



HTA-Newsletter

Health Technology Assessment

Evaluation medizinischer Interventionen



**INSTITUT FÜR
TECHNIKFOLGEN-
ABSCHÄTZUNG**

Inhalt

Entscheidungsanalysen in HTA

Ziele, Stärken und Limitationen...1

Morbus Crohn

Behandlung mit Infliximab.....2

Multiple Sklerose

Behandlung mit Interferon-beta2

Zervixabstrich

Dünnschichtpräparationen
und computergestützte
Auswertungen3

Chronische Hepatitis C

Antivirale Therapie.....4

Vorausschau April

Sondernummer Entscheidungsanalysen:

- Karotisstenosen
- Inkontinenz-Diagnostik
- P 450-Genotypisierung
- Makuladegeneration:
neue Therapien

ENTSCHEIDUNGSANALYSEN IN HTA

Ziele, Stärken und Limitationen

HTA versteht sich als umfassenden Ansatz zur Bewertung medizinischer Technologien. „Umfassend“ bedeutet: (1) die aus randomisierten klinischen Studien mit kurzen Zeithorizonten stammenden Ergebnisse zu Surrogatparametern müssen kausal mit patientenrelevanten Langzeitendpunkten (z. B. Mortalität) aus epidemiologischen Studien verknüpft werden; (2) Lebenserwartung ist zu kombinieren mit Patientenpräferenzen und Lebensqualität (z. B. als quality-adjusted life years, QALY); (3) den medizinischen sind gesundheitsökonomische Auswirkungen gegenüberzustellen (z. B. als zusätzlichen Kosten pro QALY); (4) ethische Aspekte sind zu berücksichtigen (z. B. Verteilung von Organtransplantaten).

Dies erfordert die Zusammenführung wissenschaftlicher Evidenz aus verschiedenen Datenquellen mit unterschiedlichen Unsicherheiten. Einen systematischen, expliziten und quantitativen Ansatz zur Entscheidungsfindung unter Unsicherheit stellt die entscheidungsanalytische Modellierung dar, die in vielen Ländern seit langem fester Bestandteil eines jeden HTA-Berichts ist (z. B. CCOHTA, NICE).

In einem entscheidungsanalytischen Modell wird für verschiedene Handlungsstrategien der Ablauf aller möglichen Ereignisse mit ihren Wahrscheinlichkeiten und medizinischen bzw. ökonomischen Konsequenzen dargestellt. Mittels probabilistischer Verfahren wie Entscheidungsbaumverfahren oder Markov-Modellen wird nach dem Prinzip der Nutzen-

maximierung (Utilitarismus) durch Gewichtung von medizinischem Nutzen, Risiken und gegebenenfalls Kosten die optimale Alternative ermittelt.

Qualitätsmerkmale von Entscheidungsanalysen sind: Transparenz der Modellbeschreibung, Verwendung adäquater Daten, interne/externe Validität und Durchführung von Unsicherheitsanalysen (Sensitivitätsanalysen). Eine wichtige Limitation liegt in der Gefahr, aufgrund unrealistischer Modellannahmen komplexe Zusammenhänge zu sehr zu vereinfachen. Deshalb sollte eine Modellvalidierung anhand unabhängiger Daten durchgeführt werden.

Schließlich ist eine verantwortungsvolle Ergebniskommunikation wichtig: die Ergebnisse basieren auf dem aktuellen Wissensstand und ihre Validität hängt von der Richtigkeit der Modellstruktur, Annahmen und Modellparameter ab und Sensitivitätsanalysen erlauben die Beurteilung der Robustheit der Analyseergebnisse. Der Entscheidungsanalyse sollte bezüglich des Entscheidungsprozesses nur eine unterstützende Funktion zukommen, da der Entscheidungsträger auch weniger formalisierbare Elemente wie Verteilungsgerechtigkeit und gesundheitspolitische Aspekte zu berücksichtigen hat.

Im Folgenden werden 4 HTAs beschrieben, bei denen entscheidungsanalytische Modelle zum Einsatz kamen.

