

## **Abschlussbericht Teilprojekt 5.1b**

**Projekttitlel:** Ermittlung der aktuellen und zukünftigen HCV-Krankheitskosten in Deutschland unter Berücksichtigung der neuen deutschen Leitlinie (2004)

**Projektleiter:** Prof. Dr. med. J.-M. Graf von der Schulenburg  
Universität Hannover  
Fachbereich Wirtschaftswissenschaften  
Forschungsstelle für Gesundheitsökonomie und  
Gesundheitssystemforschung  
Königsworther Platz 1  
30167 Hannover

**Telefon:** +49-(0)511- 762 5083

**Fax:** +49-(0)511- 762 5081

**E-Mail:** [jms@ivbl.uni-hannover.de](mailto:jms@ivbl.uni-hannover.de)

**Berichtszeitraum:** 01.02.2002 – 31.01.2005

## **Autoren:**

Dipl.-Ök. Christoph Vauth\*, Dr. Wolfgang Greiner\*, Prof. Dr. J.-Matthias Graf von der Schulenburg\*, Uwe Siebert, PD MPH, MSc, für die German Hepatitis C Model (GEHMO) Group\*\*

\*Forschungsstelle für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung, Universität Hannover

\*\*Program on HTA and Decision Sciences, Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie, Klinikum Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität, München, und

\*\*Institute for Technology Assessment, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

## **1. Einleitung**

### **1.1 Hintergrund**

Seit Mitte dieses Jahres liegt eine neue deutsche Guideline [45] vor, welche einen Therapiealgorithmus, der in Abhängigkeit vom HCV-Genotyp die Dauer, Dosierung und einen potentiellen frühen Abbruch bei Nichtansprechen einer antiviralen Therapie vorsieht. Diese Guideline wurde für den deutschen Kontext noch nicht gesundheitsökonomisch evaluiert.

Die abwägende Beurteilung des medizinischen Nutzens, der zusätzlichen Ressourcen für die antivirale Therapie bei therapienaiven Patienten mit chronischer Hepatitis C und die hierdurch erwarteten Einsparungen bei der Behandlung von Folgezuständen sind Gegenstand dieser systematischen Entscheidungsanalyse. Hierbei sollen insbesondere die genotyp-spezifischen Therapiemanagement-Algorithmen der aktuellen deutschen Guideline einbezogen werden.

### **1.2 Therapieempfehlungen**

Seit August 2004 liegen neue deutsche Empfehlungen zur Therapie der chronischen Hepatitis C liegen vor [45]. Diese Empfehlungen sprechen sich ähnlich wie die NIH Guideline für eine antivirale Behandlung HCV-infizierter therapienaiver Patienten mit chronischer Hepatitis C mit einer Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin aus, falls keine Kontraindikation vorliegt. Auch in diesen deutschen Empfehlungen werden die Therapiedauer, die Dosierung und frühe Abbruchregeln abhängig vom HCV-Genotyp gegeben.

CHC-Patienten mit Genotyp 2 oder 3 sollten die Kombinationstherapie für 24 Wochen unabhängig von einer frühen virologischen Response durchführen. Patienten mit Genotyp 1 sollten 48 Wochen lang therapiert werden. Die antivirale Therapie sollte bei Patienten mit Genotyp 1 nach 12 Wochen abgebrochen werden, wenn es zu keiner frühen virologischen Response kommt. Eine frühe virologische Response liegt definitionsgemäß dann vor, wenn nach den ersten 12 Wochen der antiviralen Behandlung ein negativer HCV-RNA Test vorliegt oder eine HCV-RNA-Reduktion um mindestens 2 logarithmische Stufen der Ausgangsviruslast beobachtet wird. Patienten mit Genotyp 1, die nach 12 Wochen angesprochen haben, sollen nach 24 Wochen nochmals getestet werden; sollte das Ergebnis nach 24 Wochen nicht HCV-RNA negativ sein, sollte die Therapie nach 24 Wochen abgebrochen werden. Die empfohlene tägliche Dosierung von Ribavirin und Peginterferon wird gemäß dem Beipackzettel (Informationen des Herstellers) empfohlen.

### **1.3 Fragestellung**

Ziel dieses Projekts ist die systematische Evaluation der medizinischen Effektivität und der Kosteneffektivität der antiviralen Kombinationstherapien mit Peginterferon plus Ribavirin bei therapienaiven Patienten mit chronischer Hepatitis C und erhöhten Transaminasenwerten unter Berücksichtigung der aktuellen Datenlage und Therapierichtlinien.

Es wurden die folgenden Forschungsfragen untersucht.

1. Wie verhält sich die medizinische Effektivität bezüglich der folgenden Langzeit-Outcomes in einem Vergleich der untersuchten antiviralen Therapien?
  1. Kompensierte Zirrhose
  2. Dekompensierte Zirrhose
  3. Leberzellkarzinome
  4. Notwendige Lebertransplantationen
  5. Krankheitsspezifische Mortalität
  6. Gesamtmortalität
  7. Qualitätskorrigierte Lebenserwartung (in QALYs)
2. Wie verhält sich die Kosteneffektivität der untersuchten antiviralen Therapien im Vergleich?
3. Wie sind aus pharmakoökonomischer Sicht die Managementalgorithmen zur antiviralen Therapie aus den neuen deutschen Hepatitis C-Guidelines zu

bewerten? Welche mittleren Kosteneinsparungen pro Patient ergeben sich durch den Einsatz der neuen deutschen Guidelines?

