Analyse. Beides beeinflusst die Kosteneffektivitätsergebnisse erheblich. Generell gilt ein gewählter Zeithorizont von unter zehn Jahren als problematisch, da die durchschnittliche Lebenserwartung einer Person im Alter von 75 Jahren zehn Jahre überschreitet [51]. Der empfohlene Zeithorizont für volle gesundheitsökonomische Analysen umfasst daher die verbleibenden Lebensjahre, um die langfristigen Unterschiede aller PatientInnen bezüglich des Nutzens und der Kosten der betrachteten Intervention zu berücksichtigen und somit auch „Ausreißer“, die durch die Intervention länger leben als der Durchschnitt, einzuschließen [23]. Darüber hinaus wird den Studien mit einem längeren Zeithorizont generell eine stärkere Aussagekraft zugeschrieben. Tendenzuell führten diese Analysen zu einem schlechteren Kosteneffektivitätsergebnis als Analysen, die einen kürzeren Zeithorizont verfolgten. Ein Grund dafür könnte sein, dass die Unterschiede bezüglich der Effektivität zwischen der Interventions- und der Vergleichsgruppe mit der Zeit geringer werden. Aufgrund der fehlenden Angaben zu inkrementellen Effekten war es schwierig, dies zu überprüfen.

Insgesamt wurden in keiner der inkludierten Evaluationen alle in die Analyse einfließenden Kostenparameter im Detail angegeben. Oft wurden nur aggregierte Werte, ohne eine umfangreiche Auflistung der einzelnen Kostenparameter oder ohne nachvollziehbare Beschreibung, woraus die Gesamtkosten resultieren, dargelegt. In einigen Evaluationen, die TAVI mit der Standardtherapie verglichen, wurde beispielsweise nicht angegeben, wie viel Prozent der Kontrollgruppe tatsächlich eine Ballonvalvuloplastie erhielten. Der tatsächliche Anteil der PatientInnen mit einer Ballonvalvuloplastie würde sich jedoch wesentlich auf die Kosten der Vergleichsintervention auswirken. Bei den angegebenen Kostenparametern waren deutliche Schwankungen zwischen den Analysen zu erkennen (siehe Tabelle 4.3-1). Diese Unterschiede resultierten einerseits aus den unterschiedlichen Gesundheitssystemen. So sind beispielsweise die Krankenhauskosten in den USA zirka sechs Mal so hoch wie in der Europäischen Union [23]. Ein weiterer Grund für die Kostenunterschiede in den Analysen sind die unterschiedlichen Kosten einhergehend mit den verschiedenen TAVI-Klappen bzw. TAVI-Zugänge.

**Auswahl der Wirksamkeitsstudie
Effekt auf Ergebnisse:
11 von 15 Studien
PARTNER I-Studie –
schlechtere gesundheits-
ökonomische Ergebnisse
als Outcomes von
SOURCE-Register**

**Auswahl der PatientInnengruppe
bedeutend:
MM keine passende
Vergleichsintervention
für operable
PatientInnen**

**Modellstruktur und
Zeithorizont wichtig**

**Zeithorizont von
unter 10 Jahren
unangemessen**

**Studien mit
langfristigen
Zeithorizonten –
schlechtere
Kosteneffektivitäts-
ergebnisse**

**fehlende
Kostentransparenz
z. B. keine
Prozentangaben der
Ballonvalvuloplastien –
erheblicher Kosteneffekt**

**bei gegebenen Kosten
große Schwankungen:
unterschiedliche
Gesundheitssysteme,
TAVI-Klappen,
TAVI-Zugänge**

Tabelle 4.3-1: Schwankungen in den Kostenparameter inkludierter gesundheitsökonomischer Evaluationen in Euro (2016)

Kostenparameter	Euro-Schwankungsbreite in Publikationen zu TAVI vs. MM	Euro-Schwankungsbreite in Publikationen zu TAVI vs. SM	Euro-Schwankungsbreite in Publikationen zu TAVI vs. (S)AVR
Intervention	TAVI	TAVI	TAVI
Klappen	n/a	ES-Klappe: 15.208-28.105	n/a
Prozedur (Implantation + Klappe)	29.449-44.154	17.747-57.866	ES-Klappe TF Zugang: 31.602-44.154 ES-Klappe TA Zugang: 37.046-53.363 MC-Klappe: 29.501-32.942
Krankenhausaufenthalt	n/a	n/a	n/a
Nebenwirkungen und Komplikationen	n/a	n/a	ES-Klappe TF Zugang: 12.728-18.401
Nachbehandlungen allgemein	n/a	4.203-16.587	ES-Klappe: 16.631 – MC-Klappe: 10.606
Nachbehandlungen, Nebenwirkungen	11.758-13.093	n/a	ES-Klappe: 873 – MC-Klappe: 872
Vergleichsintervention	MM	SM	(S)AVR
Klappen	n/a	n/a	n/a
Prozedur (Implantation + Klappe)	n/a	n/a	8.988-24.051
Krankenhausaufenthalt	n/a	n/a	n/a
Nebenwirkungen, Komplikationen	n/a	n/a	8.962-18.401
Nachbehandlungen allgemein	n/a	n/a	1.657-14.358
Nachbehandlungen von Nebenwirkungen	n/a	n/a	n/a

Abkürzungen: ES = Edwards SAPIEN, n/a = not applicable/not available, MC = Medtronic Core, MM = Medical Management, SM = Standard Management, (S)AVR = (Surgical) Aortic Valve Replacement, TA = transapical, TAVI = Transcatheter Aortic Valve Implantation, TF = transfemoral

mangelnde Transparenz der Effektivität

Darüber hinaus waren die Angaben zur Berechnung der aggregierten Nutzwerte (QALYs) in keiner der inkludierten Analysen gegeben. Demnach erweist sich die Nachvollziehbarkeit der in die Analyse einfließenden Effektivitätsparameter der identifizierten Analysen als problematisch.

Kosteneffektivität abhängig von gewähltem Grenzwert

Die Wahl des Grenzwertes der Zahlungsbereitschaft ist ebenso wesentlich für die Interpretation der Kosteneffektivitätsergebnisse. Die Verwendung von unterschiedlichen Grenzwerten kann zu grundlegend verschiedenen Kosteneffektivitätsergebnissen führen. In den inkludierten Studien reichten die Grenzwerte von 20.000-30.000 britischen Pfund bzw. Euro bis zu 100.000 US-Dollar pro QALY. Darüber hinaus waren in einigen Analysen die Unsicherheiten in den Ergebnissen schwer einzuschätzen, da die Sensitivitätsanalysen und deren Ergebnisse nur sehr spärlich bis gar nicht beschrieben oder gar keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt worden waren. Eine sogenannte Sensitivitätsanalyse zählt jedoch zum Standardprozedere bei gesundheitsökonomischen Evaluationen. Unklar bleibt, warum in einigen Studien keine dieser Analysen durchgeführt wurden.

keine oder mangelhafte Sensitivitätsanalysen – Unsicherheit der Ergebnisse schwer einzuschätzen

Insgesamt wurden drei gesundheitsökonomische Evaluationen [54, 58, 59] von einem Hersteller der beiden TAVI-Klappen (Edwards Lifesciences Inc. bzw. Medtronic Inc.) gesponsert. In acht Analysen [22, 54, 58, 59, 61, 63, 67, 68] lag ein Interessenskonflikt vor. Es bleibt offen, inwieweit dies die Resultate der Studien beeinflusste.

Bezüglich der Bewertung der Relevanz der Studien galten zwei der 15 inkludierten Studien als nicht ausreichend relevant (bezüglich der PatientInnenpopulation, der Interventionen, der gesundheitsspezifischen und ökonomischen Outcomes, der geographischen Lage, des Gesundheitssystems und des Zeithorizonts des Modells). In einer Studie [53] fehlte die relevante Vergleichsintervention für die inkludierte PatientInnenpopulation. Des Weiteren fehlten wichtige Angaben zu relevanten ökonomischen Outcomes und zum Kontext. In der zweiten Studie [55] fehlten ebenfalls wichtige Angaben zur Vergleichsintervention, sowie zu ökonomischen Outcomes. Abgesehen davon wurde der Kontext in dieser Studie als nicht angemessen beurteilt. Bezüglich der Qualität der Studien wurden sechs der 15 inkludierten Studien als nicht qualitativ ausreichend eingeschätzt. Die größten Schwächen der Studien stellten die fehlenden Angaben zur Bewertung der Validität der Studien, des Modelldesigns, der herangezogenen Daten und der Interessenskonflikte dar.

**Interessenskonflikte in
8 von 15 Studien**

**Bewertung der Studien:
2 Studien nicht
ausreichend relevant**

**6 Studien mit
schwacher Qualität**

4.4 Zusammenfassung der Selektionskriterien zu TAVI-Indikationen

Zusammenfassend wird TAVI in Österreich vor allem bei PatientInnen mit einer schweren, symptomatischen Aortenklappenstenose im Alter von über 75 Jahren oder bei schwerwiegenden Komorbiditäten angewendet. Hierbei handelt es sich meistens um inoperable PatientInnen bzw. operable PatientInnen mit hohem bis sehr hohem operativen Risiko, deren Lebenserwartung mehr als ein Jahr beträgt. Am Ende wird jedoch jede Entscheidung innerhalb eines Herzteams unter Berücksichtigung des PatientInnenwunsches individuell gefällt.

Diese Zusammenfassung der Kriterien basiert allerdings ausschließlich auf den bekanntgegebenen Selektionskriterien von sieben TAVI-durchführenden Kliniken aus fünf Bundesländer (Kärnten, Niederösterreich, Oberösterreich, Tirol, Wien). Das Landeskrankenhaus Salzburg verwies lediglich auf die internationalen Leitlinien der European Society of Cardiology und der American Heart Association.

Abschließend sei noch erwähnt, dass die von den TAVI-durchführenden Kliniken genannten Selektionskriterien zu den TAVI-Indikationen in Österreich nicht mit den Behandlungsempfehlungen in internationalen Guidelines verglichen wurden.

**Faktoren, die die
Entscheidung für oder
gegen eine TAVI
beeinflussen**

**Selektionskriterien
zu TAVI-Indikationen
nicht für alle
9 Bundesländer bekannt**

**genannte
Selektionskriterien nicht
mit internationalen
Guidelines verglichen**

4.5 Stärken und Limitationen des Berichts

<p>Evaluationen bis 2017 inkludiert</p> <p>ausschließlich englische und deutsche Analysen</p>	<p>Für den vorliegenden Bericht wurde nach allen Evaluationen bis zum Jahr 2017 gesucht. Demzufolge bezieht dieser Bericht auch neuere gesundheitsökonomische Evaluationen mit ein. Ausgenommen davon ist die Datenbank NHS EED, die lediglich bis Ende 2014 aktualisiert wurde und daher neuere gesundheitsökonomische Evaluationen nicht über diese Datenbank identifiziert werden konnten. Des Weiteren wurden ausschließlich Englisch und Deutsch sprachige Analysen inkludiert, wodurch möglicherweise wichtige Informationen von Analysen in anderen Sprachen verloren gingen. Darüber hinaus inkludierte dieser Bericht sechs Studien [22, 54, 55, 57, 63, 67], die einen Zeithorizont von unter 10 Jahren wählten. Basierend auf der getroffenen Annahme, dass ein Zeithorizont von unter 10 Jahren als nicht angemessen gilt, könnte durch das Miteinbeziehen dieser Studien die Qualität des Berichts vermindert worden sein.</p>
<p>6 Studien mit Zeithorizont von unter 10 Jahren inkludiert</p>	<p>Bezugnehmend auf die PatientInnengruppen ist darauf hinzuweisen, dass im vorliegenden Bericht keine gesundheitsökonomischen Evaluationen für operable PatientInnen mit intermediärem Operationsrisiko dargestellt werden konnten. Dies deshalb, da gesundheitsökonomische Analysen zu dieser PatientInnengruppe zum Zeitpunkt der Berichtverfassung nicht vorlagen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass gesundheitsökonomische Analysen basierend auf den Wirksamkeitsstudien, Surgical Replacement and Transcatheter Aortic Valve Replacement (SURTAVI) und PARTNER II Studie, zu operablen PatientInnen mit intermediärem bzw. niedrigem Operationsrisiko zukünftig vermehrt durchgeführt werden. Dies liegt insbesondere daran, dass eine Indikationsausweitung von TAVI auf PatientInnen mit intermediärem und niedrigem Operationsrisiko erhebliche Auswirkungen auf das Gesundheitsbudget haben werden [23].</p>
<p>keine gesundheitsökonomischen Analysen zu operablen PatientInnen mit intermediärem Operationsrisiko</p> <p>in Zukunft möglicherweise vermehrt nachgefragt</p>	<p>Um die Übertragbarkeit der Ergebnisse der inkludierten Analysen auf Österreich beurteilen zu können, wurde auf den Kriterienkatalog von Leidl et al. [69] zurückgegriffen. Demnach wurden die verschiedenen Kriterien zur Übertragbarkeit von Kosteneffektivitätsergebnissen wie folgt eingeschätzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✿ Die Perspektiven der inkludierten Analysen können gut auf die österreichische Perspektive übertragen werden, da in allen Studien die Perspektive der Kostenträger verfolgt wurde. ✿ Bezüglich der Lebenserwartungen sind die Daten aus den amerikanischen, britischen, kanadischen und belgischen Studien auf Österreich übertragbar. Lediglich die spanische Studie wies eine deutlich höhere Lebenserwartung im Alter von 65 Jahren im Vergleich zu Österreich auf (OECD Daten 2015). ✿ Trotz der in diesem Bericht durchgeführten Kostenkonvertierung und Inflationierung in Euro 2016 ist die Übertragbarkeit der Kosten, insbesondere der Kosten einer TAVI mit Unsicherheiten behaftet. ✿ Abgesehen davon sind die Präferenzen der Studien schwer auf Österreich übertragbar, da in Österreich QALYs selten für Analysen herangezogen werden und es keinen Schwellenwert für die Interpretation der gesundheitsökonomischen Ergebnisse gibt. ✿ Ein weiteres Kriterium, welches die Übertragbarkeit der Ergebnisse deutlich beeinflusst bzw. erschwert, ist der unterschiedliche Lebensstil in den unterschiedlichen Ländern.
<p>Beurteilung der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Österreich:</p> <p>Perspektive gut übertragbar</p>	
<p>Lebenserwartung gut übertragbar außer spanische Daten</p>	
<p>Übertragbarkeit der konvertierten Kosten – Unsicherheiten gegeben</p> <p>Präferenzen schwer übertragbar</p>	
<p>Lebensstil beeinflusst Übertragbarkeit wesentlich</p>	

- ❖ Darüber hinaus stellen bestehende Unterschiede im fachlichen Wissen, der Bezahlung und der Produktivität des Fachpersonals in den verschiedenen Ländern eine weitere Hürde der Übertragbarkeit der Daten auf Österreich dar.
- ❖ Letztendlich erschweren fehlende Informationen für Österreich zur Inzidenz und Prävalenz der Aortenklappenstenose, des Schweregrades der Krankheit, den Diskontraten, sowie dem Ressourcenverbrauch einhergehend mit einer TAVI die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf Österreich.