Prof. Dr. Uwe Siebert, MPH, MSc
Vorstand Inst. Public Health,
Medical Decision Making und HTA/UMIT

Termine

30. März 2006, 18:00 Uhr
Kostenexplosion im
Gesundheitswesen
BSA-Generalsekretariat
Wien
18:00, Landesgerichtsstr. 16

20.–22. April 2006
4. Int. IFF-ÖRK Symposium
Sterbefall Mensch
„Wie werden wir morgen leben
und sterben?“
[http://www.iff.ac.at/pallorg/
main.php](http://www.iff.ac.at/pallorg/main.php)

26.–28. April 2006
11th Europ Forum Quality
Improvement
Prag
<http://www.quality.bmjpg.com/>

4. Mai 2006
Konferenz Pfade
Prozessmanagement
Gesundheit FH-Steier

15.–19. Mai 2006
Mastering the new Challenges
of Health Care
Intensivkurs
Harvard med Int & Institute of
Health Economics Lausanne
[http://www.hec.unil.ch/iems/
Formation_Continue/
YourFutureinHealthCare](http://www.hec.unil.ch/iems/Formation_Continue/YourFutureinHealthCare)

2.–5. Juli 2006
3rd HTAi annual Conference
Adelaide
[http://www.htai.org/
australia-2006/](http://www.htai.org/australia-2006/)

2.–5. Juli 2006
Regional GIN Symposium
Adelaide
[http://www.guidelines-
international.net](http://www.guidelines-international.net)

6.–9. Juli 2006
6th European Conference
of Health Economics
Budapest
[http://healthconomics.org/
conferences/2006/07/06/
sixth-european-confere.html](http://healthconomics.org/conferences/2006/07/06/sixth-european-confere.html)

Literatur

Hunink MG et al. 2001: Decision Making in Health and Medicine. Integrating Evidence and Values. Cambridge University Press.

Siebert U. 2003: When should decision-analytic modeling be used in the economic evaluation of health care? European Journal of Health Economics ;4(3):143-50.

Morbus Crohn

Behandlung mit Infliximab

Morbus Crohn (MC) ist eine schubweise verlaufende, chronische entzündliche Darmerkrankung, deren Ursache bislang unbekannt ist. Sie kann alle Abschnitte des Magen-Darm-Traktes betreffen und ist mit Komplikationen wie Blutungen, Fisteln u. a. verbunden. Die Inzidenz liegt zwischen 3-11/pro 100.000. Zur Therapie werden heute teure Immunsuppressiva wie Infliximab eingesetzt, die Symptome lindern und die Anzahl akuter Schübe verringern. Infliximab ist klinisch wirksam, überschreitet aber die herkömmlichen Maße für ein dortzulande akzeptables Kosten-Effektivitäts-Verhältnis.

Insgesamt ist die Evidenz aus klinischen Studien zu Infliximab bei MC begrenzt. Es liegen mittlerweile 2 kontrollierte Studien zu fistulierendem MC vor. Darin wird eine deutliche Überlegenheit von Infliximab gegenüber Placebo bestätigt. Ein kanadischer Report (2002) zu Kosten-Effektivitäts-Analyse von Infliximab brachte abweichende Ergebnisse. 4 von 6 ökonomischen Analysen, vorgelegt von der Industrie, bescheinigten Infliximab bei therapieresistentem MC ein inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (IKEV) zw. 14.200 US\$ und 40.000 US\$/pro gewonnenes qualitätskorrigiertes Lebensjahr (QALY). Diese Angaben wurden jedoch nur in einem Abstract publiziert. In einem entscheidungsanalytischen Markov-Modell wurden vier alternative Strategien zur Behandlung von aktivem MC (therapieresistent) verglichen: a) Normalbehandlung (z. B. Antibiotika, Steroide), b) Einzelinfusion Infliximab ohne Wiederbehandlung, c) Einzelinfusion mit

Wiederbehandlung und d) Infliximab in der Erhaltungstherapie, falls ein initiales Ansprechen vorliegt. Ergebnis: Keine der Strategien war in der Basisfall-Analyse dominant. Die normale Behandlung ergibt die geringsten erwarteten QALYs und zieht die niedrigsten Kosten mit sich. Eine Einzelinfusion Infliximab ergibt ein IKEV von CA\$ 181,201/QALY, eine Einzelinfusion + Wiederbehandlung CA\$ 480.111/QALY, und eine Wiederbehandlung + Erhaltungstherapie CA\$ 696,078/QALY. Bei einem Schwellenwert – von den kanadischen Autoren festgelegt – von CA\$ 180,000/QALY ist Infliximab nicht kosteneffektiv. Fehlende Langzeitkosten und Nebenwirkungen limitieren die Aussagekraft der Analyse. Fazit: Infliximab ist für die Behandlung von fistulierendem MC und aktivem MC (therapieresistent) klinisch effektiv. Die Kurzzeit-Sicherheit ist akzeptabel. Bei aktivem MC und fistulierendem MC liegen die inkrementellen Kosten pro QALY für Infliximab oberhalb der herkömmlichen Maßstäbe.

CCOHTA/CA 2002: Infliximab for the treatment of Crohn's disease: A systematic review and cost-utility analysis,
http://www.ccohta.ca/publications/pdf/12_2_infliximab_tr_e.pdf.

Multiple Sklerose

Behandlung mit Interferon-beta

Multiple Sklerose (MS) ist eine chronische entzündliche Erkrankung des Zentralnervensystems (Gehirn und Rückenmark), dessen Ursache nicht genau bekannt ist. Eine Heilung ist nach wie vor nicht möglich. Die Erkrankung manifestiert sich vorwiegend bei Erwachsenen unter 40 Jahren. In Österreich liegt die Prävalenz bei etwa 100/pro 100.000 Einwohnern. In der medikamentösen Therapie sind Interferone (1a und 1b) erfolgversprechende, jedoch sehr teure Substanzen. Eine Indikationseinschränkung bei MS würde die Gesamtkosten erheblich senken.

MS ist eine Erkrankung mit vielen und sehr unterschiedlichen Verlaufsformen. Mit der Leistungsskala Expanded Disability Status Score (EDSS) werden neurologische Behinderungsgrade angegeben. Es sind drei rekombinante Interferon-Beta Produkte für MS zugelassen. Für den Wirkstoff Glatirameracetat läuft die Zulassung. Klinische Studien zeigen, dass Interferone die Schubfrequenz bei Patienten mit schubförmig verlaufender MS um etwa ein Drittel senken. Bei sekundärer fortschreitender MS wurde über Erfolge berichtet. Es fehlen aber Studien zu direkten Vergleichen der Interferone untereinander. Die Kosten für Interferon-Beta Produkte sind sehr hoch. Für England wurden in einer systemischen entscheidungsanalytischen Modellierung (HTA 2000) die Langzeiteffekte und -kosten berechnet. Demnach beträgt eine Jahresbehandlung mit Interferon zwischen 9.000 und 12.000 Pfund/Patient. Das inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Verhältnis liegt je nach Indikationsmodell zwischen 228.300 bis 667.800 Pfund pro gewonnenem QALY. Die Kosten für Glatirameracetat werden höher geschätzt, ebenso für sekundäre fortschreitende MS. Für etwa 15.000 Patienten mit MS kommt nach Schätzung der Association of British Neurologists eine Behandlung mit Interferon in Frage. Die Gesamtkosten würden sich damit jährlich auf 108 Mio. Pfund belaufen, plus weitere 91 Mio. Pfund für die Vorsorge. Die Kosten verringern sich auf 85 Mio. Pfund, wenn die Behandlung auf Patienten mit EDSS $\geq 5,5$ (gefhähig, ca. 100 m) oder Patienten mit wahrgenommenen Schüben beschränkt wird. Dafür sprechen Ergebnisse der wichtigsten Studien, wonach Patienten mit mehr als 5,5 EDSS nicht inkludiert waren. Eine weitere Senkung der Gesamtkosten wäre durch eine Einschränkung auch bei Subgruppen möglich. Dafür sind weitere Studien zu Wirksamkeit und Kosteneffektivität der Untergruppen notwendig. Die Behandlung mit Interferon sollte, so die Analyse, bei konstantem Verlauf des EDSS (Zeitspanne ½ Jahr) eingestellt werden.

NICE/GB 2000: Assessment of beta interferon-beta and glatiramer for the treatment of Multiple sclerosis , <http://www.nice.org.uk/pdf/OriginalHTAReportApril2000.pdf>.

Zervixabstrich

Dünnschichtpräparationen und computergestützte Auswertungen

Mit Einführung des jährlichen Papanicolaou-Abstrichs (Pap-Test) für Frauen ab dem 20. Lebensjahr wurde eine deutliche Abnahme der Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms (Gebärmutterhalskrebs) beobachtet. Eine Evidenz für die Überlegenheit von neuen Screeningtechnologien (Dünnschichtpräparation und automatisierte Auswertung) gegenüber der konventionellen Pap-Methode konnte bislang nicht eindeutig nachgewiesen werden. In entscheidungsanalytischen Modellanalysen zeigt sich, dass im Vergleich zum jährlichen konventionellen Screening die neuen und deutlich teureren Technologien nur geringfügig mehr Krebsfälle verhindern und kaum einen Gewinn an Lebenserwartung erbringen und damit als nicht kosteneffektiv bewertet wurden. Bei einem Screeningintervall von 2 bis 3 Jahren könnten die neuen Technologien evtl. kosteneffektiv eingesetzt werden.

Ein HTA (2004) beurteilte mittels systematischer Entscheidungsanalyse die medizinischen und ökonomischen Langzeit-Konsequenzen für Deutschland unter Berücksichtigung der derzeitigen wissenschaftlichen Evidenz. Für diesen HTA-Bericht wurde ein Markov-Modell (Cervical Cancer Screening Model) zu verschiedenen Screeningstrategien entwickelt. Ergebnis: Ein jährliches konventionelles Screening (Pap-Test mit manueller Auswertung) verhindert rund 3.000 Krebsfälle pro 100.000 Frauen und erhöht im Durchschnitt die Lebenserwartung um 94 Tage. Im Vergleich dazu erhöht eine Kombination der Dünnschichtpräparation mit computerunterstützter Auswertung die Lebenserwartung um einen weiteren halben Tag und verhindert weitere 35 Krebsfälle. Die Ergebnisse der anderen Screeningtechnologien liegen dazwischen. Die konventionelle Pap-Methode erweist sich als sehr kosteneffektiv und führt gegenüber 'keinem Screening' zu einem inkrementellen Kosten-Effek-

Rezente HTA-Assessments

BCBS/USA

Februar 2006

Exhaled Nitric Oxide Monitoring as a Guide to Treatment Decisions in Chronic Asthma

Full-Field Digital Mammography

Laparoscopic Gastric Bypass Surgery for Morbid Obesity

Screening for Vertebral Fracture with Dual X-Ray Absorptiometry

Jän 2006

Special Report: Intensity-Modulated Radiation Therapy for Cancer of the Breast or Lung

External Counterpulsation for Treatment of Chronic Stable Angina Pectoris and Chronic Heart Failure

IHE/CA

An Empirical Review of Health Expenditures and Technology Health Expenditures and Technology in the era of heart attacks

Technologies Used for Managing and Preventing Acute Myocardial Infarction

Cost Estimation of Point of Care B-Type Natriuretic Peptide for the Diagnosis of Heart Failure in the Emergency Department

HTA-Projekte am ITA

Chronische Hepatitis C
in Österreich:
Entscheidungsanalytische
Modellierung

Polymorphismen Screening
– Begleitung von Leitlinien
Entwicklung

Statine und ihr prognostizierter
wie realer Einfluss auf die
intramurale Versorgung in
Österreich

Impressum

Redaktion: Claudia Wild
Saskia Schlichting

Graphik: Manuela Kaitna

Eigentümer und Herausgeber:
ITA – Institut für Technikfolgen-
Abschätzung der Österreichischen
Akademie der Wissenschaften,
A-1030 Wien, Strohgasse 45/3
<http://www.oew.ac.at/ita>

Der HTA-Newsletter erscheint
10 x pro Jahr und ausschließlich
auf der ITA-homepage

ISSN: 1680-9602

Wir freuen uns über
Reaktionen und Hinweise
insbes. auf für Österreich
relevante Themen!
Kommunikation an:
cwild@oew.ac.at

tivitätsVerhältnis (IKEV) von 6.600 € pro gewonnenem Lebensjahr (LJ). Die neuen Verfahren wurden im Vergleich zur konventionellen Methode im jährlichen Screening-Setting als nicht kosteneffektiv bewertet. Das IKEV für computergestützte Auswertung beträgt 220.000 €/LJ, das für Dünnschichtpräparation mit manueller Auswertung 953.000 €/LJ, und das für Dünnschichtpräparation mit computerunterstützter Auswertung 1.083.000 €/LJ. In Szenario-Analysen mit 2-, 3- oder 5-jährigen Screeningintervallen ist eine absolute Reduktion in der Effektivität (weniger gewonnene Lebensstage) aller Verfahren zu beobachten, bei gleichzeitig höherer Effektivität der neuen Verfahren. So kostet etwa der Einsatz von Dünnschichtpräparation ohne computerunterstützter Auswertung bei einem 3-Jahres-Intervall 46.000 €/LJ resp. mit 53.000 €/LJ. Bei einer angenommenen gesellschaftlichen Zahlungsbereitschaft von 50.000 €/LJ könnten neue Zervixkarzinom-Screeningtechnologien in einem 2- bis 3-Jahreintervall zu einer akzeptablen Kosteneffektivität führen.

DAHTA@DIMDI/DE 2003: Dünnschichtpräparationen und computergestützte Untersuchungen von Zervixabstrichen – Medizinische Effektivität, gesundheitsökonomische Evaluation und systematische Entscheidungsanalyse, http://gripsdb.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta067_bericht_de.pdf.

Chronische Hepatitis C

Antivirale Therapie

Die Prävalenz von Infektionen mit Hepatitis C Virus (HCV) in Deutschland wird auf 0,5 % geschätzt, die Inzidenz auf 5000 Neuinfektionen jährlich. Eine HCV-Infektion verläuft zu 80 % chronisch und besitzt ein hohes Mortalitätsrisiko (u. a. Leberzirrhose, Leberversagen). Die antivirale Kombinationstherapie mit Interferon + Ribavirin gilt für nicht vorbehandelte HCV-Patienten mit erhöhten Transaminasewerten als Standardtherapie. Neue Strategien wie die teurere Kombinationstherapie mit pegylierten Interferon + Ribavirin zeigen eine deutlich verbesserte Wirksamkeit. Entscheidungsanalytische Modellanaly-

sen zeigen, dass die neue Kombinationstherapie die medizinisch effektivste und kosteneffektivste Therapie ist.

Ein HTA (2003) evaluierte die medizinische Effektivität und Kosteneffektivität der antiviralen Therapien und setzte dabei ein validiertes entscheidungsanalytisches Modell (GEHMO – German Hepatitis C Model) ein, um die medizinischen und gesundheitsökonomischen Langzeiteffekte zu analysieren. Inkludiert waren vier Strategien a) keine antivirale Therapie, b) Monotherapie Interferon, c) Standardtherapie Interferon + Ribavirin und d) neue Kombinationstherapie Peginterferon + Ribavirin. Zielpopulation waren Patienten mit chronischer Hepatitis C und erhöhten Transaminasewerten. Ergebnis: Die antivirale Therapie verringert das 20-Jahresrisiko an einer Lebererkrankung zu sterben, je nach Therapie um 12-46 %. Peginterferon + Ribavirin erzielt im Markov-Modell den höchsten Gewinn an Lebenserwartung (4,6 LJ gegenüber 2,9 LJ bei Standard). Sie ist um ca. 8.600 € teurer als die Standardtherapie (reine Therapiekosten). Durch ihre effektivere Vermeidung späterer Leberkomplikationen verringern sich die Mehrkosten auf 3.600 €. Die neue Kombinationstherapie ist die medizinisch effektivste Therapie und mit einem diskontierten inkrementellen Kosten-Nutzwert-Verhältnis (IKNV) von 9.800/QALY als kosteneffektiv zu bewerten. Unter medizinischen als auch ökonomischen Gesichtspunkten ist die neue Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin für nicht vorbehandelte Patienten mit chronischer Hepatitis C und erhöhten Transaminasewerten zu empfehlen. Für eine analoge Analyse anderer Populationen (z. B. Patienten mit normalen Transaminasewerten, antiviraler Vorbehandlung, Koinfektionen oder früherem i. v. Drogenkonsum) fehlen noch Daten.

DAHTA@DIMDI/DE 2003: Antivirale Therapie bei Patienten mit chronischer Hepatitis C in Deutschland – medizinische und ökonomische Evaluation der initialen Kombinationstherapie mit Interferon/Peginterferon und Ribavirin, http://gripsdb.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta069_bericht_de.pdf.

ITA/A 2006: Antivirale Therapie bei Patienten mit chronischer Hepatitis C in Österreich. Eine Entscheidungsanalyse. Ab April 2006: <http://www.oew.ac.at/ita/hta>.