Welche der untersuchten antiviralen Therapien ist innerhalb des deutschen Versorgungssystems unter Berücksichtigung der medizinischen Evidenz und der Kosteneffektivität als zukünftige Standardtherapie zu empfehlen?

## **2. Studienpopulation und Modelldesign**

### **2.1 Grundannahmen**

#### **2.1.1 Studienpopulation**

Die Studienpopulation bezog sich auf therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C und erhöhten Transaminasenwerten in Deutschland.

#### **2.1.2 German Hepatitis C Model (GEHMO)**

Zur Ermittlung von Langzeit-Outcomes wie die 20-Jahres-Risiken klinischer Ereignisse, Langzeit-Morbidität, Lebenserwartung, qualitätskorrigierte Lebenserwartung und Langzeit-Kosten wurde eine medizinische und ökonomische Entscheidungsanalyse durchgeführt. Hierbei konnte auf die jüngst publizierte Version des German Hepatitis C Model (GEHMO) zurückgegriffen werden [29; 30]. Dies ist ein entscheidungsanalytisches Markov-Modell zur Prädiktion der Langzeitprognose von chronischer Hepatitis C unter verschiedenen Therapiestrategien, welches im Rahmen eines deutschen Health Technology Assessment (HTA) für die Deutschen Agentur für HTA beim Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit und Soziale Sicherung für den deutschen Versorgungssystems entwickelt wurde.

Dieses Modell ermöglicht die Verwendung gepoolter Daten zu SVRs und relativen Risiken mit 95%-Konfidenzintervallen als Modellparameter, wie sie klassischerweise in publizierten Metaanalysen dichotomer Outcomes berichtet werden. Damit konnten die Modellparameter für die Effektivität auf eine breite und gesicherte Evidenzbasis gestellt werden, die Unsicherheit bezüglich der Modellparameter verringert werden, und eine systematische Evaluation der Heterogenität entsprechend metaanalytischer Verfahren ermöglicht werden.

Dieses im obengenannten HTA entwickelte entscheidungsanalytische Modell wurde strukturell um die neuen deutschen genotypspezifischen Therapieempfehlungen

erweitert. Ferner wurden die Modellparameter zur Effektivität der antiviralen Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin basierend auf der neuesten Evidenz aktualisiert.

### 2.1.3 Therapiestrategien

In der Basisfallanalyse wurden die folgenden therapeutischen Strategien miteinander verglichen:

1. Keine antivirale Therapie
2. Kombinationstherapie mit Peginterferon  $\alpha$  plus Ribavirin mit der folgenden Dosierung: (a) Peginterferon  $\alpha$ -2a 180  $\mu\text{g}/\text{Woche}$  plus Ribavirin ( $\leq 75\text{kg}$ : 1000mg/Tag;  $> 75\text{kg}$ : 1200 mg/Tag) für 48 Wochen oder (b) Peginterferon  $\alpha$ -2b 1,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  Körpergewicht plus Ribavirin mit einer körpergewichtbasierten Dosierung von Ribavirin ( $< 65\text{kg}$ : 800mg/Tag; 65-85kg: 1000 mg/Tag;  $> 85\text{kg}$ : 1200 mg/Tag) für 48 Wochen.
3. Kombinationstherapie mit Peginterferon  $\alpha$  plus Ribavirin mit dem Therapieschema der neuen deutschen Guidelines:
4. Genotyp 1: 48 Wochen intendierte Therapiedauer und früher Therapieabbruch nach 12 Wochen (wenn HCV-RNA positiv und HCV-RNA Reduktion nicht größer 2 Log ) oder 24 Wochen (wenn HCV-RNA positiv). Die folgende Dosierung wurde berücksichtigt:  
(a) Peginterferon  $\alpha$ -2a 180  $\mu\text{g}/\text{Woche}$  plus Ribavirin ( $\leq 75\text{kg}$ : 1000mg/Tag;  $> 75\text{kg}$ : 1200 mg/Tag) bzw. (b) Peginterferon  $\alpha$ -2b 1,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  Körpergewicht plus Ribavirin mit einer körpergewichtbasierten Dosierung von Ribavirin ( $< 65\text{kg}$ : 800mg/Tag; 65-85kg: 1000 mg/Tag;  $> 85\text{kg}$ : 1200 mg/Tag).
5. Genotyp2/3: 24 Wochen Therapiedauer ohne früher Therapieabbruch mit folgender Dosierung: (a) Peginterferon  $\alpha$ -2a 180  $\mu\text{g}/\text{Woche}$  plus Ribavirin (800mg/Tag) bzw. (b) Peginterferon  $\alpha$ -2b 1,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  Körpergewicht plus Ribavirin mit einer körpergewichtbasierten Dosierung von Ribavirin ( $< 65\text{kg}$ : 800mg/Tag; 65-85kg: 1000 mg/Tag;  $> 85\text{kg}$ : 1200 mg/Tag).

### 2.1.4 Zielgrößen der Entscheidungsanalyse

Das Modell wurde sowohl zur Evaluation der medizinischen Langzeit-Effektivität als auch zur Berechnung der Kosteneffektivität der untersuchten antiviralen Therapien eingesetzt.

Medizinische Zielgrößen (Outcomes) der Modellrechnung waren die 20-Jahres-Inzidenzen für verschiedene Progressionszustände (kompensierte Zirrhose, dekompenzierte Zirrhose, Leberzellkarzinom, Lebertransplantation, Tod durch Lebererkrankungen), die mittlere Restlebenserwartung und die qualitätskorrigierte Lebenserwartung.