Zusammenfassend ist es wichtig, zu betonen, dass die Übertragbarkeit der in diesem Bericht dargestellten internationalen Kosteneffektivitätsergebnisse auf Österreich mit großen Unsicherheiten verbunden ist.

Im Vergleich zu bereits vorhandenen systematischen Reviews zu TAVI wurden in diesem Bericht alle gesundheitsökonomischen Studien unabhängig von der berücksichtigten PatientInnenpopulation und Vergleichsintervention inkludiert. Insbesondere wurde im vorliegenden Bericht klar zwischen medikamentöser Therapie und Standardtherapie differenziert. In zwei systematischen Reviews [70, 71] wurde TAVI beispielsweise ausschließlich mit der medikamentösen Therapie bzw. der Standardtherapie für inoperable PatientInnen verglichen. Alle inkludierten Studien dieser systematischen Reviews wurden auch in diesem Bericht inkludiert. Zwei weitere systematische Reviews [25, 72] inkludierten lediglich Studien, die TAVI mit der medikamentösen Therapie bzw. dem (chirurgischen) Aortenklappenersatz verglichen. Im vorliegenden Bericht wurden im Vergleich zu einem Review [25] alle bis auf eine Studie [73], bei der es sich lediglich um eine reine Kostenanalyse handelte, inkludiert. Ein weiterer Review [72] inkludierte zusätzlich HTA-Reports, reine Kostenanalysen und eine brasilianische Studie, die in diesem Bericht ausgeschlossen wurden. Insgesamt stimmten die Interpretationen der Ergebnisse der systematischen Reviews mit den Interpretationen des vorliegenden Berichts überein. Des Weiteren umfasst dieser Bericht alle Studien unabhängig von den TAVI-Klappen bzw. den TAVI-Zugängen. Dadurch konnte einerseits ein großer Überblick über die vorhandenen gesundheitsökonomischen Analysen zu TAVI gegeben werden. Jedoch stellten die unterschiedlichen Kosten und Effekte der verschiedenen TAVI-Klappen und TAVI-Zugänge einen wesentlichen Grund für die Unterschiede in den Kosteneffektivitätsergebnissen der inkludierten Evaluationen dar, wodurch die Vergleichbarkeit der Ergebnisse erschwert wurde.

fachliches Wissen, Bezahlung, etc. des Fachpersonals schwer übertragbar

schwierige Übertragbarkeit wegen fehlenden Informationen zu Inzidenz, etc.

Schwierigkeiten – mangelhafte Übertragbarkeit

keine Einschränkung der Studien basierend auf PatientInnenpopulation bzw. Vergleichsintervention

speziell zwischen MM und SM differenziert

generell selbe Interpretation der Studienergebnisse als in vorhandenen systematischen Reviews

Berücksichtigung verschiedener TAVI-Klappen und -Zugänge – Vergleichbarkeit schwierig

5 Fazit und Ausblick

Basierend auf den als ausreichend relevant und qualitativ bewerteten Studien verschiedener Länder bzw. unterschiedlicher Gesundheitssysteme kann Folgendes festgehalten werden:

- ❖ Eine identifizierte Studie kam zu dem Schluss, dass TAVI im Vergleich zu medikamentöser Therapie für inoperable PatientInnen kosteneffektiv ist.
- ❖ In einer der fünf relevanten und qualitativ guten Studien, die TAVI mit der Standardtherapie verglichen, ist TAVI unter Betrachtung eines Grenzwertes von 20.000-30.000 Euro kosteneffektiv. In den weiteren vier Studien gilt TAVI unabhängig vom gewählten Grenzwert der Zahlungsbereitschaft als *nicht* kosteneffektiv.
- ❖ Die Kosteneffektivität von TAVI versus dem (chirurgischen) Aortenklappenersatz bei operablen PatientInnen mit hohem Operationsrisiko ist dahingegen nicht eindeutig. Einerseits gilt TAVI unter Berücksichtigung eines Schwellenwertes von 20.000-30.000 Euro pro QALY als nicht kosteneffektiv. Weitere Ergebnisse sind kontroversiell.

Die Übertragbarkeit dieser Ergebnisse auf Österreich ist jedoch problembehaftet – insbesondere aufgrund der fehlenden Grenzwerte zur Interpretation der Kosteneffektivität in Österreich. In Österreich spielen derzeit ausschließlich klinische Parameter, wie der Schweregrad der Aortenklappenstenose, das Alter des Patienten/der Patientin, das Operationsrisiko, die Lebenserwartung und die Komorbiditäten der PatientInnen bei der Entscheidung für oder gegen eine TAVI eine wesentliche Rolle.

Aufgrund der doch mangelhaften Übertragbarkeit internationaler Kosteneffektivitätsergebnisse auf Österreich und der unklaren Ergebnisse von TAVI im Vergleich zur Standardtherapie bzw. zum (chirurgischen) Aortenklappenersatz werden weitere Analysen insbesondere für den nationalen Kontext empfohlen. Der vorliegende Bericht soll demnach auch eine Unterstützung für eine zukünftige österreichische gesundheitsökonomische Analyse zu TAVI darstellen.

In einem Teil II des Berichts wird weiterführend in einer Datenanalyse die Versorgung mit TAVI in Österreich betrachtet.

internationaler Vergleich:

**TAVI vs. MM:
TAVI kosteneffektiv**

**TAVI vs. SM:
TAVI nicht kosteneffektiv in 4/5 Studien**

**TAVI vs. (S)AVR:
Kosteneffektivität von TAVI nicht eindeutig**

Übertragbarkeit der Ergebnisse kritisch zu sehen, Österreich arbeitet nicht mit Grenzwerten, Berücksichtigung von klinischen Parametern

Bericht zur Unterstützung für zukünftige österreichische Analyse zu TAVI

Ausblick auf Bericht Teil II zur Versorgung mit TAVI in Österreich

6 Literatur

- [1] Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm J, et al. The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): T. European Society of Cardiology 2017 [2017/09/08]; Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/40/9/5039/2017-ESC-EACTS-Guidelines-for-the-management-of#supplementary-data>.
- [2] Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F. Guidelines on the Management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;33(19):2451-96.
- [3] Universitätsklinikum Jena. Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie Jena: Aortenklappenstenose. [2017/07/26]; Available from: http://www.htchirurgie.uniklinikum-jena.de/Herzchirurgie/%3Cspan+style%3D_color_+red_%3EHerzklappenerkrankung%3C_span%3E/Aortenklappenstenose.html.
- [4] Kamath AR, Pai RG. Risk factors for progression of calcific aortic stenosis and potential therapeutic targets. *International Journal of Angiology.* 2008;17 (2):63–70.
- [5] Faggiano P, Antonini-Canterin F, Baldessin F, Lorusso R, D'Aloia A, Dei Cas L. Epidemiology and cardiovascular risk factors of aortic stenosis. *Cardiovascular Ultrasound.* 2006;4:27.
- [6] Schuchlenz H. Evaluierung der valvulären Aortenstenose: ein kritischer Vergleich nicht invasiver echokardiographischer und invasiver Diagnostik. 1999 [2017/07/26]; Available from: <http://www.kup.at/kup/pdf/472.pdf>.
- [7] Gottardi R, Wild C. Minimal-invasiver perkutaner Aortenklappenersatz (mit Exkurs zu Hybrid-OPs). Ludwig Boltzmann Institut Health Technology Assessment, 2011 06/04/2017. Report No.: 18. Available from: <http://eprints.hta.lbg.ac.at/923/>.
- [8] American Heart Association. Problem: Aortic Valve Stenosis. 2016[06/07/2017]; Available from: http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/More/HeartValveProblemsandDisease/Problem-Aortic-Valve-Stenosis_UCM_450437_Article.jsp#.WV4usYTyigI.
- [9] Pschyrembel W. Pschyrembel Klinisches Wörterbuch 2013. 264., überarb. Aufl.. ed. Berlin [u. a.]: De Gruyter; 2012. 2311 p.
- [10] Mattle C. Aortenstenose. Akademie der Ärzte2009. Available from: <https://www.arztakademie.at/fileadmin/template/main/Geriatrie/Publikationen08-09/Aortenstenose.pdf>.
- [11] Schwarz F, Baumann P, Manthey J, Hoffmann M, Schuler G, Mehmel HC, et al. The effect of aortic valve replacement on survival. *Circ J.* 1982;66(5):1105-10.
- [12] American Heart Association. Classes of Heart Failure. 2017[2017/07/25]; Available from: http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartFailure/AboutHeartFailure/Classes-of-Heart-Failure_UCM_306328_Article.jsp#.WXcB3EcyB_k.
- [13] EuroSCORE. European System for Cardiac Operative Risk Evaluation. [2017/07/26]; Available from: <http://www.euroscore.org/>.
- [14] Metzler B. SYNTAX-, STS- und EuroSCORE – Wie genau sind sie in der Risikoberwertung bei Herzerkrankungen? *Kardiologie – Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen.* 2011;18((11-12)):355-61.
- [15] Heinzlmann UM. Beurteilung und Bedeutung des EuroSCOR-Systems in Bezug auf seine Anwendbarkeit im Klinikalltag [Dissertation]: Eberhard Karls Universität Tübingen; 2016. Available from: https://publikationen.uni-tuebingen.de/xmlui/bitstream/handle/10900/71905/DISS_UH_EuroSCORE_2016.pdf?sequence=1&isAllowed=y.

- [16] Noyez L, Kievit PC, van Swieten HA, de Boer M. Cardiac operative risk evaluation: The EuroSCORE II, does it make a real difference? *Neth Heart J*. 2012;20(12):494-8.
- [17] The Society of Thoracic Surgeons. STS Public Reporting Online. [2017/07/26]; Available from: <https://www.sts.org/quality-research-patient-safety/sts-public-reporting-online>.
- [18] Overbeck P. Transkatheter Aortenklappen – Auf dem Weg zu neuen Zielgruppen 2017/07/27. Available from: <https://www.kardiologie.org/transkatheter-aortenklappen-auf-dem-weg-zu-neuen-zielgruppen/7138534>.
- [19] Brecker S, Aldea GS. Choice of therapy for symptomatic severe aortic stenosis. In: Cutlip D, editor. *UpToDate* 2017.
- [20] Walther T, Blumenstein J, van Linden A, Kempfert J. Contemporary management of aortic stenosis: surgical aortic valve replacement remains the gold standard. *BMJ Heart Journal*. 2012;98:23-9.
- [21] Gottardi R. Kostenvergleich von konventionellem Aortenklappenersatz und transkatheter Aortenklappenimplantation unter der Berücksichtigung des österreichischen LKF-Systems [Masterthesis]: Wirtschaftsuniversität Wien; 2016.
- [22] Reynolds MR, Magnuson EA, Lei Y, Wang K, Vilain K, Li H, et al. Cost-effectiveness of transcatheter aortic valve replacement compared with surgical aortic valve replacement in high-risk patients with severe aortic stenosis: results of the PARTNER (Placement of Aortic Transcatheter Valves) trial (Cohort A). *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(25):2683-92.
- [23] Osnabrugge RLJ, Kappetein AP, Reynolds MR, Cohen DJ. Cost-effectiveness of transcatheter valvular interventions: economic challenges. *EuroIntervention*. 2013;9 Suppl:S48-54.
- [24] Deutsche Gesellschaft für Thorax- Gefäß- und Herzchirurgie. Gesamtzahl der herzchirurgischen Eingriffe auf stabilem Niveau. 2016 [2017/08/14]; Available from: http://www.dgthg.de/de/pm_LstStat.
- [25] Indraratna P, Ang SC, Gada H, Yan TD, Manganas C, Bannon P, et al. Systematic review of the cost-effectiveness of transcatheter aortic valve implantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148(2):509-14.
- [26] Bonow RO, Carabello BA, Kanu C. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease. 2006 [06/07/2017]; Available from: <http://circ.ahajournals.org/content/114/5/e84>.
- [27] Dimarakis I, Rehman SM, Grant SW, Saravanan DMT, Levy RD, Bridgewater B, et al. Conventional aortic valve replacement for high-risk aortic stenosis patients not suitable for transcatheter aortic valve implantation: feasibility and outcome. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;40(3):743–8.
- [28] Kularatna S, Byrnes J, Mervin MC, Scuffham PA. Health Technology Assessments Reporting Cost-Effectiveness of Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Int J Technol Assess Health Care*. 2016;32(3):89-96.
- [29] Tarricone R, Callea G, Ogorevc M, Prevolnik Rupel V. Improving the Methods for the Economic Evaluation of Medical Devices. *Health Econ*. 2017;26 Suppl 1:70-92.
- [30] Genereux P, Head SJ, Wood DA, Kodali SK, Williams MR, Paradis J-M, et al. Transcatheter aortic valve implantation 10-year anniversary: review of current evidence and clinical implications. *Eur Heart J*. 2012;33(19):2388-98.
- [31] Universitätsklinik für Herzchirurgie. Herzklappenoperationen. Tiroler Kliniken – Universitätskliniken Innsbruck [2017/08/09]; Available from: <https://herzchirurgie.tirol-kliniken.at/page.cfm?vpath=aufgaben/herzklappenerkrankungen>.
- [32] Edwards Lifesciences Inc. Edwards SAPIEN valve. [2017/07/26]; Available from: <http://www.edwards.com/de/devices/heart-valves/transcatheter>.
- [33] Medtronic Inc. Heart Valves – Transcatheter. [2017/07/26]; Available from: <http://www.medtronic.com/us-en/healthcare-professionals/products/cardiovascular/heart-valves-transcatheter.html>.
- [34] ENDOTECH At the Heart of Innovation. DIRECT FLOW MEDICAL: Transcatheter Aortic Valve System. [2017/11/09]; Available from: <http://www.endotech.it/en/doctors/transcatheter-aortic-valve-system/>.

