

# Evaluationsbericht

(gemäß Nr. 14.1 ANBest-IF)



<b>Konsortialführung:</b>	UMR Versorgungsstrukturen GmbH
<b>Förderkennzeichen:</b>	01NVF16003
<b>Akronym:</b>	HerzEffekt MV
<b>Projekttitel:</b>	Entwicklung und spezifischer Aufbau eines sektorenübergreifenden Care-Centers zur Versorgungsoptimierung chronischer Herzerkrankungen in MV
<b>Autoren:</b>	Prof. Dr. Andreas Ziegler
<b>Förderzeitraum:</b>	1. Januar 2017 – 31. Dezember 2020

## Inhaltsverzeichnis

I.	Abkürzungsverzeichnis.....	3
II.	Abbildungsverzeichnis .....	4
III.	Tabellenverzeichnis.....	5
1.	Ziele der Evaluation .....	6
2.	Darstellung des Evaluationsdesigns.....	8
2.1	Patienten - Zielpopulation, Ein- und Ausschlusskriterien .....	8
2.2	Studiendauer, Beobachtungszeitraum und Messzeitpunkte.....	9
2.3	Rekrutierung.....	9
2.4	Intervention - Das neue integrierte Behandlungskonzept (NICC).....	9
2.5	Vergleichsgruppe - Leitlinienbasierte Behandlung (SoC).....	10
2.6	Endpunkte - Primäre und sekundäre Endpunkte .....	10
2.7	Fallzahlen inklusive Drop-Out und Effektstärke .....	13
2.8	Randomisierung.....	13
2.9	Hypothesen.....	13
2.10	Statistische Analysen der klinischen Daten der kontrollierten randomisierten Studie	14
2.11	Kosten-Effektivitäts-Analyse .....	15
2.12	Datenmanagement der Evaluationsstudie „CardioCare MV“ .....	17
2.13	Zusammenführung der Daten aus den verschiedenen Quellen.....	17
3.	Ergebnisse der Evaluation.....	21
3.1	Teil 1: Primäre Endpunkte der Interventionsstudie .....	22
3.2	Teil 1: Komponenten der primären Endpunkte sowie damit verbundene Endpunkte der Interventionsstudie.....	22
3.3	Teil 1: Sekundäre Endpunkte – Patienten-berichtete Endpunkte der Interventionsstudie .....	28

3.4	Teil 1: Sicherheit – Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse der Interventionsstudie .....	28
3.5	Teil 2: Kosten-Nutzen-Analyse.....	28
3.6	Teil 2: Kosten-Effektivitäts-Analyse.....	36
4.	Schlussfolgerungen und Empfehlungen des Evaluators.....	42
5.	Literaturverzeichnis .....	46
6.	Anhang .....	51
7.	Anlagen .....	51

## I. Abkürzungsverzeichnis

AF	Vorhofflimmern; atrial fibrillation
AOK	AOK Nordost – Die Gesundheitskasse
CEA	Kosten-Effektivitäts-Analyse; cost-effectiveness analysis
CUA	Kosten-Nutzen-Analyse; cost-utility analysis
CVDs	Kardiovaskuläre Erkrankungen; cardiovascular diseases
FAS	Full Analysis Set
HF	Herzinsuffizienz; heart failure
ITT	Intention to Treat
KI	Konfidenzintervall; confidence interval
MACE	Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis; major adverse cardiac events
MICE	Multiple Imputation mit vielen verketteten univariaten Regressionen; multiple imputation using chained equations
NICC	Neues integriertes Versorgungskonzept; novel integrated care concept
OR	Chancenverhältnis; odds ratio
PROs	Patienten-berichtete Endpunkte; patient-reported outcomes
QALYs	Qualitäts-adjustierte Lebensjahre; quality-adjusted life years
QoL	Lebensqualität; quality of life
RR	Verhältnis von Raten; rate ratio
SAP	Statistische Analyseplan; statistical analysis plan
SoC	Standardbehandlung; standard of care
TK	Techniker Krankenkasse
TRH	Therapie-resistenter Hochdruck; treatment-resistant hypertension
VAS	Visuelle Analogskala; visual analog scale
VAS-AL	VAS-adjustierte Lebensjahre; VAS adjusted life years

## II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Patientenbindung an das Care-Center. ....	9
Abbildung 2: Datenströme im Projekt HerzEffekt MV.....	18
Abbildung 3: CONSORT-Flussdiagramm.....	19
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für kumulative Ereignisse für die Gesamtmortalität (all cause mortality) und schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse major adverse cardiac events; MACE). 95% CI: 95% Konfidenzintervall; HR: hazard ratio; NICC: novel integrated care concept; SoC standard of care. ....	23
Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung des EQ-5D Fragebogens zur Eingangsuntersuchung, (Baseline – B), nach 6 Monaten (6 m) und 1 Jahr Nachbeobachtung (1 y) für die vollständigen Fälle. ....	29
Abbildung 6: Nadeldarstellung mit relativen Häufigkeiten für den EQ-5D Index (oben) und die EQ-5D VAS (unten) im Zeitverlauf der CardioCare MV Studie für die Behandlungsgruppen NICC und SoC.....	30
Abbildung 7: Kosten-Effektivitäts-Analyse der simulierten Kohortendaten in der CardioCare MV Studie. Die Kosten pro QALY werden als direkte Kosten pro Jahr gezeigt. Simuliert wurde die Trajektorie von 1000 Patienten bzw. 2000 Patienten, die durch das Care Center betreut werden. Kosten wurden gemittelt und für das jeweilige Jahr dargestellt. Die beobachteten Kostenunterschiede zwischen NICC und SoC bei den direkten Kosten wurden im Simulationsmodell berücksichtigt. ....	39
Abbildung 8: Kosten-Effektivitäts-Analyse der simulierten Kohortendaten in der CardioCare MV Studie. Die Kosten pro QALY werden als direkte Kosten pro Jahr gezeigt. Simuliert wurde die Trajektorie von 1000 Patienten bzw. 2000 Patienten, die durch das Care Center betreut werden. Kosten wurden gemittelt und für das jeweilige Jahr dargestellt. Im Simulationsmodell wurden keine Kostenunterschiede zwischen NICC und SoC bei den direkten Kosten angenommen. ....	39

### III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakteristika der Patienten bei Aufnahme in die CardioCare MV Studie. ....	20
Tabelle 2: Primäre und mit den primären Endpunkten verbundene sekundäre Endpunkte für den Vergleich des neuartigen integrierten Versorgungskonzepts (NICC) mit dem Versorgungsstandard (SoC). Gezeigt werden die Anzahl der Ereignisse pro Behandlungsgruppe, Mittelwerte oder Prozentsätze (95 %-Konfidenzintervalle [95 %-KI] in Klammern), Rate Ratio (RR), Odds Ratio (OR), Hazard Ratio (HR), 95 %-KI in Klammern und p-Werte.....	24
Tabelle 3: Patienten-berichtete Endpunkte (PROs) im Vergleich zwischen dem Novel Integrated Care Concept (NICC) und der Standard-Therapie (SoC). Pro Behandlungsform sind Mittelwerte mit 95% KIs. Für den Vergleich der Behandlungen ist die Mittelwertsdifferenz (MW-Diff) mit 95% KI dargestellt. ....	26
Tabelle 4: Patienten-berichtete Endpunkte (PROs) im Vergleich zwischen “Novel integrated care concepts” (NICC) und der Standard-Therapie (SoC). Pro Behandlungsform sind Fallzahlen zur 1-Jahres-Nachbeobachtung sowie Anteile (in Klammern) dargestellt. Für den Vergleich der Behandlungen sind die log ORs mit 95% KI und p-Werten dargestellt (links: ohne Adjustierung für Baseline; rechts: mit Adjustierung für Baseline). ....	27
Tabelle 5: Deskriptive Analysen für Lebensqualität und Gesundheitsnutzwert in der CardioCare MV Studie. Mittelwerte und 95% Konfidenzintervalle sind für alle n=957 Patienten dargestellt sowie unterteilt nach Primärdiagnose, d.h. Vorhofflimmern (AF; n=265), Herzinsuffizienz (HF; n=406) und resistenter Hypertonie (TRH; n=286). p-Werte sind unter Verwendung des Zwei-Stichproben t-Tests ermittelt. ....	32
Tabelle 6: Analyse von Gesundheitsnutzwerten und Lebensqualität in der CardioCare MV Studie mit Adjustierung für Stratifizierungsvariablen. Schätzer, 95% Konfidenzintervall (95% KI) and p-Werte wurden berichtet. Verstorbene Patienten haben einen EQ5D Index von 0. ....	34
Tabelle 7: Analyse der direkten von den Krankenkassen übermittelten Kosten in € in einem Behandlungsjahr.....	35
Tabelle 8: Kosten (in €) für telemedizinische Betreuung, Infrastruktur, Geräteausstattung und Software. ....	37
Tabelle 9. Kosten-Effektivitäts-Analyse in der CardioCare MV Studie (statisches Modell). Dargestellt sind die Kosten pro QALY für das Jahr 1 des Programms, die durchschnittlichen Kosten bis zur medianen Überlebenszeit (MST) in der NICC Gruppe. Die MST betrug 14 Jahre für das Modell, das auf den amtlichen Überlebenszeitentabellen basieren, und 10 Jahre für das Weibullmodell. Projiziert Einsparungen und Kosten sind in €. ....	41

## 1. Ziele der Evaluation

Kardiovaskuläre Erkrankungen (cardiovascular diseases, kurz: CVDs) sind weltweit für etwa ein Drittel aller Todesfälle verantwortlich und damit die häufigste Todesursache (1). CVDs belasten das Gesundheitssystem erheblich. So betragen allein in Deutschland im Jahr 2015 gemäß dem Bundesamt für Statistik die durch CVDs verursachten Kosten 44,4 Mrd. EUR. Vorhofflimmern (AF) ist dabei die klinisch wichtigste Arrhythmie (2). In Deutschland leiden etwa 1.8 Mio. Menschen an AF, was etwa 2.2% der Bevölkerung entspricht (3). Die Kosten, die mit AF in Europa verbunden sind, sind hoch und betragen jährlich mehr als 1 Mrd. EUR in Deutschland sowie ca. 1% des National Health Service Budgets in Großbritannien (4, 5). Herzinsuffizienz (HF) ist in Deutschland eine der häufigsten Erkrankungen, die zu Hospitalisierungen führen. Die Lebenszeitprävalenz für HF beträgt etwa 4.2% in der Bevölkerung, und die Kosten für das deutsche Gesundheitssystem durch HF beliefen sich 2006 auf 2.9 Mrd. EUR (6). Die Schätzungen zur Häufigkeit der behandlungsresistenten Hypertonie (TRH) variieren in der Literatur zwischen 5% und 30% (7), und die meisten Prävalenzschätzungen für die USA liegen bei ca. 9%-10% (8). Die jährlichen mit TRH assoziierten Kosten betragen ca. 15 Mrd. EUR (9).

Es stellt sich daher die Frage, ob digitale, das heißt, telemedizinische Behandlungsformen Morbidität und Mortalität reduzieren können. Verschiedene Interventionsstudien haben den Effekt einer koordinierten Patientenversorgung zwischen Patienten, Behandlern, unterstützenden Netzwerken, Patientenschulung und Patientenunterstützung untersucht. Eine deutschsprachige Übersicht zur Verwendung der Telemedizin in der Kardiologie mit Schwerpunkt HF haben Köhler et al. (10) gegeben. Zusammenfassend aus den verschiedenen Studien lässt sich festhalten, dass sich Telemedizin kombiniert mit positiver Verstärkung der Eigenverantwortlichkeit von Patienten in einem multidisziplinären Team und telefonischer Unterstützung positiv bei CVDs auswirkt. Diese Kombination der Interventionen kann die Adhärenz erhöhen und frühe Interventionen gestatten, bevor ein schwerwiegendes Ereignis eintritt, wie z.B. eine kardiovaskuläre Dekompensation bei Patienten mit HF. Allerdings sollte dieses Bündel an Interventionen in einer engen Kooperation der behandelnden Ärzte, Hausarzt genauso wie Kardiologen erfolgen.

Speziell wurde gezeigt, dass positive Verstärkung der Patientenselbstversorgung und Nachbehandlung in einem multidisziplinären Team mit telefonischer Unterstützung wirksamer als Telemedizin alleine ist (11-13). Kooperative Netzwerke zwischen Hausärzten und Kardiologen führen zu einer niedrigeren Mortalität von HF Patienten im Vergleich zu einem Setting, in dem ausschließlich Hausärzte die Patienten behandeln (14, 15). Kontinuierliches Monitorieren von AF Patienten aus der Distanz reduziert das Schlaganfallrisiko und die Hospitalisierungsrate für arterielle Arrhythmien und damit verbundenem Schlaganfall (16, 17). Einer der Hauptgründe für eine schlechte Einstellung des Blutdrucks folgt aus einer fehlenden Behandlung und suboptimaler Adhärenz der Patienten. So nahmen nur 20% der Patienten in einer Interventionsstudie alle verordneten Medikamente (18). Gleichzeitig zeigen Meta-Analysen randomisierter klinischer Studien (RCTs) die Wirksamkeit von Telemonitoring auf die Blutdruckkontrolle (19, 20). So war die Telemonitoring-Gruppe etwa 1/3 besser in dem Erreichen des Zielblutdrucks und verwendete blutdrucksenkende Medikamente signifikant häufiger. Allerdings war es wichtig, dass das Telemonitoring mit einer Art Intervention, z.B. einer aktiven Begleitung durch eine Fachperson des Gesundheitswesens erfolgte.

In systematischen und weiteren Übersichten (10, 21) wurde gezeigt, dass Telemonitoring bei HF das Mortalitätsrisiko und die mit der HF verbundenen Hospitalisierungen reduziert. Speziell haben Koehler et al. (22) eine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität durch Telemonitoring nachgewiesen. Darüber hinaus konnten sie zeigen, dass telemedizinisch betreute HF Patienten nur 3.8 Tage pro Jahr stationär im Krankenhaus verbracht haben, im Gegensatz zu 5.6 Tage pro Jahr für Patienten in der Kontrollgruppe. Bei HF Patienten lassen

sich depressive Symptome, gemessen mit dem Patient Health Questionnaire (PHQ-9), durch Telemonitoring reduzieren (23).

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass Patientenmanagementprogramme für Patienten vorteilhaft sind (24-27). Allerdings werden häufig bei solchen komplexen Interventionen zum Patientenmanagement nicht alle Elemente implementiert (25). Daher haben Pinnock et al. (27) argumentiert, dass die Implementierung einer entsprechenden Intervention zum Patientenmanagement in die Praxis evaluiert werden sollte. Weil das Patientenmanagement gerade in ländlichen Regionen besonders herausfordernd ist, gilt die Notwendigkeit der Evaluation umso mehr für Mecklenburg-Vorpommern. Diese ist das am geringsten besiedelte und wenigste industrialisierte Bundesland Deutschlands und wird auch als das ländlichste Bundesland bezeichnet (28).

Um Telemedizin und die positive Verstärkung der Eigenverantwortung von Patienten in einem multidisziplinären Behandler-Team zusammen mit telefonischer Unterstützung bei CVDs in Mecklenburg-Vorpommern zu realisieren, wurde ein neues integriertes Behandlungskonzept (novel integrated care concept, kurz: NICC) entwickelt, das Telemonitoring mit intensiver Unterstützung durch ein Care-Center, einem integrierten Versorgungsnetzwerk mit niedergelassenen Behandlern und Kliniken sowie leitlinienbasierter Therapie (standard of care, kurz: SoC) kombiniert. Mit dieser Kombination von Interventionen sollte die Reduktion von CVD Morbidität und Mortalität in drei CVDs, nämlich AF, HF und TRH gezeigt werden.

Ziel ist es, die Überlegenheit von NICC gegenüber SoC zu zeigen. Hierzu wurde eine offene, kontrollierte randomisierte Studie mit zwei Gruppen im Parallelgruppen-Design durchgeführt.

Die Evaluation bestand aus zwei Teilen:

- 1.) Im ersten Teil, der Interventionsstudie CardioCare MV, war das primäre Ziel zu zeigen, dass NICC zu weniger stationären Tagen im Krankenhaus und weniger schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen führt als SoC. Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse sind hierbei Tod, Schlaganfall, Herzinfarkt und kardiovaskuläre Dekompensationen.
- 2.) Im zweiten Teil der Evaluation sollte die Kosten-Effektivität (cost effectiveness analysis, kurz: CEA) von NICC gezeigt werden. Weitere Ziele umfassten den Vergleich des Kosten-Nutzen-Verhältnisses (cost utility analysis, kurz: CUA) sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von NICC und SoC. Hierzu wurden die von den beteiligten Krankenkassen übermittelten Patienten-spezifischen direkten Kosten analysiert.

## 2. Darstellung des Evaluationsdesigns

CardioCare MV war eine randomisierte kontrollierte Studie, die als offene, bizenrische Studie im Parallelgruppendesign mit zwei Gruppen und verblindetem Nachbeobachter bei Patienten mit AF, HF oder TRH angelegt war. Das Studiendesign der Evaluationsstudie wurde im Detail in Schmidt et al. (29) dargestellt. Der Statistische Analyseplan (SAP) wurde ausführlich in Ziegler et al. (30) beschrieben. Das Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock erfolgte am 18.07.2017 unter dem Aktenzeichen A 2017-0117. Die Erstregistrierung der Studie erfolgte im Deutschen Register für Klinische Studien am 05.10.2017 (Web: drks.de, Registrierungsnummer: DRKS00013124), und die Sekundärregistrierung der Studie erfolgte am 17.10.2017 bei ClinicalTrials.gov (Registrierungsnummer: NCT03317951). Die Patientenrekrutierung startete erst nach der Registrierung in den Registern am 01.12.2017.

Ursprüngliches Ziel war der Einschluss von ca. 2930 Patienten binnen eines 15 Monats-Zeitraums (29). Allerdings wurde nach wenigen Monaten festgestellt, dass die Rekrutierungsrate zu gering war, um die geplante Fallzahl von 2930 Patienten zu erreichen.

Um den Studienabbruch zu vermeiden, hat das Konsortium eine Anpassung des Studienplans entwickelt:

- 1.) Verlängerung der Rekrutierungszeit auf 20,5 Monate
- 2.) Einbindung von niedergelassenen Kardiologen und ambulant tätigen Fachinternisten mit kardiologischem Schwerpunkt aus Mecklenburg-Vorpommern
- 3.) Änderung der multiplen Testprozedur für die primären Endpunkte. Damit konnte eine Reduktion der Fallzahl verbunden werden.

Der neue Studienplan wurde sowohl dem DLR Projektträger als auch am 29.05.2019 dem Data Monitoring Committee (DMC) präsentiert. Sowohl der DLR Projektträger als auch das DMC haben dem revidierten Studienplan (Version 3.0) zugestimmt. Die beteiligte Ethikkommission hatte ebenfalls keine Einwände gegen die Anpassung des Studienplans (Datum des Votums der Ethikkommission 20.08.2019).

### 2.1 Patienten - Zielpopulation, Ein- und Ausschlusskriterien

Im Rahmen des Projektes HerzEffekt MV und der begleitenden Studie CardioCare MV wurden Patienten mit bestimmten herzmedizinischen Erkrankungen, unabhängig von ihrem Wohnort, aus der Ferne begleitet. Die Einschlusskriterien für eine Studienteilnahme waren wie folgt: Patienten mussten eine der Diagnosen Herzinsuffizienz (HF; NYHA Stadien II-IV), Vorhofflimmern (AF; EHRA Stadien II-IV) und/oder eine therapieresistente Hypertonie (TRH;  $\geq 3$  Antihypertensiva verschiedener Wirkstoffklassen bei systolischem Blutdruck (SBP)  $> 140/90$  mmHg oder  $\geq 4$  Antihypertensiva verschiedener Wirkstoffklassen bei beliebigem Blutdruck) aufweisen. Darüber hinaus mussten Studienteilnehmende Mitglied sein bei der AOK Nordost – Die Gesundheitskasse (AOK) oder bei der Techniker Krankenkasse (TK), ihren Wohnort in Mecklenburg-Vorpommern haben,  $\geq 18$  Jahre alt sein und schriftlich ihre Einwilligung zur Teilnahme am Projekt und der begleitenden Studie erklären. Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme waren Schwangerschaft, vermutete Schwangerschaft oder Stillzeit, die Teilnahme an einer anderen klinischen Studie innerhalb von 30 Tagen vor Teilnahme an dieser Studie, kognitive Defizite und eine chronische Nierenerkrankung (GFR  $< 15$  ml/min).



## 2.2 Studiendauer, Beobachtungszeitraum und Messzeitpunkte

Wenn sich der Patient für eine Teilnahme am Projekt und somit auch für eine Teilnahme an der begleitenden Studie entschieden hat, erhielt dieser zum Start, nach 6 und 12 Monaten medizinische Untersuchungen (Assessments). Diese Assessments wurden zusätzlich zur Regelversorgung durchgeführt und dienten der Beobachtung des Krankheitsverlaufes des Patienten. Die Teilnahme endete für jeden Patienten regulär nach zwölf Monaten.

Aufgrund der COVID-19-Pandemie wurde bei denjenigen Patienten, für die das Risiko einer Nachbeobachtung vor Ort als zu hoch erschien, eine telefonische Nachbeobachtung durchgeführt. Sobald es für die Patienten möglich war, wurde die Nachbeobachtung vor Ort durchgeführt.

## 2.3 Rekrutierung

Abbildung 1: Patientenbindung an das Care-Center.

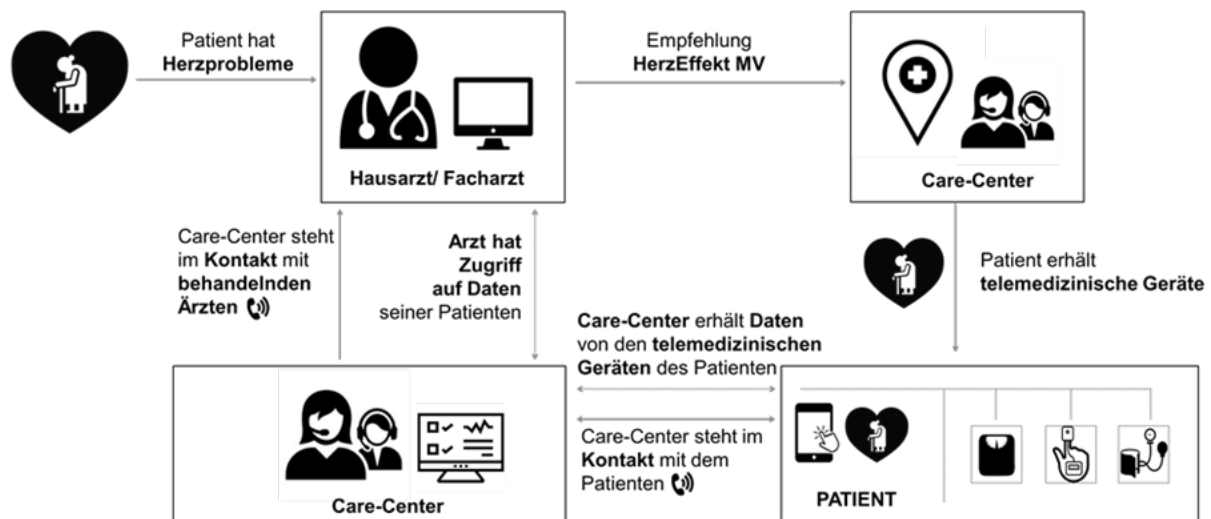


Abbildung 1 zeigt beispielhaft die Patientenbindung an das Care-Center. Die Rekrutierungswege zur Einbindung von Patienten in das Projekt HerzEffekt MV und der begleitenden Studie CardioCare MV umfassten u. a. den ambulanten und stationären Bereich der Gesundheitsversorgung:

- Über kooperierende Leistungserbringer (Teilnehmende Haus-/ Fachärzte gemäß Vertrag zur ‚Besonderen Versorgung‘ nach § 140a SGB V)
- Über Kooperationspartner (niedergelassene Kardiologen und ambulant tätige Internisten mit kardiologischem Schwerpunkt)
- Über den stationären Bereich der Universitätsmedizin Rostock
- Öffentlichkeitswirksame Medien
- Informationsveranstaltungen

## 2.4 Intervention - Das neue integrierte Behandlungskonzept (NICC)

Das NICC wurde im Detail in Schmidt et al. (29) beschrieben. In Kurzform: Der Kern des NICC war das Care-Center, das 24 Stunden täglich an jedem Wochentag (24/7) verfügbar war.

Wurde der Patient durch Randomisierung der NICC-Gruppe zugewiesen, konnte die telemedizinische Begleitversorgung beginnen. Hierfür war es notwendig, dass die Patienten mit technischen Geräten ausgestattet wurden, die eine telemedizinische Begleitversorgung durch das Care-Center ermöglichen und an das jeweilige Krankheitsbild angepasst wurden.

Mithilfe der telemedizinischen Geräte konnten Patienten täglich ihre Gesundheitswerte (z. B. Körpergewicht, Blutdruck, Herzfrequenz) komfortabel und bequem von zu Hause aus ermitteln. Damit die Erhebung der Gesundheitswerte reibungslos funktionierte, erhielten Patienten zu Beginn eine umfangreiche Einführung in die Handhabung der telemedizinischen Geräte. Neben der täglichen Erhebung der Gesundheitswerte wurden den Patienten in regelmäßigen Abständen Fragebögen zur frühzeitigen Risikoerkennung oder zur Adhärenzmessung übermittelt. Weiterhin erhielten die Patienten bei Auffälligkeiten in den Gesundheitswerten reflexive Symptomfragebögen. Mit dem Tablet-Computer konnten alle erhobenen Daten (Gesundheitswerte, Fragebögen) automatisch an das Care-Center übermittelt werden. Ebenfalls konnten die Patienten ihre eigenen Gesundheitswerte über den Tablet-Computer nachvollziehen.

Die telemedizinischen Geräte waren digital über einen Tablet-Computer mit dem Care-Center verbunden und so konnten die täglich gemessenen Gesundheitswerte übermittelt werden. Die Datenübermittlung erfolgte in zwei Schritten. In einem ersten Schritt übertrugen die telemedizinischen Geräte die erhobenen Gesundheitswerte über eine verschlüsselte Bluetooth-Verbindung an den Tablet-Computer. Nach erfolgter Datenübertragung an den Tablet-Computer fand eine weitere verschlüsselte Datenübertragung zwischen dem Tablet-Computer und dem Care-Center statt. Für die zweite Datenübertragung musste eine Internetverbindung sichergestellt werden. Nachdem die Gesundheitswerte von den Patienten über den Tablet-Computer an das Care-Center übermittelt wurden, konnten diese überwacht, analysiert und bewertet werden.

## 2.5 Vergleichsgruppe - Leitlinienbasierte Behandlung (SoC)

Patienten, die der SoC Gruppe zugeteilt wurden, wurden entsprechend der Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) (31-33) behandelt, ohne die zusätzliche Betreuung durch das Care-Center sowie ohne medizinische Messgeräte für zu Hause.

## 2.6 Endpunkte - Primäre und sekundäre Endpunkte

### Primäre Endpunkte

Drei primäre Endpunkte wurden in dieser klinischen Studie definiert. Der erste primäre Endpunkt, auf den die Studie nach Änderung des Studienplans ausgerichtet war, ist die Anzahl der stationären Tage im Krankenhaus binnen der 1-Jahres-Beobachtungsphase nach Randomisierung. Der zweite primäre Endpunkt ist der zusammengesetzte Endpunkt aus Mortalität, Schlaganfall und akutem Herzinfarkt. Der dritte primäre Endpunkt besteht aus Mortalität, Schlaganfall, akutem Herzinfarkt und kardiovaskulärer Dekompensation. Die primären Endpunkte 1 und 3 werden zum Studienende für die 1-Jahres-Nachbeobachtungsperiode gemessen.

### Sicherheit

Sicherheit wird betrachtet, indem auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAEs) fokussiert wird.

### Sekundäre Endpunkte

Sekundäre Endpunkte umfassen Kosten (zweites Ziel der Evaluation), Lebensqualität, gemessen mit dem EQ-5D-5L (34, 35) sowie die gesundheitspezifische Lebensqualität, gemessen mit dem HeartQoL (36). Zu den weiteren sekundären Endpunkten gehören

Depression (PHQ-9; 37, 38), Angst (GAD-7; 39), Wohlbefinden (WHO-5; 40), die Skala zur sozialen Unterstützung bei Krankheit (ISSS-8; 41), die Patientenaktivierung (PAM13-D; 42), Medikationsadhärenz (MARS-5; 43) sowie Einstellung zur Medikation (BMQ; 44). Details zu den Fragebögen findet sich in den Originalpublikationen. Für die psychometrischen Testeigenschaften der Scores wird der Leser ebenfalls auf die Originalliteratur verwiesen. Alle PROs wurden in ihrer validierten deutschsprachigen Papier-basierten Version verwendet. Hier erfolgen Kurzbeschreibungen der einzelnen Fragebögen. Aufgrund seiner Bedeutung für diese Arbeit wird der EQ-5D-5L in einem separaten Abschnitt beschrieben.

Der BMQ ist ein 18 Item Patienten-berichteter Endpunkt (patient reported outcome; PRO), der unterstützt, die Einstellung von Patienten mit chronischer Erkrankung gegenüber ihren Medikamenten zu verstehen; siehe Ref. (45) für die erste deutsche Übersetzung. Der BMQ besteht aus zwei Bereichen, allgemein und spezifisch. Der spezifische Teil betrachtet Medikation, die für eine bestimmte Erkrankung verordnet wurde und umfasst zwei Domänen. Die erste Dimension betrachtet die Notwendigkeit der Medikation zur Krankheitskontrolle, die zweite mögliche Nebenwirkungen. Der allgemeine Teil betrachtet die generelle Einstellung zu Medikamenten. Hierzu gehören die Überverwendung sowie die allgemeine Domäne zur Einstellung von Schäden durch Medikamente. Alle Items der Fragebögen (je 5 Items für die ersten speziellen Domänen; je 4 Items für die beiden generellen Domänen) basieren auf einer 5 Punkte Likert-Skala, bei der 1 „stimme voll und ganz zu“ und 5 „stimme überhaupt nicht zu“ bedeuten. Höhere spezifische Werte bedeuten stärkere Einstellungen zum persönlichen Bedarf von Medikation, um den Gesundheitszustand aktuell und in der Zukunft aufrecht zu erhalten. Höhere spezifische Befürchtungen zeigen stärkere Bedenken gegenüber den möglichen negativen Effekten der Medikation auf. Beide Domänen haben Werte von 4 bis 20. Höhere Scores auf der allgemeinen Schädlichkeitsskala deuten auf negativere Einstellungen gegenüber Medikamenten als Ganzes und eine Tendenz, Medikamenten als grundsätzlich schädliche, abhängig machende Gifte zu sehen. Höhere Werte auf der allgemeinen Skala zum übermäßigen Gebrauch zeigen negative Einstellungen auf in der Weise, wie Medikamente verschrieben werden, und die Einstellung, dass diese zu häufig von Ärzten eingesetzt werden.

Der MARS-5 untersucht selbstberichtete Adhärenz zu Behandlungen; für die deutsche Übersetzung siehe (46). Der MARS-5 besteht aus fünf Mustern nicht adhärenenten Verhaltens. Gescort wird jeweils auf einer 5 Item Likert-Skala, und der Score reicht von 5 bis 25.

Die Generalized Anxiety Disorder Scale-7 (GAD-7) ist ein Kurzinstrument zur Erfassung der Generalisierten Angststörung; für die deutsche Übersetzung siehe (47). Die 7 Items des GAD-7 fragen die wichtigsten diagnostischen Kriterien der Generalisierten Angststörung nach den DSM-IV- und ICD-10-Kriterien ab. Alle Items werden jeweils für den Zeitraum der letzten zwei Wochen beantwortet und auf einer 4-stufigen Likert-skala bewertet. Die Scores reichen von 0 bis 21, wobei Scores > 5, > 10 und > 15 als milde, moderate und schwere Angststörung interpretiert werden.

Der Patient Health Questionnaire 9 (PHQ-9) Gesundheitsfragebogen für Patienten ist ein Screeninginstrument, zur Diagnostik von Depressivität; für die deutsche Fassung siehe (48). Mit jeder Frage erfasst der PHQ-9 eines der neun DSM-IV-Kriterien für die Diagnose der Major Depression unter Verwendung einer 4 Punkt Likert-Skala. Entsprechend hat der Gesamtscore Werte zwischen 0 und 27. PHQ Scores werden interpretiert als < 5 – keine, ≥ 5 und < 10 – milde, ≥ 10 und < 15 – moderate, ≥ 15 und < 20 – moderat schwere und ≥ 20 – schwere Depression.

Der Wohlbefindens-Index (Well-Being Index; WHO-5) ist eines der gebräuchlichsten Instrumente zur Messung des psychologischen Wohlbefindens und wurde in über 30 Sprachen übersetzt (49). Weil die WHO positives Wohlbefinden als Synonym für mentale Gesundheit betrachtet, werden die Items des WHO-5 auch nur positiv formuliert. Abgefragt wird der Zeitraum der letzten 14 Tage. Scoring erfolgt auf einer 6 Punkte Likert-Skala. Der Summenscore beträgt nach Transformation Werte zwischen 0 (Wohlbefinden abhanden) und

100 (Wohlbefinden maximal). Ein transformierter Score  $\leq 50$  (49) entspricht einem geringen Wohlbefinden.

Der gesundheitsbezogene Lebensqualitätsbogen HeartQoL hat zwei Domänen (50). Die physische Domäne besteht aus 10 Items, die emotionale Domäne aus 4 Items. Ein globaler Score kann ebenfalls berechnet werden. Alle Items scoren auf einer 4 Punkt Likert-Skala. Höhere Scores entsprechen einer höheren Lebensqualität.

Die Skalen zur Sozialen Unterstützung bei Krankheit (SSUK-8) sind die von Ramm und Hasenbring (51) ins Deutsche übersetzte Version der zur Erfassung krankheitsspezifischer sozialer Unterstützung entwickelten Illness-Specific Social Support Scale (52). Der Fragebogen ist so konzipiert, dass er mittels zweier Skalen sowohl die unterstützenden als auch die belastenden Aspekte sozialer Interaktionen in einer Unterstützungssituation erfasst. Items scoren auf einer 5 Punkte Likert-Skala. Die Gesamtscores beider Domänen reichen von 0 bis 16.

Das Patient Activation Measure (PAM13-D; 42) ist ein PRO, um die Patientenaktivierung zu messen, also das Ausmaß, in welchem sich Patienten aktiv an der Gestaltung ihrer Behandlung beteiligen. Der Fragebogen umfasst 13 Items, die jeweils auf einer 4 Punkte Likert-Skala beantwortet werden. Scores variieren zwischen 0 und 100. Dabei entspricht 100, dass Patienten sich vollkommen engagiert fühlen. Die Scores werden in vier Kategorien eingeteilt, vom passivsten Aktivierungslevel bis zum höchsten Aktivierungslevel 4.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QoL): EQ-5D-5L**

QoL wurde unter Verwendung des EuroQoL EQ-5D-5L in seiner deutschen Papier-basierten Fassung erhoben. Der EQ-5D-5L ist ein validierter, generischer Fragebogen, der die fünf Domänen Mobilität (mobility), Selbstversorgung (self-care), Aktivitäten (usual activities), Scherz (pain/discomfort) und Angst/Depression (anxiety/depression) und eine visuelle Analogskala (VAS) erfasst. Patienten wurden gebeten, die Schwere ihrer aktuellen Probleme (Level 1 = keine Probleme (no problems), Level 2 = leichte Probleme (slight), Level 3 = moderate Probleme (moderate), Level 4 = schwere Probleme (severe) und Level 5 = extreme Probleme (extreme)) zu beurteilen. Patienten können entsprechend der fünf Domänen je Erhebung einen von  $5^5 = 3125$  Gesundheitszustände angeben. Hinzu kommen zwei weitere Gesundheitszustände: bewusstlos oder verstorben. Die EQ-5D-5L Gesundheitszustände werden unter Verwendung des „Crosswalk Index Value Calculator“ für die deutsche Population in einen einzelnen Index umgewandelt (53). Der beste Gesundheitszustand hat dann den Wert 1, der schlechteste den Wert -0,205. Patienten, die während der Studie verstorben sind sowie Patienten mit negativen Werten, haben den Wert 0 (für Tod) zugewiesen bekommen. Als Sensitivitätsanalyse wurden ausschließlich überlebende Patienten betrachtet (54). Bei der VAS werden Patienten gebeten, ihre eigene Gesundheit relativ zur vollständigen Gesundheit (Score = 100) und der schlechtesten vorstellbaren Gesundheit (Score = 0) zu bewerten. Qualitäts-adjustierte Lebensjahre (QALYs) wurden für jeden Studienteilnehmer als Fläche unter der Kurve nach Interpolation der EQ-5D Indexwerte für die Zeiten zwischen den Messungen berechnet (55). Visuelle Analogskala adjustierte Lebensjahre (VAS-AL) wurden analog nach Transformation auf die 0–1 Skala berechnet, um eine Vergleichbarkeit mit den Nutzen-basierten QALYs zu garantieren (56). EQ-5D-5L Analysen wurden für jedes Item und jede Kategorie separat durchgeführt. Außerdem wurden Probleme (Levels 2 – 5) versus keine Probleme (Level 1) für jede Kategorie betrachtet.

### **Kosten**

Die teilnehmenden Krankenkassen stellten die individuellen Kosten der Studienteilnehmer sowohl für die einjährige Nachbeobachtungsphase als auch für die einjährige Phase vor Randomisierung zur Verfügung. Alle Kosten wurden in Euro berichtet. Direkte Kosten wurden als Summe aus Krankenhauskosten, ambulanten Kosten und Verordnungskosten berechnet. Die Anträge auf Datentransfer wurden für die AOK Nordost am 19.03.2020 und für die

Techniker Krankenkasse am 12.02.2020 genehmigt. Die Verlängerung der Laufzeit und eine Erweiterung des Datensatzes wurden für die beiden Krankenkassen am 06.01.2021 und am 30.12.2020 genehmigt. Die Daten wurden über einen Datentreuhänder übertragen. Die spezifische Krankenkasse darf entsprechend dem Genehmigungsschreiben der Behörden bei den gesundheitsökonomischen Analysen nicht identifiziert werden.

Die Kosten für das neue Versorgungskonzept wurden anhand des Ressourceneinsatzes geschätzt.

## 2.7 Fallzahlen inklusive Drop-Out und Effektstärke

Für die Fallzahlplanung wurden folgende Annahmen vorgenommen:

- Randomisierung 1:1
- Signifikanzniveau 0.05 zweiseitig
- Hospitalisierungen pro Jahr in der NICC-Gruppe  $\lambda_A = 0.2$
- Hospitalisierungen pro Jahr in der SoC-Gruppe  $\lambda_B = 0.3$
- Drop-Out 0.085

Unter diesen Annahmen betrug die erforderliche Anzahl an Patienten ca. 890, d.h. ca. 445 Patienten je Studiengruppe bei einer statistischen Macht von 81.8%. Die statistische Macht von 80% wäre auch bei einem Drop-Out von 12.5% unter diesen Annahmen erreicht worden. Der Code für die Fallzahlplanung ist frei verfügbar (30).

## 2.8 Randomisierung

Die Randomisierung erfolgte 1:1 auf NICC oder SoC mit einer stratifizierten permutierten Blockrandomisierung mit variabler Blocklänge von 4 und 6. Stratifikationsvariablen waren Diagnose (AF, HF oder TRH) und Studienzentrum (ambulant/stationär, Studienzentrum). Nachdem die Ein- und Ausschlusskriterien überprüft wurden, das Vorhandensein der Einwilligungserklärung bestätigt wurde, wurde das Randomisierungsergebnis in der eCRF-Studiendatenbank angezeigt. Auf diese Weise wurde das Concealment of Allocation garantiert.

## 2.9 Hypothesen

$H_0^1$ : Es gibt keinen Unterschied in der Anzahl der stationären Krankenhaustage innerhalb der 1-Jahres-Beobachtungsphase zwischen NICC und SoC.

$H_0^2$ : Es gibt keinen Unterschied im Anteil der Ereignisse für den kombinierten Endpunkt aus Mortalität, Schlaganfall und Herzinfarkt innerhalb der 1-Jahres-Beobachtungsphase zwischen NICC und SoC.

$H_0^3$ : Es gibt keinen Unterschied im Anteil der Ereignisse für den kombinierten Endpunkt aus Mortalität, Schlaganfall, Herzinfarkt und kardiovaskulärer Dekompensation innerhalb der 1-Jahres-Beobachtungsphase zwischen NICC und SoC.

### Schritt 1:

Fall 1:  $H_0^1$  ist bei 5% signifikant. Dann fällt das volle Signifikanzniveau von 5% auf  $H_0^2$ .

Fall 2:  $H_0^1$  ist nicht signifikant zum Niveau 5%. Dann stoppt die Testprozedur.

### Schritt 2:

Fall 1:  $H_0^2$  ist bei 5% signifikant. Dann fällt das volle Signifikanzniveau von 5% auf  $H_0^3$ .

Fall 2:  $H_0^2$  ist nicht signifikant zum Niveau 5%. Dann stoppt die Testprozedur. In diesem Fall ist  $H_0^1$  signifikant.

### Schritt 3:

Fall 1:  $H_0^3$  ist bei 5% signifikant. Dann hat die Studie für alle drei Hypothesen Unterschiede zwischen NICC und SoC gezeigt.

Fall 2:  $H_0^3$  ist bei nicht signifikant bei einem zweiseitigen 5% Test. Dann sind  $H^1$  und  $H^2$  signifikant.

Das Konfidenzniveau beträgt für alle Hypothesen 95%.

Es waren weder Zwischenauswertungen noch Adaptierungen in dieser Studie vorgesehen. Entsprechend wurden keine statistischen Regeln für ein vorzeitiges Beenden der Studie formuliert. Der Sponsor hatte jedoch das Recht, die Studie vorzeitig wegen relevanter medizinischer oder ethischer Bedenken zu beenden oder falls die Studie nicht länger als praktikabel eingestuft worden wäre.

### Analysemengen

Die Analysemenge für die primären Endpunkte war das Full Analysis Set (FAS) auf Basis des Intention to Treat Prinzips (ITT). Das FAS bestand dabei aus allen randomisierten Patienten, die die geplante Therapie begonnen haben. Sicherheitsendpunkte wurden unter Verwendung der per Protokoll Population (PP) betrachtet. Es gab nur einen Patienten im FAS, bei dem die Behandlung nicht initiiert wurde, so dass ausschließlich die FAS Population betrachtet wird.

## 2.10 Statistische Analysen der klinischen Daten der kontrollierten randomisierten Studie

Der ergänzte statistische Analysenplan (SAP) wurde im Jahr 2020 publiziert (30). Deskriptive Statistiken werden für die kategorialen Variablen als Anzahl der Patienten (Anteile in Klammern) und für die kontinuierlichen Variablen als Mittelwert (Standardabweichung) berichtet. Die statistische Auswertung wurde wie folgt vorgenommen: Zuerst wurde der primäre Endpunkt im Hinblick auf die Krankenhaustage getestet.

Im SAP wurden für die primären und sekundären Endpunkte Regressionsanalysen mit Adjustierung für die Stratifikationsvariablen geplant, das sind die Grunderkrankung (AF, HF, TRH) und Zentrum. Die häufigste Kategorie sollte als Referenzkategorie dienen. Tests sollten auf den zweiseitigen asymptotischen Wald-Test mit entsprechenden 95% Konfidenzintervallen (95% KI) basieren. Quasi-Poisson Regressionen wurden für Zähldaten verwendet, insbesondere für den primären Endpunkt der Anzahl der stationären Krankenhaustage binnen des Nachbeobachtungszeitraums, logistische Regressionen für die zusammengesetzten dichotomen Endpunkte, insbesondere die beiden weiteren primären Endpunkte bestehend aus Tod, Schlaganfall sowie Herzinfarkt bzw. Tod, Schlaganfall, Herzinfarkt und kardiovaskuläre Dekompensation. Selbiges gilt auch für weitere binäre Endpunkte wie Mortalität und schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (major adverse coronary events; MACE). MACE wurde definiert als Herzinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskulärer Tod. Quotienten von Raten (rate ratio; RR) sowie Chancenverhältnissen (odds ratio; OR) wurden geschätzt. Die sekundären Endpunkte wurden analog analysiert. Als Sensitivitätsanalysen wurde für binäre Endpunkte eine Firth Regression geschätzt. Für die Analyse der Ereigniszeiten wurden Cox Regressionen mit Adjustierung für die Stratifikationsvariablen geschätzt. Berichtet wurde der zweiseitige Wald-Test sowie das entsprechende zweiseitige 95% KI. Kaplan-Meier Kurven wurden geschätzt, und der exakte log Rang-Test wurde berechnet. Kontinuierliche sekundäre Endpunkte (EQ-5D-5L, HeartQoL, PHQ-9, GAD-7, PAM13-D, BMQ, MARS) wurden unter Verwendung von linearen Regressionen analysiert. Es wurden Regressionskoeffizienten und passende 95% KIs geschätzt.

Fehlende Werte wurden für die Scores unter Verwendung von multipler Imputation (multiple imputation using chained equations; MICE; 57) mit 100 Imputationen und 10 Iterationen unter Verwendung des Predictive Mean Matching ergänzt. Sensitivitätsanalysen umfassten die Analyse der vollständigen Fälle sowie weitere Imputationsmodelle mit anderen Imputationsvariablen. Rubin's Regel wurde zur statistischen Analyse der imputierten Daten eingesetzt. Transformationen der Originalvariablen erfolgten nach Imputation. Im SAP (30) wurden als Variablen für die multiple Imputation Alter, Geschlecht, Grunderkrankung, Zentrum und EQ-5D-5L zur Eingangsuntersuchung genannt. Item Non-Response bei den PROs wurde entsprechend dem jeweiligen Manual des Fragebogens behandelt. Es wird betont, dass Item Non-Response selten bei den entsprechenden Fragebögen beobachtet wird (58).

Die Hospitalisierungsendpunkte basieren auf den Daten der Krankenkassen. Diese Daten sind vollständig. Allerdings dürfen aus Datenschutzgründen für einen Teil der Patienten diese Daten nicht übertragen werden, welche für die gesundheitsökonomischen Analysen ausgeschlossen wurden.

Alle erhobenen Endpunkte und deren Operationalisierung sind ergänzend in der Publikation im Fachjournal Trials (<https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-018-2502-1>) aufgelistet. Für die Analyse der randomisierten klinischen Studie stammen ausschließlich die Hospitalisierungen von den Daten der beteiligten Krankenkassen.

Die statistischen Analysen wurden unter Verwendung von R 4.0.2 in Verbindung mit Markdown durchgeführt.

## 2.11 Kosten-Effektivitäts-Analyse

Deskriptive Statistiken wurden für kategorielle Variablen als absolute bzw. relative Häufigkeiten berechnet sowie als Mittelwerte und Standardabweichungen bzw. Mediane und Quartile für stetige Variablen.

Durchschnittliche QALY-Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen wurden unter Verwendung von linearen Modellen geschätzt, bei denen für die Stratifizierungsvariablen der Studie adjustiert wurde. Derselbe Ansatz wurde verwendet, um den Effekt des EQ-5D Index zur 1-Jahres-Nachbeobachtung zu beurteilen. Die Analysemenge war das FAS.

Wie für die Daten der randomisierten kontrollierten klinischen Studie wurden fehlende Werte für die Scores unter Verwendung von MICE mit 100 Imputationen und 10 Iterationen unter Verwendung des Predictive Mean Matching ergänzt. Sensitivitätsanalysen umfassten die Analyse der vollständigen Fälle sowie zwei Imputationsmodelle mit einer anderen Variablenzahl. Transformationen der Originalvariablen erfolgten nach Imputation.

In einer Sensitivitätsanalyse erfolgten Adjustierungen für andere Patienten-berichtete Endpunkte (PROs), einschließlich der EQ-5D VAS zu Baseline, den vier Domänen des BMQ, des GAD-7, des globalen Scores des HeartQoL, den beiden Domänen des SSUK-8, des MARS, des PAM-13D, des PHQ-9 und dem WHO-5.

Um die Auswirkungen der telemedizinischen Betreuung auf die qualitätsadjustierten Lebensjahre (QALYs) zu berechnen, wird die Überlebenswahrscheinlichkeit  $S_{g,t}$  in jeder Gruppe mit den, mittels EQ-5D-Fragebögen ermittelten, Nutzegewichtungen  $Q_g$  aus dem EQ-5D gewichtet, wobei  $g$  die Behandlungsgruppe (NICC oder SoC) bezeichnet und  $t$  das Zeitintervall:  $QALY = (Q_{NICC} * S_{NICC,t} - Q_{SoC} * S_{SoC,t})$ .

Kosten wurden nach Shift um +1 log-transformiert, um Symmetrie in den Verteilungen zu erreichen. Transformierte Kosten wurden mittels linearer Regression und Quantilregression für den Median jeweils mit Adjustierung für Stratifizierungsvariablen und den Kosten aus dem Jahr vor Randomisierung analysiert. Weil die Kostendaten für alle Patienten mit Erlaubnis für

Datentransfer vollständig waren, erfolgte die Analyse der Kostendaten unter Verwendung der vollständigen Fälle.

Die Lebenserwartung wurde unter Verwendung der Daten des Bundesamts für Statistik für die Neuen Bundesländer geschätzt (59). Kosten wurden aufgrund der niedrigen Inflation ohne Discountrate sowie mit Discounts von 1%, 2% und 3% geschätzt (60).

Bei der Gesundheitsökonomie stammen die Daten des EQ-5D und die Mortalitätsdaten aus der randomisierten klinischen Studie. Alle weiteren Individualdaten der Gesundheitsökonomie sind von den Krankenkassen geliefert worden. Für Details verweisen wir auf die Publikation aus dem Jahre 2020 (30). Für weitere Berechnungen wurden die deskriptiven Statistiken aus der Studie (Alter, Geschlecht) verwendet. Die Discountrate wurde von 0% bis 3% (60) variiert, und eine Discountrate von 1% wurde als am plausibelsten angesehen.

Die Kosten für die Kosten-Effektivitäts-Analysen (cost effectiveness analysis; CEA) wurden aus den tatsächlichen von den Krankenkassen übermittelten Kosten berechnet. Als jährliche Kosten für einen Facharzt für Kardiologie sowie eine Krankenschwester wurden € 160,000 und € 50,000) angenommen. Als Kosten für die Infrastruktur (Büromiete, Computersystem, Arbeitsplatz, Telefonanlage) haben wir für die Modellrechnung mit 1000 Patienten im Telemonitoring-System € 100,000 angenommen, und im Fall von 2000 Patienten jährliche System-Kosten von € 150,000. Hinzu kommen Softwarekosten in Höhe von € 600 pro Patient.

Zur Analyse wurden zwei verschiedene Modelle zur Schätzung der Kosteneffektivität verwendet. In Kürze: das erste Modell war eine Projektion unter Verwendung fixierter Überlebenswahrscheinlichkeiten und QALYs, während in dem zweiten Kohorten-basierten Modell die Überlebenswahrscheinlichkeiten und Kosten für die Population simuliert wurden. Das Projektionsmodell mit fixierten Überlebenswahrscheinlichkeiten und QALYs befindet sich in der Anlage mit allen Programmierschritten.

In der Simulationsstudie wurden das Überleben der Kohorte, die QALYs und die direkten Kosten durch Simulation unter Verwendung der Patientendaten aus der Studie bestimmt. Hierzu wurden alters- und geschlechtsspezifische Überlebenszeiten aus den Sterbetafeln 2018/2020 der Wohnbevölkerung für die neuen Bundesländer entnommen. QALYs und direkte Kosten wurden wie oben beschrieben geschätzt. Weil die Kostendaten nicht für alle Patienten der Evaluationsstudie transferiert werden durften (siehe unten), wurden die fehlenden Werte mittels Regression imputiert. Es wurden anschließend Kohorten der Größe 1000 bzw. 2000 aus der originalen Kohorte mit Zurücklegen gezogen. Für jeden Patienten wurde die Überlebenstrajektorie unter Verwendung der alters- und geschlechtsspezifischen Überlebenswahrscheinlichkeiten simuliert. Direkte Kosten und QALYs wurden für jeden simulierten Patienten für jedes Jahr unter Verwendung der zuvor geschätzten Regressionsmodelle kalkuliert. Für die Simulationen wurde dabei in einem Modell angenommen, dass alle Patienten mit NICC behandelt werden. In dem zweiten Simulationsmodell wurde angenommen, dass alle simulierten Patienten mit SoC behandelt werden. Auf diese Weise konnte ein direkter Vergleich der Behandlungen mit identischen simulierten Kohorten erfolgen. Jedes Simulationsmodell wurde 1000-mal geschätzt. Die geschätzten QALY Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen pro Jahr wurden notiert, ebenso die Kostendifferenzen pro Jahr, die Kosten per QALY für ein Jahr bis zur medianen Überlebenszeit in NICC.

Die statistischen Analysen erfolgten unter Verwendung von R Version 4 in Verbindung mit R Markdown. Das CEA Modell mit festen Kosten wurde mittels MS Excel geschätzt.



## 2.12 Datenmanagement der Evaluationsstudie „CardioCare MV“

Auf Basis des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplan (SAP) wurde für die Dokumentation der Daten Evaluationsstudie “CardioCare MV“ ein elektronisches **Case Report Form** (eCRF) mit entsprechender Datenbank aufgesetzt.

Diese eCRF-Applikation erfüllt die geltenden Anforderungen, die an Systeme, die für die Erfassung und Verarbeitung von klinischen Studiendaten gestellt werden.

Hierzu gehören ein umfassendes Audit Trail, sowie ein Benutzermanagement mit verschiedenen Rollen und Privilegien, die eine nachvollziehbare, reproduzierbare Erfassung der Daten und Steuerung aller Prozesse sicherstellt, um „saubere“ Studiendaten zu erhalten und an die Biometrie zur Auswertung zu übergeben.

Die Randomisierung der Patienten und die Pseudonymisierung der Patientendaten wird über die eCRF-Applikation sichergestellt.

Damit AMEODN die geltenden Anforderungen, die an Anbieter von IT-Lösungen zur Verarbeitung von klinischen Studiendaten erfüllt, wird nach einem umfassenden Qualitätsmanagement System, in dem alle Prozesse in Form von **Standard Operation Procedures** dokumentiert sind, gearbeitet und dokumentiert. So wird sichergestellt, dass eine validierte Applikation und Datenbank für ein Projekt zum Einsatz kommen, und sowohl die Datensicherheit als auch die Datenintegrität gewährleistet ist.

Zu den wesentlichen Anforderungen gehören:

- die Deklaration von Helsinki,
- das Arzneimittelgesetz (AMG),
- ICH-GCP in der jeweils gültigen Fassung,
- 21 CFR Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures,
- ISPE GAMP 5: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems (2008),
- EudraLex Volume 4 GMP – Annex 11: Computerized Systems (Revision 2011),
- die Datenschutzgrundverordnung 2016/679 der Europäischen Union (DSGVO) sowie
- nationale Datenschutzgesetze wie das Bundesdatenschutzgesetz (BSDG).

Die Erfassten Studiendaten wurden mittels implementierten Checks, sowie manuellem Review auf Plausibilität überprüft und bei möglichen Unplausibilitäten durch dokumentierte Rückfragen geklärt. Nach Bereinigung der Studiendaten wurde die Datenbank geschlossen und zur Analyse der Daten übergeben.

## 2.13 Zusammenführung der Daten aus den verschiedenen Quellen

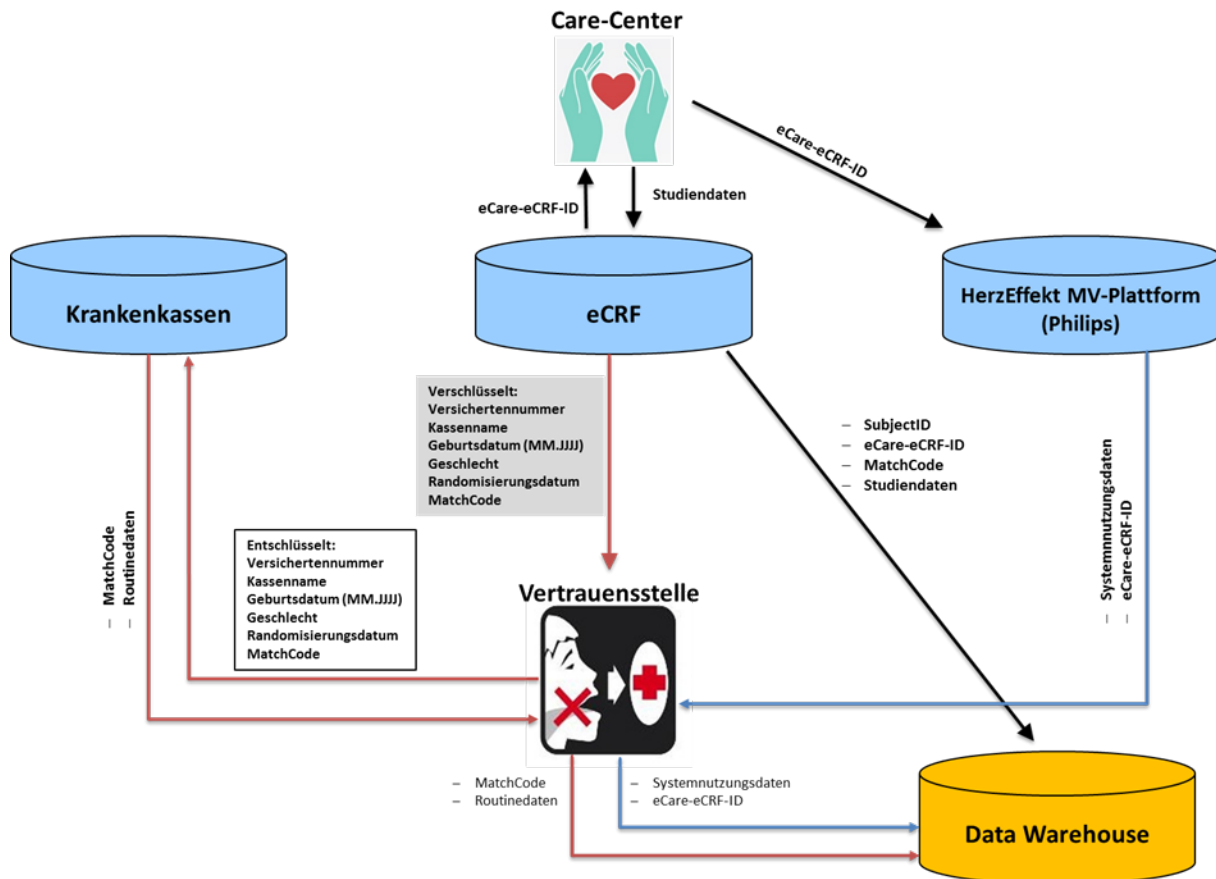
Die Evaluation der Gesundheitsökonomie basiert auf die Auswertung der in der Studie CardioCare MV erfassten Patientendaten, sowie der durch die Krankenkassen AOK und TK bereitgestellten Daten (GKV-Routinedaten) für die Bewertung der Kosten, der an der Studie teilnehmenden Patienten.

Zusätzlich zu den angefallenen Kosten bei den Krankenkassen wurden auch die prozessualen Daten aus der telemedizinischen Versorgungsplattform für die Auswertung bzw. Aufbereitung von Kennzahlen berücksichtigt.

Um diese sensiblen Daten verarbeiten zu können wurde ein Datenschutzkonzept erarbeitet und mit den Krankenkassen und dem Datenschutzbeauftragten des Landes Mecklenburg-Vorpommern abgestimmt und technisch, sowie organisatorisch umgesetzt.

Für die Zusammenführung der Daten wurde das Data Warehouse genutzt, in dem alle zu verarbeitenden Daten und Informationen in der Datenbank angelegt wurden, so dass anschließend die Daten von den verschiedenen Datenlieferanten zusammengebracht importiert werden konnten. Siehe Abbildung 2, Datenströme im Projekt HerzEffekt MV.

Abbildung 2: Datenströme im Projekt HerzEffekt MV.



Die Daten der randomisierten Studie wurden in der eCRF-Studiendatenbank gespeichert. Die Daten der Krankenkassen, kurz: GKV-Routinedaten, und die Systemnutzungsdaten der Versorgungsplattform wurden kombiniert. In Abbildung 2 werden die verschiedenen Datenströme graphisch dargestellt.

Für die Evaluationen wurden die korrelierten Daten der eCRF-Studiendatenbank, die Systemnutzungsdaten der Versorgungsplattform und die GKV-Routinedaten der Krankenkassen in das Data Warehouse der AMEDON GmbH übertragen. Ein Data Warehouse ist eine für Analysezwecke optimierte primäre Datensammelstelle, die Daten aus mehreren Quellen unter Beachtung der etwaigen datenschutzrechtlichen Bestimmungen zusammenführt.

Durch das Data Warehouse und die vorgelagerten Prozesse war zu jeder Zeit sichergestellt, dass die verarbeiteten Daten gemäß Datenschutzkonzept sicher verarbeitet, und vor unerlaubten Zugriff geschützt waren.

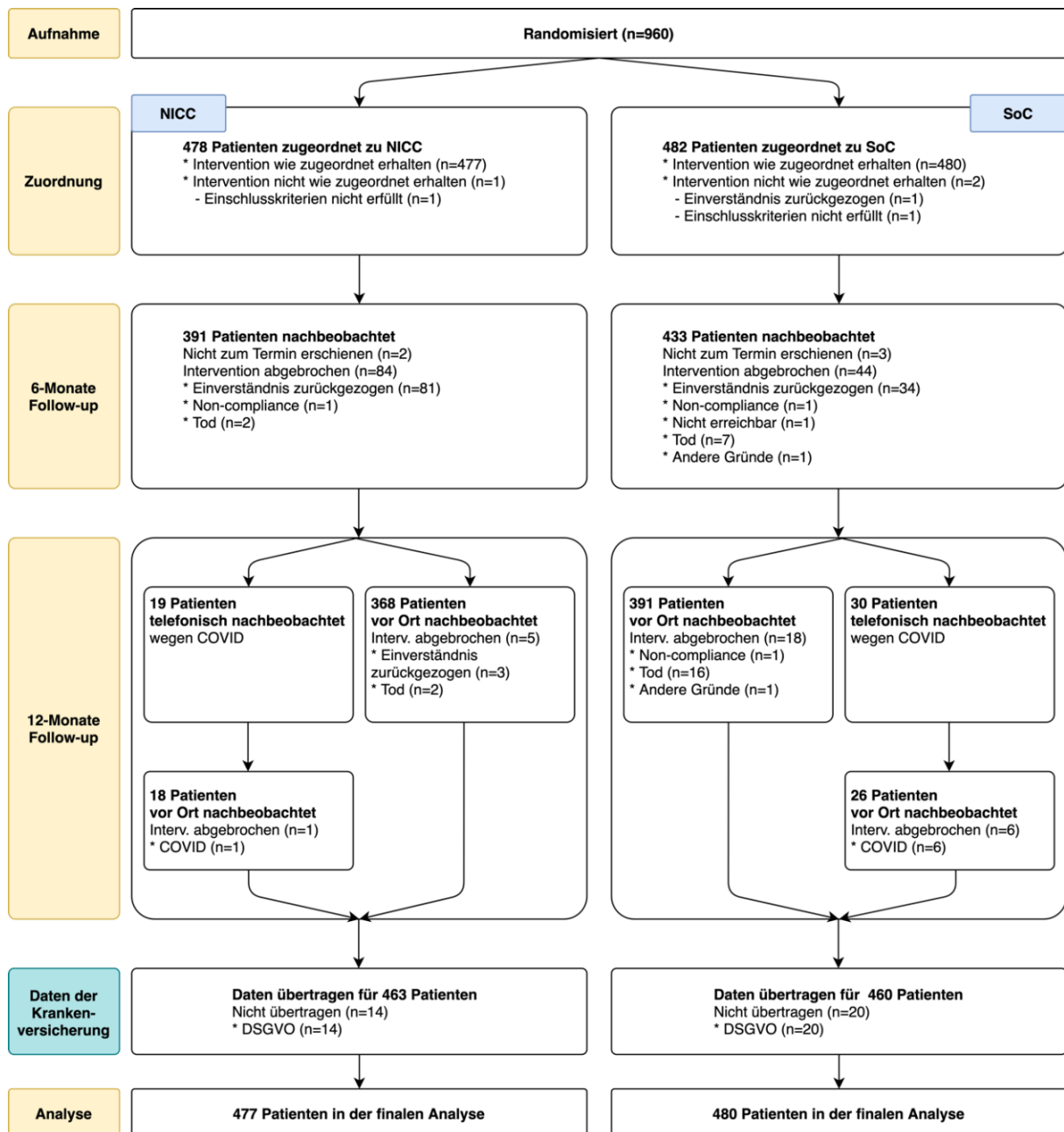
Ein implementiertes Audit Trail verhindert unbemerkte Manipulation der gespeicherten Daten und stellt die Integrität der Daten sicher.

Sämtliche Daten des Projekts werden zur Archivierung an den Auftraggeber übergeben und bei AMEDON gelöscht.

### GKV-Routinedaten

Zur Evaluation standen die GKV-Routinedaten der Studienteilnehmer von den beteiligten Krankenkassen (AOK und TK), die in die wissenschaftliche Verwertung ihrer Daten per Teilnahmeerklärung schriftlich eingewilligt haben, zur Verfügung. Die Daten umfassten pseudonymisierte personenbezogene Stamm- und Abrechnungsdaten aus ausgewählten Leistungsbereichen der stationären und ambulanten Versorgung, Arzneimittel, Arbeitsunfähigkeit und Krankengeld. Neben Informationen zur Inanspruchnahme wurden auch Kostendaten in einem Zeitraum von 12 Monaten vor Studieneinschluss bis 12 Monate nach Studieneinschluss zur Verfügung gestellt.

Abbildung 3: CONSORT-Flussdiagramm.



## Vertrauensstelle

Für das Projekt HerzEffekt MV wurde eine Vertrauensstelle eingerichtet, um Auflagen und Erfordernisse des Datenschutzgesetzes zu erfüllen und einen bestmöglichen Datenschutz zu gewährleisten. Um die Aufgabenstellung der Vertrauensstelle vollumfänglich zu erfüllen, wurden zwei Personen in die entsprechenden Rechte und Pflichten einer Vertrauensstelle eingewiesen:

Person I = Entschlüsselung der personenbezogenen Patientendaten und Versand an die Krankenkassen

Person II = Datenzusammenführung und Upload in das Data Warehouse

Durch die notwendige Aufgabenteilung der Vertrauensstelle (zwei Personen) wurde sichergestellt, dass die personenbezogenen Versichertendaten nicht bzw. nur mit unverhältnismäßig hohem Aufwand an Zeit, Kosten und Arbeitskraft identifiziert werden können (faktisch anonymisiert sind). Eine räumliche, organisatorische und personelle Trennung zwischen Datenannahme und Datenverarbeitung ist gewährleistet.

Auch hat der Evaluator durch dieses Verfahren keine Möglichkeit, personenbezogene Daten zurückzuverfolgen bzw. bestimmte Personen zu identifizieren.

Tabelle 1: Charakteristika der Patienten bei Aufnahme in die CardioCare MV Studie.

Variable	NICC	SoC	Total
Stationärer Aufenthalt, n (%)	16 (3.4%)	16 (3.3%)	32 (3.3%)
Primäre Diagnose, n (%)			
Vorhofflimmern	132 (27.7%)	133 (27.7%)	265 (27.7%)
Herzinsuffizienz	202 (42.4%)	204 (42.5%)	406 (42.4%)
Therapieresistente Hypertonie	143 (30.0%)	143 (29.8%)	286 (29.9%)
Männlich, n (%)	281 (58.9%)	304 (63.3%)	585 (61.1%)
Alter bei Einwilligung (Jahre), MW ± SD	71.3±10.4	71.1±10.8	71.2±10.6
Kaukasier, n (%)	470 (98.5%)	467 (97.3%)	937 (97.9%)
Geburtsland Deutschland, n (%)	458 (96.0%)	470 (97.9%)	928 (97.0%)
Verheiratet, n (%)	304 (63.7%)	305 (62.8%)	609 (63.6%)
Kardiovaskuläre Risikofaktoren, n (%)			
Erstgradiger Verwandter mit Herzinfarkt < 50 Jahre, n (%)	57 (11.9%)	49 (10.2%)	106 (11.1%)
Rauchen, n (%)			
Aktuell	45 (9.4%)	51 (10.6%)	96 (10.0%)
Früher	207 (43.4%)	232 (48.4%)	439 (45.9%)
Niemals	225 (47.2%)	196 (40.9%)	421 (44.0%)
Hypertonie, n (%)	341 (71.5%)	342 (71.2%)	683 (71.4%)
Koronare Herzerkrankung, n (%)	239 (50.1%)	244 (50.8%)	483 (50.5%)
Früherer Herzinfarkt, n (%)	103 (21.6%)	118 (24.6%)	221 (23.1%)
Diabetes mellitus, n (%)	148 (31.0%)	158 (33.0%)	306 (32.0%)
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> ), MW ± SD	29.7±5.3	29.9±5.9	29.8±5.7
Medikation			
ACE Inhibitor, n (%)	187 (39.3%)	200 (41.7%)	387 (40.5%)
AT1 Rezeptor-Antagonist, n (%)	210 (44.1%)	200 (41.7%)	410 (42.9%)
Betablocker, n (%)	401 (84.2%)	399 (83.1%)	800 (83.7%)
Statin, n (%)	271 (56.9%)	284 (59.3%)	555 (58.1%)

### 3. Ergebnisse der Evaluation

Von Dezember 2017 bis August 2019 wurden insgesamt 957 Patienten in die randomisierte Studie eingeschlossen (Abbildung 3). Patienten wurden zufällig dem NICC oder dem SoC zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach primärer Diagnose und Zuweisung der Patienten (stationär/ambulant). Insgesamt 925 (96.66%) Patienten wurden aus dem niedergelassenen Bereich rekrutiert. Patienten wurden 1 Jahr nachbeobachtet, und detaillierte Untersuchungen fanden bei Patienteneinschluss, nach 6 Monaten und nach 1 Jahr statt. Details zum Patientenfluss sind in Abbildung 3 beschrieben.

Insgesamt umfassten die Daten der Krankenkassen die Daten von 923 der insgesamt 957 Patienten (Abbildung 3; 463 NICC, 460 SoC). Die Daten von 34 (3.55%) aller Studienteilnehmer durften aufgrund von Datenschutzbestimmungen nicht an den Datentreuhänder transferiert werden.

Die primäre Diagnose war AF, HF bzw. TRH bei 265 (27.69%), 406 (42.42%) bzw. 286 (29.89%) der Patienten. Deskriptive Statistiken zur Eingangsuntersuchung sind in Tabelle 1 für die Patientenpopulation dargestellt. Etwas mehr als 60% der Studienteilnehmer waren männlich. Das Alter bei Einschluss betrug im Durchschnitt  $71.2 \pm 10.6$  Jahre. Knapp 98% waren Kaukasier, und 97% gaben Deutschland als Geburtsland an. Etwa 64% der Patienten waren verheiratet. Knapp 1/3 (32%) der Patienten gaben an, an Diabetes zu leiden, 71% hatten eine Hypertonie, 51% eine koronare Herzerkrankung und 23% einen früheren Herzinfarkt. ACE Inhibitoren haben 41% der Teilnehmenden bei Studieneinschluss eingenommen, AT1 Rezeptor-Agonisten etwa 43%, Statine 58% und Betablocker 84% der Patienten.

Ursprünglich war CardioCare MV als Studie mit Zentrierung um Hausärzte geplant mit zusätzlicher Rekrutierung durch zwei Kliniken (30). So hätten Patienten in den Kliniken auf die Studie aufmerksam gemacht werden sollen. Die Rekrutierung hätte durch eine direkte Verbindung mit der Hausarztpraxis erfolgen sollen. Dieser Ansatz schlug fehl. Zum einen waren die stationär behandelten Patienten zu sehr auf ihre akute Erkrankung und ihren Krankenhausaufenthalt fokussiert. Einige Patienten gaben an, sich zu krank für eine Studienteilnahme zu fühlen. Zum anderen war es ein sehr schwieriger Rekrutierungsprozess, unter anderem aufgrund datenschutzrechtlicher Hürden sowie Rekrutierungsprozesse, die sich im Klinikablauf als nicht praktikabel erwiesen und eine direkte Patientenansprache erheblich erschwerten. Ursprünglich haben wir angenommen, etwa jeden dritten stationären Patienten, der die Einschlusskriterien für eine Studienteilnahme erfüllt, in die Studie einschließen zu können. Allerdings war eine der Teilnahmebedingungen für Patienten die Mitgliedschaft in der AOK oder der TK. Diese beiden gesetzlichen Krankenkassen schließen etwa die Hälfte aller Einwohner Mecklenburg-Vorpommerns ab. Aufgrund dieser Einschränkungen konnte nur jeder 20. bis 25. Patient in die Studie eingeschlossen werden. Darüber hinaus erfolgte die Rekrutierung stationärer Patienten über den ganzen Studienzeitraum ausschließlich durch eine statt zwei Kliniken. Eine Reihe von Maßnahmen zur Erhöhung der Rekrutierungszahl wurden durchgeführt – für Details siehe (30) – mit mäßigem Erfolg.

Erst eine Reorganisation der Rekrutierungsaktivitäten führte zum gewünschten Rekrutierungserfolg (30). Speziell führte die Akquise von niedergelassenen Kardiologen und ambulant tätige Fachinternisten mit kardiologischem Schwerpunkt als Teil des Studienzentrums der Universitätsmedizin Rostock zu einer erhöhten Akzeptanz der Studie. Einer der Gründe war, dass ambulant behandelte Patienten weniger krank waren. Ein weiterer Grund war, dass diese Patienten in den beteiligten Praxen untersucht wurden und zur Untersuchung nicht in eine der beiden Kliniken fahren mussten. Mit dieser Reorganisation des Projekts erhöhte sich die Praktikabilität erheblich und die Rekrutierungszahlen stiegen innerhalb kürzester Zeit erheblich. Die geplante Fallzahl von ca. 890 Patienten konnte innerhalb der geplanten adaptierten Rekrutierungszeit erreicht werden (27).

### 3.1 Teil 1: Primäre Endpunkte der Interventionsstudie

Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse für die primären und den mit den primären Endpunkten verbundenen sekundären Endpunkte.

#### **Erster primärer Endpunkt: Hospitalisierung**

Die Anzahl der stationären Behandlungstage der Patienten in der NICC-Gruppe betrug in dem Jahr nach Randomisierung 5.0 Tage (95% KI 4.0 – 6.1). Die Anzahl der stationären Behandlungstage in der SoC-Gruppe betrug in dem vergleichbaren Zeitraum 6.5 Tage (95% KI 4.9 – 8.1). Dieser Unterschied war nicht signifikant (RR 1.30; 95% KI 0.93 – 1.81;  $p = 0.122$ ). Keiner der drei primären Endpunkte ist damit erreicht worden.

Wurde in den Analysen für die Anzahl der stationären Behandlungstage im Vorjahreszeitraum adjustiert, zeigten sich konsistent mehr stationäre Behandlungstage in der SoC-Gruppe im Vergleich zu der NICC-Gruppe (RR = 1.32; 95% KI 0.96 – 1.81;  $p = 0.088$ ).

#### **Zweiter primärer Endpunkt: kombinierter Endpunkt aus Tod, Schlaganfall und Herzinfarkt**

Der primäre Endpunkt aus Tod, Schlaganfall und Herzinfarkt zeigte einen Unterschied zwischen den Gruppen. Sechs (1.5%) Ereignisse wurden in der NICC-Gruppe beobachtet, hingegen wurden 23 (5.2%) Ereignisse in der SoC-Gruppe beobachtet (OR 3.3; 95% KI 1.4 – 8.3;  $p = 0.009$ ). Weil der erste primäre Endpunkt nicht signifikant war, ist dieser zweite primäre Endpunkt trotz des  $p$ -Werts  $< 0.05$  nicht signifikant.

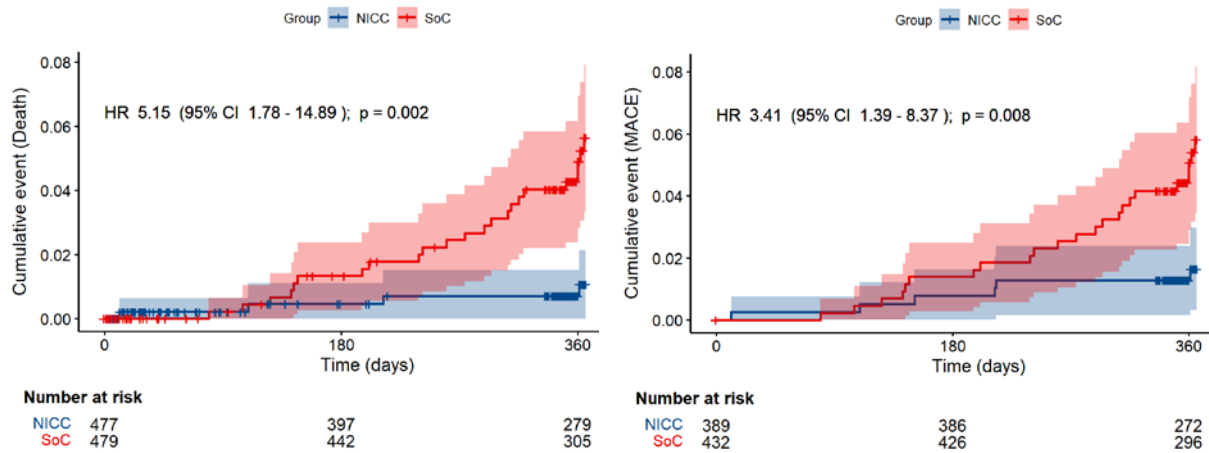
#### **Dritter primärer Endpunkt: kombinierter Endpunkt aus Tod, Schlaganfall, Herzinfarkt und kardiovaskuläre Dekompensation**

Der dritte primäre Endpunkt war der kombinierte Endpunkt aus Tod, Schlaganfall, Herzinfarkt und kardiovaskulärer Dekompensation. Für diesen Endpunkt wurden 14 (3.6%) Ereignisse in der NICC-Gruppe sowie 35 (8.1%) Ereignisse in der SoC-Gruppe beobachtet (OR 2.2; 95% KI 1.2 – 4.2;  $p = 0.016$ ). Weil der erste primäre Endpunkt nicht signifikant war, ist dieser zweite primäre Endpunkt trotz eines  $p$ -Werts  $< 0.05$  nicht signifikant.

### 3.2 Teil 1: Komponenten der primären Endpunkte sowie damit verbundene Endpunkte der Interventionsstudie

Die Anzahl der stationären Krankenhausaufenthalte war in der NICC-Gruppe mit 0.71 (95% KI 0.60 – 0.83) etwas niedriger als die Anzahl der stationären Krankenhausaufenthalte in der SoC-Gruppe (0.75; 95% KI 0.63 – 0.87). Entsprechend war das RR größer für die SoC-Gruppe mit 1.06 (95% KI 0.85 – 1.33;  $p = 0.603$ ). Wurde die Analyse adjustiert für die Anzahl der stationären Krankenhausaufenthalte im Jahr vor Studieneinschluss, betrug das RR 1.01 (95% KI 0.81 – 1.26;  $p = 0.908$ ).

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für kumulative Ereignisse für die Gesamtmortalität (all cause mortality) und schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse major adverse cardiac events; MACE). 95% CI: 95% Konfidenzintervall; HR: hazard ratio; NICC: novel integrated care concept; SoC standard of care.



Während in dem 1-Jahres-Beobachtungszeitraum 23 Patienten in der SoC-Gruppe verstarben (alle Gründe für Tod; all cause mortality), starben nur 4 Patienten in der NICC-Gruppe in dem Beobachtungszeitraum (OR 4.4; 95% KI 1.6 – 12.6; p = 0.006). Speziell wurden drei kardiovaskuläre Todesfälle in der NICC-Gruppe im Vergleich mit 15 kardiovaskulären Todesfällen in der SoC-Gruppe beobachtet (OR 3.9; 95% KI 1.2 – 12.8; p = 0.029). In der SoC-Gruppe traten tendenziell auch mehr MACE auf (15 Ereignisse in der SoC-Gruppe versus 5 MACE Ereignisse in der NICC-Gruppe; OR 2.5; 95% KI 0.9 – 7.0; p = 0.083). Die Überlebenszeitanalyse (Abbildung 4, Tabelle 2) zeigt größere Effekte. So beträgt das Hazard Ratio (HR) für die Gesamtmortalität 5.15 (95% KI 1.78 – 14.89; p = 0.002) und für MACE 3.41 (95% KI 1.39 – 8.38; p = 0.008).

Die weiteren mit den primären Endpunkten verbundenen sekundären Endpunkte sind in Tabelle 2 dargestellt. Zu betonen ist, dass einige im SAP genannten Analysen aufgrund geringer Ereigniszahlen nicht durchgeführt werden konnten. So wurde z.B. nur ein Herzinfarkt in der Nachbeobachtungszeit von 1 Jahr registriert.

Tabelle 2: Primäre und mit den primären Endpunkten verbundene sekundäre Endpunkte für den Vergleich des neuartigen integrierten Versorgungskonzepts (NICC) mit dem Versorgungsstandard (SoC). Gezeigt werden die Anzahl der Ereignisse pro Behandlungsgruppe, Mittelwerte oder Prozentsätze (95 %-Konfidenzintervalle [95 %-KI] in Klammern), Rate Ratio (RR), Odds Ratio (OR), Hazard Ratio (HR), 95 %-KI in Klammern und p-Werte.

Ergebnisvariable	NICC		SoC		RR / OR / HR	p-Wert
	Ereignisse	Mittelwert / Prozentsatz	Ereignisse	Mittelwert / Prozentsatz		
Primäre Endpunkte						
Tod, Schlaganfall und/oder Herzinfarkt	6	1.5 (0.6 – 3.3)	23	5.2 (3.3 – 7.7)	3.35 (1.36 – 8.26)	0.009
Anzahl stationärer Behandlungstage		5.04 (3.95 – 6.12)		6.51 (4.94 – 8.09)	1.30 (0.93 – 1.81)	0.122
Nach Anpassung an die Anzahl der stationären Behandlungstage über 1 Jahr vor der Randomisierung					1.32 (0.96 – 1.81)	0.088
Tod, Schlaganfall, Myokardinfarkt oder Herzdekompensation	14	3.6 (2.0 – 5.9)	35	8.1 (5.7 – 11.1)	2.22 (1.17 – 4.24)	0.016
Sekundäre Endpunkte						
Gesamtmortalität	4	1.0 (0.3 – 2.6)	23	5.3 (3.4 – 7.8)	4.43 (1.55 – 12.62)	0.006
Überlebenszeitanalyse					5.15 (1.78 – 14.89)	0.002
Vorhofflimmern	0	0.0 (0.0 – 3.2)	8	6.7 (2.9 – 12.7)		
Herzfehler	4	2.5 (0.7 – 6.4)	13	7.2 (3.9 – 12.0)		
Behandlungsresistenter Bluthochdruck	0	0.0 (0.0 – 3.0)	2	1.5 (0.2 – 5.2)		
Herz-Kreislauf-Tod	3	0.8 (0.2 – 2.2)	15	3.4 (1.9 – 5.6)	3.85 (1.16 – 12.81)	0.029
Vorhofflimmern	0	0.0 (0.0 – 3.2)	5	4.2 (1.4 – 9.5)		
Herzfehler	3	1.9 (0.4 – 5.5)	9	5.0 (2.3 – 9.3)		
Behandlungsresistenter Bluthochdruck	0	0.0 (0.0 – 3.0)	1	0.7 (0.0 – 4.1)		



Akronym: HerzEffekt MV  
 Förderkennzeichen: 01NVF16003

Kardiovaskuläre Dekompensation	8	2.0 (0.9 – 4.0)	13	3.0 (1.6 – 5.1)	1.41 (0.58 – 3.46)	0.450
Schweres unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE)	5	1.3 (0.4 – 3.0)	15	3.5 (2.0 – 5.7)	2.50 (0.89 – 7.02)	0.083
Überlebenszeitanalyse					3.41 (1.39 – 8.37)	0.008
Anzahl der Krankenhausaufenthalte		0.71 (0.60 – 0.83)		0.75 (0.63 – 0.87)	1.06 (0.85 – 1.33)	0.603
Nach Anpassung an die Anzahl der Krankenhauseinweisungen in dem 1 Jahr vor der Randomisierung					1.01 (0.81 – 1.26)	0.908

*Deskriptive Statistiken (n, Mittelwert, Prozentsätze, entsprechende 95% Konfidenzintervalle (KIs)) basieren aus den vollständigen Fällen. Rate Ratios (RR) und Odds Ratios (OR) wurden mit quasi Poisson-, logistischen oder Cox-Regressionsmodellen nach multipler Imputation mit Adjustierung für die Stratifizierungsvariablen geschätzt.*

Tabelle 3: Patienten-berichtete Endpunkte (PROs) im Vergleich zwischen dem Novel Integrated Care Concept (NICC) und der Standard-Therapie (SoC). Pro Behandlungsform sind Mittelwerte mit 95% KIs. Für den Vergleich der Behandlungen ist die Mittelwertsdifferenz (MW-Diff) mit 95% KI dargestellt.

Ergebnisvariable	Domäne	NICC	SoC	MW-Diff	p-Wert	MW-Diff/mit Baseline	p-Wert
HeartQoL	emotionale Domäne	2.49 (2.43 – 2.55)	2.34 (2.27 – 2.41)	0.12 (0.02 – 0.21)	0.014	0.06 (-0.02 – 0.15)	0.120
	physische Domäne	1.99 (1.92 – 2.07)	1.81 (1.73 – 1.88)	0.16 (0.06 – 0.27)	0.003	0.11 (0.02 – 0.19)	0.012
	globale Skala	2.13 (2.07 – 2.20)	1.96 (1.89 – 2.03)	0.15 (0.05 – 0.24)	0.002	0.09 (0.02 – 0.16)	0.016
EQ-5D-5L Index		0.85 (0.83 – 0.87)	0.81 (0.79 – 0.83)	0.03 (0.01 – 0.06)	0.003	0.02 (0.00 – 0.04)	0.036
PHQ-9 Score		4.78 (4.39 – 5.17)	5.84 (5.40 – 6.28)	0.89 (0.33 – 1.46)	0.002	0.45 (0.04 – 0.87)	0.034
GAD-7 Score		3.37 (3.05 – 3.70)	3.97 (3.59 – 4.35)	0.44 (-0.06 – 0.94)	0.085	0.13 (-0.25 – 0.51)	0.501
WHO-5 Score		67.79 (65.52 – 70.06)	62.69 (60.26 – 65.12)	3.97 (0.66 – 7.28)	0.019	2.43 (-0.31 – 5.18)	0.082
PAM13 Score		64.57 (62.86 – 66.27)	66.36 (64.78 – 67.91)	-2.18 (-4.12 – 0.05)	0.056	-2.14 (-4.03 – 0.24)	0.027
SSUK	positive Unterstützung	12.77 (12.44 – 13.10)	12.52 (12.17 – 12.87)	0.08 (-0.32 – 0.47)	0.698	0.17 (-0.66 – 0.31)	0.484
	belastende Interaktionen	4.66 (4.27 – 5.06)	4.62 (4.25 – 4.98)	0.12 (-0.40 – 0.65)	0.646	0.01 (-0.48 – 0.49)	0.973
MARS		24.28 (24.10 – 24.46)	24.19 (24.03 – 24.35)	0.05 (-0.19 – 0.29)	0.682	0.06 (-0.16 – 0.28)	0.594
BMQ	spezifische Bedenken	12.10 (11.58 – 12.61)	12.50 (11.99 – 13.01)	-0.31 (-1.03 – 0.41)	0.405	-0.42 (-1.08 – 0.24)	0.212
	spezifische Notwendigkeit	22.06 (21.72 – 22.39)	22.10 (21.76 – 22.44)	-0.09 (0.57 – -0.38)	0.703	-0.08 (-0.52 – 0.35)	0.716
	allgemeiner Schaden	8.09 (7.78 – 8.42)	8.02 (7.68 – 8.36)	0.21 (-0.68 – 0.27)	0.390	0.17 (-0.58 – 0.24)	0.417
	allgemeine Übernutzung	0.18 (0.10 – 0.26)	0.16 (0.09 – 0.23)	-0.15 (-0.70 – 0.39)	0.583	-0.09 (-0.59 – 0.41)	0.735

Akronym: HerzEffekt MV  
 Förderkennzeichen: 01NVF16003

Tabelle 4: Patienten-berichtete Endpunkte (PROs) im Vergleich zwischen “Novel integrated care concepts” (NICC) und der Standard-Therapie (SoC). Pro Behandlungsform sind Fallzahlen zur 1-Jahres-Nachbeobachtung sowie Anteile (in Klammern) dargestellt. Für den Vergleich der Behandlungen sind die log ORs mit 95% KI und p-Werten dargestellt (links: ohne Adjustierung für Baseline; rechts: mit Adjustierung für Baseline).

Endpunkt	Kategorie	NICC	SoC	Log OR	p-Wert	Log OR mit Baseline	p-Wert
GAD-7	Keine	254 (67.0)	258 (63.9)	0.15 (-0.13 – 0.43)	0.303	0.013 (-0.33 – 0.35)	0.940
	Mild	107 (28.2)	105 (26.0)				
	Moderat	16 (4.2)	35 (8.7)				
	Schwer	2 (0.5)	6 (1.5)				
PHQ-9	Keine	205 (54.5)	185 (45.6)	0.37 (0.11 – 0.63)	0.005	– *	– *
	Mild	130 (34.5)	140 (34.5)				
	Moderat	33 (8.8)	56 (13.8)				
	Moderat schwer	9 (2.4)	25 (6.2)				
	Schwer	0 (0)	0 (0)				
WHO-5	Hohes Wohlbefinden	300 (78.7)	289 (71.4)	0.30 (-0.01 – 0.62)	0.061	0.23 (-0.13 – 0.58)	0.214
PAM13	1	51 (13.8)	51 (12.7)	-0.07 (-0.78 – 0.63)	0.836	-0.39 (-1.17 – 0.38)	0.323
	2	64 (17.3)	48 (11.9)				
	3	158 (42.7)	188 (46.8)				
	4	97 (26.2)	115 (28.6)				

\*: Multiple Imputation schlug fehl.

### 3.3 Teil 1: Sekundäre Endpunkte – Patienten-berichtete Endpunkte der Interventionsstudie

Tabelle 3 und Tabelle 4 zeigen die sekundären Endpunkte der Studie, die auf den PROs basieren. Dargestellt sind dabei zum einen die Unterschiede für den jeweiligen PRO zum Zeitpunkt der 1-Jahres-Nachbeobachtung. Zum anderen sind die Ergebnisse zur 1-Jahres-Nachbeobachtung unter Berücksichtigung des Scores der Eingangsuntersuchung dargestellt. Für beide Lebensqualitätsscores HeartQoL (global) und EQ-5D zeigt sich eine signifikante höhere Lebensqualität in der NICC Gruppe im Vergleich mit SoC, unabhängig davon, ob für die Eingangsuntersuchung adjustiert wird oder nicht. Auch bei den depressiven Symptomen zeigen sich signifikant niedrigere Werte in der NICC Gruppe gegenüber der SoC Gruppe. Der Unterschied beträgt dabei ca. 0.45 Punkte (95% KI 0.04 – 0.87;  $p = 0.034$ ), wenn für die Eingangsuntersuchung adjustiert wird. Ein überraschender Unterschied zeigte sich für die Patientenaktivierung, gemessen mit dem PAM13. Diese war bei der 1-Jahres-Nachbeobachtung um etwa 2 Punkte höher in der SoC Gruppe als in der NICC Gruppe (Mittelwertsdifferenz -2.14; 95% KI -4.03 – 0.24;  $p = 0.027$ ).

Für die anderen PROs (GAD-7, WHO-5, SSU, MARS, BMQ) zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen zur 1-Jahres-Nachbeobachtung, wenn für die Eingangsuntersuchung adjustiert wurde. Weil die Studie randomisiert durchgeführt wurde, ist in dem SAP zur Analyse der sekundären Endpunkte keine Adjustierung für die Werte der Eingangsuntersuchung vorgesehen gewesen. In den deskriptiven Statistiken zeigt sich, dass der WHO-5 Score mit 67.79 Punkten in der NICC Gruppe gegenüber 62.69 Punkten in der SoC Gruppe um etwa 5 Punkte höher ist. Wird für die Stratifikationsvariablen adjustiert, beträgt der Unterschied 3.97 (95% KI 0.66 – 7.28;  $p = 0.019$ ) Punkte. Wird darüber hinaus zusätzlich für die Eingangsuntersuchung adjustiert, zeigt sich ein 2.43 (95% KI -0.31 – 5.18;  $p = 0.082$ ) Punktwert im WHO-5 n NICC gegenüber SoC.

### 3.4 Teil 1: Sicherheit – Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse der Interventionsstudie

Insgesamt wurden in der Studie 411 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAEs) beobachtet. Diese können bei einem Patienten mehrfach auftreten, unter anderem auch dann, wenn aufgrund einer Chemotherapie mehrfache stationäre Krankenhausaufenthalte erfolgten. Von den 411 SAEs ereigneten sich 218 (53.0%) in der NICC Gruppe. Einen möglichen Zusammenhang zur Therapie wurde bei keinem Patienten der NICC Gruppe festgestellt.

### 3.5 Teil 2: Kosten-Nutzen-Analyse

Während in Teil 1 der Evaluation der Frage nachgegangen wurde, ob NICC SoC klinisch überlegen ist, werden in Teil 2 Kostenbetrachtungen dargestellt. Speziell wird in Abschnitt 3.6 der Frage nachgegangen, ob die neue Versorgungsform zu vertretbaren Kosten bereitgestellt werden kann oder möglicherweise sogar Kosten gegenüber SoC, also der regulären medizinischen Behandlung, einspart.

Zur Quantifizierung der Gesundheitseffekte werden hier die Effekte auf Lebensqualität und Lebensquantität in qualitätsadjustierte Lebensjahre (QALYs, engl. = Quality-Adjusted Life Years) umgerechnet. Dazu wird die erwartete Dauer jedes Gesundheitszustandes mit dem Nutzwert dieses Zustandes gewichtet. Ein qualitätskorrigiertes Lebensjahr ist daher eine Kennzahl für die Bewertung eines Lebensjahres in Relation zur Gesundheit. Ein QALY von 1 bedeutet ein Jahr in voller Gesundheit, während ein QALY von 0 einem Versterben entspricht. Ein QALY ist damit ein Nutzwert für ein Lebensjahr. Es ist die meistgenutzte Kennzahl in der gesundheitsökonomischen Evaluation und die Standardmaßzahl für Kosten-Nutzen-Analysen (cost utility analysis; CUA).

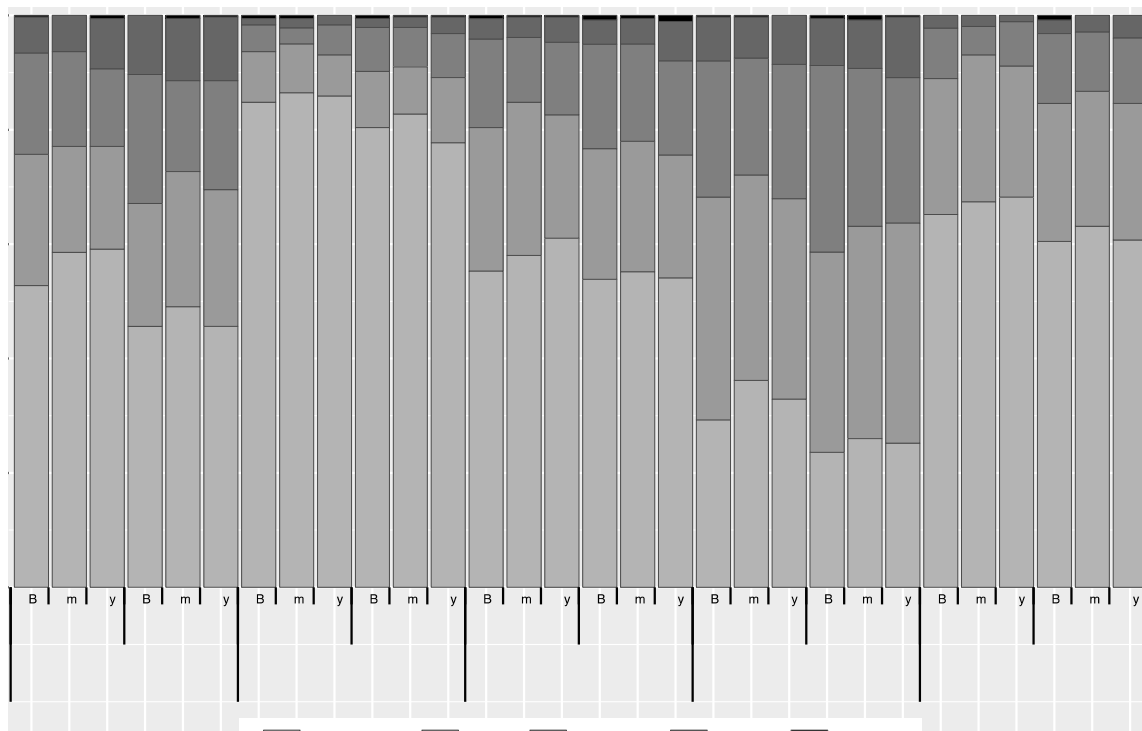
Zur Bestimmung der Nutzenwerte werden die Antworten der EQ-5D Fragebögen so gewichtet, dass jede Antwortkombination ein individuelles Nutzwertgewicht auf einer Skala von 0 bis 1 erhält. Durch diese Transformation können verschiedene Endpunkte im Bezug auf gesundheitsbezogene Lebensqualität und Lebensquantität in einer einzigen Größe zusammengefasst werden.

In diesem Abschnitt erfolgt zunächst die Darstellung der CUA. Diese Betrachtung bildet die Basis für die Analysen zur Kosten-Effektivität (cost effectiveness analysis; CEA), die im nachfolgenden Abschnitt betrachtet wird.

### Häufigkeitsverteilung der Kategorien des EQ-5D

Abbildung 5 zeigt die Verteilung der Antworten für den EQ-5D Fragebogen zur Eingangsuntersuchung, nach 6 Monaten und 1 Jahr Nachbeobachtung. Die Vollständigkeit des EQ-5D Index nach 1 Jahr betrug 83.5%. Nur 20% der Patienten berichteten keinen Schmerz, und etwa 75% der Patienten berichteten keine Probleme bei der Selbstversorgung. Mehr als 50% der Patienten hatte Probleme bei ihren üblichen Aktivitäten sowie ihrer Mobilität. Extreme Probleme wurden am häufigsten bei den Domänen Schmerz und Mobilität berichtet. Insbesondere bei der Mobilität haben sich für moderate bis extreme Probleme die beiden Behandlungsgruppen nach 1 Jahr voneinander unterschieden, und in der NICC Gruppe wurden geringergradige Probleme angegeben.

Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung des EQ-5D Fragebogens zur Eingangsuntersuchung, (Baseline – B), nach 6 Monaten (6 m) und 1 Jahr Nachbeobachtung (1 y) für die vollständigen Fälle.

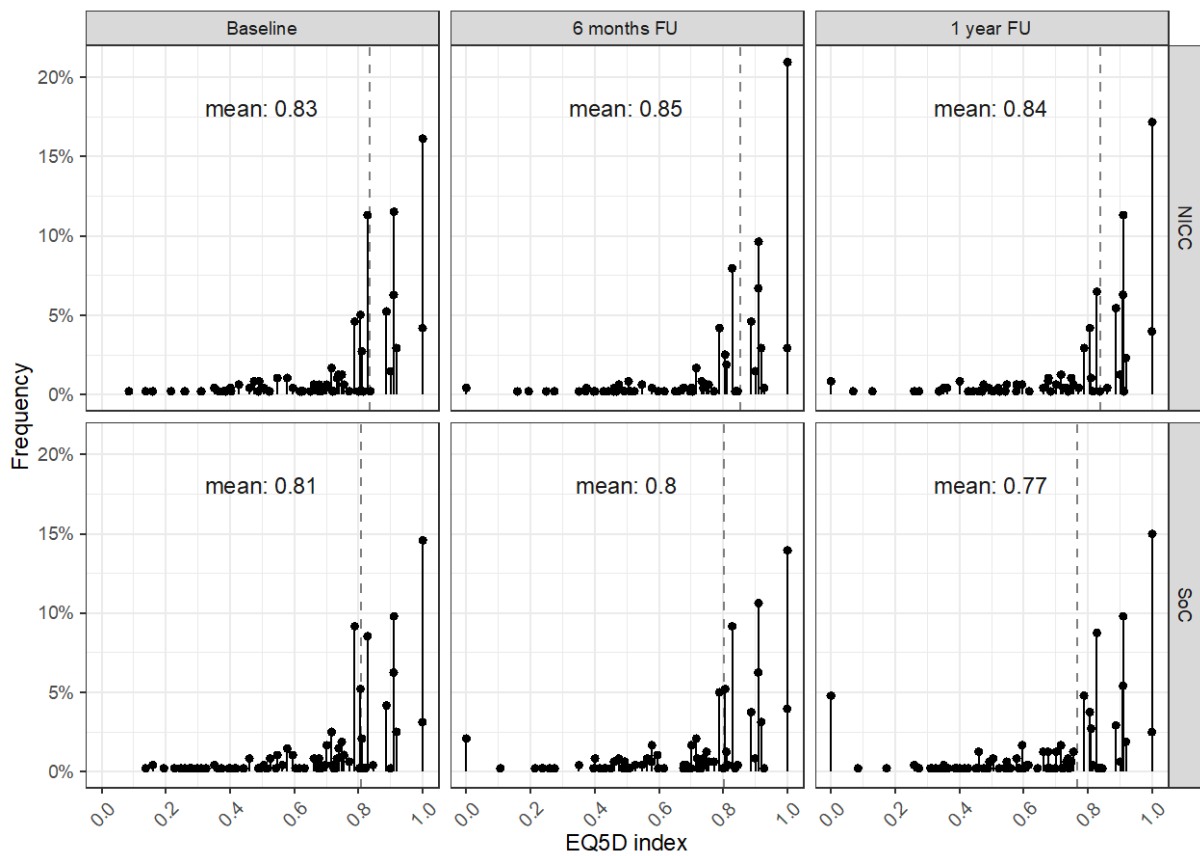


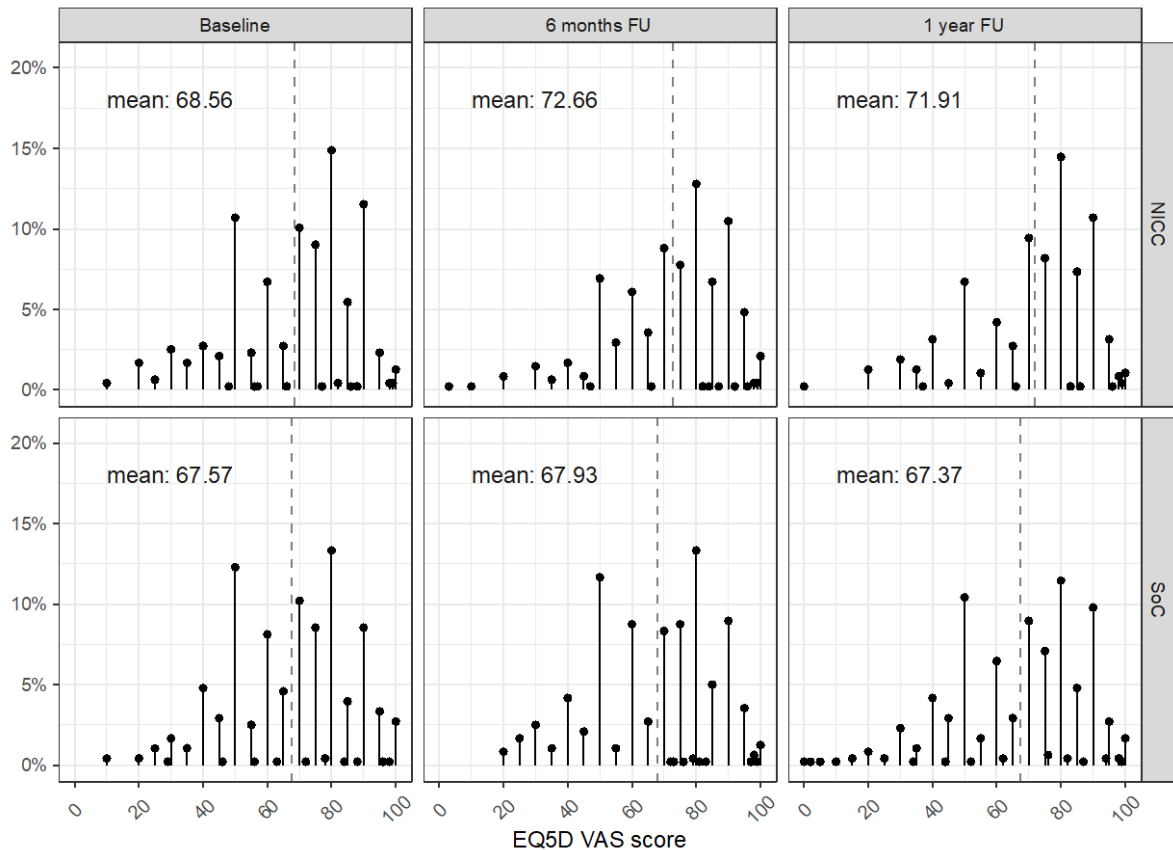
*NICC: Novel integrated care concept; SoC: standard of care; Items und Kategorien des EQ-5D in englischer Sprache, dem Original des Fragebogens folgend.*

### Verteilung des EQ-5D Index und der EQ-5D VAS

Abbildung 6 zeigt die Verteilung des EQ-5D Index sowie der EQ-5D VAS für beide Behandlungsgruppen zur Eingangsuntersuchung (Baseline), nach 6 Monaten und 1 Jahr Nachbeobachtung als Nadelplot. Abbildung 6 zeigt insbesondere, dass die Verteilung des EQ-5D Index in beiden Behandlungsgruppen zur Baseline ähnlich waren. Allerdings unterscheiden sich die Gruppen am Ende der Nachbeobachtungszeit, wobei der Index des EQ-5D in der SoC Gruppe geringer als zur Eingangsuntersuchung war. Hingegen blieb der EQ-5D Index in der NICC Gruppe nahezu konstant.

Abbildung 6: Nadeldarstellung mit relativen Häufigkeiten für den EQ-5D Index (oben) und die EQ-5D VAS (unten) im Zeitverlauf der CardioCare MV Studie für die Behandlungsgruppen NICC und SoC.





Die vertikalen gestrichelten Linien zeigen die Mittelwerte (mean) je Behandlungsgruppe und Zeitpunkt. NICC: novel integrated care concept; SoC: standard of care. Baseline: Eingangsuntersuchung; 6 months FU: Nachbeobachtung nach 6 Monaten; 1 year FU: Nachbeobachtung nach 1 Jahr.

Der Nadelplot der EQ-5D VAS zeigt, dass viele Patienten VAS Werte als vielfaches von 10 gescoret haben und nur wenige Patienten haben Werte > 95 und < 5 angegeben. Entsprechend gab es weder einen Boden- noch einen Deckeneffekt bei der VAS. Für die 1-Jahres-Nachbeobachtung ist in Abbildung 6 erkennbar, dass weniger Patienten der NICC Gruppe einen Wert von 50 angegeben haben im Vergleich zu Patienten der SoC Gruppe. Gleichzeitig haben mehr Patienten der NICC Gruppe einen EQ-5D VAS Score von 80 bei der 1-Jahres-Nachbeobachtung angegeben. Während beim EQ-5D Index die Werte in der NICC Gruppe über den Nachbeobachtungszeitraum konstant blieben und sich in der SoC Gruppe verschlechterten, sind die EQ-5D VAS Scores in der SoC Gruppe nahezu konstant geblieben. Sie haben sich in der NICC Gruppe hingegen erhöht.

### Einfacher Zweigruppenvergleich ohne Adjustierung für Stratifikationsvariablen

Im einfachen Zweigruppenvergleich unterschieden sich sowohl der QALY als auch die VAS-AL zwischen beiden Behandlungsgruppen (Tabelle 5). Während der QALY 0.850 (95% KI 0.834 – 0.865) in der NICC Gruppe war, betrug dieser 0.799 (95% KI 0.780 – 0.817) in der SoC Gruppe ( $p < 0.001$ ). Diese Unterschiede zeigen sich primär bei den Patienten mit AF und HF (Tabelle 5). Insgesamt hatten Patienten mit AF die höchsten QALYs und Patienten mit HF die niedrigsten QALYs. Die Ergebnisse waren für die VAS-AL sehr ähnlich mit Mittelwerten von 0.719 (95% KI 0.703 – 0.735) für NICC und 0.684 (95% KI 0.667 – 0.700) für SoC. Auch hier waren Patienten mit AF und Patienten mit HF die Schlüsselerkrankungen für die Unterschiede in der VAS-AL zwischen den Behandlungsgruppen.

Während sich die EQ-5D Indexwerte zur Eingangsuntersuchung und nach 1 Jahr in der NICC Gruppe sehr ähnelten (Mittelwertsdifferenz: -0.004; 95% KI -0.019 – 0.011;  $p = 0.636$ ), waren die EQ-5D Indexwerte in der SoC Gruppe zur 1-Jahres-Nachbeobachtung deutlich geringer

(Mittelwertsdifferenz: -0.042; 95% KI -0.063– -0.021; p<0.001). Die Ergebnisse für die VAS ähnelten sich in der SoC Gruppe zur Baseline und nach 1 Jahr Nachbeobachtung (Mittelwertsdifferenz: -0.702; 95% KI -2.447 – 1.044; p=0.430), während sie in der NICC Gruppe deutlich höher als zur Eingangsuntersuchung waren (Durchschnittlicher Anstieg 1.924; 95% KI 0.158 – 3.690; p=0.033).

Tabelle 5: Deskriptive Analysen für Lebensqualität und Gesundheitsnutzwert in der CardioCare MV Studie. Mittelwerte und 95% Konfidenzintervalle sind für alle n=957 Patienten dargestellt sowie unterteilt nach Primärdiagnose, d.h. Vorhofflimmern (AF; n=265), Herzinsuffizienz (HF; n=406) und resistenter Hypertonie (TRH; n=286). p-Werte sind unter Verwendung des Zwei-Stichproben t-Tests ermittelt.

Variable	Gruppe	NICC	SoC	p
QALY	Alle	0.850 (0.834 – 0.865)	0.799 (0.780 – 0.817)	< 0.001
	AF	0.878 (0.853 – 0.903)	0.822 (0.790 – 0.853)	0.006
	HF	0.832 (0.806 – 0.859)	0.765 (0.733 – 0.796)	0.001
	TRH	0.845 (0.817 – 0.874)	0.824 (0.795 – 0.853)	0.297
VAS-AL	Alle	0.719 (0.703 – 0.735)	0.684 (0.667 – 0.700)	0.003
	AF	0.753 (0.724 – 0.782)	0.710 (0.681 – 0.739)	0.039
	HF	0.693 (0.666 – 0.719)	0.654 (0.626 – 0.683)	0.052
	TRH	0.721 (0.691 – 0.751)	0.698 (0.669 – 0.727)	0.278
EQ-5D Index				
zur Baseline	Alle	0.834 (0.819 – 0.849)	0.808 (0.792 – 0.824)	0.023
	AF	0.849 (0.818 – 0.880)	0.834 (0.807 – 0.861)	0.466
	HF	0.818 (0.795 – 0.842)	0.784 (0.758 – 0.811)	0.065
	TRH	0.841 (0.814 – 0.867)	0.818 (0.790 – 0.846)	0.246
nach 6 Monaten	Alle	0.854 (0.837 – 0.871)	0.801 (0.782 – 0.821)	< 0.001
	AF	0.878 (0.848 – 0.908)	0.818 (0.783 – 0.854)	0.013
	HF	0.839 (0.812 – 0.866)	0.772 (0.738 – 0.805)	0.003
	TRH	0.851 (0.820 – 0.882)	0.825 (0.794 – 0.856)	0.253
nach 1 Jahr	All	0.840 (0.822 – 0.859)	0.766 (0.742 – 0.790)	< 0.001
	AF	0.881 (0.857 – 0.905)	0.781 (0.733 – 0.830)	< 0.001
	HF	0.817 (0.784 – 0.851)	0.731 (0.690 – 0.771)	0.002
	TRH	0.831 (0.796 – 0.865)	0.801 (0.764 – 0.837)	0.242
VAS				
zur Baseline	Alle	68.56 (66.76 – 70.36)	67.57 (65.84 – 69.30)	0.436
	AF	71.88 (68.40 – 75.37)	71.62 (68.83 – 74.41)	0.907
	HF	64.564 (61.74 – 67.39)	63.74 (60.83 – 66.65)	0.689
	TRH	70.861 (67.79 – 73.93)	69.08 (66.03 – 72.13)	0.417
nach 6 Monaten	Alle	72.67 (70.88 – 74.45)	67.93 (66.11 – 69.74)	< 0.001
	AF	75.82 (72.50 – 79.14)	70.09 (66.96 – 73.210)	0.013
	HF	70.15 (67.36 – 72.94)	65.18 (62.15 – 68.20)	0.019
	TRH	72.97 (69.73 – 76.20)	69.64 (66.42 – 72.86)	0.151
nach 1 Jahr	Alle	71.98 (70.05 – 73.77)	67.37 (65.41 – 69.34)	0.001
	AF	74.51 (71.57 – 77.46)	70.37 (66.92 – 73.81)	0.071
	HF	70.86 (67.78 – 73.93)	63.82 (60.64 – 67.00)	0.002
	TRH	70.86 (67.25 – 74.46)	69.50 (65.97 – 73.02)	0.594

QALY: Quality-adjusted life-year; VAS-AL: visual analogue scale adjusted life-years.



### **Kosten-Nutzen-Analyse (cost utility analysis, CUA)**

Tabelle 6 zeigt die Regressionsergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität für die NICC Gruppe und SoC Gruppe über den Beobachtungszeitraum von 1 Jahr. In den Analysen sind Adjustierungen für die Stratifizierungsvariablen aus der Randomisierung erfolgt. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die QALYs waren in der NICC Gruppe signifikant höher als in der SoC Gruppe (alle  $p \leq 0.007$ ). Die Lebensqualität der NICC-Gruppe war mit 0.794 etwa 0.031 höher als in der SoC Gruppe. Das entspricht in etwa der minimal klinisch relevanten Differenz für Herzpatienten (61, 62). Zudem haben Patienten mit den primären Grunderkrankungen Vorhofflimmern und Bluthochdruck eine leicht höhere Lebensqualität als Patienten mit Herzinsuffizienz. Die Daten der Evaluationsstudie CardioCare MV zeigen einen relevanten und konsistenten Unterschied für die QALYs (0.031; 95% KI 0.012 – 0.050;  $p=0.001$ ) und die VAS-AL (0.031; CI 0.010 – 0.053;  $p=0.004$ ). Patienten mit AF als primärer Diagnose hatten höhere QALYs als Patienten mit HF (0.032; 95% KI 0.008 – 0.055;  $p = 0.008$ ). Hingegen wurde kein Unterschied in den QALYs zwischen Patienten mit primärer Diagnose TRH im Vergleich mit HF beobachtet (0.012; 95% KI -0.014 – 0.096;  $p = 0.314$ ). Der Nettonutzen von NICC kann also mit 0.031 QALY pro Jahr und Patient angenommen werden.

### **Sensitivitätsanalysen für die Kosten-Nutzen-Analyse**

In der ersten Sensitivitätsanalyse wurden verstorbene Patienten ausgeschlossen. Die Ergebnisse waren für alle vier Endpunkte sehr ähnlich, wenn fehlende Werte durch multiple Imputation ergänzt wurden. Schätzungen änderten sich erst in der dritten Nachkommastelle. Die Ergebnisse sind plausibel aufgrund der geringen Anzahl an Todesfällen (insgesamt  $n = 27$ ).

In der zweiten Sensitivitätsanalyse (Tabelle 6) wurden ausschließlich vollständige Fälle analysiert, und fehlende Werte wurden nicht imputiert. Die Ergebnisse waren ähnlich, wenn verstorbene Patienten in dieser Analyse ausgeschlossen wurden. Die Unterschiede, kurz: Effektunterschiede waren bei der Analyse der vollständigen Fälle zwischen den Behandlungsgruppen sehr viel größer, wenn verstorbene Patienten mit 0 bewertet wurden. So war der EQ-5D Index zur 1-Jahres-Nachbeobachtung in der NICC Gruppe um 0.0722 (95% KI 0.042 – 0.103;  $p < 0,001$ ) größer als in der SoC Gruppe.

In der dritten Sensitivitätsanalyse wurden viele Baseline-Variablen, einschließlich Alter und Geschlecht sowie anderer PROs in das Regressionsmodell hinzugefügt. Alle Sensitivitätsanalysen zeigten konsistente Ergebnisse mit den zuvor berichteten Analysen. So war der EQ-5D Index in der NICC Gruppe 0.020 Punkte höher in dem komplexen Imputationsmodell als SoC (95% KI 0.002 – 0.037;  $p = 0.027$ ).

Tabelle 6: Analyse von Gesundheitsnutzwerten und Lebensqualität in der CardioCare MV Studie mit Adjustierung für Stratifizierungsvariablen. Schätzer, 95% Konfidenzintervall (95% KI) and p-Werte wurden berichtet. Verstorbene Patienten haben einen EQ5D Index von 0.

Endpunkt	Unabhängige Variable	Primäre Analyse: Multiple Imputation			Sensitivitätsanalyse: Vollständige Fälle		
		Schätzer	95% KI	p	Schätzer	95% KI	p
QALY	y-Achsenabschnitt	0.794	0.739 – 0.851	< 0.001	0.808	0.731 – 0.885	< 0.001
	SoC	-0.031	-0.050 – -0.012	0.001	-0.050	-0.073 – -0.026	< 0.001
	AF	0.032	0.008 – 0.055	0.008	0.054	0.024 – 0.083	< 0.001
	TRH	0.012	-0.011 – 0.034	0.317	0.036	0.008 – 0.065	0.012
	Ambulant	0.041	-0.014 – 0.096	0.143	0.066	-0.001 – 0.133	0.054
VAS-AL	y-Achsenabschnitt	0.626	0.563 – 0.688	< 0.001	0.664	0.586 – 0.741	< 0.001
	SoC	-0.031	-0.053 – -0.010	0.004	-0.034	-0.057 – -0.011	0.004
	AF	0.050	0.024 – 0.076	< 0.001	0.060	0.031 – 0.089	< 0.001
	TRH	0.036	0.011 – 0.062	0.005	0.036	0.008 – 0.063	0.011
	Ambulant	0.061	-0.001 – 0.122	0.053	0.063	-0.005 – 0.130	0.068
EQ5D Index nach 1 Jahr	y-Achsenabschnitt	0.797	0.730 – 0.865	< 0.001	0.806	0.705 – 0.906	< 0.001
	SoC	-0.034	-0.056 – -0.011	0.003	-0.072	-0.103 – -0.042	< 0.001
	AF	0.042	0.014 – 0.069	0.003	0.060	0.022 – 0.097	0.002
	TRH	0.006	-0.021 – 0.033	0.655	0.042	0.006 – 0.079	0.025
	Ambulant	0.032	-0.034 – 0.099	0.338	0.079	-0.008 – 0.165	0.077
VAS nach 1 Jahr	y-Achsenabschnitt	60.702	52.738 – 68.665	< 0.001	65.954	56.834 – 75.075	< 0.001
	SoC	-3.686	-6.331 – -1.042	0.007	-4.402	-7.090 – -1.713	0.001
	AF	4.460	1.232 – 7.688	0.007	5.412	2.102 – 8.721	0.001

Akronym: HerzEffekt MV  
 Förderkennzeichen: 01NVF16003

	TRH	2.687	-0.423 – 5.798	0.091	2.856	-0.336 – 6.047	0.080
	Ambulant	8.256	0.488 – 16.025	0.038	8.124	0.130 – 16.118	0.047

AF: Vorhofflimmern; QALY: Qualitäts-adjustierte Lebensjahre; SoC: standard of care; TRH: resistente Hypertonie; VAS: visuelle Analogskala; VAS-AL: visuelle Analogskala adjustierte Lebensjahre.

Tabelle 7: Analyse der direkten von den Krankenkassen übermittelten Kosten in € in einem Behandlungsjahr.

	Direkte Kosten gesamt	Hospitalisierungen	Ambulante Kosten	Verordnungen/Medikamente
Gruppe	Median (Quartile)	Median (Quartile)	Median (Quartile)	Median (Quartile)
NICC (n=463)	3045 (1108 – 8200)	0 (0 – 4423)	108 (48 – 177)	1505 (701 – 2721)
SoC (n=460)	3298€ (1185 – 9474)	0 (0 – 4425)	105 (47 – 173)	1615 (770 – 3019)
Differenz SoC- NICC	Mittelwert (95% KI)	Mittelwert (95% KI)	Mittelwert (95% KI)	Mittelwert (95% KI)
Modell 1 log -lineares Modell	317.37 (103.87- 530.86)	-0.73 (-3.19 – 1.73)	-6,63 (-11.91 – -1.35)	80.27 (-0.68 – 161.21)
Modell 2 Median-regression	322.25€ (156.56 – 488.53)	Keine Konvergenz	-6.93 (-11.29 – -2.56)	142.19 (99.96 – 184.42)

\*Kostendaten von 923 Patienten durften übermittelt werden. Patienten mit Versichertenstatus mitversicherte Familienmitglieder durften nicht übermittelt werden.

### 3.6 Teil 2: Kosten-Effektivitäts-Analyse

Für die Analyse der Kosten-Effektivität werden drei Komponenten benötigt. Als erstes sind Mortalitätsdaten erforderlich. Hierfür werden die Daten der Evaluationsstudie herangezogen (Tabelle 2). Als zweites sind die QALYs erforderlich (Tabelle 6). Als dritte Komponente werden die Kostendaten bzw. die Unterschiede zwischen den Kosten für NICC und SoC benötigt.

#### **Auswirkung von NICC auf die QALYs gewichtet mit Überlebenswahrscheinlichkeit**

Die Kombination von Tabelle 2 und Tabelle 6 gestatten die Schätzung des Effekts der neuen Versorgungsform auf die Lebensquantität unter Berücksichtigung der Lebenserwartung. Im Beobachtungszeitraum der Studie von 1 Jahr haben 94.7% der Patienten in der SoC Gruppe überlebt und 99.0% Patienten in der NICC-Gruppe. Die Mortalitätsrate in der SoC Gruppe war somit ca. 5,15-mal höher als in der NICC Gruppe. Das Durchschnittsalter der Studienpopulation betrug bei der Eingangsuntersuchung 71 Jahre, und 61% der Studienteilnehmer sind männlich (Tabelle 1).

Um die qualitätsadjustierten Lebensjahre, welche die Mortalität berücksichtigen, werden die Lebensqualitätsgewichte in Höhe von 0.794 und 0.763 für die NICC Gruppe bzw. die SoC Gruppe zusätzlich zu den 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten herangezogen.

Daraus ergibt sich ein Gewinn von 0.0635 Jahren, entsprechend 24 Tagen pro Patient in voller Gesundheit gegenüber einer Patientengruppe ohne telemedizinische Betreuung.

Das National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in Großbritannien akzeptiert Kosten in Höhe von £ 20,000 bis £ 30,000 per QALY, um Erstattungsentscheidungen im Rahmen des Englischen NHS zu begründen (63). Dies entspricht ca. € 23,500 bis € 35,250. Würde man diese Kosten-Effektivitäts-Grenzwerte pro QALY zugrunde legen, könnte ein telemedizinisches Patientenbetreuungsprogramm (inklusive telemedizinischer Betreuung, Hardware, Software und der Differenz in direkten Kosten) zwischen € 2238 und € 1492 pro Jahr und Patient kosten, um als Kosten-effektiv zu gelten.

Da im deutschen Gesundheitssystem keine absoluten Kosten-Effektivitäts-Grenzen verwendet werden, bestimmen wir zusätzlich die Kosten, die für eine telemedizinische Betreuung im Rahmen einer Regelversorgung anfallen würden. Hierzu verwenden wir die Programmkosten und die direkten Versorgungskosten, die durch die Krankenkassen im Rahmen der Evaluation übermittelt wurden.

#### **Direkte Kosten von NICC und Kostenunterschiede zu SoC für das erste Behandlungsjahr**

Tabelle 7 zeigt die Ergebnisse für die direkten Kosten und die Komponenten der berücksichtigten direkten Kosten, bestehend aus Krankenhauskosten, ambulanten Kosten und Verordnungskosten. Die medianen direkten Kosten in der NICC-Gruppe betragen € 3045 (Quartile € 1108 – € 8200) sowie € 3298 (€ 1185 – € 9474) in der SoC Gruppe. Die Kosten für stationäre Krankenhausaufenthalte waren sehr asymmetrisch, weil auf der einen Seite mehr als die Hälfte der Patienten in dem Beobachtungszeitraum keinen Krankenhausaufenthalt hatte. Auf der anderen Seite hatten einige Patienten stationäre Behandlungskosten, die € 100,000 überstiegen haben. Weil die mittleren Krankenhauskosten € 0 betragen haben, konnte die Medianregression für die Krankenhauskosten kein Ergebnis liefern, heißt: nicht konvergieren. Allerdings hatten die Krankenhauskosten den größten Anteil an den gesamten direkten Kosten. Spezifisch kostet jeder Krankenhaustag ca. € 707, was sich als Quotient aus den Kosten pro Krankenhausaufenthalt – € 5088 pro Aufenthalt (64) – und der durchschnittlichen Aufenthaltsdauer – 7.2 Tage pro Aufenthalt (65) – ergibt. Die Anzahl der Krankenhaustage war in der NICC Gruppe etwa 1.5 Tage geringer in der NICC Gruppe als in der SoC Gruppe (95% KI 0.96 – 1.81; Tabelle 2). Daher wurden geringere direkte Kosten in der NICC Gruppe als in der SoC Gruppe erwartet. In der Tat waren die direkten Kosten in der NICC Gruppe etwa € 320 niedriger als in der SoC Gruppe während der einjährigen Behandlungs- und Beobachtungsphase (Quantilregression: € 322.55; ,95% KI € 156.56 – € 488.53; Tabelle 7).

### Geschätzte Programmkosten für NICC

Die Programmkosten setzen sich einerseits aus den Kosten für das telemedizinische Zentrum, die Infrastruktur, sowie die Software und Hardware zusammen (Tabelle 8). In der NICC-Gruppe wurden Patienten mit verschiedenen telemedizinischen Messgeräten und einem Tablet für die Übertragung von Vitalwerten und zum Beantworten von Fragebögen ausgestattet. Die Geräteausstattung wurde in Abhängigkeit der zugrundeliegenden Grunderkrankung für Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern und Bluthochdruckpatienten angepasst, sodass Patienten nur die für sie relevanten Messgeräte erhalten haben. Patienten mit Herzinsuffizienz erhielten das volle Paket an Messgeräten bestehend aus Blutdruckmessgerät, Pulsoximeter, Waage und Tablet. Bluthochdruck Patienten erhielten Blutdruckmessgerät und Tablet und Patienten mit Vorhofflimmern Pulsoximeter und Tablet. Die Gesamtkosten für die telemedizinischen Messgeräte belaufen sich auf ca. € 560 pro Patienten. Im Rahmen einer Bring-Your-Own-Device Strategie, bei der Patienten ihre eigenen Endgeräte nutzen, könnten diese Kosten in Zukunft auch geringer ausfallen, wenn hier auch Geräte aus dem Endkonsumentenbereich zugelassen werden. Bei vielen der gängigen Hersteller kann jedoch eine Datenverarbeitung außerhalb der EU nicht ausgeschlossen werden. Sie sind daher für Programme, die im Rahmen der Regelversorgung angeboten werden, eher kritisch einzuschätzen.

Tabelle 8: Kosten (in €) für telemedizinische Betreuung, Infrastruktur, Geräteausstattung und Software.

1000 Patienten		Kosten
10 Care Center Mitarbeiter	50.000 pro Mitarbeiter	500.000
2,3 Kardiologen	160.000 pro Arzt	368.000
Infrastruktur (Telefon, Computer, Miete)		100.000
Software zur Telemedizinischen Betreuung	600 pro Patient	600.000
Hardware Messgeräte und Tablet für Herzinsuffizienz	560 pro Patient	560.000
Gesamt		2.128.000
2000 Patienten		
20 Care Center Mitarbeiter	50.000 pro Mitarbeiter	1.000.000
3 Kardiologen	160.000 pro Arzt	480.000
Infrastruktur (Telefon, Computer, Miete)		150.000
Software zur Telemedizinischen Betreuung	600 pro Patient	1.200.000
Hardware Messgeräte und Tablet für Herzinsuffizienz	560 pro Patient	1.120.000
Gesamt		3.950.000

Für die telemedizinische Betreuung setzen wir einen Care-Center Mitarbeiter pro 100 Patienten an, mit geschätzten Jahreslohnkosten von € 50,000 und 2.3 Ärzten für 1000 Patienten für die kardiologische Hintergrundbetreuung mit geschätzten Jahreslohnkosten von € 160,000. Für 2000 Patienten werden ca. 3 Ärzte benötigt. Für diese Berechnung werden folgende Zahlen als Ausgangsbasis verwendet: Um eine kardiologische Betreuung in der Kernzeit von 7-18 Uhr anbieten zu können, werden bei angenommenen 220 Arbeitstagen á 8

Stunden mindestens 2.3 Kardiologen benötigt. Die Skaleneffekte von größeren Zentren ergeben sich daher primär aufgrund der prozentual geringeren Anzahl an Kardiologen pro Patient.

### **Kosteneffektivität bei 1 Jahr Laufzeit**

Zieht man die Einsparungen bei den direkten Kosten von €322.5 pro Patient ab, ergeben sich im Mittel Kosten von € 1806 pro Patient bei einer telemedizinischen Betreuung in einem Care Center mit 1000 Patienten bzw. € 1653 pro Patient bei einer Betreuung durch ein Care Center mit 2000 Patienten. Bei einem erwarteten Zuwachs von 0.0635 qualitätsadjustierten Lebensjahren pro Patient ergeben sich daraus im Mittel Kosten von € 28,434 bzw. € 26,024 pro Lebensjahr in voller Gesundheit bei einer Betreuung in einem Care Center mit 1000 bzw. 2000 Patienten. Berücksichtigt man die Variabilität der Kosten und verwendet als untere bzw. obere Grenze der Einsparungen die Werte aus dem Konfidenzintervall, also Einsparungen von € 156.56 bzw. € 488.53, dann ergeben sich Programmkosten für das Jahr 1 zwischen € 22,266.70 und € 32,379.49.

Die Kosten sind bei einer Organisation der telemedizinischen Betreuung in größeren Zentren niedriger. Die Modellrechnung mit 1000 bzw. 2000 Patienten führt zu einer Preisreduktion um ca. € 2400 je Patient in Jahr 1 bei dem größeren Zentrum. Hier kommen Skaleneffekte bei der kardiologischen Hintergrundbetreuung im Care Center zum Tragen.

### **Kosten-Effektivität bei längerer Programmlaufzeit**

Eine Reihe von Faktoren beeinflusst die Kosteneffektivität von telemedizinischen Programmen. Hierzu gehören insbesondere die Organisation der telemedizinischen Betreuung, die Geräteausstattung, sowie der Grad der Morbidität und erwarteten Mortalität der betreuten Patienten. Ein wesentlicher Faktor ist aber auch die Dauer der Betreuung. Die bisher präsentierten Ergebnisse zur Kosteneffektivität beziehen sich nur auf den Zeitraum von 1 Jahr. Dieses entspricht dem Beobachtungszeitraum der Studie. Aufgrund der hohen Anfangskosten für die Geräteausstattung und dem aufgrund der niedrigeren Mortalität in der NICC Gruppe positiven Effekt auf die QALYs erscheint es sinnvoll, die telemedizinische Betreuung kontinuierlich, jedoch länger als ein Jahr zu betreiben.

Um eine Aussage über die Kosten-Effektivität von telemedizinischer Betreuung für längere Betreuungszeiträume machen zu können, müssen Annahmen hinsichtlich der Lebensdauer der Endgeräte getroffen werden, ebenso für die zukünftige Entwicklung der Mortalität und Lebensqualität der Patienten sowie der Preis- und Lohnentwicklung in der Zukunft. Nachfolgend werden Ergebnisse für eine Projektion einer fiktiven Kohorte von 1000 Patienten präsentiert, für die folgende Annahmen getroffen werden: Die Mortalität der Herzpatienten kann durch telemedizinische Betreuung so weit reduziert werden, dass keine Unterschiede im Vergleich zur Mortalität der Allgemeinbevölkerung erkennbar sind. Die Mortalität der Patienten mit telemedizinischer Betreuung in den Folgejahren entspricht dann der der Allgemeinbevölkerung in den neuen Bundesländern beginnend bei einem Alter von 71 Jahren im Geschlechterverhältnis von 60% männlich und 40% weiblich. Dieses entspricht dem Durchschnittsalter und der Geschlechterverteilung der Patienten in der Evaluationsstudie HerzEffekt MV (Tabelle 1). Dieses kann als eine konservative Annahme angesehen werden, da die beobachtete Mortalität in der Interventionsgruppe bei 1% lag und damit entsprechend der Sterbetafeln für 2018/2020 in etwa halb so hoch wie in der ostdeutschen Referenzbevölkerung war. Weiterhin wird angenommen, dass die Lebensqualität aufgrund des zunehmenden Alters pro Lebensjahr durchschnittlich um 1% abnimmt. Für die Inflationsrate und die Diskontierungsrate wird entsprechend der Literatur (60) mit 1% pro Jahr angenommen. Es wird weiterhin angenommen, dass Tablet und Pulsoximeter alle 3 Jahre ersetzt werden müssen, Blutdruckmessgerät alle 5 Jahre und die Waage alle 10 Jahre.

Abbildung 7: Kosten-Effektivitäts-Analyse der simulierten Kohortendaten in der CardioCare MV Studie. Die Kosten pro QALY werden als direkte Kosten pro Jahr gezeigt. Simuliert wurde die Trajektorie von 1000 Patienten bzw. 2000 Patienten, die durch das Care Center betreut werden. Kosten wurden gemittelt und für das jeweilige Jahr dargestellt. Die beobachteten Kostenunterschiede zwischen NICC und SoC bei den direkten Kosten wurden im Simulationsmodell berücksichtigt.

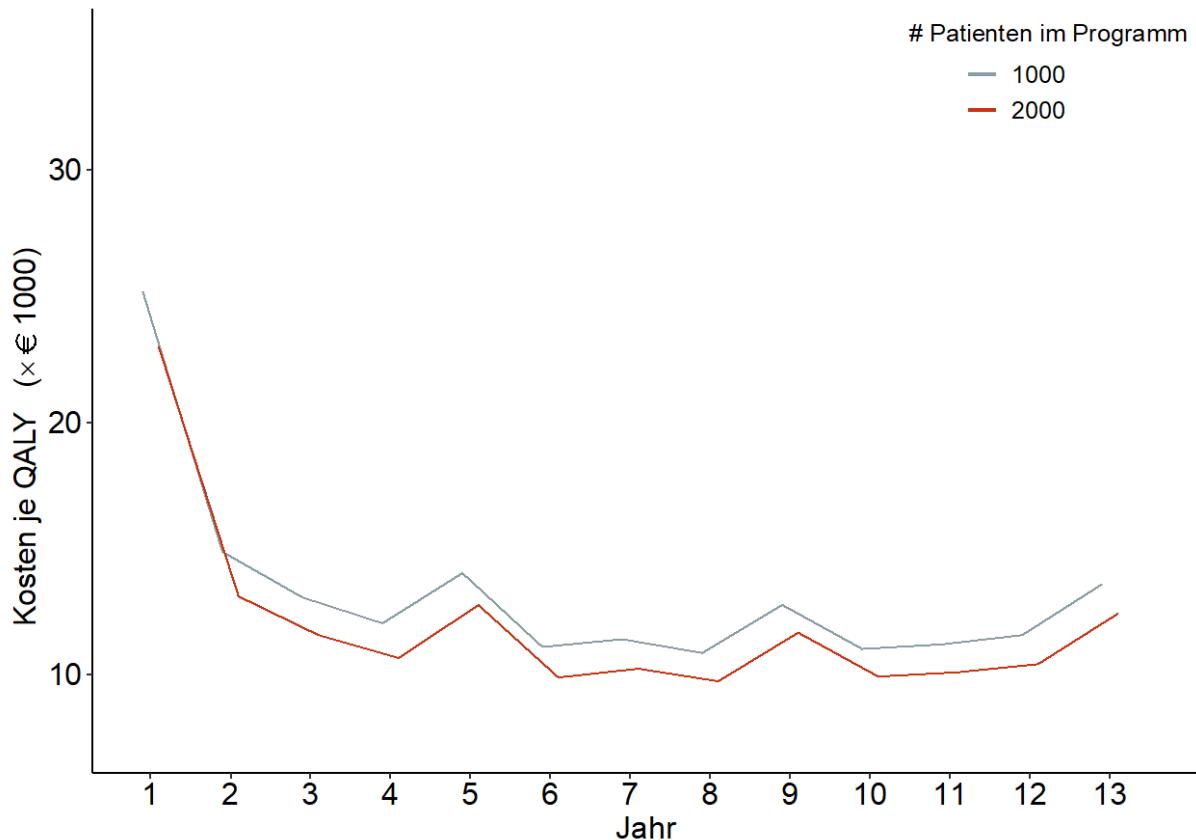
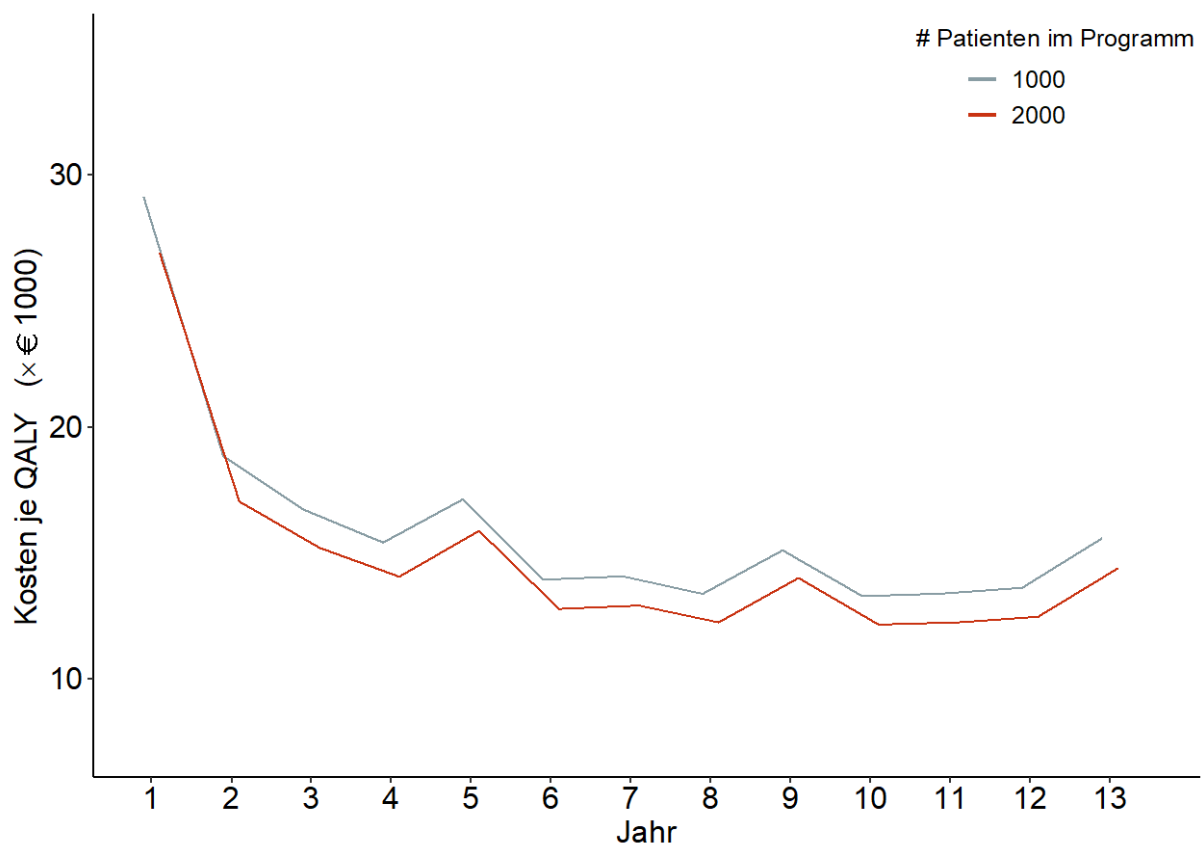


Abbildung 7 zeigt die Kosten pro QALY gemittelt über die Dauer des Programms für 1000 simulierte Kohorten pro Modell. In den Simulationen wurden die oben berechneten Kostenvorteile von MICC berücksichtigt. Die Kosten pro QALY betragen im ersten Jahr durchschnittlich € 25,216, wenn 1000 Patienten durch das Care Center betreut wurden, und € 22987 im Fall von 2000 Patienten im Care Center. Diese Ergebnisse sind konsistent mit den Resultaten der analytischen Berechnungen weiter oben, die einen Unterschied von ca. € 2400 pro Patient im ersten Jahr zwischen dem Care Center mit 1000 Patienten und dem Care Center mit 2000 Patienten aufgezeigt haben. Für die nachfolgenden Jahre reduzieren sich die Kosten auf zwischen € 10,000 und € 15,000 für 1000 Patienten bzw. 2000 Patienten, die durch das Care Center betreut werden.

Wird angenommen, dass es keinen Kostenunterschied in den direkten Kosten zwischen NICC und SoC gibt, betragen die Kosten pro QALY im ersten Jahr € 29,146 bei 1000 Patienten und € 26,908 bei 2000 Patienten im Care Center. In diesem Fall liegen die Kosten für die weiteren Jahre zwischen € 12,000 und € 19,000 bei 1000 bzw. 2000 Patienten, die durch das Care Center betreut werden (Abbildung 8).

Abbildung 8: Kosten-Effektivitäts-Analyse der simulierten Kohortendaten in der CardioCare MV Studie. Die Kosten pro QALY werden als direkte Kosten pro Jahr gezeigt. Simuliert wurde die Trajektorie von 1000 Patienten bzw. 2000 Patienten, die durch das Care Center betreut werden. Kosten wurden gemittelt und für das jeweilige Jahr dargestellt. Im Simulationsmodell wurden keine Kostenunterschiede zwischen NICC und SoC bei den direkten Kosten angenommen.



### Sensitivitätsanalyse zur Studie Kosten-Effektivität bei längerer Programmlaufzeit

Als Sensitivitätsanalyse zu den Simulationen wurde die Kosten-Effektivität mit einem statischen Modell geschätzt. Der Nachteil dieses Ansatzes ist, dass angenommen wird, dass alle Personen dieser Kohorte 71 Jahre alt sind. Im Gegensatz dazu wurde das tatsächliche Lebensalter und damit auch die Variabilität des Lebensalters der in der Evaluationsstudie beobachteten Patienten in der Simulationsstudie für die Kostenbetrachtungen herangezogen.

In den Sensitivitätsanalysen wurden verschiedene Werte für das Verhältnis der Mortalitätsrisiken zwischen NICC und SoC angenommen, die auf Literaturangaben sowie der hier vorgestellten Studie basieren. So hat die Studie von ein Hazard Ratio (HR) von 0.38 und damit einen erheblichen Vorteil für die Telemonitoring Gruppe bei Patienten mit HF gezeigt. In einer Studie zu HF war das Mortalitätsrisiko in der Kontrollgruppe im Vergleich zur Telemonitoring Gruppe 2.4-fach erhöht (66). In der aktuellen Studie ist dieses Verhältnis ca. 5.15. In der Studie (22) war betrug dieses hingegen nur etwa 1.42.

Um die Robustheit der Ergebnisse zu testen, wurden verschiedene Szenarien analysiert: Zum einen wurde mit 1.78 die untere Grenze des 95% KI zur Senkung des relativen Mortalitätsrisikos betrachtet. Variationen wurden auch bei den möglichen direkten Kosteneinsparungen (€ 0, € 156.56 und € 488.53) betrachtet, genauso wie verschiedene Diskontierungsraten. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden ebenfalls auf mehrere Weisen projiziert. Zum einen wurden die Überlebensstabellen für die neuen Bundesländer 2018/2020 betrachtet. Zum anderen wurden verschiedene Standardmodelle für Überlebenszeiten unter Verwendung der Weibull-Verteilung betrachtet. Die Weibull-Verteilung ist eine der Standardverteilungen zur Modellierung von Überlebenszeiten. Das verwendete Weibullmodell wurde so gewählt, dass es zum einen die in der Evaluationsstudie beobachtete Überlebenswahrscheinlichkeit besonders gut reflektiert und auch die mediane Überlebenszeit in einer Population mit Alter 71 Jahre gut wiedergibt.



Tabelle 9. Kosten-Effektivitäts-Analyse in der CardioCare MV Studie (statisches Modell). Dargestellt sind die Kosten pro QALY für das Jahr 1 des Programms, die durchschnittlichen Kosten bis zur medianen Überlebenszeit (MST) in der NICC Gruppe. Die MST betrug 14 Jahre für das Modell, das auf den amtlichen Überlebenszeitentabellen basieren, und 10 Jahre für das Weibullmodell. Projektiert Einsparungen und Kosten sind in €.

Überlebenszeit—modell	Patienten im Care-Center	Einsparungen (direkte Kosten)	Kosten je QALY Jahr 1	Kosten je QALY und Jahr, gemittelt bis MST	
				Diskont 0%	Diskont 1%
				Diskont 0%	Diskont 1%
Lebenszeitabelle	1000	322.55	27299.88	15236.96	15006.08
		0	32379.49	18148.69	17917.81
		156.56	29913.94	16735.39	16504.51
		488.53	24684.40	13737.72	13506.84
	2000	322.55	24890.39	13856.48	13632.50
		0	29970.00	16768.21	16544.23
		156.56	27504.45	15354.91	15130.93
		488.53	22274.92	12357.23	12133.26
Weibullmodell	1000	322.55	27289.81	12866.25	12737.89
		0	32367.54	15169.31	15040.95
		156.56	29902.90	14051.45	13923.09
		488.53	24675.30	11680.41	11552.05
	2000	322.55	24881.21	11773.80	11649.32
		0	29958.94	14076.87	13952.38
		156.56	27494.30	12959.00	12834.51
		488.53	22266.70	10587.97	10463.48

Tabelle 9 zeigt die durchschnittlichen Kosten je QALY. Diese betragen zwischen ca. € 10,500 und € 18,150, wenn das Programm bis zur Lebenserwartung läuft. Selbst in den ungünstigsten betrachteten Szenarien betragen die Kosten pro QALY allein im ersten Jahr des Programms maximal € 32.400 und günstigenfalls nur € 22,300.

## 4. Schlussfolgerungen und Empfehlungen des Evaluators

### Erster primärer Endpunkt

Die Anzahl der stationären Behandlungstage betrug in dem 1-Jahres Nachbeobachtungszeitraum in der NICC Gruppe 5.0 Tage (95% KI 4.0 – 6.1) pro Person. In der SoC Gruppe betrug diese Anzahl im Durchschnitt 6.5 Tage (95% KI 4.9 – 8.1). Allerdings ist dieser Unterschied in der aktuellen Studie nicht signifikant gewesen (RR 1.30;  $p = 0.122$ ). Die Ergebnisse waren vergleichbar, wenn für die Anzahl der stationären Behandlungstage im Vorjahreszeitraum adjustiert wurde (RR 1.32;  $p = 0.088$ ). Damit ist der erste und zentrale primäre Endpunkt der vorliegenden Interventionsstudie nicht signifikant. Die Überlegenheit von NICC gegenüber SoC konnte hiermit nicht gezeigt werden.

### Weitere Endpunkte und Kostenbetrachtungen

Im Weiteren wird dargelegt, dass diese Interpretation zu kurz greift, und die Studie aus Sicht des Evaluators in den Bereich der Studien fällt, wie sie von Pocock und Stone (67) allgemein für Studien mit negativem primärem Endpunkt in einer Interventionsstudie diskutiert wurde.

**ARGUMENT 1:** der Unterschied von 1.5 Tagen pro Jahr zwischen NICC und SoC entspricht den Befunden von Koehler et al. (22), die in der TIM-HF2 Studie bei Patienten mit HF in der Telemedizingruppe 3.8 (95% KI 3.5 – 4.1) ungeplante stationäre Behandlungstage pro Jahr und in der Kontrollgruppe 5.6 (95% KI 5.2 – 6.0) Tage beobachtet haben. Dieser Unterschied wurde dadurch signifikant, dass die beobachtete Variabilität in der Studie von Koehler et al. (22) trotz kleinerer Fallzahl deutlich geringer war als in der vorliegenden Studie.

**ARGUMENT 2:** die zwei weiteren primären Endpunkte Tod, Herzinfarkt oder Schlaganfall bzw. Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskuläre Dekompensation zeigten erhebliche Unterschiede zwischen NICC und SoC. Speziell wurden 23 Todesfälle jedweder Ursache im Nachbeobachtungszeitraum in der SoC Gruppe beobachtet, hingegen nur 4 in der NICC Gruppe. Das Chancenverhältnis beträgt entsprechend für Mortalität jedweder Ursache 5.2 (95% KI 1.8 – 14.9;  $p = 0.002$ ). Für den zweiten primären Endpunkt, die Kombination aus Tod, Herzinfarkt und Schlaganfall zeigt in dieser Studie ein OR von 3.3 (9% KI 1.4 – 8.3;  $p = 0.009$ ), und der dritte primäre Endpunkt, das ist die Kombination aus Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulärer Dekompensation 2.2 (95% KI 1.2 – 4.2;  $p = 0.016$ ). Auch für kardiovaskuläre Mortalität (OR 3.9; 95% KI 1.2 – 12.8;  $p = 0.029$ ) sowie MACE (OR 3.4; 95% KI 1.4 – 8.4;  $p = 0.008$ ) zeigen sich große Effektstärken.

**ARGUMENT 3:** Zwar wurde kein Unterschied hinsichtlich der Anzahl der Hospitalisierungstage beobachtet. Allerdings wurde im Care Center zeitnah in der Behandlungsgruppe die Empfehlung ausgesprochen, dass die Patienten sich in ärztliche Behandlung bzw. in eine Klinik begeben sollten (persönliche Kommunikation zwischen Evaluator und verantwortlichem Studienarzt). Es ist daher möglich, dass sich der Vorteil in der NICC Gruppe im Hinblick auf die Überlebenszeit durch die frühzeitige Empfehlung auf eine ärztliche bzw. gar stationäre Behandlung wenigstens teilweise erklären lässt.

**ARGUMENT 4:** Zuvor wurde bei Patienten mit HF ein positiver Effekt der Telemedizin auf depressive Symptome gezeigt (23). Der Unterschied im PHQ-9 zwischen Eingangsuntersuchung und Nachbeobachtung betrug in der Telemonitoring 0.58 Punkte, in der Kontrollgruppe hingegen nur 0.05 (68). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen betrug daher etwa 0.53 Punkt auf dem PHQ-9. In der vorliegenden Studie betrug der Unterschied in der Nachbeobachtung 0.45 (95% KI 0.04 – 0.87;  $p = 0.034$ ), wenn für die Eingangsuntersuchung adjustiert wurde. Auch die Analyse der Kategorien des PHQ-9 bestätigt diese Ergebnisse. So haben 54.5% der Patienten in der NICC Gruppe zur Nachbeobachtung keine Depression (PHQ-9 mit Wert 0), hingegen nur 45.6% in der SoC Gruppe. Gleichzeitig hatten 20.0% in der SoC Gruppe mindestens moderate Depressionssymptome, hingegen nur 11.2% in der NICC Gruppe.

ARGUMENT 5: Im Bereich der Lebensqualität zeigten sich ebenfalls Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Beim HeartQoL, einem gesundheitsspezifischen Lebensqualitätsfragebogen, zeigen sich z.B. auf der globalen Skala, die emotionale und physische Dimensionen umfasst, ein Unterschied von 0.15 (95% KI 0.05 – 0.24;  $p = 0.002$ ), wenn nicht für die Eingangsuntersuchung adjustiert wird. Der Unterschied beträgt noch 0.09 (95% KI 0.02 – 0.16;  $p = 0.016$ ) zwischen den Gruppen, wenn für die Eingangsuntersuchung adjustiert wird.

Auch beim EQ-5D zeigen sich Unterschiede in der Lebensqualität zugunsten von NICC. So ist der Indexwert in der NICC Gruppe zur Nachbeobachtung 0.85 (95% KI 0.83 – 0.87), hingegen nur 0.81 (95% KI 0.79 – 0.83) in SoC Gruppe. Der Unterschied beträgt 0.034 (95% KI 0.011 – 0.056;  $p = 0.003$ ). Bei der Betrachtung der QALYs zeigt sich ein Unterschied zwischen den Gruppen, auch dann, wenn in den Analysen für die Eingangsuntersuchung adjustiert wird ( $p = 0.001$ ). Der Unterschied ist klinisch relevant (61, 62) und beträgt 0.031. Ein Unterschied von 0.031 zeigt sich ebenfalls, wenn die VAS-AL des EQ-5D betrachtet wird.

Das bedeutet, dass sich in dieser Studie konsistente Ergebnisse für die Lebensqualität für alle EQ-5D Endpunkte gezeigt haben, und zwar unabhängig von der Art und Weise, wie die Daten analysiert wurden. Die Ergebnisse waren robust gegenüber den verschiedenen Datenmengen (nach Imputation oder vollständige Fälle, Art der Imputation) sowie gegenüber den Scores von Patienten, die im Verlauf der Studie verstorben sind. Auch die Adjustierung für verschiedene Variablen, die zur Eingangsuntersuchung gemessen wurden, haben das Vorhandensein der Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen nicht geändert.

Darüber hinaus passen die hier beobachteten EQ-5D Werte sehr gut zu denen anderer Studien. Der Großteil der Patienten dieser Studie litt unter HF mit einem Schweregrad von NYHA Klasse II ( $n = 282$ , 66.7% aller Patienten der Studie mit HF), und 29.1% ( $n = 123$ ) der Patienten hatten NYHA Klasse III. Vergleichbar hatten 56.5% der Patienten mit AF eine AHA Klasse B und 35.5% ( $n = 150$ ) AHA Klasse C. Speziell zeigte sich ein EQ-5D Index zwischen 0.7 und 0.8 bei HF Studien, wenn bis zu einem Drittel der Patienten NYHA Klassen III oder IV hatten (69). Der EQ-5D Index betrug etwa 0.8 bei Patienten mit NYHA Klasse II, während der Index nur etwa 0.65 bei Patienten mit NYHA III/IV betrug (70). Bei Patienten mit AF wurden in einer systematischen Übersicht durchschnittliche EQ-5D Index-Werte von 0.65 bis 0.95 berichtet, wobei die Mehrheit der Studien einen Wert von etwa 0.8 hatten (71). Dieselbe Arbeit zeigte ebenfalls eine Übersicht zu den VAS Schätzung für den EQ-5D. Hier variierten die VAS Mittelwerte von 65 bis knapp unter 90 Punkte, wobei die meisten Studien VAS Mittelwerte zwischen 70 und 75 Punkten hatten (71). Vergleichbare Arbeiten zum EQ-5D in TRH sind selten. So betrachteten Carris und Smith (72) zwar in ihrer Übersichtsarbeit die Lebensqualität von Patienten mit TRH, aber diese Studie umfasste den EQ-5D nicht.

ARGUMENT 6: In der vorliegenden Studie wurde während der einjährigen Interventions- und Beobachtungsphase eine Reduktion der direkten Kosten, das sind die Kosten für Hospitalisierungen, ambulante Kosten und Verordnungen sowie Medikamente, in der NICC Gruppe im Vergleich mit der SoC Gruppe im Mittel von € 320 beobachtet. Verschiedenste Modellbetrachtungen haben zum einen gezeigt, dass selbst im ersten Behandlungsjahr die Programmkosten bei ca. € 23,000 für ein QALY liegen, wenn 2000 Patienten durch das Care Center betreut werden. Die Kosten sind für ein QALY etwa € 2200 höher, wenn nur 1000 Patienten durch das Care Center betreut werden. Bei einer längeren Laufzeit betragen die Kosten pro QALY zwischen € 10,000 und € 15,000 für 1000 Patienten bzw. 2000 Patienten, die durch das Care Center betreut werden.

Wird angenommen, dass es keinen Kostenunterschied in den direkten Kosten zwischen NICC und SoC gibt, betragen die Kosten pro QALY im ersten Jahr ca. € 27,000 bei 2000 und ca. € 29,000 bei 1000 Patienten im Care Center. In diesem Fall liegen die Kosten für die weiteren Jahre zwischen € 12,000 und € 19,000 bei 1000 bzw. 2000 Patienten, die durch das Care Center betreut werden.

Diese Ergebnisse zeigen einhellig den Skalierungseffekt der Care Center. Größere Care Center sind kosteneffizienter als kleinere. Die Kosten in den Folgejahren der Behandlung sind in einem Fall von Diskontierung noch niedriger. Die Kosten fallen mit wachsender Diskontierung. Diese Ergebnisse zur Kosteneffektivität decken sich mit den Resultaten anderer Studien (73, 74).

### **Limitationen und Erkenntnisse zum Studiendesign**

Eine wesentliche Einschränkung der vorliegenden Studie ist die kurze Beobachtungsdauer von 1 Jahr. Eine längere Interventions- und Nachbeobachtungszeit wäre wünschenswert gewesen. Im Rahmen der Studie wurde beobachtet, dass sich ein Teil der Patienten zu krank gefühlt hat, um an der Studie zu teilnehmen. Es wäre wünschenswert, wenn deutlich mehr Patienten mit schwereren Herzerkrankungen durch an einer vergleichbaren telemedizinischen Maßnahme teilnehmen könnten. Weil der Anteil der Patienten mit höherem NYHA Stadium bzw. AHA Klasse in dieser Studie gering war, ist daher unklar, wie stark Patienten, z.B. mit NYHA Stadium III oder IV von dem NICC profitieren. Der Effekt könnte größer oder aber auch kleiner als der von Patienten z.B. mit NYHA Stadium I sein.

Die Studie wurde in Mecklenburg-Vorpommern durchgeführt, einem sehr ländlichen Bundesland. Durch diese Struktur ergeben sich Herausforderungen in der Versorgung von Patienten mit Herzerkrankungen, die möglicherweise anders als die in Ballungszentren sind. Allerdings hat die Studie auch die Städte Rostock sowie Schwerin umfasst, die entsprechend dem Urbanisierungsgrad in die Regionenklasse 1, also urbanisierte Regionen fallen.

Eine zentrale Einschränkung der Studie ist, dass die Rekrutierung zunächst nicht so erfolgreich verlaufen ist wie ursprünglich geplant. Es war eine Anpassung des Studiendesigns erforderlich, weil die Rekrutierung über die Krankenhaus-eigenen Ambulanzen nicht gelang. Durch die Umstellung der Rekrutierung auf niedergelassene Fachärzte konnten bis zu 150 Patienten pro Monat in die Studie eingeschlossen werden.

Insgesamt wurde aber durch ein Amendment nach Zustimmung durch das DMC die geplante Fallzahl von ca. 2930 auf ca. 890 Patienten rekrutiert. Nach etwas Überlauf konnte die Studie erfolgreich mit knapp 960 rekrutierten Patienten beendet werden. Diese Designänderung führte aber auch dazu, dass das parallele Testen des Hospitalisierungsendpunkts und des kombinierten Endpunkts aus Mortalität, Schlaganfall und Herzinfarkt aufgegeben wurde und das primäre Testen des Hospitalisierungsendpunkts als ersten zu testenden primären Endpunkt in den Vordergrund gestellt wurde.

In der Retrospektive ist dieses eine Entscheidung, die der Evaluator in einer zukünftigen Studie anders handhaben würde. Zum einen sollten ausschließlich kardiovaskulär bedingte Krankenhausaufenthalte berücksichtigt werden. Weiterhin sollte ein kombinierter Endpunkt aus stationärem kardiovaskulär bedingtem Krankenhausaufenthalt und einem schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignis als primärer Endpunkt betrachtet werden. Allerdings nur dann, wenn durch die Intervention nicht häufiger stationäre kardiovaskulär bedingte Krankenhausaufenthalte zu erwarten sind, wie in dieser Studie durch behandelnde Ärzte beschrieben. Zum anderen hätte in der Situation der Umplanung der Studie die Fallzahl so angepasst werden können, dass die beiden ersten primären Endpunkte parallel getestet werden, aber nur die statistische Macht für den ersten primären Endpunkt bei 80% gelegen hätte. Dieses wäre mit einer Fallzahl von 1030 möglich gewesen.

### **Fazit**

Durch die Umstrukturierung und der Reduktion der Fallzahl, die einen erfolgreichen Abschluss der Studie ermöglicht haben, hat sich nun die Herausforderung ergeben, dass der erste primäre Endpunkt der Interventionsstudie zur Hospitalisierung negativ ausgefallen ist. Alle weiteren relevanten Analysen zu den Endpunkten zur Mortalität, Lebensqualität und depressiven Symptomen zeigen aber positive Effekte für die Telemedizin. Auch der zweite

Akronym: HerzEffekt MV  
Förderkennzeichen: 01NVF16003

wesentliche Teil der Studie zur Kosten-Nutzen-Analyse und der Kosten-Effektivität fiel positiv aus. Entsprechend empfiehlt der Evaluator den Einsatz des NICC in der Regelversorgung.

## 5. Literaturverzeichnis

1. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs): Fact Sheet. Updated May 2017. 2017. [Access date: 17.10.2022]. Available from: [who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/](http://who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/).
2. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014; 129: 837-847. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.
3. Schuchert A, Gerth A, Näbauer M, Steinbeck G, Meinertz T. Vorhofflimmern: Epidemiologie, Klinik und Prognose. *Med Welt* 2005; 56: 361-365.
4. McBride D, Mattenklott AM, Willich SN, Brüggjenjürgen B. The costs of care in atrial fibrillation and the effect of treatment modalities in Germany. *Value Health* 2009; 12: 293-301. doi:10.1111/j.1524-4733.2008.00416.x.
5. Stewart S, Murphy NF, Walker A, McGuire A, McMurray JJ. Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart* 2004; 90: 286-292.
6. Neumann T, Biermann J, Erbel R, Neumann A, Wasem J, Ertl G et al. Heart failure: the commonest reason for hospital admission in Germany: medical and economic perspectives. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106: 269-275. doi:10.3238/arztebl.2009.0269.
7. Düsing R. Therapieresistente und -refraktäre Hypertonie. *Dtsch Med Wochenschr* 2020; 145: 87-91. doi:10.1055/a-1031-0612.
8. Ahmed MI, Calhoun DA. Resistant hypertension: bad and getting worse. *Hypertension* 2011; 57: 1045-1046. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.171520.
9. Smith SM, Ghushchyan V, Libby A. Abstract 20369: direct medical expenditures and healthcare utilization associated with resistant hypertension in the United States. *Circulation* 2014; 130: A20369-A20369. doi:10.1161/circ.130.suppl\_2.20369.
10. Köhler F, Prescher S, Spethmann S, Köhler K. Telemedizin in der Kardiologie. In: Marx G, Rossaint R, Marx N, editors. *Telemedizin: Grundlagen und praktische Anwendung in stationären und ambulanten Einrichtungen*. Berlin: Springer; 2021. p. 123-135.
11. Holland R, Battersby J, Harvey I, Lenaghan E, Smith J, Hay L. Systematic review of multidisciplinary interventions in heart failure. *Heart* 2005; 91: 899-906. doi:10.1136/hrt.2004.048389.
12. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 810-819. doi:10.1016/j.jacc.2004.05.055.
13. Wennberg DE, Marr A, Lang L, O'Malley S, Bennett G. A randomized trial of a telephone care-management strategy. *N Engl J Med* 2010; 363: 1245-1255. doi:10.1056/NEJMsa0902321.
14. Indridason OS, Coffman CJ, Oddone EZ. Is specialty care associated with improved survival of patients with congestive heart failure? *Am Heart J* 2003; 145: 300-309. doi:10.1067/mhj.2003.54.
15. Lee DS, Stukel TA, Austin PC, Alter DA, Schull MJ, You JJ et al. Improved outcomes with early collaborative care of ambulatory heart failure patients discharged from the emergency department. *Circulation* 2010; 122: 1806-1814. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.940262.
16. Mabo P, Victor F, Bazin P, Ahres S, Babuty D, Da Costa A et al. A randomized trial of long-term remote monitoring of pacemaker recipients (the COMPAS trial). *Eur Heart J* 2012; 33: 1105-1111. doi:10.1093/eurheartj/ehr419.

17. Ricci RP. Disease management: atrial fibrillation and home monitoring. *Europace* 2013; 15 Suppl 1: i35-i39. doi:10.1093/europace/eut114.
18. de Jager RL, de Beus E, Breeftink MM, Sanders MF, Voncken EJ, Voskuil M et al. Impact of medication adherence on the effect of renal denervation: the SYMPATHY trial. *Hypertension* 2017; 69: 678-684. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08818.
19. Omboni S, Gazzola T, Carabelli G, Parati G. Clinical usefulness and cost effectiveness of home blood pressure telemonitoring: meta-analysis of randomized controlled studies. *J Hypertens* 2013; 31: 455-467; discussion 467-458. doi:10.1097/HJH.0b013e32835ca8dd.
20. Omboni S, Guarda A. Impact of home blood pressure telemonitoring and blood pressure control: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Am J Hypertens* 2011; 24: 989-998. doi:10.1038/ajh.2011.100.
21. Inglis SC, Clark RA, Dierckx R, Prieto-Merino D, Cleland JG. Structured telephone support or non-invasive telemonitoring for patients with heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: CD007228. doi:10.1002/14651858.CD007228.pub3.
22. Koehler F, Koehler K, Deckwart O, Prescher S, Wegscheider K, Kirwan BA et al. Efficacy of telemedical interventional management in patients with heart failure (TIM-HF2): a randomised, controlled, parallel-group, unmasked trial. *Lancet* 2018; 392: 1047-1057. doi:10.1016/S0140-6736(18)31880-4.
23. Koehler F, Winkler S, Schieber M, Sechtem U, Stangl K, Böhm M et al. Telemedicine in heart failure: pre-specified and exploratory subgroup analyses from the TIM-HF trial. *Int J Cardiol* 2012; 161: 143-150. doi:10.1016/j.ijcard.2011.09.007.
24. Bodenheimer T, Wagner EH, Grumbach K. Improving primary care for patients with chronic illness: the chronic care model, Part 2. *JAMA* 2002; 288: 1909-1914.
25. Boland MR, Kruis AL, Huygens SA, Tsiachristas A, Assendelft WJ, Gussekloo J et al. Exploring the variation in implementation of a COPD disease management programme and its impact on health outcomes: a post hoc analysis of the RECODE cluster randomised trial. *NPJ Prim Care Respir Med* 2015; 25: 15071. doi:10.1038/npjpcrm.2015.71.
26. Pearson ML, Wu S, Schaefer J, Bonomi AE, Shortell SM, Mendel PJ et al. Assessing the implementation of the chronic care model in quality improvement collaboratives. *Health Serv Res* 2005; 40: 978-996. doi:10.1111/j.1475-6773.2005.00397.x.
27. Pinnock H, Epiphaniou E, Taylor SJ. Phase IV implementation studies. The forgotten finale to the complex intervention methodology framework. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11 Suppl 2: S118-122. doi:10.1513/AnnalsATS.201308-259RM.
28. Werz N. Land Mecklenburg-Vorpommern. In: Andersen U, Woyke W, editors. *Handwörterbuch des politischen Systems der Bundesrepublik Deutschland*. 7th ed. Heidelberg: Springer; 2013. p. 384-390.
29. Schmidt C, Öner A, Mann M, Krockenberger K, Abbondanzieri M, Brandewiede B et al. A novel integrated care concept (NICC) versus standard care in the treatment of chronic cardiovascular diseases: protocol for the randomized controlled trial CardioCare MV. *Trials* 2018; 19: 120. doi:10.1186/s13063-018-2502-1.
30. Ziegler A, Mann M, Brandewiede B, Dittrich H, Hintz S, Krockenberger K et al. Statistical analysis plan for the randomized controlled trial CardioCare MV investigating a novel integrated care concept (NICC) for patients suffering from chronic cardiovascular disease. *Trials* 2020; 21: 131. doi:10.1186/s13063-020-4052-6.
31. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39: 3021-3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.

32. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37: 2893-2962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
33. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129-2200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
34. Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy* 1996; 37: 53-72.
35. Devlin NJ, Brooks R. EQ-5D and the EuroQol Group: Past, Present and Future. *Appl Health Econ Health Policy* 2017; 15: 127-137. doi:10.1007/s40258-017-0310-5.
36. Oldridge N, Höfer S, McGee H, Conroy R, Doyle F, Saner H. The HeartQoL: part II. Validation of a new core health-related quality of life questionnaire for patients with ischemic heart disease. *Eur J Prev Cardiol* 2014; 21: 98-106. doi:10.1177/2047487312450545.
37. Löwe B, Spitzer RL, Zipfel S, Herzog W. Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-D). Komplettversion und Kurzform. Testmappe mit Manual, Fragebögen, Schablonen. 2. ed. Karlsruhe: Pfizer; 2002.
38. Gräfe K, Zipfel S, Herzog W, Löwe B. Screening psychischer Störungen mit dem "Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-D)". *Diagnostica* 2004; 50: 171-181.
39. Löwe B, Decker O, Müller S, Brahler E, Schellberg D, Herzog W et al. Validation and standardization of the Generalized Anxiety Disorder Screener (GAD-7) in the general population. *Med Care* 2008; 46: 266-274. doi:10.1097/MLR.0b013e318160d093.
40. Topp CW, Østergaard SD, Søndergaard S, Bech P. The WHO-5 Well-Being Index: a systematic review of the literature. *Psychother Psychosom* 2015; 84: 167-176. doi:10.1159/000376585.
41. Ullrich A, Mehnert A. Psychometrische Evaluation und Validierung einer 8-Item-Kurzversion der Skalen zur Sozialen Unterstützung bei Krankheit (SSUK) bei Krebspatienten. *Klin Diagn Eval* 2010; 3: 359-381.
42. Zill JM, Dwinger S, Kriston L, Rohenkohl A, Harter M, Dirmaier J. Psychometric evaluation of the German version of the Patient Activation Measure (PAM13). *BMC Public Health* 2013; 13: 1027. doi:10.1186/1471-2458-13-1027.
43. Horne R, Weinman J. Self-regulation and self-management in asthma: exploring the role of illness perceptions and treatment beliefs in explaining non-adherence to preventive medication. *Psychol Health* 2002; 17: 17-32. doi:10.1080/08870440290001502.
44. Horne R, Weinman J, Hankins M. The Beliefs about Medicines Questionnaire: The development and evaluation of a new method for assessing the cognitive representation of medication. *Psychol Health* 1999; 14: 1-24.
45. Mahler C, Hermann K, Horne R, Jank S, Haefeli WE, Szecsenyi J. Patients' beliefs about medicines in a primary care setting in Germany. *J Eval Clin Pract* 2012; 18: 409-413. doi:10.1111/j.1365-2753.2010.01589.x.
46. Mahler C, Hermann K, Horne R, Ludt S, Haefeli WE, Szecsenyi J et al. Assessing reported adherence to pharmacological treatment recommendations. Translation and evaluation of the Medication Adherence Report Scale (MARS) in Germany. *J Eval Clin Pract* 2010; 16: 574-579. doi:10.1111/j.1365-2753.2009.01169.x.



47. Löwe B, Decker O, Müller S, Brähler E, Schellberg D, Herzog W et al. Validation and standardization of the Generalized Anxiety Disorder Screener (GAD-7) in the general population. *Med Care* 2008; 46: 266-274. doi:10.1097/MLR.0b013e318160d093.
48. Gräfe K, Zipfel S, Herzog W, Löwe B. Screening psychischer Störungen mit dem „Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-D)“. Ergebnisse der deutschen Validierungsstudie. *Diagnostica* 2004; 50: 171-181. doi:10.1026/0012-1924.50.4.171.
49. Topp CW, Ostergaard SD, Sondergaard S, Bech P. The WHO-5 Well-Being Index: a systematic review of the literature. *Psychother Psychosom* 2015; 84: 167-176. doi:10.1159/000376585.
50. Oldridge N, Höfer S, McGee H, Conroy R, Doyle F, Saner H. The HeartQoL: Part I. Development of a new core health-related quality of life questionnaire for patients with ischemic heart disease. *Eur J Prev Cardiol* 2014; 21: 90-97. doi:10.1177/2047487312450544.
51. Ramm GC, Hasenbring M. Die deutsche Adaptation der Illness-specific Social Support Scale und ihre teststatistische Überprüfung beim Einsatz an Patienten vor und nach Knochenmarktransplantation. *Z Med Psychol* 2003; 12: 29-38.
52. Revenson TA, Schiaffino KM, Majerovitz SD, Gibofsky A. Social support as a double-edged sword: the relation of positive and problematic support to depression among rheumatoid arthritis patients. *Soc Sci Med* 1991; 33: 807-813. doi:10.1016/0277-9536(91)90385-p.
53. van Hout B, Janssen MF, Feng YS, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. *Value Health* 2012; 15: 708-715. doi:10.1016/j.jval.2012.02.008.
54. Dufouil C, Brayne C, Clayton D. Analysis of longitudinal studies with death and drop-out: a case study. *Stat Med* 2004; 23: 2215-2226. doi:10.1002/sim.1821.
55. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Fourth edition ed. Oxford: Oxford University Press; 2015.
56. Seidl H, Hunger M, Meisinger C, Kirchberger I, Kuch B, Leidl R et al. The 3-year cost-effectiveness of a nurse-based case management versus usual care for elderly patients with myocardial infarction: results from the KORINNA follow-up study. *Value Health* 2017; 20: 441-450. doi:10.1016/j.jval.2016.10.001.
57. Azur MJ, Stuart EA, Frangakis C, Leaf PJ. Multiple imputation by chained equations: what is it and how does it work? *Int J Methods Psychiatr Res* 2011; 20: 40-49. doi:10.1002/mpr.329.
58. Kalwij A, van Soest A. Item non-response and alternative imputation procedures. In: Börsch-Supan A, Jürges H, editors. *The Survey of Health, Aging, and Retirement in Europe - Methodology*. Mannheim Mannheim Research Institute for the Economics of Aging (MEA); 2005. p. 128-149.
59. Statistisches Bundesamt (Destatis). *Sterbetafel 2017/2019. Ergebnisse aus der laufenden Berechnung von Periodesterbetafeln für Deutschland und die Bundesländer*. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt (Destatis); 2020.
60. Schad M, John J. Towards a social discount rate for the economic evaluation of health technologies in Germany: an exploratory analysis. *Eur J Health Econ* 2012; 13: 127-144. doi:10.1007/s10198-010-0292-9.
61. Kontodimopoulos N, Argiriou M, Theakos N, Niakas D. The impact of disease severity on EQ-5D and SF-6D utility discrepancies in chronic heart failure. *Eur J Health Econ* 2011; 12: 383-391. doi:10.1007/s10198-010-0252-4.

62. Sullivan PW, Lawrence WF, Ghushchyan V. A national catalog of preference-based scores for chronic conditions in the United States. *Med Care* 2005; 43: 736-749. doi:10.1097/01.mlr.0000172050.67085.4f.
63. Appleby J, Devlin N, Parkin D. NICE's cost effectiveness threshold. *BMJ* 2007; 335: 358-359. doi:10.1136/bmj.39308.560069.BE.
64. Statistisches Bundesamt (Destatis). *Gesundheit. Kostennachweis der Krankenhäuser 2019*. Article number 2120630197004. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt (Destatis); 2021.
65. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000. 2021. [Access date: 17.10.2022]. Available from: [gbe-bund.de/gbe/pkg\\_olap\\_tables.prc\\_set\\_hierlevel?p\\_uid=gast&p\\_aid=46363097&p\\_sprache=D&p\\_help=2&p\\_indnr=544&p\\_ansnr=92443923&p\\_version=2&p\\_dim=D.946&p\\_dw=1000464&p\\_direction=rollup](https://gbe-bund.de/gbe/pkg_olap_tables.prc_set_hierlevel?p_uid=gast&p_aid=46363097&p_sprache=D&p_help=2&p_indnr=544&p_ansnr=92443923&p_version=2&p_dim=D.946&p_dw=1000464&p_direction=rollup).
66. Hindricks G, Taborsky M, Glikson M, Heinrich U, Schumacher B, Katz A et al. Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure (IN-TIME): a randomised controlled trial. *Lancet* 2014; 384: 583-590. doi:10.1016/S0140-6736(14)61176-4.
67. Pocock SJ, Stone GW. The primary outcome fails — what next? *N Engl J Med* 2016; 375: 861-870. doi:10.1056/NEJMra1510064.
68. Koehler J, Stengel A, Hofmann T, Wegscheider K, Koehler K, Sehner S et al. Telemonitoring in patients with chronic heart failure and moderate depressed symptoms: results of the Telemedical Interventional Monitoring in Heart Failure (TIM-HF) study. *Eur J Heart Fail* 2021; 23: 186-194. doi:10.1002/ejhf.2025.
69. Dyer MT, Goldsmith KA, Sharples LS, Buxton MJ. A review of health utilities using the EQ-5D in studies of cardiovascular disease. *Health Qual Life Outcomes* 2010; 8: 13. doi:10.1186/1477-7525-8-13.
70. Di Tanna GL, Urbich M, Wirtz HS, Potrata B, Heisen M, Bennison C et al. Health state utilities of patients with heart failure: a systematic literature review. *Pharmacoeconomics* 2021; 39: 211-229. doi:10.1007/s40273-020-00984-6.
71. Batóg P, Rencz F, Péntek M, Gulácsi L, Filipiak KJ, Prevolnik Rupel V et al. EQ-5D studies in cardiovascular diseases in eight Central and Eastern European countries: a systematic review of the literature. *Kardiol Pol* 2018; 76: 860-870. doi:10.5603/KP.a2018.0033.
72. Carris NW, Smith SM. Quality of life in treatment-resistant hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2015; 17: 61. doi:10.1007/s11906-015-0578-5.
73. Thomas C, Brennan A, Goka E, Squires HY, Brenner G, Bagguley D et al. What are the cost-savings and health benefits of improving detection and management for six high cardiovascular risk conditions in England? An economic evaluation. *BMJ Open* 2020; 10: e037486. doi:10.1136/bmjopen-2020-037486.
74. Gao L, Scuffham P, Ball J, Stewart S, Byrnes J. Long-term cost-effectiveness of a disease management program for patients with atrial fibrillation compared to standard care - a multi-state survival model based on a randomized controlled trial. *J Med Econ* 2021; 24: 87-95. doi:10.1080/13696998.2020.1860371.

Akronym: HerzEffekt MV  
Förderkennzeichen: 01NVF16003

## **6. Anhang**

Anhang 1: Webull Modul 1

## **7. Anlagen**

Nicht zutreffend.







Life table model 1

Table with 29 columns (years 1-29) and multiple rows for patient care costs (infrastructure, staff, devices), savings, net costs, and health costs. Includes summary rows for total costs, discounted costs, and geometric means.

Table with 29 columns (years 1-29) and multiple rows for patient care costs (infrastructure, staff, devices), savings, net costs, and health costs. Includes summary rows for total costs, discounted costs, and geometric means.

Life table model 2

Number of patients in care center	1000	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	Total	ICER	
Infrastructure (call center, software, room rent)		700.000 €	700.000 €	700.000 €	700.000 €	700.000 €	700.000 €	700.000 €	700.000 €	700.000 €	700.000 €	700.000 €	700.000 €	700.000 €	700.000 €	700.000 €	700.000 €	700.000 €	700.000 €	700.000 €	700.000 €	700.000 €	700.000 €	700.000 €	700.000 €	700.000 €	700.000 €	700.000 €	700.000 €	700.000 €	700.000 €	700.000 €	
Cost physicians	2,30	160.000 €	368.000 €	368.000 €	368.000 €	368.000 €	368.000 €	368.000 €	368.000 €	368.000 €	368.000 €	368.000 €	368.000 €	368.000 €	368.000 €	368.000 €	368.000 €	368.000 €	368.000 €	368.000 €	368.000 €	368.000 €	368.000 €	368.000 €	368.000 €	368.000 €	368.000 €	368.000 €	368.000 €	368.000 €	368.000 €	368.000 €	
Cost nurses	10,00	50.000 €	500.000 €	500.000 €	500.000 €	500.000 €	500.000 €	500.000 €	500.000 €	500.000 €	500.000 €	500.000 €	500.000 €	500.000 €	500.000 €	500.000 €	500.000 €	500.000 €	500.000 €	500.000 €	500.000 €	500.000 €	500.000 €	500.000 €	500.000 €	500.000 €	500.000 €	500.000 €	500.000 €	500.000 €	500.000 €		
Staff costs care center		85.000 €	868.000 €	868.000 €	868.000 €	868.000 €	868.000 €	868.000 €	868.000 €	868.000 €	868.000 €	868.000 €	868.000 €	868.000 €	868.000 €	868.000 €	868.000 €	868.000 €	868.000 €	868.000 €	868.000 €	868.000 €	868.000 €	868.000 €	868.000 €	868.000 €	868.000 €	868.000 €	868.000 €	868.000 €	868.000 €		
Blood pressure meter	85 €						85.000 €					85.000 €										85.000 €											
Tablet	290 €				290.000 €																												
Pulse oximeter	125 €				87.625 €																												
Scale	60 €				25.440 €																												
Devices total costs		488.065 €	0 €	0 €	377.625 €	0 €	85.000 €	377.625 €	0 €	0 €	377.625 €	110.440 €	0 €	377.625 €	0 €	0 €	462.625 €	0 €	0 €	377.625 €	0 €	110.440 €	377.625 €	0 €	0 €	377.625 €	85.000 €	0 €	377.625 €	0 €	2.194.005 €		
Total costs (infrastructure, staff, devices)		2.056.065 €	1.568.000 €	1.568.000 €	1.945.625 €	1.568.000 €	1.653.000 €	1.945.625 €	1.568.000 €	1.568.000 €	1.945.625 €	1.678.440 €	1.568.000 €	1.945.625 €	1.568.000 €	1.568.000 €	2.030.625 €	1.568.000 €	1.568.000 €	1.945.625 €	1.568.000 €	1.678.440 €	1.945.625 €	1.568.000 €	1.568.000 €	1.945.625 €	1.653.000 €	1.568.000 €	1.945.625 €	1.568.000 €	22.578.005 €		
Savings (direct costs)	-323 €	-322.550 €	-322.550 €	-322.550 €	-322.550 €	-322.550 €	-322.550 €	-322.550 €	-322.550 €	-322.550 €	-322.550 €	-322.550 €	-322.550 €	-322.550 €	-322.550 €	-322.550 €	-322.550 €	-322.550 €	-322.550 €	-322.550 €	-322.550 €	-322.550 €	-322.550 €	-322.550 €	-322.550 €	-322.550 €	-322.550 €	-322.550 €	-322.550 €	-322.550 €	-322.550 €		
Net costs for 1000 patients per year		1.733.515 €	1.245.450 €	1.245.450 €	1.623.075 €	1.245.450 €	1.330.450 €	1.623.075 €	1.245.450 €	1.245.450 €	1.623.075 €	1.355.890 €	1.245.450 €	1.623.075 €	1.245.450 €	1.245.450 €	1.708.075 €	1.245.450 €	1.245.450 €	1.623.075 €	1.245.450 €	1.355.890 €	1.623.075 €	1.245.450 €	1.245.450 €	1.623.075 €	1.330.450 €	1.245.450 €	1.623.075 €	1.245.450 €	18.384.855 €		
QALY intervention group (NICC) for surviving patient	0,794		786	769	749	730	709	686	663	637	610	547	512	475	436	394	352	309	266	224	184	149	117	89	65	46	32	21	14	9			
Probability to survive in intervention group	1,0%		99,00%	96,81%	94,38%	91,88%	89,26%	86,44%	83,50%	80,26%	76,77%	72,92%	68,83%	64,46%	59,81%	54,87%	49,68%	44,32%	38,89%	33,48%	28,16%	23,23%	18,75%	14,70%	11,19%	8,20%	5,68%	4,06%	2,69%	1,74%	1,09%		
QALY control group (SoC)	0,763	-0,031		723	700	675	649	623	595	566	534	501	465	428	389	349	308	266	225	186	149	115	86	63	43	28	18	10	6	3	2		
Probability to survive in control group	5,3%		94,70%	91,70%	88,42%	85,08%	81,61%	77,93%	74,14%	70,03%	65,74%	60,98%	56,09%	51,01%	45,75%	40,34%	34,90%	29,52%	24,35%	19,51%	15,08%	11,31%	8,19%	5,63%	3,73%	2,31%	1,36%	0,77%	0,40%	0,20%	0,09%		
Total QALY gain per year	0,0635		63,50	68,95	74,74	80,42	86,06	91,77	97,31	102,95	108,43	113,76	118,56	122,68	125,86	128	128	127	123	117	109	98	86	73	60	47	36	26	18	12	9		
Absolute survival gain		4,30%	5,10%	5,96%	6,81%	7,65%	8,52%	9,36%	10,23%	11,09%	11,95%	12,74%	13,46%	14,07%	14,07%	14,07%	14,07%	14,07%	14,07%	14,07%	14,07%	14,07%	14,07%	14,07%	14,07%	14,07%	14,07%	14,07%	14,07%	14,07%	14,07%		
Additional survivors due to telemedicine		43	51	58	64	70	76	81	85	89	92	93	93	91	84	77	70	62	55	47	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
Costs per QALY per year		27.300 €	18.062 €	16.663 €	20.183 €	14.472 €	14.498 €	16.680 €	12.098 €	11.486 €	14.268 €	11.436 €	10.152 €	12.896 €	9.744 €	9.714 €	13.482 €	10.126 €	10.649 €	14.958 €	12.691 €	15.703 €	22.089 €	20.637 €	26.225 €	45.069 €	50.429 €	67.970 €	131.924 €	143.403 €			
Costs per QALY averaged over years up to actual year		27.300 €	22.491 €	20.368 €	20.331 €	18.982 €	18.098 €	17.853 €	16.963 €	16.195 €	15.948 €	15.417 €	14.845 €	14.649 €	14.196 €	13.816 €	13.790 €	13.534 €	13.354 €	13.442 €	13.406 €	13.498 €	13.779 €	13.959 €	14.206 €	14.672 €	15.063 €	15.461 €	16.047 €	16.498 €	16.498 €		
Number of survivors in intervention group at beginning of year		1.000	990	968	944	919	893	864	835	803	768	729	688	645	598	549	497	443	389	335	282	232	187	147	112	82	58	41	27	17			
Discount rate	1%		1.0000	1.0100	1.0201	1.0303	1.0406	1.0510	1.0615	1.0721	1.0829	1.0937	1.1046	1.1157	1.1268	1.1381	1.1495	1.1610	1.1726	1.1843	1.1961	1.2081	1.2202	1.2324	1.2447	1.2572	1.2697	1.2824	1.2953	1.3082	1.3213		
Total discounted net costs		1.733.515 €	1.238.519 €	1.231.657 €	1.591.382 €	1.218.136 €	1.292.351 €	1.590.621 €	1.198.353 €	1.191.888 €	1.530.765 €	1.279.131 €	1.172.877 €	1.501.787 €	1.160.514 €	1.154.424 €	1.546.876 €	1.142.425 €	1.136.514 €	1.446.363 €	1.124.868 €	1.209.642 €	1.419.867 €	1.107.827 €	1.102.259 €	1.394.151 €	1.157.568 €	1.085.884 €	1.369.191 €	1.075.235 €	17.740.983 €		
Discounted net costs per patient per year		1.734 €	1.239 €	1.232 €	1.591 €	1.218 €	1.292 €	1.198 €	1.192 €	1.531 €	1.279 €	1.173 €	1.502 €	1.161 €	1.154 €	1.547 €	1.142 €	1.137 €	1.446 €	1.125 €	1.210 €	1.420 €	1.108 €	1.102 €	1.394 €	1.158 €	1.086 €	1.369 €	1.075 €	1.075 €			
Discounted costs per QALY per year		27.300 €	17.962 €	16.479 €	19.789 €	14.155 €	14.083 €	16.038 €	11.640 €	10.992 €	13.456 €	10.788 €	9.561 €	11.932 €	9.079 €	9.104 €	12.210 €	9.288 €	9.718 €	13.328 €	11.462 €	14.010 €	19.324 €	18.357 €	23.210 €	38.712 €	43.876 €	59.262 €	111.288 €	123.804 €			
Discounted costs per QALY averaged over years up to actual year		27.300 €	22.439 €	20.289 €	20.149 €	18.769 €	17.845 €	17.532 €	16.621 €	15.833 €	15.428 €	14.970 €	14.382 €	14.136 €	13.669 €	13.273 €	13.191 €	12.918 €	12.719 €	12.752 €	12.691 €	12.744 €	12.959 €	13.101 €	13.305 €	13.608 €	14.018 €	14.359 €	14.846 €	15.232 €	15.232 €		
Total discounted net costs w/o costs for deceased patients		1.733.515 €	1.226.134 €	1.192.327 €	1.501.938 €	1.119.244 €	1.193.560 €	1.349.022 €	1.000.683 €	956.604 €	1.175.114 €	932.776 €	807.282 €	968.115 €	694.140 €	633.379 €	768.509 €	506.330 €	442.041 €	484.182 €	316.752 €	280.946 €	266.171 €	162.815 €	123.300 €	114.301 €	67.636 €	44.089 €	36.825 €	18.692 €	15.116.306 €		
Total discounted net costs w/o costs for deceased patients w/o discounting		1.733.515 €	1.231.589 €	1.209.745 €	1.532.596 €	1.163.325 €	1.212.138 €	1.422.978 €	1.090.056 €	1.064.278 €	1.301.842 €	1.080.464 €	977.303 €	1.161.945 €	913.339 €	879.565 €	1.042.972 €	810.033 €	775.341 €	847.038 €	708.609 €	699.712 €	709.370 €	628.101 €	607.735 €	615.932 €	581.215 €	567.393 €	567.605 €	554.660 €	16.182.573 €		
QALY - costs for deceased patients		27.300 €	22.345 €	20.039 €	19.658 €	18.126 €	17.031 €	16.483 €	15.437 €	14.511 €	13.975 €	13.255 €	12.530 €	12.295 €	11.434 €	10.883 €	10.510 €	10.063 €	9.672 €	9.377 €	9.097 €	8.865 €	8.693 €	8.536 €	8.416 €	8.274 €	8.124 €	8.230 €	8.204 €	8.182 €	8.182 €		
QALY - costs for devices and software for deceased patients		27.300 €	22.386 €	20.149 €	19.844 €	18.388 €	17.367 €	16.892 €	15.918 €	15.063 €	14.600 €	13.953 €	13.303 €	12.895 €	12.363 €	11.896 €	11.613 €	11.262 €	10.973 €	10.800 €	10.632 €	10.531 €	10.502 €	10.500 €	10.546 €	10.645 €	10.769 €	10.921 €	11.098 €	11.285 €	11.285 €		
Additional health costs for patients being alive (in NICC comp 130.935,00 €)	3,045 €																																
Total costs health costs	43	1.733.515 €	1.379.993 €	1.368.053 €	1.697.545 €	1.333.341 €	1.385.005 €	1.595.405 €	1.260.848 €	1.227.696 €	1.454.372 €	1.215.718 €	1.089.365 €	1.244.205 €	950.309 €	868.359 €	981.286 €	696.148 €	608.620 €	627.554 €	316.752 €	280.946 €	266.171 €	162.815 €	123.300 €	114.301 €	67.636 €	44.089 €	36.825 €	18.692 €	17.985.062 €		
Costs per QALY		27.300 €	23.507 €	21.630 €	21.484 €	20.105 €	18.646 €	17.656 €	16.169 €	15.116 €	14.692 €	14.262 €	13.693 €	14.331 €	13.693 €	13.106 €	12.692 €	12.200 €	11.765 €	11.438 €	11.051 €	10.741 €	10.508 €	10.303 €	10.148 €	10.043 €	9.961 €	9.904 €	9.869 €	9.842 €	9.842 €		
Costs per QALY	1,00%		2,19%	2,43%	2,50%	2,62%	2,82%	2,94%	3,25%	3,49%	3,84%	4,09%	4,37%	4,65%	4,95%	5,18%	5,36%	5,43%	5,42%	5,32%	4,93%	4,48%	4,05%	3,51%	2,99%	2,36%	1,78%	1,37%	0,95%	0,64%	0,64%		
Geometric mean of costs per QALY averaged over 14 years		17.448,14 €																															
Geometric mean of costs per QALY averaged over 29 years		14.120,94 €																															

Number of patients in care center	2000
-----------------------------------	------



Life table model 3

Number of patients in care center		1000																												Total	ICER
Infrastructure (all center, software, room rent)	1000																														
Cost physicians	3,30																														
Cost nurses	10,00																														
Staff costs care center	868.000 €																														
Blood pressure meter	85 €																														
Tablet	290 €																														
Pulse oximeter	125 €																														
Scale	60 €																														
Devices total costs	488.065 €																														
<b>Total costs (infrastructure, staff, devices)</b>	<b>2.056.065 €</b>																													<b>22.578.005 €</b>	
Savings (direct costs)	-323 €																														
Net costs for 1000 patients per year	1.733.515 €																														
QALY intervention group (NICC) for surviving patient	0,794																													18.384.855	Total costs due to intervention in 1000 patients
Probability to survive in intervention group	1,0%																													8.451	QALYs in intervention group
QALY control group (SoC)	0,763																													5.896	QALYs in control group
Probability to survive in control group	5,3%																														
Total QALY gain per year	0,0635																													2.554	Difference in QALYs between intervention and control group summed over 13 years
Absolute survival gain	4,30%																													7.197	Costs per QALY per year averaged over 13 years
Additional survivors due to telemedicine	86																														
Costs per QALY per year	27.300 €																														
Costs per QALY averaged over years up to actual year	27.300 €																														
Number of survivors in intervention group at beginning of year	1.000																														
Discount rate	1%																														
Total discounted net costs	1.733.515 €																													17.740.983 €	Total costs due to intervention in 1000 patients in case of discounting
Discounted net costs per patient per year	1.734 €																														
Discounted costs per QALY per year	27.300 €																														
Discounted costs per QALY averaged over years up to actual year	27.300 €																														
Total discounted net costs w/o costs for deceased patients	1.733.515 €																													15.116.306 €	6.945 € Discounted costs per QALY per year averaged over 13 years
Total discounted net costs w/o costs for deceased patients w/o discounting for staff costs	1.733.515 €																													16.182.573 €	5.918 € Discounted costs per QALY w/o costs for deceased patients if program runs for 13 years
QALY - costs for deceased patients	27.300 €																														
QALY - costs for devices and software for deceased patients	27.300 €																														
Additional health costs for patients being alive (in NICC compared to control)	130.935,00 €																													22.082.835 €	8.645 € Average costs per QALY if program runs for 13 years
Total costs health costs	43																														
Costs per QALY	28.950 €																														
Geometric mean of costs per QALY averaged over 14 years	12.020,27 €																														
Geometric mean of costs per QALY averaged over 29 years	9.257,26 €																														

Number of patients in care center		2000																												Total	ICER
Infrastructure (all center, software, room rent)	2000																														
Cost physicians	3,30																														
Cost nurses	20,00																														
Staff costs care center	1.480.000 €																														
Blood pressure meter	85 €																														
Tablet	290 €																														
Pulse oximeter	125 €																														
Scale	60 €																														
Devices total costs	976.130 €																														
<b>Total costs (infrastructure, staff, devices)</b>	<b>3.806.130 €</b>																													<b>41.178.010 €</b>	
Savings (direct costs)	-323 €																														
Net costs for 2000 patients per year	3.161.030 €																														
QALY intervention group (NICC) for surviving patient	0,794																													32.791.710	Total costs due to intervention in 2000 patients
Probability to survive in intervention group	1,0%																													16.902	QALYs in intervention group
QALY control group (SoC)	0,763																													11.793	QALYs in control group
Probability to survive in control group	5,3%																														
Total QALY gain per year	0,0635																													5.109	Difference in QALYs between intervention and control group summed over 13 years
Absolute survival gain	4,30%																													6.419	Costs per QALY per year averaged over 13 years
Additional survivors due to telemedicine	86																														
Costs per QALY per year	24.890 €																														
Costs per QALY averaged over years up to actual year	24.890 €																														
Number of survivors in intervention group at beginning of year	2.000																														
Discount rate	1%																														
Total discounted net costs	3.161.030 €																													31.541.213 €	Total costs due to intervention in 2000 patients in case of discounting
Discounted net costs per patient per year	1.581 €																														
Discounted costs per QALY per year	24.890 €																														
Discounted costs per QALY averaged over years up to actual year	24.890 €																														
Total discounted net costs w/o costs for deceased patients	3.161.030 €																													26.881.905 €	6.174 € Discounted costs per QALY per year averaged over 13 years
Total discounted net costs w/o costs for deceased patients w/o discounting for staff costs	3.161.030 €																													28.514.000 €	5.262 € Discounted costs per QALY w/o costs for deceased patients if program runs for 13 years
QALY - costs for deceased patients	24.890 €																														
QALY - costs for devices and software for deceased patients	24.890 €																														
Additional health costs for patients being alive (in NICC compared to control)	261.870,00 €																													40.814.963 €	7.989 € Average costs per QALY if program runs for 13 years
Total costs health costs	86																														
Costs per QALY	28.950 €																														
Geometric mean of costs per QALY averaged over 14 years	11.404,89 €																														
Geometric mean of costs per QALY averaged over 29 years	8.502,28 €																														



Log-logistic model 1

Number of patients in care center	1000	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	Total	ICER	
Infrastructure (call center, software, room rent)		700.000 €	700.000 €	700.000 €	700.000 €	700.000 €	700.000 €	700.000 €	700.000 €	700.000 €	700.000 €	700.000 €	700.000 €	700.000 €	700.000 €	700.000 €	700.000 €	700.000 €	700.000 €	700.000 €	700.000 €	700.000 €	700.000 €	700.000 €	700.000 €	700.000 €	700.000 €	700.000 €	700.000 €	700.000 €	700.000 €	700.000 €	700.000 €
Cost physicians	2,30	160.000 €	368.000 €	368.000 €	368.000 €	368.000 €	368.000 €	368.000 €	368.000 €	368.000 €	368.000 €	368.000 €	368.000 €	368.000 €	368.000 €	368.000 €	368.000 €	368.000 €	368.000 €	368.000 €	368.000 €	368.000 €	368.000 €	368.000 €	368.000 €	368.000 €	368.000 €	368.000 €	368.000 €	368.000 €	368.000 €	368.000 €	368.000 €
Cost nurses	10,00	50.000 €	500.000 €	500.000 €	500.000 €	500.000 €	500.000 €	500.000 €	500.000 €	500.000 €	500.000 €	500.000 €	500.000 €	500.000 €	500.000 €	500.000 €	500.000 €	500.000 €	500.000 €	500.000 €	500.000 €	500.000 €	500.000 €	500.000 €	500.000 €	500.000 €	500.000 €	500.000 €	500.000 €	500.000 €	500.000 €	500.000 €	
Staff costs care center		85.000 €	868.000 €	868.000 €	868.000 €	868.000 €	868.000 €	868.000 €	868.000 €	868.000 €	868.000 €	868.000 €	868.000 €	868.000 €	868.000 €	868.000 €	868.000 €	868.000 €	868.000 €	868.000 €	868.000 €	868.000 €	868.000 €	868.000 €	868.000 €	868.000 €	868.000 €	868.000 €	868.000 €	868.000 €	868.000 €	868.000 €	868.000 €
Blood pressure meter	85 €					85.000 €					85.000 €										85.000 €												85.000 €
Tablet	290 €				290.000 €						290.000 €										290.000 €												290.000 €
Pulse oximeter	125 €				87.625 €						87.625 €										87.625 €												87.625 €
Scale	60 €				25.440 €						25.440 €																						25.440 €
Devices total costs	488.065 €	0 €	0 €	377.625 €	0 €	85.000 €	377.625 €	0 €	0 €	377.625 €	110.440 €	0 €	377.625 €	0 €	0 €	462.625 €	0 €	0 €	377.625 €	0 €	110.440 €	377.625 €	0 €	0 €	377.625 €	85.000 €	0 €	377.625 €	0 €	0 €	377.625 €	0 €	2.194.005 €
Total costs (infrastructure, staff, devices)	2.056.065 €	1.568.000 €	1.568.000 €	1.945.625 €	1.568.000 €	1.653.000 €	1.945.625 €	1.568.000 €	1.568.000 €	1.945.625 €	1.678.440 €	1.568.000 €	1.945.625 €	1.568.000 €	1.568.000 €	2.030.625 €	1.568.000 €	1.568.000 €	1.945.625 €	1.568.000 €	1.104.440 €	1.568.000 €	1.568.000 €	1.945.625 €	1.568.000 €	1.568.000 €	1.945.625 €	1.653.000 €	1.568.000 €	1.945.625 €	1.568.000 €	22.578.005 €	
Savings (direct costs)	-323 €																																
Net costs for 1000 patients per year	1.733.515 €	1.245.450 €	1.245.450 €	1.623.075 €	1.245.450 €	1.330.450 €	1.623.075 €	1.245.450 €	1.245.450 €	1.623.075 €	1.355.890 €	1.245.450 €	1.623.075 €	1.245.450 €	1.245.450 €	1.708.075 €	1.245.450 €	1.245.450 €	1.623.075 €	1.245.450 €	1.104.440 €	1.245.450 €	1.245.450 €	1.623.075 €	1.245.450 €	1.245.450 €	1.623.075 €	1.330.450 €	1.245.450 €	1.623.075 €	1.245.450 €	18.384.855 €	
QALY intervention group (NICC) for surviving patient	0,794	786	751	686	601	509	422	346	282	231	191	159	133	112	95	82	71	62	54	48	42	38	34	30	27	25	23	21	19	17	17	17	5.208 QALYs in intervention group
Probability to survive in intervention group	1,0%	99,00%	94,61%	86,45%	75,68%	64,07%	53,09%	43,51%	35,57%	29,15%	24,03%	19,96%	16,72%	14,12%	12,02%	10,32%	9,82%	7,76%	6,80%	6,00%	5,31%	4,73%	4,24%	3,81%	3,44%	3,12%	2,83%	2,59%	2,37%	2,17%	2,17%	3.212 QALYs in control group	
QALY control group (SoC)	0,763	-0,031	723	607	469	350	261	197	151	119	95	77	64	54	46	39	34	29	26	23	20	18	17	15	14	12	11	10	10	9	9	9	
Probability to survive in control group	5,3%	94,70%	79,56%	61,47%	45,87%	34,16%	25,79%	19,84%	15,58%	12,47%	10,15%	8,39%	7,03%	5,97%	5,12%	4,43%	3,86%	3,40%	3,01%	2,68%	2,40%	2,16%	1,96%	1,78%	1,62%	1,48%	1,36%	1,26%	1,16%	1,08%	1,08%		
Total QALY gain per year	0,0635	63,49	144,18	217,39	250,92	248,12	224,78	194,10	163,55	136,34	113,37	94,46	79,07	66,58	56	48	41	36	31	27	24	21	19	17	15	13	12	11	10	10	17	1,996 Difference in QALYs between intervention and control group summed over 13 years	
Absolute survival gain	4,30%	15,05%	24,98%	29,81%	29,92%	27,30%	23,67%	19,99%	16,68%	13,88%	11,57%	9,68%	8,15%	8,15%	8,15%	8,15%	8,15%	8,15%	8,15%	8,15%	8,15%	8,15%	8,15%	8,15%	8,15%	8,15%	8,15%	8,15%	8,15%	8,15%	8,15%	9.209 € Costs per QALY per year averaged over 13 years	
Additional survivors due to telemedicine	43	149	236	258	226	175	126	87	59	40	28	19	14	12	10	8	7	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
Costs per QALY per year	27.302 €	8.638 €	5.729 €	6.469 €	5.020 €	5.919 €	8.362 €	7.615 €	9.135 €	14.316 €	14.354 €	15.751 €	24.378 €	22.072 €	25.872 €	41.319 €	34.865 €	40.101 €	59.772 €	52.180 €	64.305 €	86.730 €	74.656 €	83.406 €	120.970 €	109.963 €	113.767 €	163.343 €	72.196 €	72.196 €	72.196 €		
Costs per QALY averaged over years up to actual year	27.302 €	14.345 €	9.938 €	8.650 €	7.676 €	7.332 €	7.481 €	7.495 €	7.631 €	8.063 €	8.384 €	8.686 €	9.209 €	9.563 €	9.937 €	10.542 €	10.941 €	11.351 €	11.939 €	12.364 €	12.844 €	13.445 €	13.886 €	14.331 €	14.942 €	15.429 €	15.884 €	16.500 €	16.901 €	16.901 €	16.901 €		
Number of survivors in intervention group at beginning of year	1.000	990	946	864	757	641	531	435	356	292	240	200	167	141	120	103	89	78	68	60	53	47	42	38	34	31	28	26	24	24	24	24	
Discount rate	1%	1.0000	1.0100	1.0201	1.0303	1.0406	1.0510	1.0615	1.0721	1.0829	1.0937	1.1046	1.1157	1.1268	1.1381	1.1495	1.1610	1.1726	1.1843	1.1961	1.2081	1.2202	1.2324	1.2447	1.2572	1.2697	1.2824	1.2953	1.3082	1.3213	1.3213	1.3213	
Total discounted net costs	1.733.515 €	1.238.519 €	1.231.657 €	1.591.382 €	1.218.136 €	1.292.311 €	1.560.621 €	1.198.353 €	1.191.888 €	1.530.765 €	1.279.131 €	1.172.877 €	1.501.787 €	1.160.514 €	1.154.424 €	1.546.876 €	1.142.425 €	1.136.514 €	1.446.363 €	1.124.868 €	1.209.642 €	1.419.867 €	1.107.827 €	1.102.259 €	1.394.151 €	1.157.568 €	1.085.884 €	1.369.191 €	1.075.235 €	1.075.235 €	1.075.235 €	17.740.983 €	
Discounted net costs per patient per year	1.734 €	1.239 €	1.232 €	1.591 €	1.218 €	1.292 €	1.561 €	1.198 €	1.192 €	1.531 €	1.279 €	1.173 €	1.502 €	1.161 €	1.154 €	1.547 €	1.142 €	1.137 €	1.446 €	1.125 €	1.210 €	1.420 €	1.102 €	1.108 €	1.394 €	1.158 €	1.086 €	1.369 €	1.075 €	1.075 €	1.075 €		
Discounted costs per QALY per year	27.302 €	8.590 €	5.666 €	6.342 €	4.910 €	5.749 €	8.040 €	7.327 €	8.742 €	13.502 €	13.541 €	14.833 €	22.556 €	20.567 €	23.981 €	37.420 €	31.979 €	36.594 €	53.265 €	47.128 €	57.369 €	75.871 €	66.407 €	73.817 €	103.908 €	95.674 €	99.191 €	137.792 €	62.329 €	62.329 €	62.329 €		
Discounted costs per QALY averaged over years up to actual year	27.302 €	14.311 €	9.890 €	8.573 €	7.589 €	7.229 €	7.348 €	7.460 €	7.602 €	8.141 €	8.415 €	8.887 €	9.208 €	9.546 €	10.084 €	10.443 €	10.811 €	11.327 €	11.705 €	12.127 €	12.645 €	13.033 €	13.422 €	13.940 €	14.359 €	14.751 €	15.266 €	15.605 €	15.605 €	15.605 €			
Total discounted net costs w/o costs for deceased patients	1.733.515 €	1.226.122 €	1.165.241 €	1.375.738 €	921.915 €	828.068 €	728.516 €	521.456 €	423.960 €	446.277 €	307.430 €	234.143 €	251.080 €	163.859 €	138.791 €	159.599 €	101.903 €	88.250 €	98.398 €	67.448 €	64.282 €	67.215 €	46.940 €	41.988 €	47.940 €	36.071 €	35.404 €	30.772 €	25.448 €	25.448 €	25.448 €	10.263.462 €	
Total discounted net costs w/o costs for deceased patients w/o discounting	1.733.515 €	1.231.582 €	1.194.654 €	1.449.650 €	1.054.555 €	1.024.023 €	1.084.393 €	829.556 €	775.391 €	832.077 €	721.785 €	670.704 €	705.338 €	632.294 €	618.664 €	648.772 €	598.699 €	591.346 €	606.741 €	580.193 €	580.193 €	586.844 €	569.278 €	566.660 €	574.634 €	564.524 €	560.765 €	566.750 €	557.989 €	557.989 €	557.989 €	13.307.855 €	
QALY - costs for deceased patients	27.302 €	14.252 €	9.704 €	8.137 €	6.950 €	6.311 €	6.016 €	5.709 €	5.493 €	5.393 €	5.284 €	5.188 €	5.080 €	5.007 €	4.971 €	4.941 €	4.925 €	4.903 €	4.886 €	4.876 €	4.861 €	4.846 €	4.831 €	4.816 €	4.801 €	4.786 €	4.771 €	4.756 €	4.741 €	4.726 €	4.726 €		
QALY - costs for devices and software for deceased patients	27.302 €	14.278 €	9.786 €	8.298 €	7.211 €	6.692 €	6.532 €	6.374 €	6.317 €	6.383 €	6.447 €	6.511 €	6.566 €	6.791 €	6.930 €	7.099 €	7.257 €	7.423 €	7.604 €	7.781 €	7.963 €	8.154 €	8.341 €	8.530 €	8.727 €	8.921 €	9.117 €	9.317 €	9.483 €	9.483 €	9.483 €		
Additional health costs for patients being alive (in NICC comp 130.913,12 €)	3.045 €																																
Total costs health costs	43	1.733.515 €	1.679.877 €	1.884.844 €	2.160.464 €	1.611.317 €																											



Age	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
Year	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30

#### Data from German Statistics Office

1-year mortality probability in females, East Germany	0,0127	0,0137	0,0156	0,0166	0,0189	0,0212	0,0230	0,0267	0,0308	0,0358	0,0413	0,0491	0,0571	0,0651	0,0774	0,0897	0,1020	0,1189	0,1333	0,1509	0,1694	0,1913	0,2146	0,2318	0,2589	0,2825	0,3123	0,3358	0,3533	0,3718	
1-year mortality probability in males, East Germany	0,0283	0,0275	0,0311	0,0327	0,0346	0,0382	0,0409	0,0466	0,0516	0,0592	0,0655	0,0725	0,0817	0,0939	0,1053	0,1195	0,1354	0,1523	0,1751	0,1907	0,2078	0,2318	0,2543	0,2895	0,3054	0,3194	0,3537	0,3650	0,3819	0,4083	
Average mortality probability in study population	61,13%	0,0222	0,0222	0,0251	0,0265	0,0285	0,0316	0,0340	0,0389	0,0435	0,0501	0,0561	0,0634	0,0721	0,0827	0,0945	0,1079	0,1224	0,1393	0,1588	0,1752	0,1929	0,2160	0,2389	0,2671	0,2873	0,3051	0,3376	0,3536	0,3708	0,3941

Comment 1: 0.6113 is mixture probability of males and females in trial

Comment 2: data source https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Sterbepfaffe-Lebenserwartung/Publikationen/Downloads-Sterbepfaffe/periodensterbetafeln-bundeslaender-5126204207005.xlsx?\_\_blob=publicationFile [access date: Nov 10, 2021]

#### Survival probability in intervention group

Average 1-year survival probability when same sex ratio	0,9900	0,9778	0,9749	0,9735	0,9715	0,9684	0,9660	0,9611	0,9565	0,9499	0,9439	0,9366	0,9279	0,9173	0,9055	0,8921	0,8776	0,8607	0,8412	0,8248	0,8071	0,7840	0,7611	0,7329	0,7127	0,6949	0,6624	0,6464	0,6292	0,6059	
Cumulative survival probability when same sex ratio	0,9900	0,9681	0,9438	0,9188	0,8926	0,8644	0,8350	0,8026	0,7677	0,7292	0,6883	0,6446	0,5981	0,5487	0,4968	0,4432	0,3889	0,3348	0,2816	0,2323	0,1875	0,1470	0,1119	0,0820	0,0584	0,0406	0,0269	0,0174	0,0109	0,0066	Life table NICC

Comment 3: Median survival is 14.9 years.

#### Model 1

##### Survival probability in control group

Average 1-year mortality probability in control group	1,78	0,0530	0,0394	0,0446	0,0471	0,0508	0,0562	0,0605	0,0692	0,0775	0,0891	0,0999	0,1129	0,1284	0,1472	0,1682	0,1921	0,2179	0,2480	0,2827	0,3119	0,3433	0,3845	0,4252	0,4754	0,5114	0,5431	0,6009	0,6295	0,6600	0,7015
Average 1-year survival probability in control group	0,9470	0,9606	0,9554	0,9529	0,9492	0,9438	0,9395	0,9308	0,9225	0,9109	0,9001	0,8871	0,8716	0,8528	0,8318	0,8079	0,7821	0,7520	0,7173	0,6881	0,6567	0,6155	0,5748	0,5246	0,4886	0,4569	0,3991	0,3705	0,3400	0,2985	
Cumulative survival probability in control group	0,9470	0,9097	0,8691	0,8281	0,7861	0,7419	0,6970	0,6488	0,5985	0,5452	0,4907	0,4353	0,3794	0,3235	0,2691	0,2174	0,1701	0,1279	0,0917	0,0631	0,0415	0,0255	0,0147	0,0077	0,0038	0,0017	0,0007	0,0003	0,0001	0,0000	Life table SoC model 1

Comment 4: 1.78 is lower bound from 95% confidence interval of the hazard ratio between standard of care and intervention

Comment 5: Median survival is 9.8.

#### Model 2

##### Survival probability in control group

Average 1-year mortality probability in control group	1,43	0,0530	0,0316	0,0358	0,0378	0,0408	0,0451	0,0485	0,0555	0,0622	0,0715	0,0802	0,0906	0,1031	0,1182	0,1350	0,1541	0,1749	0,1990	0,2269	0,2503	0,2755	0,3086	0,3412	0,3815	0,4105	0,4359	0,4823	0,5052	0,5297	0,5630
Average 1-year survival probability in control group	0,9470	0,9684	0,9642	0,9622	0,9592	0,9549	0,9515	0,9445	0,9378	0,9285	0,9198	0,9094	0,8969	0,8818	0,8650	0,8459	0,8251	0,8010	0,7731	0,7497	0,7245	0,6914	0,6588	0,6185	0,5895	0,5641	0,5177	0,4948	0,4703	0,4370	
Cumulative survival probability in control group	0,9470	0,9170	0,8842	0,8508	0,8161	0,7793	0,7414	0,7003	0,6567	0,6098	0,5609	0,5101	0,4575	0,4034	0,3490	0,2952	0,2435	0,1951	0,1508	0,1131	0,0819	0,0566	0,0373	0,0231	0,0136	0,0077	0,0040	0,0020	0,0009	0,0004	Life table SoC model 2

Comment 6: 1.43 = 1/0.70 is hazard ratio estimate from Koehler et al. 2018 Lancet and serves as lower bound

#### Model 3

##### Survival probability in control group

Average 1-year mortality probability in control group	2,63	0,0530	0,0583	0,0660	0,0696	0,0751	0,0831	0,0894	0,1023	0,1145	0,1318	0,1477	0,1669	0,1899	0,2177	0,2486	0,2840	0,3222	0,3666	0,4180	0,4611	0,5075	0,5685	0,6286	0,7028	0,7561	0,8029	0,8884	0,9306	0,9758	1,0000
Average 1-year survival probability in control group	0,9470	0,9417	0,9340	0,9304	0,9249	0,9169	0,9106	0,8977	0,8855	0,8682	0,8523	0,8331	0,8101	0,7823	0,7514	0,7160	0,6778	0,6334	0,5820	0,5389	0,4925	0,4315	0,3714	0,2972	0,2439	0,1971	0,1116	0,0694	0,0242	0,0000	
Cumulative survival probability in control group	0,9470	0,8918	0,8329	0,7749	0,7168	0,6572	0,5984	0,5372	0,4757	0,4130	0,3520	0,2933	0,2376	0,1859	0,1396	0,1000	0,0678	0,0429	0,0250	0,0135	0,0066	0,0029	0,0011	0,0003	0,0001	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	Life table SoC model 3

Comment 7: 1/0.38 is hazard ratio estimate from Hindricks et al. 2014 Lancet and serves as intermediate upper bound

#### Model 4

##### Survival probability in control group

Average 1-year mortality probability in control group	5,15	0,0530	0,1141	0,1291	0,1363	0,1469	0,1627	0,1749	0,2002	0,2241	0,2579	0,2890	0,3266	0,3716	0,4260	0,4866	0,5557	0,6305	0,7175	0,8179	0,9023	0,9933	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
Average 1-year survival probability in control group	0,9470	0,8859	0,8709	0,8637	0,8531	0,8373	0,8251	0,7998	0,7759	0,7421	0,7110	0,6734	0,6284	0,5740	0,5134	0,4443	0,3695	0,2825	0,1821	0,0977	0,0067	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
Cumulative survival probability in control group	0,9470	0,8390	0,7306	0,6310	0,5383	0,4508	0,3719	0,2975	0,2308	0,1713	0,1218	0,0820	0,0515	0,0296	0,0152	0,0067	0,0025	0,0007	0,0001	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	Life table SoC model 4

Comment 8: 5.15 is hazard ratio estimate from Öner et al. 2021 unpublished

#### Model-based survival using Weibull distribution

##### Model 1

Survival probability in intervention group	lambda	0,0726	k	1,7530																											
Average 1-year survival probability	0,9900	0,9764	0,9558	0,9331	0,9048	0,8755	0,8417	0,8078	0,7704	0,7337	0,6945	0,6565	0,6170	0,5792	0,5406	0,5040	0,4672	0,4327	0,3986	0,3668	0,3357	0,3070	0,2792	0,2538	0,2295	0,2073	0,1863	0,1673	0,1495	0,1335	
Cumulative survival probability	0,9900	0,9666	0,9332	0,8919	0,8443	0,7922	0,7369	0,6799	0,6224	0,5653	0,5096	0,4560	0,4051	0,3574	0,3131	0,2724	0,2355	0,2022	0,1725	0,1462	0,1231	0,1031	0,0857	0,0709	0,0582	0,0476	0,0386	0,0312	0,0250	0,0200	Weibull model 1 NICC

Comment 9: maximized median survival time subject to survival probability after 1 year < 0.99 and survival probability after 30 years (age 100) < 0.02, grid search with lambda steps 0.0001 and k steps 0.001; solution: lambda = 0.0726, k = 1.753; survival probability after 1 year 0.9900, after 20 years 0.1462, after 30 years 0.0200, MST 11.18

##### Survival probability in control group

Survival probability in control group	lambda	0,1076	k	1,3050																											
Average 1-year survival probability	0,9469	0,9229	0,8620	0,8316	0,7703	0,7379	0,6792	0,6470	0,5925	0,5617	0,5121	0,4835	0,4392	0,4131	0,3739	0,3506	0,3163	0,2957	0,2660	0,2480	0,2225	0,2068	0,1851	0,1717	0,1533	0,1418	0,1263	0,1166	0,1037	0,0955	
Cumulative survival probability	0,9469	0,8740	0,7956	0,7169	0,6406	0,5684	0,5012	0,4394	0,3833	0,3328	0,2876	0,2476	0,2123	0,1814	0,1545	0,1311	0,1109	0,0935	0,0787	0,0660	0,0552	0,0460	0,0383	0,0318	0,0263	0,0217	0,0179	0,0147	0,0121	0,0099	Weibull model 1 SoC

Comment 10: maximized median survival time subject to survival probability after 1 year between 0.93 and 0.947 and survival probability after 30 years (age 100) < 0.01, grid search with lambda steps 0.0001 and k steps 0.001; solution: lambda = 0.1076, k = 1.305; survival probability after 1 year 0.9470, after 20 years 0.0660, after 30 years 0.0100, MST 7.02

##### Model 2

##### Survival probability in intervention group

Survival probability in intervention group	lambda	0,0714	k	2,0060																											
Average 1-year survival probability	0,9950	0,9850	0,9701	0,9506	0,9268	0,8989	0,8675	0,8328	0,7954	0,7559	0,7146	0,6721	0,6289	0,5854	0,5422	0,4996	0,4579	0,4176	0,3789	0,3420	0,3071	0,2743	0,2438	0,2156	0,1896	0,1659	0,1444	0,1251	0,1078	0,0924	
Cumulative survival probability	0,9950	0,9800	0,9556	0,9222	0,8810	0,8331	0,7798	0,7224	0,6624	0,6012	0,5401	0,4803	0,4227	0,3682	0,3174	0,2709	0,2288	0,1912	0,1582	0,1296	0,1050	0,0842	0,0669	0,0526	0,0409	0,0315	0,0240	0,0181	0,0135	0,0100	Weibull model 2 NICC

Comment 11: maximized median survival time subject to survival probability after 1 year < 0.995 and survival probability after 30 years (age 100) < 0.01, grid search with lambda steps 0.0001 and k steps 0.001; solution: lambda = 0.0714, k = 2.006; survival probability after 1 year 0.9950, after 20 years 0.1300, after 30 years 0.0100, MST 11.67

##### Survival probability in control group

Survival probability in control group	lambda	0,1001	k	1,3890																											
Average 1-year survival probability	0,9599	0,9359	0,8853	0,8534	0,7995	0,7643	0,7108	0,6749	0,6238	0,5889	0,5414	0,5085	0,4652	0,4349	0,3961	0,3688	0,3345	0,3102	0,2803	0,2590	0,2332	0,2148	0,1928	0,1769	0,1583	0,1448	0,1292	0,1178	0,1048	0,0953	
Cumulative survival probability	0,9599	0,8984	0,8286	0,7554	0,6822	0,6111	0,5433	0,4797	0,4210	0,3674	0,3188	0,2753	0,2365	0,2023	0,1723	0,1461	0,1234	0,1038	0,0870	0,0726	0,0604	0,0501	0,0414	0,0341	0,0280	0,0229	0,0187	0,0152	0,0123	0,0100	Weibull model 2 SoC

Comment 12: maximized median survival time subject to survival probability after 1 year between 0.94 and 0.96 and survival probability after 30 years (age 100) < 0.01, grid search with lambda steps 0.0001 and k steps 0.001; solution: lambda = 0.1001, k = 1.389; survival probability after 1 year 0.9600, after 20 years 0.0726, after 30 years 0.0100, MST 7.67

#### Model-based survival using log-logistic distribution

##### Model 1

Survival probability in intervention group	alpha	6,3050	beta	2,4950																										
Average 1-year survival probability	0,9900	0,9556	0,9046	0,8366	0,7659	0,6932	0,6277	0,5666	0,5145	0,4671	0,4274	0,3912	0,3609	0,3331	0,3097	0,2880	0,2696	0,2523	0,2376	0,2236	0,2117	0,2002	0,1903	0,1807	0,1725	0,1643	0,1574	0,1504	0,1445	0,1384
Cumulative survival probability	0,9900	0,9461	0,8645	0,7568	0,6407	0,5309	0,4351	0,3557	0,2915	0,2403	0,1996	0,1672	0,1412	0,1202	0,1032	0,0892	0,0776	0,0680	0,060											