Ökonomische Zielgrößen waren die lebenslangen direkten Kosten, das inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (€/Lebensjahre), sowie das inkrementelle Kosten-Nutzwert-Verhältnis (€/QALY).

### **2.1.5 Perspektive**

Für diese Analyse wurde die gesamtgesellschaftliche Perspektive eingenommen.

### **2.1.6 Diskontierung**

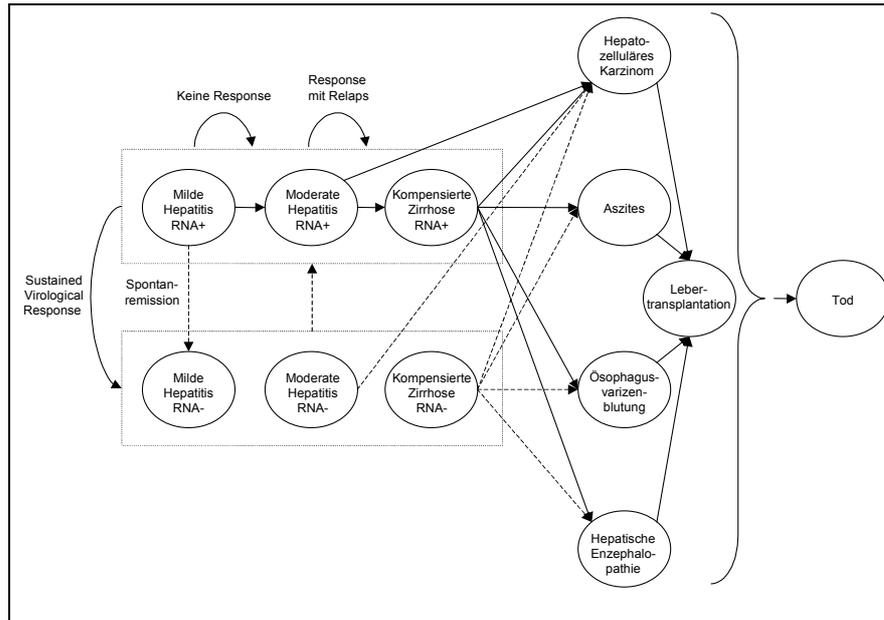
Kosten und medizinische Effektivität wurden mit einer jährlichen Rate von 3% diskontiert [19; 39].

## **2.2 Entscheidungsanalytisches Modell**

### **2.2.1 Modellstruktur**

Grundlage ist ein entscheidungsanalytisches Markov-Modell, in dem eine rechnerisch ein Kohorte von Patienten 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, die entsprechenden Gesundheitszustände durchläuft.

**Abbildung 1 Vereinfachte Darstellung des German Hepatitis C Model (GEHMO).**



Gestrichelte Linien stellen Übergänge mit reduzierter Wahrscheinlichkeit dar.

### 2.2.2 Übergangswahrscheinlichkeiten

Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die verwendeten jährlichen Übergangswahrscheinlichkeiten.

**Tabelle 1: Übergangswahrscheinlichkeiten im GEHMO Modell**

Zustand vor Übergang	Zustand nach Übergang	Jährl. Wahr- schein- lichkeit	Referenzen
Milde chronische Hepatitis C	Virusnegativ (spontane Remission)	0,002	[44]
	Moderate chronische Hepatitis C	0,041	[25; 34; 35]
Moderate chronische Hepatitis C	Kompensierte Zirrhose	0,073	[25; 34; 35]
	Hepatozelluläres Karzinom	0,001	[14]
Kompensierte Zirrhose	Diuretisch-sensitiver Aszites	0,025	[14]
	Ösophagusvarizenblutung	0,011	[14]
	Hepatische Enzephalopathie	0,004	[14]
	Hepatozelluläres Karzinom	0,015	[14]
Diuretisch-sensitiver Aszites	Diuretisch-refraktärer Aszites	0,067	[14; 26]
	Tod durch Lebererkrankung	0,110	[26]
Diuretisch-refraktärer Aszites	Tod durch Lebererkrankung	0,330	[26]
Ösophagusvarizenblutung (1. Jahr)	Tod durch Lebererkrankung	0,400	[5]
Ösophagusvarizenblutung (Folgejahre)	Tod durch Lebererkrankung	0,130	[5]
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	[8]
Lebertransplantation (1. Jahr)	Tod durch Lebererkrankung	0,210	[7; 12; 21]
Lebertransplantation (Folgejahre)	Tod durch Lebererkrankung	0,057	[7; 12; 21]
Dekompensierte Zirrhose (Aszites, Ösophagusvarizenblutung, hepatische Enzephalopathie)	Lebertransplantation	0,022	[9; 13; 15]

Aufgrund der insgesamt noch unbefriedigenden Datenlage für Deutschland wurde bei den verwandten Übergangswahrscheinlichkeiten vorwiegend auf Studiendaten zurückgegriffen, die nicht dem deutschen Versorgungshintergrund entstammen. Im Zuge der zweiten Förderphase ist geplant, die Übergangswahrscheinlichkeiten im Bereich der Entzündungs- und Fibrosestadien durch Auswertung vorliegender Leberbiopsien (Pathologisches Institut Köln) zu validieren.