- [35] Symetis. Products. [2017/04/09]; Available from: <https://www.symetis.com/products>.
- [36] Österreichische Kardiologie Gesellschaft, Österreichischen Gesellschaft für Thorax-Herzchirurgie. Positionspapier der ÖKG und ÖGTHC zu katheterunterstützten Herzklappeninterventionen [06/07/2017]; Available from: <http://www.herz-thorax.at/standards/herzkatheter.pdf>.
- [37] Mühlberger V, Kaltenbach L. Herzkathetereingriffe in Österreich im Jahr 2015 (mit Audit bis 2016). *Kardiologie – Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufkrankungen*. 2017;24((1-2)):7-12.
- [38] Kappetein AP, Head SJ, Treede H, Reichenspurner H, Mohr FW, Walther T. What is the evidence allowing us to state that transcatheter aortic valve replacement via the femoral artery is a more attractive option compared to transapical valve replacement? *EuroIntervention*. 2011;7(8):903-4.
- [39] Smith C, Leon MB, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *New England Journal of Medicine*. 2011;364((23)):2187-98.
- [40] Mack M, Leon MB, Smith C, Miller DC, Moses JW, Tuzcu EM, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385((9986)):2477-84.
- [41] Leon MB, Smith C, Mack M. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *New England Journal of Medicine*. 2010;363((17)):1597-607.
- [42] Thomas M, Schymik G, Walther T, Himert D, Lefère T, Treede H, et al. One year outcomes of cohort 1 in the Edwards SAPIEN aortic bioprosthesis European outcome (SOURCE) registry: the European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circ J*. 2011;124:425-33.
- [43] Arnold S, Reynolds MR, Wang KP, Magnuson EA, Baron SJ, Chinnakondapalli K, et al. Health Status After Transcatheter or Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Stenosis at Increased Surgical Risk: Results From the CoreValve US Pivotal Trial. *Cardiovascular Interventions*. 2015;8(9):1207-17.
- [44] Linke A, Wenaweser P, Gerckens UJ, Tamburino C, Bosmans J, Bleiziffer S, et al. Treatment of aortic stenosis with a self-expanding transcatheter valve: the International Multi-centre ADVANCE Study. *Eur Heart J*. 2014;35(38):2672–84.
- [45] Health Quality Ontario. Transcatheter Aortic Valve Implantation for Treatment of Aortic Valve Stenosis: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2016;16(19):1-94.
- [46] Drummond M, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stodart GL. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*, 3rd ed. *Epidemiol Community Health* 2005.
- [47] Gesundheit Österreich GmbH, Gesundheitswesen BfQi. *Methodenhandbuch für HTA, Version 1.2012*. Available from: <http://www.goeg.at/de/produkteberichtetetail/Methodenhandbuch-fuer-HTA-2012.html>.
- [48] Campbell and Cochrane Economics Methods Group C, Evidence for Policy and Practice Information and Coordinating Centre E. CCEMG – EPPI-Centre Cost Converter. 2016[2017/08/02]; Available from: <http://eppi.ioe.ac.uk/costconversion/default.aspx>.
- [49] SpringerMedizin. In Belgien wird der Patient sofort zur Kassa gebeten 2009 [2017/08/14]; Available from: <http://www.springermedizin.at/artikel/2331-in-belgien-wird-der-patient-sofort-zur-kassa-gebeten>.
- [50] ENTERSPAIN. Staatliches Gesundheitswesen und Krankenversicherung in Spanien. [2017/08/14]; Available from: <http://www.enterspain.com/?Leben-in-Spanien/Gesundheit>.
- [51] Health Grove. 70 Year Old Life Expectancy. GRAPHIQ2017[2017/08/08]; Available from: <http://life-span.healthgrove.com/l/71/70>.
- [52] Gada H, Kapadia SR, Tuzcu EM, Svensson LG, Marwick TH. Markov model for selection of aortic valve replacement versus transcatheter aortic valve implantation (without replacement) in high-risk patients. *Am J Cardiol*. 2012;109(9):1326-33.
- [53] Gada H, Agarwal S, Marwick TH. Perspective on the cost-effectiveness of transapical aortic valve implantation in high-risk patients: Outcomes of a decision-analytic model. *Ann*. 2012;1(2):145-55.

- [54] Hancock-Howard RL, Feindel CM, Rodes-Cabau J, Webb JG, Thompson AK, Banz K. Cost effectiveness of transcatheter aortic valve replacement compared to medical management in inoperable patients with severe aortic stenosis: Canadian analysis based on the PARTNER Trial Cohort B findings. *J Med Econ.* 2013;16(4):566-74.
- [55] Freeman PM, Protty MB, Aldalati O, Lacey A, King W, Anderson RA, et al. Severe symptomatic aortic stenosis: medical therapy and transcatheter aortic valve implantation (TAVI)-a real-world retrospective cohort analysis of outcomes and cost-effectiveness using national data. *Open Heart.* 2016;3(1):e000414.
- [56] Nixon J, Khan KS, Kleijnen J. Summarising economic evaluations in systematic reviews: a new approach. *BMJ (Online).* 2001;322(7302):1596-8.
- [57] Neyt M, Van Brabandt H, Devriese S, Van De Sande S. A cost-utility analysis of transcatheter aortic valve implantation in Belgium: focusing on a well-defined and identifiable population. *BMJ Open.* 2012;2(3).
- [58] Reynolds MR, Magnuson EA, Wang K, Lei Y, Vilain K, Walczak J, et al. Cost-effectiveness of transcatheter aortic valve replacement compared with standard care among inoperable patients with severe aortic stenosis: results from the placement of aortic transcatheter valves (PARTNER) trial (Cohort B). *Circulation.* 2012;125(9):1102-9.
- [59] Watt M, Mealing S, Eaton J, Piazza N, Moat N, Brasseur P, et al. Cost-effectiveness of transcatheter aortic valve replacement in patients ineligible for conventional aortic valve replacement. *Heart.* 2012;98(5):370-6.
- [60] Doble B, Blackhouse G, Goeree R, Xie F. Cost-effectiveness of the Edwards SAPIEN transcatheter heart valve compared with standard management and surgical aortic valve replacement in patients with severe symptomatic aortic stenosis: a Canadian perspective. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;146(1):52-60.e3.
- [61] Murphy A, Fenwick E, Toff WD, Neilson MP, Berry C, Uren N, et al. Transcatheter aortic valve implantation for severe aortic stenosis: the cost-effectiveness case for inoperable patients in the United Kingdom. [Erratum appears in *Int J Technol Assess Health Care.* 2013 Jan;29(1):112]. *Int J Technol Assess Health Care.* 2013;29(1):12-9.
- [62] Simons CT, Cipriano LE, Shah RU, Garber AM, Owens DK, Hlatky MA. Transcatheter aortic valve replacement in nonsurgical candidates with severe, symptomatic aortic stenosis: a cost-effectiveness analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2013;6(4):419-28.
- [63] Brecker S, Mealing S, Padhiar A, Eaton J, Sculpher M, Busca R, et al. Cost-utility of transcatheter aortic valve implantation for inoperable patients with severe aortic stenosis treated by medical management: a UK cost-utility analysis based on patient-level data from the ADVANCE study. *Open Heart.* 2014;1(1):e000155.
- [64] Maliwa MA, van der Heijden GJ, Bots ML. Quality of life and NYHA class 30 years after mechanical aortic valve replacement. *Cardiovasc Surg.* 2003;11(5):381-7.
- [65] Raikou M, MCGuire A, Lurz P, Bonhoeffer P, Wegmueller Y. An assessment of the cost of percutaneous pulmonary valve implantation using melody versus surgical valve replacement in patients with right ventricular outflow tract dysfunction. *J Med Econ.* 2011;14(1):47-52.
- [66] Fairbairn TA, Meads DM, Hulme C, Mather AN, Plein S, Blackman DJ, et al. The cost-effectiveness of transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis at high operative risk. *Heart.* 2013;99(13):914-20.
- [67] Ribera A, Slof J, Andrea R, Falces C, Gutierrez E, Del Valle-Fernandez R, et al. Transfemoral transcatheter aortic valve replacement compared with surgical replacement in patients with severe aortic stenosis and comparable risk: cost-utility and its determinants. *Int J Cardiol.* 2015;182:321-8.
- [68] Reynolds MR, Lei Y, Wang K, Chinnakondepalli K, Vilain KA, Magnuson EA, et al. Cost-Effectiveness of Transcatheter Aortic Valve Replacement With a Self-Expanding Prosthesis Versus Surgical Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(1):29-38.
- [69] Leidl R, Schulenburg JM, Wasem J. Ansätze und Methoden der ökonomischen Evaluation – eine internationale Perspektive: Nomos Verlagsgesellschaft Baden-Baden; 1999.

- [70] Eaton J, Mealing S, Thompson J, Moat N, Kappetein P, Piazza N, et al. Is transcatheter aortic valve implantation (TAVI) a cost-effective treatment in patients who are ineligible for surgical aortic valve replacement? A systematic review of economic evaluations. *J Med Econ.* 2014;17(5):365-75.
- [71] Malaisrie SC. Is transcatheter aortic valve implantation cost effective in the nonsurgical elderly population? *Interventional Cardiology (London).* 2013;5(4):411-8.
- [72] Iannaccone A, Marwick TH. Cost effectiveness of transcatheter aortic valve replacement compared with medical management or surgery for patients with aortic stenosis. *Appl Health Econ Health Policy.* 2015;13(1):29-45.
- [73] Osnabrugge RLJ, Head SJ, Genders TSS, Van Mieghem NM, De Jaegere PPT, van der Boon RMA, et al. Costs of transcatheter versus surgical aortic valve replacement in intermediate-risk patients. *Ann Thorac Surg.* 2012;94(6):1954-60.
- [74] Ailawadi G, LaPar DJ, Speir AM, Ghanta RK, Yarburo LT, Crosby IK, et al. Contemporary Costs Associated With Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Propensity-Matched Cost Analysis. *Ann Thorac Surg.* 2016;101(1):154-60.
- [75] Awad W, Mathur A, Baldock L, Oliver S, Kennon S. Comparing post-operative resource consumption following transcatheter aortic valve implantation (TAVI) and conventional aortic valve replacement in the UK. *J Med Econ.* 2014;17(5):357-64.
- [76] Brunn M, Durand-Zaleski I. Basic principles of health economics applied – how to assess if transcatheter aortic valve implantation is worth the investment. *Interventional Cardiology (London).* 2013;8(2):135-9.
- [77] Busca R, Geisler BP, Pietzsch JB. Cost-Effectiveness of Transcatheter Aortic Valve Replacement: Current Decision-Analytic Models and Future Opportunities. *Value Health.* 2015;18(7):A359.
- [78] Cao C, Liou KP, Pathan FK, Virk S, McMonnies R, Wolfenden H, et al. Transcatheter Aortic Valve Implantation versus Surgical Aortic Valve Replacement: Meta-Analysis of Clinical Outcomes and Cost-Effectiveness. *Curr Pharm Des.* 2016;22(13):1965-77.
- [79] Fanari Z, Weintraub WS. Cost-effectiveness of transcatheter versus surgical management of structural heart disease. *Cardiovasc Revasc Med.* 2016;17(1):44-7.
- [80] Lim GB. Valvular disease: TAVR is cost-effective in the USA and UK. *Nature Reviews Cardiology.* 2012;9(4):188.
- [81] Mabin TA, Condolfi P. An analysis of real-world cost-effectiveness of TAVI in South Africa. *Cardiovasc.* 2014;25(1):21-6.
- [82] Mark DB, Mentz RJ. The Placement of Aortic Transcatheter Valve (PARTNER) trial: a health economic and policy perspective. *Circulation.* 2012;125(25):3243-5.
- [83] Minutello RM, Wong SC, Swaminathan RV, Feldman DN, Kaple RK, Horn EM, et al. Costs and in-hospital outcomes of transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement in commercial cases using a propensity score matched model. *Am J Cardiol.* 2015;115(10):1443-7.
- [84] Valvular disease: TAVI likely to be a cost-effective option for SAVR-ineligible patients with severe aortic stenosis. *Nature Reviews Cardiology.* 2011;9(4).
- [85] Orlando R, Pennant M, Rooney S, Khogali S, Bayliss S, Hassan A, et al. Cost-effectiveness of transcatheter aortic valve implantation (TAVI) for aortic stenosis in patients who are high risk or contraindicated for surgery: a model-based economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2013;17(33):1-86.
- [86] Lopes MACQ, Nishikawa AM, Paladini LM, Neto PAL, Brito Júnior FS, Sarmento-Leite R, et al. Transcatheter aortic valve implantation for the treatment of severe aortic valve stenosis in inoperable patients under the Perspective of the Brazilian Supplemental health system – Cost-effectiveness analysis. *Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva.* 2013;21(3).
- [87] Reardon MJ. Cost-effectiveness analysis of TAVR. *Methodist Debaque Cardiovasc J.* 2012;8(2):26-8.
- [88] Reardon MJ, Reynolds MR. Cost-effectiveness of TAVR in the non-surgical population. *J Med Econ.* 2013;16(4):575-9.

- [89] Redekop WK. Tools and techniques – statistics: comments on a cost-effectiveness study of TAVI for patients with inoperable aortic stenosis. *EuroIntervention*. 2014;9(10):1241-3.
- [90] Reynolds MR, Baron SJ, Cohen DJ. Economic Implications of Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients at Intermediate Surgical Risk. *Circulation*. 2016;134(19):1416-8.
- [91] Sehatzadeh S, Doble B, Xie F, Blackhouse G, Campbell K, Kaulback K, et al. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) for treatment of aortic valve stenosis: An evidence-based analysis (Part B). *Ont Health Technol Assess Ser*. 2012;12(14):1-62.
- [92] Singh V, Badheka AO, Patel SV, Patel NJ, Thakkar B, Patel N, et al. Comparison of Inhospital Outcomes of Surgical Aortic Valve Replacement in Hospitals With and Without Availability of a Transcatheter Aortic Valve Implantation Program (from a Nationally Representative Database). *Am J Cardiol*. 2015;116(8):1229-36.
- [93] Wijeyesundera HC, Li L, Braga V, Pazhaniappan N, Pardhan AM, Lian D, et al. Drivers of healthcare costs associated with the episode of care for surgical aortic valve replacement versus transcatheter aortic valve implantation. *Open Heart*. 2016;3(2):e000468.

