



ÖSTERREICHISCHE
AKADEMIE DER
WISSENSCHAFTEN



INSTITUT FÜR
TECHNIKFOLGEN-
ABSCHÄTZUNG

ANTIVIRALE KOMBINATIONSTHERAPIE BEI PATIENTEN MIT CHRONISCHER HEPATITIS C IN ÖSTERREICH

**GESUNDHEITSÖKONOMISCHE EVALUATION
DER KOMBINATIONSTHERAPIE MIT
INTERFERON/PEGINTERFERON UND RIBAVIRIN**

ITA-PROJEKTBERICHT NR. B29
ISSN: 1819-1320
ISSN-ONLINE: 1818-6556





ANTIVIRALE KOMBINATIONSTHERAPIE BEI PATIENTEN MIT CHRONISCHER HEPATITIS C IN ÖSTERREICH

GESUNDHEITSÖKONOMISCHE EVALUATION DER KOMBINATIONSTHERAPIE MIT INTERFERON/PEGINTERFERON UND RIBAVIRIN

INSTITUT FÜR TECHNIKFOLGEN-ABSCHÄTZUNG
DER ÖSTERREICHISCHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN

Projektleitung: Dr. Ingrid Zechmeister, MA

Bearbeitung: Dipl. Biol. Gaby Sroczynski, MPH

Dr. Otto Rafetseder, MPH

Dr. Susanna Jonas

Prof. Dr. Uwe Siebert, MPH, MSc

Externe Gutachter: Prof. Dr. Brigitte Dragosics

Prof. Dr. Christian Müller

Univ. Doz. Dr. Markus Sagmeister

WIEN, IM APRIL 2006

IMPRESSUM

Medieninhaber:

Österreichische Akademie der Wissenschaften
Juristische Person öffentlichen Rechts (BGBl 569/1921 idF BGBl I 130/2003)
Dr. Ignaz Seipel-Platz 2, A-1010 Wien

Herausgeber:

Institut für Technikfolgen-Abschätzung (ITA)
Strohgasse 45/5, A-1030 Wien
<http://www.oeaw.ac.at/ita>

Die ITA-Projektberichte erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse des Instituts für Technikfolgen-Abschätzung.
Die Berichte erscheinen in geringer Auflage im Druck und werden über das Internetportal „epub.oeaw“ der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt:
<http://epub.oeaw.ac.at/ita/ita-projektberichte>

ITA-Projektbericht Nr. b29
ISSN: 1819-1320
ISSN-online: 1818-6556
<http://epub.oeaw.ac.at/ita/ita-projektberichte/d2-2b29.pdf>

© 2006 ITA – Alle Rechte vorbehalten

Inhalt

Vorwort	I
Zusammenfassung	III
Summary	IV
1 Einleitung	1
2 Hintergrund	3
2.1 Public Health Hintergrund	3
2.2 Medizinischer Hintergrund	4
2.3 Gesundheitsökonomischer Hintergrund	4
2.4 Aktuelle Leitlinien für Diagnostik und Behandlung	5
3 Fragestellungen	9
4 Methodik	11
4.1 Überblick	11
4.2 Therapiestrategien	11
4.3 Zielgrößen der Entscheidungsanalyse	12
4.4 Perspektive	13
4.5 Diskontierung	13
4.6 Modellstruktur	13
4.7 Parameter des Entscheidungsmodells	15
4.7.1 Übergangswahrscheinlichkeiten	15
4.7.2 Demografische und klinische Charakteristika der Zielpopulation	17
4.7.3 Effektivitätsdaten der antiviralen Therapie	18
4.7.4 Lebensqualitätsdaten	19
4.7.5 Kosten	20
4.8 Validierung des entscheidungsanalytischen Modells	23
4.9 Basisfall- und Sensitivitätsanalyse	23
4.10 Software	24
5 Ergebnisse	25
5.1 Validierung des entscheidungsanalytischen Modells	25
5.1.1 Technische Validierung	25
5.1.2 Interne Validierung	25
5.1.3 Externe Validierung	25
5.2 Effektivität der antiviralen Therapie	26
5.3 Kosten und Kosteneffektivität	27
5.4 Sensitivitätsanalysen	29
6 Zusammenfassende Diskussion	37
7 Schlussfolgerung und Empfehlungen	41
8 Literaturverzeichnis	43

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 4.6-1: Vereinfachte Darstellung der Modellstruktur; Quelle: Siebert et al. ^{57, 58}	14
Abbildung 5.3-1: Kosteneffektivitäts-Grenzlinie für die Basisfallanalyse mit diskontierten Kosten und Effektivität (cost-effectiveness frontier).....	29
Abbildung 5.4-1: Sensitivitätsanalyse: Einfluss der Diskontrate auf das inkrementelle Kostennutzwertverhältnis	30
Abbildung 5.4-2: Sensitivitätsanalyse: Einfluss des Alters zu Therapiebeginn auf das inkrementelle Kostennutzwertverhältnis	30
Abbildung 5.4-3: Sensitivitätsanalyse: Einfluss des Anteils der PatientInnen mit HCV-Genotyp 1 auf das inkrementelle Kostennutzwertverhältnis	31
Abbildung 5.4-4: Sensitivitätsanalyse: Einfluss der Sustained virological response (SVR) von Peginterferon plus Ribavirin auf das inkrementelle Kostennutzwertverhältnis	32
Abbildung 5.4-5: Sensitivitätsanalyse: Einfluss der Sustained virological response (SVR) von Interferon plus Ribavirin auf das inkrementelle Kostennutzwertverhältnis	32
Abbildung 5.4-6: Sensitivitätsanalyse: Einfluss der Progressionsraten ausgedrückt in 20-Jahres Risiko für eine kompensierte Zirrhose auf das inkrementelle Kostennutzwertverhältnis	33
Abbildung 5.4-7: Sensitivitätsanalyse: Einfluss der antiviralen Medikationskosten auf das inkrementelle Kostennutzwertverhältnis	34
Abbildung 5.4-8: Sensitivitätsanalyse: Einfluss der Kosten für Peginterferon auf das inkrementelle Kostennutzwertverhältnis	35

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.4-1: Vergleich der Leitlinien 1998 und 2005	7
Tabelle 4.7-1: Übergangswahrscheinlichkeiten im Markov-Modell	16
Tabelle 4.7-2: HCV Populationscharakteristika	17
Tabelle 4.7-3: Verteilung des Körpergewichts bei deutschen Männern und Frauen mit Hepatitis C-Virusinfektion (gerundete Werte).....	17
Tabelle 4.7-4: Kurzzeit-Wirksamkeitsdaten der antiviralen Therapien: virologische Ansprechraten	19
Tabelle 4.7-5: Lebensqualitätsdaten.....	19
Tabelle 4.7-6: Kosten für diagnostische Leistungspakete nach Therapiedauer.....	21
Tabelle 4.7-7: Jährliche direkte Kosten für HCV-bedingte Erkrankungen	22
Tabelle 4.7-8: Österreichische Arzneimittelpreise für die antivirale Therapie der Hepatitis C	23
Tabelle 5.2-1: 20-Jahres-Risiko für klinische Ereignisse, Lebenserwartung und qualitätskorrigierte Lebenserwartung (undiskontiert); Werte gerundet	26
Tabelle 5.3-1: Undiskontierte Therapiekosten und Lebenszeitkosten in € (Basisfallanalyse).....	27
Tabelle 5.3-2: Basisfallanalyse: Absolute und inkrementelle diskontierte Kosten und Effektivität, diskontierte inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnisse (IKEV) und diskontierte inkrementelle Kostennutzwertverhältnisse (IKNV) für die untersuchten Behandlungsstrategien; jährliche Diskontrate von 5 %; Werte gerundet	28

Vorwort

Die Hepatitis C Virus (HCV) Infektion stellt aufgrund ihrer Häufigkeit und vor allem wegen der hohen Wahrscheinlichkeit chronischer und zum Teil progredienter Krankheitsverläufe weltweit und so auch in Österreich eine große medizinische und gesundheitspolitische Herausforderung dar.

Vor diesem Hintergrund wurde im Jahr 2005 ein ‚Health Technology Assessment‘ mit dem Schwerpunkt Therapie der chronischen Hepatitis C in Österreich erstellt, das die vorhandene Evidenz zu Diagnostik und Behandlung der Erkrankung systematisch untersuchte und zusammenfasste.

Die nach derzeitigem medizinischem Stand verfügbaren Therapiestrategien sind neben unterschiedlichen medizinischen Effekten auch mit unterschiedlichen Ressourcenverbräuchen und damit mit variierenden Kosteneffektivitätsverhältnissen verbunden. Gesundheitsökonomische Studien aus dem Ausland zur Bewertung der Kosteneffektivität dieser Strategien liegen bereits vor, allerdings ist die Übertragbarkeit solcher Studienergebnisse aufgrund spezifischer Charakteristika des österreichischen Gesundheitssystems, neuen Behandlungsleitlinien und Unterschieden in den ökonomischen Parametern eingeschränkt.

In der vorliegenden Studie wird für den Kontext des österreichischen Gesundheitssystems eine entscheidungsanalytische Modellierung durchgeführt, die für aktuelle antivirale Therapiestrategien die medizinischen und ökonomischen Langzeitkonsequenzen untersucht. Die Ergebnisse sollen Entscheidungsträger, Betroffenen und sonstigen Interessierten eine Informations- und Entscheidungsgrundlage über die Langzeiteffekte und die gesundheitsökonomischen Dimensionen der antiviralen Therapie von PatientInnen mit chronischer Hepatitis C bieten.

Mit der entscheidungsanalytischen Modellierung sollen folgende Fragen für PatientInnen mit chronischer Hepatitis C beantwortet werden:

1. Wie verhält sich die medizinische Effektivität bezüglich definierter klinischer Langzeit-Zielparameter in einem Vergleich der untersuchten antiviralen Therapien?
2. Wie verhält sich die medizinische Effektivität bezüglich der Mortalität, Restlebenserwartung und qualitätskorrigierten Restlebenserwartung in einem Vergleich der untersuchten antiviralen Therapien?
3. Wie verhält sich die inkrementelle Kosteneffektivität der untersuchten antiviralen Therapien im Vergleich?
4. Welche Empfehlungen können basierend auf den vorherigen Punkten bezüglich einer antiviralen Therapie für therapienaive PatientInnen mit chronischer Hepatitis C und erhöhten Transaminasewerten im österreichischen Gesundheitsversorgungssystem ausgesprochen werden?

Die Entscheidungsanalyse wurde von der Österreichischen Akademie der Wissenschaften finanziert und unter der Leitung des Instituts für Technikfolgenabschätzung von ExpertInnen für Entscheidungsanalyse des Instituts für Public Health, Medical Decision Making und Health Technology Assessment an der Universität für Gesundheitswissenschaften, Medizinischer Informatik und Technik in Hall i. T. durchgeführt (Institutsvorstand: Prof. Dr. Uwe Siebert; Leitung Forschungsgruppe Entscheidungsanalyse: Gaby Sroczynski, MPH).

Das Projektteam bedankt sich bei allen Mitgliedern des beratenden ExpertInnenpanels, die an diesem Projekt beteiligt waren.

HCV Infektion ist gesundheitspolitisches Problem

HTA zu Hepatitis C Therapie in Österreich wurde erstellt

Übertragbarkeit gesundheitsökonomischer Studien ist eingeschränkt

vorliegende Studie untersucht medizinische und ökonomische Langzeiteffekte

behandelte Fragestellungen

Ausführung und Finanzierung

Zusammenfassung

Hintergrund: In den aktuellen österreichischen klinischen Leitlinien wird für PatientInnen mit chronischer Hepatitis C und erhöhten Transaminasewerten als initiale Behandlung die antivirale Kombinationstherapie mit Peginterferon plus Ribavirin empfohlen. Behandlungsdauer, Dosierung und Abbruchalgorithmen werden in Abhängigkeit vom Genotyp des Hepatitis C Virus (HCV) empfohlen. Die medizinischen und ökonomischen Langzeitkonsequenzen dieser Strategie sind für den Kontext des österreichischen Gesundheitssystems bislang noch nicht systematisch analysiert worden.

Ziele: Die Evaluierung der Effektivität und Kosteneffektivität verschiedener antiviraler Therapiestrategien (einschließlich der aktuellen österreichischen genotypspezifischen klinischen Leitlinien) in bislang nicht vorbehandelten PatientInnen mit chronischer Hepatitis C und erhöhten Transaminasewerten.

Methode: Mittels eines validierten entscheidungsanalytischen Markov-Modells wurden Lebenserwartung, qualitätskorrigierte Lebenserwartung (QALYs) und Lebenszeitkosten für die folgenden Behandlungsalternativen ermittelt: (1) keine antivirale Behandlung (NoAVT), (2) Interferon plus Ribavirin für 48 Wochen (IFN+RBV), (3) Peginterferon plus Ribavirin gemäß neuer österreichischer Leitlinien mit genotyp-spezifischer Dosierung, Behandlungsdauer und Abbruchalgorithmus (GuidePegIFN+RBV). Die Analyse basiert auf österreichischen klinischen und ökonomischen Daten. Es wurden inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnisse (IKER) aus der gesamtgesellschaftlichen Perspektive berechnet.

Ergebnis: Verglichen mit der Behandlungsstrategie NoAVT erhöht die Strategie GuidePegIFN+RBV die Lebenserwartung um 4,2 Jahre (4,4 QALYs) und die Therapiealternative IFN+RBV um 2,5 Jahre (2,6 QALYs). Die Therapiealternative IFN+RBV wird von der Alternative GuidePegIFN+RBV dominiert. Das diskontierte IKER von GuidePegIFN+RBV versus NoAVT ist € 9.000 pro gewonnenem QALY. In den durchgeführten Sensitivitätsanalysen erwiesen sich die Ergebnisse als robust.

Schlussfolgerung: Die für Österreich durchgeführten Modellrechnungen sprechen dafür, dass die initiale Behandlung von PatientInnen mit chronischer Hepatitis C mit Peginterferon plus Ribavirin gemäß der neuen Leitlinien zu einer Erhöhung der Lebenserwartung und einer Verbesserung der Langzeit-Lebensqualität führt. Verglichen mit anderen akzeptierten Interventionen im österreichischen Gesundheitswesen kann diese Behandlung als kosten-effektiv eingestuft werden.

bisher keine gesundheitsökonomische Analyse zu österreichischen Behandlungsempfehlungen

Ziel: Kosteneffektivitäts-Studie

Markov-Modell untersucht Behandlungsalternativen

neue Behandlung ist überlegene Strategie

neue Behandlung kann als kosteneffektiv eingestuft werden

Summary

so far no analysis for long-term consequences of hepatitis C treatment in Austria

aim: cost-effectiveness study

markov model to analyse treatment alternatives

new treatment strategy is dominant

new treatment strategy should be cost-effective

Background: Current Austrian guidelines recommend antiviral treatment with peginterferon plus ribavirin in previously untreated patients with chronic hepatitis C and elevated alanine amino transferase (ALT) levels. Treatment duration, dosing and early stoppage should be based on HCV-genotype. However, the medical and economic long-term effects have not yet been evaluated for the context of the Austrian health care system.

Aims: To evaluate the effectiveness and cost-effectiveness of different antiviral treatment strategies (including actual genotype-specific Austrian guidelines) in previously untreated patients with chronic hepatitis C and elevated ALT levels.

Methods: A validated decision-analytic Markov model was used to project life expectancy, quality-adjusted life years (QALYs), and lifetime costs for the following strategies: (1) no antiviral treatment (NoAVT), (2) interferon plus ribavirin for 48 weeks (IFN+RBV), (3) peginterferon plus ribavirin according to new Austrian guidelines with genotype-dependent treatment duration, dosing and early stoppage in viral-positive patients with genotype 1 after 12 weeks (GuidePegIFN+RBV). The analysis was based on clinical and resource utilization data from Austria. Incremental cost-effectiveness ratios (ICER) were calculated adopting the societal perspective.

Results: Compared to NoAVT, GuidePegIFN+RBV increased life expectancy by 4.2 life years (4.4 QALYs) and IFN+RBV increased life expectancy by 2.5 years (2.6 QALYs). GuidePegIFN+RBV dominated IFN+RBV with a discounted ICER of 9000 € per QALY gained compared to NoAVT. Sensitivity analyses showed robustness of the results.

Conclusion: Administering peginterferon and ribavirin according to new Austrian guidelines should increase life expectancy and long-term quality of life and should be cost-effective compared to other well-accepted medical interventions in the Austrian health care system.

I Einleitung

In Österreich sind schätzungsweise etwa 80.000 Personen mit dem Hepatitis C Virus infiziert.²⁷ Bis zum Jahr 2010 ist von einem deutlichen Anstieg der chronisch an Hepatitis C erkrankten Personen auszugehen. Die Erkrankung stellt daher für die nächsten Jahre ein relevantes gesundheitspolitisches Problem dar. Bei Virämie und erhöhten Transaminasewerten ist eine antivirale Therapie indiziert, wobei mehrere medikamentöse Therapiealternativen zur Verfügung stehen. In publizierten randomisierten klinischen Studien ist die Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin in ihrer medizinischen Effektivität bezogen auf die anhaltende virologische Ansprechrate (sustained virological response) anderen antiviralen Therapien (Interferon/Peginterferon-Monotherapien, Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin) überlegen.^{22, 26, 36} In entscheidungsanalytischen Kosteneffektivitätsstudien aus anderen Ländern^{50, 51, 57-59, 65, 66, 73} wurde sie im Vergleich zu akzeptierten medizinischen Prozeduren als kosteneffektiv bewertet. Die Übertragbarkeit dieser Ergebnisse auf den österreichischen Gesundheitskontext ist allerdings eingeschränkt und es stellt sich die Frage, wie die aktuellen antiviralen Behandlungsstrategien für PatientInnen mit chronischer Hepatitis C in Österreich hinsichtlich ihrer medizinischen und gesundheitsökonomischen Langzeitkonsequenzen zu bewerten sind.

In einem Health Technology Assessment erstellten Jonas et al.²⁷ zunächst einen ausführlichen und evidenz-basierten Überblick über die Erkrankung chronische Hepatitis C und die möglichen antiviralen Behandlungsalternativen mit deren Wirksamkeit. Dabei wurde die österreichische Epidemiologie und Versorgungssituation berücksichtigt. Im vorliegenden Bericht wird ergänzend dazu ein für den österreichischen Kontext erstelltes entscheidungsanalytisches Modell für die Evaluation der klinischen und gesundheitsökonomischen Langzeitkonsequenzen vorgestellt. Mit Hilfe dieses Modells werden die medizinische Effektivität, die auf österreichischen Kostendaten basierenden Langzeitkosten und die inkrementelle Kosteneffektivität verschiedener antiviraler Therapiestrategien für therapienaive PatientInnen mit chronischer Hepatitis C und erhöhten Transaminasewerte analysiert.