### **2.2.3 Demographische und klinische Spezifikation der Zielpopulation**

Um den deutschen Kontext abzubilden, wurden demographische, laborchemische und klinische Parameter des Modells aus Originaldaten eines Surveys bei chronisch HCV-Infizierten [27; 28] ermittelt, welches in der HCV-Ambulanz des Universitätsklinikums Mannheim durchgeführt wurde. Diese Studie erfasste per retrospektiver Recherche der Patientenakten (Vollerfassung) und Interviews (Responserate 81.7%) alle konsekutiven Patienten mit chronischer Hepatitis C (n=426), die im Zeitraum November 2000 bis Januar 2001 in dieser Ambulanz ärztlich betreut wurden. Aufgrund des dreimonatigen Intervalls wurde die in dieser Ambulanz versorgte Patientenpopulation weitgehend vollständig erfasst, da dieses Intervall die routinemäßige Einbestellung der Ambulanzpatienten abdeckte. Diese Studienpopulation eignete sich besonders zur Abbildung der allgemeinen Patientenpopulation, weil die HCV-Ambulanz im Gegensatz zu vielen anderen hepatologischen Abteilungen die Patientenpopulation der niedergelassenen Ärzte der Region einschloss und sich nicht nur schwerpunktmäßig der besonders schwierige Fälle annahm. Die demographischen, laborchemischen und klinische Parameter wurden dabei sowohl zum aktuellen Untersuchungszeitpunkt als auch retrospektiv zum Zeitpunkt der HCV-Diagnose erfasst.

Diese Daten wurden jeweils mit Daten aus der Literatur verglichen sowie in Sensitivitätsanalysen variiert. In das Modell gingen Daten zu Alter, Geschlechtsverteilung, Körpergewicht und Histologie, sowie zu Genotyp und Baseline-Viruslast ein:

8. Durchschnittsalter: 40,28 Jahre (Standardabweichung 17,61 Jahre) (siehe German Hepatitis C Policy Model)
9. Geschlecht männlich 63,8% (siehe German Hepatitis C Policy Model)
10. Zirrhose: 19%
11. Genotyp 1: 69%
12. Durchschnittliches Körpergewicht: 79,0 kg für Männer und 66,4 kg für Frauen

Ferner wurde aus der Verteilung der Körpergewichtsdaten die in Tabelle 2 dargestellte kategoriale Körpergewichtsverteilung deutscher Männer und Frauen generiert, welche für die Modellierung der Kosten von antiviralen Arzneimitteln mit körpergewichtsabhängiger Dosierung verwendet wurde.

**Tabelle 2: Körpergewichtsverteilung deutscher Männer und Frauen mit HCV-Infektion (gerundete Werte) (Survey Universitätskrankenhaus Mannheim [27; 28; 31])**

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

Für die Modellierung der Hintergrundsterblichkeit wurden die altersspezifischen Sterberaten deutscher Männer und Frauen des Statistischen Bundesamtes 1999-2001 herangezogen [33].

In der zweiten Förderungsphase ist geplant, diese Parameter durch die im Hep-Net von den rekrutierten Patienten erhobenen Daten zu ersetzen.

#### **2.2.4 Effektivitätsdaten der antiviralen Therapien**

Für die Berechnung der Effektivität der Kombinationstherapie mit Peginterferon plus Ribavirin wurden Daten aus den publizierten randomisierten Studien von Manns et al. 2001 [24], Fried et al. 2002 [16] und Hadziyannis et al. 2004 [20] herangezogen und fallzahlgewichtet gepoolt. Für die Therapie nach der neuen genotypspezifischen Richtlinie wurde eine Reduktion von 1% in den Ansprechraten durch frühen Therapieabbruch berücksichtigt [11; 42].

Tabelle 3 gibt eine Gesamtübersicht über die im Modell berücksichtigten Parameter der medizinischen Kurzzeit-Effektivität, d.h. die virologischen Ansprechraten der Therapien bzw. deren relativer Risiken.

**Tabelle 3: Effektivitätsdaten antiviraler Therapien im Markov-Modell (entsprechend den primären Zielgrößen der Originalstudien sind in dieser Tabelle immer nur entweder die absoluten oder die relativen Größen angegeben)**

Antivirale Behandlung		VRStop12	VRStop24	RR NoVRStop	VRETR RR NoVRETR	SVR RR NoSVR	Referenz
Peginterferon 1.5 µg/kg bzw. 180µg/ Woche + Ribavirin 800- 1200mg/Tag		---	72%*	---	69%	58%	[16; 20; 24]
Guideline Peginterferon 1.5 µg/kg bzw. 180µg/ Woche + Ribavirin 800- 1200mg/Tag	Genotyp 1	78%	65%	---	64%	48%	[11; 16; 20; 24;
	Genotyp 2/3	---	87%	---	83%	79%	42]

VRStop12: Virological Response Rate nach 12 Wochen Therapie

VRStop24: Virological Response Rate nach 12 (Interferon Monotherapie) bzw. 24 Wochen Therapie

VRETR: Virological Response Rate am Ende der Therapie (end of treatment)

SVR: Sustained Virological Response Rate

RRNoVRStop: Relatives Risiko für keine Virological Response bis zur 12. bzw. 24. Woche

RRNoVRETR: Relatives Risiko für keine Virological Response am Ende der Therapie

RRNoSVR: Relatives Risiko für keine Sustained Virological Response

\* Berechnet aufgrund der Breakthrough-Rate zwischen 24. und 48. Woche

## 2.2.5 Lebensqualitätsdaten

Die Lebensqualitätsdaten wurden aus der Studie von Siebert et al. [27; 28; 31] bezogen. In Tabelle 4 sind die im Modell verwendeten Nutzwerte aufgeführt.