7 Anhang

7.1 Suchstrategie

Elektronische Suchstrategie für EconLit

Search Date: 10/05/2017				
#	Query	Limiters/Expanders	Last Run Via	Results
S12	S1 OR S2 OR S4 OR S5 OR S6 OR S8 OR S9 OR S10	Limiters – Published Date: 20070101-20170531; Publication Type: Journal Article; Narrow by Language: – english; Search modes – Boolean/Phrase	Interface – EBSCOhost Research Databases Search Screen – Advanced Search Database – EconLit	7
S11	S1 OR S2 OR S4 OR S5 OR S6 OR S8 OR S9 OR S10	Search modes – Boolean/Phrase	Interface – EBSCOhost Research Databases Search Screen – Advanced Search Database – EconLit	24
S10	AB TAVI	Search modes – Boolean/Phrase	Interface – EBSCOhost Research Databases Search Screen – Advanced Search Database – EconLit	6
S9	TI TAVI	Search modes – Boolean/Phrase	Interface – EBSCOhost Research Databases Search Screen – Advanced Search Database – EconLit	1
S8	aortic valve prosthesis*	Search modes – SmartText Searching	Interface – EBSCOhost Research Databases Search Screen – Advanced Search Database – EconLit	3
S7	aortic valve prosthesis*	Search modes – Boolean/Phrase	Interface – EBSCOhost Research Databases Search Screen – Advanced Search Database – EconLit	0
S6	aortic valve replac*	Search modes – Boolean/Phrase	Interface – EBSCOhost Research Databases Search Screen – Advanced Search Database – EconLit	2
S5	aortic valve implant*	Search modes – Boolean/Phrase	Interface – EBSCOhost Research Databases Search Screen – Advanced Search Database – EconLit	1
S4	transcatheter aortic valve prosthesis*	Search modes – SmartText Searching	Interface – EBSCOhost Research Databases Search Screen – Advanced Search Database – EconLit	2
S3	transcatheter aortic valve prosthesis*	Search modes – Boolean/Phrase	Interface – EBSCOhost Research Databases Search Screen – Advanced Search Database – EconLit	0
S2	transcatheter aortic valve replacement	Search modes – Boolean/Phrase	Interface – EBSCOhost Research Databases Search Screen – Advanced Search Database – EconLit	1
S1	transcatheter aortic valve implantation	Search modes – Boolean/Phrase	Interface – EBSCOhost Research Databases Search Screen – Advanced Search Database – EconLit	1

Elektronische Suchstrategie für Cochrane

Search Name: TAVI Economics	
Search Date: 10/05/2017	
ID	Search
#1	MeSH descriptor: [Transcatheter Aortic Valve Replacement] explode all trees
#2	MeSH descriptor: [Aortic Valve] explode all trees
#3	MeSH descriptor: [Heart Valve Prosthesis Implantation] explode all trees
#4	implant*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#5	replac*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#6	#3 or #4 or #5
#7	#2 and #6
#8	Transcatheter Aortic Valve near (implant* or replac* or prosthe*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#9	TAVI:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#10	#1 or #7 or #8 or #9 Publication Year from 2007 to 2017, in Economic Evaluations
Total: 20 Hits	

Elektronische Suchstrategie für CRD

Search Name: TAVI Economics	
Search Date: 10/05/2017	
ID	Search
1	MeSH DESCRIPTOR Transcatheter Aortic Valve Replacement EXPLODE ALL TREES
2	MeSH DESCRIPTOR Aortic Valve EXPLODE ALL TREES
3	MeSH DESCRIPTOR Heart Valve Prosthesis Implantation EXPLODE ALL TREES
4	(implant*)
5	(replac*)
6	#3 OR #4 OR #5
7	#2 AND #6
8	(Transcatheter Aortic Valve NEAR (implant* or replac* or prosthe*))
9	(TAVI)
10	#1 OR #7 OR #8 OR #9
11	* IN NHSEED
12	#10 AND #11
13	* IN NHSEED FROM 2007 TO 2017
14	#12 AND #13
Total: 21 Hits	

Elektronische Suchstrategie für Embase

Search Date: 10/05/2017		
No.	Query Results	Hints
#32	'transcatheter aortic valve implantation'/exp OR ('transcatheter aortic valve' NEAR/1 (implant* OR replac* OR prosth*)) :ti,ab OR tavi:ti,ab AND ('economics'/exp OR 'cost'/exp OR 'health economics'/exp OR 'pharmacoeconomics'/exp OR economic* :ti,ab OR cost:ti,ab OR costs:ti,ab OR costly:ti,ab OR costing:ti,ab OR price:ti,ab OR prices:ti,ab OR pricing:ti,ab OR pharmacoeconomic* :ti,ab OR (expenditure* :ti,ab NOT energy:ti,ab) OR 'value for money' :ti,ab OR budget* :ti,ab) NOT (((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ti,ab OR (metabolic NEAR/1 cost):ti,ab OR ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ti,ab) NOT (letter:it OR editorial:it) NOT (animal:de NOT (animal:de AND human:de)) AND [2007-2017]/py AND ([english]/lim OR [german]/lim) NOT ('transcatheter aortic valve implantation'/exp OR ('transcatheter aortic valve' NEAR/1 (implant* OR replac* OR prosth*)) :ti,ab OR tavi:ti,ab AND 'economics'/exp OR 'cost'/exp OR 'health economics'/exp OR 'pharmacoeconomics'/exp OR economic* :ti,ab OR cost:ti,ab OR costs:ti,ab OR costly:ti,ab OR costing:ti,ab OR price:ti,ab OR prices:ti,ab OR pricing:ti,ab OR pharmacoeconomic* :ti,ab OR (expenditure* :ti,ab NOT energy:ti,ab) OR 'value for money' :ti,ab OR budget* :ti,ab) NOT (((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ti,ab OR (metabolic NEAR/1 cost):ti,ab OR ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ti,ab) NOT (letter:it OR editorial:it) NOT (animal:de NOT (animal:de AND human:de)) AND [2007-2017]/py AND ([english]/lim OR [german]/lim) AND 'conference abstract'/it	321
#31	'transcatheter aortic valve implantation'/exp OR ('transcatheter aortic valve' NEAR/1 (implant* OR replac* OR prosth*)) :ti,ab OR tavi:ti,ab AND ('economics'/exp OR 'cost'/exp OR 'health economics'/exp OR 'pharmacoeconomics'/exp OR economic* :ti,ab OR cost:ti,ab OR costs:ti,ab OR costly:ti,ab OR costing:ti,ab OR price:ti,ab OR prices:ti,ab OR pricing:ti,ab OR pharmacoeconomic* :ti,ab OR (expenditure* :ti,ab NOT energy:ti,ab) OR 'value for money' :ti,ab OR budget* :ti,ab) NOT (((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ti,ab OR (metabolic NEAR/1 cost):ti,ab OR ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ti,ab) NOT (letter:it OR editorial:it) NOT (animal:de NOT (animal:de AND human:de)) AND [2007-2017]/py AND ([english]/lim OR [german]/lim) AND 'conference abstract'/it	266
#30	'transcatheter aortic valve implantation'/exp OR ('transcatheter aortic valve' NEAR/1 (implant* OR replac* OR prosth*)) :ti,ab OR tavi:ti,ab AND ('economics'/exp OR 'cost'/exp OR 'health economics'/exp OR 'pharmacoeconomics'/exp OR economic* :ti,ab OR cost:ti,ab OR costs:ti,ab OR costly:ti,ab OR costing:ti,ab OR price:ti,ab OR prices:ti,ab OR pricing:ti,ab OR pharmacoeconomic* :ti,ab OR (expenditure* :ti,ab NOT energy:ti,ab) OR 'value for money' :ti,ab OR budget* :ti,ab) NOT (((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ti,ab OR (metabolic NEAR/1 cost):ti,ab OR ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ti,ab) NOT (letter:it OR editorial:it) NOT (animal:de NOT (animal:de AND human:de)) AND [2007-2017]/py AND ([english]/lim OR [german]/lim)	587
#29	'transcatheter aortic valve implantation'/exp OR ('transcatheter aortic valve' NEAR/1 (implant* OR replac* OR prosth*)) :ti,ab OR tavi:ti,ab AND ('economics'/exp OR 'cost'/exp OR 'health economics'/exp OR 'pharmacoeconomics'/exp OR economic* :ti,ab OR cost:ti,ab OR costs:ti,ab OR costly:ti,ab OR costing:ti,ab OR price:ti,ab OR prices:ti,ab OR pricing:ti,ab OR pharmacoeconomic* :ti,ab OR (expenditure* :ti,ab NOT energy:ti,ab) OR 'value for money' :ti,ab OR budget* :ti,ab) NOT (((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ti,ab OR (metabolic NEAR/1 cost):ti,ab OR ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ti,ab) NOT (letter:it OR editorial:it) NOT (animal:de NOT (animal:de AND human:de)) AND [2007-2017]/py	596
#28	'transcatheter aortic valve implantation'/exp OR ('transcatheter aortic valve' NEAR/1 (implant* OR replac* OR prosth*)) :ti,ab OR tavi:ti,ab AND ('economics'/exp OR 'cost'/exp OR 'health economics'/exp OR 'pharmacoeconomics'/exp OR economic* :ti,ab OR cost:ti,ab OR costs:ti,ab OR costly:ti,ab OR costing:ti,ab OR price:ti,ab OR prices:ti,ab OR pricing:ti,ab OR pharmacoeconomic* :ti,ab OR (expenditure* :ti,ab NOT energy:ti,ab) OR 'value for money' :ti,ab OR budget* :ti,ab) NOT (((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ti,ab OR (metabolic NEAR/1 cost):ti,ab OR ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ti,ab) NOT (letter:it OR editorial:it) NOT (animal:de NOT (animal:de AND human:de))	596
#27	'economics'/exp OR 'cost'/exp OR 'health economics'/exp OR 'pharmacoeconomics'/exp OR economic* :ti,ab OR cost:ti,ab OR costs:ti,ab OR costly:ti,ab OR costing:ti,ab OR price:ti,ab OR prices:ti,ab OR pricing:ti,ab OR pharmacoeconomic* :ti,ab OR (expenditure* :ti,ab NOT energy:ti,ab) OR 'value for money' :ti,ab OR budget* :ti,ab) NOT (((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ti,ab OR (metabolic NEAR/1 cost):ti,ab OR ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ti,ab) NOT (letter:it OR editorial:it) NOT (animal:de NOT (animal:de AND human:de))	1,239,903
#26	animal:de NOT (animal:de AND human:de)	4,182,265
#25	animal:de AND human:de	907,596
#24	human:de	18,340,428
#23	animal:de	5,089,834

#22	'economics'/exp OR 'cost'/exp OR 'health economics'/exp OR 'pharmacoeconomics'/exp OR economic*:ti,ab OR cost:ti,ab OR costs:ti,ab OR costly:ti,ab OR costing:ti,ab OR price:ti,ab OR prices:ti,ab OR pricing:ti,ab OR pharmacoeconomic*:ti,ab OR (expenditure*:ti,ab NOT energy:ti,ab) OR 'value for money':ti,ab OR budget*:ti,ab NOT (((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ti,ab OR (metabolic NEAR/1 cost):ti,ab OR ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ti,ab) NOT (letter:it OR editorial:it)	1,281,228
#21	letter:it OR editorial:it	1,496,299
#20	editorial:it	528,895
#19	letter:it	967,404
#18	'economics'/exp OR 'cost'/exp OR 'health economics'/exp OR 'pharmacoeconomics'/exp OR economic*:ti,ab OR cost:ti,ab OR costs:ti,ab OR costly:ti,ab OR costing:ti,ab OR price:ti,ab OR prices:ti,ab OR pricing:ti,ab OR pharmacoeconomic*:ti,ab OR (expenditure*:ti,ab NOT energy:ti,ab) OR 'value for money':ti,ab OR budget*:ti,ab NOT (((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ti,ab OR (metabolic NEAR/1 cost):ti,ab OR ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ti,ab)	1,367,365
#17	((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ti,ab OR (metabolic NEAR/1 cost):ti,ab OR ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ti,ab	39,632
#16	((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ti,ab	25,653
#15	(metabolic NEAR/1 cost):ti,ab	1,173
#14	((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ti,ab	3,753
#13	'economics'/exp OR 'cost'/exp OR 'health economics'/exp OR 'pharmacoeconomics'/exp OR economic*:ti,ab OR cost:ti,ab OR costs:ti,ab OR costly:ti,ab OR costing:ti,ab OR price:ti,ab OR prices:ti,ab OR pricing:ti,ab OR pharmacoeconomic*:ti,ab OR (expenditure*:ti,ab NOT energy:ti,ab) OR 'value for money':ti,ab OR budget*:ti,ab	1,373,515
#12	budget*:ti,ab	30,376
#11	'value for money':ti,ab	1,776
#10	expenditure*:ti,ab NOT energy:ti,ab	30,890
#9	economic*:ti,ab OR cost:ti,ab OR costs:ti,ab OR costly:ti,ab OR costing:ti,ab OR price:ti,ab OR prices:ti,ab OR pricing:ti,ab OR pharmacoeconomic*:ti,ab	777,671
#8	'pharmacoeconomics'/exp	183,201
#7	'health economics'/exp	725,997
#6	'cost'/exp	300,550
#5	'economics'/exp	234,980
#4	'transcatheter aortic valve implantation'/exp OR ('transcatheter aortic valve' NEAR/1 (implant* OR replac* OR prosth*))):ti,ab OR tavi:ti,ab	13,399
#3	tavi:ti,ab	6,697
#2	('transcatheter aortic valve' NEAR/1 (implant* OR replac* OR prosth*))):ti,ab	9,466
#1	'transcatheter aortic valve implantation'/exp	12,116

Elektronische Suchstrategie für Medline

Search Date: 10/05/2017		
ID	Search	Hints
1	exp Transcatheter Aortic Valve Replacement	1,604
2	exp Aortic Valve/	26,823
3	exp Heart Valve Prosthesis Implantation/	19,666
4	implant*.ti,ab.	339,963
5	replac*.ti,ab.	365,636
6	3 or 4 or 5	685,431
7	2 and 6	14,222
8	(Transcatheter Aortic Valve adj2 (implant* or replac* or prosthe*)).ti,ab.	5,084
9	TAVI.ti,ab.	2,595
10	1 or 7 or 8 or 9	17,906
11	economics/	27,099
12	exp "Costs and Cost Analysis"/	210,988
13	exp Economics, Dental/	4,045
14	exp "economics, hospital"/	22,487
15	economics, medical/	9,061
16	economics, nursing/	3,985
17	economics, pharmaceutical/	2,763
18	(economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmaco-economic*).ti,ab.	627,493
19	(expenditure* not energy).ti,ab.	24,284
20	value for money.ti,ab.	1,350
21	budget*.ti,ab.	24,517
22	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21	770,457
23	((energy or oxygen) adj cost).ti,ab.	3,584
24	(metabolic adj cost).ti,ab.	1,158
25	((energy or oxygen) adj expenditure).ti,ab.	21,573
26	23 or 24 or 25	25,416
27	22 not 26	764,637
28	letter.pt.	970,686
29	editorial.pt.	438,891
30	historical article.pt.	347,406
31	28 or 29 or 30	1,739,482
32	27 not 31	731,635
33	Animals/	6,107,243
34	Humans/	16,855,433
35	33 not (33 and 34)	4,364,703
36	32 not 35	688,192
37	10 and 36	290
38	limit 37 to yr="2007 - 2017"	232
39	limit 38 to (english or german)	224
40	remove duplicates from 39	217