Der vorliegende Bericht beschreibt in Kapitel 2 den Hintergrund zur Public Health Relevanz sowie den medizinischen und gesundheitsökonomischen Hintergrund der Erkrankung und stellt kurz die Therapierichtlinien dar. In Kapitel 3 wird die Fragestellung für die durchgeführte gesundheitsökonomische Entscheidungsanalyse vorgestellt, gefolgt von einer Darstellung der Methodik in Kapitel 4. In Kapitel 5 werden die Analysenergebnisse zur medizinischen Langzeit-Effektivität, zu den Langzeitkosten und zur Kosteneffektivität für die verschiedenen antiviralen Therapien präsentiert. In mehreren Sensitivitätsanalysen wird die Robustheit der Ergebnisse untersucht und dargestellt. Kapitel 6 beinhaltet eine zusammenfassende Diskussion der Ergebnisse. Daraus abgeleitete Schlussfolgerungen und Empfehlungen finden sich im Abschlusskapitel 7.

chronische Hepatitis C Infektion ist gesundheitspolitisches Problem

mehrere Therapiealternativen existieren

gesundheitsökonomische Analyse für Österreich fehlt bisher

Bericht ergänzt österreichischen HTA mit gesundheitsökonomischer Entscheidungsanalyse

Berichtstruktur

2 Hintergrund

Im Folgenden wird kurz die Public Health-Relevanz der chronischen Hepatitis C und der medizinische und gesundheitsökonomische Hintergrund dieser Erkrankung dargestellt. Für eine ausführliche Darstellung zu Erkrankung, Diagnose, Therapie und Behandlung wird auf das Health Technology Assessment von Jonas et al. aus dem Jahr 2004 verwiesen.²⁷

**Hintergrund zur
Erkrankung**

2.1 Public Health Hintergrund

Hepatitis C ist eine variabel fortschreitende entzündliche Erkrankung der Leber, die durch eine Infektion mit dem Hepatitis C Virus (HCV) hervorgerufen wird. Sie verläuft häufig chronisch und ist mit schwerwiegenden Folgeerkrankungen verbunden. Basierend auf Daten von Kohortenstudien entwickeln 10 bis 20 % der chronisch infizierten PatientInnen innerhalb von 20 bis 30 Jahren eine Leberzirrhose, die mit einem erhöhten Risiko für Ösophagusvarizenblutungen, Aszites, hepatischer Enzephalopathie und Leberzellkarzinom einhergeht. Diese Erkrankungen bergen ein hohes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko.^{19, 35, 46} Als einzige lebensverlängernde Maßnahme ist in vielen Fällen eine Lebertransplantation notwendig. So ist die chronische HCV-Infektion für bis zu 30 % aller Lebertransplantationen verantwortlich.⁶²

**häufig chronischer
Krankheitsverlauf mit
hohem Morbiditäts- und
Mortalitätsrisiko**

Zwar sinkt in den Industrieländern die Anzahl der Neuerkrankungen, die Prävalenz bleibt aber hoch und aufgrund der langsamen Progression der Erkrankung ist erst in etwa 10 Jahren mit einem Gipfel Hepatitis C-bedingter Erkrankungen zu rechnen.⁵

**Erkrankungsgipfel in
10 Jahren zu erwarten**

In Österreich sind schätzungsweise etwa 0,5 bis 1 % der Bevölkerung mit dem HCV infiziert, das entspricht bis zu 80.000 potenziell infizierten Personen, von denen jedoch nur ein Teil diagnostiziert ist.²⁷ Die Schätzungen österreichischer Experten für Neuerkrankungen liegen bei 500 bis 1.000 jährlich.^{28, 38} Im Jahr 2002 wurden 582 Hepatitis C-Fälle österreichweit gemeldet, was einer Neuerfassung von 7,2/100.000 Personen entspricht.²⁵ Allerdings spiegeln die Meldedaten nicht die tatsächlichen Verhältnisse wider. Charakteristisch sind vielmehr ein prinzipielles Unterschätzen durch Underreporting bzw. eine verstärkte Meldetätigkeit in einzelnen Bundesländern.⁶⁴

**bis zu 80.000 potenziell
Infizierte in Österreich**

2.2 Medizinischer Hintergrund

Diagnostik mit serologischen Tests und Leberbiopsie	Zur Identifikation der HCV-Infektion dienen serologische Testverfahren zur Entdeckung von HCV-Antikörpern und Virus-RNS und ein Virusnachweis bzw. eine Messung der Viruslast mit dem Verfahren der Polymerase Chain Reaction (PCR). Die Leberbiopsie wird zur Diagnose einer HCV-Infektion im Gegensatz zu früheren Leitlinien nur mehr selektiv empfohlen. ¹²
mehrere Alternativen antiviraler Therapie	Bei Virämie und erhöhten Transaminasewerten ist für therapienaive PatientInnen unter Abwägung infektiologischer, psychologischer und klinisch-hepatologischer Parameter eine antivirale Therapie indiziert. Prinzipiell stehen mehrere Therapiealternativen zur Verfügung, die sich hinsichtlich ihrer Effektivität unterscheiden. Die Österreichische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH) ¹² empfiehlt für bisher unbehandelte PatientInnen eine Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon-alpha (Peginterferon) und Ribavirin. Therapiedauer, Dosierung und Abbruchschemata richten sich nach dem Virus-Genotyp. In Österreich sind derzeit zwei Peginterferone (Peginterferon alpha-2a und alpha-2b) in Kombination mit Ribavirin erhältlich.
aktuelle Leitlinien empfehlen Kombinationstherapie mit Peginterferon + Ribavirin	
Therapieziel: Eliminierung des Virus aus Serum	Ziel der antiviralen Behandlung ist die dauerhafte Eliminierung des Virus aus dem Blutserum, assoziiert mit einer Normalisierung der Transaminasekonzentration und einer Verbesserung der Leberhistologie. Das virologische Ansprechen wird anhand der anhaltenden virologischen Ansprechrate (sustained virological response, SVR) gemessen, welche den Anteil der PatientInnen mit nicht-nachweisbarer HCV-RNS im Blutserum 6 Monate nach Therapieende wiedergibt. Wie PatientInnen auf die Therapie ansprechen hängt unter anderem vom HCV-Genotyp ab. Bei anhaltender Virusfreiheit zeigte sich in Studien eine verringerte oder fehlende Krankheitsprogression und ein verringertes Leberzellkarzinomrisiko. ^{60, 76} Obwohl während der antiviralen Therapie eine Abnahme der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu beobachten war, zeigte sich nach Ende einer erfolgreichen antiviralen Therapie eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. ^{39, 56, 70}
langfristig Verbesserung der Lebensqualität	

2.3 Gesundheitsökonomischer Hintergrund

Markov-Modelle zu Langzeiteffekten und -kosten in mehreren Ländern durchgeführt	Die zur antiviralen Therapie zur Verfügung stehenden Therapiealternativen unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Effektivität, Kosten und Kosteneffektivität. In gesundheitsökonomischen Evaluationen bei chronischen Erkrankungen werden zur Berechnung der medizinischen Langzeiteffekte, der Langzeitkosten und des inkrementellen Kosteneffektivitätsverhältnisses unterschiedlicher Interventionen vorwiegend entscheidungsanalytische Markov-Modelle eingesetzt, die den natürlichen Langzeitverlauf der Erkrankung und den Therapieeffekt simulieren. ⁵⁵ Solche Evaluationen wurden bereits in einigen Ländern durchgeführt.
Prinzip Markov-Modell	In einem Markov-Modell durchläuft eine hypothetische Kohorte von PatientInnen im Laufe der Zeit eine Reihe von Krankheitszuständen mit bestimmten Wahrscheinlichkeiten. Die Zeit wird dabei in diskrete Intervalle (Zyklen) eingeteilt. Die PatientInnen dieser Kohorte können nach einem Zyklus entweder im aktuellen Gesundheitszustand verweilen, in einen anderen Gesundheitszustand übertreten oder versterben. Die Übergangswahrscheinlichkeiten zwischen den einzelnen Gesundheitszuständen hängen dabei nur vom momentanen Gesundheitszustand ab (Markov-Annahme). Den verschiedenen Therapiestrategien und Gesundheitszuständen werden Kosten und Nutzwerte (Lebensquali-

tätsindizes) zugeordnet. Im zeitlichen Verlauf werden so für die verschiedenen Therapiestrategien Lebensjahre bzw. lebensqualitätskorrigierte Lebensjahre und Kosten für die Kohorte akkumuliert. Schließlich können für die verschiedenen Therapiestrategien Langzeitkosten und -Effektivität sowie inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnisse berechnet werden.^{52 54}

Die Bewertung der errechneten Kosteneffektivitätsverhältnisse als kosteneffektiv oder nicht-kosteneffektiv erfolgt theoretisch anhand eines als gesellschaftliche Zahlungsbereitschaft definierten monetären Schwellenwerts, bis zu dem eine Intervention im Verhältnis zur Vergleichsintervention als kosteneffektiv gilt. In der Praxis sollte das Kosteneffektivitätsverhältnis mit Kosteneffektivitätsergebnissen anderer akzeptierter medizinischer Verfahren erfolgen.⁵³ Für Österreich existiert kein expliziter Schwellenwert im Sinne einer gesellschaftlichen Zahlungsbereitschaft. Aus diesem Grund ist ein Kosteneffektivitätsverhältnis ausschließlich im Gesamtkontext des österreichischen Gesundheitssystems und der in Österreich akzeptierter medizinischer Verfahren zu bewerten.

Die bislang publizierten internationalen Kosteneffektivitätsstudien verglichen entweder die Kombinationstherapie Interferon plus Ribavirin mit einer Interferon-Monotherapie,^{7, 8, 30, 43, 48, 49, 57, 58, 63, 73, 77} oder die Kombinationstherapie Peginterferon plus Ribavirin mit der Kombinationstherapie Interferon plus Ribavirin.^{3, 9, 40, 45, 51, 57, 58, 65, 66, 75}

Für den Vergleich Kombinationstherapie Interferon plus Ribavirin versus Interferon-Monotherapie liegen gesundheitsökonomische Evaluationen aus den Ländern USA,^{7, 30, 73} Australien,⁷⁷ Deutschland,^{57, 58} Schweiz,⁴³ England,^{49, 63} Spanien,⁸ Schweden,⁴⁸ vor. In diesen Studien wurde die Kombinationstherapie Interferon plus Ribavirin im Vergleich zur Interferon-Monotherapie im Kontext des jeweiligen Gesundheitssystems als kosteneffektiv eingeschätzt.

Für den Vergleich Kombinationstherapie Peginterferon plus Ribavirin versus Kombinationstherapie Interferon plus Ribavirin liegen gesundheitsökonomische Evaluationen aus den Ländern USA,^{45, 65, 66, 75} Deutschland,^{57, 58} Spanien,⁹ England,⁵¹ Belgien,³ Polen,⁴⁰ vor. In diesen Studien wurde gezeigt, dass diese Therapiestrategie unter den untersuchten Therapien die höchste Langzeiteffektivität besitzt. Ferner wurde die Kombinationstherapie Peginterferon plus Ribavirin als im jeweiligen Gesundheitssystem kosteneffektive Strategie bewertet.

**Ergebnisbewertung
in Österreich anhand
akzeptierter
Vergleichsinterventionen**

**bisherige
Kosteneffektivitätsstudien**

**Kombinationstherapie
Interferon + Ribavirin
im Vergleich zu
Monotherapie
kosteneffektiv**

**Kombinationstherapie
Peginterferon + Ribavirin
hat höchste
Langzeiteffektivität und
ist kosteneffektiv**

2.4 Aktuelle Leitlinien für Diagnostik und Behandlung

Für Österreich wurde 2005 eine aktuelle Therapieempfehlung¹² zur Diagnostik und Behandlung der chronischen Hepatitis C veröffentlicht, die aufgrund neuer Entwicklungen in der Diagnostik und den therapeutischen Möglichkeiten die aus dem Jahr 1998 stammenden Leitlinien²⁰ ablöst. Die wichtigsten auf diese Aktualisierung zurückgehenden Neuerungen und Unterschiede sind in Tabelle 2.4-1 zusammengefasst. Im Gegensatz zu den früheren Leitlinien inkludieren die aktuell empfohlenen Diagnosemaßnahmen die HCV-Genotyp- und Viruslast-Bestimmung, sowie die Durchführung eines Schwangerschaftstests¹ bei Frauen im gebärfähigen Alter als Routinemaßnahme, während die Leberbiopsie nur mehr dann als sinnvoll erachtet wird, wenn sich aus dem histologischen Befund potenzielle Konsequenzen für das Krankheitsmanagement ergeben.

**aktuelle österreichische
Leitlinien seit 2005**

**neu:
HCV-Genotyp
+ Viruslastbestimmung,
Schwangerschaftstest**

¹ Aufgrund der teratogenen und embryotoxischen Wirkung von Ribavirin werden regelmäßige Schwangerschaftstests, sowie eine effektive Kontrazeption empfohlen

<p>Therapieempfehlung: Kombination Peginterferon + Ribavirin</p>	<p>Für die antivirale Therapie bei chronischer Hepatitis C wird in den Leitlinien¹² von 2005 die Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin empfohlen. Dabei hängen die Arzneimitteldosierung, die Therapiedauer und das Vorgehen zur Überprüfung des Therapieerfolgs anhand einer frühen Response vom HCV-Genotyp ab.</p>
<p>Genotypen 1 und 4:</p>	<p>Für HCV-Genotypen 1 und 4 werden folgende Empfehlungen ausgesprochen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Dosierungen:</i> Peginterferon alpha-2a (Pegasys®, Roche) 180 µg/Woche, Peginterferon alpha-2b (Pegintron®, AESCA) 1,5 µg/kg Körpergewicht/Woche. Ribavirin (Copegus®, Roche) 1.000 mg/Tag bei einem Körpergewicht unter 75 kg und 1.200 mg/Tag bei 75 kg und mehr. Ribavirin (Rebetol®, AESCA) ebenso 1.000 bis 1.200 mg/Tag oder 800 mg/Tag bei einem Körpergewicht unterhalb 65 kg, 1.000 mg/Tag bei 65-85 kg und 1.200 mg/Tag bei mehr als 85 kg. • <i>Therapiedauer:</i> 48 Wochen für PatientInnen, die bis Woche 12 auf die Therapie angesprochen haben, d. h. Abfall der Viruslast um 2 log-Stufen und die in Woche 24 keine nachweisbare HCV-RNS mehr aufweisen. PatientInnen, die in Woche 12 keinen Viruslastabfall um 2 log-Stufen oder mehr hatten, beenden die Therapie. PatientInnen, bei denen in Woche 24 HCV-RNS noch nachweisbar ist, beenden die Therapie.
<p>Genotypen 2 und 3:</p>	<p>Für HCV-Genotypen 2 und 3 werden folgende Empfehlungen ausgesprochen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Dosierungen:</i> Peginterferon alpha-2a (Pegasys®, Roche) 180 µg/Woche, Peginterferon alpha-2b (Pegintron®, AESCA) 1,5 µg/kg Körpergewicht/Woche. Ribavirin (Copegus®, Roche oder Rebetol®, AESCA) 800 mg/Tag. • <i>Therapiedauer:</i> 24 Wochen.
<p>Leitlinien 1998: Kombination Interferon + Ribavirin und Interferon Monotherapie</p>	<p>Im Vergleich hierzu empfahlen die Leitlinien²⁰ von 1998 sowohl eine Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin, als auch eine initiale Monotherapie mit Interferon. Die Dosierung wurde gemäß den Herstellerempfehlungen angegeben und die Therapiedauer war unabhängig vom HCV-Genotyp bei Kombinationstherapie 48 Wochen für PatientInnen, die in Woche 24 keine HCV-RNS aufwiesen (Responder). Für PatientInnen, die in Woche 24 HCV-RNS aufwiesen, wurde ein Therapieabbruch empfohlen. Bei initialer Monotherapie wurde bei gleicher Therapiedauer von 48 Wochen bei Non-Respondern ein Abbruch nach 12 Wochen empfohlen.</p>
<p>neu: Berücksichtigung der psychischen Situation</p>	<p>Neu in den aktuellen Leitlinien sind spezifische Maßnahmen zur Verbesserung der Compliance, wie eine Evaluation der psychischen Situation, eine psychosomatische Behandlung und allenfalls eine prophylaktische Gabe von Antidepressiva.</p>

Tabelle 2.4-1: Vergleich der Leitlinien 1998 und 2005

	Leitlinie 1998	Leitlinie 2005
Diagnostikempfehlung	<ul style="list-style-type: none"> • Standarddiagnostik zu Entzündung, Cholestase und Syntheseleistung der Leber • Nachweis HCV-Antikörper und HCV-RNS • Genotyp-Bestimmung für Routinediagnostik nicht empfohlen • Leberbiopsie insbesondere bei unklarer Anamnese 	<ul style="list-style-type: none"> • Standarddiagnostik zu Entzündung, Cholestase und Syntheseleistung der Leber • Nachweis HCV-Antikörper und HCV-RNS • Bestimmung der Viruslast • Bestimmung des Genotyps • Leberbiopsie nur selektiv • Schwangerschaftstest
Behandlungsempfehlung	<ul style="list-style-type: none"> • Kombinationstherapie mit Interferon + Ribavirin oder Interferon Monotherapie • Therapiedauer bei Monotherapie 48 Wochen, Abbruch nach 12 Wochen bei Nichtansprechen (RNS positiv) • Therapiedauer bei Kombinationstherapie 48 Wochen; Abbruch nach 24 Wochen bei Nichtansprechen 	<ul style="list-style-type: none"> • Kombinationstherapie mit Peginterferon + Ribavirin • Therapiedauer und Ribavirindosis abhängig von Genotyp • Genotyp 1 und 4: 48 Wochen Therapiedauer falls Rückgang der Viruslast nach 12 Wochen und HCV-negativ nach 24 Wochen • Genotyp 2 und 3: 24 Wochen Therapiedauer • Maßnahmen zur Verbesserung der Compliance (z. B. psychosomatische Behandlung, Antidepressiva)

Die aufgezeigten Unterschiede machen den schnellen Fortschritt bei der Diagnostik und Therapie der chronischen Hepatitis C deutlich. Die angeführten Veränderungen, sowie das bisherige Fehlen einer auf das österreichische Gesundheitssystem abgestimmten gesundheitsökonomischen Evaluation verdeutlichen die Notwendigkeit für eine österreichspezifische entscheidungsanalytische Modellierung. Mit ihrer Hilfe können Langzeitkosten und -effekte präzisiert werden, so dass von den Entscheidungsträgern und den Verantwortlichen für Gesundheitspolitik und -planung eine entsprechende Bedarfsplanung durchgeführt werden kann. Insbesondere die Unterschiede in den ökonomischen Parametern zwischen jenen Ländern, in denen bereits Studien existieren, und Österreich, schränken die Übertragbarkeit ausländischer Ergebnisse ein und erfordern eine eigene Berechnung für den österreichischen Kontext.

**mangelnde
Übertragbarkeit
ausländischer
Studien erfordert
österreichspezifische
Modellrechnung**

3 Fragestellungen

Ziel der vorliegenden Studie war es, systematisch die medizinische Effektivität und die Kosteneffektivität verschiedener antiviraler Therapien für therapie-naive PatientInnen mit chronischer Hepatitis C und erhöhten Transaminasewerten mittels des entscheidungsanalytischen Ansatzes für einen Langzeithorizont im österreichischen Gesundheitssystem zu evaluieren.

Basierend auf den Analyseergebnissen sollen Empfehlungen für eine antivirale Behandlung von PatientInnen mit chronischer Hepatitis C in Österreich angegeben werden.

Die Auswahl der Therapiealternativen erfolgte entsprechend der aktuellen Leitlinie¹² von 2005. Die Untersuchung bezieht sich auf therapie-naive PatientInnen mit chronischer Hepatitis C und erhöhten Transaminasewerten, da nur für dieser PatientInnengruppe eine ausreichende Evidenz aus mehreren randomisierten klinischen Studien für die untersuchten Arzneimittel vorliegt und gleichzeitig ausreichend epidemiologische Evidenz aus Langzeitbeobachtungsstudien vorhanden ist.