**Tabelle 4: Nutzwerte im Markov-Modell basierend auf der German Quality of Life Study**

Gesundheitszustand	Nutzwert	Quelle
Milde chronische Hepatitis C	0,95	German Quality of Life Study [27; 28; 31]
Moderate chronische Hepatitis C	0,92	German Quality of Life Study [27; 28; 31]
Kompensierte Zirrhose	0,89	German Quality of Life Study [27; 28; 31]
Dekompensierte Zirrhose	0,81	German Quality of Life Study [27; 28; 31]
Hepatozelluläres Karzinom	0,81	German Quality of Life Study [27; 28; 31]
Lebertransplantation	0,86	German Quality of Life Study [27; 28; 31]
Tod	0,00	German Quality of Life Study [27; 28; 31]
Relativer Nutzwert für viruspositiver Status	0,98	German Quality of Life Study [27; 28; 31]
Relativer Nutzwert für Interferon + Ribavirin	0,95	German Quality of Life Study [27; 28; 31]
Relativer Nutzwert für Peginterferon + Ribavirin	0,90	German Quality of Life Study [27; 28; 31]

## 2.2.6 Kosten

Für die Berechnungen der direkten Kosten für den jeweiligen Gesundheitszustand im Modell wurde die GEHMO-Kostendatenbank verwendet [32]. Für die zweite Förderphase ist geplant, diese Parameter durch die im Hep-Net gewonnenen Daten zu validieren und ggf. zu ergänzen.

**Tabelle 5: Jährliche direkte Kosten Hepatitis C-bedingter Erkrankungen. Daten aus der German Hepatitis C Economic Database**

Gesundheitszustand	Jährliche Kosten (€)	Quelle
Milde chronische Hepatitis C	127	German Hepatitis C Economic Database [32]
Moderate chronische Hepatitis C	130	German Hepatitis C Economic Database [32]
Kompensierte Zirrhose	673	German Hepatitis C Economic Database [32]
Diuretisch-sensitiver Aszites	1.914	German Hepatitis C Economic Database [32]
Diuretisch-refraktärer Aszites	12.534	German Hepatitis C Economic Database [32]
Hepatische Enzephalopathie (erstes Jahr)	7.738	German Hepatitis C Economic Database [32]
Hepatische Enzephalopathie (Folgejahre)	2.793	German Hepatitis C Economic Database [32]
Ösophagusvarizenblutung (erstes Jahr)	12.314	German Hepatitis C Economic Database [32]
Ösophagusvarizenblutung (Folgejahre)	3.385	German Hepatitis C Economic Database [32]
Hepatozelluläres Karzinom	17.244	German Hepatitis C Economic Database [32]
Lebertransplantation (erstes Jahr)	117.303	German Hepatitis C Economic Database [32]
Lebertransplantation (Folgejahre)	16.965	German Hepatitis C Economic Database [32]

**Tabelle 6: Arzneimittelpreise für die antivirale Therapie der Hepatitis C.**

Arzneimittel	Beschreibung	Preis (€)
Interferon $\alpha$ -2a	12 Fertigspritzen à 3 MU	595,75
Interferon $\alpha$ -2b	2 Pens à 18 MU	647,42
Alfacon-1	12 Eindosisdurchstichflaschen à 9 $\mu$ g	569,93
Peginterferon $\alpha$ -2a	4 Fertigspritzen à 180 $\mu$ g	1321,82
Peginterferon $\alpha$ -2b	4 Injektoren à 100 $\mu$ g	1305,31
Ribavirin (Copegus, Hoffmann-La Roche)	168 Hartkapseln à 200mg	1214,54
Ribavirin (Rebetol, Essex Pharma GmbH)	168 Hartkapseln à 200mg	1146,82

Quelle: Rote Liste 2002 [6]

**Tabelle 7: Preise antiviraler Arzneimittel pro Einheit im Modell.**

Arzneimittel	Einheit	Preis pro Einheit (€)*
Interferon (Monotherapie)	1 MU	16,04
Interferon (Kombinationstherapie)	1 MU	16,49
Peginterferon $\alpha$ -2a	1 $\mu$ g	1,75
Peginterferon $\alpha$ -2b	1 $\mu$ g	3,12
Ribavirin	1 Kapsel à 200mg	6,71

\* Es wurde der Mittelwert der Arzneimittelpreise für die in Deutschland zugelassenen Arzneimittel für das Jahr 2002 entsprechend der Roten Liste zugrunde gelegt [6]. Es wurden Monatspackungen herangezogen und 5% Krankenkassenrabatt für den Anteil der in der Gesetzlichen Krankenversicherung Versicherten angesetzt. MU: 1 Million Einheiten

### 3. *Ergebnisse*

#### 3.1 **Effektivität der antiviralen Therapie**

Das Modell wurde zur Ermittlung klinischer Langzeit-Outcomes unter den vier verschiedenen therapeutischen Strategien (vgl. Kapitel 0, Seite 88) eingesetzt. Es wurden die 20-Jahres-Risiken (kumulativen Inzidenzen) für das Auftreten der folgenden Ereignisse berechnet:

13. Kompensierte Leberzirrhose (unter den Personen mit milder und moderater CHC)
14. Dekompensierte Leberzirrhose, d.h. Leberkomplikationen wie Aszites, Enzephalopathie, oder Ösophagusvarizenblutung
15. Hepatozelluläres Karzinom
16. Erste Lebertransplantation (keine Berücksichtigungen der Re-Transplantationen)
17. Tod durch Lebererkrankung

In Tabelle 8 sind die 20-Jahres-Risiken für diese Ereignisse für jede der untersuchten Strategien dargestellt. Mit zunehmender Effektivität der antiviralen Therapie lässt sich das 20-Jahres-Risiko zunehmend reduzieren. Vergleicht man die Risiken ohne antivirale Therapie mit den Risiken unter den Kombinationstherapien mit Peginterferon plus Ribavirin, so ergibt sich unabhängig für jedes der aufgeführten Ereignisse etwa eine Halbierung des jeweiligen 20-Jahres-Risikos. Der Unterschied zwischen dem früheren Therapiestandard für Peginterferon plus Ribavirin und dem Einsatz von Peginterferon plus Ribavirin unter den neuen deutschen Guidelines ist minimal.