7.2 Literatúrauswahl: Studienausschluss

Tabelle 7.2-1: Exkludierte Volltexte aus der Literatúrauswahl und Begründung

Author	Year	Title	Reason for exclusion	Reference
Ailawadi et al.	2016	Contemporary Costs Associated With Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Propensity-Matched Cost Analysis	Other study endpoint	[74]
Awad et al.	2014	Comparing Post-Operative Resource Consumption Following Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) and Conventional Aortic Valve Replacement in the UK	Abstract only	[75]
Brunn und Durand-Zaleski	2013	Basic Principles of Health Economics Applied – How to Assess if Transcatheter Aortic Valve Implantation is Worth the Investment	Other study design	[76]
Busca et al.	2015	Cost-Effectiveness of Transcatheter Aortic Valve Replacement: Current Decision-Analytic Models and Future Opportunities	Abstract only	[77]
Cao et al.	2016	Transcatheter Aortic Valve Implantation versus Surgical Aortic Valve Replacement: Meta-Analysis of Clinical Outcomes and Cost-Effectiveness	Other study design	[78]
Eaton et al.	2014	Is Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) a Cost-Effective Treatment in Patients Who Are Ineligible for Surgical Aortic Valve Replacement? A Systematic Review of Economic Evaluations	Other study design	[70]
Fanari und Weintraub	2016	Cost-Effectiveness of Transcatheter versus Surgical Management of Structural Heart Disease	Other study design	[79]
Health Quality Ontario	2016	Transcatheter Aortic Valve Implantation for Treatment of Aortic Valve Stenosis: A Health Technology Assessment	Other study design	[45]
Iannaccone und Marwick	2015	Cost Effectiveness of Transcatheter Aortic Valve Replacement Compared with Medical Management or Surgery for Patients with Aortic Stenosis	Other study design	[72]
Indraratna et al.	2013	Systematic Review of the Cost-Effectiveness of Transcatheter Aortic Valve Implantation	Other study design	[25]
Kularatna et al.	2016	Health Technology Assessments Reporting Cost-Effectiveness of Transcatheter Aortic Valve Implantation	Other study design	[28]
Lim	2012	TAVR is Cost-Effective in the USA and UK	Other study design	[80]
Mabin und Candolfi	2014	An Analysis of Real-World Cost-Effectiveness of TAVI in South Africa	Other study design	[81]
Malaisrie	2013	Is Transcatheter Aortic Valve Implantation Cost-Effective in the Nonsurgical Elderly Population?	Other study design	[71]
Mark und Mentz	2012	The Placement of Aortic Transcatheter Valve (PARTNER) Trial: A Health Economic and Policy Perspective	Other study design	[82]
Minutello et al.	2015	Costs and In-Hospital Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Implantation Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Commercial Cases Using a Propensity Score Matched Model	Other endpoint	[83]
NRCardio	2011	Valvular Disease: TAVI Likely to be a Cost-Effective Option for SAVR – Ineligible Patients with Severe Aortic Stenosis	Other study design	[84]
Orlando et al.	2013	Cost-Effectiveness of Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) for Aortic Stenosis in Patients Who Are High Risk or Contraindicated for Surgery: A Model-Based Economic Evaluation	Other study design	[85]
Osnabrugge et al.	2012	Costs of Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients	Other endpoint	[73]
Queiroga et al.	2013	Transcatheter Aortic Valve Implantation for the Treatment of Severe Aortic Valve Stenosis in Inoperable Patients under the Perspective of the Brazilian Private Healthcare System – Cost-Effectiveness Analysis	Other population	[86]
Reardon	2012	Cost-Effectiveness Analysis of TAVR	Other study design	[87]
Reardon und Reynolds	2013	Cost-Effectiveness of TAVR in the Non-Surgical Population	Other study design	[88]
Redekop	2014	Tools and Techniques – Statistics: Comments on A Cost-Effectiveness study of TAVI For Patients With Inoperable Aortic Stenosis	Other study design	[89]

Author	Year	Title	Reason for exclusion	Reference
Reynolds et al.	2016	Economic Implications of Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients at Intermediate Surgical Risk	Other study design	[90]
Sehatzadeh et al.	2012	Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) for Treatment of Aortic Valve Stenosis: An Evidence-Based Analysis (Part B)	Other study design	[91]
Singh et al.	2015	Comparison of Inhospital Outcomes of Surgical Aortic Valve Replacement in Hospitals With and Without Availability of a Transcatheter Aortic Valve Implantation Program (from a Nationally Representative Database)	Other endpoints	[92]
Wijeyesundera et al.	2016	Drivers of Healthcare Costs Associated With the Episode of Care For Surgical Aortic Valve Replacement versus Transcatheter Aortic Valve Implantation	Other endpoints	[93]

7.3 Ergänzende Datenextraktionstabellen

Tabelle 7.3-1: Erweiterte Studiencharakteristika und -Resultate zu TAVI im Vergleich zu medikamentöser Therapie

Author [Reference]	Gada et al. [52]	Gada et al. [53]	Hancock-Howard et al. [54]	Freeman et al. [55]
Year	2012	2012	2013	2016
Intervention	TF TAVI (ES)	TA TAVI (ES)	TF TAVR (ES)	TAVI (ES)
Control	MM	MM	MM	MM
Patient population	High surgical risk patients with severe, symptomatic AS	High surgical risk patients with severe, symptomatic AS	Inoperable patients with severe, symptomatic AS	High surgical risk patients with severe, symptomatic AS
Model cycle length	Yearly cycle	Yearly cycle	n/a	n/a
(Key) assumptions	<p>Post-AVR/TAVI complications and complications of the access site occurred only during the first cycle after AVR/TAVI;</p> <p>Patients with stroke – no reoperation possible;</p> <p>Refoundation equal for TAVI and AVR; MM similar outcomes than with heart failure, thus same costs;</p> <p>Reference case include patients ≥ 80 years old and 50 % TAVI after screening;</p> <p>Utilities:</p> <ul style="list-style-type: none"> * Stroke 0.46 * Post-aortic AEs: 0.67 * Heart failure: 0.67 	<p>Only part of the considered patients, receive TA TAVI;</p> <p>TA TAVI did not work – switch to AVR;</p> <p>MM – assumption of heart failure;</p> <p>Access site complication only during first cycle after TA TAVI;</p> <p>Refoundation equal for TA TAVI and AVR;</p> <p>Costs of Hemorrhage Post-Coronary Artery Bypass = surrogate parameter for access site complications of TA TAVI;</p> <p>WTP-threshold: $< \\$100,000/QALY$;</p> <p>10 % reduction for the disutility of uncomplicated AVR of estimated age-matched population;</p> <p>Reference case include patients ≥ 80 years old and 50 % suitability of TA TAVI;</p> <p>Utilities:</p> <ul style="list-style-type: none"> * Stroke 0.46 * Post-aortic AEs: 0.67 * Heart failure: 0.67 	<p>Utilities maintained for the 3-year time horizon for patients that survived;</p> <p>1/4 of patients require 10 additional days in hospital for post-operative cardiac rehabilitation at the same cost/day as for the general ward;</p> <p>Complication rates at 36 months held constant;</p> <p>One doctor visit per day during hospitalisation;</p> <p>No medication costs included in both arms: medication costs relatively minor – minimal effect on overall conclusions;</p>	<p>No changes in QoL after first year;</p> <p>Primary care costs (GP visits) negligible to be compared with the costs of rehospitalisation;</p> <p>Annual costs of rehospitalisation not increased over time;</p>

Author [Reference]	Gada et al. [52]	Gada et al. [53]	Hancock-Howard et al. [54]	Freeman et al. [55]
Resource use intervention	n/a	n/a	LOS without AEs: * ICU (days): 1 * General ward stay (days): 3 Follow-up treatment: * Cardiologist visit (n): 1.5 * Family doctor visit (n): 1.0 * Echocardiogram (n): 1.0 - 12-lead ECG (n): 1.0 - Chest X-ray (n): 0.3 - Home care (h/week): 3	Hospitalisation per year after intervention (n): 0.3 LOS after procedure (days): 0.4
Resource use control	n/a	n/a	Follow-up treatment: * Cardiologist visit (n): 2.5 * Family doctor visit (n): 2.5 * Echocardiogram (n): 1.0 * 12-lead ECG (n): 1.3 * Chest X-ray (n): 1.8 * Home care (h/week): 3	Hospital stay per year after procedure (n): 1.2 LOS after procedure (days): 11.0
Probabilities intervention (%)	AEs: * Death: 0.069 * Access site complications: 0.218 * Stroke: 0.04 Follow-up AEs: * Death: 0.212 * Heart failure: 0.113 * Stroke: 0.07 * Complications implantation: 0.048 * Reoperation: 0.0116 Mortality due to AEs: * Access site complications: 0.118 * Complications implantation: 0.259 * Stroke: 0.11	AEs: * Death: 0.0973 * Access site complications: 0.0253 * Stroke: 0.02 Follow-up AEs: * Death: 0.2528 * Heart failure: 0.113 * Stroke: 0.0355 * Complications implantation: 0.048 * Reoperation: 0.0328 Mortality due to AEs: * Access site complications: 0.258 * Complications implantation: 0.2589 * Stroke: 0.11	Death from any cause: * 1 month: 0.050 * 6 months: 0.229 * 12 months: 0.307 * 24 months: 0.433 * 36 months: 0.608 AEs: * Major vascular complications: 0.162 * Valve thromboembolism: 0.006 * Major paravalvular leak: 0.017 * New pacemaker: 0.034 * Renal failure (dialysis): 0.011 * BAV: 0.006 * Major stroke: 0.050 Follow-up AEs: * New pacemaker: 0.064 * Endocarditis: 0.023 * Myocardial infarction: 0.016 * Renal failure (dialysis): 0.032 * BAV: 0.028 * AVR: 0.009 * Major stroke: 0.138 * Annual stroke care: 0.44 Follow-up treatment: * Home care: 0.13 * Permanent nursing: 0.05	Survival rates 1000 days after intervention: 0.72

Author [Reference]	Gada et al. [52]	Gada et al. [53]	Hancock-Howard et al. [54]	Freeman et al. [55]
Probabilities control (%)	<p>AEs:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✱ Death: 0.154 ✱ Access site complications: n/a ✱ Stroke: n/a <p>Follow-up AEs:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✱ Death: 0.551 ✱ Heart failure: 1 ✱ Stroke: n/a ✱ Complications implantation: n/a ✱ Reoperation: n/a <p>Mortality due to AEs:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✱ Access site complications: n/a ✱ Complications implantation: n/n ✱ Stroke: n/a 	<p>AEs:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✱ Death: 0.154 ✱ Access site complications: n/a ✱ Stroke: n/a <p>Follow-up AEs:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✱ Death: 0.551 ✱ Heart failure: 1 ✱ Stroke: n/a ✱ Complications implantation: n/a ✱ Reoperation: n/a <p>Mortality due to AEs:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✱ Access site complications: n/a ✱ Complications implantation: n/a ✱ Stroke: n/a 	<p>Death from any cause:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✱ 1 month: 0.028 ✱ 6 months: 0.324 ✱ 12 months: 0.507 ✱ 24 months: 0.680 ✱ 36 months: 0.835 <p>Follow-up AEs:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✱ New pacemaker: 0.086 ✱ Endocarditis: 0.008 ✱ Myocardial infarction: 0.025 ✱ Renal failure (dialysis): 0.076 ✱ BAV: 0.853 ✱ AVR: 0.089 ✱ Major stroke: 0.055 ✱ Annual stroke care: 0.44 <p>Follow-up treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✱ Home care: 0.40 ✱ Permanent nursing: 0.30 	Survival rates 1000 days after treatment: 0.30
Incremental costs	n/a	n/a	CAD\$15,687	£13,655
Incremental effects	LYs: n/a QALYs: n/a	LYs: n/a QALYs: n/a	LYs: n/a QALYs: 0.49	LYs: 1.73 QALYs: 1.29
Extended results of sensitivity analyses	<p>Scenario analysis (use of PARTNER trial costs):</p> <p>ICER of \$32,000/QALY (CI n/a);</p> <p>Net monetary benefit mainly influenced by the initial costs of TAVI;</p>	n/a	<p>Shorter time horizon (24 or 12 months)</p> <p>– ICER: CAD\$52,848/QALY and CAD\$157,429/QALY gained, respectively;</p> <p>Cost of TAVR procedure – ICER ranging from CAD\$16,197/QALY gained to CAD\$48,983/QALY gained;</p> <p>All other SA – ICER <CAD\$50,000/QALY gained;</p> <p>Probabilistic SA: 93.2 % of all results <CAD\$50,000/QALY gained WTP threshold (ICER of CAD\$32,170/QALY);</p> <p>CEAC: nearly all iterations ICERS between CAD\$20,000/QALY- CAD\$50,000/QALY gained;</p>	n/a

Abbreviations: AE = Adverse event, AS = Aortic stenosis, BAV = Ballon Aortic Valvuloplasty, CI = Confidence interval, ECG = Echocardiography, ES = Edwards SAPIEN, ICER = Incremental cost-effectiveness ratio, ICU = Intensive care unit, LOS = Length of stay, LY = Life-year, MM = Medical Management, n/a = not available, QALY = Quality-adjusted life-year, (HR)QoL = (Health-related) Quality of life, SA = Sensitivity analysis, (S)AVR = (Surgical) Aortic Valve Replacement, TA = Transapical, TAVI/R = Transcatheter Aortic Valve Implantation/Replacement, TF = Transfemoral, WTP = Willingness to pay

Tabelle 7.3-2: Erweiterte Studiencharakteristika und -Resultate zu TAVI im Vergleich zur Standardtherapie (Teil 1)

Author [Reference]	Neyt et al. [57]	Reynolds et al. [58]	Watt et al. [59]	Doble et al. [60]
Year	2012	2012	2012	2013
Intervention	TF TAVI (ES)	TF TAVR (ES)	TAVI (ES)	TF TAVI (ES)
Control	SM (MM + BAV)	SM (MM + BAV)	SM (MM + BAV)	SM (MM + BAV)
Patient population	Inoperable patients with severe, symptomatic AS	Inoperable patients with severe, symptomatic AS	Inoperable patients with severe, symptomatic AS	Inoperable patients with severe, symptomatic AS
Model cycle length	Monthly cycle	n/a	Short-term: 1-day cycle Long-term: 1-month cycle	Yearly cycle
(Key) assumptions	No significant difference in survival after 1 year in high-risk operable patients, thus time horizon 1 year; Monthly mortality rate increases yearly according to age- and sex-specific mortality rates of the total Belgian population; Linear QoL evaluation between 1, 6 and 12 months and constant thereafter; Vascular complications and major bleedings mainly occur during initial or repeat hospitalisation; Costs of specific events same across all treatment groups;	LYs added for the TAVR group at less than perfect quality given the patient population of the trial;	83 % in the MM arm receive BAV and all incurred costs of pharmacological therapy; Impact of underlying disease incorporated into the model as HRQoL decrement of -0.197 from information on baseline NYHA class mix and published EQ-5D preference weights; Pacemaker lifetime based on previous UK-based HTA; In any given month, probability of TAVI failure twice the derived value of a Weibull function;	Patients with stroke, myocardial infarction or receiving dialysis stay in post-events health states until death; Rates of temporary and permanent dialysis same for all 4 treatments; 1-year event rates constant over 20 years; Chronic heart failure medication treatment basis for SM treatment; Commonly accepted WTP threshold of \$50,000/QALY; Baseline utility weights: ✱ NYHA class I: 0.855 ✱ NYHA class II: 0.771 ✱ NYHA class III: 0.673 ✱ NYHA class IV: 0.532
Resource use intervention	n/a	Procedure: ✱ Procedure duration (min): 150 ✱ BAV (n): 1.3 ✱ Guiding catheters (n): 2.7 ✱ Radiographic contrast (ml): 132 ✱ Surgical arterial site closure (n): 146 ✱ Closure device (n): 33 Follow-up: ✱ Hospitalisation (days): 1 ✱ Rehabilitation (days): 4.6 ✱ Nursing home (days): 14.4	LOS: ✱ Minimum hospital stay (days): 5 ✱ ICU (days): 2 ✱ General ward (days): 7	n/a
Resource use control	n/a	Follow-up: ✱ Hospitalisation (days): 2.2 ✱ Rehabilitation (days): 3.8 ✱ Nursing home (days): 7.9	LOS: ✱ Minimum hospital stay (days): 5 ✱ ICU (days): 2 ✱ General ward (days): 7	n/a