Die konkret zu beantwortenden Fragen sind:

1. Wie verhält sich die medizinische Effektivität bezüglich der folgenden klinischen Langzeit-Zielparameter in einem Vergleich der untersuchten antiviralen Therapien?
 - 20-Jahres-Risiko für die Entwicklung
 - a. einer kompensierten Leberzirrhose
 - b. einer dekompenzierten Leberzirrhose
 - c. eines Leberzellkarzinoms
 - d. einer notwendigen Lebertransplantation.
2. Wie verhält sich die medizinische Effektivität bezüglich der Mortalität, Restlebenserwartung und qualitätskorrigierten Restlebenserwartung in einem Vergleich der untersuchten antiviralen Therapien?
 - a. Krankheitsspezifische Mortalität (Tod durch Leberversagen)
 - b. Gesamtmortalität
 - c. Restlebenserwartung (Jahre)
 - d. Qualitätskorrigierte Restlebenserwartung (in quality-adjusted life years, QALYs).
3. Wie verhält sich die inkrementelle Kosteneffektivität der untersuchten antiviralen Therapien im Vergleich?
4. Welche Empfehlungen können basierend auf den vorherigen Punkten bezüglich einer antiviralen Therapie für therapie-naive PatientInnen mit chronischer Hepatitis C und erhöhten Transaminasewerten im österreichischen Gesundheitsversorgungssystem ausgesprochen werden?

Ziel:
Behandlungsempfehlung
auf Basis der
Langzeitkonsequenzen

Untersuchung von
therapie-naiven
PatientInnen mit
erhöhten
Transaminasewerten

behandelte
Forschungsfragen

4 Methodik

4.1 Überblick

Für die in der vorliegenden Arbeit durchgeführten Analysen wurde das German Hepatitis C Model (GEHMO), ein für den deutschen Gesundheitskontext entwickeltes und validiertes entscheidungsanalytisches Markov Modell^{57, 58} für den österreichischen Gesundheitskontext und die spezifischen Forschungsfragen bezüglich der Modellstruktur weiterentwickelt und bezüglich der Modellparameter angepasst. Eine ausführliche Beschreibung des GEHMO erfolgte in dem Health Technology Assessment Bericht von Siebert & Sroczynski 2003.⁵⁸ In den folgenden Kapiteln wird das Modell unter schwerpunktmäßiger Berücksichtigung der Anpassungen an den österreichischen Kontext im Detail beschrieben.

Für die Modellparameter wurden Daten aus den folgenden Datenquellen herangezogen: Die Progressionsraten bei chronischer Hepatitis C wurden aus der internationalen Literatur entnommen. Die Wahrscheinlichkeit für eine Lebertransplantation basiert auf österreichischen Daten. Die virologischen Ansprechraten entstammen Metaanalysen und randomisierten kontrollierten Studien (RCT). Daten zur Zielpopulation und zur Lebensqualität von PatientInnen mit chronischer Hepatitis C in verschiedenen klinischen Gesundheitszuständen wurden einer deutschen Studie entnommen⁵⁶ (vgl. 4.7.2 und 4.7.4). Österreichische Ressourcenverbräuche, Preise und Kosten wurden basierend auf der österreichischen Versorgungspraxis speziell für dieses Health Technology Assessment erhoben. Kosten und Effekte wurden gemäß österreichischer Guidelines für gesundheitsökonomischen Studien mit 5 % jährlich diskontiert.⁶⁹

Das entscheidungsanalytische Modell prädiziert für jede Therapiestrategie die 20-Jahresrisiken für klinische Ereignisse, die Restlebenserwartung, die lebensqualitätskorrigierte Restlebenserwartung, die Lebenszeitkosten sowie die inkrementelle Kosteneffektivität.

In den folgenden Kapiteln werden das entscheidungsanalytische Modell, die Zielgrößen, die Erhebung der Daten für die Modellparameter und die Analysetechniken im Detail beschrieben.

Studie adaptiert German Hepatitis C Model (GEHMO)

verwendete Datenquellen

Zielparameter

4.2 Therapiestrategien

Im Rahmen der durchgeführten entscheidungsanalytischen Modellierung wurden die folgenden Therapiestrategien untersucht und verglichen:

1. NoAVT:
Keine antivirale Therapie
2. IFN+RBV
Kombinationstherapie mit Interferon alpha (3 x 5 MIU/Woche) plus Ribavirin (Körpergewichtsabhängig: 1.000 mg/Tag bei <75 kg; 1.200 mg/Tag bei ≥75 kg) für 48 Wochen (Therapie nach Leitlinien 1998)²⁰. PatientInnen mit nachweisbarer HCV-RNS 24 Wochen nach Therapiebeginn beendeten die Therapie nach der 24. Woche

Modell untersucht 3 Therapiestrategien:

keine Therapie (NoAVT)

Interferon + Ribavirin (IFN+RBV)

**guidelinespezifisch mit
peyliertem Interferon
+ Ribavirin
(GuidePegIFN+RBV)**

**Behandlungsdauer,
Dosierung**

3. GuidePegIFN+RBV

Kombinationstherapie mit Peginterferon alpha (180 µg/Woche oder 1,5 µg/kg/Woche) plus Ribavirin mit genotyp-spezifischer Dosierung und Therapiedauer (Therapie nach Leitlinien 2005)¹².

HCV-Genotypen 1 und 4 werden für 48 Wochen behandelt. PatientInnen, die kein frühes Ansprechen (Viruslastabfall um mindestens 2 log-Stufen) in Woche 12 zeigen, beenden die Therapie nach 12 Wochen. PatientInnen, bei denen in Woche 24 HCV-RNS nachweisbar ist, beendeten die Therapie nach der 24. Woche. Die Dosierung von Ribavirin ist körpewichtsbezogen für Rebetol® 800 mg/Tag, 1.000 mg/Tag oder 1.200 mg/Tag (entsprechend <65 kg, 65-85 kg, >85 kg) und für Copegus® 1.000 mg/Tag oder 1.200 mg/Tag (entsprechend <75 kg und ≥75 kg). HCV-Genotypen 2 und 3 werden 24 Wochen behandelt ohne frühzeitiges Therapieende und die Ribavirin-Dosierung ist unabhängig vom Körpergewicht für alle PatientInnen 800 mg/Tag.

4.3 Zielgrößen der Entscheidungsanalyse

**medizinische und
ökonomische Zielgrößen**

Es wurden sowohl medizinische als auch ökonomische Zielgrößen berechnet. Medizinische Zielgrößen waren die 20-Jahresrisiken für das Auftreten klinischer Ereignisse (kompensierte und dekomensierte Leberzirrhose, Leberzellkarzinom, Transplantation, Tod durch Leberversagen), die Restlebenserwartung in Jahren, sowie die qualitätskorrigierte Lebenserwartung in QALY. Ökonomische Zielgrößen waren die lebenslangen direkten Kosten in Euro, das diskontierte inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnis (IKEV) in Euro pro gewonnenes Lebensjahr und das diskontierte inkrementelle Kostennutzwertverhältnis (IKNV) in Euro pro gewonnenes QALY.

**inkrementelle Kosten-
effektivitätsverhältnisse
(IKEV)**

**inkrementelle Kosten-
nutzwertverhältnisse
(IKNV)**

IKEV und IKNV werden errechnet aus dem Quotienten der Kostendifferenz (inkrementelle Kosten) und der Effektivitätsdifferenz (inkrementelle Effektivität) der jeweils verglichenen Strategien. IKEV und IKNV sind zu interpretieren als die Kosten, die für eine Erhöhung der Lebenserwartung um ein zusätzliches Lebensjahr bzw. die Erhöhung der qualitätskorrigierten Lebenserwartung um ein zusätzliches qualitätskorrigiertes Lebensjahr aufgebracht werden müssen.

**Eliminierung
dominierter und
erweitert dominierter
Strategien**

Dominierte und erweitert dominierte Strategien wurden vor Berechnung von IKEV und IKNV eliminiert. Dominiert wird eine Strategie, wenn sie weniger effektiv und teurer im Vergleich zur Strategie mit der nächst besseren Effektivität ist (Dominanz). Erweiterte Dominanz liegt vor, wenn eine Strategie weniger effektiv und teurer ist als eine gewichtete Linearkombination zweier anderer Strategien, d. h. dass das inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnis einer Strategie mit höheren Kosten geringer ist als das inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnis einer Strategie mit geringeren Kosten.

4.4 Perspektive

Für die Kostennutzwertanalyse wurde eine gesamtgesellschaftliche Perspektive gewählt. Als Kosten wurden alle relevanten direkten Kosten berücksichtigt. Diese umfassten den Ressourcenverbrauch, der für den unmittelbaren Einsatz der Technologie notwendig ist und/oder durch geänderte Inanspruchnahme mittelbar entsteht. Gemäß den Empfehlungen zum Referenzfall von Kostennutzwertanalysen^{24, 71} wird davon ausgegangen, dass das Lebensqualitätselement Arbeitsfähigkeit bereits bei den Nutzwerten berücksichtigt ist und somit in den Nenner des inkrementellen Kostennutzwertverhältnisses eingeht. Um eine Doppelzählung der Effekte der verschiedenen untersuchten antiviralen Behandlungsstrategien auf die Arbeitsfähigkeit zu vermeiden, wurden deshalb Produktivitätsausfallkosten nicht zusätzlich im Zähler des inkrementellen Kostennutzwertverhältnisses berücksichtigt. Entsprechend dieser Empfehlung wurden in diesem Health Technology Assessment bzw. im entscheidungsanalytischen Modell keine Produktivitätsausfallkosten berücksichtigt; dies ist bei der Interpretation von IKEV und IKNV zu berücksichtigen.

**gesamtgesellschaftliche
Perspektive**

**keine
Berücksichtigung von
Produktivitätsausfällen**

4.5 Diskontierung

Für die Diskontierung von Kosten und Effekten wurde eine jährliche Diskont rate von 5 % gewählt.⁶⁹ In einer Sensitivitätsanalyse wurde die Diskontrate zwischen 0 und 10 % variiert.

**Diskontierungsrate:
5 %**

4.6 Modellstruktur

Basierend auf dem für den deutschen Versorgungskontext entwickelten German Hepatitis C Model (GEHMO), wurde ein für den österreichischen Versorgungskontext und den spezifischen Fragestellungen angepasstes entscheidungsanalytisches Markov-Modell entwickelt. GEHMO ist ein validiertes entscheidungsanalytischen Markov-Modell zur natürlichen Progression der chronischen Hepatitis C und wurde im Rahmen eines Health Technology Assessments publiziert, der im Auftrag der Deutschen Agentur für Health Technology Assessment beim Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information des Bundesministeriums für Gesundheit durchgeführt wurde.^{58, 59}

**Basis:
German Hepatitis C
Model (GEHMO)**

Das österreichische Markov-Modell berücksichtigt sowohl aktuelle österreichische Versorgungspraxis bei PatientInnen mit chronischer Hepatitis C und die aktuellen österreichischen Empfehlungen zur antiviralen Therapie als auch epidemiologische Charakteristika wie die Lebertransplantationsraten.

**Berücksichtigung
österreichischer
Versorgungspraxis und
Epidemiologie**

Im entscheidungsanalytischen Hepatitis C Markov-Modell durchläuft eine hypothetische Kohorte von PatientInnen mit milder chronischer Hepatitis C, moderater chronischer Hepatitis C oder kompensierter Zirrhose basierend auf Leberhistologie, virologischem Status (HCV-Virus nachweisbar oder nicht), sowie klinischen Charakteristika einschließlich Symptomen einer dekompenzierten Leberzirrhose und Lebertransplantation als Folge der Dekompensation, die entsprechenden Gesundheitszustände (siehe Abbildung 4.6-1).

**Modell simuliert
Gesundheitszustände der
Erkrankung**

**Definition der
Leberhistologie nach
Knodell Index**

Die Leberhistologie wurde durch den modifizierten histologischen Aktivitätsindex nach Knodell^{14, 33} definiert (HAI-Index). Bei nicht existenter Zirrhose indizierte eine periportale Entzündung von 0-1 nach dem HAI-Index von Knodell eine milde chronische Hepatitis und eine periportale Entzündung nach HAI-Index von 3-10 eine moderate chronische Hepatitis. Unabhängig von dem Entzündungsgrad, indizierte ein Fibrose-Index nach Knodell von 4 eine chronische Hepatitis mit Zirrhose.

**berücksichtigte
Gesundheitszustände**

Wie Abbildung 4.6-1 zeigt, wurden als Gesundheitszustände einer dekompenzierten Leberzirrhose die Gesundheitszustände diuretisch-sensitiver und diuretisch-refraktärer Aszites, hepatische Enzephalopathie, Ösophagusvarizenblutungen und das hepatozelluläre Karzinom sowie als Folge einer Dekompensation der Gesundheitszustand Lebertransplantation berücksichtigt. Bei den Gesundheitszuständen hepatische Enzephalopathie, Ösophagusvarizenblutung und Lebertransplantation wurde zwischen dem ersten Jahr und den Folgejahren unterschieden.

Modellstruktur

Die PatientInnen können entweder in ihrem Gesundheitszustand verweilen, zu einem anderen Gesundheitszustand progredieren oder versterben. Tod tritt entweder als Folge einer Lebererkrankung ein oder aufgrund anderer Ursachen in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht. Bei virusnegativen PatientInnen verringert sich die Wahrscheinlichkeit einer Progression zu einem schlechteren Gesundheitszustand (in Abbildung 4.6-1 dargestellt mit gestrichelten Pfeilen). Das Modell läuft über einen lebenslangen Zeithorizont, über den für jede untersuchte Strategie klinische Ereignisse, Lebensjahre, QALY und Kosten akkumuliert werden.

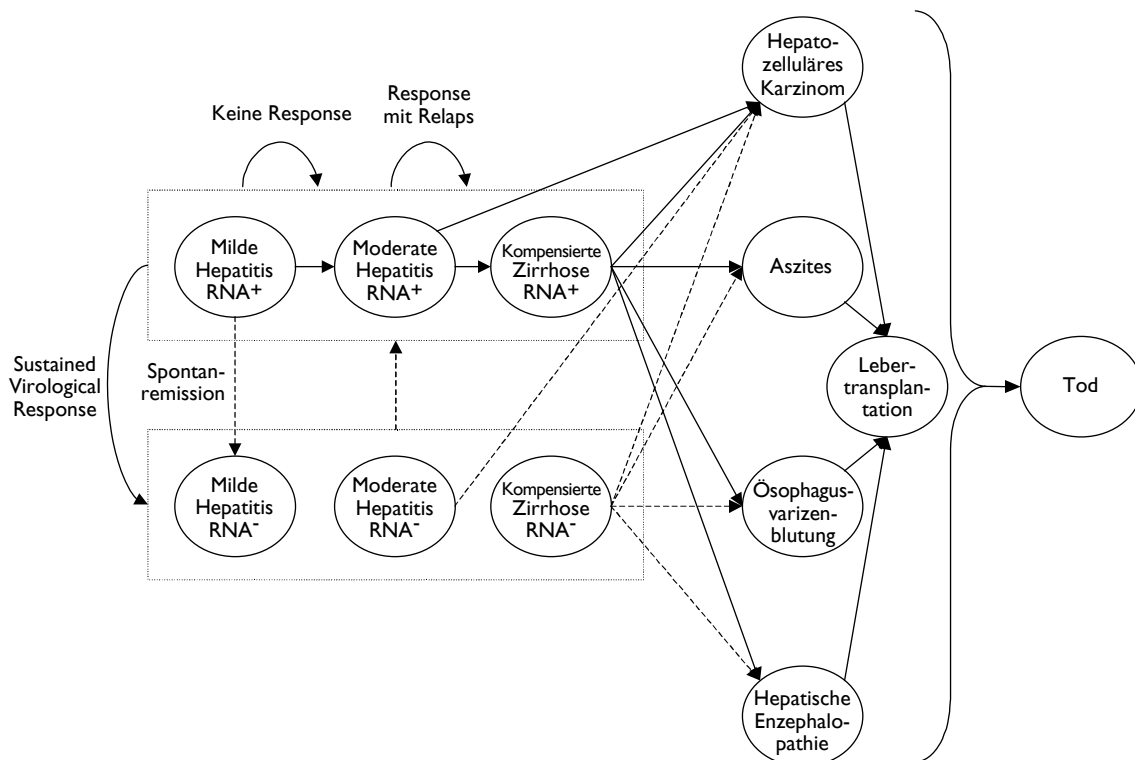


Abbildung 4.6-1: Vereinfachte Darstellung der Modellstruktur; Quelle: Siebert et al.^{57, 58}

4.7 Parameter des Entscheidungsmodells

4.7.1 Übergangswahrscheinlichkeiten

Die Übergangswahrscheinlichkeiten der histologischen Progression der chronischen Hepatitis C und der Entwicklung klinischer Symptomatiken (Aszites, Enzephalopathie, Varizenblutungen, Leberzellkarzinom), sowie der Lebertransplantation, und der krankheitsspezifischen Mortalität wurden aus internationalen klinischen Studien bzw. den Publikationen von Wong et al.^{7, 16, 18, 73} entnommen. Die jährliche Wahrscheinlichkeit einer Lebertransplantation bei dekompensierter Zirrhose wurde basierend auf internationalen Hepatitis C-spezifischen Daten berechnet und anschließend mittels österreichischen Lebertransplantationsdaten auf den österreichischen Kontext angepasst. Für diese Berechnung wurden die absoluten Fälle einer Lebertransplantation in Österreich⁴¹ auf die österreichische Gesamtbevölkerung im Jahr 2000 bezogen, welches 19,1 Lebertransplantationen pro 1 Mio. Einwohner ergab (im Vergleich war die Schätzung des Council of Europe, Transplant Procurement Management für Österreich im Jahr 2001 15,9 pro Mio. Einwohner).¹¹ Diese Zahl wurde dividiert durch die Lebertransplantationen pro Mio. Einwohner in den USA im Jahr 2000, um den Transformationsfaktor zu ermitteln. Mit diesem Transformationsfaktor wurde die publizierte jährliche Wahrscheinlichkeit für eine Lebertransplantation in den USA⁷³ multipliziert, um die jährliche Wahrscheinlichkeit für eine Lebertransplantation auf den österreichischen Kontext zu adaptieren. Als jährliche Wahrscheinlichkeit für eine Lebertransplantation bei dekompensierter Zirrhose in Österreich ergab sich aus dieser Rechnung ein Wert von 4,4 % (vgl. USA 3,1 %).

Tabelle 4.7-1 gibt eine Übersicht über die im Modell verwendeten jährlichen Übergangswahrscheinlichkeiten.