Ferner wurden die Lebenserwartung und die qualitätskorrigierte Lebenserwartung für alle verglichenen Strategien errechnet.

Tabelle 8 zeigt diese Ergebnisse für die Basisfallanalyse. Diese Werte sind undiskontiert und stellen deshalb rein klinische Outcomes dar, d.h. Maße der klinischen Effektivität der einzelnen Therapieoptionen.

Gegenüber der Unterlassung einer antiviralen Therapie beträgt der Gewinn an Lebenserwartung für eine Therapie mit Peginterferon und Ribavirin nach dem bisherigen Standard 4,88 Jahre. Aufgrund eines kleinen Anteils an falsch-negativen Ergebnissen der frühen Abbruchkriterien reduziert sich der Gewinn an Lebenserwartung für eine Therapie mit Peginterferon und Ribavirin nach den neuen deutschen Guidelines auf 4,83 Jahre.

Die entsprechenden undiskontierten Gewinne an qualitätskorrigierter Lebenserwartung gegenüber keiner antiviralen Therapie betragen 5,05 QALYs für Peginterferon plus Ribavirin nach dem bisherigen Standard und 5,01 für Peginterferon plus Ribavirin nach den neuen deutschen Guidelines.

Eine antivirale Therapie verringert das 20-Jahres-Risiko, an einer Lebererkrankung zu sterben, je nach Strategie um 46%.

**Tabelle 8 Zwanzig-Jahres-Risiko für klinische Ereignisse, Lebenserwartung und qualitätskorrigierte Lebenserwartung (undiskontiert). Die Werte sind gerundet dargestellt.**

	Keine antivirale Therapie	Peginterferon + Ribavirin (bisheriger Standard)	Peginterferon + Ribavirin (neue deutsche Guideline)
20-Jahres Risiko (%)			
Kompensierte Zirrhose nach milder oder moderater Hepatitis C <sup>1</sup>	50,9	21,3	21,6
Kompensierte Zirrhose nach milder Hepatitis C <sup>2</sup>	27,7	11,6	11,7
Dekompensierte Zirrhose	21,7	11,4	11,5
Hepatozelluläres Karzinom	8,7	4,9	4,9
Lebertransplantation <sup>3</sup>	2,2	1,2	1,2
Tod durch Lebererkrankung	22,7	12,2	12,3
Lebenserwartung (Jahre)	28,76	33,63	33,58
Qualitätskorrigierte Lebenserwartung (QALY)	25,65	30,70	30,66

<sup>1</sup> Bezieht sich auf die gesamte Risikopopulation milde/moderate Hepatitis C.

<sup>2</sup> Bezieht sich ausschließlich auf die Risikopopulation milde Hepatitis C. <sup>3</sup> Keine Re-Transplantationen berücksichtigt.

### **3.2 Kosten und Kosteneffektivität**

Die undiskontierten Lebenszeitkosten eines 40 jährigen Patienten mit chronischer Hepatitis C liegen bei 27.600 Euro. Eine antivirale Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin nach bisherigem Standard erhöht diese Kosten auf 39.000 Euro. Der Einsatz der neuen deutschen Guidelines führt zu einer Reduktion dieser Kosten um 11% auf 34.700 Euro.

Gemäß den Standards in ökonomischen Evaluationen wurde eine Diskontierung durchgeführt, d.h. die in der Zukunft anfallenden Kosten wurden schwächer gewichtet als die unmittelbar in der Gegenwart anfallenden Kosten. Ebenso wurde mit den klinischen Outcomes verfahren.

Tabelle 9 zeigt die Ergebnisse für die Basisfall-Analyse, bei der von einer jährlichen Diskontrate von 3% ausgegangen wird.

Die antiviralen Kombinationstherapie nach den neuen Guidelines reduziert die Kosten im Vergleich zum bisherigen Standard, führt jedoch aufgrund der nicht-perfekten Vorhersage der SVRs mittels der frühen Abbruchkriterien zu einer leicht reduzierten Effektivität im Sinne einer Reduktion der diskontierten Lebenserwartung und qualitätskorrigierten Lebenserwartung. Geht man nach dem inkrementellen Prinzip vor, d.h. berücksichtigt man den Unterschied an Effektivität und den zugehörigen Unterschied der Kosten, so ergibt sich die folgende Betrachtung.

Verglichen mit einem Vorgehen ohne antivirale Therapie verursacht eine Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin nach den neuen deutschen Guidelines nach Diskontierung erwartete zusätzliche Kosten von ca. 13.400 Euro und erzielt dabei einen medizinischen Nutzen von 2,12 QALYs. Dies entspricht einem inkrementellen Kosten-Nutzwert-Verhältnis von etwa 6.300 Euro pro zusätzlichem QALY (€/QALY).

Begibt man sich vom Ausgangspunkt der Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin nach den neuen deutschen Guidelines zur Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin nach bisherigem Standard, um auch die möglicherweise falsch-negativen frühen Abbrecher noch antiviral weitertherapieren zu können, so verursacht dies nach Diskontierung zusätzliche mittlere (inkrementelle) Kosten von rund 4.300 Euro pro Patient bei einer inkrementellen Effektivität von 0,01 QALYs. Daraus resultiert ein inkrementelles Kosten-Nutzwert-Verhältnis von ca. 449.000 €/QALY für das Beibehalten des derzeitigen Standards von Peginterferon und Ribavirin (im inkrementellen Vergleich zur deutlich effizienteren Strategie der neuen

Guidelines). Alle genannten Zahlen stellen Ergebnisse dar, die sich bei Verwendung der exakten, ungerundeten Werte ergeben; Tabelle 9 gibt die gerundeten Ergebnisse an.

Folgt man dem utilitaristischen Prinzip, d.h. der gesamtgesellschaftlichen Nutzenmaximierung, so ist die Strategie mit der höchsten Effektivität auszuwählen, deren inkrementelles Kosten-Nutzwert-Verhältnis gleichzeitig noch unter der Schwelle der gesellschaftlichen Zahlungsbereitschaft liegt. Im vorliegenden Falle liegen alle Strategien weit unter 50.000 €/QALY. Damit ist die Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin basierend auf den neuen deutschen Guidelines unter medizinischen *und* gesundheitsökonomischen Gesichtspunkten die Strategie der Wahl. Die Einführung der Guidelines erreicht führt zu einer deutlichen Kostensenkung bei minimaler Einbuße an Effektivität und ist als kosteneffektiv zu bewerten.

**Tabelle 9 Basisfall-Analyse: Absolute und inkrementelle diskontierte Kosten und Effektivität, diskontierte inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse und diskontierte inkrementelle Kosten-Nutzwert-Verhältnisse für die untersuchten Behandlungsstrategien bei einer jährlichen Diskontrate von 3% (gerundete Werte).**

	Keine antivirale Therapie	Peginterferon+ Ribavirin (neue deutsche Guideline)	Peginterferon+ Ribavirin (bisheriger Standard)
Kosten (€)	15.000	28.300	32.600
Inkrementelle Kosten (€)	–	13.300	4.300
Lebenserwartung (Jahre)	18,10	20,08	20,10
Inkrementelle Lebenserwartung (Jahre)	–	1,98	0,02
Inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (€/Jahre)	–	6.700	214.000
Qualitätskorrigierte Lebenserwartung (QALY)	16,19	18,31	18,32
Inkrementelle qualitätskorrigierte Lebenserwartung (QALY)	–	2,12	0,01
Inkrementelles Kosten-Nutzwert-Verhältnis (€/QALY)	–	6.300	449.000

### 3.3 Zusammenfassender Ausblick auf die 2. Förderphase

Wie bereits bei einzelnen Unterpunkten erläutert, basieren die wesentlichen Modellparameter noch immer auf Daten, die nicht dem deutschen Versorgungsraum entspringen. Ziel ist es daher, diese Schwächen des Modells durch Daten aus dem

Kompetenznetz Hepatitis zu ersetzen oder zu ergänzen. Konkret ist folgendes geplant:

18. Überprüfung der angenommenen Studienpopulation durch statistische Auswertung der Patientendaten des Kompetenznetzes Hepatitis
19. Validierung der verwandten Preis- und Mengengerüste durch Auswertung der im Kompetenznetz erhobenen Daten
20. Evaluation der Übergangswahrscheinlichkeiten der verschiedenen Entzündungs- und Fibrosestadien eines deutschen Patientenkollektivs durch Auswertung vorliegender Leberbiopsien (Prof. Dienes, Pathologisches Institut Köln, Gewebedatenbank sowie Institutsdatenbank). Dieses Projekt ist zur Förderung durch den Start-Up-Fund im Kompetenznetz Hepatitis eingereicht.

Neben diesem Fokus auf der qualitativen Stärkung des Modells und seiner Annahmen wird ein weiterer Fokus in der breiten Publikation der Ergebnisse liegen. Als erstes Zwischenziel wird die Darstellung des Modells in der jetzigen Form (inklusive Berücksichtigung der neuen Leitlinie) in Kooperation mit dem Hep-Net und der GEHMO-Gruppe angestrebt. Dort sollen auch bereits die hier dargestellten Ergebnisse präsentiert werden. Festzustellen ist, dass dieses Projekt das erste ist, welches die neue Leitlinie auf ihre ökonomischen Auswirkungen hin evaluiert hat.

#### 4. 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, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States 1988 through 1994. *N Engl J Med* 1999; 341 556-562.
- 3 Anonymous. European Liver Transplant Registry: ELTR Up-dating 30/06/1994. 1994.
- 4 Anonymous. Eurotransplant Foundation Leiden (1994): Persijn, G., Cohen, B., 1994, Eurotransplant Foundation: Annual Report 1994.
- 5 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.
- 6 Anonymous. Rote Liste: Arzneimittelverzeichnis für Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen und bestimmter Medizinprodukte). 2002: <http://www.rote-liste.de>.
- 7 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.
- 8 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.
- 9 Berg J, Bechstein W, Mueller A, Neuhaus P, Hopf U. Lebertransplantation. *Internist (Berl)* 1998; 39 1237-1245.
- 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): 999-1006.
- 11 Davis GL. Monitoring of viral levels during therapy of hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36 (5 Suppl 1): S145-151.
- 12 Detre K, Belle S, Lombardero M. Liver transplantation for chronic viral hepatitis. *Viral Hepatitis Rev* 1996; 2 219-228.
- 13 Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO). Zahlen und Daten: Gespendete und transplantierte Organe 1992-2000.

- 14 Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997; 112 (2): 463-472.
- 15 Fischer-Fröhlich CL. Die Situation der Organtransplantation in der Bundesrepublik Deutschland und im europäischen Ausland aus medizinischer Sicht - eine Bestandsaufnahme. In Landeszentrale für politische Bildung Baden-Württemberg: Organentnahme und Transplantation - im Spannungsfeld zwischen Ethik und Gesetz. Bad Urach / Stuttgart, 1997, 7-28.
- 16 Fried M, Shiffman M, Reddy R, Smith C, Marino G, Goncales F, et al. Peginterferon Alfa-2a plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Infection. *N Engl J Med* 2002; 347 (13): 975-982.
- 17 Gandjour A, Lauterbach KW. Zur Wirtschaftlichkeit von Qualitätsverbesserungsmaßnahmen im Gesundheitswesen. *Medizinische Klinik* 2002; 97 (8): 499-502.
- 18 Gilman J, Myatt M. EpiCalc 2000 (computer program). 1998.
- 19 Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC. Oxford University Press, 1996, New York, Cost-Effectiveness in Health and Medicine.
- 20 Hadziyannis SJ, Sette H, Jr., Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. 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.
- 21 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.
- 22 Leidl R. Der Effizienz auf der Spur: Eine Einführung in die ökonomische Evaluation. In Schwarz FW, Badura B, Leidl R, Raspe H, Siegrist J: Das Public Health Buch. Gesundheit und Gesundheitswesen. Urban & Schwarzenberg, München, 1998,
- 23 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.
- 24 Manns M, McHutchison J, Gordon S, Rustgi V, Shiffman M, Reindollar R, et al. 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.

- 25 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.
- 26 Salerno F, Borroni G, Moser P, Badalamenti S, Cassara L, Maggi A, et al. Survival and prognostic factors of cirrhotic patients with ascites: a study of 134 outpatients. *American Journal of Gastroenterology* 1993; 88 (4): 514-519.
- 27 Siebert U, Ravens-Sieberer U, Greiner W, Sroczynski G, Wong J, Kuntz K, et al. Patient-based health-related quality of life in different health stages of chronic hepatitis C. [Abstract]. *Hepatology* 2001; 44 (2): 222A.
- 28 Siebert U, Ravens-Sieberer U, Greiner W, Sroczynski G, Wong J, Kuntz K, et al. Performance of Different Utility Assessment Methods in Chronic Hepatitis C Patients. [accepted]. In Kind P: EuroQol Plenary Meeting, Discussion papers. (Proceedings of the 19th Scientific Meeting of the EuroQoL Group. September 13-14, 2000. York, UK), York, 2003, 18.
- 29 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. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* [in press] 2004;
- 30 Siebert U, Sroczynski G, on behalf of the German Hepatitis C Model (GEHMO) Group and the HTA Expert Panel on Hepatitis C. DIMDI, 2003, Köln, Antiviral Therapy for Patients with Chronic Hepatitis C in Germany. Evaluation of Effectiveness and Cost-Effectiveness of Initial Combination Therapy with Interferon/Peginterferon plus Ribavirin. Series of the German Institute for Medical Documentation and Information commissioned by the Federal Ministry of Health and Social Security.
- 31 Siebert U, Sroczynski G, Ravens-Sieberer U, Greiner W, Kuntz K, Wong J, et al. Health related quality of life in chronic hepatitis C patients: A comparison of different utility assessment methods. [Abstract]. 2001; 23rd Annual Meeting of the Society for Medical Decision Making, San Diego, CA, USA.
- 32 Siebert U, Sroczynski G, Wasem J, Aidelsburger P, Rossol S, Wong J. Costs of antiviral treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;

- 33 Statistisches Bundesamt Deutschland. Durchschnittliche Lebenserwartung 1999. weitere 2001: <http://www.destatis.de/basis/d/bevoe/bevoetab3.htm>.
- 34 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.
- 35 Tremolada F, Casarin C, Alberti A, Drago C, Tagger A, Ribero M, et al. Long-term follow-up of non-A, non-B (type C) post-transfusion hepatitis. *J Hepatol* 1992; 16 273-281.
- 36 Wasem J. QALY-League Tables - ein Weg zu mehr Ergebnisorientierung im Gesundheitswesen? In Laaser U, Schwalbe A: *Das Gesundheitswesen in Deutschland: Von der Kosten- zur Nutzenorientierung. Gesundheitswissenschaftliche Analysen*. Verlag Hans Jacobs, Lage, 1999, 105-115.
- 37 Wasem J, Siebert U. Gesundheitsökonomische Parameter einer Evidence-based medicine. *Zeitschrift für Ärztliche Fortbildung und Qualitätssicherung* 1999; 93 (6): 427-436.
- 38 Weinstein MC. High-priced technology can be good value for money. *Annals of Internal Medicine* 1999; 130 (10): 857-858.
- 39 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): 1253-1258.
- 40 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): 1524-1530.
- 41 Wong JB, Bennett WG, Koff RS, Pauker SG. Pre-treatment evaluation of chronic hepatitis C: Risks, benefits and costs. *JAMA* 1998; 280 (24): 2088-2093.
- 42 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): 2354-2362.
- 43 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. *Ann Intern Med* 1990; 113 852-871.

44 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.

45 Zeuzem S. [Standard treatment of acute and chronic hepatitis C]. *Z Gastroenterol* 2004; 42 (8): 714-719.