Author [Reference]	Neyt et al. [57]	Reynolds et al. [58]	Watt et al. [59]	Doble et al. [60]
Probabilities intervention (%)	30-day repeat hospitalisation: 0.056 1-year repeat hospitalisation: 0.223 30-day major stroke: 0.05 1-year major stroke: 0.078 30-day minor stroke: 0.017 1-year minor stroke: 0.022 30-day TIA: 0.000 1-year TIA: 0.006 30-day repeat TAVI: 0.017 1-year repeat TAVI: 0.017 30-day mortality: 0.05 1-year mortality: 0.307	12-months survival: 0.70	AEs: * Conversion to SAVR: 0 * Intraoperative death: 0.011 * Reoperation (short-term): 0.017 * Stroke: 0.067 * Bleeding: 0.168 * Vascular: 0.307 * Aortic regurgitation: 0.118 * Renal Failure: 0.011 * Pacemaker implant: 0.034	AEs: * Postoperative death: 0.0503 * Reoperation: 0.0168 * Conversion to SAVR: 0 * Endocarditis: 0 * Vascular complications: 0.162 * Pacemaker implantation: 0.0335 * Major bleeding: 0.168 * Atrial fibrillation: 0.006 * Stroke: 0.0670 * Permanent disability: 0.75 * Myocardial infarction: 0 * AKI: 0.112 * Temporary dialysis: 0.267 * Permanent dialysis: 0.067 Follow-up AEs: * Stroke: 0.101 * Myocardial infarction: 0.0056 * AKI: 0.0279 * Mortality 1 year: 0.271 * Mortality 2 year: life table * Mortality 3+ year: life table
Probabilities control (%)	30-day repeat hospitalisation: 0.101 1-year repeat hospitalisation: 0.441 30-day major stroke: 0.011 1-year major stroke: 0.039 30-day minor stroke: 0.006 1-year minor stroke: 0.006 30-day TIA: 0 1-year TIA: 0 30-day BAV: 0.637 1-year BAV: 0.838 30-day mortality: 0.028 1-year mortality: 0.507	12-months survival: 0.50	AEs: * Conversion to SAVR: 0 * Intraoperative death: 0.011 * Reoperation (short-term): 0.017 * Predicted 1-year mortality rate: 0.5 * Predicted 2-year mortality rate: 0.66	AEs: * Postoperative death: 0.0279 * Reoperation: 0.0112 * Conversion to SAVR: 0.0168 * Endocarditis: 0 * Vascular complications: 0.0112 * Pacemaker implantation: 0.0503 * Major bleeding: 0.0391 * Atrial fibrillation: 0.0112 * Stroke: 0.0168 * Permanent disability: 0.667 * Myocardial infarction: 0 * AKI: 0.0233 * Temporary dialysis: 0.267 * Permanent dialysis: 0.067 Follow-up AEs: * Stroke: 0.0447 * Myocardial infarction: 0.0056 * AKI: 0.0615 * Mortality 1 year: 0.483 * Mortality 2 year: life table * Mortality 3+ year: life table

Author [Reference]	Neyt et al. [57]	Reynolds et al. [58]	Watt et al. [59]	Doble et al. [60]
Incremental costs	€33,200	Follow-up: <ul style="list-style-type: none"> ✿ Hospitalisation: -\$27,018 ✿ Rehabilitation: \$723 ✿ Nursing home: \$1,872 ✿ Other outpatient: \$91 ✿ Total follow-up: -\$24,331 Total 12-months: \$52,455 Discounted lifetime medical care costs: \$79,837	10-year cost/patient: £25,200	n/a
Incremental effects	LYs: 0.88 QALYs: 0.74	Discounted life expectancy: 1.6 years Discounted QALYs: 1.3	QALYs: 1.56	LYs: 0.85 QALYs: 0.60
Extended results of sensitivity analyses	Impact on results: 3-year time horizon – ICER of pivotal PARTNER trial almost doubled (€37,400/QALY vs. €71,600/QALY); Subgroup analyses: anatomically inoperable patients better outcomes than medically inoperable patients – ICER decreasing more than €10,000/QALY; Scenario analyses: For inoperable patients WTP threshold of €42,000 needed for TAVI being cost-effective with a probability of 50 %; Probabilistic SA: mortality and utility at 12 months in the TAVI group most important stochastic variables;	No impact on results: discount rate, assumed acquisition cost of study device, exclusion of BAV costs from control group; Scenario analysis: Analysis restricted to only costs of cardiovascular care: lifetime incremental costs of TAVR decreased to \$53,000/pat. – ICER of \$33,860/LY and \$41,700/QALY gained; No utility improvements – ICER of \$83,000/QALY gained; Probabilistic SA: ICER fairly stable with 95 % of replicates <\$60,000/LY gained and 100 % of replicates <\$100,000/LY gained;	Threshold of £20,000/QALY and £30,000/QALY – TAVI is cost-effective after approximately 6 and 4 years; Complete removal of BAV from MM – increase in ICER to £18,500/QALY gained; No impact on ICER: choice of the patient group, hospitalisation costs, AE rates; Results of pooled parameters + PARTNER survival data: <ul style="list-style-type: none"> ✿ Incremental costs: £25,600 ✿ Incremental QALYs: 1.54 ✿ ICER of £16,600/QALY gained Probabilistic SA: Threshold of £20,000/QALY – 100 % TAVI is cost-effective compared with MM;	Probabilistic SA: TF TAVI is cost-effective in 72.7 % and 44.1 % at a WTP threshold of CAD\$49,000/LY/QALY

Tabelle 7.3-2: Erweiterte Studiencharakteristika und -Resultate zu TAVI im Vergleich zur Standardtherapie (Teil 2)

Author [Reference]	Murphy et al. [61]	Simons et al. [62]	Brecker et al. [63]
Year	2013	2013	2014
Intervention	TAVI (ES)	TF TAVR (ES)	TAVI (MC)
Control	SM (MM + BAV)	SM (MM + BAV)	SM (MM + BAV)
Patient population	Inoperable patients with severe, symptomatic AS	Inoperable patients with severe, symptomatic AS (NYHA class III/IV level symptoms)	Inoperable patients with severe, symptomatic AS
Model cycle length	12 month-cycle	1-month cycle	Short-term: 1-day cycle Long-term: 1-month cycle

Author [Reference]	Murphy et al. [61]	Simons et al. [62]	Brecker et al. [63]
(Key) assumptions	Major procedure-related events (e.g. valve thromboembolism, myocardial infarction): long-term impacts on health, costs and utility; Minor events (e.g. pacemaker implantation, vascular events): short-term (30 days) impacts on health, costs and utility; Disabling stroke after TAVI: utility impact equal to death; Short-term disutility of 0.0035 for 6 weeks after TAVI (impact of initial procedure); Conversion to AVR short-term disutility of 0.012 for 13 weeks; Control receives appropriate medical care (MM + BAV) + no valve;	Patients with NYHA class III/IV level symptoms and a history of TAVR same probability of death; Patients with NYHA class I/II level symptoms lower probability of death; Vascular complications only occurred during peri-procedural period; Baseline healthcare costs constant for lifetime; BAV not included in MM in the base case analysis related to the FDA approval of BAV only for symptom palliation in the last 6 months of life or as a bridge to AVR; Probability of death in medically managed patients was independent of symptom status;	Heart failure-related rehospitalisation included as cost rather than health state; Stratified patients into high- and low-risk groups (EuroScore) in the ADVANCE study; HRQoL model restricted to never exceed age-adjusted and gender-adjusted EQ-5D population norms; Difference in device choice and patient characteristics no impact on hospitalisation rates; 10 year time horizon is patients lifetime; MM patients: fixed utility decrement based on the PARTNER B data – age-adjusted and gender-adjusted population norms;
Resource use intervention	LOS: ✱ ICU (days): 0.5 ✱ High dependency unit (days): 1.5 ✱ General ward (days): 6	Procedure: ✱ Admissions (n): 2.27 ✱ Procedures (n): 1.00	Hospitalisation for heart failure during first year (n): 0.184
Resource use control	n/a	MM procedure: ✱ Admissions (n): 4.12 BAV procedure: ✱ Admissions (n): 2.50 ✱ Procedures (n): 1.40	Hospitalisation for heart failure during first year (n): 0.445
Probabilities intervention (%)	Cardiac rehab: 0.10 Temporary nursing home: 0.23 After valve replacement: ✱ Hospitalisation: 0.07 ✱ Nursing home: 0.10 Due to AS: ✱ Nursing home: 0.67 ✱ Durg therapy: 0.50 Short-term model: ✱ TAVI to AVR: 0.01 ✱ TAVI to MM: 0.02 ✱ Death after TAVI: 0.07 Patients actually receiving TAVI: 0.9 Of these: ✱ Major procedure related event: 0.18 ✱ Major stroke: 0.05 ✱ Minor procedure related events: 0.58 Long-term model: Death after TAVI: 0.33	Procedural success: 0.66 Procedural risk of major complications: ✱ Stroke: 0.05 ✱ Vascular complications: 0.16 ✱ Bleed: 0.17 ✱ Readmission: 0.06 ✱ Moratlity of reverting to NYHA III/IV level: - 2-6 months: 0.00 - 7 months: 0.01 Long-term health states (utilities): ✱ NYHA I/II symptoms: 0.74 ✱ NYHA III/IV symptoms: 0.58 ✱ History of stroke: 0.81 ✱ History of vascular complication: 0.90 Risk: ✱ Lifetime risk of major stroke: 0.11 ✱ Lifetime risk of major vascular complications: 0.16 Lifetime risk of major bleed: 0.21	ADVANCE high-risk cohort: ✱ 1-year survival: 0.77 ✱ 5-year survival: 0.44

Author [Reference]	Murphy et al. [61]	Simons et al. [62]	Brecker et al. [63]
Probabilities control (%)	Death after MM: 0.04	<p>MM:</p> <ul style="list-style-type: none"> ☛ Long-term health states (utilities): ☛ NYHA III/IV symptoms: 0.58 ☛ History of stroke: 0.81 ☛ History of vascular complication: 0.90 <p>Risk:</p> <ul style="list-style-type: none"> ☛ Lifetime risk of major stroke: 0.01 ☛ Lifetime risk of major vascular complications: n/a ☛ Lifetime risk of major bleed: 0.02 <p>SM (MM+BAV):</p> <p>Risk:</p> <ul style="list-style-type: none"> ☛ Lifetime risk of major stroke: 0.06 ☛ Lifetime risk of major vascular complications: 0.02 ☛ Lifetime risk of major bleed: 0.13 <p>BAV:</p> <p>Procedural success: 0.42</p> <p>Procedural risk of major complications:</p> <ul style="list-style-type: none"> ☛ Stroke: 0.02 ☛ Vascular complications: 0.02 ☛ Bleed: 0.06 <p>Readmission: 0.06</p> <p>Mortality of reverting to NYHA III/IV level:</p> <ul style="list-style-type: none"> ☛ 2-6 months: 0.03 ☛ 7 months: 0.02 <p>Long-term health states (utilities):</p> <ul style="list-style-type: none"> ☛ NYHA I/II symptoms: 0.74 ☛ NYHA III/IV symptoms: 0.58 ☛ History of stroke: 0.81 <p>History of vascular complication: 0.90</p>	<p>3-year PARTNER B data:</p> <ul style="list-style-type: none"> ☛ 1-year survival: 0.53 ☛ 5-year survival: 0.05
Incremental costs	n/a	<p>TAVR vs. MM (discounted 3 %): \$85,600</p> <p>TAVR vs. SM: n/a</p>	<p>5 years:</p> <ul style="list-style-type: none"> ☛ Subgroup (ADVANCE high risk vs. all PARTNER B): £22,009 ☛ Total population (all ADVANCE vs. all PARTNER B): £21,038
Incremental effects	n/a	<p>TAVR vs. MM:</p> <ul style="list-style-type: none"> LYs (discounted 3 %): 0.86 LYs NYHA I/II (discounted 3 %): 1.79 QALYs (discounted 3 %): 0.73 <p>TAVR vs. SM: n/a</p>	<p>5 years:</p> <ul style="list-style-type: none"> ☛ Subgroup (ADVANCE high risk vs. All PARTNER B): QALYs: 1.24 ☛ Total population (all ADVANCE vs. All PARTNER B): QALYs: 1.51

Author [Reference]	Murphy et al. [61]	Simons et al. [62]	Brecker et al. [63]
Extended results of sensitivity analyses	<p>Long-term utility: Utility of functioning valve procedure/Dirichlet proportion/Result: NYHA I: 0.82/0.54/0.44 NYHA II: 0.72/0.29/0.21 NYHA III: 0.59/0.14/0.08 NYHA IV: 0.51/0.02/0.01 Sum: 0.75</p> <p>Utility AS: NYHA I: 0.82/0.02/0.02 NYHA II: 0.72/0.39/0.28 NYHA III: 0.59/0.45/0.27 NYHA IV: 0.51/0.14/0.07 Sum: 0.63</p> <p>Scenario analyses: Reduction in procedure related events for TAVI by 25 % – ICER £23,642/QALY and TAVI is cost-effective in 83 %; EVPI: WTP of society between £1 – £319 -usually considered cost-effective in the UK (population value of £1316 – £852,253 per year for the inoperable population in UK); EVPPI: greatest for short and long-term transition probabilities for TAVI (with mortality): £612,343 at a threshold of £30,000/QALY; Probabilistic SA:WTP threshold of £30,000/QALY: TAVI is cost-effective in 18 %; WTP threshold of £40,000/QALY: TAVI is cost-effective 66 %;</p>	<p>Impact on results: annual healthcare costs unrelated to AS: increased to \$70,800 – ICER increased to \$162,800/QALY; TAVI unlikely be cost-effective with annual healthcare costs unrelated to AS >\$18,000/year – high comorbidities; Scenario analyses: Considering patients with chronic obstructive pulmonary disease: additional yearly \$4,100 healthcare costs related to comorbidities – ICER of \$118,400/QALY; Increasing TAVR survival of 13 % or decreasing MM survival by 35 % required ICER<\$100,000/QALY; ICER<\$50,000/QALY – procedural cost of <\$12,300 close to cost of BAV \$9,900; TAVR costs equals SAVR costs (69 % reduction of \$30,000 – \$9,250), procedural costs dropped to \$42,300 – ICER of \$88,500/QALY gained; No TAVR-associated complications + reduced TAVR valve costs (equal to AVR valve) – ICER \$72,000/QALY gained; Probabilistic SA: TAVR ICER below WTP threshold of \$50,000/QALY gained in 2 % and/LY gained in 3 %; TAVR ICER below WTP threshold of \$100,000/QALY gained in 34 % and/LY gained in 48 %; Below WPT threshold of \$150,000 in 67 % (/QALY gained) and in 76 % (/LY gained);</p>	<p>Time horizon of 10 years: ICER of £12,003/QALY gained ICERs <£20,000/QALY gained using PARTNER B survival data; Assumption that nobody died in a hospital based environment increased ICER by 10 % – not above threshold, maximum ICER: £19,481/QALY gained; In all SA relating to choice of MM data source and alternative modelling approaches for key parameters ICER <£30,000/QALY gained; Probabilistic SA: 5 years: Subgroup (ADVANCE high risk vs. all PARTNER B): TAVI is cost-effective 83.4 %; 5 years: total population (all ADVANCE vs. all PARTNER B): TAVI is cost-effective 99.7 %; 10 years: TAVI is cost-effective 100 %;</p>