Übergangswahrscheinlichkeiten aus internationaler Literatur

Berechnungsmodus für Wahrscheinlichkeit Lebertransplantation

Tabelle 4.7-1: Übergangswahrscheinlichkeiten im Markov-Modell

Zustand vor Übergang	Zustand nach Übergang	Jährl. Wahrscheinlichkeit	Quelle
Milde chronische Hepatitis C	Virusnegativ (spontane Remission)	0,002	78
	Moderate chronische Hepatitis C	0,041	37, 67, 68
Moderate chronische Hepatitis C	Kompensierte Zirrhose	0,073	37, 67, 68
	Hepatozelluläres Karzinom	0,001	18
Kompensierte Zirrhose	Diuretisch-refraktärer Aszites	0,025	18
	Ösophagusvarizenblutung	0,011	18
	Hepatische Enzephalopathie	0,004	18
	Hepatozelluläres Karzinom	0,015	18
Diuretisch-sensitiver Aszites	Diuretisch-refraktärer Aszites	0,067	18, 44
	Tod durch Lebererkrankung	0,110	44
Diuretisch-refraktärer Aszites	Tod durch Lebererkrankung	0,330	44
Ösophagusvarizenblutung (1. Jahr)	Tod durch Lebererkrankung	0,400	4
Ösophagusvarizenblutung (Folgejahre)	Tod durch Lebererkrankung	0,130	4
Hepatische Enzephalopathie (1. Jahr)	Tod durch Lebererkrankung	0,680	10
Hepatische Enzephalopathie (Folgejahre)	Tod durch Lebererkrankung	0,400	10
Hepatozelluläres Karzinom	Tod durch Lebererkrankung	0,860	7
Lebertransplantation (1. Jahr)	Tod durch Lebererkrankung	0,210	6, 15, 29
Lebertransplantation (Folgejahre)	Tod durch Lebererkrankung	0,057	6, 15, 29
Dekompensierte Zirrhose (Aszites, Ösophagusvarizenblutung, hepatische Enzephalopathie)	Lebertransplantation	0,044	7, 73 41
Hepatozelluläres Karzinom	Lebertransplantation	0,047	
Lebertransplantation	Leber Retransplantation	0,000	
<i>HCV – negativ*</i>			
Milde chronische Hepatitis C	Moderate chronische Hepatitis C	0,000	7, 73
Moderate chronische Hepatitis C	Kompensierte Zirrhose	0,001	7, 73
Kompensierte Zirrhose	Dekompensierte Zirrhose	0,320	7, 73
Moderate chronische Hepatitis C/Kompensierte Zirrhose	Hepatozelluläres Karzinom	0,400	7, 73

* Die Progressionsraten für virus-negative Zustände wurden via Odds Ratios modelliert: basierend auf den Progressionsraten Virus-positiver wurde die Progression reduziert, indem die Progressions-Odds Virus-positiver mit der Odds Ratio (Verhältnis des Effekts von Virus-negativen zu Virus-positiven) multipliziert wurde.

4.7.2 Demografische und klinische Charakteristika der Zielpopulation

Da es keine österreichischen Studiendaten zu demografischen und klinischen Charakteristika von PatientInnen mit chronischer Hepatitis C gab, wurden demografische, laborchemische und klinische Originaldaten einer deutschen Studie⁵⁶ in einer großen Hepatitis C-Ambulanz herangezogen. In das Modell gingen Daten zu Alter, Geschlechtsverteilung, Körpergewicht und Histologie, sowie zum HCV-Genotyp (Tabelle 4.7-2) ein:

**Daten zu PatientInnen-
charakteristika aus
deutscher Studie**

Tabelle 4.7-2: HCV Populationscharakteristika

Datenkategorie	Wert
Altersdurchschnitt (in Jahren)	40,5
Anteil Frauen	47,6
Anteil milde chronische Hepatitis C; Ausgangswert (%)	41,7
Anteil moderate chronische Hepatitis C; Ausgangswert (%)	38,9
Anteil kompensierter Zirrhose; Ausgangswert (%)	19,4
Durchschnittsgewicht Frauen (kg)	66,4
Durchschnittsgewicht Männer (kg)	79,0
Anteil Genotyp I (%)	69,2

Quelle: Siebert et al. 2003.⁵⁶

Aus der Verteilung der Körpergewichtsdaten erfolgte eine kategoriale Körpergewichtsverteilung für Männer und Frauen (Tabelle 4.7-3), die für die Modellierung der Kosten von antiviralen Arzneimitteln mit körpergewichtsabhängiger Dosierung verwendet wurde.

**Berechnung der
Körpergewichtsverteilung**

Tabelle 4.7-3: Verteilung des Körpergewichts bei deutschen Männern und Frauen mit Hepatitis C-Virusinfektion (gerundete Werte)

Gewichtsklasse	Männer (%)	Frauen (%)
<75	34,7	79,6
≥75	65,3	20,4
<65	6,0	46,1
65-85	70,1	50,7
>85	24,0	3,3

Quelle: Siebert et al. 2003⁵⁶

Die statistische Hintergrundsterblichkeit der Einwohner Österreichs wurde anhand der amtlichen österreichischen alters- und geschlechtsspezifischen Sterberaten aus den Sterbetafeln 1990-1992 der österreichischen Bundesanstalt Statistik Austria berechnet.⁶¹

**Hintergrundsterblichkeit
nach österreichischen
Sterberaten**

4.7.3 Effektivitätsdaten der antiviralen Therapie

Effektivitätsberechnung von IFN+RBV

Zur Berechnung der Effektivitätsdaten der Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin wurden die Daten der Metaanalyse von Kjaergard et al. 2001 und eines Cochrane Reviews der Cochrane Hepato-Biliary Group herangezogen (Tabelle 4.7-4).^{31, 32}

Berechnungsmodus für genotypspezifische virologische Ansprechrate

Um Sensitivitätsanalysen zur Verteilung der HCV-Genotypen durchführen zu können, wurden die virologischen Ansprechraten genotypspezifisch stratifiziert. Da aus der Metaanalyse von Kjaergard et al. bzw. dem Cochrane Review dieser Autorinnen keine genotypspezifischen Ergebnisse berichtet wurden, mussten diese separat bestimmt werden. Hierzu wurde folgendes Vorgehen gewählt: aus der Metaanalyse von Poynard et al. 2000⁴², in welcher zwei große randomisierte klinische Studien gepoolt wurden, die auch in der Metaanalyse von Kjaergard et al. eingingen, wurde zunächst die relative virologische anhaltende Ansprechrate (rSVR) für Genotyp 2/3 versus Genotyp 1 ermittelt. Unter Berücksichtigung des Anteils der PatientInnen mit HCV-Genotyp 1 aus der Kjaergard-Metaanalyse und der rSVR wurde anschließend wie folgt die genotypspezifische anhaltende virologische Ansprechrate aus der Gesamtansprechrate berechnet:

1. Relative Sustained Virological Response (rSVR) berechnet aus Poynard 2000⁴²:

$$SVR_{(\text{Genotyp}2/3)} = 102/157; SVR_{(\text{Genotyp}1)} = 103/348;$$

$$rSVR_{(\text{Genotyp}23/\text{Genotyp}1)} = (102/157)/(103/348) = 2,195$$
2. Genotyp1-Anteil in der Metaanalyse von Kjaergard et al.^{31, 32}:

$$p\text{Geno}1_{(\text{Kjaergard})} = 59 \%$$
3. Sustained Virological Response für Genotyp 1 (SVRGeno1):

$$SVR\text{Geno}1_{(\text{Kjaergard})} = SVR / (p\text{Geno}1_{(\text{Kjaergard})} + (1 - p\text{Geno}1_{(\text{Kjaergard})}) * rSVR_{(\text{Genotyp}23/\text{Genotyp}1)}) =$$

$$37 \% / (59 \% + 41 \% * 2,195) = 25 \%$$

Aus den genotypspezifischen virologischen anhaltenden Ansprechraten wurde dann ein gewichteter Durchschnitt mit den Anteilen der jeweiligen Genotypen (pGeno) im österreichischen Kontext als Gewichte berechnet, um die Gesamtansprechrate in der Strategie Interferon plus Ribavirin für 48 Wochen zu erhalten:

4. Anhaltende virologische Ansprechrate (Gesamt) im Modell:

$$SVR_{(\text{Gesamt})} = (p\text{Geno}1 * SVR\text{Geno}1_{(\text{Kjaergard})}) + (1 - p\text{Geno}1_{(\text{Kjaergard})}) * SVR\text{Geno}1_{(\text{Kjaergard})} * rSVR_{(\text{Genotyp}23/\text{Genotyp}1)}$$

In Sensitivitätsanalysen wurde der Anteil des Genotyps pGeno1 breit variiert.

Effektivitätsberechnung für PegIFN+RIB

Für die Kombinationstherapie mit Peginterferon plus Ribavirin wurden die Daten zur Effektivität aus den publizierten randomisierten Multizenterstudien von Manns et al. 2001³⁶, Fried et al. 2002²² und Hadzyannis et al. 2004²⁶ herangezogen und fallzahlsgewichtet gepoolt. Für die Therapie nach der aktuellen genotypspezifischen Therapieempfehlung wurde eine Reduktion von 1 % in den Ansprechraten durch frühen Therapieabbruch berücksichtigt.^{13, 75}

Die genotyp-spezifischen virologischen Ansprechraten sind in Tabelle 4.7-4 nach 12 und 24 Wochen sowie zum Therapieende und 6 Monate nach Therapieende angegeben.

Tabelle 4.7-4: Kurzzeit-Wirksamkeitsdaten der antiviralen Therapien: virologische Ansprechraten

Antivirale Behandlung		VRStop12	VRStop24	VRETR	SVR	Quelle
Interferon 3x5 MIU/Woche + Ribavirin 1.000-1.200 mg/Tag		---	55 %	54 %	37 %	31, 32
Peginterferon 1.5 µg/kg bzw. 180 µg/Woche + Ribavirin 800-1.200 mg/Tag	Genotyp 1	78 %	65 %	64 %	48 %	22, 26, 36
	Genotyp 2/3	---	---	84 %	79 %	

VRStop12: Virologische Ansprechraten nach 12 Wochen Therapie

VRStop24: Virologische Ansprechraten nach 24 Wochen Therapie

VRETR: Virologische Ansprechraten am Ende der Therapie (End of treatment)

SVR: Anhaltende virologische Ansprechraten (Sustained Virological Response Rate)
6 Monate nach Therapieende

4.7.4 Lebensqualitätsdaten

Die Lebensqualitätsdaten stammen aus einer Studie⁵⁶ mit 418 deutschen PatientInnen mit chronischer Hepatitis C, welche in einer großen Hepatitis C-Ambulanz in standardisierten Interviews zu ihrer Lebensqualität befragt wurden. Die verwendeten Instrumente zur Erfassung der Lebensqualität waren die Torrance-transformierte visuelle Analogskala (VAS), Standard Gamble (SG), Time Trade-Off (TTO), EuroQol (EQ-5D) und Short-Form 36 (SF-36). Es wurden für die einzelnen Gesundheitszustände spezifische Nutzwerte mit einer multivariaten Regressionsanalyse berechnet. Für die Basisfall-Analyse wurden die Lebensqualitätsdaten der transformierten visuellen Analogskala eingesetzt.

Aufgrund der Teratogenität von Ribavirin wurde die Lebensqualität über einen Zeitraum von 4 Wochen um 25 % reduziert, um der Verminderung der Lebensqualität durch eine Abortio einer ungeplanten Schwangerschaft Rechnung zu tragen.⁷³

Tabelle 4.7-5 zeigt die verwendeten Nutzwerte im Überblick.

**Lebensqualitätsdaten
aus deutscher
PatientInnenbefragung**

**Reduktion
Lebensqualität
durch Abbruch von
ungeplanter
Schwangerschaft**

Tabelle 4.7-5: Lebensqualitätsdaten

Gesundheitszustand	Nutzwert
Milde chronische Hepatitis C	0,95
Moderate chronische Hepatitis C	0,92
Kompensierte Zirrhose	0,89
Dekompensierte Zirrhose (Komplikationen)	0,81
Hepatozelluläres Karzinom	0,81
Lebertransplantation	0,86
Tod	0,00
Relativer Nutzwert für virus-positiven Status	0,98
Relativer Nutzwert für Interferon	1,00
Relativer Nutzwert für Interferon + Ribavirin	0,95
Relativer Nutzwert für Peginterferon + Ribavirin	0,90
Relativer Nutzwert für Schwangerschaftsabbruch	0,982

Quelle: Siebert et al. 2003⁵⁶

4.7.5 Kosten

Studie verwendet österreichische Kostendaten	Die Berechnung der direkten Kosten basiert auf österreichischen Kostendaten. Die Datenbasis zur Ermittlung der Häufigkeit stattfindender Interventionen (z. B. ambulante Arztbesuche, durchgeführte Labortests etc.) und deren Preisgerüste bildeten Befragungen medizinischer ExpertInnen, eines repräsentativen sozialen Krankenversicherungsträgers, sowie einer Universitätsklinik. Die Datenerhebung erfolgte zwischen September 2004 und April 2005. Alle genannten ExpertInnen wurden bei Bedarf kontaktiert um die erhobenen Daten und Annahmen zu validieren. Die konkrete Vorgangsweise gestaltete sich folgendermaßen:
Datenquellen für Kostendaten	
Interviews als Datenquellen für Behandlungsorte	Auf Basis von ExpertInneninterviews (Prof. Müller, AKH Wien für den stationären Bereich und Prof. Dragosics, Wiener Gebietskrankenkasse, Gesundheitszentrum Wienerberg für den ambulanten Bereich) erfolgte eine Abgrenzung zwischen Gesundheitszuständen, die ausschließlich oder hauptsächlich im niedergelassenen Bereich behandelt werden, solchen die im Spitalsbereich behandelt und im niedergelassenen Bereich nachbehandelt werden und solchen die ausschließlich oder hauptsächlich im Spitalsbereich behandelt werden.
Zurordnung der Gesundheitszustände zu Versorgungssektoren	Unter jene Gesundheitszustände, die hauptsächlich dem niedergelassenen/ambulanten Bereich zugeordnet werden, fallen die milde/moderate Hepatitis, die kompensierte Zirrhose, die Behandlung des sensitiven Aszites und der Enzephalopathie in den Folgejahren nach Jahr 1. Die Zustände refraktärer Aszites, Enzephalopathie Jahr 1, sowie Varizen mit und ohne Blutung fallen in den Bereich ‚Spital mit Nachbehandlung im niedergelassenen Bereich‘. Ausschließlich dem Spitalsbereich wurden die Gesundheitszustände Hepatozelluläres Karzinom mit und ohne Resektion, sowie die Lebertransplantation zugeordnet.
Berechnung der Mengengerüste nach Interviewangaben	Die beiden ExpertInneninterviews lieferten zudem die Information für die Mengengerüste der verabreichten Medikamente und für die Frequenzen der diagnostischen und therapeutischen Interventionen. Diese Angaben wurden entsprechend den angegebenen Behandlungspfaden mit Preisen versehen:
Krankenhausleistungen nach Fallpauschalen	Für die Krankenhausleistungen wurden die Fallpauschalen aus der leistungsorientierten Krankenanstaltenfinanzierung aus dem Jahr 2004 herangezogen.
ambulante Leistungen nach Preis für niedergelassenen Bereich	Die Preise für die ambulante Nachbehandlung von primär im Spital behandelten PatientInnen, d. h. diagnostische und therapeutische Leistungen sowie medikamentöse Therapien wurden aus dem niedergelassenen Bereich übernommen, da die Kostenrechnung der österreichischen Krankenanstalten derzeit keine differenzierte Darstellung von ambulanten Leistungen und Therapien erlaubt. Die Preise basieren auf dem Jahr 2004.
Medikamentenpreise sind Kassenpreise	Preise für Medikamente wurden – basierend auf dem ersten Quartal des Jahres 2005 – in der Vindobona Apotheke, 1090 Wien erhoben. Dabei wurden jene Preise berücksichtigt, die von den österreichischen Krankenkassen bezahlt werden (sog. Kassenpreise).
Preise für Leistungen im niedergelassenen Bereich laut OÖGKK	Preise für Interventionen im niedergelassenen Bereich wurden von der oberösterreichischen Gebietskrankenkasse, Abteilung für Behandlungsökonomie zur Verfügung gestellt. Die erhobenen Werte entsprechen den von der oberösterreichischen Gebietskrankenkasse im Jahr 2004 tatsächlich bezahlten Honoraren, da ab einer bestimmten, für die jeweilige Leistung festgelegten Obergrenze, Leistungen degressiv bezahlt werden. Daher entsprechen die angenommenen Preise nicht exakt den Gebührentarifen.

Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die Krankenkassen der Sozialversicherung zum Teil unterschiedliche Erstattungsverträge mit den regionalen Ärztekammern haben, so dass die Angaben der oberösterreichischen Gebietskrankenkasse nicht zu hundert Prozent repräsentativ für die Kosten im niedergelassenen Bereich sind. Diese Kasse wurde jedoch als Datenquelle benutzt, weil sie aufgrund des von ihr entwickelten Folgekostenberechnungssystems (FoKo) in der Lage ist, genaue Kostendaten zu liefern.

Als zusätzliche Kostenkategorie wurden Nebenkosten für Transplantationen vom österreichischen Institut für Gesundheitswesen (ÖBIG) erhoben, das die Administration dieser Ausgaben für ganz Österreich koordiniert.

Tabelle 4.7-6 zeigt die Kosten für die typischen diagnostischen Leistungspakete, die auf Basis der Angaben für die unterschiedlichen Genotypen erstellt wurden. Diese Leistungspakete setzen sich zusammen aus einem Diagnose- und Laborpaket vor der Behandlung (à 484,11 €), Labortests (à 9,63 €), Arztbesuchen (à 16,36 €), quantitativer und qualitativer HCV PCR (à 123,54 € und 50,87 €), Genotyp-Bestimmung (à 127,18 €) sowie regelmäßigen Schwangerschaftstests (à 5,48 €). Es wurde davon ausgegangen, dass vor dem Therapiestart keine Leberbiopsie erfolgt.

Das Modell geht ferner von der Annahme aus, dass bei antiviraler Therapie mit Ribavirin auf Grund der in Tierversuchen nachgewiesenen Teratogenität von Ribavirin eine Schwangerschaftsverhütung und regelmäßige Schwangerschaftstests bis 6 Monate nach Beendigung der Therapie (auch bei frühem Therapieabbruch) durchgeführt werden. Für die Verhütung wurden sowohl Kondome (4 Kondome pro Monat mit einem Preis pro Kondom von 0,51 €) sowie orale Kontrazeptiva (mit einem Preis von 10,30 € pro Monatspackung) gerechnet. Ein elektiver Schwangerschaftsabbruch wurde mit 350 € kalkuliert.

**Repräsentativität
Kostendaten
eingeschränkt**

**Nebenkosten für
Transplantation laut
ÖBIG**

**Zusammensetzung
typischer diagnostischer
Leistungspakete**

**Preise für Verhütung,
Schwangerschaftstest
und -abbruch**

Tabelle 4.7-6: Kosten für diagnostische Leistungspakete nach Therapiedauer

Therapiedauer	Genotyp 1,4	Genotyp 2,3
Therapieinitialisierung	484,11	484,11
Bis Woche 12	294,81	120,40
Bis Woche 24	440,09	265,68
Bis Woche 48	679,78	375,42*
Bis Woche 72	762,12*	-

* Nachkontrolle 6 Monate nach Therapieende

In Tabelle 4.7-7 sind die Kosten für die HCV-bedingten Erkrankungen dargestellt. Diesen Kostenberechnungen liegen mehrere Annahmen zugrunde:

Für die Kosten der PatientInnen mit Varizen wurde im ersten Jahr als Kostenschätzer die Kosten für die Behandlung von Varizen mit Blutung im niedergelassenen Bereich und im Spital sowie die medikamentösen Kosten angenommen, für die Folgejahre wurden die Kosten der Behandlung von Varizen ohne Blutung als Kostenschätzer verwendet. Rezidive (Behandlung von Blutungen) wurden in den Folgejahren in der Form berücksichtigt: Gesamtkosten ‚Varizen Folgejahr‘ = 80 % Kosten (Varizen Folgejahr) + 20 % [Kosten (Varizen 1. Jahr)].

Für die Kosten der PatientInnen mit Enzephalopathie wurde im ersten Jahr die Kosten für die Behandlung der Enzephalopathie im niedergelassenen Bereich und im Spital sowie die medikamentösen Kosten verwendet, für die Folgejahre wurden die Kosten der Behandlung Enzephalopathie im niedergelassenen Bereich sowie die medikamentösen Kosten verwendet. Rezidive wurden in den

**Annahmen für Kosten
Varizenbehandlung**

**Annahmen für Kosten
Enzephalopathie-
behandlung**

Folgejahren in der Form berücksichtigt: Gesamtkosten ‚Enzephalopathie Folgejahr‘ = 80 % Kosten (Enzephalopathie Folgejahr) + 20 % [Kosten (Enzephalopathie 1. Jahr)].

**Annahmen für Kosten
Lebertransplantation**

Die Kosten ‚Lebertransplantation Folgejahre‘ enthält nur Medikamentenkosten, während zusätzliche Behandlungskosten im niedergelassenen oder ambulanten Bereich aufgrund nicht vorhandener Daten unberücksichtigt blieben.

**Annahmen für Kosten
Behandlung
Hepatozelluläres
Karzinom**

Für den Zustand ‚Hepatozelluläres Karzinom‘ wurde der Kostenbetrag mit Resektion angesetzt. Die Schätzung berücksichtigt keine Kosten für niedergelassene oder ambulante Versorgung.

Alle vorhandenen Präparate wurden berücksichtigt, die Dosierung erfolgte entsprechend der Guidelines.

**Berechnung der
Medikamentenkosten**

Für die Berechnung der Medikamentenkosten wurden Preise pro Einheit Interferon (9,90 € pro MU), Peginterferon (1,23 € pro µg Peginterferon alpha-2a, 2,16 € pro µg Peginterferon alpha-2b) und Ribavirin (4,86 € pro 200 mg Kapsel) verwendet, die im Modell unter Berücksichtigung der Körpergewichtsverteilung und den benötigten Mengen pro Körpergewicht zu den Gesamtkosten multipliziert wurden (vgl. Tabelle 4.7-8).

Tabelle 4.7-7: Jährliche direkte Kosten für HCV-bedingte Erkrankungen

Gesundheitszustand	Jährliche Kosten (€)	Quelle
Milde chronische Hepatitis C	59,95	Univ. Klinik Innsbruck
Moderate chronische Hepatitis C	59,95	Univ. Klinik Innsbruck
Kompensierte Zirrhose	179,21	OÖGKK
Sensitiver Aszites	1.569,22	Univ. Klinik Innsbruck
Refraktärer Aszites	11.039,82	Univ. Klinik Innsbruck
Hepatische Enzephalopathie (1. Jahr)	4.065,25	LKF HDG01.31 + ambulante Kosten
Hepatische Enzephalopathie (Folgejahre)	3.705,98	OÖGKK
Ösophagusvarizen mit Blutung (1. Jahr)	2.506,14	LKF HDG08.04 + ambulante Kosten
Ösophagusvarizen Folgejahre (20 % mit Blutung)	2.056,88*	LKF HDG08.05 + ambulante Kosten
Ösophagusvarizen Folgejahre	---	OÖGKK
Hepatozelluläres Karzinom (mit Resektion)	32.716,60	Univ. Klinik Innsbruck
Lebertransplantation (1. Jahr)	46.031,30	Univ. Klinik Innsbruck
Lebertransplantation (Folgejahre)	9.155,05**	Univ. Klinik Innsbruck

OÖGKK: Oberösterreichische Gebietskrankenkasse;

LKF HDG: Leistungsorientierte Krankenanstaltenfinanzierung Hauptdiagnosegruppe

** Annahme Kosten Varizen ohne Blutungen (mit Rezidiv: 20 % mit Blutungen)*

*** Kosten bestehen nur aus Medikationskosten;
keine Kostendaten zu niedergelassene Versorgung*

Tabelle 4.7-8: Österreichische Arzneimittelpreise für die antivirale Therapie der Hepatitis C

Arzneimittel	Beschreibung	Körpergewicht (kg)	Preis (€)
Interferon alpha-2a	12 Injektoren à 5 MU	---	594,10
Interferon alpha-2b	12 Injektoren à 5 MU	---	594,10
Peginterferon alpha-2a	4 Injektoren à 180 µg	---	883,70
Peginterferon alpha-2b	4 Injektoren s à 80 µg	40-65	696,65
Peginterferon alpha-2b	4 Injektoren à 100 µg	66-75	862,90
Peginterferon alpha-2b	4 Injektoren à 120 µg	76-85	883,70
Peginterferon alpha-2b	4 Injektoren à 150 µg	> 85	1.209,95
Ribavirin (Copegus)	168 Hartkapseln à 200 mg	---	817,20
Ribavirin (Rebetol)	168 Hartkapseln à 200 mg	---	817,25

Quelle: PR-data Datenverarbeitung GmbH 2004

4.8 Validierung des entscheidungsanalytischen Modells

Das entscheidungsanalytische Modell wurde in drei Schritten validiert: (1) es erfolgte eine technische Validierung, (2) eine interne Validierung und (3) eine externe Validierung.

technische, interne und externe Validierung

Die technische Validierung diente der Prüfung und dem Test des entwickelten Softwareprogramms auf Fehlerfreiheit. In der internen Validierung wurde ein Abgleich der vom Modell prädizierten Ergebnisse mit den dem Modell zugrunde liegenden Daten durchgeführt. In der externen Validierung wurden die vom Modell prädizierten Ergebnisse mit externen Daten zur Progression der Hepatitis C verglichen, die nicht für die Modellentwicklung herangezogen wurden.

4.9 Basisfall- und Sensitivitätsanalyse

Der Basisfall entspricht den in Kapitel 4.7 dargestellten Angaben für die Modell-Parameter. Es wurde eine Kohortenanalyse mit den folgenden Startparametern durchgeführt: mittleres Alter von 40,5 Jahren, 47,5 % Anteil an Frauen, 41,7 % milde chronische Hepatitis C, 38,9 % moderate chronische Hepatitis C, 19,4 % PatientInnen mit kompensierter Zirrhose, 69,2 % HCV-Genotyp 1.

Startparameter für Basisfallanalyse

Für alle wichtigen Modellparameter wurden univariate und teils multivariate Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Für die Spannweiten der variierten Parameter wurden, soweit vorliegend, 95 %-Konfidenzintervalle oder in der Literatur publizierte Spannweiten herangezogen. Kosten wurden halbiert und verdoppelt, um den oberen und unteren Grenzwert der Sensitivitätsanalysen festzulegen. Die jährliche Diskontrate wurde von 0 % bis 10 % variiert. Das Alter bei Therapiebeginn wurde zwischen 20 und 70 Jahren variiert. Weitere univariate Sensitivitätsanalysen zu den demografischen und klinischen Modellparametern betrafen die Histologie, die Effektivität der Therapiestrategien, sowie die Kosten der antiviralen Therapien und der Folgeerkrankungen. Multivariate Sensitivitätsanalysen wurden für die Wahrscheinlichkeiten der histologischen und der klinischen Progression durchgeführt.

univariate und multivariate Sensitivitätsanalysen

variierte Variablen:
Kosten, Diskontrate, Alter bei Therapiebeginn, Histologie, Effektivität Therapie, histologische und klinische Progression

**spezifische
Sensitivitätsanalyse zu
natürlichen
Progressionsraten**

Über die Geschwindigkeit der natürlichen Progression wurde in jüngster Zeit kontrovers berichtet und diskutiert.^{17, 21} Der vorliegende Bericht trägt diesem Thema kritisch Rechnung, indem zusätzlich zur Basisfallanalyse extrem konservative Sensitivitätsanalysen mit sehr niedrigen Progressionsraten durchgeführt wurden. Diese Sensitivitätsanalysen wurden 2-mal durchgeführt: Das erste Mal unter der Basisfallannahme, dass chronische Hepatitis C PatientInnen mit Virusnachweis im Vergleich zu PatientInnen nach Viruselimination eine um 2 % reduzierte Lebensqualität aufweisen, und das zweite Mal unter der Annahme, dass ein positiver HCV-Nachweis für sich genommen nicht mit einer reduzierten Lebensqualität assoziiert ist.

4.10 Software

**verwendete
Software**

Alle statistischen Analysen wurden mit SAS Version 9.1 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) und SPSS Version 13 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt. Alle entscheidungsanalytischen Berechnungen wurden mit TreeAge Suite, (TreeAge Software Inc., Williamstown, MA, USA) durchgeführt.

5 Ergebnisse

5.1 Validierung des entscheidungsanalytischen Modells

Wie unter 4.8. beschrieben, erfolgte eine technische Validierung, eine interne Validierung und eine externe Validierung des entscheidungsanalytischen Modells.

Validierung

5.1.1 Technische Validierung

Die technische Validierung diente der Überprüfung und dem Test des entwickelten Software-Programms auf Fehlerfreiheit. Die technische Validierung zeigte für verschiedene Routinetests (z. B. Verwendung von 0 % SVR bei allen Therapiestrategien) die korrekten Ergebnisse.

technische Validierung zeigt korrekte Ergebnisse

5.1.2 Interne Validierung

Die interne Validierung diente zum Abgleich der vom Modell prädizierten Ergebnisse und den dem Modell zu Grunde liegenden Daten. In der internen Validierung wurden die eingesetzten Daten vom Modell exakt wiedergegeben (z. B. SVRs, Progressions-Inzidenzen, Hintergrundmortalität, Therapiekosten).

interne Validität gegeben

5.1.3 Externe Validierung

In der externen Validierung wurden die vom Modell prädizierten Ergebnisse epidemiologischen Daten aus der veröffentlichten Literatur, die nicht für die Modellentwicklung herangezogen wurden, gegenübergestellt. Das Modell prädizierte ein 20-Jahres-Risiko für die Entwicklung einer kompensierten Zirrhose von 27,5 % unter der Annahme, dass alle PatientInnen eine milde chronische Hepatitis C aufweisen. In der Literatur wurde eine spontane HCV-Remission von 31 % bei akut HCV-Infizierten berichtet.² Berücksichtigt man diese spontane Remissionsrate und bezieht die Zirrhosefälle auf einen Nenner, der alle akuten HCV-Infektionen einschließt, so ergab sich eine Modellprädiktion von 19 %, welches konsistent mit externen und unabhängigen, d. h. nicht im Modell verwendeten, publizierten Daten aus prospektiven Studien ist. So berichteten Alter & Seef 2000¹ eine Inzidenz der Leberzirrhose von 20 % in einem Zeitraum von 20 Jahren nach der initialen HCV-Infektion. Liang et al.³⁴ berichten ebenfalls eine Inzidenz von 20 % mit einer Spannweite von 8 % bis 24 % in Langzeitstudien.

externe Validität gegeben

20-Jahresrisiko für Zirrhose in Modell und Literatur konsistent

5.2 Effektivität der antiviralen Therapie

ausgewählte Ereignisse für Berechnung der 20-Jahres-Risiken

Es wurden die 20-Jahres-Risiken (kumulative Inzidenzen) für folgende Ereignisse berechnet:

- a. Kompensierte Leberzirrhose (unter den Personen mit milder und moderater chronischer Hepatitis C)
- b. Dekompensierte Leberzirrhose, d. h. Leberkomplikationen wie Aszites, hepatische Enzephalopathien oder Ösophagusvarizenblutung
- c. Hepatozelluläres Karzinom
- d. Lebertransplantation (ohne Berücksichtigung von Retransplantation)
- e. Tod durch Lebererkrankung.

Überblick in Tabelle 5.2-1 zeigt die medizinische Effektivität gemessen an den 20-Jahres-Risiken für die oben angeführten klinischen Ereignisse, sowie an der Restlebenserwartung und lebensqualitätskorrigierten Restlebenserwartung für die verschiedenen Strategien im Überblick.

Tabelle 5.2-1: 20-Jahres-Risiko für klinische Ereignisse, Lebenserwartung und qualitätskorrigierte Lebenserwartung (undiskontiert); Werte gerundet

20-Jahres-Risiko in %	NoAVT	IFN+ RBV	Guide PegIFN + RBV
Kompensierte Zirrhose nach milder oder moderater Hepatitis C*	50,6	33,5	21,4
Kompensierte Zirrhose nach milder Hepatitis C**	27,5	18,2	11,6
Kompensierte Zirrhose (Basisfall: milde oder moderate Hepatitis C oder Zirrhose)	40,8	27,0	17,3
Dekompensierte Zirrhose	62,4	42,6	28,7
Hepatozelluläres Karzinom			
Lebertransplantation	8,7	6,4	4,9
Leber-Retransplantation	3,6	2,6	1,9
Tod durch Lebererkrankung	22,3	16,3	12,1
Lebenserwartung (Jahre)	27,9	32,2	30,4
Qualitätskorrigierte Lebenserwartung (QALY)	24,9	29,4	27,5

NoAVT: Keine antivirale Therapie

IFN: Interferon

RBV: Ribavirin

PegIFN: Peginterferon

Guide: Therapiedauer und Dosierung nach Genotyp-spezifischer Guideline¹²

* Kohorte mit milder und moderater chronischer Hepatitis C bei Behandlungsbeginn

** Kohorte mit ausschließlich milder chronischer Hepatitis C bei Behandlungsbeginn

Verringerung der 20-Jahres-Risiken je nach Alternative um 44 bis 54 %

Es lässt sich feststellen, dass das 20-Jahres-Risiko mit zunehmender Effektivität der antiviralen Therapie abnimmt. Je nach Therapiestrategie verringert eine antivirale Therapie das 20-Jahres-Risiko, an einer Lebererkrankung zu sterben um 27 % bis 46 %. Eine antivirale Therapie mit Peginterferon plus Ribavirin im Vergleich zu keiner antiviralen Therapie reduziert das 20-Jahresrisiko für eines der untersuchten klinischen Ereignisse um 44 % bis 54 %.

Der Gewinn an Lebenserwartung mit der Therapiestrategie Interferon plus Ribavirin gegenüber der Unterlassung einer antiviralen Therapie beträgt 2,5 Jahre. Bei der Kombinationstherapie mit Peginterferon plus Ribavirin, verordnet nach den neuen genotyp-spezifischen Therapierichtlinien, sind zusätzlich 1,8 Lebensjahre (4,2 Lebensjahre im Vergleich zu keiner antiviralen Therapie) zu erwarten.

Gegenüber keiner antiviralen Therapie beträgt der Gewinn an undiskontierten qualitätskorrigierten Lebensjahren (QALY) mit der Kombinationstherapie Interferon plus Ribavirin 2,6 QALYs und mit Peginterferon plus Ribavirin nach den neuen genotyp-spezifischen Therapierichtlinien 4,4 QALYs.

+ 4,2 Lebensjahre mit GuidePegIFN+RBV Therapie im Vergleich zu NoAVT

+ 4,4 QALYs mit GuidePegIFN+RBV im Vergleich zu NoAVT

5.3 Kosten und Kosteneffektivität

Tabelle 5.3-1 stellt für die Basisfallanalyse die undiskontierten Therapiekosten, sowie die Lebenszeitkosten für jede untersuchte Strategie dar. Ein Therapieabbruch bei Nichtansprechen auf die antivirale Therapie wurde als Therapiekostenreduktion berücksichtigt. Die durchschnittlichen Therapiekosten sind bei der Kombinationstherapie Peginterferon plus Ribavirin um ca. 1.100 € höher als bei der Kombinationstherapie Interferon plus Ribavirin. Es werden aber mit der Kombinationstherapie Peginterferon plus Ribavirin durch Vermeidung späterer klinischer Ereignisse Kosten in der Höhe von ca. 4.000 € eingespart, so dass die Lebenszeitkosten bei einer Therapie mit Peginterferon plus Ribavirin um ca. 3.100 € niedriger liegen als bei einer Therapie mit Interferon plus Ribavirin.

durch Kosteneinsparung um 3.100 € niedrigere Lebenszeitkosten für PegIFN+RIB als für IFN+RIB

Tabelle 5.3-1: Undiskontierte Therapiekosten und Lebenszeitkosten in € (Basisfallanalyse)

Kosten (in €) für	NoAVT	IFN+RBV	Guide PegIFN+RBV
Antivirale Medikamente	0	12.421	13.503
Initiation der Therapie*	0	484	484
Monitoring**	0	440	485
Sonstiges***	0	277	257
Gesamte Therapiekosten	0	13.622	14.729
Gesamte Lebenszeitkosten	21.142	28.852	25.776

NoAVT: Keine antivirale Therapie

IFN: Interferon

RBV: Ribavirin

PegIFN: Peginterferon

Guide: Therapiedauer und Dosierung nach Genotyp-spezifischer Guideline (ÖGGH 2005)¹²

* Diagnostische Untersuchungen, Laborwerte, qualitative und quantitative PCR, Genotypisierung vor Beginn der antiviralen Therapie

** Untersuchungen, Laborwerte, qualitative und quantitative PCR während der Therapie

*** Kosten für Verhütungsmittel, Schwangerschaftstests, elektiver Abort

Berücksichtigung von Diskontierung	Die Standards der ökonomischen Evaluation sehen eine Diskontierung von Kosten und Effekten vor, d. h. die in der Zukunft anfallende Kosten und Effekte werden schwächer gewichtet als gegenwärtige. Tabelle 5.3-2 zeigt die Ergebnisse für die Basisfallanalyse mit einer jährlichen Diskontrate von 5 %.
Therapie IFN+RIB wird von GuidePegIFN+RBV dominiert	Die Kombinationstherapie Interferon plus Ribavirin ist weniger effektiv und teurer und wird somit von der Kombinationstherapie Peginterferon plus Ribavirin dominiert. Aus diesem Grund wird nach den Dominanzregeln der inkrementelle Vergleich der Kombinationstherapie Peginterferon plus Ribavirin direkt mit der Strategie keine antivirale Therapie angestellt.
IKNV GuidePegIFN+RBV versus NoAVT: 8.967 €/QALY	Nach Diskontierung verursacht die Kombinationstherapie mit Peginterferon plus Ribavirin zusätzliche Kosten von 10.856 € und erzielt einen medizinischen Nutzen von 1,21 QALY verglichen mit dem Unterlassen einer antiviralen Therapie. Das entspricht einem diskontierten IKNV von 8.967 € pro gewonnenem QALY.
IKNV IFN+RBV versus NoAVT: 15.957 €/QALY	Die Kombinationstherapie mit Interferon plus Ribavirin verursacht im Vergleich zu keiner antiviralen Therapie zusätzliche Kosten von 11.352 € und erzielt 0,71 zusätzliche QALY. Dies entspricht einem IKNV von 15.957 €/QALY.