Abbreviations: AE = Adverse event, ADVANCE = Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamcron MR Controlled Evaluation, AKI = Acute kidney injury, AS = Aortic stenosis, BAV = Ballon Aortic Valvuloplasty, CI = Confidence interval, ES = Edwards SAPIEN, EuroSCORE = European system for cardiac operative risk evaluation score, EVPI = Expected value of perfect information, EVPPI = Expected value of partially perfect information, GP = General practitioner, HTA = Health Technology Assessment, ICER = Incremental cost-effectiveness ratio, ICU = Intensive care unit, LOS = Length of stay, LY = Life-year, MM = Medical Management, n/a = not available, NYHA = New York Heart Association, PARTNER = Placement of Aortic Transcatheter Valve trial, QALY = Quality-adjusted life-year, (HR)QoL = (Health-related) Quality of life, SA = Sensitivity analysis, SM = Standard Management, (S)AVR = (Surgical) Aortic Valve Replacement, TA = Transapical, TAVI/R = Transcatheter Aortic Valve Implantation/Replacement, TF = Transfemoral, TIA = Transient ischemic attack, WTP = Willingness to pay

Tabelle 7.3-3: Erweiterte Studiencharakteristika und -Resultate zu TAVI im Vergleich zu (chirurgischem) Aortenklappenersatz (Teil 1)

Author [Reference]	Gada et al. [52]	Gada et al. [53]	Neyt et al. [57]	Reynolds et al. [22]
Year	2012	2012	2012	2012
Intervention	TF TAVI (ES)	TA TAVI (ES)	TF + TA TAVI (ES)	TF or TA TAVR (ES)
Control	AVR	AVR	AVR	AVR
Patient population	High surgical risk patients with severe, symptomatic AS	High surgical risk patients with severe, symptomatic AS	High surgical risk patients with severe, symptomatic AS	High surgical risk patients with severe, symptomatic AS
Model cycle length	Yearly cycle	Yearly cycle	Monthly cycle	n/a
(Key) assumptions	<p>Post-AVR/TAVI complications and complications of the access site occurred only during the first cycle after AVR/TAVI;</p> <p>Patients with stroke – no reoperation possible;</p> <p>Refoundation equal for TAVI and AVR;</p> <p>MM similar outcomes than with heart failure, thus same costs;</p> <p>Reference case include patients ≥ 80 years old and 50 % TAVI after screening;</p> <p>Utilities:</p> <ul style="list-style-type: none"> * Stroke 0.46 * Post-aortic AEs: 0.67 * Heart failure: 0.67 	<p>Only part of the considered patients, receive TA TAVI;</p> <p>TA TAVI did not work – switch to AVR;</p> <p>MM – assumption of heart failure;</p> <p>Access site complication only during first cycle after TA TAVI;</p> <p>Refoundation equal for TA TAVI and AVR;</p> <p>Costs of Hemorrhage Post-Coronary Artery Bypass = surrogate parameter for access site complications of TA TAVI;</p> <p>WTP-threshold: $< \\$100,000/QALY$;</p> <p>10 % reduction for the disutility of uncomplicated AVR of estimated age-matched population;</p> <p>Reference case include patients ≥ 80 years old and 50 % suitability of TA TAVI;</p> <p>Utilities:</p> <ul style="list-style-type: none"> * Stroke 0.46 * Post-aortic AEs: 0.67 * Heart failure: 0.67 	<p>No significant difference in survival after 1 year in high-risk operable patients, thus time horizon 1 year;</p> <p>Monthly mortality rate increases yearly according to age- and sex-specific mortality rates of the total Belgian population;</p> <p>Linear QoL evaluation between 1, 6 and 12 months and constant thereafter;</p> <p>Vascular complications and major bleedings mainly occur during initial or repeat hospitalisation;</p> <p>Costs of specific events same across all treatment groups;</p>	<p>Acquisition cost of $\\$30,000$ for ES valve;</p> <p>Acquisition cost of $\\$5,277$ for standard bioprosthetic aortic valve;</p> <p>Based on PARTNER A trial: TF TAVR performed in catheterisation laboratory setting, TA TAVR and AVR procedures performed in operating room setting;</p> <p>Identical physician fees for index AVR and TAVR procedures;</p> <p>Outpatient medication costs similar thus excluded from analysis;</p> <p>All major clinical and economic outcomes between TAVR and AVR equal after 1 year thus 12 month time horizon;</p>
Resource use intervention	n/a	n/a	n/a	<p>TF TAVR cohort:</p> <p>Procedure duration (min): 244</p> <p>Hospitalisation (days): 10.2</p> <ul style="list-style-type: none"> * ICU (days): 3.3 * Non-ICU (days): 6.9 * Post-procedure (days): 7.4 <p>Follow-up:</p> <ul style="list-style-type: none"> * Hospitalisation (n): 0.9 * Cardiovascular (n): 0.3 * Noncardiovascular (n): 0.6 * Rehabilitation (days): 2.3 * Nursing home (days): 11.2

Author [Reference]	Gada et al. [52]	Gada et al. [53]	Neyt et al. [57]	Reynolds et al. [22]
Resource use intervention (Fortsetzung)				TA TAVR cohort: Procedure duration (min): 224 Hospitalisation (days): 14.7 ✱ ICU (days): 6.6 ✱ Non-ICU (days): 8.1 ✱ Post-procedure (days): 12.4 Follow-up: ✱ Hospitalisation (n): 0.7 ✱ Cardiovascular (n): 0.3 ✱ Noncardiovascular (n): 0.4 ✱ Rehabilitation (days): 3.2 Nursing home (days): 10.4
Resource use control	n/a	n/a	n/a	TF TAVR cohort: Procedure duration (min): 330 Hospitalisation (days): 16.4 ✱ ICU (days): 5.6 ✱ Non-ICU (days): 10.8 ✱ Post-procedure (days): 13.5 Follow-up: ✱ Hospitalisation (n): 0.6 ✱ Cardiovascular (n): 0.2 ✱ Noncardiovascular (n): 0.4 ✱ Rehabilitation days: 4.5 ✱ Nursing home (n): 8.4 TA TAVR cohort: Procedure duration (min): 354 Hospitalisation (days): 16.4 ✱ ICU (days): 8.0 ✱ Non-ICU (days): 8.1 ✱ Post-procedure (days): 14.4 Follow-up: ✱ Hospitalisation (n): 0.8 ✱ Cardiovascular (n): 0.3 ✱ Noncardiovascular (n): 0.5 ✱ Rehabilitation (days): 17.5 ✱ Nursing home (days): 7.6
Probabilities intervention (%)	AEs: ✱ Death: 0.069 ✱ Access site complications: 0.218 ✱ Stroke: 0.04	AEs: ✱ Death: 0.0973 ✱ Access site complications: 0.0253 ✱ Stroke: 0.02	30-day repeat hospitalisation: 0.044 1-year repeat hospitalisation: 0.182 30-day major stroke: 0.038 1-year major stroke: 0.051	TF TAVR cohort: Major vascular complication: 0.132 Major bleeding: 0.094 TA TAVR cohort: Major vascular complication: 0.04 Major bleeding: 0.059

Author [Reference]	Gada et al. [52]	Gada et al. [53]	Neyt et al. [57]	Reynolds et al. [22]
Probabilities intervention (%) (Fortsetzung)	Follow-up AEs: * Death: 0.212 * Heart failure: 0.113 * Stroke: 0.07 * Complications implantation: 0.048 * Reoperation: 0.0116 Mortality due to AEs: * Access site complications: 0.118 * Complications implantation: 0.259 * Stroke: 0.11	Follow-up AEs: * Death: 0.2528 * Heart failure: 0.113 * Stroke: 0.0355 * Complications implantation: 0.048 * Reoperation: 0.0328 Mortality due to AEs: * Access site complications: 0.258 * Complications implantation: 0.2589 * Stroke: 0.11	30-day minor stroke: 0.009 1-year minor stroke: 0.009 30-day TIA: 0.009 1-year TIA: 0.023 30-day repeat TAVI: n/a 1-year repeat TAVI: n/a 30-day mortality: 0.034 1-year mortality: 0.242	
Probabilities control (%)	AEs: * Death: 0.098 * Access site complications: n/a * Stroke: 0.027 Follow-up AEs: * Death: 0.243 * Heart failure: 0.113 * Stroke: 0.021 * Complications implantation: 0.048 * Reoperation: 0.0024 Mortality due to AEs: * Access site complications: n/a * Complications implantation: 0.259 * Stroke: 0.11	AEs: * Death: 0.076 * Access site complications: n/a * Stroke: 0.0378 Follow-up AEs: * Death: 0.2421 * Heart failure: 0.113 * Stroke: 0.021 * Complications implantation: 0.048 * Reoperation: 0.0024 Mortality due to AEs: * Access site complications: n/a * Complications implantation: 0.2589 * Stroke: 0.11	30-day repeat hospitalisation: 0.037 1-year repeat hospitalisation: 0.155 30-day major stroke: 0.021 1-year major stroke: 0.024 30-day minor stroke: 0.003 1-year minor stroke: 0.007 30-day TIA: 0.003 1-year TIA: 0.015 30-day AVR: 0.017 1-year AVR: 0.095 30-day mortality: 0.065 1-year mortality: 0.268	TF TAVR cohort: Major vascular complication: 0.032 Major bleeding: 0.226 TA TAVR cohort: Major vascular complication: 0.044 Major bleeding: 0.209
Incremental costs	n/a	n/a	€20,400	TF TAVR cohort: Procedural: \$22,177 Nonprocedural: -\$22,129 Physician fees: -\$896 Total admission costs: -\$849 Follow-up: * Hospitalisation: \$2,477 * Rehabilitation: -\$2,350 * Nursing home: \$827 * Other outpatient services: \$293 * Total follow-up: \$1,247 Total 12-month costs: -\$1,250 TA TAVR cohort: Procedural: \$25,292 Nonprocedural: -\$12,918 Physician fees: -\$479 Total admission costs: \$11,896

Author [Reference]	Gada et al. [52]	Gada et al. [53]	Neyt et al. [57]	Reynolds et al. [22]
Incremental costs (Fortsetzung)				Follow-up: <ul style="list-style-type: none"> ✱ Hospitalisation: \$41.37 ✱ Rehabilitation: -\$1,676 ✱ Nursing home: \$814 ✱ Other outpatient services: -\$282 ✱ Total follow-up: -\$1,102 Total 12-month costs: \$9,906
Incremental effects	LYs: n/a QALYs: 0.06	LYs: n/a QALYs: n/a	LYs: n/a QALYs: 0.03	TF TAVR cohort: LYs: 0.065 QALYs: 0.068 TA TAVR cohort: LYs: -0.015 QALYs: -0.070 Total population cohort: LYs: 0.041 QALYs: 0.027
Extended results of sensitivity analyses	Scenario analysis (use of PARTNER trial costs): ICER of \$32,000/QALY gained (CI n/a); Net monetary benefit mainly influenced by the initial costs of TAVI;	Net monetary benefit of AVR is higher than of TA TAVI, if TA TAVI costs are higher than \$41,904; Probabilistic SA: TA TAVI is incrementally cost-effective relative to AVR in 47 % of simulations at a WTP threshold of \$100,000/QALY;	Impact on results: 3-year time horizon – ICER of pivotal PARTNER trial almost doubled (€37,400/QALY vs. €71,600/QALY); Subgroup analyses: anatomically inoperable patients better outcomes than medically inoperable patients – ICER decreasing more than €10,000/QALY; Scenario analyses: TAVI device cost €10,000 – ICER of €455,000/QALY gained; QoL improvement 0.1 during first year – ICER of €205,000/QALY gained; Probabilistic SA: mortality and utility at 12 months in the TAVI group most important stochastic variables;	Scenario analyses: Adjusting EQ-5D utility scores in TA TAVR cohort – QALY difference between TA TAVR and AVR was smaller (-0.036 QALYs) – TA TAVR remained economically dominated by AVR in 74.7 %; Threshold analysis: ICER for TF TAVR remain <50,000/QALY if difference in acquisition cost between TAVR device and standard bioprosthetic valve remained <\$29,390; Probabilistic SA: Total TAVR dominant in 34.5 %; Total TAVR dominated or economically unattractive (ICER >\$100,000/QALY) in 48.5 %; TF TAVR dominant in 55.7 % and at ICER threshold of \$50,000/QALY economically attractive in 70.9 %; TA TAVR dominated by AVR in 86.6 % and at ICER threshold of \$50,000/QALY economically attractive in 7.1 %;

Tabelle 7.3-3: Erweiterte Studiencharakteristika und -Resultate zu TAVI im Vergleich zu (chirurgischem) Aortenklappenersatz (Teil 2)