Tabelle 5.3-2: Basisfallanalyse: Absolute und inkrementelle diskontierte Kosten und Effektivität, diskontierte inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnisse (IKEV) und diskontierte inkrementelle Kostennutzwertverhältnisse (IKNV) für die untersuchten Behandlungsstrategien; jährliche Diskontrate von 5 %; Werte gerundet

	NoAVT	Guide PegIFN+ RBV	IFN +RBV
Kosten (€)	8.209	19.065	19.561
Inkr. Kosten (€)*	---	10.856	496
Inkr. Kosten (€) vs. NoAVT	---	10.856	11.352
Lebenserwartung (Jahr)	14,03	15,13	14,68
Inkr. Lebenserwartung (Jahr)*	---	1,11	(-0,46)
Inkr. Lebenserwartung (Jahr) vs. NoAVT	---	1,11	0,65
IKEV (€/Jahr)	---	9.812	dominiert
IKEV (€/Jahr) vs. NoAVT	---	9.812	17.516
Qualitätskorrigierte Lebenserwartung (QALY)	12,57	13,78	13,28
Inkr. qualitätskorrigierte Lebenserwartung (QALY)*	---	1,21	(-0,50)
Inkr. qualitätskorrigierte Lebenserwartung vs. NoAVT	---	1,21	0,71
IKNV (€/QALY)	---	8.967	dominiert
IKNV (€/QALY) vs. NoAVT	---	8.967	15.957

NoAVT: Keine antivirale Therapie

IFN: Interferon

RBV: Ribavirin

PegIFN: Peginterferon

Guide: Therapiedauer und Dosierung nach Genotyp-spezifischer Guideline (ÖGGH 2005)¹²

IKEV: inkrementelles Kosteneffektivitätsverhältnis

IKNV: inkrementelles Kostennutzwertverhältnis

QALY: qualitätskorrigiertes Lebensjahr

* Inkremente werden im Vergleich zum Wert in der vorhergehenden Spalte berichtet

Abbildung 5.3-1 veranschaulicht die Ergebnisse aus Tabelle 5.3-2 in Form der sogenannten Kosteneffektivitäts-Grenzlinie (engl. ‚cost-effectiveness frontier‘), welche die Dominanz von Peginterferon plus Ribavirin grafisch darstellt. Es ist sichtbar, dass mit der Therapie Peginterferon plus Ribavirin – verabreicht nach den neuen genotypspezifischen Therapierichtlinien (GuidePegIFN+RBV) – ein größerer Effekt (QALYs) bei etwa gleichen Kosten erzielt werden kann als mit der Therapie Interferon plus Ribavirin (IFN+RBV).

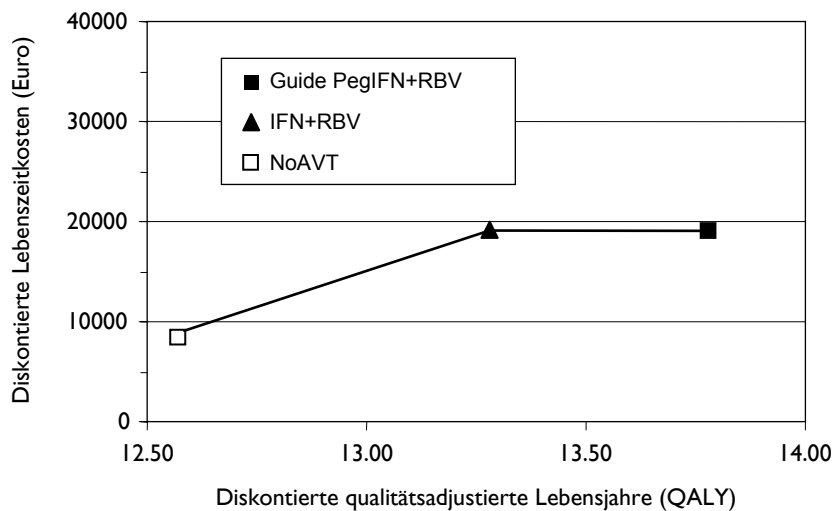


Abbildung 5.3-1: Kosteneffektivitäts-Grenzlinie für die Basisfallanalyse mit diskontierten Kosten und Effektivität (cost-effectiveness frontier)

5.4 Sensitivitätsanalysen

In Sensitivitätsanalysen wurden Modellparameter variiert, um (1) Unsicherheiten der Modellanalysen zu evaluieren, (2) die Richtung und Stärke des Einflusses möglicher Parameterunsicherheiten auf die Analyseergebnisse zu untersuchen und (3) zukünftigen Forschungsbedarf zu identifizieren.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen werden in den folgenden Grafiken dargestellt.

Die Modellergebnisse zeigten sich über eine breite Variation der relevanten Modellparameter hinweg robust.

Abbildung 5.4-1 zeigt den Einfluss der Variation der jährlichen Diskontrate auf die Analyseergebnisse. Mit steigender Diskontrate erhöht sich das diskontierte IKNV. Insgesamt liegen jedoch auch bei einer Verdopplung der Diskontrate auf 10 % (im Vergleich zu 5 % in der Basisfallanalyse) die diskontierten IKNV sowohl der Kombinationstherapie mit Interferon plus Ribavirin als auch der Therapie mit Peginterferon plus Ribavirin im Vergleich zu keiner antiviralen Therapie unter 50.000 €/QALY.

grafische Darstellung:
GuidePegIFN+RBV
besserer Effekt bei etwa
gleichen Kosten

Begründung für
Sensitivitätsanalyse

Ergebnisse in Form
von Grafiken

Modellergebnisse sind
robust

bei Verdopplung der
Diskontrate bleibt IKNV
unter 50.000 €/QALY

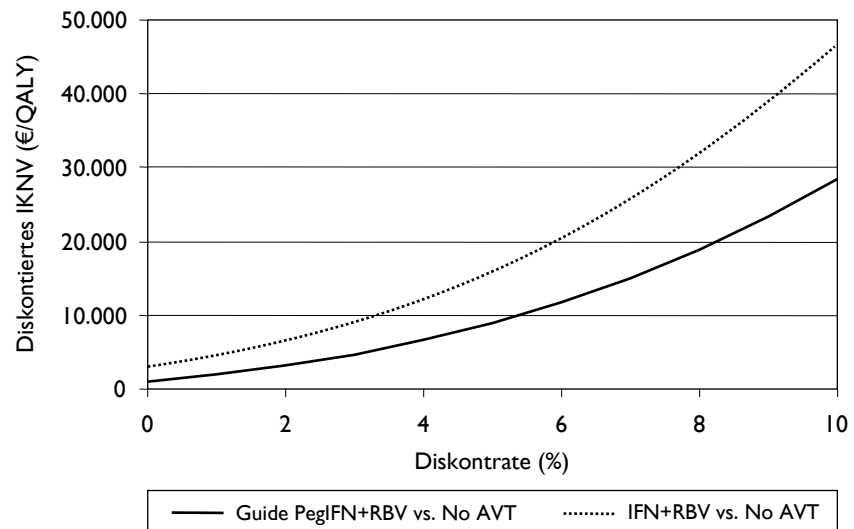


Abbildung 5.4-1: Sensitivitätsanalyse: Einfluss der Diskontrate auf das inkrementelle Kostennutzwertverhältnis

**IKNV unter
50.000 €/QALY bis
Therapiebeginn mit
70 Jahren bei
GuidePegIFN+RBV**

Abbildung 5.4-2 zeigt den Einfluss des Alters bei Therapiebeginn auf das diskontierte IKNV der beiden antiviralen Therapiestrategien. Mit steigendem Alter bei Therapiebeginn steigt das diskontierte IKNV an. Das diskontierte IKNV einer Kombinationstherapie mit Peginterferon nach der neuen genotypspezifischen Guideline liegt bis zu einem untersuchten Therapiebeginn im Alter von 70 Jahren unterhalb von 50.000 €/QALY, während das diskontierte IKNV der Kombinationstherapie mit Interferon plus Ribavirin diesen Wert bei einem Alter von 64 Jahren erreicht.

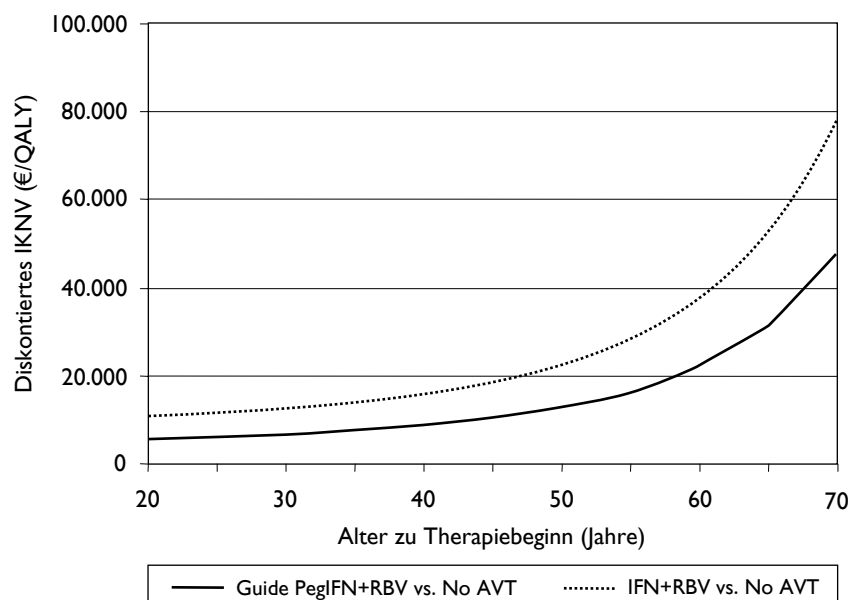


Abbildung 5.4-2: Sensitivitätsanalyse: Einfluss des Alters zu Therapiebeginn auf das inkrementelle Kostennutzwertverhältnis

In Abbildung 5.4-3 wird der Einfluss des Anteils von PatientInnen mit HCV-Genotyp 1 in der Kohorte dargestellt. PatientInnen mit HCV-Genotyp 1 haben eine geringere anhaltende virologische Ansprechrate (sustained virological response) und somit eine schlechtere Prognose. Das diskontierte IKNV erhöht sich mit steigendem Anteil an HCV-Genotyp 1 unter den PatientInnen in der Kohorte bei beiden Therapiestrategien. Es liegt jedoch selbst bei einem HCV-Genotyp 1 Anteil von 90 % unterhalb 13.000 €/QALY für eine Kombinationstherapie mit Peginterferon plus Ribavirin nach den neuen genotypspezifischen Guidelines und unterhalb 21.000 €/QALY für eine Therapie mit Interferon plus Ribavirin jeweils im Vergleich zu keiner Therapie.

**bei HCV-Genotyp 1-Anteil von 90 %: IKNV bei PegIFN+RIB <13.000 €/QALY;
bei IFN+RBV <21.000 €/QALY**

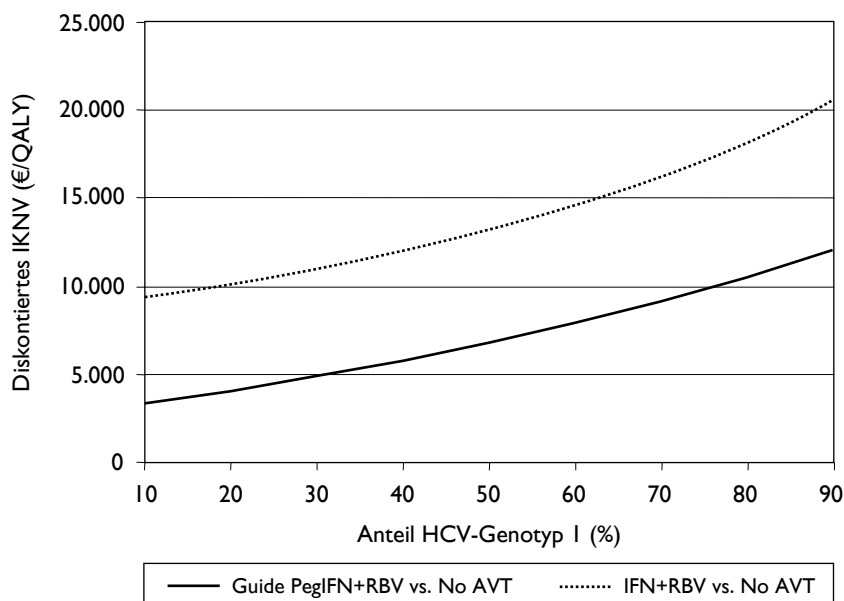


Abbildung 5.4-3: Sensitivitätsanalyse: Einfluss des Anteils der PatientInnen mit HCV-Genotyp 1 auf das inkrementelle Kostennutzungsverhältnis

Abbildung 5.4-4 zeigt den Einfluss einer Variation der SVR der Kombinationstherapie mit Peginterferon plus Ribavirin verabreicht nach der neuen genotypspezifischen Guideline. In der Basisfallanalyse war die genotypspezifisch gewichtete und gemittelte SVR 58 % und das diskontierte IKNV für Peginterferon plus Ribavirin im Vergleich zu keiner Therapie (als nächste nicht dominierte Strategie) ca. 9.000 €/QALY. Das diskontierte IKNV steigt mit geringerer SVR für die Kombinationstherapie mit Peginterferon plus Ribavirin an, bleibt jedoch auch bei einer SVR von nur 40 % unterhalb von 15.000 €/QALY im Vergleich zu keiner Therapie.

bei SVR von 40 % bleibt IKNV <15.000 €/QALY für PegIFN+RBV

Aktuelle große Multizenterstudien zeigten eine Effektivität (SVR) von ca. 41 % für die Kombinationstherapie mit Interferon plus Ribavirin. In Abbildung 5.4-5 wird der Einfluss einer Variation der SVR der Kombinationstherapie mit Interferon plus Ribavirin auf das diskontierte IKNV dargestellt. Selbst bei einer SVR von bis zu 47 % bleibt die Therapie mit Peginterferon plus Ribavirin die kosteneffektivste Strategie.

bei IFN+RBV SVR bis 47 % bleibt PegIFN+RBV kosteneffektivste Strategie

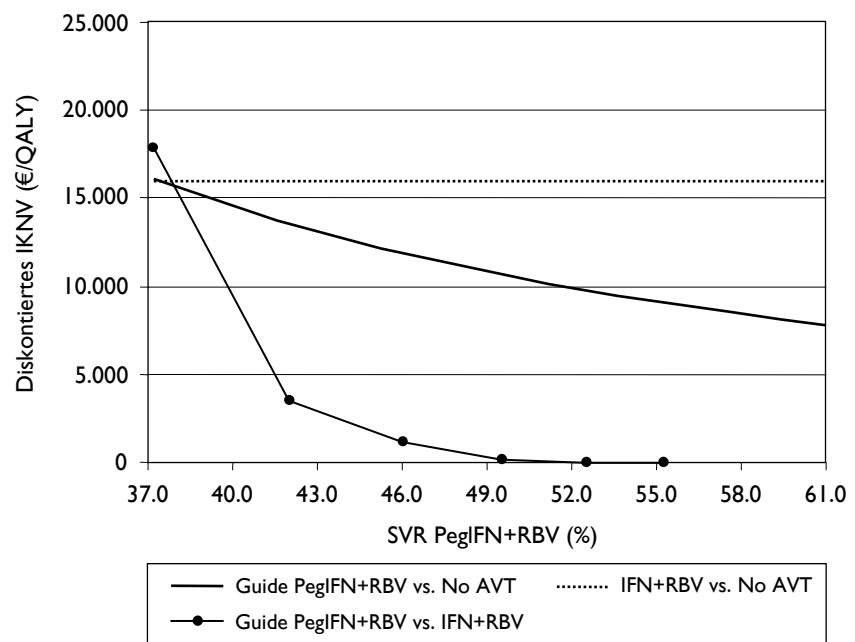


Abbildung 5.4-4: Sensitivitätsanalyse: Einfluss der Sustained virological response (SVR) von Peginterferon plus Ribavirin auf das inkrementelle Kostennutzwertverhältnis

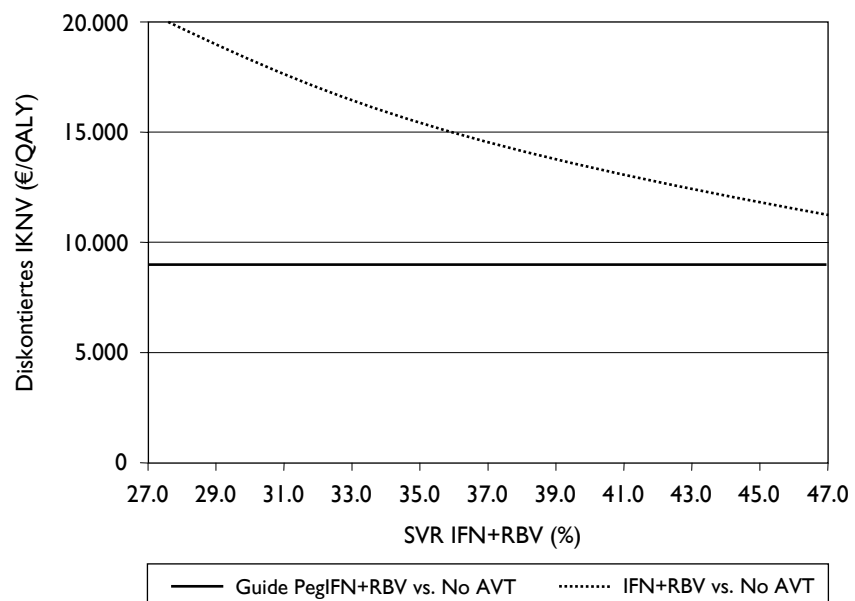


Abbildung 5.4-5: Sensitivitätsanalyse: Einfluss der Sustained virological response (SVR) von Interferon plus Ribavirin auf das inkrementelle Kostennutzwertverhältnis

In einer Sensitivitätsanalyse für die natürliche Progression der chronischen Hepatitis C wurde die Geschwindigkeit der Progression als kumulative Inzidenz einer kompensierten Zirrhose innerhalb von 20 Jahren von 7 % (anstelle des Basisfall-Wertes von 19 %) eingesetzt. Dieser Wert stammt aus einer Metaanalyse, welche sich auf ausschließlich gemeindebezogene Studien bezog²¹. Da in der zugrunde liegenden Studienpopulation der gemeindebezogene Studien 38 % der PatientInnen normale Transaminasewerte besaßen, und für diese PatientInnen von einer geringeren Progression auszugehen ist als für die in diesem Bericht untersuchte Zielpopulation von PatientInnen mit erhöhten Transaminasewerten, kann die Zirrhose-Inzidenz von 7 % in 20 Jahren als extrem konservative untere Grenze der Progression angesehen werden. In dieser Sensitivitätsanalyse für die Progression war Peginterferon und Ribavirin nach den neuen Richtlinien die kosteneffektivste der untersuchten Strategien. Die Analyse mit Verwendung dieses unteren Grenzwertes der Progression ergab ein diskontiertes IKNV für Peginterferon und Ribavirin versus keiner Therapie von etwa 19.600 €/QALY.

IKNV bei natürlicher Progressionsrate von nur 7 %: 19.600 €/QALY für PegIFN+RBV

Abbildung 5.4-6 stellt den Einfluss der natürlichen Progression auf das diskontierte inkrementelle Kostennutzwertverhältnis der antiviralen Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin nach den neuen Richtlinien gegenüber keiner Therapie dar.

grafische Darstellung zum Einfluss natürliche Progressionsrate

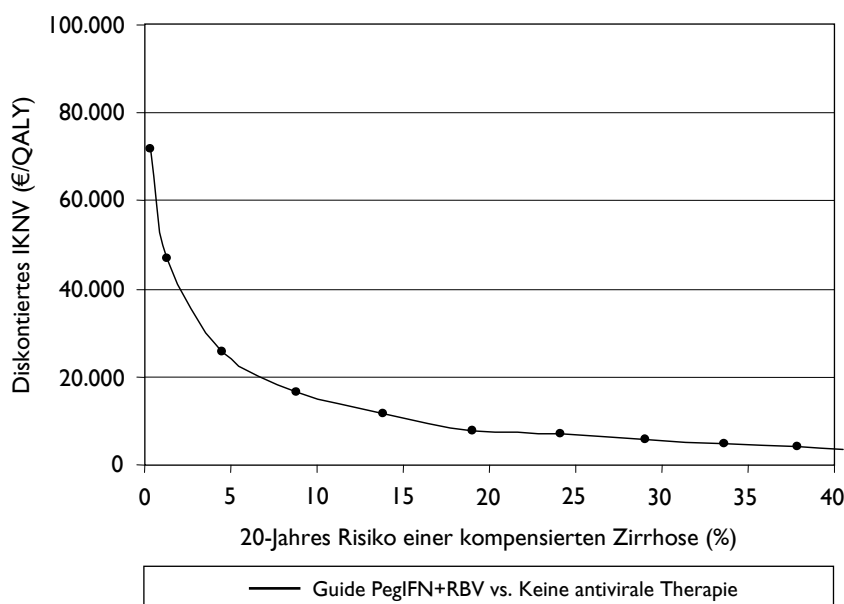


Abbildung 5.4-6: Sensitivitätsanalyse: Einfluss der Progressionsraten ausgedrückt in 20-Jahres Risiko für eine kompensierte Zirrhose auf das inkrementelle Kostennutzwertverhältnis

**Sensitivitätsanalysen
zu Kostenparametern**

**Halbierung der
Symptom-
Behandlungskosten:
IKNV bei PegIFN+RBV
= 11.000 €/QALY**

**Verdopplung der
Medikationskosten:
IKNV für PegIFN+RBV
<21.000 €/QALY**

Im Folgenden werden die Einflüsse einer Variation von Kosten für Behandlung der verschiedenen klinischen Gesundheitszustände und für die antivirale Therapie dargestellt.

Bei einer Halbierung der Kosten für die Behandlung der klinischen Symptome einer milden, moderaten Hepatitis C, einer kompensierten Zirrhose sowie der Komplikationen bei einer Dekompensation und Transplantation erhöhte sich das diskontierte IKNV für die Kombinationstherapie mit Peginterferon plus Ribavirin auf ca. 11.000 €/QALY.

In Abbildung 5.4-7 ist der Einfluss der Kosten für die antivirale Medikation auf das IKNV der beiden Therapiestrategien abgebildet. Mit steigenden Kosten steigt das IKNV linear an. Auch bei einer Verdopplung der Medikationskosten liegt das diskontierte IKNV unter 21.000 €/QALY für Peginterferon plus Ribavirin und unter 34.000 €/QALY für Interferon plus Ribavirin (jeweils im Vergleich zu keiner antiviralen Therapie).

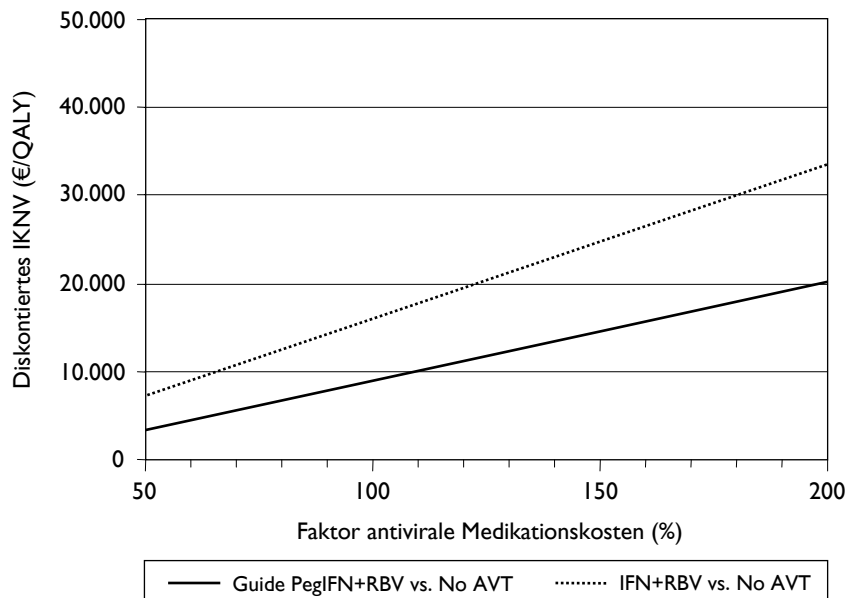


Abbildung 5.4-7: Sensitivitätsanalyse: Einfluss der antiviralen Medikationskosten auf das inkrementelle Kostennutzwertverhältnis

Abbildung 5.4-8 zeigt den Einfluss der Variation der Kosten für Peginterferon allein. Auch in diesem Szenario liegt bei einer Verdopplung der Kosten für Peginterferon das diskontierte IKNV für Peginterferon plus Ribavirin unter 16.000 €/QALY.

**Verdopplung
PegIFN-Kosten:
IKNV für PegIFN+RBV
<16.000 €/QALY**

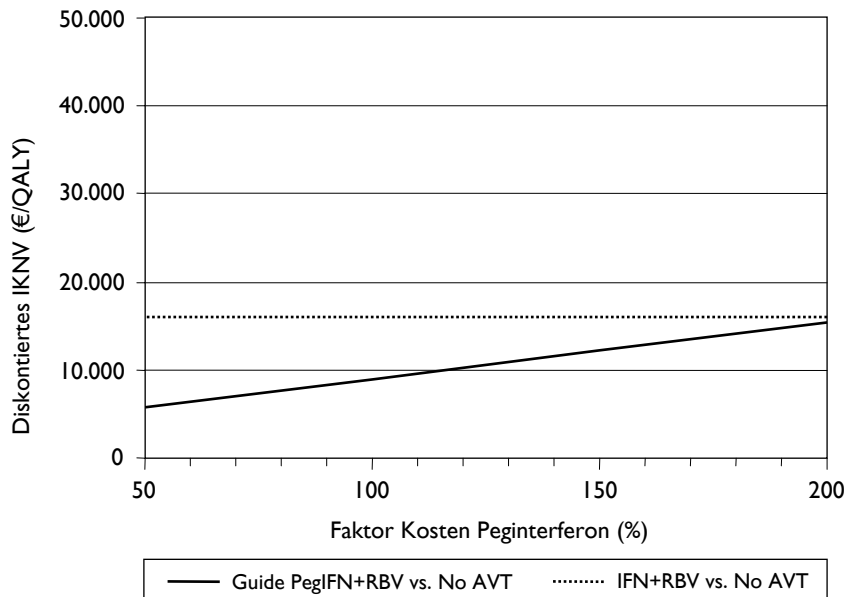


Abbildung 5.4-8: Sensitivitätsanalyse: Einfluss der Kosten für Peginterferon auf das inkrementelle Kostennutzwertverhältnis

Die Sensitivitätsanalysen verdeutlichen die Robustheit der Analyseergebnisse. Selbst bei Variation der Modellparameter über große Bereiche bleibt die Kombinationstherapie mit Peginterferon plus Ribavirin nach der aktuellen Guideline die medizinisch überlegene und kosteneffektivste Therapiestrategie.

**GuidePegIFN+RBV bleibt
überlegene Strategie**

6 Zusammenfassende Diskussion

In diesem Health Technology Assessment wurde ein entscheidungsanalytisches Modell entwickelt, um die medizinischen und gesundheitsökonomischen Langzeitkonsequenzen einer antiviralen Therapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin bei therapienaiven PatientInnen mit chronischer Hepatitis C und erhöhten Transaminasewerten nach den neuen genotypspezifischen Therapieempfehlungen im Vergleich zum früheren Standard für den Kontext des österreichischen Gesundheitssystems zu evaluieren. Dieses Modell zeigte in der Validierung eine gute technische, interne und externe Validität.

Die Analyseergebnisse zeigten, dass eine antivirale Therapie das 20-Jahres-Risiko, an einer Lebererkrankung zu sterben um 27 % bis 46 % (je nach antiviraler Therapiestrategie) verringern kann. Ein Gewinn an Lebenserwartung gegenüber der Unterlassung einer antiviralen Therapie von 2,5 Jahre (2,6 QALYs) bei Therapie mit Interferon plus Ribavirin bzw. 4,2 Jahre (4,4 QALYs) bei Therapie mit Peginterferon plus Ribavirin verordnet nach den neuen genotypspezifischen Therapieempfehlungen ist zu erwarten.

Nach dem utilitaristischen Prinzip (gesamtsocietäre Nutzenmaximierung), ist die Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin basierend auf den neuen genotypspezifischen Richtlinien sowohl unter medizinischen als auch gesundheitsökonomischen Gesichtspunkten die Strategie der Wahl. Das diskontierte inkrementelle Kostennutzverhältnis für eine Therapie mit Peginterferon plus Ribavirin verglichen mit dem Unterlassen einer antiviralen Therapie betrug 8.967 € pro gewonnenem QALY. Dies ist im Vergleich zu anderen in der internationalen Literatur angegebenen medizinischen Verfahren, wie beispielsweise die Hämodialyse oder die koronare Bypassoperation, die auch in Österreich gesellschaftlich akzeptiert werden, als kosteneffektiv zu bewerten.^{72, 74} Die Therapie mit Interferon plus Ribavirin wurde dominiert.

Die vorliegende Studie unterliegt verschiedenen Limitationen, Annahmen und Unsicherheiten auf Grund fehlender Evidenzen aus Langzeitstudien zur Erkrankungsprogression und medizinischer Effektivität antiviraler Therapien. In Sensitivitätsanalysen zeigten sich die Ergebnisse jedoch über eine breite Variation der relevanten Modellparameter hinweg robust.

Im Folgenden werden die wichtigsten Limitationen genannt.

Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit durchgeführten Analysen berücksichtigen das durchschnittliche Alter, die Geschlechtsverteilung und die Histologie aus einer Querschnittsstudie zur Lebensqualität bei deutschen HCV-PatientInnen, da keine österreichischen Daten für diese Modellparameter vorlagen. Eine Variation dieser Modellparameter über relevante Bereiche in Sensitivitätsanalysen hatte jedoch keinen Einfluss auf das entscheidungsanalytische Ergebnis.

In der Literatur^{17, 21, 47} wird die Progressionsrate zu einer kompensierten Zirrhose bei PatientInnen mit chronischer Hepatitis C kontrovers diskutiert. Die Progression zu einer kompensierten Zirrhose und nachfolgenden schweren Leberkomplikationen hat einen maßgeblichen Einfluss auf die Lebenserwartung mit und ohne antivirale Therapie und damit auch auf die inkrementelle Effektivität und Kosteneffektivität verschiedener antiviraler Therapiestrategien. Freeman et al.²¹ berichteten in Ihrem Review (n=57 Studien) zum Erkrankungsverlauf bei Hepatitis C mittels Regressionsanalyse berechnete gepoolte Schätzer für die Progression in vier verschiedenen Studiendesignkategorien. Das 20-Jahresrisiko, eine Zirrhose zu entwickeln, betrug bei Transfusionskohorten 24 %, bei Studien in hepatologischen Zentren 22 %, bei gemeindebezogenen Kohortenstudien 7 % und in Studien bei Blutspendern 4 %. Die Au-

valides Modell zur Evaluierung der Langzeitkonsequenzen für österreichischen Kontext wurde entwickelt

mit PegIFN+RIB höherer Gewinn an Lebenserwartung als mit INF+RBV

PegIFN+RBV ist Therapie der Wahl

IKNV im Vergleich kosteneffektiv

Ergebnis in Sensitivitätsanalysen robust

Limitationen

zahlreiche Modellparameter aus deutscher HCV-PatientInnenpopulation

Progressionsraten für kompensierte Zirrhosen widersprüchlich

	<p>toren konnten durch ein Adjustieren für demografische und klinische Charakteristika in diesen Metaanalysen nur einen Teil der Heterogenität erklären.</p>
<p>selektive Zielpopulation</p>	<p>In der vorliegenden Entscheidungsanalyse war die Zielpopulation PatientInnen mit chronischer Hepatitis C und erhöhten Transaminasewerten. Diese Population wird am besten durch Studien in hepatologischen Zentren repräsentiert. Im Gegensatz dazu berücksichtigen gemeindebezogene Studien häufig PatientInnen mit normalen Transaminasewerten, zu einem großen Teil auch i.v.-Drogenkonsumenten und PatientInnen mit akuter Hepatitis C.</p>
<p>auch bei geringer Zirrhose-Inzidenz PegIFN+RBV kosteneffektiv</p>	<p>In Sensitivitätsanalysen konnte jedoch auch gezeigt werden, dass die antivirale Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin nach den genotypspezifischen Richtlinien auch bei Zugrundelegung einer extrem geringen (und damit konservativen) Zirrhose-Inzidenz (7 % wie in gemeindebezogenen Studien beobachtet) immer noch effektiv und kosteneffektiv ist.</p>
<p>Ergebnis nur für gewählte Zielpopulation gültig</p>	<p>Es ist jedoch deutlich darauf hinzuweisen, dass diese Ergebnisse nicht auf PatientInnen mit akuter Hepatitis C übertragen werden können, ohne dafür eigene Modellrechnungen durchzuführen. Ferner können keine Aussagen für Populationen gemacht werden, in denen ein systematisches Screening für HCV stattfindet, wodurch die PatientInnen sehr früh im Progressionsverlauf identifiziert werden können. Die Ergebnisse können auch nicht auf PatientInnen mit normalen Transaminasewerten übertragen werden. Für diese Populationen müsste ein eigenes entscheidungsanalytisches Modell mit spezifischen Modellparametern und insbesondere adaptierten Progressionsraten entwickelt werden, um die Effektivität und Kosteneffektivität der antiviralen Therapiestrategien in dieser Population zu bestimmen.</p>
<p>tendenzielle Überschätzung des IKNV durch Unterschätzung krankheitsbedingter Kosten</p>	<p>In der vorliegenden ökonomischen Analyse wurden erkrankungsbedingte Kosten aus mehreren Gründen unterschätzt. Die Unterschätzung der krankheitsbedingten Kosten führt zu einer Unterschätzung des Einsparungspotentials durch eine effektivere antivirale Therapie und somit zu einer Überschätzung des inkrementellen Kostennutzwertverhältnisses. Aus diesem Grund sind die Ergebnisse der vorliegenden Entscheidungsanalyse als konservativ anzusehen. Es wurden variable Kosten und keine Fixkosten berücksichtigt. Bei den Kosten der Gesundheitszustände Lebertransplantation, Leberzellkarzinom und hepatische Enzephalopathie wurden ausschließlich stationäre Kosten berücksichtigt, da keine ambulanten Kostendaten zur Verfügung standen. Für die Folgejahre nach einer Lebertransplantation wurden ausschließlich Kosten für Medikamente berücksichtigt. Ferner wurden keine Produktivitätsausfallkosten in die Analyse eingeschlossen. Dies gilt zwar aufgrund der Doppelzählungsproblematik im Rahmen des Kosten-Effektivitäts-Ansatzes als gerechtfertigt, allerdings werden die absoluten volkswirtschaftlichen Kosten der Erkrankung auf diese Weise unterschätzt. Weder eine Reduktion in der Inzidenz des hepatozellulären Karzinoms bei Non-Respondern, noch eine histologische Verbesserung bei Respondern wurde berücksichtigt.</p>
<p>falls Unterschätzung der Behandlungskosten: Ergebnis bleibt robust</p>	<p>Die Medikamentenkosten für eine antivirale Therapie basierte auf eine Berechnung der Kosten pro Einheit Interferon/Peginterferon und Ribavirin und berücksichtigte nicht, dass zum Teil angebrochene Medikamentenpackungen verworfen werden. Hierdurch wurden die Kosten für die antivirale Therapie eventuell unterschätzt. In Sensitivitätsanalysen zeigte sich jedoch, dass das Analyseergebnis gegenüber diesbezüglicher Veränderungen der antiviralen Kosten stabil blieb.</p>

Die in diesem HTA-Bericht durchgeführten Analysen bezogen sich ausschließlich auf die Zielpopulation ‚erwachsene therapienaive PatientInnen mit chronischer Hepatitis C‘. Es wurden keine weiteren mit der Hepatitis C assoziierten Begleiterkrankungen wie Hämophilie, oder Koinfektionen mit Hepatitis B oder HIV oder i.v.-Drogenkonsum berücksichtigt. Da in diesen Populationen sowohl die Lebenserwartung erniedrigt als auch die Versorgungskosten erhöht sind, stellen die in diesem HTA-Bericht ermittelten Kostennutzwertverhältnisse nur eine untere Grenze für diese Populationen dar, so dass über eine Langzeiteffektivität und Kosteneffektivität in diesen Populationen keine Aussage gemacht werden kann. Auch zur Langzeiteffektivität und Kosteneffektivität einer antiviralen Therapie bei Kindern kann aus diesem HTA-Bericht keine Schlussfolgerung abgeleitet werden. Schließlich können die Ergebnisse dieses HTA-Berichts nicht auf PatientInnen mit antiviraler Vorbehandlung übertragen werden.

Zukünftiger Forschungsbedarf besteht zur systematischen Untersuchung der Krankheitsentwicklung mit und ohne antivirale Therapie chronisch erkrankter Hepatitis C-PatientInnen. Zur Wirksamkeit der antiviralen Therapien liegen derzeit keine Studien mit dem Zielparameter Mortalität und Morbidität vor. Vielmehr basieren die bisherigen Studien auf der Annahme, dass die virologische Ansprechrate (SVR) als gesicherter Surrogatzielparameter gelten kann. Hierzu sind weitere Studien angezeigt, um diese Korrelation zu bestätigen. Es sollten Langzeitstudien zum natürlichen Krankheitsverlauf und prospektive Studien unter Erhebung aktueller Behandlungskosten durchgeführt werden sowie weitere evidenzbasierte Daten zur medizinischen Effektivität und den Nebenwirkungen der antiviralen Therapien unter Routinebedingungen erhoben werden. Ferner sind klinische und entscheidungsanalytische Studien in speziellen Populationen notwendig wie bei PatientInnen mit normalen Transaminasewerten sowie bei PatientInnen mit Hämophilie, Hepatitis B- und/oder HIV-Koinfektion, i.v.-Drogenkonsum, bei vorbehandelten PatientInnen sowie bei Kindern.

Schließlich wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass den Ergebnissen einer gesundheitsökonomische Evaluation im Rahmen gesundheitspolitischer Entscheidungen immer nur unterstützende Funktion zukommt. Gesellschaftliche Entscheidungen sind vieldimensional und die Kosteneffektivität medizinischer Verfahren ist nur ein Kriterium im Entscheidungsprozess, welches nur im Kontext mit anderen ethischen Aspekten wie z. B. der Verteilungsgerechtigkeit beurteilt werden kann.²³

Ergebnis gilt nicht für PatientInnen mit Ko-Morbidität, Kinder und vorbehandelte Personen

Forschungsbedarf: Langzeitstudien zur Wirksamkeit (unter Routinebedingungen) und bei speziellen PatientInnengruppen

Kosteneffektivität ist nicht alleiniges Entscheidungskriterium

7 Schlussfolgerung und Empfehlungen

Basierend auf den vorliegenden entscheidungsanalytischen Ergebnissen erhöht eine initiale antivirale Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin die Lebenserwartung und die qualitätskorrigierte Lebenserwartung bei PatientInnen mit chronischer Hepatitis C und erhöhten Lebertransaminasewerten. Dabei ist die Durchführung dieser Therapie nach den aktuellen österreichischen Richtlinien, welche die Therapiedauer, die Dosierung und einen frühen Therapieabbruch bei Nichtansprechen abhängig vom HCV-Genotyp empfehlen, als besonders kosteneffektiv zu bewerten und führt im Vergleich zu dem früheren Standard der antiviralen Therapie mit Interferon und Ribavirin zu deutlichen Verbesserungen in der Versorgung bei gesamtgesellschaftlichen Kosteneinsparungen.

Ein wichtiger zukünftiger Forschungsbedarf liegt im Bereich von epidemiologischen Langzeitstudien zum natürlichen Krankheitsverlauf und zu prospektive Studien unter Erhebung aktueller Behandlungskosten. Ferner sollten Studien mit dem klinischen Endpunkt Mortalität und Morbidität sowie Studien zur medizinischen Effektivität und den Nebenwirkungen der antiviralen Therapien unter Routinebedingungen durchgeführt werden. Schließlich fehlen Entscheidungsanalysen zu spezifischen PatientInnenpopulationen wie PatientInnen mit normalen Transaminasewerten sowie PatientInnen mit Hämophilie, Hepatitis B- und/oder HIV-Koinfektion, i.v.-Drogenkonsum, vorbehandelte PatientInnen sowie Kinder.

Nicht alle PatientInnen mit einer HCV-Infektion entwickeln progressive Lebererkrankungen und eine antivirale Therapie kann erhebliche Nebenwirkungen bedingen. Unabhängig von der ökonomischen Komponente sind deshalb vor der Entscheidung für eine antivirale Therapie der im Einzelfall erwartete klinische Nutzen und die Risiken in Abhängigkeit von den demografischen und klinischen Merkmalen der einzelnen PatientInnen und deren Präferenzen abzuwägen. PatientInnen in dieser Entscheidung zu beraten und zu unterstützen gehört zu den Aufgaben des betreuenden Arztes.

**aktuelle
Guidelineempfehlung
bringt beste
Langzeiteffektivität
und ist vergleichsweise
kosteneffektiv**

**Forschungsbedarf zu
Langzeitwirkung und
für verschiedene
PatientInnengruppen**

**Therapieentscheidung
ist individuell zu treffen**

8 Literaturverzeichnis

1. Alter H, Seeff L. Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: a perspective on long-term outcome. *Semin Liver Dis* 2000; 20 (1): 17-35.
2. Alter M, Kruskon-Moran D, Nainan O, McQuillan G, Gao F, Moyer L, Kaslow R, Margolis H. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States 1988 through 1994. *N Engl J Med* 1999; 341: 556-562.
3. Annemans L, Warie H, Nechelpuut M, Peraux B. A health economic model to assess the long term effects and cost-effectiveness of PEG IFN alpha-2a in hepatitis C virus infected patients. *Acta Gastroenterol Belg* 2004; 67 (1): 1-8.
4. Anonymous. Sclerotherapy for male alcoholic cirrhotic patients who have bled from esophageal varices: results of a randomized, multicenter clinical trial. The Veterans Affairs Cooperative Variceal Sclerotherapy Group. *Hepatology* 1994; 20 (3): 618-625.
5. Armstrong G, Alter M, McQuillan G, Margolis H. The past incidence of hepatitis C virus infection: implications for the future burden of chronic liver disease in the United States. *Hepatology* 2000; 31 (3): 777-782.
6. Ascher N, Lake J, Emond J, Roberts J. Liver transplantation for hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology* 1994; 20(suppl) (1 Pt 2): 24S-27S.
7. Bennett WG, Inoue Y, Beck JR, Wong JB, Pauker SG, Davis GL. Estimates of the cost-effectiveness of a single course of interferon-alpha 2b in patients with histologically mild chronic hepatitis C. *Annals of Internal Medicine* 1997; 127 (10): 855-865.
8. Buti M, Casado M, Fosbrook L, Wong J, Esteban R. Cost-effectiveness of combination therapy for naive patients with chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology* 2000; 33 (4): 651-658.
9. Buti M, Medina M, Casado MA, Wong JB, Fosbrook L, Esteban R. A cost-effectiveness analysis of peginterferon alfa-2b plus ribavirin for the treatment of naive patients with chronic hepatitis C. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2003; 17 (5): 687-694.
10. Christensen E, Krintel JJ, Hansen SM, Johansen JK, Juhl E. Prognosis after the first episode of gastrointestinal bleeding or coma in cirrhosis. Survival and prognostic factors. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24 (8): 999-1.006.
11. Council of Europe: Transplant Procurement Management (TPM). Eurotransplant, Februar, (2003).
12. Datz CD, H. Ferenci, P., Holzmann HK, H.H. Munda, P. Peck-, Radosavljevic MR, F. Trauner, M. Vogel, W. Wrba, F. , im Nahmen der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie: 3. ÖGGH Konsensuskonferenz zur Diagnose und Therapie der Virushepatitis. Österreichische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH). Krems, Österreich, 8-9. April, (2005).
13. Davis GL. Monitoring of viral levels during therapy of hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36 (5 Suppl 1): S145-151.
14. Desmet V, Gerber M, Hoofnagle J, Manns M, Scheuer P. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading, and staging. *Hepatology* 1994; 19: 1.513-1.520.

15. Detre K, Belle S, Lombardero M. Liver transplantation for chronic viral hepatitis. *Viral Hepatitis Rev* 1996; 2: 219-228.
16. Di Bisceglie A, Goodman Z, Ishak K, Hoofnagle J, Melpolder J, Alter H. Long-term clinical and histopathological follow-up of chronic posttransfusion hepatitis. *Hepatology* 1991; 14 (6): 969-974.
17. Dore G, Freeman A, Law M, Kaldor J. Is severe liver disease a common outcome for people with chronic hepatitis C? *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17 (4): 423-430.
18. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, Nevens F, Solinas A, Mura D, Brouwer J, Thomas H, Njapoum C, Casarin C, Bonetti P, Fuschi P, Basho J, Tocco A, Bhalla A, Galassini R, Noventa F, Schalm S, Realdi G. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997; 112 (2): 463-472.
19. Ferenci P. Hepatitis C. *Facharzt* 2004; 1: 13-17.
20. Ferenci PR, F. Müller, C. Stauber, R. Kessler, H. Penner, E. Wrba, F. Vogel, W. Empfehlungen zur Behandlung der Virushepatitis Konsensus: Konferenz der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie. Österreichische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH), 9 Oktober 1998, Mautern 1998:
21. Freeman A, Dore G, Law M, Thorpe M, Von Overbeck J, Lloyd A, Marin G, Kaldor J. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2001; 34 (4): 809-816.
22. Fried M, Shiffman M, Reddy R, Smith C, Marino G, Goncalves F, Haeussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J. Peginterferon Alfa-2a plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Infection. *N Engl J Med* 2002; 347 (13): 975-982.
23. Gandjour A, Lauterbach KW. Allokationsproblematik im Kontext beschränkter finanzieller Ressourcen. *Internist* 1999; 40: 255-259.
24. Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC. *Cost-Effectiveness in Health and Medicine*. New York 1996.
25. Hackl M, Bayer P. *Jahrbuch der Gesundheitsstatistik 2002*. 2004;
26. Hadziyannis SJ, Sette H, Jr., Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, Ramadori G, Bodenheimer H, Jr., Bernstein D, Rizzetto M, Zeuzem S, Pockros PJ, Lin A, Ackrill AM, Group PIS. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Annals of Internal Medicine* 2004; 140 (5): 346-355.
27. Jonas S, Jessner W, Rafetseder O, Wild C. Chronische Hepatitis C. Implikationen für Therapie und ökonomischen Ressourceneinsatz in Österreich. 2004;
28. Kessler H. Epidemiologie. Hepatitis C in Österreich. Persönliche Kommunikation. 2004;
29. Kilpe V, Krakauer H, Wren R. An analysis of liver transplant experience from 37 transplant centers as reported to Medicare. *Transplantation* 1993; 56 (3): 554-561.
30. Kim W, Poterucha J, Hermans J, Therneau T, Dickson E, Evans R, Gross JJ. Cost-effectiveness of 6 and 12 months of interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. *Annals of Internal Medicine* 1997; 127: 866-874.

31. Kjaergard L, Krogsgaard K, Gluud C. Interferon alfa with or without ribavirin for chronic hepatitis C: systematic review of randomised trials. *BMJ* 2001; 323 (7322): 1.151-1.155.
32. Kjaergard L, Krogsgaard K, Gluud C. Ribavirin with or without alpha interferon versus no intervention, placebo or alpha interferon for chronic hepatitis C (Cochrane Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002; (1):
33. Knodell R, Ishak K, Black W, Chen T, Craig R, Kaplowitz N, Kiernan T, Wollman J. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 1 (5): 431-435.
34. Liang TJ, Rehermann B, Seeff LB, Hoofnagle JH. Pathogenesis, natural history, treatment, and prevention of hepatitis C. *Ann Intern Med* 2000; 132 (4): 296-305.
35. Lochs H, Chung R, Podolsky D. Leberzirrhose und ihre Komplikationen. In: Dietel M, Dudenhausen J, Suttrop N (Hrsg.). *Harrisons Innere Medizin 2*. Berlin Leiben 2003: 1.929-1.941.
36. Manns M, McHutchison J, Gordon S, Rustgi V, Shiffman M, Reindollar R, Goodman Z, Koury K, Harvey J, Albrecht JK, and the International Hepatitis Interventional Therapy Group. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358 (9286): 958-965.
37. Mattsson L. Outcome of acute symptomatic non-A, non-B hepatitis: a 13-year follow-up study of hepatitis C virus markers. *Liver* 1993; 13: 274-278.
38. Müller C. Überblick Hepatitis C. Persönliche Kommunikation. Universitätsklinik für Innere Medizin, Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, AKH Wien. 2004;
39. Neary M, Cort S, Bayliss M, Ware J, Jr. Sustained virologic response is associated with improved health-related quality of life in relapsed chronic hepatitis C patients. *Semin Liver Dis* 1999; 19 Suppl 1: 77-85.
40. Orlewska E. Cost-effectiveness of pegylated IFN-alphaSUB2b and -SUB2a and ribavirin. *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2004; 4 (5): 495-504.
41. Österreichisches Bundesinstitut für Gesundheitswesen (ÖBIG) Koordinationsbüro für das Transplantationswesen (ÖBIG Transplant): 2002 Jahresbericht. Wien, März 2003, im Auftrag des Bundesministeriums für soziale Sicherheit und Generationen 2003:
42. Poynard T, McHutchison J, Goodman Z, Ling MH, Albrecht J. Is an „A la Carte“ combination interferon alfa-2b plus ribavirin regimen possible for the first line treatment in patients with chronic hepatitis C? The ALGOVIRC Project Group. *Hepatology* 2000; 31 (1): 211-218.
43. Sagmeister M, Wong J, Mullhaupt B, Renner E. A pragmatic and cost-effective strategy of a combination therapy of interferon alpha-2b and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2001; 13 (5): 483-438.
44. Salerno F, Borroni G, Moser P, Badalamenti S, Cassara L, Maggi A, Fusini M, Cesana B. Survival and prognostic factors of cirrhotic patients with ascites: a study of 134 outpatients. *American Journal of Gastroenterology* 1993; 88 (4): 514-519.

45. Salomon JA, Weinstein MC, Hammitt JK, Goldie SJ. Cost-effectiveness of treatment for chronic hepatitis C infection in an evolving patient population. *JAMA* 2003; 290 (2): 228-237.
46. Sarrazin C, Zeuzem S, Dienstag J, al. e. Akute virale Hepatitis. In: Diemel M, Dudenhausen J (Hrsg.). *Harrisons Innere Medizin* 2. Berlin Leiben 2003: 1.891-1.908.
47. Seeff LB, Hoofnagle JH. National Institutes of Health Consensus Development Conference: management of hepatitis C: 2002. *Hepatology* 2002; 36 (5 Suppl 1): S1-2.
48. Sennfalt K, Reichard O, Hultkrantz R, Wong J, Jonsson D. Cost-effectiveness of Interferon Alfa-2b With and Without Ribavirin as Therapy for Chronic Hepatitis C in Sweden. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2001; 36: 870-876.
49. Shepherd J, Waugh N, Hewitson P. Combination therapy (interferon alfa and ribavirin) in the treatment of chronic hepatitis C: a rapid and systematic review. *Health Technology Assessment (Winchester, England)* 2000; 4 (33): 1-67.
50. Shepherd J, Brodin H, Cave C, Waugh N, Price A, Gabbay J. Pegylated interferon alpha-2a and -2b in combination with ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2004; 8 (39): iii-iv, 1-125.
51. Shepherd J, Brodin HF, Cave CB, Waugh NR, Price A, Gabbay J. Clinical- and cost-effectiveness of pegylated interferon alfa in the treatment of chronic hepatitis C: a systematic review and economic evaluation. *Int J Technol Assess Health Care* 2005; 21 (1): 47-54.
52. Siebert U, Mühlberger N, Schöffski O. Formale Entscheidungsanalyse. In: Schöffski O, Graf v. d. Schulenburg J-M (Hrsg.). *Gesundheitsökonomische Evaluationen*. 2nd, Berlin 2000: 88-120.
53. Siebert U. Der Einsatz von Entscheidungsanalysen in gesundheitsökonomischen Evaluationen. *Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie* 2003; 34 (2): 112-124.
54. Siebert U. Transparente Entscheidungen in Public Health mittels systematischer Entscheidungsanalyse. In: Schwartz FW, Badura B, Leidl R, Raspe H, Siegrist J, Walter U (Hrsg.). *Das Public Health Buch. Gesundheit und Gesundheitswesen*. 2nd, München 2003: 485-502.
55. Siebert U. When should decision-analytic modeling be used in the economic evaluation of health care? [Editorial]. *European Journal of Health Economics* 2003; 4 (3): 143-150.
56. Siebert U, Ravens-Sieberer U, Greiner W, Sroczynski G, Wong JB, Kuntz KM, Kallinowski B, Graf von der Schulenburg JM, Bullinger M, Rossol S, German Hepatitis C Model (GEHMO) Group. Performance of different utility assessment methods in chronic hepatitis C patients. In: Kind P, Macran S (Hrsg.). *Proceedings of the 19th Plenary Meeting of the Euro-Qol Group. 13th-14th September 2002 Discussion Papers*. York, UK 2003: 175-184.
57. Siebert U, Sroczynski G, Rossol S, Wasem J, Ravens-Sieberer U, Kurth B, Manns M, McHutchison J, Wong J, German Hepatitis C Model (GEHMO) Group, International Hepatitis Interventional Therapy (IHIT) Group. Cost-Effectiveness of Peginterferon alpha-2b Plus Ribavirin versus Interferon alpha-2b Plus Ribavirin for Initial Treatment of Chronic Hepatitis C. *Gut* 2003; 52: 425-432.

58. Siebert U, Sroczynski G, unter Mitwirkung der German Hepatitis C Model (GEHMO) Group und des HTA-Expertenpanels für Hepatitis C. Antivirale Therapie bei PatientInnen mit chronischer Hepatitis C in Deutschland. Medizinische und ökonomische Evaluation der initialen Kombinationstherapie mit Interferon/Peginterferon und Ribavirin. Serie des Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information im Auftrag des Deutschen Bundesministerium für Gesundheit. Köln 2003.
59. Siebert U, Sroczynski G. Effectiveness and cost-effectiveness of initial combination therapy with interferon/peginterferon plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C in Germany: a health technology assessment commissioned by the German Federal Ministry of Health and Social Security. *Int J Technol Assess Health Care* 2005; 21 (1): 55-65.
60. Sobesky R, Mathurin P, Charlotte F, Moussalli J, Olivi M, Vidaud M, Ratziu V, Opolon P, Poynard T. Modeling the impact of interferon alfa treatment on liver fibrosis progression in chronic hepatitis C: a dynamic view. *The Multivirc Group. Gastroenterology* 1999; 116 (2): 378-386.
61. Statistik Austria. Österreichisches Statistisches Jahrbuch 2003. 2003;
62. Stauber R. Management chronischer Hepatopathien. State of the art 2003. *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen* 2003; 1: 21-27.
63. Stein K, Rosenberg W, Wong J. Cost effectiveness of combination therapy for hepatitis C: a decision analytic model. *Gut* 2002; 50 (2): 253-258.
64. Strauss R, Fülöp G, Pfeiffer C. Hepatitis C in Austria 1993-2000. Reporting bias distorts HCV epidemiology in Austria. *Eurosurveillance monthly* 2003; 8: 113-118.
65. Sullivan SD, Craxi A, Alberti A, Giuliani G, De Carli C, Wintfeld N, Patel KK, Green J. Cost effectiveness of peginterferon alpha-2a plus ribavirin versus interferon alpha-2b plus ribavirin as initial therapy for treatment-naive chronic hepatitis C. *Pharmacoeconomics* 2004; 22 (4): 257-265.
66. Sullivan SD, Jensen DM, Bernstein DE, Hassanein TI, Foster GR, Lee SS, Cheinquer H, Craxi A, Cooksley G, Klaskala W, Pettit K, Patel KK, Green J. Cost-Effectiveness of Combination Peginterferon alpha-2a and Ribavirin Compared With Interferon alpha-2b and Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2004; 99 (8): 1.490-1.496.
67. Takahashi M, Yamada G, Miyamoto R, Doi T, Endo H, Tsuji T. Natural course of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1993; 88 (2): 240-243.
68. Tremolada F, Casarin C, Alberti A, Drago C, Tagger A, Ribero M, Realdi G. Long-term follow-up of non-A, non-B (type C) post-transfusion hepatitis. *J Hepatol* 1992; 16: 273-281.
69. Walter E, Zehetmayr S. Guidelines zur gesundheitsökonomischen Evaluation. 2006;
70. Ware J, Jr, Bayliss M, Mannocchia M, Davis G. Health-related quality of life in chronic hepatitis C: impact of disease and treatment response. *The Interventional Therapy Group. Hepatology* 1999; 30 (2): 550-555.
71. Weinstein MC, Siegel JE, Gold MR, Kamlet MS, Russell LB. Recommendations of the Panel on Cost-effectiveness in Health and Medicine. *JAMA* 1996; 276 (15): 1.253-1.258.
72. Weinstein MC. High-priced technology can be good value for money. *Annals of Internal Medicine* 1999; 130 (10): 857-858.

73. Wong J, Poynard T, Ling M, Albrecht J, Pauker S. Cost-effectiveness of 24 or 48 weeks of interferon alpha-2b alone or with ribavirin as initial treatment of chronic hepatitis C. International Hepatitis Interventional Therapy Group. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 (6): 1.524-1.530.
74. Wong JB, Sonnenberg FA, Salem DN, Pauker SG. Myocardial revascularization for chronic stable angina. Analysis of the role of percutaneous transluminal coronary angioplasty based on data available in 1989. *Annals of Internal Medicine* 1990; 113 (11): 852-871.
75. Wong JB, Davis GL, McHutchison JG, Manns MP, Albrecht JK. Economic and clinical effects of evaluating rapid viral response to peginterferon alfa-2b plus ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C. *American Journal of Gastroenterology* 2003; 98 (11): 2.354-2.362.
76. Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, Arakawa Y, Ide T, Sata M, Inoue O, Yano M, Tanaka M, Fujiyama S, Nishiguchi S, Kuroki T, Imazeke F, Yokosuka O, Kinoyama S, Yamada G, Omata M. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: National surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. *Ann Int Med* 1999; 131: 174-181.
77. Younossi Z, Singer M, McHutchison J, Shermock K. Cost effectiveness of interferon alpha2b combined with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1999; 30 (5): 1.318-1.324.
78. Yousuf M, Nakano Y, Sodeyama T, Kiyosawa K. Persistence of viremia in patients with type-C chronic hepatitis during long-term follow-up. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 1992; 27: 812-816.