Author [Reference]	Doble et al. [60]	Fairbairn et al. [66]	Ribera et al. [67]	Reynolds et al. [68]
Year	2013	2013	2015	2016
Intervention	TF + TA TAVI (ES)	TF + TA TAVI (ES & MC)	TF TAVR (ES or MC)	TAVR (MC)
Control	SAVR	SAVR	SAVR	SAVR
Patient population	High surgical risk patients with severe, symptomatic AS	High surgical risk patients with severe, symptomatic AS	High surgical risk patients with severe, symptomatic AS	High surgical risk patients with severe, symptomatic AS
Model cycle length	Yearly cycle	Yearly cycle	n/a	n/a
(Key) assumptions	<p>Patients with stroke, myocardial infarction or receiving dialysis stay in post-events health states until death; Rates of temporary and permanent dialysis same for all 4 treatments; 1-year event rates constant over 20 years; Commonly accepted WTP threshold of \$50,000/QALY; Baseline utility weights: ✱ NYHA class I: 0.855 ✱ NYHA class II: 0.771 ✱ NYHA class III: 0.673 ✱ NYHA class IV: 0.532</p>	<p>Results of PARTNER A trial fix; Changes from year 1 to year 2 constant (half-cycle correction);</p>	<p>Patients with life expectancy <1 year excluded; TAVR group: progressive linear increment in utility between intervention day and day 30; SAVR group: utility immediately dropped to level observed at day 30; Both groups: progressive linear between observations at day 30, 3 months, between 3-6 and 6-12 months; Depreciation charges for catheterisation lab and operating room not considered; All major clinical and economic outcomes between TAVR and SAVR equal after 1 year, thus 12 month time horizon;</p>	<p>Commercial price for the self-expandable valve system: \$32,000; IF TAVR procedures performed in cardiac catheterisation laboratory environment; SAVR procedures and non IF TAVR performed in operating room; Follow-up admissions: physician fees equal to 20 % of hospital costs (or reimbursement) for each admission; Survival between 6 and 24 months in SAVR group to estimate age and sex-adjusted mortality using US life tables;</p>
Resource use intervention	n/a	<p>Procedure: ✱ Multiple valve (n≥2): 0.02 Hospitalisation: ✱ ICU (days): 0.5 ✱ Myocardial infarction (days): 3 ✱ General ward (days): 4</p>	<p>TAVR (ES): Previous valvuloplasty (n): 9 Previous coronary by-pass (n): n/a Procedure: ✱ Vascular closure device (n): 10 ✱ Procedure duration (min): 162 ✱ Hospitalisation: ✱ Post-procedure (days): 7.9 ✱ ICU (days): 2.3 AEs: ✱ Hospital dead (n): 4 ✱ Stroke or TIA (n): 0 ✱ Myocardial infarction (N): 1 ✱ Major bleeding (n): 8 ✱ Major vascular complication (n): 6 ✱ Second valve (n): 0 ✱ Reoperation (n): 0 ✱ Permanent pacemaker (n): 3 Follow-up treatment: ✱ Hospitalisation (n): 0.29 ✱ Family physician visits (n): 3.7 ✱ Cardiologist visits (n): 1.7 ✱ Other specialist visits: 1.5 ✱ Nurse visits: 2.5</p>	<p>Procedure duration (min): 61 Room time (min): 216 Hospitalisation: ✱ ICU (days): 3.1 ✱ Non-ICU (days): 5.0 ✱ Post-procedure (days): 6.7 ✱ Total (days): 8.1 Total ventilator time (h): 14.2 Follow-up treatment: ✱ Hospitalisation (n): 1.0 ✱ Cardiovascular (n): 0.4 ✱ Noncardiovascular (n): 0.6 ✱ Rehabilitation (days): 9.5 ✱ Other chronic care (days): 10.3 Subgroup (IF-group): Procedure duration (min): 61 Room time (min): 210 Hospitalisation: ✱ ICU (days): 3.0 ✱ Non-ICU (days): 4.6 ✱ Post procedure (days): 6.2 ✱ Total (days): 7.6 Total ventilator time (h): 10.6</p>

Author [Reference]	Doble et al. [60]	Fairbairn et al. [66]	Ribera et al. [67]	Reynolds et al. [68]
Resource use intervention (Fortsetzung)			<ul style="list-style-type: none"> * Emergency visits: 0.7 * Rehabilitation/convalescence (days): 0 * Privately funded formal care (days): 30.1 * Social services formal care (days): 0 TAVR (MC): Previous valvuloplasty (n): 1 Previous coronary by-pass (n): n/a Procedure: <ul style="list-style-type: none"> * Vascular closure device (n): 86 * Procedure duration (min): 126 LOS: <ul style="list-style-type: none"> * Post-procedure (days): 8.4 * ICU (days): 2.8 AEs: <ul style="list-style-type: none"> * Hospital dead (n): 5 * Stroke or TIA (n): 1 * Myocardial infarction (n): 0 * Major bleeding (n): 14 * Major vascular complication (n): 6 * Second valve (n): 3 * Reoperation (n): 0 * Permanent pacemaker (n): 36 Follow-up treatment: <ul style="list-style-type: none"> * Hospitalisation (n): 0.33 * Family physician visits (n): 6 * Cardiologist visits (n): 1.9 * Other specialist visits (n): 1.5 * Nurse visits (n): 1.6 * Emergency visits (n): 1 * Rehabilitation/convalescence (days): 1.56 * Privately funded formal care (days): 56.1 * Social services formal care (days): 15.9 	Subgroup (non-IF group): Procedure duration (min): 56 Room time (min): 251 Hospitalisation: <ul style="list-style-type: none"> * ICU (days): 3.6 * Non-ICU (days): 6.9 * Post procedure (days): 8.7 * Total (days): 10.4; Total ventilator time (h): 30.7
Resource use control	n/a	Procedure: <ul style="list-style-type: none"> * Multiple valve (n\geq2): 0 Hospitalisation: <ul style="list-style-type: none"> * ICU bed days: 5 * Myocardial infarction (days): 0 * General ward (days): 7 	Previous valvuloplasty (n): 1 Previous coronary by-pass (n): 15 Procedure: <ul style="list-style-type: none"> * Vascular closure device (n): n/a * Procedure duration (min): 252 Hospitalisation: <ul style="list-style-type: none"> * Post-procedure (days): 21.9 * ICU (days): 10.4 	Procedure duration (min): 221 Room time (min): 315 Hospital LOS: <ul style="list-style-type: none"> * ICU (days): 4.7 * Non-ICU (days): 7.7 * Post-procedure (days): 11.5 * Total (days): 12.5; Total ventilator time (h): 36.2 Follow-up treatment: <ul style="list-style-type: none"> * Hospitalisation (n): 0.8 * Cardiovascular (n): 0.4 * Noncardiovascular (n): 0.5 * Rehabilitation (days): 13.2 * Other chronic care (days): 8.8

Author [Reference]	Doble et al. [60]	Fairbairn et al. [66]	Ribera et al. [67]	Reynolds et al. [68]
Resource use control (Fortsetzung)			<p>AEs:</p> <ul style="list-style-type: none"> * Hospital dead (n): 4 * Stroke or TIA (n): 2 * Myocardial infarction (n): 3 * Major bleeding (n): 3 * Major vascular complication (n): 0 * Second valve (n): 0 * Reoperation (n): 3 * Permanent pacemaker (n): 4 <p>Follow-up treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> * Hospitalisation (n): 0.27 * Family physician visits (n): 4.6 * Cardiologist visits (n): 1.7 * Other specialist visits (n): 1.6 * Nurse visits (n): 2.8 * Emergency visits (n): 0.5 * Rehabilitation/convalescence (days): 11.4 * Privately funded formal care (days): 51.3 * Social services formal care (days): 13.7 	<p>Subgroup (IF-group):</p> <p>Procedure duration (min): 220 Room time (min): 314</p> <p>Hospitalisation:</p> <ul style="list-style-type: none"> * ICU (days): 4.7 * Non-ICU (days): 7.9 * Post procedure (days): 11.6 * Total (days): 12.6 <p>Total ventilator time (h): 36.7</p> <p>Subgroup (non-IF group):</p> <p>Procedure duration (min): 227 Room time (min): 324</p> <p>Hospitalisation:</p> <ul style="list-style-type: none"> * ICU (days): 4.7 * Non-ICU (days): 7.1 * Post procedure (days): 10.7 * Total (days): 11.9 <p>Total ventilator time (h): 33.0</p>
Probabilities intervention (%)	<p>AEs:</p> <ul style="list-style-type: none"> * Postoperative death: 0.0345 * Reoperation: 0.0144 * Conversion to SAVR: 0.0144 * Endocarditis: 0 * Vascular complications: 0.109 * Pacemaker implantation: 0.0374 * Major bleeding: 0.0920 * Atrial fibrillation: 0.0862 * Stroke: 0.0460 * Permanent disability: 0.813 * Myocardial infarction: 0 * AKI: 0.0402 * Temporary dialysis: 0.267 * Permanent dialysis: 0.067 <p>Follow-up AEs:</p> <ul style="list-style-type: none"> * Stroke: 0.0575 * Myocardial infarction: 0.0029 * AKI: 0.0862 * Mortality 1 year: 0.214 * Mortality 2 year: life table * Mortality 3+ year: life table 	<p>Procedure:</p> <p>Conversion to SAVR: 0.007</p> <p>2-years AEs:</p> <ul style="list-style-type: none"> * Permanent pacemaker: 0.15 * TIA: 0.036 * Stroke: 0.077 * Myocardial infarction: 0.004 * Major vascular complications: 0.116 * Major bleedings: 0.19 * Kidney failure: 0.062 * Endocarditis: 0.015 * Repeated atrial fibrillation: 0.12 	n/a	n/a

Author [Reference]	Doble et al. [60]	Fairbairn et al. [66]	Ribera et al. [67]	Reynolds et al. [68]
Probabilities control (%)	<p>AEs:</p> <ul style="list-style-type: none"> * Postoperative death: 0.0627 * Reoperation: 0.0972 * Conversion to SAVR: n/a * Endocarditis: 0.0028 * Vascular complications: 0.0313 * Pacemaker implantation: 0.0342 * Major bleeding: 0.191 * Atrial fibrillation: 0.160 * Stroke: 0.0228 * Permanent disability: 0.875 * Myocardial infarction: 0.0057 * AKI: 0.0399 * Temporary dialysis: 0.267 * Permanent dialysis: 0.067 <p>Follow-up AEs:</p> <ul style="list-style-type: none"> * Stroke: 0.0285 * Myocardial infarction: 0.0057 * AKI: 0.0798 * Mortality 1 year: 0.204 * Mortality 2 year: life table Mortality 3+ year: life table 	<p>Procedure:</p> <p>Conversion to TAVI: 0.003</p> <p>2-years AEs:</p> <ul style="list-style-type: none"> * Permanent pacemaker: 0.05 * TIA: 0.020 * Stroke: 0.049 * Myocardial infarction: 0.015 * Major vascular complications: 0.038 * Major bleedings: 0.295 * Kidney failure: 0.069 * Endocarditis: 0.01 * Repeated atrial fibrillation: 0.17 	n/a	n/a
Incremental costs	n/a		<p>TAVR (ES) vs. SAVR: €8,800</p> <p>TAVR (MC) vs. SAVR: €9,729</p>	<p>Procedure: \$23,661</p> <p>Non-procedural: -\$10,745</p> <p>Physician fees: -\$1,656</p> <p>Total: \$11,260</p> <p>Follow-up (12 months):</p> <ul style="list-style-type: none"> * Hospitalisation: \$1,376 * Residential care: -\$3,881 * Other outpatient services: \$452 * Total: -\$2,053 <p>Total (12-month): \$9,207</p> <p>Total (lifelong): \$17,849</p> <p>Subgroup (IF-group):</p> <p>Procedure: \$23,157</p> <p>Non-procedural: -\$12,571</p> <p>Physician fees: -\$1,800</p> <p>Total: \$8,787</p> <p>Total (lifelong): 11,320</p> <p>Subgroup (non-IF-group):</p> <p>Procedure: \$26,080</p> <p>Non-procedural: -\$1,773</p> <p>Physician fees: -\$963</p> <p>Total: \$23,344</p> <p>Total (lifelong): \$47,703</p>

Author [Reference]	Doble et al. [60]	Fairbairn et al. [66]	Ribera et al. [67]	Reynolds et al. [68]
Incremental effects	LYs: 0.0128 QALYs: -0.102	LYs: range 4.30-4.42 QALYs: 0.063	TAVR (ES) vs. SAVR: LYs: n/a QALYs: 0.036 TAVR (MC) vs. SAVR: LYs: n/a QALYs: -0.011	LYs: 0.41 QALYs (lifelong): 0.324 Subgroup (IF-group): LYs: n/a QALYs (lifelong): 0.214 Subgroup (non-IF-group): LYs: n/a QALYs (lifelong): 0.760
Extended results of sensitivity analyses	Lower CI for the TAVI procedure cost – ICER reduced to CAD\$111,249/QALY; Shortening time horizon to 10 years – slightly larger ICERs for all comparisons and scenarios tested; Probabilistic SA: TAVI is cost-effective in 22.4 % and 11.6 % at a WTP threshold of CAD\$49,000/LY/QALY – with a WTP threshold of CAD\$150,000/LY/QALY probability of cost-effectiveness increased to 37.5 % and 13.1 %, respectively;	Probabilistic SA: CE-Plane: TAVI dominant CEAC: at NICE threshold of \$20,000 TAVI cost-effective in 64.6 % and SAVR cost-effective in 35.4 %	Scenario analyses: Patients with low preoperative serum creatinine (≤ 1.3 mg/dl): ICER (adjusted) of €924,615/QALY for TAVR (ES) and TAVR (MC) dominated by SAVR; Patients with high preoperative serum creatinine (> 1.3 mg/dl): ICER (adjusted) of €18,302/QALY for TAVR (ES) and ICER of €179,618/QALY for TAVR (MC); For patients with increased creatine levels TAVR (ES) is cost-effective at WTP values above €20,000; 30 % reduction in TAVR (ES) device costs – ICER (adjusted) of €32,955/QALY; Imputing hospitalisation costs from other European countries (UK and Netherlands) – TAVR dominant; Probabilistic SA: For none of the considered WTP TAVR ES or MC is cost-effective with a probability higher than 50 %;	Parameter no impact on results: discount rates, exclusion of costs of added LYs; Reduction of \$1.650 per admission – ICER below \$50.000/QALY gained; Probabilistic SA: ICERs $< \$150,000$ /QALY or LY gained TAVR is cost-effective with a probability of approximately 90 %;

Abbreviations: AE = Adverse event, AKI = Acute kidney injury, AS = Aortic stenosis, BAV = Ballon Aortic Valvuloplasty, CI = Confidence interval, CE = Cost-effectiveness, CEAC = Cost-effectiveness acceptability curve, ES = Edwards SAPIEN, ICER = Incremental cost-effectiveness ratio, ICU = Intensive care unit, IF = Iliofemoral, LY = Life-year, LOS = Length of stay, MC = Medtronic Core, MM = Medical Management, n/a = not available, NYHA = New York Heart Association, PARTNER = Placement of Aortic Transcatheter Valve trial, QALY = Quality-adjusted life-year, QoL = Quality of life, SA = Sensitivity analysis, SM = Standard Management, (S)AVR = (Surgical) Aortic Valve Replacement, TA = Transapical, TAVI/R = Transcatheter Aortic Valve Implantation/Replacement, TF = Transfemoral, TIA = Transient ischemic attack, US = United States, WTP = Willingness to pay



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment