



Rheinische Fachhochschule Köln
University of Applied Sciences
Institut für Medizin-Ökonomie &
Medizinische Versorgungsforschung

Gutachten zu Kosten-Nutzen-Bewertungsverfahren (KNB) in Deutschland und im internationalen Vergleich

ISBN-Nr.: 3-9811139-5-0

Foos V., Repschläger U., Riedel R.
unter Mitwirkung von Dr. Uwe May

Rheinische Fachhochschule Köln gGmbH

Anschrift für die Verfasser:

Prof. Dr. med. Dipl.-Kfm. (FH) Rainer Riedel
Dir. des iMÖV - Instituts für Medizin-Ökonomie & Medizinische Versorgungsforschung,
Rheinische Fachhochschule Köln gGmbH
Schaevenstraße 1a/1b,
50676 Köln

Inhaltsverzeichnis

Seite

0	Zusammenfassung und Fazit für den schnellen Leser.....	1
1	Rolle der medizinökonomischen Evaluation in der Gesundheitspolitik	6
2	Daten zur medizinökonomischen Evaluation	10
3	Der Vergleich von Kosten und Nutzen.....	14
3.1	Direkte Kosten.....	14
3.2	Indirekte Kosten	15
3.3	Intangible Kosten	16
4	Evaluationsmethoden.....	18
4.1	Kosten-Analyse	18
4.2	Krankheitskosten-Analyse	19
4.3	Kosten-Minimierungs-Analyse	19
4.4	Kosten-Effektivitäts-Analyse	21
4.5	Kosten-Nutzwert-Analyse	27
4.6	Kosten-Nutzen-Analyse	28
4.7	Diskontierung	31
5	Die Messung von Lebensqualität und das QALY-Konzept	33
5.1	Lebensqualität und das QALY-Konzept	33
5.2	Klassifikation der Methoden zur Messung von Lebensqualität	35
5.2.1	Unterscheidung nach dem Grad der Aggregation	35
5.2.2	Unterscheidung nach dem Krankheitsbezug	37
5.2.2.1	Krankheitsspezifische Instrumente	37
5.2.2.2	Generische Instrumente	37
5.2.3	Unterscheidung nach ordinalen und kardinalen Messinstrumenten.....	39
5.2.3.1	Ordinalskalen	39
5.2.3.2	Kardinalskalen.....	40
5.3	Messverfahren	41
5.3.1	Visual Analog Scale (Rating Scale)	41
5.3.2	Standard Gamble	42
5.3.3	Time Trade Off.....	42
5.3.4	Person Trade Off	43
5.4	Beurteilungsinstrumente.....	44
5.4.1	SF-36	45
5.4.2	EQ5D.....	46
5.4.3	Der Health Utility Index	46
6	Die Anwendung von Disease Modelling in der medizinökonomischen Evaluation ...	48
6.1	Kohorten-Modelle vs. Patienten-Level-Analysen.....	49
6.2	Probabilistische vs. deterministische Ansätze.....	49
6.3	Entscheidungsbaum.....	50
6.4	Markov-Modelle.....	51
6.5	Weitere Modellierungsansätze	55
6.6	Sensitivitätsanalysen	56
6.7	Modellvalidierung	59
6.8	Budget-Impact-Analysen	60

7	International verbreitete Standards der gesundheitsökonomischen Evaluation	62
7.1	Übersicht	62
7.2	Selektion der Analysemethoden.....	65
7.3	Bestimmung der Perspektive.....	66
7.4	Wahl der Vergleichsalternativen.....	66
7.5	Methode der Kostenermittlung.....	67
7.6	Bestimmung der Ergebnisparameter	68
7.7	Einsatz von Modellierungsansätzen	70
7.8	Bezug auf Datenquellen	71
7.9	Wahl des Zeithorizonts.....	72
7.10	Diskontierung	73
7.11	Bestimmung der Unsicherheit der Evaluationsergebnisse	73
7.12	Präsentation der Ergebnisse	74
8	Methoden der medizinökonomischen Evaluation in Deutschland	76
8.1	Gesetzliche Vorgaben	76
8.2	Das Methodenpapier des IQWiG	78
8.2.1	Kostenermittlung	78
8.2.2	Perspektive	79
8.2.3	Diskontierung	79
8.2.4	Wahl der Effektivwerte	80
8.2.5	Bezug auf Datenquellen	81
8.2.6	Zeithorizont	82
8.2.7	Modellierungen	83
8.2.8	Bestimmung von Variabilität und Unsicherheit.....	84
8.2.9	Die Methode der Effizienzgrenze	86
8.2.10	Budget-Impact-Analysen	91
9	Diskussion der Methodenanwendung in Deutschland.....	92
9.1	Nutzenmaße.....	93
9.2	Perspektive	95
9.3	Kosten.....	95
9.4	Datenquellen.....	95
9.5	Methode der Effizienzgrenze	97
9.6	Modellierungen	99
9.7	Diskontierung	100
9.8	Methoden zur Bestimmung von Unsicherheit.....	100
9.9	Medizinprodukte	100
9.10	Kosten-Nutzen-Bewertungen in anderen Bereichen des Versorgungssystems.....	101
10	Fazit	104
	Abkürzungsverzeichnis.....	106
	Abbildungsverzeichnis	107
	Tabellenverzeichnis	107
	Formelverzeichnis	108
	Literaturverzeichnis.....	109
	Appendix I – Vergleichende Übersicht der Evaluationsverfahren.....	117
	CV der Autoren	119

0 Zusammenfassung und Fazit für den schnellen Leser

Ausgangspunkt unserer Überlegung ist die Erhaltung des bestehenden hohen medizinisch-therapeutischen Versorgungsniveaus für alle Bürger in Deutschland unter Berücksichtigung der bekannten Einflussgrößen wie

- die bekannte Demographie-Entwicklung der Bevölkerung
- die fortschreitenden Innovationen der Behandlungsverfahren
- die begrenzten finanziellen Ressourcen im Gesundheitsfond.

1. **Der Gegenstand dieser gutachterlichen Stellungnahme ist die Beschreibung medizin-ökonomischer Methoden zur Durchführung der Kosten-Nutzen-Bewertung in Deutschland und im internationalen Vergleich.**

Gesundheitspolitisch hat die Bundesregierung im Herbst 2009 die Erarbeitung eines Lösungsansatzes zur Beurteilung der „Kosten-Nutzen-Bewertung von innovativen Arzneimitteln“ als eines ihrer Koalitionsziele definiert.

Für das Konzept der medizinökonomischen Evaluation existiert kein international einheitlicher Standard. Vielmehr wenden einzelne Länder auf ihr Gesundheitssystem zugeschnittene Methodenkonzeppte an, die sich in vielen Bereichen durchaus voneinander unterscheiden. **Ziel dieser Arbeit ist es, einen Überblick zu verschaffen, der die wesentlichen Kernpunkte dieser sehr komplexen Materie beschreibt und die methodischen Unterschiede des deutschen Ansatzes im Vergleich zu anderen länderspezifischen Lösungen herausarbeitet. Hieraus werden ergänzende Anhaltspunkte für eine Weiterentwicklung des Deutschen KNB-Verfahrens erkennbar.** Angesichts der wieder zu erwartenden politischen Diskussion hinsichtlich einer möglichen Ausdünnung des GKV-Leistungskataloges und der aktuell durch die Politik forcierten kassenindividuellen Vertragsfreiheit zur Förderung des wechselseitigen Wettbewerbes der gesetzlichen Krankenkassen untereinander, stellt die Ausgestaltung medizinökonomischer Evaluationsmethoden – wie hier dargestellt- in Deutschland ein besonders zentrales Thema dar.

2. **Diese gutachterliche Stellungnahme bietet den gesundheitsökonomischen Experten die Möglichkeit**, sich in kürzester Zeit mit den relevanten Themenkomplexen upzudaten, die für eine fundierte Diskussion der KNB-Methoden u.a. erforderlich sind:

- Der Vergleich von Kosten und Nutzen
- Evaluationsmethoden wie z.B. die Kosten-Effektivitäts-Analyse
- Messung von Lebensqualität und das QALY-Konzept
- Anwendung von Disease-Modelling in der medizin-ökonomischen Evaluation
- Internationale Standards der gesundheitsökonomischen Evaluation
- Methodenpapier des IQWiG.

3. **Gerade im Hinblick auf die möglichen Konsequenzen, die mit einer KNB-Entscheidung verbunden sind, ist es erforderlich, dass sich alle Stakeholder in Deutschland auf ein anzuwendendes KNB-Verfahren verständigen.** Warum ? Nehmen wir das Beispiel hinsichtlich der Erstattungsfähigkeit eines innovativen Arzneimittels:

- a) eine positive Bewertung hat zur Folge, dass die Versicherten das innovative Medikament nutzen können und das entsprechende Pharmazeutische Unternehmen kann seine Marktposition verbessern
- b) eine negative Bewertung bedingt eine Nichtanwendung durch die gesetzlich Versicherten und das Pharmazeutische Unternehmen kann seine Unternehmensziele nicht realisieren- in diesem Marktsegment ist eine Marktpositionierung nicht möglich.

4. Seit Jahren wird über die Entscheidung kontrovers diskutiert, welches Kosten-Nutzen-Bewertungs-Verfahren (KNB) sich am ehesten für eine Beurteilung von innovativen Behandlungsverfahren in Deutschland eignet. Im Rahmen dieser Diskussion war zu beobachten, dass die Zahl der teilnehmenden Gesundheitsexperten relativ klein war - ja aus Sicht der Autoren hatte nur eine begrenzte Zahl an Experten einen Überblick über die auch international

genutzten KNB-Verfahren. Vor diesem Hintergrund hat sich **das Autorenteam dazu entschlossen, im Rahmen einer gutachterlichen Stellungnahme**

- **die weltweit etablierten Verfahren zur Kosten-Nutzen-Bewertung darzustellen,**
- **eine Zuordnung unterschiedlichen Anwendungsbereiche vorzunehmen und**
- **abschließend eine Empfehlung für das zukünftig zu nutzende KNB-Verfahren auszusprechen.**

5. Im Verlauf der gutachterlichen Stellungnahme wird auch näher auf das vom IQWiG vorgeschlagene Methodenpapier für eine KNB eingegangen. **Bei dem vom IQWiG vorgeschlagenen KNB-Verfahren, der Methode der Effizienzgrenze, handelt es sich im Prinzip um eine Variante der „Kosten-Effektivitäts-Analyse“, in der alle im Indikationsgebiet zugelassenen Arzneimittel mit dem innovativen Medikament verglichen werden.** Dieses „neue und innovative Arzneimittel“ darf kein schlechteres Kosten-Nutzen-Verhältnis haben, als die die bereits im Indikationsgebiet zugelassenen. In einem Zeitalter abnehmenden Grenznutzens neuer pharmazeutischer Produkte kann dies jedoch ein Ausschlusskriterium darstellen, welches eine Forschungstätigkeit in vielen Indikationsgebieten im Vorfeld als unlukrativ erscheinen lässt. Die Autoren weisen diesbezüglich auf die Möglichkeit der Integration eines Zahlungsbereitschaft-Konzeptes hin, welches eine Bewertung neuer Therapien unabhängig vom jeweiligen Preisniveau innerhalb einer Indikation zulässt und ein international weit verbreitetes Entscheidungskriterium darstellt. **Desweiteren wäre es aus Sicht der Gutachter im Sinne einer internationalen Vergleichbarkeit der zukünftig in stärkerem Umfang vorliegenden KNB-Ergebnisse von Behandlungsverfahren dringend empfehlenswert, dass das deutsche „IQWiG-Bewertungsverfahren“ um den Bewertungsfaktor „QALY“ ergänzt wird.** Dabei handelt es sich um einen Bewertungsfaktor, der auch die Lebensqualität des Patienten im Verlauf der Therapie berücksichtigt. Aus Sicht der Autoren sollte somit auch der Patientennutzen im Rahmen der Bewertungsperspektive eine angemessene Berücksichtigung finden.

Diese Empfehlung basiert auch auf der Überlegung, dass ansonsten Deutschland in der KNB-Frage einen „individuellen Weg“ beschreitet und die KNB-Ergebnisse sich „nicht benchmarken“ lassen.

6. Kosten-Nutzen-Analyse als Anwendungsbeispiel

a) Betrachtung

Analyse von Kosten und Nutzwerten, welche die Effekte Lebenserwartung und Lebensqualität (aus Patientensicht) mit einbeziehen. Das häufigste verwendete Verfahren ist das Konzept der Quality Adjusted Life Years (QALY).

b) Bewertung des Nutzens

Die Bewertung des Nutzens erfolgt in Einheiten einer kardinalen Nutzenfunktion, über die das mehrdimensionale Konzept der Gesundheit in einen skalaren Index abgebildet wird (z.B. qualitätsadjustierte Lebensjahre)

c) Vergleich einer oder mehrerer Interventionen

Vergleichende Analyseform (zwei oder mehrere Interventionen)

d) Kostenarten

Direkte- oder gesamtgesellschaftliche (direkte und indirekte) Kosten

e) Beschreibung

Bewertet die Kosten, welche pro Nutzwert-Einheit entstehen, beispielsweise die Kosten pro qualitätskorrigiertem Lebensjahr

f) Anwendung

Je nach Präferenz der länderspezifischen pharmako-ökonomischen Guidelines kann das Verhältnis der Grenzkosten zum Grenznutzen, gemessen in qualitätskorrigierten Lebensjahren, zur Erstattungsentscheidung herangezogen werden. Dieses Verfahren ist entsprechend anzuwenden,

wenn Lebensqualität im Fokus der Betrachtung liegt bzw. wird von der Pharmaindustrie favorisiert, wenn ein zusätzlicher Nutzen des zu vermarktenden Produktes durch natürliche Effektivmasse nicht belegt werden kann.

7. **Wissenschaftliche Institute sollten zukünftig die getroffenen KNB-Entscheidungen hinsichtlich der Erstattungsfähigkeit von innovativen therapeutischen Verfahren über einen Zeitraum von z.B. 3 Jahren evaluieren**, um so im Rahmen der medizinisch-ökonomischen Versorgungsforschung die Richtigkeit der KNB-Entscheidung zu validieren: Diese Verfahrensweise wird auch deshalb empfohlen, da im Rahmen der aktuellen Phase-3-Studien (klinische Studien vor der Zulassung des Arzneimittels) i.d.R. keine ausreichend belastbaren medizin-ökonomische Daten erhoben werden. Diese erforderlichen medizin-ökonomischen Daten sollten dann in entsprechenden unabhängigen Phase-4-Studien (Anwendungsbeobachtung nach der erfolgten Zulassung) durch unabhängige wissenschaftliche Institute erhoben werden. **In Abhängigkeit dieser Evaluationsergebnisse würde dann die vorangegangene KNB-Entscheidung bestätigt oder müsste ggf. in weiteren Schritten** an die neue Datenlage und den damit verbundenen Erkenntnisgewinn angepasst werden..

8. An dieser Stelle sind sich die Autoren darüber bewusst, dass neben den **angeführten KNB-Verfahren auch weitere Einflussfaktoren** in diesem Entscheidungsprozess Berücksichtigung finden könnten. Gedacht sei hier an die grundsätzlich „**gesellschaftlich-ethischen Werte**“.

1 Rolle der medizinökonomischen Evaluation in der Gesundheitspolitik

Der Gegenstand dieses Leitfadens ist die Beschreibung medizinökonomischer Methoden zur Durchführung der Kosten-Nutzen-Bewertung in Deutschland und im internationalen Vergleich. Für das Konzept der medizinökonomischen Evaluation existiert kein international einheitlicher Standard. Vielmehr wenden einzelne Länder auf ihr Gesundheitssystem zugeschnittene Methodenkonzepte an, die sich in vielen Bereichen durchaus voneinander unterscheiden. Ziel dieser Arbeit ist es, einen Überblick zu verschaffen, der die wesentlichen Kernpunkte dieser sehr komplexen Materie beschreibt und die methodischen Unterschiede des deutschen Ansatzes im Vergleich zu anderen länderspezifischen Lösungen herausarbeitet. Angesichts einer wieder zu erwartenden politischen Diskussion hinsichtlich einer möglichen Ausdünnung des GKV-Leistungskataloges und der derzeitigen durch die Politik forcierten kassenindividuellen Vertragsfreiheit zur Förderung des Wettbewerbes der gesetzlichen Krankenkassen untereinander, stellt die Ausgestaltung medizinökonomischer Evaluationsmethoden in Deutschland ein besonders zentrales Thema dar.

Die finanziellen Mittel in unserem Gesundheitssystem sind begrenzt. Aufgrund der limitierten Ressourcen im Gesundheitssektor müssen daher gesellschaftspolitische und medizinökonomische Entscheidungen getroffen werden, inwieweit das Angebot zusätzlicher medizinischer Leistungen mit den damit verbundenen Opportunitätskosten zu rechtfertigen ist. (Opportunitätskosten sind die Kosten, die dadurch entstehen, dass mit der eingekauften Leistung andere Leistungen nicht mehr angeboten werden können.) Dieser Blickwinkel beschränkt sich nicht nur auf den Gesundheitssektor an sich, sondern auch auf andere Leistungsbereiche innerhalb einer Volkswirtschaft. Zu nennen seien hier beispielsweise der soziale Wohnungsbau, die Landesverteidigung, das Bildungssystem oder die innere Sicherheit eines Landes. Innerhalb einer Volkswirtschaft können nur die Ressourcen verbraucht werden, die durch Produktionsfaktoren wie Arbeit, Boden und Kapital auch produziert worden sind.

Die finanziellen Mittel im Gesundheitssystem hängen daher von der Zahlungsbereitschaft der Bevölkerung ab, d.h. davon, wie viel diese bereit ist, für ihre Gesundheit zu investieren und damit auf andere Leistungen zu verzichten. Die Effizienzbewertung der medizinischen Interventionen obliegt den Medizinökonomen. Während eine einzelne Person immer in der Lage ist, das Verhältnis von Kosten und Nutzen einer Investition für sich selbst zu beurteilen, muss die Gegenüberstellung von Kosten und Nutzen einer kollektiven Maßnahme immer durch eine Wirtschaftlichkeitsuntersuchung erfolgen.¹ Im freien Markt werden solche Entscheidungen durch das Prinzip des Ausgleichs von Angebot und Nachfrage geklärt. Dieser Ansatz ist jedoch im Gesundheitswesen nicht möglich, da der Gesundheitsmarkt vom Grundsatz her „teilreguliert“ ist. Zu nennen seien hier beispielsweise gesetzliche Preisvorgaben für Arzneimittel (Festbeträge), das Sachleistungsprinzip der GKV oder die Budgetierung.

Die Gegenüberstellung von Kosten und Nutzen im Gesundheitswesen stellt eine besondere Herausforderung dar: Auf der Kosten-, aber im Besonderen auch auf der Nutzenseite sind Faktoren zu berücksichtigen, die sich einer üblichen ökonomischen Bewertung in Geldeinheiten entziehen. Die von Ökonomen angewendeten Wirtschaftlichkeitsuntersuchungen und die damit verbundenen Instrumente haben jedoch in den letzten Jahren methodisch enorme Fortschritte gemacht und können Informationen zu einer rationalen Entscheidungsfindung bzw. der Differenzierung und Selektion alternativer medizinischer Maßnahmen liefern. Hierzu werden quantitative und vergleichende medizinökonomische Studien herangezogen, die den Nutzen medizinischer Maßnahmen mit den Kosten in Verbindung setzen und so in der Lage sind, beispielsweise ökonomisch günstigere und qualitativ gleichwertige oder qualitativ höhere Maßnahmen zu gleichen Kosten aufzudecken.

Medizinökonomische Evaluationen werden zum Zweck einer optimalen Ressourcennutzung innerhalb des Gesundheitssystems durchgeführt. Diese ist z.B. notwendig aufgrund begrenzter finanzielle Mittel und steigenden Ressourcenbedarfs aufgrund der demographischen Entwicklung. Medizinökonomische Evaluationen fallen somit in den Bereich des Health Technology Assessment (HTA), welches den Prozess der systematischen Bewertung von medizinischen Verfahren und Technologien in Bezug zur gesundheitlichen Versorgung der Bevölkerung beschreibt. Als medizinökonomische Evaluation können alle Studientypen bezeichnet werden, die in irgendeiner

¹ Schöffski (1995), S. 89.

Form versuchen, eine medizinische Maßnahme ökonomisch zu bewerten. Solche Studien können einen vergleichenden oder nicht vergleichenden Charakter haben. Als Beispiel für medizinökonomischen Studien mit nicht vergleichendem Charakter seien Krankheitskostenstudien genannt (s. Kap. 4.2), in denen alle Kosten bezüglich einer medizinischen Intervention oder allgemein bezüglich einer Krankheit analysiert und gesammelt werden. Exemplarisch sei hier auf die CODE-2-Studie hingewiesen, in der die Kosten für Diabetes in acht europäischen Ländern systematisch zusammengefasst wurden.² Medizinökonomische Studien mit vergleichendem Charakter stellen immer zwei oder mehr medizinische Alternativen gegenüber und versuchen die Frage aufzudecken, welche dieser Alternativen in höherem Maße zu einer optimalen Allokation von Ressourcen im Gesundheitswesen geeignet ist. Die Aussagen, die hier getroffen werden, sollten möglichst eindeutig sein und bedürfen i.d.R. einer weiteren medizinökonomischen Bewertung. Eine wesentliche Kernfrage in anstehenden Indikationsbereichen muss beantwortet werden: Welcher zusätzliche finanzielle Ressourcenverbrauch wird durch welchen gesteigerten therapeutischen Nutzen bezogen auf das Behandlungsergebnis noch als vertretbar und damit noch für das Gesundheitssystem als finanzierbar angesehen? Hierzu gibt es international verschiedene Ansätze, die im weiteren Verlauf dieses Leitfadens diskutiert werden. Exemplarisch für vergleichende medizinökonomische Studien sind die Kosten-Effektivitäts-Analyse, die Kosten-Nutzwert-Analyse, die Kosten-Nutzen-Analyse oder die Kosten-Minimierungs-Analyse (vgl. Kap. 4).

Prinzipiell können alle medizinischen Verfahren miteinander verglichen werden. Dies sind u.a. Operationsverfahren, Medizinprodukte oder Arzneimittel, über deren therapeutische Effizienz partiell divergente Meinungen herrschen. In Anbetracht der großen Innovationsschritte und des damit im Zusammenhang diskutierten Anstiegs der Arzneimittelausgaben stehen Arzneimittel aktuell im Fokus der K-N-B-Diskussion³. Entsprechende Daten sollen gerade auch bei den bevorstehenden neuen Zulassungsverfahren zur Verfügung stehen. Entsprechende Daten werden bei anderen Verfahren, wie beispielsweise Operationsverfahren oder Medizinprodukten, nicht in dieser Form gefordert, was zu einem Mangel an Datenbasis führt, der die

² Massi-Benedetti, *The Cost of Diabetes Type II in Europe. The CODE-2 Study*, *Diabetologia* (2002) 45, S. 1-4.

³ K-N-B: Kosten-Nutzen-Bewertung

Durchführung entsprechender ökonomischer Evaluationen erschwert. Die Pharmaindustrie stellt bislang den größten Auftraggeber zu medizinökonomischen Evaluationen dar.⁴

Hier kann man jedoch davon ausgehen, dass sich auch andere Sektoren, wie beispielsweise die Medizinprodukteindustrie, langfristig auf die Notwendigkeit der medizinökonomischen Bewertung ihrer Produkte einstellen muss, da auch sie von dem im Rahmen des im SGB V geforderten Wirtschaftlichkeitsgebot betroffen ist.

⁴ Schöffski /Schulenburg, *Gesundheitsökonomische Evaluationen* (2008)

2 Daten zur medizinökonomischen Evaluation

Bei der Evaluation von Kosten und Nutzen einer medizinischen Technologie ist die Datenherkunft von besonderer Relevanz. Die Güte oder Glaubwürdigkeit einer medizinökonomischen Evaluation steht in direktem Zusammenhang mit der statistischen Güte bzw. Qualität der Daten, auf der sie beruht. Im Rahmen der Qualitätskontrolle von medizinökonomischen Evaluationen ist daher die Datenauswahl und -beschreibung von besonderer Bedeutung.

Bei der Datenkollektion werden sowohl klinische als auch Kostendaten bezüglich einer medizinischen Behandlung miteinander verglichen, um eine Aussage über das Verhältnis von Kosten und Nutzen treffen zu können. In der Regel nutzt man dann die Daten aus klinischen Wirksamkeitsstudien, Anwendungsbeobachtungen oder Meta-Analysen. Bezüglich ihrer statistischen Güte und Aussagekraft sind diese voneinander zu differenzieren, wodurch sich eine so genannte Evidenzhierarchie etabliert hat, welche im Kontext der Evidence based Medicine (EbM) von verschiedenen Arbeitsgruppen entwickelt wurde. Die Evidenzhierarchie soll eine Orientierung bei der Literatur- bzw. Studienausswahl in Bezug auf die Wahrscheinlichkeit von systematischen Fehlern (Bias) und der statistischen Güte der Daten zur Verfügung stellen.

Tabelle 1 stellt die Evidenzhierarchie nach der Definition des Oxford Centre of Evidence Based Medicine [Levels of Evidence (2006)]. In dieser Hierarchie spielen die statistischen Methoden zur Durchführung von Studien und der Vermeidung von systematischen Fehlern (Bias) eine wesentliche Rolle. Beispielsweise wird bei klinischen Vergleichsstudien durch die Randomisierung von Studienteilnehmern versucht, Fehler beim Auswahlprozess unterschiedlicher Vergleichspopulationen zu vermeiden und damit dem so genannten Selektionsbias vorzubeugen.

Tabelle 1: Levels of Evidence (Oxford Centre of Evidence-based Medicine, 2006)

Hierarchiestufe	Studientyp
1A	Systematischer Review von randomisierten kontrollierten Studien (RCT)
1B	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)
2A	Systematischer Review von Kohortenstudien
2B	Einzelne Kohortenstudien und RCTs niedriger Qualität
2C	Outcome Research (z.B. Register, Audits)
3A	Systematischer Review von Fall-Kontroll-Studien
3B	Einzelne Fall-Kontroll-Studien
4	Fallserien, Kohortenstudien und Fall-Kontroll-Studien schlechter Qualität
5	Expertenvoten ohne Angabe der Evidenzbasis, Analogieschlüsse aus Grundlagenstudien, theoretische Annahmen

Durch die Verblindung auf Patientenseite sollen psychologische Effekte bei den Studienteilnehmern vermieden werden, die durch die Kenntnis der Behandlung und einer damit verbundenen Erwartungshaltung erzeugt werden könnten. Derartige Unterschiede in den Rahmenbedingungen auf Patientenseite können zu dem so genannten Performancebias führen. Verblindet man hingegen auch auf der Seite der behandelnden Ärzte, beugt man dem Detectionbias vor, der durch eine systematisch unterschiedliche Bewertung von Studienergebnissen aufgrund einer Erwartungshaltung gegenüber einer Behandlung durch den Arzt entstehen kann. Diese Methoden stellen nur eine beispielhafte Auswahl aller Verfahren dar, die zur Vermeidung von systematischen Fehlern bei der Studiendurchführung und einer entsprechenden Auswahl von Studienergebnissen für die medizinökonomische Analyse eine wichtige Rolle spielen.

Datenquellen sind für medizinökonomische Evaluationen nicht immer gleich gut geeignet. Daten aus klinischen Wirksamkeitsstudien, wie der randomisierten kontrollierten Studie (RCT), bilden die Welt der ärztlichen Praxis insofern nicht ab, als sie unter künstlich kontrollierten Bedingungen durchgeführt werden und die unter strengen Ein- und Ausschlussbedingungen ausgewählte Studienpopulation das allgemeine Patientenkollektiv nicht widerspiegelt. Die Homogenität der betrachteten Behandlungsgruppen ist wiederum gegeben und erlaubt eine gute Vergleichbarkeit alternativer Behandlungen. Ein aufgrund der hohen Kosten dieser Studien oft gewählter

kurzfristiger Zeithorizont schränkt die Aussagekraft zusätzlich ein, da eine ökonomische Relevanz alternativer Behandlungen häufig erst langfristig sichtbar wird. Oft wird die Wirksamkeit der Behandlungen anhand von Surrogatendpunkten gemessen, deren Korrelation zu nutzenrelevanten Parametern wie Komplikationsraten oder Lebenserwartung statistisch nicht direkt belegt oder auf Seiten der Entscheidungsträger nicht akzeptiert wird.⁵ Erschwerend kommt bei randomisierten kontrollierten Studien hinzu, dass sie häufig in Krankenhäusern mit einem höheren medizinischen Standard und kompetentem Fachpersonal durchgeführt werden, als es in der allgemeinen Praxis der Fall ist und so den klinischen Alltag nur begrenzt widerspiegeln.⁶

Im Gegensatz dazu bilden Anwendungsbeobachtungen den klinischen Alltag ab und erstrecken sich zumeist über ein längeres Zeitintervall, in dem Langzeitkomplikationen, seltene Nebenwirkungen oder Folgen der Behandlung sichtbar werden. Zur Abgrenzung der Wirksamkeitsmessung innerhalb klinisch kontrollierter Studien und Anwendungsbeobachtungen wird in der englischen Literatur zwischen den Begriffen „Efficacy“ (klinische Wirksamkeit unter kontrollierten Bedingungen) und „Effectiveness“ (Wirksamkeit im klinischen Alltag) unterschieden.

Betrachtet man die Kostenseite, so ergeben sich vielfältige Möglichkeiten zur Bewertung der Behandlungskosten. Diese können beispielsweise aus Krankheitskostenstudien bezogen werden, direkt von Krankenkassen zur Verfügung gestellt, aus DRGs berechnet oder innerhalb von klinischen Wirksamkeitsstudien parallel evaluiert werden. Die Messung von Ressourcenverbräuchen innerhalb der Durchführung von klinischen Studien wird heute oft schon im Vorfeld im Studiendesign festgelegt.⁷ Hier ergibt sich jedoch das Problem der „Protocol Driven Costs“, also der Kosten, die durch die im Studienprotokoll vorgeschriebenen medizinischen Leistungen wie z.B. Tests, Krankenhausaufenthaltsdauer oder intensive ärztliche Betreuung entstehen und nicht die allgemein zu erwartenden Behandlungskosten im klinischen Alltag widerspiegeln.⁸

⁵ Lassere/Johnson/Boers /Turwell /Brooks/ Simon (2007), S. 179-185.

⁶ Johnston/Buxton /Jones/Fitzpatrick (1999), S. 19.

⁷ Dowie (1997), S. 88.

⁸ Baltussen/Leidl/Ament (1999), S. 449.

Bezüglich der Studienauswahl zur Durchführung von medizinökonomischen Bewertungen hat sich in Anlehnung an die Standards der Evidence based Medicine (EbM) die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) bzw. auf ihr basierende Metaanalysen als Goldstandard durchgesetzt. Aufgrund der gesundheitspolitischen Rahmenbedingungen werden in Zukunft in diesem Bereich so genannte „pragmatische“ klinische Studien an Bedeutung gewinnen, in denen im Vorfeld schon bei der Studienplanung die Erfordernisse an spätere medizinökonomische Analysen wie eine parallele Bewertung der Kosten berücksichtigt werden. Durch eine höhere Patientenzahl und damit verbundene gesteigerte Heterogenität der Studienpopulation wird die Vergleichbarkeit zu einem allgemeinen Patientenkollektiv gesteigert.⁹ Darüber hinaus können innerhalb von medizinökonomischen Analysen die Nachteile der Datenqualität aus klinisch kontrollierten Studien durch einen nachträglichen Vergleich mit Daten aus Anwendungsbeobachtungen oder retrospektiver Patientenauswertungen ausgeglichen werden.¹⁰

⁹ Tunis/Stryer/Clancy (2003), S. 1624.

¹⁰ Drummond/Sculpher/Torrance/ O'Brien/Stoddart (2005).

3 Der Vergleich von Kosten und Nutzen

Die Betrachtung und Bewertung von Kosten kann aus verschiedenen Perspektiven durchaus unterschiedlich erfolgen. Aus der Sichtweise eines vollversicherten Patienten sind monetär zu bewertende Kosten zum Beispiel gänzlich ohne Belang, da sie ihm nicht direkt entstehen. Betrachtet man Kosten aus Sicht eines Krankenhauses, so sind diese nur dann relevant, wenn sie das eigene Budget belasten und nicht von anderen Kostenträgern vorab übernommen werden. Für eine Krankenkasse sind alle direkten Kosten für erstattungsfähige medizinische Leistungen und deren Konsequenzen auf lange Sicht von Relevanz, wohingegen aus volkswirtschaftlicher Sicht zu den direkten Kosten noch die indirekten Kosten hinzuzurechnen sind. Im Rahmen von gesundheitsökonomischen Evaluationen kommen daher direkte, indirekte und intangible Kosten zur Anwendung, die wie folgt zu differenzieren sind.¹¹

3.1 Direkte Kosten

Zu den direkten Kosten wird der Ressourcenverzehr gezählt, der direkt mit der Anwendung bzw. Ausführung medizinischer Leistungen in Verbindung steht. Dazu können Kosten zählen, die unmittelbar oder im weiteren Verlaufe der Behandlung als deren Folge entstehen, z.B. Kosten für Medikamente, Laboruntersuchungen, präventive Maßnahmen, stationäre Unterbringung; Verwaltungs- und Personalkosten oder solche Kosten, die wiederum aufgrund von Nebenwirkungen oder Spätkomplikationen der Behandlung entstehen.

Im ambulanten Sektor des deutschen Gesundheitswesens erfolgt die Erfassung der direkten Kosten meist über die abgerechneten Geldbeträge der Vertragsärzte nach dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) sowie im privatärztlichen Bereich über die Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ). Dem müssen noch Kosten für zusätzliche Leistungen wie Arzneimittel und Verband-, Heil- und Hilfsmittel hinzugerechnet werden. Diese Vorgehensweise ist insbesondere dann angebracht, wenn die Bewertung der direkten Kosten aus Sicht der Kostenträger, also vorwiegend der Krankenkassen, erfolgt. Die Erfassung direkter ambulanter Kosten gestaltet sich in der Form

¹¹ Greiner (1999).

schwierig, da durch Überweisung zu anderen Ärzten oftmals Dokumentationslücken entstehen, welche die monetäre Bewertung des vollständigen Behandlungsverlaufes erschweren.

Im stationären Bereich können zur Bemessung der direkten Kosten medizinischer Interventionen die pauschalisierten Entgelte gemäß dem DRG-System (DRG = Diagnosis Related Groups) herangezogen werden. Eine genaue Abbildung der direkt mit einem Behandlungsverlauf in Verbindung stehenden Kosten kann jedoch über DRGs auch nur theoretisch erfolgen, da sich die tatsächlichen Kosten der Behandlung oft von dem pauschalisierten Entgeltbetrag unterscheiden und nur über ein umfassend funktionierendes Controllingsystem des Krankenhauses mit integrierter Kosten-Leistungs-Rechnung ermittelt werden können.

3.2 Indirekte Kosten

Indirekte Kosten stellen Ressourcenverbräuche dar, die einer Volkswirtschaft aufgrund von krankheitsbedingten Produktivitätsverlusten entstehen. In diesem Zusammenhang werden indirekte Kosten ausschließlich bei gesamtwirtschaftlichen Evaluationen herangezogen. Beispiele für Produktivitätsverluste sind krankheitsbedingte Arbeitsunfähigkeit, eingeschränkte Leistungsfähigkeit, frühzeitige Berentung oder Tod vor dem Renteneintrittsalter. Indirekte Kosten bezeichnen somit den krankheitsbedingten Verlust an Arbeitspotential, also dem Humankapital. Zur Berechnung der indirekten Kosten wird weitläufig nach dem so genannten Humankapitalansatz vorgegangen (engl. Human Capital Approach), bei dem Einflussfaktoren wie Renteneintrittsalter, durchschnittliches Einkommen, komplikationsbedingte Arbeitsausfallzeiten und andere Parameter berücksichtigt werden.

Indirekte Kosten werden in der Weise mit Krankheiten korreliert, dass man die mit ihnen verbundenen Ausfallzeiten mit den durchschnittlichen Tageseinkommenssätzen multipliziert. Die Tageseinkommenssätze werden vereinfacht aus dem durchschnittlichen Bruttojahreseinkommen innerhalb einer Bevölkerung, dividiert durch die Arbeitstage pro Jahr (i.d.R. 250 Tage), ermittelt.

Bei Sterblichkeit vor dem Renteneintrittsalter wird der dadurch entstandene volkswirtschaftliche Verlust aus den verbleibenden Jahren bis zum Renteneintritt, multipliziert mit dem durchschnittlichen Jahreseinkommen, ermittelt.¹² Das Renteneintrittsalter stellt somit die obere Grenze dieser Berechnungsgrundlage dar, da man davon ausgehen kann, dass der patientenindividuelle Einkommensstrom mit dem Eintritt in die Rente beendet ist.

Alternativ zum Humankapitalansatz kann der Friktionskostenansatz¹³ gewählt werden, bei dem die im Humankapitalansatz zugrunde gelegten krankheitsbedingten Produktionsausfälle nur bedingt gewichtet werden. Im Friktionskostenansatz wird angenommen, dass der Arbeitsmarkt in den meisten Industrienationen von einem Angebotsüberhang gekennzeichnet ist und längerfristige Abwesenheiten durch den Ersatz anderer Arbeitskräfte (Ersatz durch Arbeitslose) kompensiert werden. Somit soll der Friktionskostenansatz einer Überschätzung von Produktivitätsverlusten vorbeugen, welche bei der Humankapitalmethode aus ökonomischer Sicht oftmals kritisiert wird.

3.3 Intangible Kosten

Als dritter Kostenaspekt können die intangiblen Kosten berücksichtigt werden. Hierbei handelt es sich um schwer messbar und / oder monetär nicht bewertbare Effekte von Krankheiten, wie etwa Schmerz, physische oder psychologische Einschränkungen oder allgemein der krankheitsbedingte Verlust an Lebensqualität. Die Lebensqualität ist als medizinischer Effektparameter insofern von Bedeutung, als dass nur ein geringer Teil von Krankheiten kausal behandelbar ist und im Fall von chronischen Erkrankungen Effekte auf die Lebensqualität eine wichtige klinische Effektivgröße darstellen. In medizinökonomischen Analysen werden zur Bewertung intangibler Kosten in Form von Lebensqualitätseinschränkungen Index-Instrumente wie der EQ-5D¹⁴ der SF-6D¹⁵ oder der HUI¹⁶ (Health Utility Index) herangezogen, über die der Einfluss

¹² Siegel/Weinstein/Russell/Gold (1996)

¹³ Johannesson/Karlsson (1997), S. A64

¹⁴ Der EQ-5D-Fragebogen ist ein standardisiertes, präferenzbasiertes Verfahren zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

¹⁵ The SF-6D provides a means for using the SF-36 and SF-12 in economic evaluation by estimating a preference-based single index measure for health from these data using general population values. The SF-6D allows the analyst to obtain quality adjusted life years (QALYs) from the SF-36 or SF-12 for use in cost utility analysis.

der Krankheit auf die Lebensqualität beispielsweise in Form von QALYs (Quality Adjusted Life Years) quantifiziert wird. Trotz der Schwierigkeit der Bemessung und Bewertung ist die Einbeziehung intangibler Effekte bei der Beantwortung von gesundheitsökonomischen Fragestellungen von Bedeutung, da Faktoren wie z.B. Schmerzen, Ängste die Sichtweite der Patienten betreffen.

¹⁶ The Health Utilities Index (HUI^R) is a generic, preference-scored, comprehensive system for measuring health status, health-related quality of life, and producing utility scores.

4 Evaluationsmethoden

Für das Konzept der medizinökonomischen Evaluation existiert kein einheitliches Studiendesign. Vielmehr sind hier verschiedene Studienformen zu unterscheiden, die insbesondere die Kosten- und Nutzendimensionen in unterschiedlicher Weise betrachten und bewerten. Grundlegend kann man zwischen Studien mit und ohne vergleichenden Charakter unterscheiden. Zu den Studienformen ohne vergleichenden Charakter zählen einfache Kosten-Analysen und im Weiteren die Krankheitskosten-Analysen. Wird eine medizinische Intervention mit einer relevanten Alternative verglichen, so werden die Kosten nicht isoliert betrachtet, sondern immer auch das medizinische Ergebnis. Studienformen mit vergleichendem Charakter, wie die Kosten-Minimierungs-Analyse, die Kosten-Effektivitäts-Analyse, die Kosten-Nutzwert-Analyse und die Kosten-Nutzen-Analyse, stellen Kosten, als auch Nutzendimensionen mehrerer alternativ zur Verfügung stehender medizinischen Technologien gegenüber und bieten so die Möglichkeit zu einer Optimierung der Ressourcenallokation im Gesundheitswesen. Im Folgenden sollen die einzelnen Studienformen im Detail beschrieben werden.

4.1 Kosten-Analyse

Die Kosten-Analyse stellt die einfachste Form einer ökonomischen Evaluation dar und bewertet, wie der Name nahe legt, die mit einer medizinischen Maßnahme verbundenen Kosten. Die Betrachtung der Kosten reduziert sich in der Kosten-Analyse jedoch nicht nur vereinfacht auf die Marktpreise der betrachteten medizinischen Technologie, sondern auch auf alle mit dieser spezifischen Behandlung in Verbindung stehenden zusätzlichen Kosten, wie beispielsweise behandlungsspezifische zusätzliche Arztkonsultationen, ärztliches Monitoring, Screenings, Co-Medikationen oder Behandlungskosten für zu erwartende Nebenwirkungen. Neben der Berücksichtigung der direkten Behandlungskosten können in die Kosten-Analyse auch die indirekten Kosten mit in die Betrachtung einbezogen werden.

4.2 Krankheitskosten-Analyse

Die Krankheitskosten-Analyse¹⁷ (cost of illness analysis) stellt einen Spezialfall der Kosten-Analyse dar und unterscheidet sich von ihr insofern, als dass sie die gesamtgesellschaftlichen Kosten für eine Krankheit als Ganzes bewertet. Im Gegensatz zur Kosten-Analyse reduziert sich bei der Krankheitskosten-Analyse die Betrachtung also nicht nur auf die mit einer medizinischen Maßnahme in Verbindung stehenden Kosten. Vielmehr werden die volkswirtschaftlichen Kosten einer einzelnen Krankheit evaluiert und somit die Möglichkeit zum Vergleich ökonomischer Konsequenzen unterschiedlicher Krankheiten geschaffen, was beispielsweise Entscheidungen für die Allokation von Forschungsgeldern objektiver gestalten kann und im Weiteren ökonomischen Analysen mit vergleichendem Charakter eine breite Datenbasis liefert. Als Beispiel für Krankheitskosten-Analysen sei hier die bereits erwähnte CODE-2 Studie (Costs of Diabetes in Europe – Type 2) genannt, die die Gesamtkosten für Typ-2-Diabetiker in Deutschland und sieben weiteren europäischen Ländern erfasst und analysiert oder eine im Jahre 2006 veröffentlichte Krankheitskostenstudie für Multiple Sklerose Kosten in Deutschland¹⁸.

4.3 Kosten-Minimierungs-Analyse

Die Kosten-Minimierungs-Analyse¹⁹ [cost minimization analysis (CMA), cost-cost analysis (CCA)] ist den vergleichenden medizinökonomischen Studienformen zuzuordnen. Diese Analyseform kann als separate Kosten-Analyse für zwei oder mehrere alternative medizinische Maßnahmen verstanden werden, wobei hier davon ausgegangen wird, dass die Maßnahmen vom Ergebnis bzw. Output her identisch sind. Ziel dieser Analyse ist es, die kostengünstigere Alternative zu ermitteln bzw. das Ausmaß der durch die alternative Behandlung entstehenden Kosten zu quantifizieren. In diesem Zusammenhang wird die Kosten-Minimierungs-Analyse auch als Kosten-Kosten-Analyse bezeichnet. Die Kosten-Minimierungs-Analyse kann sich auf die Ermittlung von direkten- oder auch indirekten Kosten beziehen; intangible Kosten werden wiederum in dieser Analyseform nicht berücksichtigt.

¹⁷ U. a. beschrieben von Kohlmeier/Kroke/Pöttsch/Kohlmeier/Martin (1993).

¹⁸ Kobelt G et al. (2006), S. 34-44.

¹⁹ U.a. beschrieben von Kori-Lindner/Berlin/Eberhardt u. a. (1996).

Als spezielle Form der Kosten-Minimierungs-Analyse sei die Budget-Impact-Analyse²⁰ erwähnt. Budget-Impact-Analysen werden in vielen Ländern zusätzlich zur Kosten-Effektivitäts-Analyse in den Entscheidungsprozess über die Erstattung neuer medizinischer Technologien mit einbezogen. Aus der Perspektive der Kostenträger ermittelt diese die Budgetbelastung durch eine mögliche Erstattungsentscheidung und bietet so die Möglichkeit, die „Bezahlbarkeit“ einer Intervention, einer neuen Therapie oder eines neuen Medikaments seitens des Kostenträgers abzuschätzen. Neben den zu erwartenden Kosten aufgrund des zu erwartenden Marktpreises bzw. Abrechnungsbetrages der neu einzuführenden medizinischen Technologie gehen in der Budget-Impact-Analyse populationsbezogene Parameter wie Inzidenz und Prävalenz der zu behandelnden Erkrankung, Bevölkerungsentwicklung, Annahmen über mögliche Marktverschiebungen durch zusätzliche Fallzahlen (aufgrund von Indikationsausweitung oder einer erhöhten Akzeptanz der Therapie) oder Substitutionseffekte mit bestehenden Therapien mit ein.²¹ Das National Institute for Clinical Intelligence (NICE) in Großbritannien, sowie das Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) in Australien empfehlen inzwischen, neben Kosten-Effektivitäts-Analysen (s.u.) zusätzlich Budget-Impact-Analysen in den erstattungsbezogenen Entscheidungsprozess einzubeziehen.²² Auch in Deutschland wird die Budget-Impact-Analyse neben der Kosten-Effektivitäts-Analyse im Rahmen des Methodenvorschlags des IQWiG zur Kosten-Nutzen-Bewertung herangezogen.

Die bei der Kosten-Minimierungs-Analyse getroffene Annahme, dass die medizinische Effizienz zweier Behandlungsalternativen identisch ist und eine reine Kostenbetrachtung zur Entscheidungsfindung ausreicht, ist nur in seltenen Fällen akzeptabel. Vielmehr stellt sich bei den meisten Allokationsentscheidungen die Frage nach dem Verhältnis zwischen dem zu erwartenden Nutzen und den damit verbundenen Kosten zweier oder mehrerer alternativer Therapien.

²⁰ U. a. beschrieben von Mauskopf/Sullivan/Annemans and others ISPOR Task Force (2007).

²¹ Schöffski/Schulenburg (2008), S. 311-317.

²² Kulp/Greiner (2006), S. 258, 262.

Bezüglich der Bewertung des Nutzens werden drei Möglichkeiten der Messung unterschieden:²³

- 1) Die Bewertung des Nutzens erfolgt in natürlichen Einheiten auf einer eindimensionalen Skala (z.B. klinischer Parameter, Lebenserwartung in Jahren)
- 2) Die Bewertung des Nutzens erfolgt in Einheiten einer kardinalen Nutzenfunktion, über die das mehrdimensionale Konzept der Gesundheit in einem skalaren Index abgebildet wird (z.B. qualitätsadjustierte Lebensjahre)
- 3) Die Bewertung des Nutzens erfolgt in Geldeinheiten, wobei beispielsweise der Verlängerung des Lebens oder der Änderung des Gesundheitszustandes ein monetäres Äquivalent zugeordnet wird.

4.4 Kosten-Effektivitäts-Analyse

Die Kosten-Effektivitäts-Analyse ²⁴ [cost effectiveness analysis (CEA)], auch Kosten-Wirksamkeits-Analyse genannt, ist eine Untersuchungsmethode, in der die Kosten in monetären Einheiten und der Nutzen in Form von messbaren klinischen Parametern wie beispielsweise biochemische Parameter, Lebenserwartung, Heilungsrate, vermiedene Komplikationsraten, symptomfreie Zeitintervalle etc. ausgedrückt wird. Damit beantwortet die Kosten-Effektivitäts-Analyse die Frage, welche Kosten pro Einheit einer klinisch gemessenen Verbesserung mit einer bestimmten therapeutischen Methode entstehen. Die Wahl des oder der Effektivitätsparameter wird im Wesentlichen jedoch durch die zur Verfügung stehende Evidenz in Form von klinischen Studien beeinflusst, welche die primären Daten zum Vergleich beider alternativer Behandlungsmöglichkeiten liefert. Hierbei kann es sich um sehr spezifische Effektivitätsparameter handeln, die anhand von physischen Einheiten quantifiziert werden²⁵. Von Seiten der Entscheidungsträger werden jedoch nicht alle Effektivparameter für Erstattungsentscheidungen akzeptiert. Beispielsweise sind in Deutschland die vom Gesetzgeber geforderten Nutzendimensionen für eine Kosten-Nutzen-Bewertung klar vorgegeben.

²³ Breyer/Zweifel/Kifmann, *Gesundheitsökonomik*, 5. Auflage ISBN 3-540-22816-0; S. 21.

²⁴ U. a. beschrieben von Schöffski (1990), S. 32.

²⁵ Wille (1996), S. 8.

Das SGB V definiert in § 35b (1) S. 3 die für eine Kosten-Nutzen-Bewertung infrage kommenden Effektivitätsparameter:

- Verbesserung des Gesundheitszustandes
- Verkürzung der Krankheitsdauer
- Verlängerung der Lebensdauer
- Verringerung der Nebenwirkungen oder
- Verbesserung der Lebensqualität.

Entsprechend dieser Vorgaben spezifiziert das IQWiG in seinem Methodenpapier 2.0 zur Kosten-Nutzen-Bewertung zunächst Morbidität, Mortalität und gesundheitsbezogene Lebensqualität als primär zu wählende klinische Endpunkte. Eine Bewertung des Nutzens in Form eines Einflusses auf biochemische Parameter wie beispielsweise Blutdruck, Cholesterin- oder Blutzuckerwerte wäre somit in Deutschland für Erstattungsentscheidungen im Rahmen von Kosten-Effektivitäts-Analysen nur bedingt zulässig (vgl. Kap. 8.2.4). Um in diesen Situationen Empfehlungen für gesundheitspolitische Entscheidungen aussprechen zu können, werden, wie in Kapitel 6 näher erläutert, modellierte Evaluationen herangezogen, in denen die zur Verfügung stehenden Effektivparameter in Modellrechnungen auf die vom Gesetzgeber geforderten Nutzenparameter extrapoliert werden (s. Kap. 6).

Beim Vergleich zweier therapeutischer Maßnahmen wird häufig die bestehende Standardtherapie bzw. Nichtbehandlung gegen die zu untersuchende innovative Therapie bewertet. Insofern bewertet die Kosten-Effektivitäts-Analyse die Wirtschaftlichkeit eines betrachteten Verfahrens gegenüber der gewählten Vergleichstherapie. Dies soll am Beispiel der Koronaren Herzkrankheit (KHK) erläutert werden. Ein hypothetisches innovatives Arzneimittel A zur Behandlung der KHK verlängert gemäß der zur Verfügung stehenden klinischen Evidenz die Lebenserwartung um zwei Jahre gegenüber einer nicht therapierten Vergleichsgruppe. Die Kosten für das Arzneimittel belaufen sich auf 5.000,- € pro behandeltem Patient auf Lebenszeit. Somit ergibt sich, dass durch die innovative Therapie zusätzliche Kosten in Höhe von 2.500,- € pro gewonnenem Lebensjahr entstehen. Dieser Wert wird als inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis t_{CEA} (Engl. ICER = Incremental Cost Effectiveness Ratio) bezeichnet.

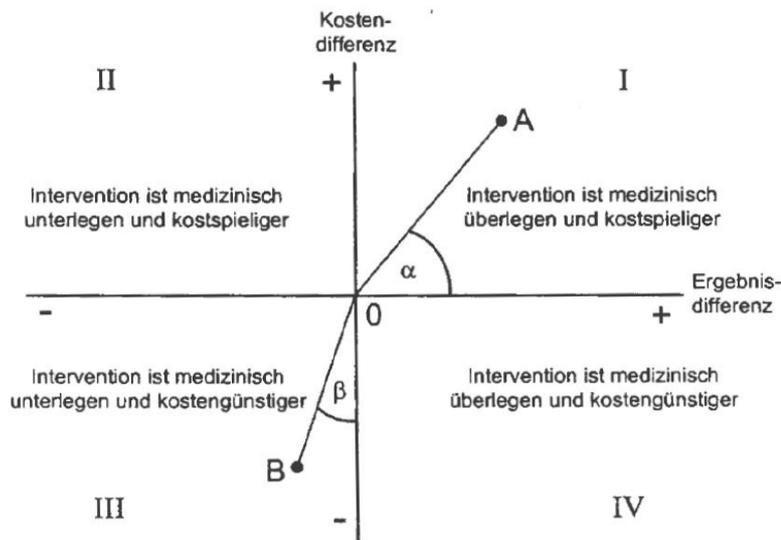
$$t_{CEA} = \frac{Kosten_{neu} - Kosten_{alt}}{Effekt_{neu} - Effekt_{alt}} \quad \text{Formel (1)}$$

Das inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Verhältnis berechnet sich also aus der Differenz der Kosten zwischen innovativer und Vergleichstherapie, dividiert durch die Differenz der Effektivität zwischen innovativer und Vergleichstherapie.

Alternativ könnte das innovative Arzneimittel auch gegen eine zum gegebenen Zeitpunkt anerkannte pharmakologische Standardtherapie B mit entsprechenden Lebenszeitkosten von beispielsweise 4.000,- € und einer ermittelten Lebenserwartung von 1,8 zusätzlichen Jahren gegenüber der Nichtbehandlung verglichen werden. Der Vergleich dieser beiden Arzneimittel A und B über eine Kosten-Effektivitäts-Analyse ergäbe zusätzliche Kosten durch das innovative Arzneimittel A von 1000,- € pro 0,2 gewonnenen Lebensjahren gegenüber Arzneimittel B und somit ein inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis t_{CEA} von 5.000,- € pro gewonnenem Lebensjahr.

Somit lassen sich mit der Kosten-Effektivitäts-Analyse Therapien identifizieren, die für die Behandlung einer bestimmten Indikation die geringsten Kosten pro Einheit eines klinischen Parameters aufweisen, beziehungsweise das Kosten-Nutzen-Verhältnis zweier alternativ zu bewertender Verfahren in Form einer Kennzahl, dem inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Verhältnis, quantifizieren. Zur visuellen Veranschaulichung können die entsprechenden Ergebnisse einer Kosten-Effektivitäts-Analyse (als auch der in Kapitel 4.5 beschriebenen Kosten-Nutzwert-Analyse) in einem Kosten-Effektivitäts-Diagramm übertragen werden (Abb. 1). Dies ist auch für die in Kapitel 4.5 beschriebene Kosten-Nutzwert-Analyse möglich.

Abb. 1: Das Kosten-Effektivitäts-Diagramm²⁶



Das Diagramm zeigt ein Koordinatensystem mit vier Quadranten, in denen das Verhältnis sowohl des Nutzens als auch der Kosten der zu vergleichenden medizinischen Alternativen visualisiert wird. Der Nullpunkt des Diagramms repräsentiert die Vergleichstechnologie, mit der die neue medizinische Technologie verglichen werden soll. In Anlehnung an die Zahl der Quadranten ergeben sich vier grundsätzliche Situationen, in denen die neue Intervention im Verhältnis zur Vergleichstechnologie einen höheren Nutzen, aber auch höhere Kosten (Quadrant 1), einen höheren Nutzen und geringere Kosten (Quadrant 4), einen geringeren Nutzen und höhere Kosten (Quadrant 2) oder einen geringeren Nutzen und geringere Kosten (Quadrant 3) bietet.

Aus Sicht der Entscheidungsträger bedürfen Ergebnisse, die in die Quadranten 2 oder 4 fallen, keiner weitergehenden Analysen. Fällt die innovative Therapie in Quadrant 2, wird sie von der Vergleichstherapie „dominiert“, da sie höhere Kosten in Verbindung mit einer geringeren Effektivität repräsentiert und somit klar verworfen werden kann. In Quadrant 4 ist die innovative Technologie „dominant“, da durch sie eine gesteigerte Effektivität zu geringeren Kosten im Verhältnis zur Vergleichstherapie erreicht werden kann.

²⁶ Drummond/Sculpher/Torrance u. a. (2005), S. 40.

Derartige Therapien stellen einen Gewinn für die im Gesundheitssystem etablierten Kostenträger dar, jedoch kommen derzeit 90% aller gesundheitsökonomischen Publikationen zu einem anderen Ergebnis.²⁷

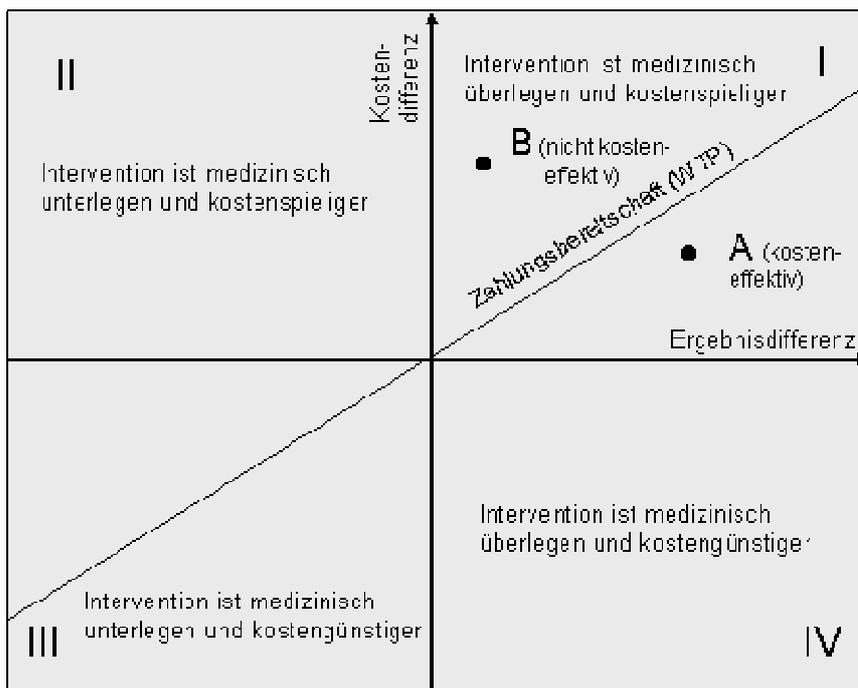
Alle Punkte in Quadrant 1 kennzeichnen einen höheren Nutzen in Verbindung mit gesteigerten Kosten für die innovative Technologie. Diese Situation bietet Anlass zu einer weitergehenden medizinökonomischen Analyse, da geprüft werden muss, welches Verhältnis zwischen Zusatzkosten und gesteigertem Nutzen man gewillt ist zu akzeptieren. Ein im angelsächsischen Raum verbreiteter Ansatz könnte hier ein Werturteil in Form einer Zahlungsbereitschaft eines Gesundheitssystems zum Gewinn einer zusätzlichen Einheit von Nutzen [engl. Willingness To Pay (WTP)] sein.²⁸ Beispielsweise könnten nur Innovationen erstattet werden, die ein inkrementelles Kosteneffektivitätsverhältnis (ICER) von bis zu 30.000 € pro gewonnenem Lebensjahr im Vergleich zur Standardtherapie repräsentieren. Das traditionelle Schwellenwert-Konzept geht insbesondere auf Weinstein und Zeckhauser (1973) zurück und bezeichnet das Kosten-Effektivitäts-Verhältnis, welches gegeben sein muss, um eine medizinische Maßnahme im Rahmen eines Gesundheitssystems gesellschaftlich akzeptabel erscheinen zu lassen.²⁹ Visuell betrachtet kann man diesen Schwellenwert oder die Zahlungsbereitschaft in Form einer Diagonalen in das Kosten-Effektivitäts-Diagramm einfügen (Abb. 2). Alle Punkte unterhalb der Diagonalen erfüllen den Anspruch an die maximale Zahlungsbereitschaft für eine zusätzliche Einheit an Effektivität und können somit als „kosteneffektiv“ betrachtet werden. Alternativ zur Bewertung der Zahlungsbereitschaft kann man zur weiterführenden Bewertung eines Kosten-Effektivitäts-Verhältnisses einen Sachzwang über ein begrenztes Budget definieren, welches durch die Erstattung der innovativen Technologie nicht überschritten werden darf. Hierzu können im weiteren Verlaufe zur Kosten-Effektivitäts-Analyse ergänzend Budget-Impact-Analysen durchgeführt werden, wie in Kapitel 6.8 näher beschrieben wird.

²⁷ Dietrich (2009), 1:17.

²⁸ Schöffski/Schulenburg, *Gesundheitsökonomische Evaluationen* (2008), S. 148-149.

²⁹ Weinstein/Zeckhauser (1973).

Abb. 2: Kosten Effektivitäts-Diagramm mit Zahlungsbereitschaft (WTP)



Adaptiert nach Drummond M.F., Sculpher M.J., Torrance G.W u.a. (2005), S.40

Alle Punkte in Quadrant 3 des Kosten-Effektivitäts-Diagramms kennzeichnen einen geringeren Nutzen in Verbindung mit reduzierten Kosten für die innovative Technologie. In Deutschland werden Innovationen mit geringerem Nutzen im Verhältnis zur Standardtherapie jedoch grundsätzlich nicht erstattet, da sie im Vorfeld durch die vom IQWiG durchgeführte Nutzenbewertung ausgeschlossen werden, und somit keine weiterführende Kosten-Nutzen-Bewertung durchgeführt wird. Da hierdurch Situationen entstehen können, in denen bereits etablierte und durch die gesetzlichen Krankenkassen erstattete medizinische Technologien mit marginal höherem Nutzen, aber inakzeptabel hohen Kosten ohne kritische Bewertung weiter erstattet werden, kann dieser vom Gesetzgeber vorgesehene Ansatz durchaus kritisch betrachtet werden. Entsprechende Ressourcenverbräuche könnten gegebenenfalls in anderen Sektoren des Gesundheitswesens besser zum Einsatz gebracht werden.

Die Grenzen der Kosten-Effektivitäts-Analyse sind dort erreicht, wo neben den quantifizierten klinischen Parametern noch eine qualitative Komponente bezüglich der zu vergleichenden Therapien, wie z.B. der Einfluss auf die Lebensqualität, mit einbezogen werden soll. In diesem Falle muss eine Kosten-Nutzwert-Analyse durchgeführt werden, welche insofern eine Sonderform der Kosten-Effektivitäts-Analyse darstellt, da hier als Nutzenparameter die Lebensqualität berücksichtigt wird.

4.5 Kosten-Nutzwert-Analyse

Die Kosten-Nutzwert-Analyse [cost utility analysis (CUA)] wird in der angelsächsischen Literatur häufig als eine Unterform der Kosten-Effektivitäts-Analyse bezeichnet³⁰. Bei dieser Analyseform erfolgt die Bewertung des Behandlungserfolgs einer medizinischen Maßnahme aus Patientensicht, wobei Effekte auf Lebensqualität und die Lebenserwartung der Patienten als Nutzenparameter eingesetzt werden. Das am häufigsten verwendete Verfahren zur Ermittlung von Nutzwerten ist das QALY-Konzept (QALYs = Quality Adjusted Life Years)³¹. Aufgrund seiner großen zukünftigen Bedeutung wird das QALY-Konzept separat in Kapitel 5 dargestellt.

In der Kosten-Nutzwert-Analyse werden also die Kosten auf der Inputseite mit den qualitätskorrigierten Lebensjahren (QALYs) auf der Outputseite für zwei oder mehr alternative Behandlungsmöglichkeiten miteinander verglichen. Qualitätskorrigierte Lebensjahre können als die Anzahl der Jahre verstanden werden, die einem Patienten mit einer bestimmten Behandlung in Form seiner Lebenserwartung verbleiben, modifiziert um das physische, psychische und soziale Wohlbefinden. Nutzwerte werden im Allgemeinen durch Patientenbefragungen ermittelt (engl. „Patient Reported Outcomes“³²) und haben einen Wertebereich zwischen 0 und 1, wobei 0 den Zustand „Tod“ und 1 den Zustand der vollkommenen Gesundheit repräsentiert. Dieser Nutzwert soll die Lebensqualität des Patienten im Zeitraum eines Jahres quantifizieren. Entsprechend würde ein Nutzwert von 0,7 eine 70%ige Lebensqualität in Bezug auf vollkommene Gesundheit beschreiben. Diese Nutzwerte werden entsprechend der Behandlung und der Morbidität der Patienten anstelle der Lebensjahre aufsummiert und den Kosten gegenübergestellt. Dies soll an einem Beispiel erläutert werden. Eine Zytostatikabehandlung zur Therapie eines malignen Tumors im Endstadium einer Krebserkrankung ergibt entsprechend der Ergebnisse einer klinischen Studie, dass die Patienten der Therapiegruppe eine dreijährige Lebenserwartung nach Therapiebeginn haben, wohingegen die Patienten der nicht therapierten Vergleichsgruppe nur zwei Jahre überleben. Die Behandlungskosten für einen Patienten belaufen sich auf 15.000,- €. Patienten der nicht therapierten Vergleichsgruppe haben in den ihnen verbleibenden Jahren eine Lebensqualität von 70%, therapierte Patienten jedoch

³⁰ Liljas/Lindgren (2002), S. 325.

³¹ Schöffski (1990), S. 33.

³² Garratt, *Patient reported outcome measures in trials*, BMJ, 12. Jan. 2009.

aufgrund der starken Nebenwirkungen des Medikamentes nur 55% Lebensqualität in Bezug auf vollkommene Gesundheit.

Somit leben Patienten der Therapiegruppe ein Jahr länger, ihre Lebensqualität ist jedoch wie im unteren Rechenexempel verdeutlicht nur um 0,25 qualitätskorrigierte Lebensjahre verlängert.

Jahre	Therapiegruppe		Vergleichsgruppe	
	Jahre	QALY	Jahre	QALY
1	1	0,55	1	0,7
2	1	0,55	1	0,7
3	1	0,55	*/*	*/*
Gesamt	3	1,65	2	1,4

Entsprechend würde das Ergebnis einer Kosten-Effektivitäts-Analyse ein Kosten-Effektivitätsverhältnis von 15.000,- € pro gewonnenem Lebensjahr für die Zytostatikabehandlung berechnen, eine Kosten-Nutzwert-Analyse hingegen ein Verhältnis von 60.000,- € pro qualitätskorrigiertem Lebensjahr.

Diese Differenz macht deutlich, welche Unterschiede einer gesundheitsökonomischen Bewertung je nach Wahl der Evaluationsmethode aus Sicht der Entscheidungsträger entstehen können.

4.6 Kosten-Nutzen-Analyse

Zunächst sei erwähnt, dass der Begriff der Kosten-Nutzen-Analyse ³³ [cost benefit analysis (CBA)] oft allgemein als umfassende Bezeichnung für alle Formen der ökonomischen Evaluationen verwendet wird. Die in diesem Kapitel beschriebene Kosten-Nutzen-Analyse ist aber von den anderen medizinökonomischen Analysemethoden abzugrenzen. Kennzeichen der Kosten-Nutzen-Analyse ist es, dass sämtliche Kosten und der gesamte Nutzen der zur bewertenden alternativen Behandlungsmaßnahmen in monetären Einheiten bestimmt werden. Dabei werden Effektivitätsparemeter, wie gewonnene Lebensjahre oder qualitätskorrigierte Lebensjahre, in äquivalente monetäre Einheiten konvertiert, so dass der durch eine medizinische Intervention zu erwartende Nutzen als Geldwert direkt mit den dadurch verursachten Kosten verglichen werden kann.

³³ U. a. beschrieben von Mildner (1983), S. 43.

Somit ist die Kosten-Nutzen-Analyse der Kosten-Minimierungs-Analyse oder Kosten-Kosten-Analyse sehr ähnlich. Bei der Kosten-Minimierungs-Analyse werden zwei Maßnahmen im Gesundheitswesen parallel bewertet und deren Kosten anschließend verglichen. Im Gegensatz dazu wird bei der Kosten-Nutzen-Analyse nur ein Rechenschritt durchgeführt. Vom ermittelten Nutzen in Geldeinheiten einer zu bewertenden Maßnahme werden die Kosten dieser Maßnahme subtrahiert. Als Ergebnis erhält man einen positiven oder negativen Saldo, der einen direkten Aufschluss darüber liefert, ob der Nutzen einer Maßnahme deren Kosten überwiegt oder nicht. Damit erlaubt die Kosten-Nutzen-Analyse im Vergleich zu anderen Analyseverfahren nicht nur relative sondern auch absolute Aussagen zur Kosteneffektivität.

Die Methodik der Kosten-Nutzen-Bewertung soll im Folgenden durch ein weiteres Beispiel verdeutlicht werden. Ein hypothetisches Arzneimittel zur Behandlung der koronaren Herzkrankheit (KHK), welches im Vergleich zu einer nicht behandelten Kontrollgruppe die Lebenserwartung um zwei Jahre erhöht, gleichzeitig aber auch die Wahrscheinlichkeit für eine maligne Neubildung eines Leberkarzinoms auf 40% erhöht, soll mittels einer Kosten-Nutzen-Bewertung der Nichtbehandlung gegenübergestellt werden. Die Kosten der Arzneimitteltherapie belaufen sich auf 5.000,- €, die Kosten der Behandlung eines Leberkarzinoms auf 20.000,- €. Im Rahmen dieses Beispiels sei der äquivalente Nutzwert für ein zusätzlich gewonnenes Lebensjahr auf 25.000,- € geschätzt. Die Kosten-Nutzen-Bewertung berechnet sich nun wie folgt:

	Rechnung	Nebenrechnung
Nutzwert in monetärer Einheit	50.000,- €	2 Lebensjahre x 25.000,- €
Arzneimittelkosten	- 5000,- €	
Kosten zur Behandlung des Leberkarzinoms	- 8000,- €	- 0,4 x 20000,- €
Saldo	= 37.000,- €	

Somit kann über die Kosten-Nutzen-Analyse postuliert werden, dass der Nutzen der Behandlung der KHK mit dem Arzneimittel trotz des gesteigerten Risikos einer Tumorentwicklung deren Kosten um 37.000,- € übersteigt.

Bei der Bewertung von klinischen oder lebensqualitätsbezogenen Effekten in monetären Einheiten existieren jedoch einige methodische Probleme, weshalb in Deutschland von der Kosten-Nutzen-Bewertung im Gesundheitswesen abgeraten wird³⁴.

³⁴ Hannoveraner Konsens Gruppe (1999), S. A62.

Die Zuweisung eines äquivalenten Geldbetrages für den Wert eines Lebensjahres oder zum Erhalt des Lebens insgesamt wird gesellschaftlich häufig als Provokation angesehen, wodurch die Reduktion aller Effektgrößen auf monetäre Einheiten zu einem schwerlich gangbaren Weg für Allokationsentscheidungen alternativer medizinischer Technologien im Gesundheitswesen angesehen werden kann. In Großbritannien und in den skandinavischen Ländern ist jedoch eine gegenläufige Entwicklung festzustellen, da in diesen Ländern die Kosten-Nutzen-Analyse immer häufiger als die komplexeste und aussagekräftigste Form der ökonomischen Analyse angesehen wird. Dieser Boom im Bereich der Kosten-Nutzen-Analysen kann dadurch begründet werden, dass man bei der Bewertung der intangiblen Kosten und Nutzenkomponenten in Geldeinheiten in den letzten Jahren wesentliche Fortschritte gemacht hat³⁵.

³⁵ Drummond/Sculpher/Torrance (2005), S. 214-215, 240.

4.7 Diskontierung

Die Methode der Diskontierung soll an dieser Stelle beschrieben werden, da sie im Rahmen der Bewertung von Kosten und Nutzen in allen bisher erwähnten Evaluationsformen durchgeführt wird. Die Diskontierung trägt der Überlegung Rechnung, dass sowohl die Gesellschaft als auch das einzelne Individuum dem Zeitpunkt, in dem sowohl Kosten als auch Nutzen entstehen, nicht indifferent gegenüberstehen³⁶. Bezüglich der Kosten ist dies durch den sich verändernden Geldwert über die Zeit zu erklären. Jedoch ist auch der empfundene Nutzen einer möglichen Therapie von dem Zeitpunkt seines Eintretens abhängig. Dies lässt sich an der Unterscheidung zweier beispielhaft gewählter Situationen veranschaulichen. Im ersten Fall erhält ein Patient mit einer prognostizierten Lebenserwartung von einem Jahr durch eine Behandlung Aussicht auf ein zusätzliches Lebensjahr. Im zweiten Fall könnte eine Behandlung bei einem anderen Patienten seine Lebenserwartung von 20 auf 21 Jahre steigern. Obwohl in beiden Fällen die Behandlung ein zusätzliches Lebensjahr als Nutzengewinn bewirkt, wird sicherlich der Patient im ersten Fall die Information über den Gewinn eines zusätzlichen Lebensjahres als gravierender erachten als der Patient im zweiten Fall. In diesem Zusammenhang wird in allen im obigen Teil erläuterten Evaluationsansätzen das Prinzip der Diskontierung für die Bewertung sowohl des Nutzens als auch der Kosten angewendet. Entgegen der häufig vertretenen Auffassung, dass es sich bei der Diskontierung um eine reine Inflationsbereinigung handelt, stellt sie eine Maßnahme dar, welche verschiedene medizinische Interventionen mit zeitlich unterschiedlich anfallenden Kosten- und Nutzenkomponenten miteinander vergleichbar macht³⁷.

Die Methode der Diskontierung stellt somit ein Rechenverfahren dar, welches alle im Rahmen einer medizinökonomischen Evaluation über die Zeit bestimmten Kosten- und Nutzenwerte auf den gegenwärtigen Zeitpunkt zurückrechnet. Hierbei bedient sie sich eines Diskontierungssatzes, welcher angibt, um wie viel Prozent die betrachteten Kosten oder Nutzen pro Jahr an Wert verlieren. In der Literatur finden sich unterschiedliche Empfehlungen zur Wahl der jährlichen Diskontierungsrate³⁸.

³⁶ Brouwer/Neissen/Postma/Rutten (2005), S. 446.

³⁷ Schulenburg/Greiner (2000), S. 269.

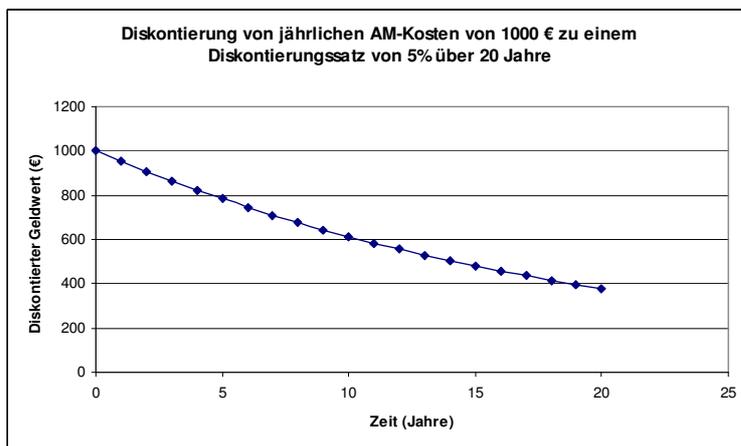
³⁸ Krahn/Gafni, *Discounting in the economic evaluation of health care interventions*, *Medical Care* 1993 31 (5), S. 403-418.

Die entsprechende Berechnung ergibt sich aus folgender Formel:

$$Wert_d = \frac{Wert_t}{(1 + DR)^t} \quad \text{Formel (2)}$$

wobei „Wert_t“ den tatsächlich im Rahmen der Evaluation ermittelten Wert zum Zeitpunkt „t“ (in Jahren) beschreibt, „Wert_d“ den diskontierten Wert und „DR“ den zugrunde gelegten Diskontierungssatz. Dies soll anhand einer Grafik veranschaulicht werden, in der im Rahmen dieses Beispiels jährlich anfallende Arzneimittelkosten von 1.000,- € über einen Zeitraum von 20 Jahren zu einem Diskontierungssatz von 5% diskontiert werden (Abb. 3).

Abb. 3: Ansatz der Diskontierung am Beispiel von anfallenden AM-Kosten über 20 Jahre



Die Ermittlung der gesamten in diesem Zeitraum anfallenden diskontierten Kosten ergibt sich sodann aus der Summe der diskontierten Beträge in den einzelnen Jahren bzw. der Integration der Diskontierungsfunktion zwischen dem Zeitraum t₀ (Gegenwartszeitpunkt) und t_{max} (20 Jahre).

$$\sum \text{Kosten} = \int_0^{t_{\max}} \frac{1000}{1.05^t} dt \quad (3)$$

Die auf den Gegenwartszeitpunkt zurückdiskontierten Gesamtkosten für das Arzneimittel über 20 Jahre würden somit in Anlehnung an das gewählte Beispiel einem Geldwert von insgesamt 13.462 € entsprechen.

5 Die Messung von Lebensqualität und das QALY-Konzept

Kapitel 4 hat sich mit den einzelnen Evaluationsmethoden der medizinökonomischen Analyse befasst. In Anlehnung an die darin beschriebene Kosten-Nutzwert-Analyse (CUA = Cost Utility Analysis) soll in diesem Kapitel die Methode zur Bewertung bzw. Ermittlung von Nutzwerten beschreiben werden, welche im Rahmen von CUA zum Einsatz kommen.

5.1 Lebensqualität und das QALY-Konzept

In den letzten Jahren haben Abschätzungen intangibler Effekte, also monetär nicht messbarer Effekte wie Schmerz, Freude, physische Beschränkung etc., zur Bestimmung von Lebensqualität und deren weitere Integration in Wirtschaftlichkeitsanalysen deutlich zugenommen.³⁹ Das dabei am häufigsten verwendete Konzept zur Abgrenzung bzw. Quantifizierung von Lebensqualitätseffekten ist das der Quality Adjusted Life Years (QALYs)¹⁸. Neben dem QALY-Konzept wurden noch verschiedene andere Ansätze entwickelt, um den Nutzen von Gesundheitsleistungen in ökonomischen Evaluationsstudien mit einzubeziehen. Dazu zählen unter anderem die Years of Healthy Life (YHL)⁴⁰ vom United States National Center for Health Statistics, das SAVE-Konzept (SAVE = saved young life equivalent)⁴¹, die Health Adjusted Person Years (HAPY) oder die Health Adjusted Life Expectancy (HALE)⁴². Viele dieser Ansätze unterscheiden sich jedoch vom QALY-Konzept nur geringfügig und lassen sich kaum anschaulich herausarbeiten. Prinzipiell geht es bei jedem Verfahren um die Kombination von quantitativen Mortalitätsdaten mit krankheits- und/oder lebensqualitätsbezogenen Daten, die für Public-Health-Aspekte und die medizinische Entscheidungsfindung von großer Bedeutung sind⁴³.

Wie in Kapitel 4.5 bereits im Ansatz erläutert, handelt es sich bei dem QALY-Konzept um ein Verfahren, in dem Lebensqualität und Lebenserwartung zu einem Outcome-Aggregat zusammengefasst werden.

³⁹ Schöffski/Schulenburg (2008) S. 59.

⁴⁰ Teeling Smith (1998), S. 11.

⁴¹ Nord (1992), S. 875-877.

⁴² Berthelot/Roberge/Wolfson (1993).

⁴³ Field/Gold (1998).

Hierbei wird jedem verbleibendem Lebensjahr eines Individuums ein qualitätskorrigierter Wert zwischen 0 (Tod) und 1 (vollkommene Gesundheit)⁴⁴ entsprechend seiner gemessenen Lebensqualität zugewiesen und über die Restlebensdauer aufsummiert. Beim QALY-Konzept wird also davon ausgegangen, dass sich das menschliche Leben anhand der Dimensionen „Restlebenserwartung“ als quantitative Komponente und „Lebensqualität“ als qualitative Komponente darstellen lässt.⁴⁵ Zum besseren Verständnis zur Anwendung von QALYs wird an dieser Stelle auf das Rechenexempel zum Vergleich der qualitätskorrigierten Lebensjahre und Kosten im Rahmen der Kosten-Nutzwert-Analyse in Kapitel 4.5 hingewiesen. Die Bewertung der Lebensqualität muss gemäß den Präferenzen und dem subjektiven Empfinden der betroffenen Patienten erfolgen und wird in speziell hierzu entwickelten Fragebögen bzw. Befragungsstrategien gemessen. Diese werden in einer gesondert hierzu entwickelten wissenschaftlichen Disziplin, der „Patient Reported Outcomes“, beschrieben und diskutiert. Der Begriff der Patient Reported Outcomes (PRO) stellt in sich einen Überbegriff für alle direkt von Patienten erhobenen Outcomes dar, wobei neben der Messung gesundheitsbezogener Lebensqualität (Health Related Quality of Life - HRQoL) im Rahmen von PRO auch andere Aspekte wie z.B. Behandlungszufriedenheit oder Compliance der Patienten mit einbezogen werden können⁴⁶.

Von der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA (Food and Drug Administration) wird der Begriff PRO als die *„Messung jeglicher Aspekte des Gesundheitsstatus eines befragten Patienten, welche direkt vom Patienten geschildert und nicht vom behandelnden Arzt oder anderen Personen interpretiert werden“* beschrieben⁴⁷. Bezüglich der Bewertung und Zulassung von Arzneimitteln wurde die Relevanz von PRO zur Bewertung von Lebensqualität zuletzt durch eine im Februar 2006 veröffentlichte Draft Guidance der FDA bewertet, wonach die Lebensqualität in diesem Zusammenhang ein wichtiges Kriterium zur Bewertung neuer Therapien durch die Zulassungsbehörden darstellt. Gemäß dieser Veröffentlichung beinhalteten im Zeitraum zwischen 1997 und 2002 30% aller durch die FDA zugelassenen neuen Medikamente PRO im Produktlabel⁴⁸.

⁴⁴ Schöffski/Schulenburg (2008), S. 96.

⁴⁵ Schöffski (1990), S. 65.

⁴⁶ EMEA, CHMP (2005).

⁴⁷ FDA, *Guidance for Industry*, (2006).

⁴⁸ Wilke et al., *Measuring treatment impact* (2004), S. 535-552.

Die Messung der Lebensqualität ist sehr komplex und kann auf unterschiedliche Weise und über eine Einbeziehung oder Klassifizierung verschiedener Lebensqualitätsbezogener Dimensionen erfolgen. Ein Goldstandard zur Messung der Lebensqualität existiert bislang nicht. Gemäß einem Konzept der Weltgesundheitsorganisation (WHO) kann Gesundheit in drei Dimensionen, die psychische, physische und soziale Gesundheit, aufgeteilt werden.⁴⁹

5.2 Klassifikation der Methoden zur Messung von Lebensqualität

Bevor im weiteren Verlauf dieser Abhandlung auf die einzelnen Methoden zur Lebensqualitätsmessung und im Weiteren zur Herleitung der QALYs eingegangen wird, werden im Vorfeld einige Abgrenzungen zur Klassifikation dieser Messmethoden erläutert.

5.2.1 Unterscheidung nach dem Grad der Aggregation

Aufgrund des multidimensionalen Konstrukts der Lebensqualität stellt sich die Frage, ob die verschiedenen Komponenten bzw. Dimensionen der Lebensqualität, wie physische, psychische und soziale Gesundheit, getrennt berücksichtigt und bewertet oder in einer einzigen Messzahl zusammengefasst (aggregiert) werden. Nach dem Grad der Zusammenfassung werden Profilinstrumente, in denen die Dimensionen von Lebensqualität einzeln bewertet werden und Indexinstrumente, welche die Ergebnisse der einzelnen Dimensionsmessungen in einer einzigen Zahl zusammenfassen, unterschieden.

Profilinstrumente, wie das Sickness Impact Profile (SIP)⁵⁰, der SF-36⁵¹ oder das Nottingham Health Profile (NHP)⁵² haben insofern den Vorteil, als dass sie die Folgen einer medizinischen Intervention getrennt für die einzelnen Dimensionen aufzeigen können und daher eine hohe Sensitivität aufweisen. Für Wirtschaftlichkeitsuntersuchungen und insbesondere die damit verbundenen Allokationsentscheidungen sind

⁴⁹ Brooks (1986) und Zweifel/Zysset-Pedroni (1992), S. 42.

⁵⁰ Bergner/Bobbitt/Pollard u. a. (1976).

⁵¹ Ware (1993).

⁵² Hunt/McEwen/McKenna (1986).

sie hingegen nur bedingt geeignet, da eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse aufgrund der Mehrdimensionalität der Outcome-Messung schwerlich möglich ist.⁵³

Indexinstrumente bieten hingegen den Vorteil zum Einsatz in Wirtschaftlichkeitsuntersuchungen, da die einzelnen gemessenen Dimensionen zu einem einzigen Wert (z.B. QALYs) zusammengefasst und so in direkter Weise in Kosten-Nutzwert-Analysen eingebunden werden können. Die Aggregation der gemessenen Gesundheitskomponenten erfolgt jedoch über eine Gewichtung, welche die Sensitivität der Messung aufgrund der Zusammenfügung der Informationen gefährden kann.⁵⁴ Beispiele für Indexinstrumente sind der Karnofsky Index⁵⁵, EQ-5D (EuroQol)⁵⁶ und die Quality of Well Being Scale⁵⁷.

Unter diesem Blickwinkel wird deutlich, dass Indexinstrumente eine wichtige Grundlage für Allokationsentscheidungen darstellen, wohingegen Profilinstrumente vor allem für Untersuchungen im Rahmen von klinischen Studien relevant sind.⁵⁸ Tabelle 2 fasst die wesentlichen Merkmale von Profil- und Indexinstrumenten zusammen.

Tabelle 2: Vergleich der Eigenschaften von Profil- und Indexinstrumenten

	Profilinstrumente	Indexinstrumente
Dimensionsbetrachtung	Messung verschiedener Dimensionen	Ermittlung einer einzelnen Kennzahl für mehrere Dimensionen
Grad der Zusammenfassung	Detailliert	Aggregiert
Gewichtung	Keine Gewichtung von Dimensionen notwendig	Gewichtung notwendig
Sensitivität	Sensitiv	Weniger sensitiv
Anwendung	Einsatz eher in klinischen Studien	Grundlage von Allokationsentscheidungen im Rahmen von Kosten-Nutzwert-Analysen

Adaptiert nach Schöffski/Schulenburg (2008), Gesundheitsökonomische Evaluationen, Berlin Heidelberg, S. 330.

⁵³ Greiner/Schulenburg (1995), S. 84.

⁵⁴ Pedroni/Zweifel (1990), S. 31.

⁵⁵ Karnofsky/Burchenal (1949).

⁵⁶ EuroQol Group (1990).

⁵⁷ Office of Health Economics (1985); Kaplan RM, Anderson JP, Ganiats TG (1993).

⁵⁸ Drummond (1987), S. 613.

5.2.2 Unterscheidung nach dem Krankheitsbezug

Messinstrumente können danach unterschieden werden, ob sie für eine spezielle Erkrankung konzipiert, also krankheitsspezifisch sind oder unabhängig von einer bestimmten Erkrankung die gesundheitsbezogene Lebensqualität untersuchen. Letztere werden als generische Instrumente bezeichnet.

5.2.2.1 Krankheitsspezifische Instrumente

Krankheitsspezifische Fragebögen zur Messung der Lebensqualität kommen vor allem bei der Durchführung von klinischen Studien zum Einsatz, wenn es darum geht, die Veränderung der Lebensqualität aufgrund spezieller medizinischer Interventionen zu messen. Der Vorteil krankheitsspezifischer Fragebögen ergibt sich aufgrund der hohen Sensitivität dieser Befragungen in Bezug auf die Lebensqualitätsmessung der Patienten, da auch sehr kleine Veränderungen von Lebensqualität über gezielte Fragen nach krankheitsspezifischen Symptomen gemessen werden können. In der Regel sind krankheitsspezifische Fragebögen sehr genau, wohingegen die Kosten ihrer Anwendung vergleichsweise niedrig ausfallen⁵⁹. Ihr Nachteil liegt in der verminderten Eignung für Allokationsentscheidungen, da sie nur Aussagen über Lebensqualitätseffekte innerhalb einer Indikation zulassen und eine indikationsübergreifende Übertragbarkeit bzw. Generalisierung auf verschiedene Patientengruppen nicht möglich ist.

5.2.2.2 Generische Instrumente

Beispiele für generische Instrumente sind der SF-36, das NHP, das SIP und der EQ-5D. Generische Messinstrumente sind krankheitsübergreifend und lassen eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse über verschiedene Patientengruppen bzw. Behandlungen unterschiedlicher Erkrankungen zu, was sie für Wirtschaftlichkeitsentscheidungen und damit auch für Allokationsentscheidungen im Gesundheitswesen verwendbar macht. Allerdings sind generische Instrumente auch weniger sensitiv und schwerfälliger in der Handhabung, da sie länger und umfassender als krankheitsspezifische

⁵⁹ Patrick/Deyo (1989) S. 217-228.

Instrumente sind und sich somit auch ein vergleichsweise höherer Kostenaufwand mit ihnen assoziieren lässt.

Bezüglich der Sensitivität kann als Beispiel eine von Augustin & Siegel im Jahre 2002 in Deutschland durchgeführte Studie zur Untersuchung der Ergebnisaussagefähigkeit von generischen Instrumenten (SF-36, EQ-5D) und dem krankheitsspezifischen DLQI (Dermatology Life Quality Index) genannt werden, in der für Patienten mit chronischen Wunden zunächst die Lebensqualität über die drei verschiedenen Instrumente evaluiert wurde und die Ergebnisse schließlich mit dem tatsächlich empfundenen Nutzen unter der gegebenen Therapie verglichen wurden. Die in Tabelle 3 dargestellte Auswertung dieser Studie zeigt, dass ein deutlich höherer Teil aller Befragten das krankheitsspezifische Instrument als aussagekräftiger erachtete, was die Übereinstimmung der Messergebnisse mit dem tatsächlich empfundenen Nutzen betraf.⁶⁰

Tabelle 3: Anteil an Patienten, die ihren persönlichen Nutzen unter der Therapien in den LQ-Instrumenten wiedergegeben fanden (Augustin & Siegel 2002), adaptiert nach Augustin (2009)

Anteil an Patienten, die ihren persönlichen Nutzen unter der Therapien in den LQ-Instrumenten wiedergegeben fanden (Augustin & Siegel 2002)			
	Gar nicht/kaum	Teilweise	Überwiegend/komplett
DLQI	28,5 %	43,2 %	28,3 %
SF-36	34,7 %	52,2 %	13,1 %
EQ-5D	61,2 %	26,7 %	12,1 %

⁶⁰ Augustin (2009), S. 5-11.

Die wesentlichen Unterscheidungsmerkmale krankheitsspezifischer und generischer Instrumente sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4: Vergleich der Eigenschaften von krankheitsspezifischen und generischen Instrumenten

	Krankheitsspezifische Instrumente	Generische Instrumente
Anwendung	Einsatz eher in klinischen Studien	Ergebnisse sind für Allokationsentscheidungen verwendbar
Gültigkeit	Vergleiche innerhalb von Patientengruppen	Vergleiche zwischen Patientengruppen
Bewertung	Interpretation der Ergebnisse ist einfach da oftmals mit klinischen Effektparametern korreliert (Blutdruck, Nebenwirkungen)	Erklärung nicht immer eindeutig möglich
Sensitivität	Sensitiv	Weniger sensitiv
Kostenaufwand	Kostengünstiger	Weniger Kostengünstig
Zeitaufwand	Eher kurz	Eher lang

Adaptiert nach Schöffski/Schulenburg (2008), Gesundheitsökonomische Evaluationen, Berlin Heidelberg, S. 331.

5.2.3 Unterscheidung nach ordinalen und kardinalen Messinstrumenten

Fragebögen zur Messung der Lebensqualität können entweder als Ordinal- oder als Kardinalskala konzipiert sein.

5.2.3.1 Ordinalskalen

Ordinalskalen geben lediglich die Rangfolge bestimmter Gesundheitszustände in Bezug auf ihre assoziierte Lebensqualität wieder (besser/schlechter). Beispielsweise würde eine Ordinalskala Aufschluss darüber geben, ob eine linksseitige Herzinsuffizienz mit einer geringeren oder höheren Lebensqualität einhergeht als eine stabile Angina Pectoris. Eine Aussage, inwieweit sich diese Krankheitszustände quantitativ bezüglich ihrer Lebensqualität voneinander unterscheiden, kann über eine Ordinalskala jedoch nicht getroffen werden.

5.2.3.2 Kardinalskalen

In Kardinalskalen werden die Abstände der einzelnen Lebensqualitätszustände bewertet, so werden z.B. werden Aussagen darüber getroffen, um wie viel ein Patient, der stationär mit Hämodialyse behandelt wird, eine geringere Lebensqualität erfährt als ein Patient, der beispielsweise auf einem Auge erblindet ist. In beiden Fällen würde ein Messwert ermittelt, der den relativen Unterschied der Lebensqualität beider Zustände beschreibt. Dieser relative Unterschied ist dann von großer Bedeutung, wenn Kosten der Behandlung in das Entscheidungskalkül über verschiedene Therapiealternativen mit einbezogen werden. Für Wirtschaftlichkeitsuntersuchungen im Gesundheitswesen kommen daher nur Kardinalskalen in Betracht. Aufgrund der weitaus spezifischeren Aussagekraft von Kardinalskalen wird deren Genauigkeit bzw. deren Glaubwürdigkeit oft kritisch hinterfragt. Des Weiteren sind kardinale Messungen häufig aufwändiger und damit kostspieliger als Ordinalskalen. Beispiele für Ordinalskalen sind der Karnofsky-Index, der Quality of Life Index⁶¹ oder der NHP⁶², während der Health Status Index⁶³, der Index of Well Being⁶⁴ oder der EQ-5D⁶⁵ Kardinalskalen repräsentieren.

Die wesentlichen Unterscheidungsmerkmale krankheitsspezifischer und generischer Instrumente sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5: Vergleich der Eigenschaften von ordinalen- und kardinalen Skalen

	Ordinalskalen	Kardinalskalen
Differenzierung	Rangordnung wird ermittelt	Relative Abstände werden ermittelt
Anwendung	Ausreichend, wenn Lebensqualität alleinige Entscheidungsgrundlage	Notwendig bei komplexen Entscheidungsproblemen, z.B. Allokation
Akzeptanz	Allgemein akzeptiert	Einsatz wird häufig kritisch hinterfragt
Aufwand	Wenig aufwändig	aufwändig

Adaptiert nach Schöffski/Schulenburg (2008), Gesundheitsökonomische Evaluationen, Berlin Heidelberg, S. 333.

⁶¹ Spitzer /Dobson/Hall et al (1981).

⁶² Hunt/McEwen/McKenna (1986).

⁶³ Fanshel/Bush (1970).

⁶⁴ Kaplan/Bush/Berry (1976).

⁶⁵ EuroQol Group (1990).

5.3 Messverfahren

Wie in Kapitel 5.2.3 erwähnt, können nur kardinale Skalen angewendet werden, um Lebensqualität als Dimension in Nutzwertanalysen einfließen zu lassen. Sieht man von der Möglichkeit eines Bezugs auf bereits vorliegende Daten oder subjektiven Plausibilitätsüberlegungen von externer Seite zur Benennung von Maßzahlen für Lebensqualität ab, müssen zur Lebensqualitätsmessung die betroffenen Patienten direkt oder indirekt über ihre Präferenzen und Einschätzungen bezüglich ihres Gesundheitszustandes befragt werden⁶⁶. Hierzu wurden verschiedene Verfahren entwickelt, von denen als wichtigste Vertreter die Visual Analog Scale, das „Standard Gamble“-Verfahren, die „Time Trade Off“-Methode und die „Person Trade Off“-Methode zu benennen sind. All diesen Techniken ist gemein, dass sie bestimmten Gesundheitszuständen einen lebensqualitätsbezogenen Nutzwert zwischen 0 und 1 zuordnen, also kardinale Messverfahren darstellen. Im Folgenden sollen die Verfahren näher erläutert werden.

5.3.1 Visual Analog Scale (Rating Scale)

Das Verfahren der Visual Analog Scale (VAS)⁶⁷ wird in der Literatur häufig auch als Rating-Scale-Verfahren benannt. Die Visual Analog Scale ist ein visuelles Messverfahren, welches aus einer vertikalen oder horizontalen Linie mit klaren Abgrenzungen besteht. Die Endpunkte repräsentieren dabei die am niedrigsten und am höchsten bewerteten Gesundheitszustände (z.B. vollkommene Gesundheit, Tod). Die Linie ist häufig in Einheiten zwischen 0 und 100 skaliert, kann aber auch skalenlos sein. Auf dieser Linie muss der befragte Patient eine Einschätzung bezüglich seiner empfundenen Lebensqualität in Verbindung mit spezifischen Gesundheitszuständen markieren. Ordnet der Patient beispielsweise den Gesundheitszustand „diabetischer Fuß“ am Punkt 60 an, so ergibt sich daraus ein kardinaler Messwert (z.B. ein QALY) von 0,6.

⁶⁶ Torrance (1986), S. 17.

⁶⁷ Ebda., S 18-19.

5.3.2 Standard Gamble

Das „Standard Gamble“-Verfahren stellt eine klassische Methode dar, wonach Einheiten von Lebensqualität anhand kardinaler Präferenzen der Befragten gemäß der Erwartungsnutzentheorie ermittelt werden können⁶⁸. Bei dem Verfahren handelt es sich um einen psychologischen Test, in dem der Patient vor die Wahl gestellt wird, entweder einen bestimmten Gesundheitszustand zu akzeptieren oder alternativ an einem Spiel teilzunehmen, bei dem er anhand von gegebenen Wahrscheinlichkeiten entweder gewinnt (maximale Gesundheit) oder verliert (minimaler Gesundheitszustand = Tod). Die Wahrscheinlichkeiten werden im Laufe der Befragung solange variiert, bis sich der Patient nicht mehr entscheiden kann und somit das Testergebnis vorliegt. Dies könnte zum Beispiel die Situation sein, in der ein Patient mit Herzinsuffizienz nicht mehr weiß, ob er sich auf ein Spiel einlassen soll, welches ihm mit 70%iger Wahrscheinlichkeit eine vollkommene Genesung verspricht, im Gegenzug dazu aber auch eine 30%ige Chance besteht, dass er augenblicklich stirbt. Anhand dieser Messdaten würde entsprechend dieses Beispiels eine Lebensqualität von 70% für Herzinsuffizienz assoziiert.

5.3.3 Time Trade Off

Bei der „Time Trade Off“-Methode⁶⁹ werden Patientenbefragungen derart konzipiert, dass die Befragten entscheiden müssen, um wie viel Jahre sie z.B. eine zehnjährige Lebenserwartung unter ihren gegenwärtigen Krankheitsbedingungen kürzen würden, wenn sie diese verbleibende kürzere Zeit in voller Gesundheit erleben könnten. Entschieden sich ein Patient beispielsweise nach einer Erblindung, dass er eine fiktive Lebenserwartung von 10 Jahren um 5 Jahre kürzen würde, könnte er diesen Zeitraum mit seinem vollem Augenlicht erleben, würde sich daraus ein Wert von 0,5 ergeben, also 50% der ursprünglichen vollen Lebensqualität, der mit dem Krankheitsbild der Erblindung assoziiert würde.

⁶⁸ Froberg/Kane (1989), S. 461; Miller/Robinson/Lawrence (2006), S. 78.

⁶⁹ Torrance (1986), S. 22-23.

Entsprechend ergäbe sich ein QALY-Wert von 0,5. Für die befragten Patienten ist das „Time Trade Off Verfahren“ etwas intuitiver als das „Standard Gamble“-Verfahren, da hier nicht mit Wahrscheinlichkeiten gearbeitet wird⁷⁰.

5.3.4 Person Trade Off

Die bisher vorgestellten Methoden haben die Gemeinsamkeit, dass die Probanden in allen Fällen gefragt werden, wie sie Lebensqualitätszustände oder Situationen für sich selbst bewerten. Diese methodische Besonderheit kann sich als durchaus problematisch herausstellen, da argumentiert wird, dass Werturteile, die die eigene Person betreffen, durchaus anders ausfallen können als Beurteilungen oder Entscheidungen über und für drittbeteiligte Personen. Dies ist dadurch begründet, dass im Gesundheitswesen entsprechend auch keine Entscheidungen für die eigene Gesundheit getroffen werden müssen. Im Gegensatz dazu betreffen Entscheidungen zur optimalen Allokation der zur Verfügung stehenden Mittel immer die Gesellschaft als Ganzes. Um entsprechend dieser Überlegungen die Perspektive oder den Blickwinkel der gestellten Fragen zu ändern, wurde bereits in den frühen 70er Jahren eine Methode entwickelt, die ein Befragungskonzept in abgeänderter Form vorschlägt.⁷¹

Hierbei werden keine Fragen gestellt, die die eigene Person betreffen. Vielmehr gehen die Fragen in eine Richtung, in der der Proband eine Anzahl von Personen in zwei unterschiedlichen Situationen so lange variieren muss, bis ihm das Verhältnis seiner Gruppenzuordnung als gerechtfertigt erscheint. Hierzu sei ein Beispiel erläutert. Der Befragte muss sich bezüglich des zahlenmäßigen Verhältnisses zweier Gruppen X und Y entscheiden, die beide einen wenig wünschenswerten Gesundheitszustand A oder B aufweisen, wobei Gruppe X mit dem Gesundheitszustand A und Gruppe Y mit dem Gesundheitszustand B assoziiert wird. Dabei wird vorgegeben, dass nur einer Gruppe aus bestimmten Gründen (Ressourcenknappheit, Zeitmangel) geholfen werden kann. Die Anzahl der Erkrankten in den einzelnen Gruppen (X und Y) wird nun solange vom Probanden variiert, bis ihm die Verteilung als gerechtfertigt erscheint und er es vertreten könnte, dass unter bestimmten Umständen nur einer der beiden Gruppen geholfen werden kann.

⁷⁰ Miller/Robinson/Lawrence (2006), S. 79.

⁷¹ Gold/Stevenson/Fryback (2002), S. 122-123.

Aus dem Verhältnis der Gruppenzahlen X/Y wird nun eine Äquivalenzziffer abgeleitet, die besagt, um wie viel schlechter ein Gesundheitszustand zum anderen ist.⁷²

Ermittelt man dieses Verhältnis für alle Gesundheitszustände, lässt sich eine so genannte Undesirability Scale erstellen,⁷³ welche eine kardinalisierte Bewertung der Lebensqualität aller Gesundheitszustände zueinander ins Verhältnis setzt.

Es hat sich jedoch in der Praxis erwiesen, dass über dieses Befragungsverfahren Gesundheitszustände mit ähnlichem Schweregrad leichter bewertet werden können als stark abweichende Gesundheitszustände. Beispielsweise erscheint es schwierig, eine Zahl von Patienten mit Kopfschmerzen zu definieren, deren Behandlung einer Lebensrettung von zehn Personen gleichkommt.

Untersuchungen aus dem Jahr 1998 haben ergeben, dass zwischen der individuellen Werteinschätzung und dem, was man gesellschaftlich für optimal hält, eine erhebliche Diskrepanz besteht⁷⁴, weshalb das Verfahren der „Person Trade Off“ zu vollkommen anderen Rückschlüssen kommen kann als solche Verfahren, welche auf individueller Werteinschätzung basieren.

5.4 Beurteilungsinstrumente

Die in Kapitel 5.3 vorgestellten Messmethoden können dazu eingesetzt werden, den mit einem deskriptiven System beschriebenen Gesundheitszuständen Nutzwerte auf direkte Weise zuzuordnen. Eine Befragung der an einer Lebensqualitätsstudie teilnehmenden Probanden stellt sich jedoch als sehr aufwändig dar. Daher wurden deskriptive Systeme in Form von selbst auszufüllenden Fragebögen entwickelt, welche es ermöglichen, verschiedene Gesundheitszustände über eine oder mehrere der beschriebenen Messmethoden mit Nutzwerten zu verbinden. International weit verbreitete Fragebögen sind beispielsweise der SF 36, der EQ-5D und der Health Utility Index (HUI), welche sich sowohl anhand ihrer Klassifikation als auch anhand ihrer verwendeten Messmethoden unterscheiden.

⁷² Pinto Prades (1997), S. 72.

⁷³ Torrance (1986), S. 25.

⁷⁴ Dolan/Green (1998).

5.4.1 SF-36

In seiner Eigenschaft ist der SF-36⁷⁵ als generisches Profilinstrument mit Kardinalskala zu klassifizieren, d.h. er erfasst das Phänomen der Lebensqualität krankheitsübergreifend in multidimensionaler Form auf einer kontinuierlichen Skala. Entwickelt wurde der SF-36 von der Medical Outcome Study, welche die Leistungen von Versicherungssystemen in den USA erfasst.⁷⁶ Dort findet er auch seine häufigste Anwendung. Insgesamt betrachtet besteht der SF-36 aus 36 Items (Fragestellungen). Für jedes Item ist eine Antwort anzukreuzen, die dem subjektiven Erleben des Befragten am nächsten kommt. Fragen können binär konzipiert sein (ja oder nein) oder bis zu sechsstufige Antwortskalen beinhalten. Alle Items sind innerhalb von 8 spezifizierten Dimensionen angeordnet. Dazu zählen die körperliche Funktionsfähigkeit, die körperliche Rollenfunktion, Schmerzen, Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und das psychische Wohlbefinden. Des Weiteren existiert eine Kurzform des Fragebogens, der SF-12⁷⁷, welcher auf nur 12 Items aufgebaut ist und 80% der Präzision des SF-36 erbringt. In seiner Eigenschaft als Profilinstrument ist der SF-36 jedoch nicht zur Generation von Nutzwerten geeignet, welche im Rahmen von Kosten-Nutzwert-Analysen Anwendung finden können. In diesem Zusammenhang wurde ein empirischer Zugang zum Problem der Überführung von Profil in Indexwerte erarbeitet, welche in Form des SF-6D⁷⁸ seit neuestem auch für medizinökonomische Verfahren zur Verfügung steht. Eine deutsche Fassung des SF-36 wurde entsprechend des Studienprotokolls der Internationalen Quality of Life Assessment Project Group (IQOLA) übersetzt, welches neben der Übersetzung auch die psychometrische Prüfung und Normierung des Fragebogens in die verschiedenen Sprachen regelt⁷⁹.

⁷⁵ Schöffski/Schulenburg (2008), S. 387.

⁷⁶ Tarlov/Ware/Greenfield (1992).

⁷⁷ Morfeld/Dietsche/Bürger/Koch (2003), S. 129-135.

⁷⁸ Brazier/Usherwood/Harper/Thomas (1998).

⁷⁹ Aaronson/Acquadro/Alonso (1992).

5.4.2 EQ5D

Der EQ-5D⁸⁰ ist ein generisches Indexinstrument mit Kardinalskala, welches zur Ermittlung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität entwickelt wurde (EuroQol Group, 1990). Insgesamt erfasst der Fragebogen fünf psychische und physische Dimensionen. Diese werden jeweils vom Befragten mit einem „Item“, also einer Bewertung, in drei Antwortstufen bestimmt. Die möglichen Antworten lauten „keine Probleme“, „einige Probleme“ oder „extreme Probleme“. Zusätzlich zu diesem deskriptiven Ansatz beinhaltet der EQ-5D eine Visuelle Analogskala (s. 5.3.1) in der Form einer vertikalen Linie von 20 cm Länge und einer Skaleneinteilung von 0 bis 100. Probanden werden entsprechend aufgefordert, auf dieser Linie ihren aktuellen Gesundheitszustand zu markieren. Nach der Befragung einer gewählten Stichprobe werden die deskriptiv erfassten Gesundheitszustände über einen speziell entwickelten Algorithmus in einen Nutzwert überführt, der sodann im Rahmen von Kosten-Nutzwert-Analysen zur medizinökonomischen Evaluation eingesetzt werden kann. Zurzeit liegt der EQ-5D in nahezu 40 Sprachen vor. Die deutsche Version wurde von der Arbeitsgruppe um Schulenburg (1998)⁸¹ hinsichtlich ihrer Einsetzbarkeit und Validität im deutschen Gesundheitswesen geprüft.

5.4.3 Der Health Utility Index

Der Health Utility Index wurde in den frühen 80er Jahren in Kanada entwickelt und zählt neben dem SF-36 und dem EQ-5D zu den vor allem im nordamerikanischen Raum am häufigsten verwendeten Lebensqualität-Fragebögen.⁸² Bezüglich seiner Eigenschaften ist der HUI als generisches Indexinstrument mit Kardinalskala zu klassifizieren. Der HUI liegt mittlerweile in drei Versionen vor, dem HUI Mark 1, HUI Mark 2 und HUI Mark 3⁸³. Die erste Version des HUI wurde zunächst ausschließlich für pädiatrische Studien konzipiert, wohingegen die Versionen 2 und 3 für den zusätzlichen Einsatz bei Erwachsenen modifiziert wurden. Die Versionen unterscheiden sich neben den verschiedenen Anwendungsfeldern überdies in der Anzahl der betrachteten Dimensionen.

⁸⁰ Brooks/Rabin/Charro (Hrsg.) (2003).

⁸¹ Schulenburg/Claes/Greiner, über A (1998).

⁸² Miller/Robinson/Lawrence (2006), S. 6, 98.

⁸³ Feeney/Torrance/Furlong (1996), S. 8.

Diesbezüglich weist der HUI Mark 1 vier, der HUI Mark 2 sieben und der HUI Mark 3 acht Dimensionen auf. Zu den Dimensionen des HUI Mark 2 zählen beispielsweise die körperliche Funktionsfähigkeit, die Selbstfürsorge, sensorische und kommunikative Fähigkeiten, Lern- und Schulfähigkeit, Schmerzen, Emotionen und Fruchtbarkeit. Jede dieser Dimensionen wird über verschiedene Entscheidungsoptionen evaluiert. Der interessierte Leser sei an dieser Stelle auf die offizielle Webseite der Health Utility Group verwiesen, auf der die einzelnen Fragebögen bzw. deren Auswerttechniken im Genaueren beschrieben werden⁸⁴. Eine deutschsprachige Übersetzung des HUI wurde von Felder, Puig et al. (2000) vorgelegt.

⁸⁴ [www..fsh.mcmaster.ca/hug](http://www.fsh.mcmaster.ca/hug).

6 Die Anwendung von Disease Modelling in der medizinökonomischen Evaluation

In den bisherigen Abschnitten wurden die einzelnen Analysemethoden zur medizinökonomischen Evaluation dargestellt und im Weiteren die vielfältigen Möglichkeiten der Bestimmung von Nutzwerten zur Anwendung in der Kosten-Nutzwert-Analyse erläutert. Ein weiterer wichtiger Aspekt, welcher in einer umfassenden Darstellung medizinökonomischer Evaluationsmethoden nicht unerwähnt bleiben darf, ist die Anwendung des Krankheitsmodellierungs-Verfahrens (Disease Modelling). Ein Problem der medizinökonomischen Evaluation stellt die Generierung von Daten für zukünftige Entwicklungen dar. Im Normalfall haben medizinische Interventionen ihre Effekte nicht nur in der Gegenwart, sondern auch in der Zukunft. Oft stellt sich jedoch das Problem, dass klinische Studien wesentlich kürzere Zeiträume abbilden, als dies für eine sachgerechte Abbildung von Kosten und Nutzen im Rahmen einer medizinökonomischen Evaluation notwendig wäre. Gerade für neue und innovative Produkte fehlen häufig diese eben genannten Daten. In diesem Zusammenhang stellen entscheidungsanalytische Krankheitsmodelle einen wichtigen Aspekt von medizinökonomischen Evaluationen dar. Entscheidungsanalytische Modellansätze können als Methode angesehen werden, in der mathematische Zusammenhänge einer Modellstruktur (bezüglich einer betrachteten Krankheit/Indikation) genutzt werden, um basierend auf einer Reihe von alternativen Optionen mögliche Konsequenzen dieser Optionen abzubilden.⁸⁵ Vereinfacht ausgedrückt beschreiben und simulieren Erkrankungsmodelle mit Hilfe computergestützter Berechnungen verschiedene Krankheitsverläufe unter Berücksichtigung möglicher Interventionsstrategien und ihrer Kosten. Hierzu steht eine Reihe von alternativen methodischen Ansätzen zur Verfügung, von denen die Wichtigsten im Folgenden beschrieben werden sollen.

⁸⁵ Briggs et al., *Decision Modelling for Health Economic Evaluation* (2006), S. 6.

6.1 Kohorten-Modelle vs. Patienten-Level-Analysen

Ein wichtiges Entscheidungskriterium bezüglich des Modellansatzes ist, ob das Modell den Verlauf eines „durchschnittlichen“ Patienten innerhalb einer Population mit einheitlichen Charakteristika beschreibt oder im Gegensatz dazu individuelle Patienten mit unterschiedlichen Eigenschaften unter Berücksichtigung einer natürlich gegebenen populationsbezogenen Variabilität voneinander unterscheidet. Wobei sich ein Großteil aller Modellansätze auf die erste Alternative des Kohorten-Modells (Cohort Model)⁸⁶ bezieht, wird in einigen Fällen die Variabilität der Patienten im Rahmen des Modellprozesses gefordert. Diese zweite Alternative wird als Patienten-Level-Analyse (Patient Level Analysis)⁸⁷ bezeichnet und findet im Rahmen von Mikrosimulationen (Simulation von einzelnen Individuen) Anwendung.

6.2 Probabilistische vs. deterministische Ansätze

Je nach Zielsetzung des Modellansatzes können deterministische oder probabilistische Modelle eingesetzt werden. In deterministischen Ansätzen werden die medizinischen Sachverhalte direkt in der Schreibweise mathematischer Formeln abgebildet, ohne dass der Einfluss des Zufalls mit berücksichtigt wird. Im Gegensatz hierzu wird in probabilistischen Modellen mit Hilfe der Wahrscheinlichkeitstheorie der Zufallseffekt über die Integration eines Zufallsgenerators mit einbezogen. In diesem Zusammenhang kann zur Bezeichnung probabilistischer Patienten-Level-Analysen auch der synonyme Begriff der Monte-Carlo-Simulation⁸⁸ verwendet werden. Bei den meisten medizinökonomischen Evaluationen liegt der Fokus auf dem Vergleich der zu erwartenden Effekte bzw. der damit verbundenen Kosten. Hierfür eignen sich einfache deterministische Ansätze, da sie diese Erwartungswerte auf der Basis der Modelleingabeparameter genau abbilden können. In einigen Fällen sind jedoch die meist aufwändiger zu entwickelnden probabilistischen Ansätze unvermeidbar. Dies ist insbesondere dann gegeben, wenn die simulierte Zielpopulation eine große Heterogenität aufweist und entsprechende Startbedingungen für jeden einzelnen Patienten variiert werden sollen, um die Realität des Versorgungshintergrundes widerzuspiegeln. Im Weiteren kann in probabilistischen Modellen die Unsicherheit bzw.

⁸⁶ U. a. beschrieben von Briggs/Claxton/Sculpher (2006), S. 22-23.

⁸⁷ Ebda., S. 58-65.

⁸⁸ Ebda., S. 123-124.

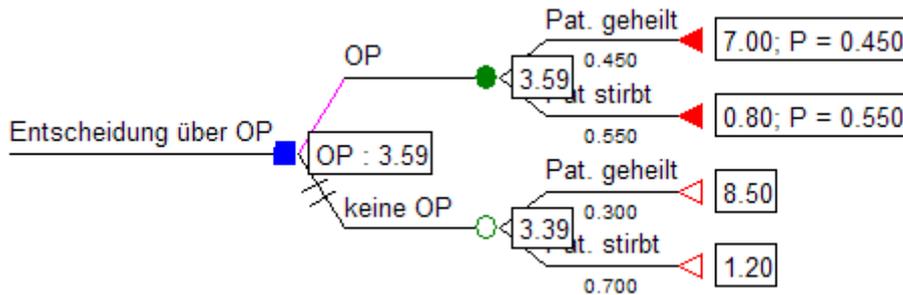
Variabilität der in die Modellierung einfließenden Eingabeparameter evaluiert werden. Dies soll an einem Beispiel erläutert werden. Liefert beispielsweise eine klinische Studie die Information, dass ein bestimmter intermediärer Endpunkt (z.B. Blutdruck) durch den Einsatz eines Medikamentes im Mittel um 10% gesenkt wird, dieser Wert aber im Rahmen der statistischen Studiauswertung mit einer Standardabweichung von $\pm 2,5\%$ behaftet ist, so kann man im Rahmen einer probabilistischen Analyse diesen Wert entsprechend seiner Verteilungsfunktion über einen Zufallsgenerator zuweisen. Der Behandlungseffekt könnte somit beim ersten Patienten „zufällig“ auf 11,3%, beim zweiten Patienten auf 9,2% usw. festgesetzt werden. Die Bestimmung der Modellvariabilität über probabilistische Analysen stellt heutzutage einen wesentlichen Methodenansatz dar, welcher von den meisten regulatorischen Erstattungsinstitutionen im Rahmen von probabilistischen Sensitivitätsanalysen (PSA) gefordert wird (s. Kapitel 6.6).

6.3 Entscheidungsbaum

Ein Entscheidungsbaum repräsentiert die grafische Darstellung eines Entscheidungsproblems. Mit Hilfe dieser Darstellung sollen unter Betrachtung der vorliegenden Daten die zugehörigen Berechnungen in Bezug auf die Auswahl der möglichen Alternativen und aller damit verbundenen Konsequenzen veranschaulicht werden. Hierzu ein weiteres Beispiel. Bei einer Tumorerkrankung haben Patienten die Möglichkeit, den Tumor operativ entfernen zu lassen, wonach sie mit einer Wahrscheinlichkeit von 45% überleben und geheilt werden, was ihnen eine Restlebenserwartung von 7 Jahren verspricht. Stirbt der Patient in Folge der OP, so geschieht dies im Durchschnitt nach 0,8 Jahren. Die Kosten der OP betragen 5.000,- €. Im Gegenzug haben Patienten, die sich nicht operieren lassen, eine Heilungswahrscheinlichkeit von 30% mit einer Restlebenserwartung von 8,5 Jahren. Der Tod tritt in diesem Falle mit einer Wahrscheinlichkeit von 70% im Mittel nach 1,2 Jahren ein.

Der auf diesen Daten basierende Entscheidungsbaum ist in Abb. 4 dargestellt.

Abb. 4: Entscheidungsbaum – Chirurgischer Eingriff bei Tumorerkrankung



Mathematisch betrachtet werden bei einem Entscheidungsbaum die entsprechenden Ausgangswahrscheinlichkeiten einer Option mit den damit verbundenen Erwartungswerten (hier Lebensjahre) multipliziert und anschließend aufsummiert. So ergibt sich für die Option der OP eine mittlere Lebenserwartung von $0,45 \times 7 + 0,55 \times 0,8 = 3,59$ Jahre. Anhand dieses einfachen Beispiels für einen Entscheidungsbaum kann somit aufgedeckt werden, dass der chirurgische Eingriff die Restlebenserwartung um 0,2 Jahre auf insgesamt 3,59 Jahre im Mittel erhöht, wohingegen die nicht behandelten Patienten eine durchschnittliche Lebenserwartung von 3,39 Jahren haben. Entsprechend dieses Beispiels ergäbe sich somit ein Kosten-Effektivitäts-Verhältnis von 5.000,- € pro 0,2 gewonnenen Lebensjahren oder vielmehr von 25.000,- € pro gewonnenem Lebensjahr.

6.4 Markov-Modelle

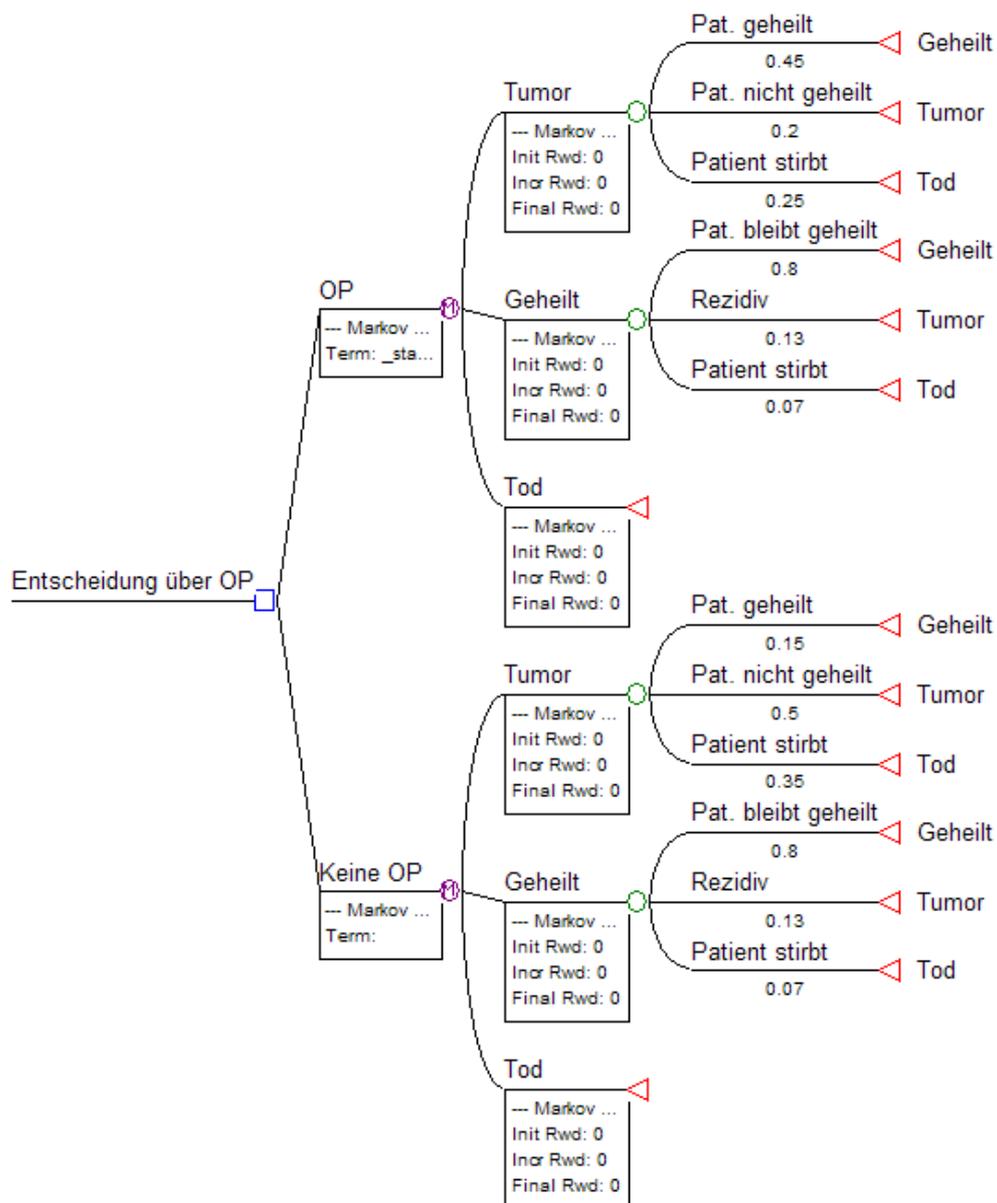
Entscheidungsbäume haben den Nachteil, dass sie zum einen den zeitlichen Verlauf der Krankheit nicht explizit widerspiegeln und überdies bei komplexeren Krankheitsverläufen sehr schnell unübersichtlich werden. In bestimmten Fällen sollte daher zur entscheidungsanalytischen Modellierung der Einsatz von Markov-Modellen⁸⁹ in Betracht gezogen werden. Ebenso wie der Entscheidungsbaum ist ein Markov-Modell ein mathematischer Modelltyp der Entscheidungsanalyse, in dem jedoch der Übergang von einem Zustand in einen anderen in einem zyklischen, sich wiederholenden Prozess mit diskreten Zeitintervallen (z.B. Jahren) vorhergesagt wird.

⁸⁹ U. a. beschrieben von Briggs/Claxton/Sculpher (2006) S. 27-37.

Grundsätzlich gibt es drei Gründe für die Anwendung von Markov-Modellen⁹⁰. Der erste Grund (1) ist, dass in dem Entscheidungsproblem zeitveränderliche Risiken und Kosten anzusetzen sind, um den jeweiligen Sachverhalt genau darstellen zu können. Des Weiteren kann es sein, dass der Zeitpunkt des Eintretens eines Ereignisses bei der entscheidungsanalytischen Vorhersage eine große Rolle spielt (2) und schließlich, dass die betrachteten relevanten Ereignisse wiederholt auftreten können (3). Grundsätzlich besteht ein Markov-Modell aus einer Reihe differenzierter Gesundheitszustände (Stadien), innerhalb derer ein Patient oder eine simulierte Kohorte (s. 6.1) in Abhängigkeit zeitveränderlicher Wahrscheinlichkeiten wechselt. Das Markov-Modell berechnet dabei, wie viele Individuen (oder Teile der Kohorte) sich nach Ablauf des Zeithorizonts in den verschiedenen Zuständen befinden und welche medizinischen und ökonomischen Konsequenzen damit einhergehen. Hierbei ist jedes einzelne Stadium mit spezifischen Kosten und Effektivmaßen (z.B. QALYs) behaftet, so dass sich nach Modelldurchlauf durch Aufsummierung der zyklenspezifischen Werte entsprechend die Ergebnisse der Modellvorhersage ermitteln lassen. Abb. 5 zeigt dazu beispielhaft ein Markov-Modell in Anlehnung an den in Kapitel 6.3 beschriebenen Fall der Tumorerkrankung unter Berücksichtigung der zusätzlichen Möglichkeit eines Rezidivs.

⁹⁰ Briggs/Sculpher (1998).

Abb. 5: Markov-Modell – Chirurgischer Eingriff bei Tumorerkrankung



Die grafische Darstellung des Modells kann so verstanden werden, dass zunächst auf der linken Seite ein „Entscheidungsknotenpunkt“ die zwei alternativen Optionen „OP“ oder „keine OP“ voneinander unterscheidet. Jede Option beginnt sodann mit einem Markov-Knotenpunkt (gekennzeichnet mit „M“), von dem für jede Option identische Modellstrukturen ausgehen. Der einzige Unterschied der beiden Markov-Optionen besteht in den angewendeten Wahrscheinlichkeiten bzw. in den zugrundegelegten Behandlungskosten. Betrachtet man nun den oberen Markov-Knotenpunkt der Option „OP“, so findet man rechtsseitig drei Rechtecke, welche die einzelnen Krankheitsstadien, „Tumor“, „Geheilt“ und „Tod“ unterscheiden.

Von den Stadien „*Tumor*“ und „*Geheilt*“ gehen jeweils drei Entscheidungsäste aus, die die möglichen medizinischen Ereignisse beschreiben, welche sich in diesem Stadium der Krankheit ereignen können. Im Stadium der Tumorerkrankung sind dies „Heilung“, „keine Heilung“ oder „Tod“. Im Stadium des geheilten Tumors entsprechend, „Rezidiv“, „kein Rezidiv“ und „Tod“. Die Dreiecke am Ende der Entscheidungsäste kennzeichnen jeweils das Stadium, in welches ein simulierter Patient im Falle eines Ereignisses wechselt. Die Wahrscheinlichkeiten für jedes Ereignis werden entsprechend unter den jeweiligen Entscheidungsästen beziffert und sind in diesem Beispiel zur Veranschaulichung in numerischer Form dargestellt. Da jeder Patient oder die modellierte Kohorte (je nach Modelltyp, s. 6.1) in zyklischen Zeitintervallen durch das Modell läuft, sind die Wahrscheinlichkeiten in den meisten Fällen zeitabhängige Variablen.

Eine Besonderheit klassischer Markov-Modelle besteht in der „Gedächtnislosigkeit“ bezüglich früherer Zustände, auch Markov-Annahme genannt⁹¹. Dies ist so zu verstehen, dass Übergangswahrscheinlichkeiten ausschließlich vom Gesundheitszustand des aktuellen Zyklus abhängen, unabhängig davon, welchen Weg der modellierte Patient (oder Kohorte) im vorherigen Verlaufe beschritten hat. Diese Eigenschaft der „*Gedächtnislosigkeit*“ kann jedoch im Rahmen von Patienten basierten Modellierungen über den Einsatz so genannter *Tracker-Variablen* aufgehoben werden, welche den vorherigen Krankheitsverlauf jedes einzelnen Patienten speichern. So könnte das in diesem Kapitel beschriebene Markov-Modell beispielsweise differenzieren, ob und wann ein Patient im Stadium „Tumor“ ein vorangegangenes Rezidiv hatte oder nicht.

Markov-Modelle stellen einen weit verbreiteten Ansatz im Bereich der entscheidungsanalytischen Modellierung dar und sind insbesondere für die Darstellung komplexer medizinischer Sachverhalte geeignet.

⁹¹ Beck/Pauker (1983).

6.5 Weitere Modellierungsansätze

Die am häufigsten verwendeten Modellansätze zur medizinökonomischen Analyse stellen Markov-Modelle und Entscheidungsbäume dar⁹². Es existieren jedoch noch eine Reihe alternativer Modellierungsansätze, von denen einige wichtige im Folgenden benannt werden sollen. Die Diskrete Ereignissimulation (DES)⁹³ beispielsweise beschreibt eine Methodik, in der Ereignisse zu bestimmten Zeitpunkten und einer zu definierenden mehr oder minder strikten Reihenfolge eintreten und so entsprechend auf einer Zeitachse sortiert werden können. Daher eignet sich diese Form der Modellierung insbesondere zur Beschreibung von Prozessabläufen und wird häufig im Rahmen von Krankenhaussimulationen eingesetzt. Sie kann aber auch zum direkten Vergleich alternativer therapeutischer Maßnahmen verwendet werden. Ein naher Verwandter dieser Modellierungstechnik sind die in der Biochemie angewendeten Petri-Netze⁹⁴, in denen Stoffquantitäten im Rahmen biochemischer Prozesse auf der Basis ihrer Verfügbarkeit zu bestimmten Zeitpunkten modelliert werden. Dynamische Modellansätze (auch Transmissionsmodelle) genannt, beschreiben den zeitlichen Verlauf von Zuständen mithilfe von partiellen Differentialgleichungen innerhalb eines kontinuierlichen Zeitvektors. Diesbezüglich unterscheiden sie sich von den Markov-Modellen, die den zeitlichen Verlauf einer Krankheit über einen zyklischen Prozess mit diskreten Zeitintervallen vorhersagen. Neben dem sind agentenbasierte Modelle⁹⁵, systembasierte Modelle⁹⁶ und weitere Modellformen zu nennen, deren umfassende Darstellung im Rahmen dieser Zusammenfassung nicht möglich ist. Der interessierte Leser sei an dieser Stelle auf weiterführende Literatur wie beispielsweise eine vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) veröffentlichte Übersicht über entscheidungsanalytische Modellierungsansätze⁹⁷ zur Anwendung im deutschen Gesundheitssystem verwiesen.

⁹² Pelham B., Stirling B., Robinson S. (2004), S. 110-118

⁹³ U. a. beschrieben von Ramwadhoebe/Buskens/Sackers/ Stahl (2009).

⁹⁴ U. a. beschrieben von Curis/Nicolis/Bensaci/Deschamps/Bénazeth (2009).

⁹⁵ Bonabeau (2002), S. 7280-7287.

⁹⁶ Weinstein (2006), S. 1043-1053.

⁹⁷ Siebert, *Entscheidungsanalytische Modelle*.

6.6 Sensitivitätsanalysen

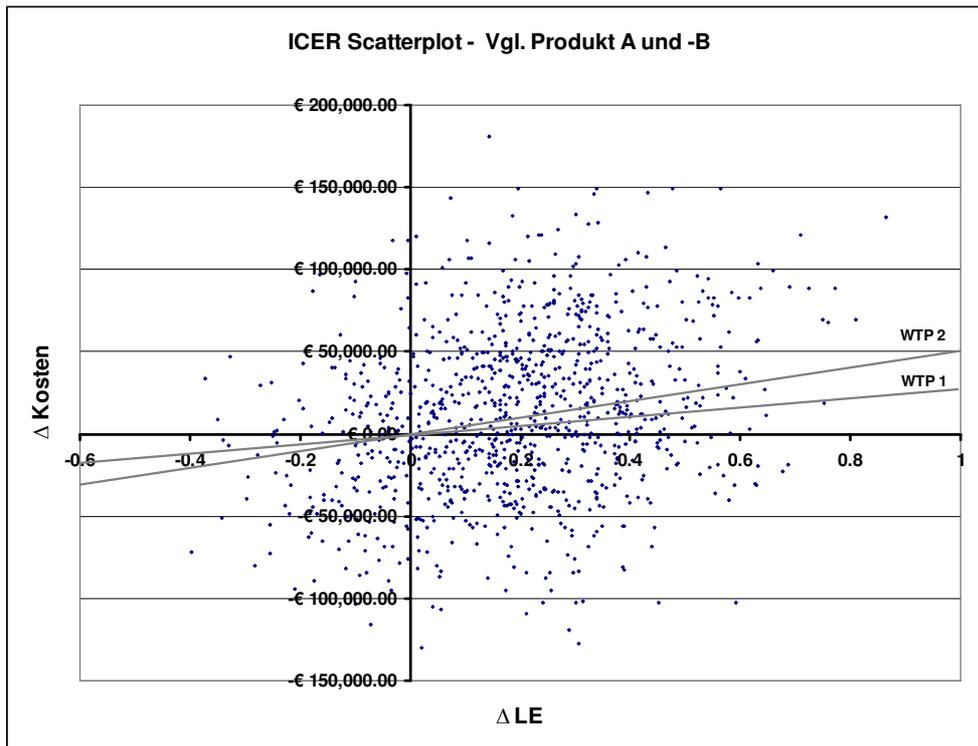
Sensitivitätsanalysen stellen ein mathematisches Verfahren dar, welches sowohl bei Modellierungen als auch generell bei nicht modellierten medizinökonomischen Analysen eingesetzt wird, um die „Robustheit“ der Ergebnisse in Bezug auf die für die Evaluation selektierten Daten zu überprüfen⁹⁸. In der Entscheidungsanalyse unterscheidet man zwischen Basisfallanalysen (Base Case Analysis) und Sensitivitätsanalysen. In der Basisfallanalyse beispielsweise eines Entscheidungsbaumes oder eines Markov-Modells wird das Modell unter Verwendung der für den Basisfall ausgewählten Eingangsparameter berechnet. In vielen Fällen besteht jedoch eine gewisse Unsicherheit hinsichtlich dieser Parameter (z.B. Diskontierungsraten, Kosten, Übergangswahrscheinlichkeiten, zu wählender Zeithorizont etc.) oder der zu repräsentierende Versorgungshintergrund ist mit einer gewissen Heterogenität (z.B. unterschiedliche Zielpopulationen für ein Medikament) verbunden. Daher werden im weiteren Verlauf zur Basisfallanalyse noch eine Reihe von Sensitivitätsanalysen durchgeführt, welche den Einfluss gewisser Parametervariationen auf die Modellresultate bestimmen sollen. Hinsichtlich des Typs der Sensitivitätsanalyse haben sich verschiedene Techniken etabliert, von denen die wichtigsten im weiteren Verlauf dieses Kapitels dargestellt werden. Je nachdem, wie viele Parameter simultan in einer Sensitivitätsanalyse variiert werden, spricht man von Einweg- oder Mehrweg-Sensitivitätsanalysen. Bezüglich der Variation der Parameter gibt es zwei verschiedene Ansätze. Im ersten Ansatz, der deterministischen Sensitivitätsanalyse, wird der oder die ausgewählte(n) Parameter in einem Intervall bestimmter vorgegebener Werte variiert (z.B. Variation der Diskontierungsrate in Schritten 0%, 3%, 5% und 10%). Im zweiten Ansatz, der probabilistischen Sensitivitätsanalyse (PSA), werden der oder die Parameter über Zufallsgeneratoren in einem statistischen Verteilungsbereich über Angaben von Erwartungswert und Variationsmaß zugewiesen (z.B. Variation der Übergangswahrscheinlichkeiten unter Angabe von Mittelwert und der zugehörigen Standardabweichung, wenn diese normalverteilt sind). Im Normalfall werden im Rahmen der PSA alle Parameter zufällig variiert, deren Erwartungswerte mit einer gewissen statistischen Unsicherheit behaftet sind, d.h. sie ist den Mehrweg-Sensitivitätsanalysen zuzuordnen. Zur Durchführung einer PSA muss jedoch die Modellberechnung in einer Vielzahl von Iterationsabfolgen wiederholt werden

⁹⁸ Siebert et al. (2000), S. 79-122.

(z.B. 1000 Wiederholungen), um die entsprechenden statistischen Verteilungen der einzelnen Parameter im Rahmen der Modellanalyse adäquat wiedergeben zu können und auf der Ergebnisseite ein Maß für die Ergebnisvariation (z.B. Konfidenzintervalle) zu erhalten. Dieses Verfahren der iterationsbasierten Modellberechnung wird Bootstrap-Analyse genannt⁹⁹. Der Vorteil der PSA liegt darin, dass eine Großzahl von Parametern simultan variiert werden kann und die betrachteten Ergebnisse der Modellanalyse wie Kosten, Effektivmasse (z.B. Lebenserwartung, QALYs etc.) oder inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse (ICER) mit den ihnen zugehörigen Variationsmassen berechnet werden können. Eine im Rahmen einer PSA oft verwendete Methode zur Variationsdarstellung der zu erwartenden inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse ist die Generierung eines so genannten „Scatterplots“. Ein Scatterplot stellt die Anzahl aller im Rahmen einer PSA modellierten inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse (ICER) zweier verglichener therapeutischer Maßnahmen dar (s. Kap. 4.4). Abbildung 6 zeigt dies anhand eines fiktiven Vergleichs eines innovativen Produktes A zu einem Vergleichsprodukt B. Der Scatterplot visualisiert die im Rahmen einer PSA generierte Verteilung der ICER-Werte im Kosteneffektivitäts-Diagramm, wobei jeder ICER-Punkt das Ergebnis einer Modelliterationsberechnung von - in diesem Fall - insgesamt 1.000 Berechnungen wiedergibt. Die Achsen beziffern die jeweiligen, relativen Unterschiede (Produkt A minus Produkt B) des Effektivmaßes (Lebenserwartung) und der Kosten. Somit stellt der Ursprung dieses Diagramms einen Punkt vollkommener Gleichheit beider Produkte in Bezug auf Lebenserwartung und Kosten dar. Die Graphik zeigt gleichzeitig zwei eingezeichnete Annahmen von Zahlungsbereitschaften (WTP1 = 25.000,- €- und WTP2 = 50.000,- € pro gewonnenem Lebensjahr). Alle ICER-Punkte, welche sich unterhalb der jeweiligen Zahlungsbereitschaftslinien befinden, erfüllen das jeweilige Kriterium dieser Zahlungsbereitschaft (s. Kap. 4.4) und können unter dieser Annahme als „kosteneffektiv“ betrachtet werden.

⁹⁹ Hunink MG et al. (1998), S. 337-346.

Abb. 6: ICER-Scatterplot zum Vergleich von Produkten A und B



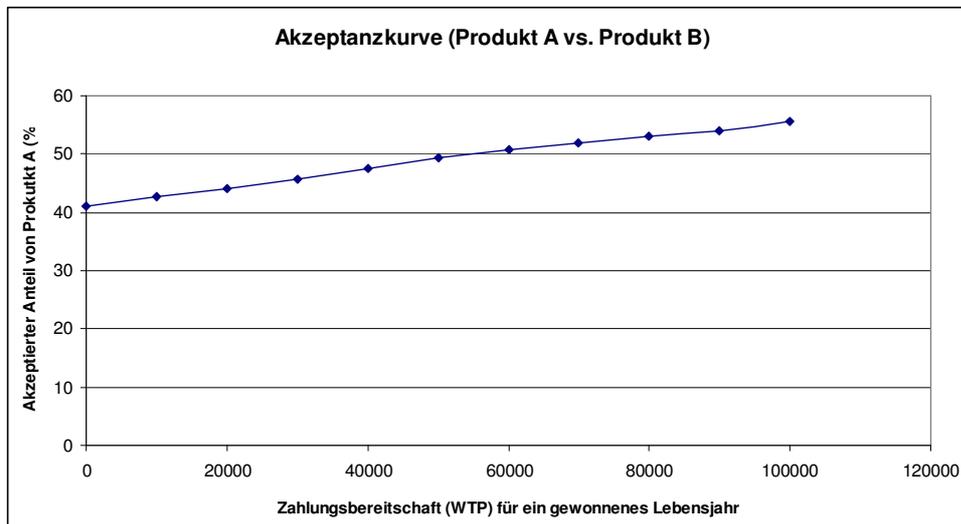
Δ Kosten = Kosten (Produkt A) – Kosten (Produkt B); Δ LE = Lebenserwartung (Produkt A) – Lebenserwartung (Produkt B); WTP = Willingness To Pay (Zahlungsbereitschaft)

Methoden der Zahlungsbereitschaft stellen einen im angelsächsischen Raum verbreiteten Ansatz zur Bewertung inkrementeller Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse dar. Aus den eingezeichneten Linien der alternativen Zahlungsbereitschaften lassen sich wiederum die Akzeptanzkurven ermitteln, welche eine Sensitivitätsanalyse in Bezug auf die anzusetzende Höhe der Zahlungsbereitschaft abbilden. Hierzu werden eine Reihe von Zahlungsbereitschaftsannahmen in einem vorgegebenen Intervall bestimmt und die entsprechenden Anteile der verteilten ICER-Punkte, welche sich unterhalb dieser Linien befinden, also kosteneffektiv sind, in Form von Prozentwerten angegeben. Akzeptanzkurven vermitteln auf diese Weise einen Eindruck darüber, wie sich die Wahrscheinlichkeit, dass ein innovatives Produkt als kosteneffektiv einzustufen ist, in Abhängigkeit der von der Gesellschaft zu treffenden Annahme der Zahlungsbereitschaft verhält (Abb. 7).

Über die Anwendung der verschiedenen Typen von Sensitivitätsanalysen und die jeweilig hierfür auszuwählenden Eingangsparameter existieren in den einzelnen Ländern individuelle Anforderungen, welche entweder in den nationalen Guidelines zur

medizinökonomischen Evaluation beschrieben und/oder direkt von deren regulatorischen Erstattungsinstitutionen vorgegeben werden.

Abb. 7: Akzeptanzkurve



6.7 Modellvalidierung

Bezüglich der Akzeptanz und Glaubwürdigkeit eines Modells im Hinblick auf seine Fähigkeit, realitätsnahe Vorhersagen über den epidemiologischen Verlauf einer Krankheit und den damit verbundenen Kosten und Effekten treffen zu können, müssen Modellvalidierungen durchgeführt werden. Modellvalidierungen dienen zum einen als internes Kontrollinstrument für den Modellierer selbst, da im Verlaufe der Validierung Inkonsistenzen, Fehler oder inhaltlich falsche Modellstrukturen aufgedeckt werden können und somit als Instrument zur internen Qualitätskontrolle dienen. Zum anderen schafft die Modellvalidierung eine wesentliche Grundlage für eine transparente Darstellung der Modelleigenschaften für externe Benutzer (z.B. die pharmazeutische Industrie) oder solchen Institutionen, welche Entscheidungen auf der Basis von Modellevaluationen treffen müssen. Hinsichtlich der Validierung unterscheidet man im Wesentlichen vier Formen oder Ebenen.¹⁰⁰ Die interne Validität erster Ordnung beschreibt die technische Verifikation des Modells in Bezug auf eine fehlerfreie Entwicklung bzw. Konstruktion des Modellalgorithmus. Sie ist in der Regel vom Modellierer selbst durchzuführen und in klarer und transparenter Weise zu dokumentie-

¹⁰⁰ Palmer A.J. et al. (2004), S. 27-40.

ren. Die interne Validierung zweiter Ordnung stellt einen Vergleich der Modellergebnisse mit den Studiendaten (z.B. RCT, Kohortenstudien) her, welche für die Konstruktion des Modells genutzt wurden. Die Ergebnisse dieser Validierung sollten mit den referenzierten Daten übereinstimmen bzw. bei probabilistischen Modellen nur im Rahmen der zu erwartenden Zufallsschwankungen abweichen. Bei der externen Validierung dritter Ordnung werden die Modellergebnisse mit solchen Studiendaten verglichen, welche zwar im selben Indikationsgebiet erhoben wurden, jedoch nicht für die Konstruktion des Modells bzw. die Wahl der Eingabeparameter (Übergangswahrscheinlichkeiten) verwendet wurden. Da entscheidungsanalytische Modelle in der Regel dazu genutzt werden, den zeitlichen Verlauf einer Erkrankung auf der Basis der referenzierten Eingabedaten zu extrapolieren, werden zu diesem Vergleich in der Regel Langzeitstudien (z.B. Kohortenstudien, Anwendungsbeobachtungen etc.) herangezogen. Die Validität dritter Ordnung trifft somit eine Aussage darüber, inwieweit extrapolierte Modellergebnisse mit „Real life“-Daten übereinstimmen und auch über länger gewählte Zeithorizonte noch glaubwürdig erscheinen. Eine weitere Form der externen Validität vierter Ordnung (auch Kreuzvalidierung genannt) beschreibt die Übereinstimmung des Modells mit anderen Modellen, welche im selben Indikationsgebiet entwickelt wurden. Letztere Validierung wird in der Regel eher selten durchgeführt, was letztendlich auch durch einen Mangel geeigneter Modellentwicklungen, welche für derartige Vergleiche herangezogen werden könnten, zu erklären ist.

6.8 Budget-Impact-Analysen

Budget-Impact-Analysen (BIA) stellen einen Modellansatz dar, in dem die Bezahlbarkeit einer innovativen Therapie abgeschätzt werden kann. Insofern unterscheiden sie sich von Kosten-Effektivitäts-Analysen oder Kosten-Nutzwert-Analysen, da ihr Fokus nicht auf dem für den einzelnen Patienten relevanten Nutzen und damit verbundenen Kosten einer Therapie liegt, sondern aus einer populationsbezogenen Perspektive ausschließlich die ökonomischen Implikationen einer möglichen Erstattungsentscheidung und einer damit verbundenen Marktdurchdringung eines neuen Produktes für den Kostenträger bemessen werden sollen. Von der konzeptionellen Sichtweise aus betrachtet ist die BIA der Kosten-Minimierungs-Analyse (Kap. 4.3) zuzuordnen.

Großbritannien als auch Australien empfehlen mittlerweile neben der Anwendung von Kosten-Effektivitäts-Analysen die Bewertung der Budgetimplikationen durch Budget-Impact-Analysen.¹⁰¹ Auch in Deutschland wird im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung die Durchführung einer BIA gefordert.¹⁰² Die perspektivische Betrachtung ist die der Kostenträger. Dementsprechend werden in der Regel keine indirekten Kosten in die Bewertung mit einbezogen. Bezüglich der Analyse werden populationsbezogene Eingabeparameter wie Krankheitsprävalenz und -inzidenz, Bevölkerungsentwicklung, Informationen zur Patientenzielgruppe (z.B. soziodemographische Daten wie Alter- und Geschlechtsverteilung), die zu erwartende Marktverschiebung (Verdrängungseffekte, zu erwartender Marktanteil, zusätzliche Fallzahlen), die Kosten der Anwendung und der bestehenden Behandlungsalternativen, Zeithorizont etc. zugrundegelegt, um den für den Kostenträger durch die Erstattung/Markteinführung entstehenden budgetären Aufwand bemessen zu können. Der betrachtete Zeithorizont ist dabei eher kurz bemessen und wird zwischen 2 bis 5 Jahren diskutiert¹⁰³. Die Modellstruktur der BIA stellt einen im Vergleich zu Entscheidungsbäumen oder Markov-Modellen eher einfachen und pragmatischen Ansatz dar, in dem die zu erwartenden Kosten entsprechend den vorliegenden Eingabedaten (Prävalenz, Inzidenz, Marktanteil, Kosten der Behandlung pro Patient, mögliche Indikationsausweitung, Substitutionseffekte, etc.) über den gewählten Zeithorizont hochgerechnet werden. Ziel einer computergestützten Implementierung eines solchen Modells ist es, die Annahmen über die oben genannten Eingabeparameter variieren zu können, um so über eine Reihe von Sensitivitätsanalysen mögliche zukünftige Szenarien in die Betrachtung mit einbeziehen. Die Budget-Impact-Analyse stellt somit eine sinnvolle Bereicherung der medizinökonomischen Instrumentarien dar, über die auf schnelle und effiziente Weise ein Überblick über die durch eine Innovation verursachten budgetrelevanten Kosteneffekte projiziert werden kann.

¹⁰¹ Kulp W., Greiner W. (2006), S. 258, 262.

¹⁰² Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), (2009).

¹⁰³ Trueman P. et al. (2001), S. 617.

7 International verbreitete Standards der gesundheitsökonomischen Evaluation

7.1 Übersicht

International lassen sich viele Beispiele für eine verstärkte Berücksichtigung der medizinökonomischen Evaluation im Rahmen der Regulierung von medizinischen Technologien feststellen. Historisch betrachtet machte 1993 Australien die Erstattungsfähigkeit von Arzneimitteln von der Kosteneffektivität abhängig; ein Jahr später folgte die kanadische Provinz Ontario.¹⁰⁴ Mittlerweile werden auch in Europa in zahlreichen Ländern medizinökonomische Evaluationen zur Regulation von medizinischen Technologien und insbesondere von Arzneimitteln mit eingebunden. Eine umfassendste Berücksichtigung findet die medizinökonomische Evaluation als Instrument der Regulierung im Sinne der vierten Hürde jedoch in Australien sowie in England und Wales. Einführend zu diesem Kapitel sei gesagt, dass es bislang keinen eindeutigen international anerkannten Lehrbuchstandard der Gesundheitsökonomie bzw. der Methoden medizinökonomischer Evaluationen gibt. Hingegen hat sich ein breiter Konsens unter den weltweit führenden Gesundheitsökonomern und staatlichen Regulationsinstitutionen herausgebildet, welcher die derzeit möglichen Ansätze zur medizinökonomischen Evaluation beschreibt.^{105; 106} In Deutschland gelten beispielsweise die Guidelines zur ökonomischen Evaluation des Hannoveraner Konsens.¹⁰⁷ Weltweit existiert für die Gestaltung und Durchführung von medizinökonomischen Evaluationen eine Vielzahl von Richtlinien. Die International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) liefert einen umfassenden Überblick über weltweit vorhandene Guidelines.¹⁰⁸

Guidelines beschreiben Kernbereiche der medizinökonomischen Evaluation bzw. mögliche Auswahlkriterien im Rahmen der Analyse, von denen im Folgenden die Wichtigsten in der nachstehenden Übersicht zusammengefasst sind:

- Selektion der Analysemethoden (CEA, CUA, BIA etc.)
- Bestimmung der Perspektive (gesellschaftlich, Kassenperspektive etc.)

¹⁰⁴ Brouwer/Rutten/Koopmanschap (2001), Oxford.

¹⁰⁵ Hjelmgren/Berggren/Andersson, *Health economic guidelines* (2001), S. 225-250.

¹⁰⁶ Hoffmann/Schulenburg (2000), S. 2-8.

¹⁰⁷ Hannoveraner Konsensus Gruppe (1999), S. A62-A65.

¹⁰⁸ www.ispor.org/PEguidelines/index.asp.

- Wahl der Vergleichsalternativen (z.B. Standardtherapie, Nichtbehandlung)
- Methode der Kostenermittlung (direkte, indirekte, intangible Kosten etc.)
- Bestimmung der Outcomeparameter (Lebenserwartung, QALYs etc.)
- Einsatz von Modellierungsansätzen
- Bezug auf Datenquellen (RCT's, Anwendungsbeobachtungen etc.)
- Wahl des Zeithorizonts
- Diskontierung
- Bestimmung der Unsicherheit der Evaluationsergebnisse
- Präsentation der Ergebnisse.

Bei der Auswahl dieser Themenbereiche kann es keinen länderübergreifenden anzuwendenden Konsens geben. Vielmehr müssen Systemunterschiede der Gesundheitssysteme (Beveridge-Modell, Bismarck-Modell, Mischform etc.) in den einzelnen Ländern berücksichtigt werden, um einen geeigneten, nationalen Methodenkatalog zur medizinökonomischen Evaluation zu entwickeln.¹⁰⁹ Somit müssen die einzelnen Länder aufgrund ihrer systembedingten, spezifischen Fragestellungen einen entsprechenden regulatorischen Rahmen festlegen, der sich der einzelnen medizinökonomischen Methoden bedient. Demzufolge sind internationale Standards der Gesundheitsökonomie nicht die Summe all dessen, was methodisch in den verschiedenen Ländern zum Einsatz kommt, sondern im allgemeinen die methodischen Konzepte, welche von Seiten der gesundheitsökonomischen Forschung entwickelt wurden und in den einzelnen Ländern eine begründete Anwendung finden. Auf eine umfassende Ausarbeitung aller weltweit existierender Standards und Methoden zur medizinökonomischen Evaluation wird aufgrund der Komplexität des Sachverhaltes an dieser Stelle verzichtet. Eine Orientierungshilfe zur Entwicklung nationaler Bewertungsmethoden kann jedoch eine vom DIMDI veröffentlichte Übersicht bieten, welche die Verfahren und Methoden der vergleichenden Arzneimittelbewertungen in elf Ländern (Österreich, Australien, Kanada, Schweiz, Finnland, Frankreich, Niederlande, Norwegen, Neuseeland, Schweden und Großbritannien) analysiert und zusammengefasst hat¹¹⁰. Die wesentlichen Eckpunkte dieser Analyse sind in Tabelle 6 dargestellt und werden im weiteren Verlaufe dieses Kapitels weiter erläutert.

¹⁰⁹ In diesem Zusammenhang wird auf eine von M. A. Danner veröffentlichte Arbeit verwiesen, die die verschiedenen Gesundheitssysteme in Europa u.a. in Bezug auf den Bedarf zur Rationierung und den Einsatz der Kosten-Nutzen-Bewertung beschreibt. Danner (2009), S. 12-16.

¹¹⁰ Zentner/Velasco-Garrido/Busse (2005) Nr. 1.

Tabelle 6: Internationaler Überblick über Methodenapplikationen zur medizinökonomischen Evaluation

	bevorzugter Analysetyp	Analyse-Perspektive	bevorzugte Ergebnisgröße	Bestimmung des Nutzwerts	jährliche Diskontierungsrate	Modellierung
Australien	KNWA, KMA bei gleichem Gesundheitsergebnis	Gesellschaftlich	QALY	Angabe von Details zur Bestimmung von QALYs erforderlich	für Kosten und Nutzen 5%, Sensitivitätsanalyse des Nutzen mit 0%	von Herstellern durchgeführt
England und Wales	KNWA	Kostenträger (NHS), gesellschaftlich bei inkrementellem Kosten-Nutzen-Verhältnis >20.000€/QALY	QALY	direkt: Time-Tradeoff, Standard Gamble (Rating-Skala nicht empfohlen), indirekt: ED-5D	für Kosten und Nutzen 3,5%, Sensitivitätsanalyse mit 0% und 6%	von Herstellern und Institution durchgeführt
Finnland	alle Analysetypen möglich, sofern begründet	Gesellschaftlich	keine ausdrückliche Präferenz	keine ausdrückliche Präferenz	für Kosten und Nutzen 5% und 0%	von Herstellern durchgeführt
Kanada	KNWA, KNA	Gesellschaftlich und Kostenträger (Provinzen)	QALY (KNWA), Willingness To Pay (KNA)	Präferenzbasierte Instrumente	für Kosten und Nutzen 5%, Sensitivitätsanalyse mit 0%, zusätzlich 3%	von Herstellern und Institution durchgeführt, Entscheidungsbaumanalyse empfohlen
Neuseeland	KNWA	Kostenträger (DHB)	QALY	EQ-5D	für Kosten und Nutzen 10%, auch mit 0%, 5%, 15%	von Herstellern und Institution durchgeführt
Niederlande	KEA, KNWA	Gesellschaftlich	natürliche Ergebniseinheit (KEA), QALY (KNWA)	direkt: Standard Gamble, Time-Trade-off, indirekt: EQ-5D, HUI	für Kosten und Nutzen: 4%	von Herstellern durchgeführt
Norwegen	alle Analysetypen möglich, sofern begründet; bei Einfluss auf Funktionalität und/ oder Lebensqualität: KNWA oder KNA	Gesellschaftlich und Kostenträger (Nationale Versicherung)	Gewonnenes Lebensjahr oder vermiedenes Ereignis (KEA), QALY (KNWA) Willingness to Pay (KNA)	keine ausdrückliche Präferenz	für Kosten und Nutzen zwischen 2,5% und 5%, Sensitivitätsanalyse mit 0% und 8%	von Herstellern durchgeführt
Österreich	keine ausdrückliche Präferenz	keine ausdrückliche Präferenz	keine ausdrückliche Präferenz	keine ausdrückliche Präferenz	anzugeben, nicht spezifiziert	von Herstellern durchgeführt
Schweden	KNWA, KNA, KMA bei gleichem Gesundheits-ergebnis	Gesellschaftlich	QALY (KNWA), Willingness To Pay (KNA)	direkt: Standard Gamble, Time-Trade-off, (Rating-Skala als zweite Wahl); indirekt: EQ-5D	für Kosten und Nutzen 3%, Sensitivitätsanalyse mit 0% und 5%, außerdem 3% für Kosten und 0% für Nutzen	von Herstellern und Institution durchgeführt
USA	KNWA und KEA wenn klinische Outcomes und QALYs vorhanden	Kostenträger für Basisfallanalyse, optional Gesellschaftlich oder Arbeitgeber für Sensitivitätsanalysen	Lebenserwartung und QALYs	Generische Instrumente	Entsprechend den US Public Health Service Panel Empfehlungen.	Immer dann, wenn keine direkte empirische Evaluation der Effektivität möglich bzw. Studiendauer nicht ausreichend

DHB: District Health Boards, EQ-5D: EuroQol 5 Dimensionen, HUI: Health Utility Index, KEA: Kosten-Effektivitäts-Analyse, KNA: Kosten-Nutzen-Analyse, KNWA: Kosten-Nutzwert-Analyse, KMA: Kosten-Minimierungs-Analyse, NHS: National Health Service, QALY: Quality adjusted life years, SF-36: Short Form 36

Im Folgenden sollen die Ergebnisse dieser Studie anhand der oben aufgeführten Kernbereiche zu Richtlinien medizinökonomischer Evaluationen erörtert werden.

7.2 Selektion der Analysemethoden

Die am häufigsten empfohlene und in Neuseeland sowie England und Wales ausdrücklich geforderte pharmakoökonomische Analyseform ist die Kosten-Nutzwert-Analyse (CUA) mit der Messung der gesundheitsbezogenen Outcomes in Form von QALYs.¹¹¹ Dies liegt darin begründet, dass sie einen Vergleich mehrerer therapeutischer Alternativen zulässt, mit weniger Problemen als vergleichsweise die Kosten-Nutzen-Bewertung (CBA) behaftet ist und im allgemeinen häufiger angewendet und publiziert wird. In direkter Folge ist die Kosten-Effektivitäts-Analyse (CEA) zu benennen, welche sich von der Kosten-Nutzwert-Analyse nur insofern abhebt, als dass sie als Nutzenmaß nicht die Lebensqualität, sondern ein Effektivmaß zugrunde legt. In den meisten Ländern werden neben der Lebensqualität primäre Ergebnisparameter wie krankheitsbezogener Morbidität und Mortalität gefordert, so dass entsprechend diese Ergebnisparameter im Rahmen der Kosten-Effektivitäts-Analysen Anwendung finden. Darüber hinaus werden in Abhängigkeit der unterschiedlichen nationalen Guidelines und im Hinblick der jeweils zu begründenden Rahmenbedingungen der durchzuführenden medizinökonomischen Evaluation Kosten-Minimierungs-Analysen (CMA), Kosten-Nutzen-Analysen (CBA) und Kosten-Kosten-Analysen (CCA) akzeptiert. Tabelle 7 zeigt eine Auswahl möglicher und akzeptierter Analysemethoden für die betrachteten Länder nach Angaben der International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR).¹¹²

¹¹¹ Zentner/Velasco-Garrido/Busse (2005) Nr. 1, S. 82.

¹¹² www.ispor.org/PEguidelines/index.asp.

Tabelle 7: Internationaler Überblick über die bevorzugten Analysemethoden der Länder (ISPOR – Pharmacoeconomic Guidelines Around The World)

Land	Bevorzugte Analysemethode
Österreich	CMA, CEA, CUA
Australien	Any one of CMA, CEA, CUA, CBA. Need justification.
Kanada	The selection of the appropriate type of evaluation (CUA, CEA, CMA, CBA, and CCA) depends on the research question the condition of interest and the availability of data on outcomes.
Schweiz	Any one of CMA, CCA, CEA, CUA, CBA. Refer CBA as the gold standard
Finnland	Any one of CMA, CEA, CUA, CBA. Need justification.
Frankreich	Any one of CMA, CEA, CUA, CBA and CCA. The choice must be justified.
Niederlande	CEA, CUA, no CMA
Norwegen	Any one of CMA, CEA, CUA, CBA. Need justification.
Neuseeland	Cost-Utility Analysis (CUA)
Schweden	CEA CUA
Großbritannien	cost-effectiveness (specifically cost–utility) analysis is the preferred form of economic evaluation.
USA	CUA, CEA

CMA = Kosten-Minimierungs-Analyse; CEA = Kosten-Effektivitäts-Analyse; CUA = Kosten-Nutzwert-Analyse; CBA = Kosten-Nutzen-Analyse; CCA = Kosten-Kosten-Analyse

7.3 Bestimmung der Perspektive

Bei den meisten regulatorischen Institutionen der oben aufgeführten Länder besteht ein Konsens darüber, dass pharmaökonomische Studien, wenn nicht primär, so doch zumindest ergänzend, die ökonomische Analyse aus gesamtgesellschaftlicher Sicht durchführen sollen. Dies bedingt, dass sowohl direkte, als auch indirekte Kosten in die medizinökonomischen Analysen mit einbezogen werden. Eine Ausnahme stellt Großbritannien dar, wo das NICE (National Institute of Clinical Intelligence)¹¹³ aus Sicht des NHS (National Health Service) erst dann auf die gesellschaftliche Perspektive zurückgreift, wenn das im Rahmen einer Kosten-Nutzwert-Analyse ermittelte Kosteneffektivitätsverhältnis einen ICER-Wert von 20.000 £ pro gewonnenem QALY übersteigt.

7.4 Wahl der Vergleichsalternativen

Bei der Wahl der Vergleichsalternativen haben sich länderübergreifend zwei grundlegende Ansätze etabliert. Im ersten Ansatz wird das zu bewertende Arzneimittel mit einem oder mehreren Komparatoren verglichen, die durch das zu bewertende Arzneimittel ersetzt werden sollen (1), der derzeit kosteneffektivsten Therapie (2) oder der besten Therapie (3) entsprechen.

¹¹³ <http://www.nice.org.uk/>

In der Praxis wird jedoch häufig sowohl die derzeit übliche Behandlungspraxis als auch die gegenwärtig günstigste Alternativbehandlung als Vergleichstherapie akzeptiert. Zu den Ländern, die diesen Ansatz gewählt haben, gehören Australien, Kanada, Frankreich, Finnland, Neuseeland, Schweden, England und Wales. Im zweiten Ansatz wird das zu bewertende Arzneimittel mit allen Medikamenten einer mehr oder weniger weit gefassten therapeutischen Gruppe verglichen, soweit sie in dem Land erstattet werden bzw. sich innerhalb der Positivliste befinden. Bei der Wahl dieser Arzneimittel wird auf die zweite bis vierte Ebene der ATC- WHO¹¹⁴ -Klassifikation zurückgegriffen. Dabei wird für jedes Referenzmedikament eine vergleichbare Darreichungsform und Dosierung definiert. Zu den Ländern, die diesen Ansatz gewählt haben, gehören Österreich, Kanada, Schweiz, Frankreich, Schweden und Deutschland. Frankreich gehört beiden Gruppen an, da es beide Verfahren in der Form kombiniert, dass es neben dem Vergleich innerhalb der therapeutischen Gruppe das am häufigsten verordnete, das günstigste und das zuletzt in der Positivliste aufgenommene Produkt als Komparator heranzieht.

7.5 Methode der Kostenermittlung

Grundsätzlich sind in allen Ländern Kostenkalkulationen gefordert, die auf länderspezifischen Gegebenheiten basieren. Die in Neuseeland, Kanada und Australien entwickelten Guidelines betonen gleichsam, dass Kosten gemäß dem ermittelten Ressourcenverbrauch minus den aufgrund verbesserter Outcomes (Gesundheitszustand) entstandenen Einsparungen zusammengefasst werden müssen. Erwartungsgemäß ist allen Ländern gemeinsam, dass in diesem Zusammenhang übergreifend direkte, medizinische Kosten bewertet werden. Die Einbeziehung von direkten, nicht medizinischen Kosten, wie beispielsweise Patientenkosten für Zuzahlungen, Transportkosten etc., hängt wiederum von der betrachteten Perspektive des Landes ab, da sie aus der Sicht der Kostenträgerperspektive keine Berücksichtigung finden.

Bezüglich der Methode zur Bestimmung der indirekten Kosten ergeben sich die Alternativen des Humankapital- und des Friktionskostenansatzes. Wissenschaftlich besteht jedoch keine Übereinstimmung über eine bevorzugte Methode.

¹¹⁴ <http://www.whocc.no/atcddd/>

Beispielsweise empfehlen die kanadischen Guidelines, beide Methoden in Form der anzufertigenden Sensitivitätsanalysen zu testen.

Allen länderspezifischen Guidelines ist gemeinsam, dass nur solche Gesundheitskosten berücksichtigt werden sollen, die in unmittelbarem Zusammenhang mit der begutachteten Intervention stehen. Dies ist bezüglich der von Gesundheitsökonomen bisher ungelösten Kontroverse von Bedeutung, ob Kosten anderer Erkrankungen in die Evaluation mit einzubeziehen sind, wenn Behandlungen zu einer Lebensverlängerung führen.

International übereinstimmend wird aufgrund der eingeschränkten Übertragbarkeit von Daten aus dem Ausland gefordert, sich bei der Kostenermittlung möglichst auf nationale Daten zu beziehen. Hierzu wird in allen Ländern ausdrücklich eine hohe Verfahrenstransparenz gefordert.

7.6 Bestimmung der Ergebnisparameter

In allen Ländern ist die Bewertung des klinisch-therapeutischen Zusatznutzens von Arzneimitteln ein grundlegendes Beurteilungskriterium zur Outcome-Bestimmung. Hierbei kann es sich beispielsweise um verbesserte Wirksamkeit oder eine Reduktion von relevanten Nebenwirkungen handeln. Langzeiteffekte können je nach Erkrankung in einer verringerten Mortalität und Morbidität, in gewonnenen Lebensjahren oder vermiedenen schwerwiegenden Ereignissen ausgedrückt werden. Die kanadischen und australischen Guidelines sehen beispielsweise bei Erkrankungen, die zum Tod führen können, die reduzierte Inzidenz von krankheitsbezogener Morbidität und Mortalität als primäre Ergebnisparameter (hard clinical endpoints) an, da entsprechende Outcomes den langfristigen Nutzen bzw. Schaden einer Behandlung unter anderem im Rahmen von Lebenszeitanalysen abbilden können. Zudem wird in allen Ländern ausdrücklich die Nutzenbetrachtung aus Patientenperspektive berücksichtigt. Diese soll vorzugsweise in veränderter gesundheitsbezogener Lebensqualität gemessen werden. Das von allen Institutionen am häufigsten verwendete Nutzmaß sind die QALYs¹¹⁵.

¹¹⁵ Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC). QALYS and how to measure them. 2003. <http://www.pharmac.govt.nz/pdf/QALYExplanation.pdf> (24.11.2004).

Dabei wird die Bewertung der QALYs von den Regulierungsinstitutionen PBAC in Australien, der PHARMAC in Neuseeland und dem NICE in England als der vor allen Outcomes zu bevorzugenden Ergebnisparameter dargestellt. Dies ist dadurch begründet, dass durch die Bewertung der QALYs der Einfluss einer Therapie sowohl auf Sterblichkeit und Krankheitsverlauf als auch auf die Lebensqualität in Form eines eindimensionalen Wertes wiedergespiegelt wird, wodurch eine Anwendung im Rahmen einer Kosten-Nutzwert-Analyse ermöglicht wird.^{116;117} Kanadische Leitlinien akzeptieren alternativ zu den QALYs auch weitere Nutzmaße, wie beispielsweise das Disability Adjusted Life Year (DALY)¹¹⁸, Healthy Year Equivalents (HYE)¹¹⁹ oder Saved Young Life Equivalents (SAVE)¹²⁰.

Die Auswahl von Surrogatparametern bzw. intermediären Endpunkten wie beispielsweise messbaren, biochemischen Parametern (Biomarkern) wird international übereinstimmend kritisch gesehen¹²¹, da nur bei wenigen Erkrankungen die direkte Korrelation zwischen Surrogatparameter und finalem klinischem Ergebnis belegt ist. Für einzelne Risikofaktoren wie beispielsweise Blutdruck, Cholesterinwerte oder den HbA1c (Diabetes) stehen jedoch prädiktive Modelle zur Verfügung, die den Einfluss auf Morbidität und Mortalität dieser Parameter beschreiben. Insoweit der Bezug auf Surrogatparameter als Endpunkte nicht vermieden werden kann, besteht ein internationaler Konsens, dass eine wissenschaftlich belegte Assoziation dieser Parameter mit finalen Outcomes beschrieben wird. Überdies wird im Rahmen einer medizinökonomischen Modellierung die Extrapolation dieser intermediären Endpunkte auf das endgültige Behandlungsziel (primärer Endpunkt) vorgeschlagen^{122 ;123 ;124 ;125,126}.

In Ländern wie Österreich, Kanada, Frankreich, Niederlande, England und Wales können pharmakologische Eigenschaften wie Applikationsform, Darreichungsfrequenz, neues Wirkprinzip, Geschmack oder Aussehen in die Nutzenbewertung mit

¹¹⁶ Commonwealth of Australia. PBAC Outcomes. (2004).

¹¹⁷ Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (2004).

¹¹⁸ Murray/Lopez (1996).

¹¹⁹ Mehrez/Gafni (1992), S. 338-345.

¹²⁰ Johannesson/Jonsson/Karlsson (1996) S. 279-296.

¹²¹ Zentner/Velasco-Garrido/Busse (2005), Nr. 1, S. 82.

¹²² National Institute for Clinical Excellence (2004).

¹²³ Norwegian Medicines Agency (Statens Legemiddelverk) (2004).

¹²⁴ College voor zorgverzekeringen. (1999).

¹²⁵ Commonwealth Department of Health and Ageing (2002).

¹²⁶ Commonwealth Department of Health and Ageing. Glossary of Full Terms (2003).

einbezogen werden.¹²⁷ Sie rangieren jedoch eher als nachrangige oder untergeordnete Nutzenparameter neben der eigentlich gemessenen Effektivität der Behandlung.

7.7 Einsatz von Modellierungsansätzen

In internationaler Übereinstimmung¹²⁸ sind Modellierungsansätze, d.h. auf epidemiologischen Daten basierende statistische Zusammenführungen bzw. Extrapolationen, von allen Ländern als Bestandteil der medizinökonomischen Evaluation akzeptiert bzw. sogar gefordert. Allen Ländern gemeinsam sind die qualitativen Anforderungen an Modellierungsansätze, wie Validierung, Transparenz und die Bewertung der Unsicherheit bezüglich der Aussagen des Modells (s. Kap. 6). Dabei stellen alle nationalen Guidelines übergreifend an Struktur, Güte und Durchführungsqualität der Modelle folgende Anforderungen, welche nach methodisch etablierten und publizierten wissenschaftlichen Standards durchgeführt werden sollen^{129; 130; 131}.

Die Auswahl der Modellstruktur zur Ermittlung der klinischen und ökonomischen Effekte sollte transparent und gut begründet dargestellt werden. Als Strukturansätze nutzt man vorwiegend Markov-Modelle, aber auch einfache Entscheidungsbaumanalysen. Bezüglich der Evaluation der Unsicherheit der Ergebnisse werden hierzu unter anderem Monte-Carlo-Simulationen vorgeschlagen. Modellierungen sollten reproduzierbar sein, was insbesondere den in Monte-Carlo-Simulationen zum Einsatz kommenden Zufallsgenerator und dessen Startbedingungen betrifft. Von besonderer Bedeutung ist die interne und externe Validierung anzusehen. Bei komplexen Computersimulationen wird von den meisten regulatorischen Institutionen eine Bereitstellung des Source Codes der programmierten Software bzw. des Applikationsprogramms eingefordert. Die in diesem Rahmen von den Unternehmen eingereichten Modelle werden sodann von den regulatorischen Institutionen entweder auf die korrekte Anwendung der vorgegebenen Standards überprüft (Österreich, Australien, Finnland, Niederlande, Norwegen) oder zusätzlich zur Überprüfung von den Institutionen selber angewendet (Kanada, Neuseeland, Schweden, England und Wales).¹³²

¹²⁷ Zentner/Velasco-Garrido/Busse (2005), Nr. 1, S. 182.

¹²⁸ Claxton K, Sculpher M, Drummond M (2002), S. 711-715.

¹²⁹ Halpern (1998), S. 131-147.

¹³⁰ Sculpher/Fenwick/Claxton (2000), S. 461-477.

¹³¹ Buxton (1997), S. 217-227.

¹³² Zentner/Velasco-Garrido/Busse (2005), Nr. 1, S. 106.

Des Weiteren sollen alle in das Modell eingehenden Annahmen (Input) wie beispielsweise Ereigniswahrscheinlichkeiten, Diskontierungsraten, betrachtete Kosten, therapeutische Effektivität etc. mittels Sensitivitätsanalysen auf Robustheit der Modellergebnisse getestet werden. Dies ist von besonderer Relevanz, da so eine Aussage über den Grad der Unsicherheit der der Modellierungsergebnisse getroffen werden kann. Auch können solche Eingabeparameter identifiziert werden, die einen großen Einfluss auf die modellierten Ergebnisse haben.

Länderübergreifend wird übereinstimmend erklärt, dass Modellierungen nicht als Ersatz für gut gestaltete Anwendungsbeobachtungsstudien (Phase IV) verstanden werden sollen, sondern bei deren Vorliegen mit ihnen verifiziert bzw. validiert werden sollten.¹³³

7.8 Bezug auf Datenquellen

Als Evidenzgrundlage zur medizinökonomischen Evaluation gelten in allen Ländern übereinstimmend *Head To Head RCT* (d.h. randomisierte Kontrollstudien, welche zwei oder mehr Arzneimittel in direkter Weise vergleichen und sowohl das zu bewertende Arzneimittel als auch die Vergleichstherapie berücksichtigen) bzw. auf diesen Studien basierende Metaanalysen. Zudem fordern Österreich, Australien, Kanada, Finnland, Niederlande, Norwegen, Neuseeland, Schweden, England und Wales, dass derartige Studien vor dem Hintergrund der länderspezifischen Versorgungspraxis durchgeführt werden sollten.¹³⁴ Bezüglich der Bestimmung des Nutzens des Arzneimittels sollte im Rahmen dieser Studien das langfristige Behandlungsziel durch finale Ergebnisparameter, d.h. Morbidität, Mortalität oder Lebensqualität, festgelegt sein. Bei der Berücksichtigung von Studien, die intermediäre Endpunkte bzw. Surrogatparameter als Nutzenparameter betrachten, sollte eine wissenschaftlich klare und begründete Assoziation mit dem intermediären Effektivmaß und einem der finalen Endpunkte bestehen. Es sei jedoch erwähnt, dass es aufgrund des Mangels derartiger Studiendaten insbesondere in Österreich, Australien, Neuseeland, England und Wales keinen Minimalstandard bezüglich der eingeschlossenen Studien oder Daten gibt.

¹³³ Hill/Freemantle (2003), S. 761-767.

¹³⁴ Zentner/Velasco-Garrido/Busse (2005) Nr. 1, S. 108.

Im Allgemeinen werden jedoch Evaluationen, die auf Daten aus nicht randomisierten Studien beruhen, aufgrund der Anfälligkeit für Bias (Verzerrungen) mit entsprechender Skepsis betrachtet.

Bezüglich der Literaturrecherche zur Einbeziehung der betrachteten Studiendaten richten sich alle Länder nach international etablierten Standards (z.B. den Guidelines der Cochrane Collaboration).¹³⁵

7.9 Wahl des Zeithorizonts

Bezüglich des Zeithorizonts wird in allen betrachteten Ländern übereinstimmend gefordert, dass der Beobachtungszeitraum der medizinökonomischen Analysen so gewählt wird, dass die für die betrachtete Erkrankung wesentlichen Unterschiede in Effekten sowie Kosten erfasst werden. Zudem ist gefordert, dass Kosten- und Nutzenmessungen denselben Zeitrahmen abdecken.^{136; 137; 138; 139; 140; 141; 142; 143; 144}

Die Wahl eines geeigneten Zeithorizonts hängt im Wesentlichen von der Erkrankung und des Krankheitszustandes der betrachteten Zielgruppe ab. Beispielsweise würde für eine Evaluation alternativer Therapiemaßnahmen zur Behandlung von Harnwegsinfektionen ein Zeithorizont von einem Monat ausreichen, wohingegen im Falle der Hypertonie oder Magenerkrankung eine Zeitbetrachtung von mehreren Jahren gerechtfertigt wäre. Hingegen sind bei chronischen Erkrankungen oder solchen Indikationen, die eine Auswirkung auf die Mortalität haben lebenslange Analysen angebracht. Dies wäre z.B. bei Erkrankungen wie Diabetes oder Koronarer Herzkrankheit gegeben.

Die neuseeländischen Guidelines machen diesbezüglich ausdrücklich darauf aufmerksam, dass bei der Wahl des Zeithorizonts entsprechend die zu erwartende Restlebenserwartung der Zielgruppe in Bezug auf ihr Alter berücksichtigt werden soll.

¹³⁵ Higgins/Deeks/Altman (2008), S. 481-529.

¹³⁶ Commonwealth Department of Health and Ageing (2002).

¹³⁷ Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (2004).

¹³⁸ College voor zorgverzekeringen. Dutch Guidelines for pharmacoeconomic Research. 1999.

¹³⁹ Norwegian Medicines Agency (Statens Legemiddelverk) (2004).

¹⁴⁰ National Institute for Clinical Excellence (2004).

¹⁴¹ Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger (2004).

¹⁴² Ministry of Social Affairs and Health (1999).

¹⁴³ Pharmaceutical Benefits Board (Läkemedelsförmånsämnden) (2004).

¹⁴⁴ Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC) (2004).

So macht es beispielsweise einen Unterschied, ob eine medizinökonomische Evaluation alternativer Insulinbehandlungen für Typ 1-Diabetiker mit einem durchschnittlichen Alter von 30 Jahren durchgeführt wird oder eine Evaluation oraler Antidiabetika für Typ 2-Diabetiker mit einem durchschnittlichen Alter von 65 Jahren.

Aufgrund der Tatsache, dass bei chronischen Erkrankungen viele klinische Studien einen vergleichsweise kurzen Zeitraum betrachten, empfehlen alle Institutionen eine Extrapolation der Studienergebnisse über Modellierungen zur Erreichung des gewünschten Zeithorizonts.

7.10 Diskontierung

Im Ländervergleich variieren die Angaben zu empfohlenen jährlichen Diskontierungsraten zwischen 2,5% bis 10% pro Jahr. An dieser Stelle kann auf den internationalen Vergleich pharmakökonomischer Guidelines der ISPOR¹⁴⁵ verwiesen werden, welcher die länderspezifischen Empfehlungen zu Diskontierungsraten für 27 ausgewählte Länder angibt. Im Rahmen gesellschaftlicher Perspektiven werden i.d.R. Diskontierungsraten von 5% pro Jahr empfohlen. Im allgemeinen Konsens sollten Kosten- als auch Nutzenmaße mit identischen Raten diskontiert werden. Die Variation der Diskontierungsraten im Rahmen von Sensitivitätsanalysen zur Bestimmung der Unsicherheit medizinökonomischer Aussagen ist dabei übergreifender internationaler Standard.

7.11 Bestimmung der Unsicherheit der Evaluationsergebnisse

International betrachtet besteht Konsens darüber, dass alle individuellen in die medizinökonomische Evaluation einfließenden Eingabedaten, zu denen aufgrund der Art der Erhebung eine gewisse Unsicherheit besteht, in Form von Sensitivitätsanalysen variiert werden sollen, um deren Einfluss auf die Evaluationsergebnisse quantifizieren zu können. Dies ist beispielsweise dann der Fall, wenn der gemessene Therapieeffekt der betrachteten Behandlung im Rahmen der klinischen Studienergebnisse mit einem Konfidenzintervall behaftet wurde. Neben dem „Base Case“-Szenario, in dem die Evaluation nach den zur Verfügung stehenden gemittelten Werten

¹⁴⁵ www.ispor.org/PEguidelines/index.asp.

(Arithmetisches Mittel, best guess, Durchschnittswerte) durchgeführt wird, sollen also eine Reihe von zusätzlichen Evaluationen durchgeführt werden, in denen entweder nur ein Parameter, über den eine gewisse Unsicherheit besteht, variiert wird (Einweg-Sensitivitätsanalyse) oder mehrere Parameter simultan variiert werden (Mehrweg-Sensitivitätsanalysen).

Die Durchführung von Einweg-Sensitivitätsanalysen ist in allen Ländern ein verbreiteter Standard. In einigen Ländern wie beispielsweise Australien werden zusätzlich Zweiweg-Sensitivitätsanalysen (simultane Variation zweier Parameter) gefordert, wenn diese eine hohe Sensitivität im Rahmen der durchgeführten Einweg Sensitivitätsanalysen gezeigt haben.

Zudem werden in Ländern wie Kanada, England und Wales sowie Neuseeland multivariate Sensitivitätsanalysen, wie die probabilistische Sensitivitätsanalyse, gefordert, in denen alle Parameter simultan über verwendete Zufallsgeneratoren im Rahmen ihres Unsicherheitsbereiches (Konfidenzintervall) über Iterationsschritte (Bootstrap-Methode) variiert werden. Dies ist nur im Rahmen von aufwändigen, computergestützten Simulationsverfahren unter Anwendung von Monte-Carlo-Techniken möglich¹⁴⁶. Die Anwendung dieser Methoden begründet sich darin, dass hierdurch unter anderem Informationen über einen Vertrauensbereich der ermittelten inkrementellen Kosteneffektivitätsverhältnisse (ICER) erbracht werden bzw. diese in Form von Scatterplots und Acceptability Curves graphisch dargestellt werden können (nähere Informationen zu multivariaten Sensitivitätsanalysen finden sich in Kap. 6.6).

7.12 Präsentation der Ergebnisse

In allen Ländern ist die Darstellung der Ergebnisse in Anlehnung an internationale Standards, wie z.B. die Guidelines der *International Conference of Harmonization*, erwünscht¹⁴⁷. Nach dieser Richtlinie sollen gesundheitsökonomische Evaluationen eine klar strukturierte Abfolge der Präsentation aller Eingabewerte (Input) und Resultate (Output) aufweisen. Die Darstellung der betrachteten therapeutischen Effektivmasse sollten dabei in absoluter Form als auch durch ein relatives Maß

¹⁴⁶ Doubilet/Begg/Weinstein/Braun/McNeil (1985), S. 157-177.

¹⁴⁷ International Conference on Harmonisation, <http://www.ich.org> (01.12.2004).

(z.B. Relative Risk, Odds Ratio, Hazard Ratio etc.) dargestellt werden. Zur Darstellung des Grades der Unsicherheit der gewählten Eingabeparameter sollten diese in Form des 95%-Konfidenzintervalls angegeben werden. Bezüglich der Ergebnisdarstellung wird länderübergreifend gefordert, dass die Unterschiede der zu vergleichenden Therapiealternativen bezüglich Kosten, Effektivität und Kosteneffektivitätsverhältnis in inkrementeller Form (d.h. als Differenz der Ergebnisse beider betrachteten Therapiealternativen) angezeigt werden. Diese Darstellung stellt sich als vorteilhaft dar, da so eine Bewertung der Zusatzkosten für eine zusätzliche gewonnene Einheit an Nutzen (z.B. Kosten für ein zusätzlich gewonnenes Lebensjahr) vereinfacht wird. Neben der inkrementellen Darstellung der Ergebnisse sollten jedoch auch Absolutwerte aufgelistet werden (z.B. mit einer therapeutischen Maßnahme assoziierten Gesamtkosten), um die Studienergebnisse in einem Kontext für zukünftige Vergleiche mit anderen Komparatoren verwendbar zu machen.^{148; 149}

¹⁴⁸ Commonwealth Department of Health and Ageing (2002).

¹⁴⁹ Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (2004).

8 Methoden der medizinökonomischen Evaluation in Deutschland

8.1 Gesetzliche Vorgaben

Mit dem Gesetz zur Stärkung des Wettbewerbs in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz, GKV-WSG) schreibt der Gesetzgeber im neu gestalteten § 35b (1) SGB V vor, dass das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Evaluation bzw. Bewertung des Nutzens und im Weiteren des Kosten-Nutzen-Verhältnisses von Arzneimitteln beauftragt werden kann. In diesem Rahmen ist an das IQWiG die Anforderung gestellt, dass bezüglich der Bewertung der Kosten und des Nutzens internationale Standards der evidenzbasierten Medizin und der Gesundheitsökonomie anzuwenden sind und die angewendeten Methoden unter Einhaltung einer hohen Verfahrenstransparenz im Internet veröffentlicht werden sollen.

§ 35b Abs. 1 SGB V

„(1) Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen kann nach § 139b Abs.1 und 2 beauftragt werden, den Nutzen oder das Kosten-Nutzen- Verhältnis von Arzneimitteln zu bewerten. Bewertungen nach Satz 1 können für jedes erstmals verordnungsfähige Arzneimittel mit patentgeschützten Wirkstoffen sowie für andere Arzneimittel, die von Bedeutung sind, erstellt werden. Die Bewertung erfolgt durch Vergleich mit anderen Arzneimitteln und Behandlungsformen unter Berücksichtigung des therapeutischen Zusatznutzens für die Patienten im Verhältnis zu den Kosten. Beim Patienten-Nutzen sollen insbesondere die Verbesserung des Gesundheitszustandes, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung der Lebensdauer, eine Verringerung der Nebenwirkungen sowie eine Verbesserung der Lebensqualität, bei der wirtschaftlichen Bewertung auch die Angemessenheit und Zumutbarkeit einer Kostenübernahme durch die Versichertengemeinschaft, angemessen berücksichtigt werden. Das Institut bestimmt auftragsbezogen über die Methoden und Kriterien für die Erarbeitung von Bewertungen nach Satz 1 auf der Grundlage der in den jeweiligen Fachkreisen anerkannten internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin und der Gesundheitsökonomie. Das Institut gewährleistet bei der auftragsbezogenen Erstellung von Methoden und Kriterien und der Erarbeitung von Bewertungen hohe Verfahrenstransparenz und eine angemessene Beteiligung der in § 35 Abs. 2 und § 139a Abs. 5 Genannten. Das Institut veröffentlicht die jeweiligen Methoden und Kriterien im Internet. Die Sätze 3 bis 7 gelten auch für bereits begonnene Nutzenbewertungen.“

Bei der Nutzenbewertung gem. gesetzlichem Auftrag ist insbesondere die Bewertung des therapeutischen Zusatznutzens für die Patienten in Bezug auf folgende Aspekte zur berücksichtigen:

- die Verbesserung des Gesundheitszustandes,
- die Verkürzung der Krankheitsdauer,
- die Verlängerung des Lebensdauer,
- die Verringerung der Nebenwirkungen und
- die Verbesserung der Lebensqualität.

Die Kosten-Nutzen-Bewertung kann gem. § 31 Abs. 2a SGB V zur Festlegung von Erstattungshöchstbeträgen für solche Arzneimittel herangezogen werden, die nicht in eine Festbetragsgruppe gem. § 35 SGB V einzubeziehen sind.

Auftraggeber der Kosten-Nutzen-Bewertung ist in Anlehnung an § 139a (2) SGB V der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gem. § 91 SGB V. In diesem Rahmen hat das IQWiG zu gewährleisten, dass die Bewertung des medizinischen Nutzens nach international anerkannten Standards der evidenzbasierten Medizin und die ökonomische Bewertung analog nach international anerkannten Standards der Gesundheitsökonomie zu erfolgen hat [§ 139a (4) SGB V].

Auszug aus § 139a SGB V

„(1) Der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 91 gründet ein fachlich unabhängiges, rechtsfähiges, wissenschaftliches Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen und ist dessen Träger. Hierzu kann eine Stiftung des privaten Rechts errichtet werden.“

„(2) Die Bestellung der Institutsleitung hat im Einvernehmen mit dem Bundesministerium für Gesundheit zu erfolgen. Wird eine Stiftung des privaten Rechts errichtet, erfolgt das Einvernehmen innerhalb des Stiftungsvorstands, in den das Bundesministerium für Gesundheit einen Vertreter entsendet. [...]“

„(4) Das Institut hat zu gewährleisten, dass die Bewertung des medizinischen Nutzens nach den international anerkannten Standards der evidenzbasierten Medizin und die ökonomische Bewertung nach den hierfür maßgeblichen international anerkannten Standards, insbesondere der Gesundheitsökonomie erfolgt. Es hat in regelmäßigen Abständen über die Arbeitsprozesse und -ergebnisse einschließlich der Grundlagen für die Entscheidungsfindung öffentlich zu berichten.“

„(5) Das Institut hat in allen wichtigen Abschnitten des Bewertungsverfahrens Sachverständigen der medizinischen, pharmazeutischen und medizinökonomischen Wissenschaft und Praxis, den Arzneimittelherstellern sowie den für die Wahrnehmung der Interessen der Patientinnen und Patienten und der Selbsthilfe chronisch Kranker und behinderter Menschen maßgeblichen Organisationen sowie der oder dem Beauftragten der Bundesregierung für die Belange der Patientinnen und Patienten Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Die Stellungnahmen sind in die Entscheidung einzubeziehen.“

In diesem Zusammenhang hat das IQWiG mit Unterstützung einer Gruppe internationaler Gesundheitsökonominnen und seines wissenschaftlichen Beirats eine Methodik zur Bewertung von Verhältnissen zwischen Kosten und Nutzen entwickelt, die in der Version 1.0 vom 12.10.2009 im Internet veröffentlicht wurde.¹⁵⁰

8.2 Das Methodenpapier des IQWiG

Die in diesem Kapitel ausgeführte Methodenvorstellung des IQWiG zur Kosten-Nutzen-Bewertung soll keine reine Inhaltswiedergabe der wesentlichen Punkte des veröffentlichten Methodenpapiers darstellen, sondern vielmehr die vorgeschlagenen Methoden in Bezug auf die in Kapitel 7 vorgestellten internationalen Kernbereiche zu medizinökonomischen Richtlinien erläutern. Diesbezüglich sollen insbesondere die Methoden im Hinblick auf Kostenermittlung, Perspektivenwahl, Bestimmung der Effektivparameter, Datenquellen, Einsatz von Modellierungen, Zeithorizont, Diskontierung, Umgang mit Variabilität bzw. Unsicherheit, und letztendlich die verwendeten Analysemethoden (Analyse der Effizienzgrenze, Budget-Impact-Analyse) betrachtet werden.

8.2.1 Kostenermittlung

Im Rahmen der vom IQWiG durchgeführten Kosten-Nutzen-Bewertungen sind direkte medizinische Kosten zu berücksichtigen. Diese werden als jene Kosten beschrieben, die während der Bereitstellung einer bestimmten Gesundheitsleistung verbraucht und von der Versicherung abgedeckt werden. Zusätzlich zu diesen versicherungsrelevanten Kosten können auch die von den Versicherten zu tragenden Zuzahlungen (Out-of-Pocket-Ausgaben) in die Kostenbetrachtung mit einbezogen werden. Direkte nicht medizinische Kosten wie beispielsweise Beförderungskosten, Haushaltshilfen etc. werden nicht zwingend mit berücksichtigt, können aber bei gegebener Relevanz in die Kalkulation einbezogen werden. Indirekte Kosten werden ausdrücklich nicht primär berücksichtigt. Das Methodenpapier beschreibt, dass Produktivitätsverluste dann in die Kostenbetrachtung einbezogen werden können, wenn die zu bewertende Gesundheitstechnologie einen wesentlichen Einfluss auf entsprechende Produktivitätsverluste ausübt. Hierbei wird ausdrücklich erwähnt, dass Produktivitäts-

¹⁵⁰ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2009).

verluste aufgrund von Mortalität (d.h. Todesfall vor dem Renteneintrittsalter) nicht berücksichtigt werden, da sie im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung bereits auf der Nutzenseite berücksichtigt wurden und so eine entsprechende Doppel-Nennung auf der Kosten- und Nutzenseite erfolgen würde. Im Weiteren sind Produktivitätsverluste aufgrund von Arbeitsunfähigkeit gegebenenfalls zu bewerten.

8.2.2 Perspektive

Die vom IQWIG angenommene Kostenperspektive ist die der Versichertengemeinschaft der GKV, was mit Anlehnung an die deutsche Gesetzeslage [§ 35b (1) SGB V] begründet wird. Eine Berücksichtigung der gesellschaftlichen Perspektive unter Einbezug indirekter Kosten wird laut Angaben des Methodenpapiers aufgrund von Schwierigkeiten in der praktischen Durchführung der Kostenermittlung selten durchgeführt. Weiterhin wird betont, dass die Perspektive der Versichertengemeinschaft nicht ausschließlich der Perspektive der GKV entspricht (IQWIG-Methodenpapier 2.0, S. 15). Dieser Satz kann derart interpretiert werden, als dass in die Betrachtung direkter medizinischer Kosten auch die von den Versicherten zu tragenden Zuzahlungen einbezogen werden. Eine Erweiterung der Perspektive der Versichertengemeinschaft kann bezüglich einer Einbeziehung weiterer Versicherungsträger wie der Pflegeversicherung und der gesetzlichen Rentenversicherung erfolgen, soweit dies im Zusammenhang des zu bewertenden Arzneimittels relevant erscheint.

Im Falle einer zusätzlichen Berücksichtigung der gesellschaftlichen Perspektive wird zur Berechnung der Produktivitätsverluste primär der Humankapitalansatz verwendet. Alternativ kann aber auch der Friktionsansatz gewählt werden. Im letzteren Falle müssen jedoch die jeweiligen Ergebnisse unter Anwendung des Humankapitalansatzes in Form von Sensitivitätsanalysen in die Evaluation mit eingebunden werden (IQWIG-Methodenpapier 2.0, S. 36).

8.2.3 Diskontierung

Die Diskontierung wird als Methode der Bewertung von zu verschiedenen Zeiten anfallenden Kosten und Nutzeneinheiten ausdrücklich gefordert. In Anlehnung an international geltende Kapitalmarktkosten¹⁵¹ wird eine Diskontierungsrate in Höhe von

¹⁵¹ Desroche/Francis (2007).

3 % festgesetzt. Im Weiteren sollen über Sensitivitätsanalysen die Diskontierungsraten 0%, 5%, 7%, und 10% zur Bestimmung der Unsicherheit der Evaluationsergebnisse verwendet werden (IQWiG-Methodenpapier 2.0, S. 49).

8.2.4 Wahl der Effektivwerte

Das Methodenpapier des IQWiG erklärt zunächst, dass Allokationsentscheidungen über medizinökonomische Evaluationen in Deutschland nicht indikationsübergreifend durchgeführt werden (IQWiG-Methodenpapier 2.0, S. 16). Dies ist daher von Bedeutung, als dass aufgrund dieses Ausschlusses nicht die Notwendigkeit besteht, ein indikationsübergreifendes Nutzenmaß zu wählen. Zur Bewertung des Nutzens im Rahmen der Methode der Effizienzgrenze (s.u.) kommen für das IQWiG zunächst klinische Maße in Betracht, wozu im Weiteren Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität benannt werden (IQWiG-Methodenpapier 2.0, S. 31). Ergänzend zu diesen Effektivwerten können auch der interventions- und erkrankungsbezogene Aufwand und die Patientenzufriedenheit berücksichtigt werden, jedoch kommen diese Ergebnisparameter nur als sekundäre Zielgrößen in Betracht. In erster Linie werden Endpunkte bewertet, die auf zuverlässige und direkte Weise eine konkrete Änderung des Gesundheitszustandes abbilden können. Nutzwerte müssen zur Anwendung in der gesundheitsökonomischen Evaluation kardinalisiert sein, d.h. sie müssen auf einer kontinuierlichen Skala messbar und ihre relativen Abstände müssen zueinander quantifizierbar sein (IQWiG-Methodenpapier 2.0, S. 30). Mit dieser Aussage bezieht sich das IQWiG vor allem auf die Bewertung von Lebensqualität und zählt dazu mögliche Fragetechniken wie die „Standard Gamble“- , die „Time Trade Off“- oder die „Person Trade Off“-Methode auf. Alternativ hierzu können auch indirekte Nutzwert-Instrumente wie der Health Utility Index oder der EQ-5D verwendet werden. Es wird ausdrücklich erwähnt, dass keine spezielle Vorgehensweise zur Wertbestimmung des Nutzens auf einer Kardinalskala vorgegeben wird. Dem international häufig angewendeten Nutzenparameter der qualitätskorrigierten Lebensjahre (QALYs)¹⁵² zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Rahmen von Kosten Nutzwertanalysen steht das IQWiG jedoch kritisch gegenüber (IQWiG-Methodenpapier 2.0, S. 16). Dies wird dadurch begründet, dass in vielen Ländern aggregierte und indikationsübergreifende Nutzenparameter wie das QALY verwendet

¹⁵² Schöffski (1990) S. 33.

werden, da die Frage nach einer Ressourcenallokation über das gesamte Gesundheitssystem hinweg betrachtet werden soll.¹⁵³ Demgegenüber wird in Deutschland eine Kosten-Nutzen-Bewertung jedoch grundsätzlich nur im Blick auf eine Indikation durchgeführt. Im Weiteren wird postuliert, dass sich bezüglich der Anwendung von QALYs international eine Abnahme der Akzeptanz aufgrund der Bedenken bezüglich Solidarität, Gleichheit und Gerechtigkeit erkennen lässt. Quellen werden in diesem Rahmen nicht benannt. Letztendlich schließt das IQWiG eine indikationsspezifische Verwendung von QALYs nicht aus, es wird jedoch darauf hingewiesen, dass vor ihrer Verwendung die ethischen und methodischen Bedenken berücksichtigt werden sollen (IQWiG-Methodenpapier 2.0, S. 16). Den Autoren ist bewusst, dass die vom IQWiG angeführten Kritikpunkte eine gewisse Berechtigung haben. Gleichzeitig liegt kein alternatives, international anerkanntes Nutzenkriterium vor. Vor diesem Hintergrund sollte aufgrund einer im Moment nicht verfügbaren Alternative intensiv geprüft werden, inwieweit nicht das QALY zumindest als gewichteter Faktor in die Kosten-Nutzen-Bewertung einbezogen werden sollte. Dabei ist zu berücksichtigen, dass auch die Nichteinbeziehung des QALY aus ethischer Sicht kritikwürdig wäre.

Bezüglich der Verwendung von intermediären Endpunkten oder so genannten Surrogatparametern zieht das IQWiG eine entsprechende Verwendung nur in solchen Fällen in Betracht, in denen anhand geeigneter statistischer Methoden gezeigt wurde, dass der Effekt der Intervention auf den betrachteten Surrogatparameter in direkter Weise mit dem primär zu betrachtenden patientenrelevanten Endpunkt (Mortalität, Morbidität) korreliert^{154; 155}. Hierzu werden Belege aus Interventionsstudien gefordert, die einen klaren Zusammenhang zwischen der Änderung des Surrogats und der Änderung des patientenrelevanten Endpunktes auf konsistente und gleichgerichtete Weise darstellen (IQWiG-Methodenpapier 2.0, S. 31).

8.2.5 Bezug auf Datenquellen

Im Rahmen von Nutzenbewertungen werden vom IQWiG primär direkt vergleichende Studien verwendet, d.h. die zu bewertende Intervention wird mit der Vergleichstherapie in ein und derselben Studie verglichen.

¹⁵³ Gold/Siegel/Russell/Weinstein (1996), Oxford University Press.

¹⁵⁴ Baker, *Surrogate endpoints* (2006), S. 502-503.

¹⁵⁵ Weir/Walley (2006), S. 183-203.

Diesbezüglich kommt für eine valide Effektschätzung randomisierten kontrollierten Studien (RCT) ein hoher Stellenwert zu. Im Weiteren wird erläutert, dass bei der Kosten-Nutzen-Bewertung von Interventionen in der Regel gemeinsame quantitative Vergleiche multipler (d.h. von mehr als zwei) Interventionen notwendig sind. Hierzu werden im Allgemeinen Meta-Analysen gefordert. Im Speziellen sind an dieser Stelle die MTC-Meta-Analyse (MTC = Mixed Treatment Comparison)^{156;157} auch „Multiple Treatment-Meta-Analyse“¹⁵⁸ oder „Netzwerk-Meta-Analyse“^{159; 160} genannt. Weiterhin erklärt das Methodenpapier, dass im Rahmen der Bewertung multipler Interventionen auch indirekte Vergleiche zur Bewertung von Kosten-Nutzen-Verhältnissen herangezogen werden können (IQWiG-Methodenpapier 2.0, S. 29). Allerdings müssen hierzu adäquate Methoden zur Schätzung der Ergebnisse indirekter Vergleiche verwendet werden, d.h. die Anwendung nicht adjustierter indirekter Vergleiche (die naive Verwendung einzelner Studienarme) wird vom Institut abgelehnt.^{161; 162}

8.2.6 Zeithorizont

Gemäß der Erklärung des IQWiG (IQWiG-Methodenpapier 2.0, S. 48) sollte der Zeithorizont dem Krankheitsbild angemessen und ausreichend langfristig gewählt sein, damit alle mit der zu bewertenden Intervention innerhalb des Indikationsbereiches in Zusammenhang stehenden Kosten- und Nutzeneffekte ausreichend erfasst werden können.¹⁶³ Diesbezüglich wird gesagt, dass der Zeithorizont nicht auf die Zeiträume beschränkt werden muss, für die eine Evidenz im Rahmen von klinischen Studien vorliegt. Vielmehr sollte durch prognostische Anpassung neuer Nutzen künstlich generiert werden. Mit dieser Aussage geht das IQWiG auf die Möglichkeit des Einsatzes von Modellrechnungen ein, welche im nächsten Absatz näher erläutert werden. Voraussetzung für die Gegenüberstellung von Kosten und Nutzen ist es jedoch, dass für beide Komponenten dieselben Zeithorizonte gewählt werden. Im Rahmen von Sensitivitätsanalysen soll der Einfluss mehrerer alternativer Zeitperspektiven in Bezug auf die Ergebnisse der Kosten-Nutzen-Bewertung evaluiert werden.

¹⁵⁶ Lu/Ades, *Assessing* (2006), S. 447-459.

¹⁵⁷ Lu/Ades/Sutton/Cooper/Briggs/Caldwell (2007), S. 3681-3699.

¹⁵⁸ Caldwell/Ades/Higgins (2005), S. 897-900.

¹⁵⁹ Lumley (2002), S. 2313-2324.

¹⁶⁰ Salanti/Higgins/Ades/Ioannidis (2008), S. 279-301.

¹⁶¹ Bucher/Guyatt/Griffith/Walter (1997) S. 683-691.

¹⁶² Higgins/Deeks/Altman (2008), S. 481-529.

¹⁶³ Hjelmgren/Berggren/Andersson (2001), Nr. 3, S. 225-250.

8.2.7 Modellierungen

Das IQWiG spezifiziert im Unterpunkt 4.5 „Kostenmodellierung“ (IQWiG-Methodenpapier 2.0, S. 39) als Zweck einer medizinökonomischen Modellierung die Ermittlung von Erwartungswerten für die klinischen und ökonomischen Konsequenzen der verglichenen Interventionen, so dass ein inkrementeller Nutzen den inkrementellen Kosten gegenübergestellt werden kann (inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis). Bezüglich der Modellentwicklung stellt das Institut hierbei folgende Anforderungen: Das Modell muss zunächst eine hinreichende Detailliertheit besitzen, was die Erfassung aller Krankheits- und Behandlungsaspekte, die Einbeziehung der interventionsbezogenen Schadens- oder Nutzendefinitionen, die Berücksichtigung der Heterogenität und die Darstellung der Zielgrößen im zeitlichen Verlauf unter Einbeziehung spezifischer Daten für das deutsche Gesundheitssystem involviert. Im Weiteren sind Modelltyp und Analysetechnik zu spezifizieren. Bezüglich der verwendeten klinischen Daten sind diese auf ihre Validität (Qualität) und Relevanz für die Modellierung zu untersuchen. Hierzu wird ausdrücklich der hohe Stellenwert von randomisierten kontrollierten Studien (RCT) betont (IQWiG-Methodenpapier 2.0, S. 40). Hingegen wird erklärt, dass Daten auf der Kostenseite von entsprechend geringerer Relevanz sein können (andere Studientypen), insofern die im Modell abgebildeten Bedingungen von dem Vorgehen in der Versorgungsrealität abweichen.¹⁶⁴ Bezüglich der Validität eines Modells spezifiziert das IQWiG seine Anforderungen hinsichtlich Plausibilität (Augenscheinvalidität), technischer Validität (Verifizierung), externer Validität und Kreuzvalidierungen mit anderen relevanten Modellen. Diese Beschreibung der Validierungsformen kann im Kontext zu den in Kapitel 6.7 beschriebenen Validierungstechniken verstanden werden, wobei die technische Validität der internen Validierung erster Ordnung, die externe Validität der internen Validierung zweiter Ordnung als auch der externen Validierung dritter Ordnung und die Kreuzvalidierung mit anderen Modellen der externen Validierung vierter Ordnung entspricht.

¹⁶⁴ Drummond/Sculpher/Torrance/O'Brien/Stoddart (2000), Oxford University Press.

Im Weiteren werden die an das Modell gestellten Qualitätsanforderungen wie folgt zusammengefasst (IQWiG-Methodenpapier 2.0, S. 41):

- *„Vollständige Transparenz des Modells mit klar beschriebener Struktur und begründeten Annahmen und Modellparametern.*
- *Hinreichende Tiefe und hinreichender Detaillierungsgrad des Modells zur ausreichenden Abbildung der modellierten Erkrankung, der dazugehörigen Gesundheitszustände, der damit assoziierten Kosten und der entsprechenden Versorgungsmaßnahmen.*
- *Ausreichende Flexibilität zur Berechnung multipler Szenarien bei variierenden Annahmekonstellationen und Settings*
- *Beschreibung der Unsicherheit.*
- *Verwendung von Daten, die für den deutschen Versorgungskontext relevant sind, einschließlich der Kosten, der praxisüblichen Behandlungsmuster, der Demografie und der Epidemiologie.*
- *Die Modelle müssen einer strengen Validierung unterzogen werden, sowohl im Sinne der Integrität der internen Berechnungen als auch im Hinblick auf die externe Validität.“*

Als mögliche Modellierungstechniken sind laut IQWiG u.a. Entscheidungsbaumverfahren, Markov-Modelle mit Kohortensimulation, Markov-Modelle mit Simulation von Individuen, Diskrete Ereignissimulationen (DES), Transmissionsmodelle, agentenbasierte Modelle und systembasierte Modelle zugelassen^{165; 166; 167}. Ausdrücklich erklärt das IQWiG an dieser Stelle, dass es keine A-priori-Präferenz für eine bestimmte Modellierungstechnik fordert (IQWiG-Methodenpapier 2.0, S. 42).

8.2.8 Bestimmung von Variabilität und Unsicherheit

Das Methodenpapier des IQWiG spezifiziert den Umgang mit Variabilität und Unsicherheit ausschließlich im Rahmen von Modellierungsansätzen (IQWiG-Methodenpapier 2.0, S. 42-43). Diesbezüglich werden zwei Arten von Variabilität benannt. Zum einen wird von einer natürlichen Variabilität und Unsicherheit gesprochen, die natürlich vorkommende unterschiedliche Charakteristika wie beispielsweise Alter, Geschlecht, Gesundheitszustand, Symptomatik oder Risikoprofil der betrachteten Zielgruppe betreffen. Die Variation derartiger Charakteristika sollte mit Subgruppenanalysen untersucht werden und entsprechend bei der Entwicklung der Modellstruktur mit berücksichtigt werden. Konkret bedeutet dies, dass entsprechende Modellansätze derartige Parameter in Form von Variablen (veränderliche Eingabeparameter)

¹⁶⁵ Drummond/Sculpher/Torrance/O'Brien/Stoddart (2005).

¹⁶⁶ Barton/Bryan/Robinson (2004), S. 110-118.

¹⁶⁷ Weinstein (2006), 24 (11), S. 1043-1053.

betrachten sollen, so dass sie im Rahmen der medizinökonomischen Analysen variiert werden können. Die zweite Form der Variabilität bzw. Unsicherheit bezieht sich auf die statistische Unsicherheit (Modellparameterunsicherheit), welche sich auf die aus klinischen Studien referenzierten Daten bezieht (IQWiG-Methodenpapier 2.0, S. 42). Entsprechend der eingeschlossenen Patientenzahl in den einzelnen Studien werden die Studienergebnisse in Form von Erwartungswerten (z.B. arithmetisches Mittel) in Verbindung mit der evaluierten Unsicherheit z.B. als Konfidenzintervalle oder der Standardabweichungen präsentiert. Diese Modellparameterunsicherheit soll über Sensitivitätsanalysen gemessen bzw. untersucht werden, von denen „drei alternative Formen“ angesprochen werden. Zu unterscheiden sind hier die univariate deterministische, die multivariate deterministische oder die multivariate probabilistische (Monte-Carlo-)-Sensitivitätsanalyse (IQWiG-Methodenpapier 2.0, S. 42). Deterministische Sensitivitätsanalysen beschreiben in dem Sinne Modellansätze, die nicht mit einem Zufallsfaktor behaftet sind und bei gleichen Eingabewerten immer dasselbe Ergebnis liefern. Die Eigenschaften *univariat* und *multivariat* bezeichnen die Anzahl der Parameter, die im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse simultan variiert werden. Entsprechend werden bei der univariaten Sensitivitätsanalyse nur ein Parameter und bei der multivariaten Sensitivitätsanalyse zwei oder mehr Parameter simultan variiert. Die multivariate probabilistische Sensitivitätsanalyse (PSA) ist eine Form der Modellsimulation, in der viele in das Modell einbezogene Eingabeparameter über die Anwendung eines Zufallsgenerators im Rahmen ihrer zu definierenden Variabilität (z.B. Konfidenzintervalle) und statistischen Verteilungsform simultan variiert werden. An dieser Stelle sei zur weiteren Erläuterung der PSA auf das Kapitel 6.6 verwiesen. Zusätzlich betont das Methodenpapier, dass wichtige univariate deterministische Sensitivitätsanalysen nicht durch probabilistische multivariate ersetzt, sondern nur ergänzt werden sollten, damit der Einfluss einzelner wichtiger Modellparameter auf das Ergebnis erkennbar bleibt (IQWiG-Methodenpapier 2.0, S. 42).

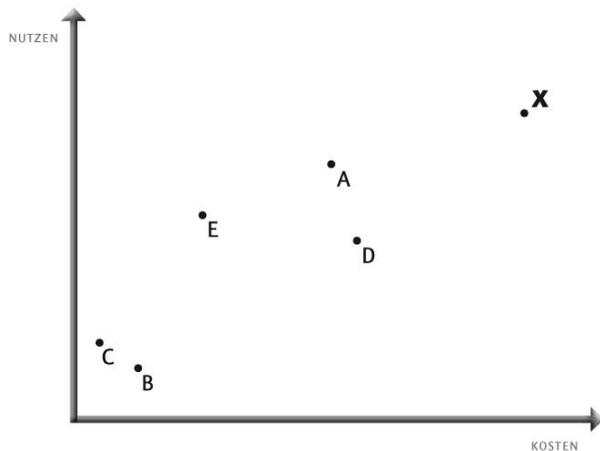
8.2.9 Die Methode der Effizienzgrenze

Einführend in die Beschreibung dieser Methode sei gesagt, dass es sich bei diesem Analyseverfahren um eine graphische Auswertmethode handelt, in der mehrere zu vergleichende Therapieformen innerhalb einer Indikation in ein Diagramm eingezeichnet werden, auf dessen Abszisse die Kosten der Behandlung und entsprechend auf der Ordinate der gemessene Behandlungsnutzen angezeigt wird. Anschließend wird über die Anwendung eines speziellen Verfahrens die Effizienzgrenze gezeichnet, welche die effizientesten Therapieoptionen identifiziert.

Im Rahmen der Methode der Effizienzgrenze ist zunächst, wie vom IQWiG beschrieben, eine detaillierte Spezifizierung des Indikationsgebiets vorzunehmen und im Weiteren eine Auswahl der für die Behandlung dieser Indikation in Frage kommenden bereits bestehenden Therapieoptionen zu treffen. Diese sollen nun mit dem zu bewertenden Medikament über die Methode der Effizienzgrenze verglichen werden. Hierzu ist es zunächst erforderlich, bezüglich der in die Analyse mit einbezogenen Therapieoptionen einschließlich der zu bewertenden innovativen Therapie sowohl den patientenbezogenen Nutzen als auch die entsprechenden Kosten der Behandlungsalternative zu ermitteln. Der Nutzen wird dabei anhand von patientenrelevanten Endpunkten (s. Kap. 8.2.4) auf einer kardinalen Skala parametrisiert. Die Kosten pro Patient jeder in die Analyse eingeschlossenen Therapieoption werden entsprechend den in Kapitel 8.2.1 beschriebenen Methoden ermittelt. Im Falle, dass der für die Kostenbetrachtung erforderliche Zeithorizont größer ist als die Zeitbetrachtung der für die Bestimmung des Nutzens referierten klinischen Evidenz (z.B. Studiendauer des RCT), können Modellrechnungen zur Berücksichtigung längerer Zeithorizonte in die Bewertung einbezogen werden. Liegen sodann alle therapiebezogenen Kosten- und Nutzenwerte vor, können diese in ein Kosten-Effektivitäts-Diagramm eingezeichnet werden, auf deren vertikalen Achse der vom IQWiG ermittelte Nutzen der Therapien eingetragen wird und entsprechend die therapiebezogenen Kosten pro Patient auf der horizontalen Achse.

Abbildung 8 zeigt dieses Vorgehen anhand eines Beispiels, in dem eine innovative Therapie X mit bereits bestehenden Behandlungsalternativen A, B, C, D und E verglichen wird.

Abb. 8: Darstellung des Verhältnisses von Nutzen und Kosten für sechs Therapien: A, B, C, D, E und X
(Quelle IQWiG)

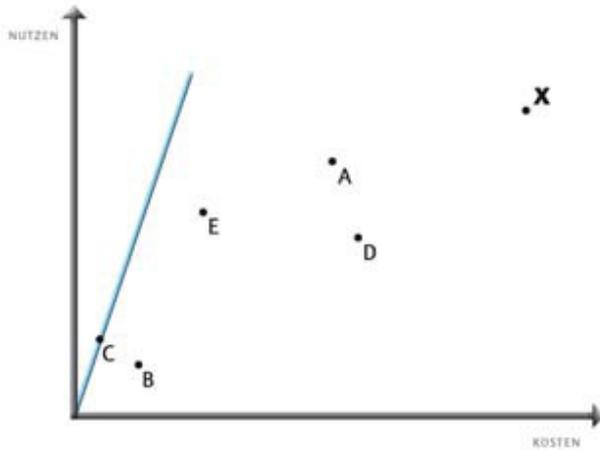


Der Nullpunkt oder Koordinatenursprung dieses Diagramms entspricht somit der Option des Nichtstuns (keine Intervention), die mit null Nutzen und null Kosten assoziiert wird. Es kann sich natürlich auch die Situation ergeben, dass die Option der Nichtbehandlung mit Folgekosten (z.B. aufgrund von zusätzlichen Langzeitkomplikationen) und einem entsprechenden negativen Nutzen in Verbindung gebracht werden muss. In diesem Falle würde sich der Koordinatenursprung des Diagramms in Richtung eines negativen Nutzens und positiven Kosten verschieben. Am Prinzip der Analyse ändert sich jedoch nichts (IQWiG-Methodenpapier 2.0, S. 53).

Zunächst sei gesagt, dass eine Therapie als „effizient“ erscheint, wenn sie bei gleichen Kosten mehr Nutzen oder bei gleichem Nutzen weniger Kosten in Bezug auf eine Vergleichsbehandlung erbringt. Graphisch spiegelt sich dies in der Steigung der Verbindung zweier Punkte wider, wobei der Effizienzunterschied umso größer ist, je steiler die Verbindungslinie zwischen zwei Punkten ist (IQWiG-Methodenpapier 2.0, S. 52).

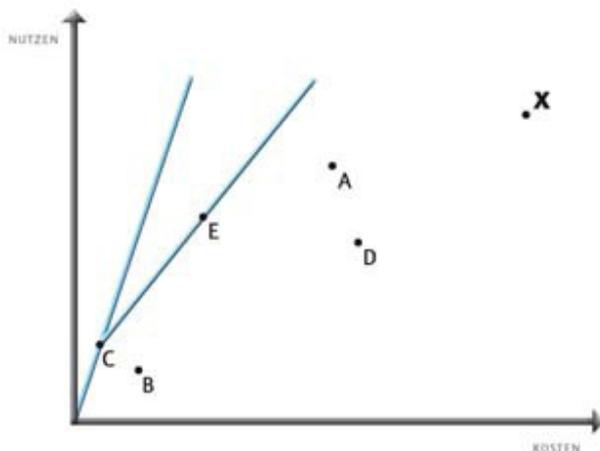
Die Analyse beginnt im Koordinatenursprung des Diagramms, d.h. bei der Option der Nichtbehandlung. Von diesem Punkt wird eine Gerade zu der Therapieoption gezogen, die eine maximale Steigung erkennen lässt. Dies ist im ersten Schritt Punkt C, wie in Abb. 9 verdeutlicht ist.

Abb. 9: Auswahl der effizientesten Therapie im Kosten-Nutzen-Diagramm (Quelle IQWiG)



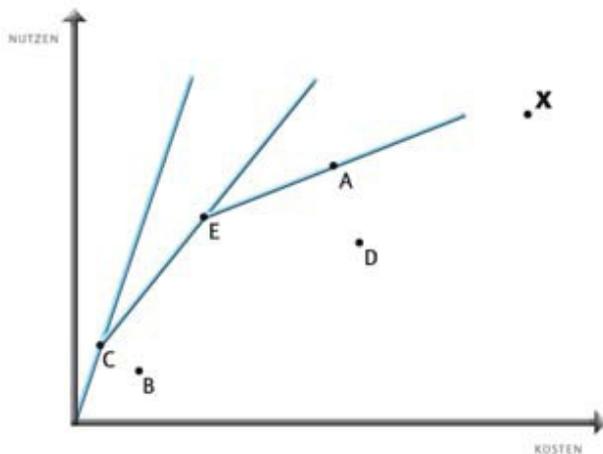
Im nächsten Schritt wird nun die effizienteste Therapieoption aus Sicht von Punkt C ermittelt. Hier ergibt sich Punkt E als die beste Wahl (Abb. 10Abb. 10).

Abb. 10: Auswahl der zweit effizientesten Therapie im Kosten Nutzen Diagramm (Quelle IQWiG)



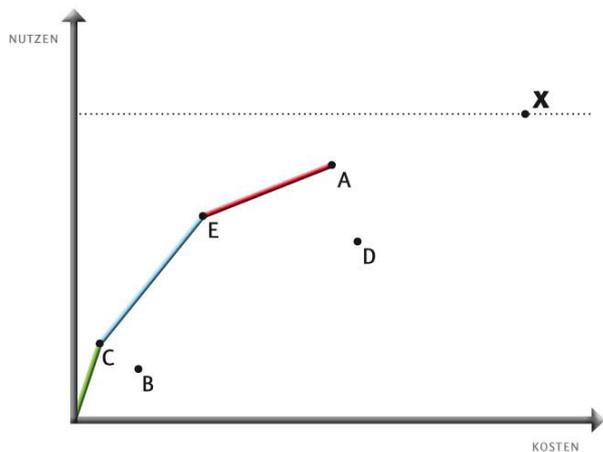
Von E ausgehend ergibt sich dann im dritten Schritt die Auswahl von Punkt A (Abb. 11Abb. 11). An dieser Stelle ist die graphische Ermittlung der Effizienzgrenze abgeschlossen. Eine weiterführende Verbindung zu Punkt X, der zu bewertenden Therapie, wird nicht gezogen, da diese im Sinne der medizinökonomischen Evaluation zu bewerten ist und eine entsprechende Kostenfestlegung durch den noch nicht bestimmten Höchstpreis für diese Therapie noch aussteht.

Abb. 11: Auswahl der dritt effizientesten Therapie im Kosten-Nutzen-Diagramm (Quelle IQWiG)



Die Effizienzgrenze ergibt sich somit aus dem Gesamtweg vom Ursprung zu Punkt A (Abb. 12). Alle Therapieoptionen oberhalb dieser Linie sind effizienter, alle unterhalb dieser Linie weniger effizient als die besten zur Verfügung stehenden Therapieoptionen.

Abb. 12: Die Effizienzgrenze (Quelle IQWiG)



Anhand dieses Beispiels wird deutlich, dass die Therapien B und D als nicht effizient angesehen werden müssen. Das IQWiG erklärt hierzu, dass in einer solchen Situation die Krankenkassen diese Informationen zum Anlass nehmen können, die Therapien von der Erstattung auszuschließen bzw. die Erstattungspreise derart zu senken, dass sich eine Angemessenheit bezüglich der ermittelten Effizienzgrenze ergibt (d. horizontale Linksverschiebung der Punkte B und D bis zum Erreichen der Effizienzgrenze).

In Anlehnung an die eingetragenen Steigungen zeigt sich, dass Therapieoption C die effektivste Behandlung darstellt, da sich durch sie der höchste Nutzen pro Kostenaufwand ergibt. Die Effektivität von Therapie E fällt etwas geringer aus und Therapie A stellt den niedrigsten noch akzeptierten Nutzensgewinn pro Kostenaufwand dar.

Zur Bewertung der innovativen Therapie X geht das IQWiG nun davon aus, dass eine Angemessenheit bezüglich der Kostenübernahme dann gegeben ist, wenn diese Therapie mindestens so effizient ist wie die bereits im Indikationsbereich vorhandenen Therapien (IQWiG-Methodenpapier 2.0, S. 55-56). Graphisch bedeutet dies, dass Punkt X zumindest auf oder oberhalb der Verlängerungslinie zwischen den Punkten E und A liegt (also der Verlängerung der Effizienzgrenze). Stellt sich heraus, dass Therapie X unterhalb der Verlängerungslinie liegt, kann dies durch eine Absenkung des Erstattungsbetrages für X dergestalt verändert werden, dass X entsprechend der Kostensenkung soweit horizontal nach links verschoben wird, bis die Bedingung der geringsten akzeptierten Effizienz erreicht ist. Auf die Weise könnte sich die Festlegung eines Höchstbetrages für das Arzneimittel ergeben, welcher letztendlich in Anlehnung an die Empfehlungen des IQWiG vom Spitzenverband Bund der Krankenkassen bestimmt wird¹⁶⁸. Alternativ kann der GBA auch selbst eine vollständige oder eingeschränkte Erstattungsfähigkeit des Arzneimittels festlegen.

Das IQWiG erklärt abschließend, dass die Zielsetzung der Kosten-Nutzen-Bewertung eine Erleichterung der Entscheidungsfindung bezüglich der Wahl eines Höchstbetrages für das Arzneimittel bewirken soll. Dies soll nicht ausschließen, dass die Entscheidungsträger noch andere Faktoren zur Ermittlung des Höchstbetrages mit einbeziehen (IQWiG-Methodenpapier 2.0, S. 55).

¹⁶⁸ Gesetz zur Stärkung des Wettbewerbs in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz - GKV-WSG). 26.03.2007. Bundesgesetzblatt 2007, Teil 1(11), S. 378-473.

8.2.10 Budget-Impact-Analysen

Gemäß der Erklärung des IQWiG muss eine neue Gesundheitstechnologie neben einer positiven Kosten-Nutzen-Bewertung, d.h. einer ermittelten Position oberhalb der Effizienzgrenze auch die Zumutbarkeit der Kostenübernahme durch für die Kostenträger gegeben sein. Hierzu soll das Bewertungsverfahren der Budget-Impact-Analyse durchgeführt werden, welches den Einfluss der innovativen Therapie zu dem zuvor bestimmten Höchstbetrag auf das Ausgabengeschehen prüft (IQWiG-Methodenpapier 2.0, S. 57). Eine Budget-Impact-Analyse bewertet die direkten finanziellen Konsequenzen, die mit der Erstattung einer neuen Gesundheitstechnologie in einem Gesundheitssystem im Zusammenhang stehen (s. Kap. 6.8). In dem Falle, dass eine Kosten-Nutzen-Bewertung eine positive Effizienz für eine zu bewertende Technologie ergibt, die Budget-Impact-Analyse jedoch auf eine zu hohe finanzielle Belastung hindeutet, erklärt das IQWiG ausdrücklich, dass die Frage der Zumutbarkeit letztendlich den Entscheidungsträgern obliegt (IQWiG-Methodenpapier 2.0, S. 58).

9 Diskussion der Methodenanwendung in Deutschland

In Anlehnung an die gesetzlichen Vorschriften hat das IQWiG gemäß § 35b Abs. 1 SGB V i.V.m. § 139a Abs. 5 SGB V bei der Entwicklung der Methoden zur Kosten-Nutzen-Bewertung eine angemessene Beteiligung der medizinischen, pharmazeutischen und medizinökonomischen Wissenschaft, der Arzneimittelhersteller, der für die Wahrnehmung der Interessen der Patienten maßgeblichen Organisationen sowie der Beauftragten der Bundesregierung zu gewährleisten. Hierzu sind im Rahmen dieser Ausarbeitung eine Reihe von Stellungnahmen zum Methodenpapier des IQWiG¹⁶⁹¹⁷⁰¹⁷¹¹⁷²¹⁷³ berücksichtigt worden, deren inhaltlicher Konsens im folgenden Abschnitt zusammengefasst und diskutiert werden soll. Zudem werden die Beiträge des am 17. Juni 2008 in Berlin stattgefundenen Symposiums zur Kosten-Nutzen-Bewertung berücksichtigt, deren Inhalte in einer vom Thieme Verlag veröffentlichten Sonderausgabe (*Thieme Gesundheitsökonomie Report 2009*) als Fachartikel wiedergegeben sind¹⁷⁴. An dieser Stelle ist zu bemerken, dass sich einige dieser Stellungnahmen auf vorherige Versionen des IQWiG-Methodenpapiers beziehen (Version 1.0 vom 24.01.2008 und Version 1.1 vom 14.10.2008). Entsprechende Kritikpunkte, welche in vorangegangenen Versionen des Methodenpapiers begründet waren, jedoch durch die Aufarbeitung der Version 2.0 (Stand 16.03.2009) entfallen, werden im Rahmen dieser Diskussion nicht mehr berücksichtigt. Weitere Kritikpunkte beziehen sich auf das Methodenpapier zur „Kosten-Nutzen-Bewertung“ Version 1.0 (12.10.2009), auf die nachfolgend Bezug genommen wird.

¹⁶⁹ Heinz Rothgang (2009): Empfehlungen des wissenschaftlichen Beirates (2009) des IQWiG für die Version 2.0. der "Methodik für die Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten im System der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung", 03.02.2009. <http://www.zes.uni-bremen.de/ccm/content/gesundheits/download-stellungnahmen/stellungnahme-07.de>

¹⁷⁰ Verband Forschender Arzneimittelhersteller (VFA), Stellungnahme zum IQWiG-Methodenpapier Version 2.0 - <http://www.vfa.de/de/politik/vfastellungnahmen/stnm-IQWiG-methodenpapier.html>

¹⁷¹ Bundesministerium für Gesundheit - Stellungnahme zur Methodik der Kosten-Nutzen-Bewertung von Arzneimitteln- 06. August 2008, http://www.bmg.bund.de/cln_117/nn_1168258/SharedDocs/Standardartikel/DE/AZ/K/Glossar-Kosten-Nutzen-Bewertung/Stellungnahme.html?__nnn=true

¹⁷² Methodik für die Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten im System der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung des IQWiG, AG Methoden der medizinökonomischen Evaluation in der DGSM (2008): Stellungnahme u.a. von Heinz Rothgang. <http://www.zes.uni-bremen.de/ccm/content/gesundheits/download-stellungnahmen/stellungnahme-06.de>

¹⁷³ Felder S, Stellungnahme zum Methodenpapier des IQWiG. *Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement*, Juni 2009 (3), S. 118-119.

¹⁷⁴ Thieme Gesundheitsökonomie Report, Heft 1, 1. Jahrgang, 2009, ISSN 1865-2875.

Bezogen auf die vom IQWiG vorgeschlagene Verfahrensweise liegen aus den unterschiedlichen Fachkreisen fast gleichlautende kritische Stellungnahmen vor¹⁷⁵ 176¹⁷⁷ 178.

9.1 Nutzenmaße

Von Seiten der pharmazeutischen Industrie als auch der medizinökonomischen Wissenschaft wird kritisiert, dass der für die Bewertung zentrale Begriff des Nutzens an keiner Stelle des Methodenpapiers präzise definiert wird. Vielmehr wird von klinischen Maßen bezüglich Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität gesprochen, konkrete Beispiele für anerkannte klinische Effektivparameter werden aber nicht genannt. Dies ist insbesondere für die pharmazeutische Industrie problematisch, da hierdurch eine entsprechende Auswahl von patientenrelevanten Endpunkten im Rahmen der durchzuführenden Studien erschwert wird. Bedingt durch den hohen Aufwand und entsprechenden Kosten für randomisierte Kontrollstudien, welche vom IQWiG neben den auf ihnen basierenden Metaanalysen zur Bewertung des klinischen Nutzens gefordert werden, ist deren gewählter Zeithorizont in vielen Fällen nicht ausreichend, um signifikante Effekte bezüglich Morbidität und Mortalität abzubilden. Daher ist es von besonderer Relevanz, eine klare Definition für die Anerkennung geeigneter Surrogatparameter zu liefern, welche in klinischen Studien erhoben werden können. Die Auswahl von intermediären Endpunkten bzw. Surrogatparametern wird vom IQWiG nur dann zugelassen, wenn deren direkter Einfluss auf die geforderten primären Endpunkte über wissenschaftliche Studien validiert ist.

Im Weiteren sind sich sowohl Gesundheitsökonomien als auch die pharmazeutische Industrie darüber einig, dass die vom IQWiG in Frage gestellte und daher nur bedingt empfohlene Anwendung von QALYs zur Bemessung von Lebensqualität einen Gegensatz zur internationalen Praxis darstellt. Stattdessen wird im Methodenpapier die Entwicklung eines eigenen Nutzenscores angesprochen, welcher jedoch nicht weiter

¹⁷⁵ Nn: IQWiG fällt mit Methodenpapier durch. Ärzte-Zeitung 24.04.2008.

¹⁷⁶ Aidelburger/Benkert/Neumann/Nierbuhr/Wasem: Festlegung von Erstattungspreisen für Arzneimittel zur Behandlung der Gastroösophagealen Refluxkrankheit. Version 1.0. Sept. 2009; http://www.mm.wiwi.uni-due.de/uploads/media/Diskussionsbeitrag_Nr._177.pdf

¹⁷⁷ Nn: Stellungnahme des BAH zum Entwurf des Gesetzes GKV-WSG Bundesratsdrucksache 755/06.

¹⁷⁸ Greß/Niebuhr D., May U., Wasem J. (2007): Reform of Prescription Drug Reimbursement and Pricing in the Social Health Insurance Market; *Pharmacoconomics* 25, S. 443-454.

konkretisiert wird. Die Distanzierung zu dem international anerkannten, wissenschaftlich fundierten und etablierten Konzept der QALYs zur Bewertung der Lebensqualität erscheint daher als wenig nachvollziehbar. Der VFA erklärt hierzu, dass selbst die bezüglich dieser Bedenken im Methodenpapier angegebene Quelle¹⁷⁹ die kritische Aussage in einem Nachsatz relativiert, in dem postuliert wird, dass eine Entscheidung, welche auf den nachvollziehbaren Annahmen des QALY-Konzepts beruht, besser ist als eine Entscheidung, in der der Entscheidungsträger nicht nachvollziehbar handelt. Das Bundesministerium für Gesundheit weist in diesem Zusammenhang auf die Tatsache hin, dass die Möglichkeit des Einsatzes von QALYs durch das Methodenpapier nicht ausgeschlossen wird, der Ansatz aber nicht übergreifend in allen Fällen den spezifischen Erfordernissen der einzelnen Fragestellungen gerecht wird und somit die Rechtssicherheit des Verfahrens fraglich erscheint. Das IQWiG begründet seine Bedenken zur Anwendung von QALYs unter anderem damit, dass sie einen gemeinsam aggregierten Nutzenparameter für die indikationsübergreifende Bestimmung des Nutzens darstellen, in Deutschland jedoch eine indikationsspezifische gesundheitsökonomische Betrachtung durchgeführt wird. Professor Dr. Stefan Felder vom Ausschuss für Gesundheitsökonomie im Verein für Socialpolitik bemerkt hierzu, dass die Prüfung der Zumutbarkeit einer Kostenübernahme durch die Versicherungsgemeinschaft nur durch eine indikationsübergreifende Perspektive beurteilt werden kann. Er ist der Ansicht, dass die Bereitschaft der Versicherungsgemeinschaft, Ressourcen in eine bestimmte Indikation zu lenken, nicht ausschließlich von den zu einer gegebenen Zeit in der Indikation vorhandenen Therapiemöglichkeiten abhängen sollte, sondern von der Frage, in welchen Indikationen die verwendeten Ressourcen den höchsten Nutzen stiften.¹⁸⁰ Letztendlich sei an dieser Stelle zu bemerken, dass die Integration einer zu bewertenden Lebensqualität im Rahmen von medizinökonomischen Evaluationen nicht wegzudenken ist, da die Bewertung intangibler Effekte insbesondere bei chronischen Erkrankungen und in Abwesenheit kausaler Behandlungsmöglichkeiten die einzige Möglichkeit darstellt, eine Beurteilung aus Sicht des Patienten zu integrieren, welcher schlussendlich das letzte Glied in der Kette darstellt und die Konsequenzen gesundheitspolitischer Entscheidungen zu tragen hat.

¹⁷⁹ Schöffski (1995), S. 388.

¹⁸⁰ Felder (2009), S. 118-119.

9.2 Perspektive

Bezüglich der eingenommenen Perspektive der medizinökonomischen Betrachtung fordert die medizinökonomische Wissenschaft als auch die Pharmaindustrie eine Betrachtungsperspektive aus gesellschaftlicher Sicht. Das IQWiG bewertet das Kosten-Nutzen-Verhältnis aus der Sicht der Versichertengemeinschaft, d.h. in erster Linie aus der Kassenperspektive unter Berücksichtigung von patientenrelevanten Zuzahlungen. Nach Ansicht der AG-Methoden der medizinökonomischen Evaluation (AG MEG) wird die Versichertengemeinschaft am besten durch die gesellschaftliche Perspektive approximiert, da GKV-Versicherte in der überwiegenden Mehrheit nicht nur krankenversichert, sondern auch pflege- und rentenversichert sind und überdies auch Steuern zahlen. Diesbezüglich sollte die gesellschaftliche Perspektive zumindest im Rahmen einer strukturellen Sensitivitätsanalyse untersucht werden. Der VFA betont hierzu, dass die Kosten von Trägern außerhalb der Krankenversicherung mehr als 50% betragen können und sich das IQWiG in Bezug auf die Wahl der perspektivischen Betrachtung der Kosten von der international üblichen Praxis abwendet. Von Seiten des Bundesministeriums für Gesundheit wird hierzu erwähnt, dass zusätzlich zur GKV-Perspektive auch Kostenaspekte anderer Sozialversicherungszweige mit einbezogen werden können und dies im jeweiligen Einzelfall geprüft werden müsse.

9.3 Kosten

Hinsichtlich der zu ermittelnden Kosten im Rahmen der Kosten-Nutzen-Analyse beklagt der VFA, dass die Forderung des IQWiG, die Bemessung des Ressourcenverbrauchs an der klinischen Praxis zu orientieren, im Widerspruch zu der Forderung nach randomisierten Kontrollstudien steht. Von Seiten der Gesundheitsökonomie wird bemerkt, dass die Ausführungen zur Kostenerhebung konkretisiert werden sollten und im Weiteren ein Bedarf für Standardisierungen besteht.

9.4 Datenquellen

Betreffend der Forderung des IQWiG, sich für die Bemessung des Nutzenmaßes auf randomisierte Kontrollstudien bzw. auf ihnen basierende Metaanalysen zu beziehen, bemerkt der VFA, dass im Rahmen von RCTs das Arztverhalten durch das Studien-

protokoll grundsätzlich standardisiert ist. Im Gegensatz dazu stelle die Abbildung einer lebensnahen, dem klinischen Alltag entsprechenden Situation ein sinnvolles Ziel der Versorgungsforschung dar, welches über den ausschließlichen Bezug auf RCTs verfehlt würde. Im Gegensatz zu RCTs bilden Anwendungsbeobachtungen den klinischen Alltag in lebensnahen Situationen besser ab. Jedoch werden auch Anwendungsbeobachtungen als Datenquellen für gesundheitsökonomische Evaluationen in Fachkreisen als unbrauchbar angesehen¹⁸¹, da sie letztendlich als Marketinginstrumente von der Pharmaindustrie genutzt werden können. Entsprechende Untersuchungen hierzu wurden durch das Wissenschaftliche Institut der Techniker Krankenkasse (TK) für den Nutzen und Effizienz im Gesundheitswesen (WINEG) und die Kassenärztliche Bundesvereinigung durchgeführt¹⁸². Ein weiterer Nachteil randomisierter Kontrollstudien ergibt sich in dem in den meisten Fällen sehr kurz gewählten Zeithorizont, welcher in wenigen Fällen über ein Jahr hinausgeht. Entsprechende Langzeiteffekte von Therapien können so ebenso wenig gemessen werden wie beispielsweise die Effekte einer verbesserten Compliance. In diesem Zusammenhang wird vom VFA die Möglichkeit eines Bezugs auf Kohortenstudien (Evidenzklasse IIb) vorgeschlagen. Letztendlich erscheint auch bemerkenswert, dass der für einen objektiven Vergleich der Effektivparameter wichtige Vergleich der zu bewertenden Arzneimittel innerhalb von Head-to-Head-RCT¹⁸³ durch die Methodik der vom IQWiG angewendeten Effizienzgrenze-Analyse nahezu unmöglich wird, da es sehr wahrscheinlich ist, dass entsprechende randomisierte Kontrollstudien, welche alle zugelassenen Arzneimittel im Indikationsbereich direkt vergleichen, nicht existieren. Die vom IQWiG angesprochenen Methoden zur Bewertung multipler (d.h. von mehr als zwei) Interventionen unter Einbeziehung geeigneter Metaanalysen, bzw. indirekter adjustierter Vergleiche mehrerer randomisierter Kontrollstudien lassen eine exakte und einheitliche Bewertung von Nutzen innerhalb der durchgeführten Studien als unrealistisch erscheinen. Einen möglichen Ausweg aus diesem Dilemma würde ein Kosten-Nutzen-Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels mit nur einer Therapie, beispielsweise der in der Indikation bereits etablierten Standardtherapie, darstellen. Jedoch sollen im Rahmen der vom IQWiG angewendeten Methode der Effizienzgrenze alle Therapieoptionen, die für die Behandlung dieser Indikation in Frage kommenden, berücksichtigt werden.

¹⁸¹ Perleth (2009), S. 44.

¹⁸² Dietrich/Zierold (2007); S. 103-109.

¹⁸³ Perleth (2009), S. 43.

9.5 Methode der Effizienzgrenze

Die Methode der Effizienzgrenze soll alle gebräuchlichen und erstattungsfähigen Arzneimittel innerhalb eines Indikationsgebiets vergleichen. In dem vom IQWiG vorgelegten theoretischen Konzept werden sechs Arzneimittel im Rahmen der Methode miteinander verglichen. Von Seiten der gesundheitsökonomischen Wissenschaft wird hierzu bemerkt, dass dies eine aus ökonomischer Sicht exakt übereinstimmende Methoden-anwendung zur Ermittlung der Kosten und Nutzen jedes einzelnen Arzneimittels bedingt, um methodische Ergebnisunterschiede auszuschließen. Nach Aussage der AG MEG erscheint dieser Weg in Anbetracht der hierzu fehlenden genauen Angaben völlig unrealistisch. Überdies wird das Prinzip einer Mindestanforderung an eine Kosten-Nutzen-Relation kritisiert, welche die Effizienz der bereits erstatteten Arzneimittel im Indikationsbereich nicht unterschreiten darf. Der vom IQWiG empfohlene Höchstbetrag für das Medikament wird dabei so weit gesenkt, bis die Anforderungen an das Kosten-Nutzen-Verhältnis gegeben sind. Diese Methodik beschreibt einen internationalen Sonderweg, für den aus medizinökonomischer Sicht keine wissenschaftliche oder normative Begründung geliefert wird. Das IQWiG etabliert mit seinem Konzept einen Ansatz, in dem ein neues Medikament kein schlechteres Kosten-Nutzen-Verhältnis haben darf als die bereits im Indikationsgebiet zugelassenen. Dies wird als sehr weit reichende Entscheidung gewertet, da der Ansatz keine Anreize für pharmazeutische Unternehmen liefert, in solchen Indikationsbereichen in weitere Forschung zu investieren, in denen ein niedriges Preisniveau herrscht. Dr. Thomas Mittendorf von der Universität Hannover bemerkt hierzu, dass es in einer Welt abnehmenden Grenznutzens keine fortlaufenden Basisinnovationen geben kann, die entsprechende Anforderungen an die Effizienzgrenzmethode erfüllen. Als Alternative zu diesem Konzept erscheint der internationale medizinökonomische Standard der Zahlungsbereitschaft (Willingness To Pay) als angemessen, welcher unabhängig vom jeweiligen Preisniveau einer Indikation ermittelt werden kann. Das Bundesministerium für Gesundheit bemerkt jedoch hierzu, dass der Ansatz einer generellen Zahlungsbereitschaft mit Unschärfen verbunden ist und ein rechtssicheres Verfahren auf dieser Grundlage kaum möglich ist. Vielmehr gehe es darum, für innovative Arzneimittel einen fairen Preis zu ermitteln, welcher dem therapeutischen Mehrwert entspricht. Auf die Problematik eines abnehmenden Grenznutzens neu entwickelter Medikamente wird jedoch nicht eingegangen.

Das Ministerium räumt jedoch ein, dass die Einführung innovativer Arzneimittel dann erschwert werden könnte, wenn diese im Rahmen des Bewertungsverfahrens unter anderem mit Generika verglichen werden. Hierzu wird jedoch auf den gesetzlichen Rahmen verwiesen (§ 31 Abs. 2a Satz 4 SGB V), in dem ausdrücklich festgelegt sei, dass bei der Ermittlung des Höchstbetrages mindestens die Forschungs- und Entwicklungskosten zu berücksichtigen sind.

Der Ausschuss für Gesundheitsökonomie im Verein für Socialpolitik bemerkt in einer Stellungnahme zur Anwendung der Effizienzgrenze,¹⁸⁴ dass eine wie auch immer beschriebene Extrapolation der Effizienzlinie jenseits der bisher vorhandenen Therapien zur Bestimmung eines angemessenen Preises keinerlei Rechtfertigung in der ökonomischen Theorie findet und ein bei ökonomischen Evaluationen bislang unbekanntes Verfahren darstellt. Die Behauptung, die Steigung des letzten Abschnittes der Effizienzgrenze spiegele die marginale Zahlungsbereitschaft des Kostenträgers wider, gelte nur in dem besonderen Fall, dass bereits der Höchstpreis für die im Status quo beste Therapie bewusst über eine zuvor ermittelte Zahlungsbereitschaft festgesetzt wurde. Andernfalls habe diese Steigerung keine Bedeutung. Das IQWiG habe zwischenzeitlich zwar die Beschreibung der Extrapolation der Effizienzgrenze, wie in vorangegangenen veröffentlichten Methodenpapieren (Version 1.0) erläutert, aus dem aktuell vorliegenden Methodenpapier Version 2.0 wieder herausgenommen. Jedoch stellt dies die Frage in den Raum, wofür man ohne entsprechende Rückschlüsse auf die Extrapolation die Effizienzgrenze überhaupt brauche. Die hier angesprochenen Kritikpunkte an der Effizienzgrenze waren auch Gegenstand der vom IQWiG selbst beauftragten Machbarkeitsstudien, die von unterschiedlichen wissenschaftlichen Instituten erstellt wurden^{185, 186}. Diese Machbarkeitsstudien diskutieren insbesondere die Frage, inwieweit diese IQWiG-Verfahrensweise zur Effizienzgrenzen-Bewertung praktisch umsetzbar wären.

¹⁸⁴ Felder (2009), S. 118-119.

¹⁸⁵ nn Ärzte-Zeitung (2008), S. 184.

¹⁸⁶ Aidelburger et al. (2009), S. 185.

9.6 Modellierungen

Von medizinökonomischer Seite wurde bezüglich einer vorherigen Version des Methodenpapiers kritisiert, dass eine Modellierung im Rahmen des IQWiG-Vorschlages offenbar nur beabsichtigt, die Kosten und nicht die Effekte einer Intervention darzustellen. In Punkt 4.5 („Kostenmodellierung“) des aktuellen Methodenpapiers wird jedoch ausdrücklich erklärt, dass im Rahmen einer medizinökonomischen Modellierung die Ermittlung von Erwartungswerten für die klinischen und ökonomischen Konsequenzen der verglichenen Interventionen im Vordergrund steht. Es ist also anzunehmen, dass das IQWiG bezüglich dieses Kritikpunktes die Modellierung von klinischen Effekten in die Modellbetrachtung mit einbezogen hat. Fraglich erscheint an dieser Stelle nur, warum die Erklärung zu Modellanwendungen unter dem Kapitel „Kostenmodellierung“ aufgeführt wird. An anderer Stelle des Methodenpapiers wird gesagt, dass die zur Anwendung kommenden Modelle Vorhersagen zu den im Krankheitsverlauf eintretenden Ereignissen treffen sollen, ohne dabei nicht studienbelegten Nutzen zu generieren. Dies könnte derart interpretiert werden, dass beispielsweise die in Studien belegten Effekte auf Surrogatendpunkte über die Dauer der Studienmessung im Modell aufrecht erhalten werden, in der weiteren Folge der Modellrechnung aber auf Null zu setzen sind, da hierzu keine Studienergebnisse existieren. Dieser Punkt bedarf einer weitergehenden Konkretisierung. Eine klare Richtlinie, in welchem Fall Modellrechnungen im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung zum Einsatz kommen und inwieweit die entsprechenden Ergebnisse gewertet werden, ist nicht offensichtlich. Daher wird von Seiten der medizinökonomischen Wissenschaft gefordert, eine detaillierte Checkliste zu erstellen, die bei der Bewertung und dem Einsatz von entscheidungsanalytischen Modellen angewendet werden kann. Der VFA kritisiert im Weiteren, dass die Forderung nach externer Validierung den Einsatz von Modellen in Bezug auf die zeitliche Betrachtung einschränkt, da die für die Validierung erforderlichen Daten zum Zeitpunkt des Produktlaunches häufig nicht verfügbar sind. Hierbei ist sicherlich von Relevanz, welche Studientypen für die externe Validierung herangezogen werden dürfen. In dem Fall, dass das IQWiG einen Bezug auf bereits existierende Kohortenstudien mit einem für die Bewertung ausreichendem Zeithorizont akzeptiert, wäre eine externe Validierung zum Launchzeitpunkt bei Vorliegen entsprechender Studiendaten möglich.

Werden jedoch zur externen Validierung produktspezifische Anwendungsbeobachtungen gefordert, so erscheint dies in der Tat als schwerlich umzusetzen.

9.7 Diskontierung

Das IQWiG setzt die Diskontierungsrate in Anlehnung an international geltende Kapitalmarktkosten auf 3% fest. Die AG MEG hat in ihrer Stellungnahme einen Bezug auf die gesamtwirtschaftliche Preissteigerungsrate und in diesem Zusammenhang eine Diskontierungsrate von 5% gefordert. Dieser Diskontierungssatz ist jedoch nach Angaben des IQWiG im Rahmen der durchzuführenden Sensitivitätsanalysen neben 0%, 7% und 10% anzuwenden.

9.8 Methoden zur Bestimmung von Unsicherheit

Aus der Sicht der medizinökonomischen Wissenschaft¹⁸⁷ wird bemerkt, dass die beschriebene Methodik zur Unsicherheitsanalyse insbesondere in Bezug auf die Übertragbarkeit in die Effizienzgrenze und einer entsprechender Integration des Akzeptanzkurvenkonzepts (Acceptability Curve) konkretisiert werden soll. Im Weiteren bleibt unklar, inwieweit die beschriebenen Methoden ausschließlich im Rahmen von Modellierungsansätzen angewendet werden sollen, in dessen Kontext sie beschrieben werden, oder auch auf nicht modellierte Kosten-Nutzen-Bewertungen übertragen werden können.

9.9 Medizinprodukte

Abschließend sei noch eine Stellungnahme erwähnt, welche am 20. April 2009 vom Bundesverband Medizintechnologie e.V. (BVMed) veröffentlicht wurde und das Methodenpapier 2.0 dahingehend kritisiert, dass die vom IQWiG vorgestellte Bewertungsmethode grundsätzlich nur zur Ermittlung eines Höchstbetrages für Arzneimittel vorgesehen ist.¹⁸⁸ Diesbezüglich wird die Frage in den Raum gestellt, inwieweit diese Methode auch für Medizinprodukte generell als Vergleichstherapie anzuwenden ist. In Anbetracht der sich zurzeit in Deutschland im Handel befindlichen 40.000 Medizinprodukte, welche sich auf 8.000 medizintechnische Produktgruppen verteilen, for-

¹⁸⁷ Rothgang (2009).

¹⁸⁸ Stellungnahme des Bundesverbandes Medizintechnologie e. V. (BVMed) (2009).

dert das BVMed die Entwicklung eines Medizinprodukte spezifischen Bewertungsmodells, welches den verschiedenen Produktgruppen wie z.B. Verbandmittel, Gefäßimplantate oder aktive Implantate gerecht wird. Dies würde eine angemessene Evaluationsmethodik erfordern, welche die spezifischen Besonderheiten der Medizinprodukte-Produktgruppen berücksichtigt.

Schulenburg et al.¹⁸⁹ weisen jedoch in einer aktuellen Stellungnahme darauf hin, dass angesichts der Heterogenität von Medizinprodukten keine generalisierte Aussage getroffen werden kann, ob eine Kosten-Nutzen-Bewertung bei Medizinprodukten Sinn macht bzw. durchgeführt werden kann. Dies ergibt sich zum einen aus der oft nicht ausreichenden Datenlage für Medizinprodukte und zum anderen aufgrund situationsbedingter Schwierigkeiten zur Durchführung adäquater Studien, in denen entsprechende Methoden zur Vermeidung systematischer Fehler wie die Wahl einer wirkstofffreien Vergleichstherapie (Placebo) oder eine Verblindung oft nur schwer oder gar nicht realisierbar sind. Auszuschließen sei es jedoch nicht, dass sich ausgewählte Medizinprodukte aus Sicht der gesamten Krankenversicherung (Makroebene) für ein wirtschaftliches Health Technology Assessment, also eine Kosten-Nutzen-Bewertung eignen. Neben dem sei auch eine systematische Bewertung von Medizinprodukten mit anderen Studienperspektiven bzw. -Methoden auf der Mesoebene, also aus der Sicht einzelner Kostenträger, wie beispielsweise der Krankenhäuser, denkbar.

9.10 Kosten-Nutzen-Bewertungen in anderen Bereichen des Versorgungssystems

Letztendlich bleibt zu bemerken, dass die im Sozialgesetzbuch verankerte Kosten-Nutzen-Bewertung für Arzneimittel und die darüber avisierten Kostenersparnisse im Gesundheitssystem nur einen geringen Anteil der gesamten GKV-Ausgaben darstellen.¹⁹⁰ Professor Günter Neubauer, Gesundheitsökonom und Professor für Volkswirtschaftslehre an der Universität der Bundeswehr München, erklärt hierzu beim Hauptstadtkongress Medizin und Gesundheit am 6. Juni 2008 in Berlin, dass wir an einer Kosten-Nutzen-Bewertung für das gesamte Versorgungssystem nicht vorbeikommen werden. Nur ein adäquater Versorgungsprozess kann eine nachhaltige medizinische

¹⁸⁹ Schulenburg/Mittendorf/Kulp/Greiner (2009), S. 144-155.

¹⁹⁰ Dietrich (2009), S. 17-22.

Versorgung und eine optimale Gesamttherapie gewährleisten. Hierzu zählen neben Aspekten einer optimalen und leitliniengerechten ambulanten und stationären Versorgung, der Patientenverantwortung in Bezug auf Lebensführung und der Bereitschaft zur Umsetzung der Therapieempfehlungen auch die Überwindung von Schnittstellenproblematiken zwischen den einzelnen Sektoren des Gesundheitswesens, die Förderung von Präventionsprogrammen oder die Vermeidung eines ineffizienten „Ärztelhoppings“.

Beispielsweise ergab eine Studie von Himmel et al.¹⁹¹ an 130 chronisch kranken Patienten in Göttingen, dass 50% aller durch eine stationäre Aufnahme bedingten Verordnungsänderungen überflüssig waren. Bezüglich der leitliniengerechten Versorgung ergab eine durch die TNS Healthcare/TK im Dezember 2007 durchgeführte Befragung von Haus- und Fachärzten, dass nur rund zwei Drittel der Ärzte regelmäßig mit Leitlinien arbeiten.¹⁹² Ein wesentliches Kostenproblem stellt die Bereitschaft zur Umsetzung der Therapieempfehlungen, also der Compliance, dar. Berechnungen zufolge betragen die jährlichen zusätzlichen Kosten in Deutschland aufgrund von „Non-Compliance“ bis zu 10 Milliarden Euro.¹⁹³ Ein großes Potential zur Kostensenkung im Gesundheitswesen ist auch im Bereich präventiver Maßnahmen zum einen bei der individuellen Lebensführung (Sport, gesunde Ernährung, Nikotinverzicht, maßvoller Alkoholkonsum) als auch durch gezielte Präventionsprogramme wie z.B. Rückenschulen zu sehen. Prof. Dr. med. Rainer Riedel, Direktor des Instituts für Medizin-Ökonomie & Medizinische Versorgungsforschung der RFH Köln, bemerkte hierzu im Vorfeld des 7. Rheinischen Kongresses für Gesundheitswirtschaft, stattgefunden am 30. September und 1. Oktober 2009 in Köln, dass viele Herz-, Gefäß-, Stoffwechsel- und Rückenerkrankungen, deren Behandlungskosten in die Milliarden gehen, durch eine richtige Lebensweise verhindert werden könnten. Gemäß Experteneinschätzungen könnten in Deutschland allein die Ausgaben für die durch falsche Ernährung bedingten Krankheiten schon 30 Prozent der Gesamtausgaben des Gesundheitssystems ausmachen.¹⁹⁴

¹⁹¹ Himmel et al. (1996), S. 253-257.

¹⁹² TNS Healthcare, Techniker Krankenkasse, 2007.

¹⁹³ Corenoi V et al., HTA 2008.

¹⁹⁴ <http://www.gerechte-gesundheit.de/news/aktuell/detail/news-eintrag/2009/236.html>

Für eine nachhaltige und effiziente Gesundheitsversorgung erscheint es daher offensichtlich, dass neben dem Bereich der Arzneimittelversorgung auch in anderen Bereichen des Gesundheitssystems eine adäquate Anwendung von Kosten-Nutzen-Bewertungen als angebracht erscheint, um Maßnahmen zur Transparenzsteigerung und einer kontinuierlichen Qualitätssicherung im Gesundheitswesen besser umsetzen zu können. Die Verknappung der finanziellen Mittel im Gesundheitswesen, bedingt durch den medizinischen Fortschritt und den demographischen Wandel, stellt neue Herausforderungen an innovative Strategien, um dem wachsenden Kostendruck zu begegnen. Die bislang zur Mobilisierung von Wirtschaftlichkeitsreserven durchgeführten Rationalisierungsmaßnahmen wie beispielsweise die Budgetierung niedergelassener Ärzte oder die prospektive Vergütung im Krankenhaus über DRGs kann aus ethischen Gesichtspunkten durchaus auch als problematisch angesehen werden, da sie die Gefahr der Ungleichbehandlung von Patienten erhöhen können.¹⁹⁵ Beispielsweise ergab eine vom Bundesministerium für Bildung und Forschung durchgeführte Umfrage bei Ärzten, dass diese kostenintensive Maßnahmen eher „besser informierten“ Patienten verordneten, welche es verstanden, „Druck“ auf den Arzt auszuüben, wodurch sich die Gefahr der Diskriminierung von weniger gut informierten Patienten ergebe.¹⁹⁶ Daher sollten unvermeidliche Einschränkungen in der medizinischen Versorgung durch klar definierte Verfahren und Kriterien beurteilt und rationalisiert werden, wobei die Kosten-Nutzen-Bewertung eine wichtige Rolle spielen kann.

¹⁹⁵ Strech (2009), S. 48-53.

¹⁹⁶ Strech/Börchers/Freyer/Neumann/Wasem/Marckmann (2008), S. 94-109.

10 Fazit

Die in diesem Text zusammengefasste Darstellung der Methoden medizinökonomischer Evaluation soll sowohl die Methoden als auch die grundlegenden Probleme der Analyse von ökonomischen Entscheidungen im Gesundheitswesen verdeutlichen. Im Zeitalter eines rapide wachsenden medizinischen Fortschrittes und der zur Verfügung stehenden knappen Budgets im Gesundheitswesen ist eine rationale und transparente Analyse von Kosten- und Nutzeneffekten unabdingbar. Dies steht insbesondere auch deswegen im Fokus der deutschen Gesundheitspolitik, weil die durch die Politik eine kassenindividuelle Vertragsfreiheit (d.h. größere Möglichkeiten und Gestaltungsräume der Kostenträger bei der kassenindividuellen Kostenübernahme im GKV Katalog enthaltener Leistungen) forciert wird. Auch sehen wir uns einer möglicherweise einer politischen Diskussion hinsichtlich einer möglichen Einschränkung des Leistungskataloges bezüglich der Grund- und Wahlleistungen gegenüber, die dann sicher eine adäquate Anwendung medizinökonomischer Bewertungsmethoden unabdingbar macht. Diese Notwendigkeit betrifft nicht nur den Arzneimittelsektor an sich, sondern bezieht sich auf alle anderen Leistungssektoren des Gesundheitswesens. Hierzu ist es jedoch von besonderer Relevanz, die bestehenden Evaluationswerkzeuge den sich rasch wandelnden Gegebenheiten der medizinischen und pharmazeutischen Forschung sowie den gesetzlichen Rahmenbedingungen anzupassen. Eine adäquate Methodenentwicklung, ständige Verbesserung als auch Nutzbarmachung dieser Werkzeuge stellt eine große Herausforderung für die Zukunft dieses noch sehr jungen Forschungsgebietes dar.

Die in der aktuellen Version 2.0 vom IQWiG vorgelegte Fassung des Methodenpapiers zur Kosten-Nutzen-Bewertung in Deutschland steht im Fokus einer proaktiven Diskussion. Insbesondere in Bezug auf die zurückhaltende Position des IQWiG sowohl gegenüber einer angemessenen Einbeziehung von QALYs als auch der Anwendung der Methode der Effizienzgrenze stellt sich die Frage, inwieweit Deutschland einen internationalen Sonderweg beschreiten sollte: Denn wären die hier ermittelten „Kosten-Nutzen-Bewertungsergebnisse“ „nur eingeschränkt länderübergreifend (international) mit entsprechend vergleichbar.

Die Methode der Effizienzgrenze bewertet die Kosten-Nutzen-Verhältnisse aller in einem Indikationsgebiet zugelassenen Arzneimittel und ermittelt dadurch einen Grenzbereich maximaler Effizienz, der auch bei neuen innovativen Arzneimitteln nicht unterschritten werden sollte und als Maßgabe für die Empfehlungen zur Festsetzung eines Höchstbetrages gilt. Für die pharmazeutische Industrie bedeutet dies, dass sie ihre Preiserwartungen für neu zu entwickelnde Arzneimittel schon im Vorfeld anhand des Preisniveaus innerhalb eines Indikationsbereiches abschätzen könnte

In diesem Zusammenhang sollten zur Abwägung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses im Rahmen einer Höchstbetragsentscheidung noch weitere Kriterien, wie beispielsweise die Zahlungsbereitschaft der Patienten bzw. der Gesellschaft [vgl. NICE (England)] und der Schweregrad der Erkrankung, mit einbezogen werden. Dazu müsste die Frage beantwortet werden, was eine innovative Therapie der Gesellschaft wert ist bzw. wie viel man für einen zusätzlichen therapeutischen Nutzenzugewinn zu zahlen bereit ist. Hier ergeben sich vielfältige Lösungswege, die die Anwendung der Methode der Effizienzgrenze nicht kategorisch ausschließen. Beispielsweise könnte die Zahlungsbereitschaft der Gesellschaft für einen Nutzenzugewinn durchaus im Zusammenhang mit den Erkenntnissen der im Indikationsbereich ermittelten Effizienzgrenze betrachtet werden, wodurch die Empfehlung zur Festlegung eines Höchstbetrages auf eine kombinierte Bewertung dieser Entscheidungskriterien und in Anlehnung an internationale Praxis gestützt werden kann.

Letztendlich gilt es, ein transparentes Kosten-Nutzen-Methodenpapier zu diskutieren, der in Anlehnung an die strukturellen Gegebenheiten sowie der gesellschaftlichen Rahmenbedingungen des deutschen Gesundheitssystems und unter Berücksichtigung internationaler Verfahrensweisenpraxis eine angemessene und gerechte Beurteilung innovativer Therapien ermöglichen soll. Gleichzeitig müssen wir sowohl das Wohl des Patienten, als auch die damit verbundenen ökonomischen Grundsätze unseres Krankenversicherungssystems in optimaler Weise kombinieren.

Abkürzungsverzeichnis

AG MEG	Arbeitsgemeinschaft Methoden der medizinökonomischen Evaluation
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation
BIA	Budget-Impact-Analyse
CBA	Cost-Benefit-Analysis
CCA	Cost-Cost Analysis
CEA	Cost-Effectiveness-Analyses
CMA	Cost-Minimization-Analysis
CODE 2	Cost of Diabetes in Europe Typ II Studie
CUA	Cost-Utility-Analysis
DALY	Disability Adjusted Life Year
DES	Diskrete Ereignissimulation
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DRG	Diagnosis Related Groups
EBM	Evidence Based Medicine
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GKV WSG	Gesetz zur Stärkung des Wettbewerbs in der gesetzlichen Krankenversicherung
HALE	Health Adjusted Life Expectancy
HAPY	Health Adjusted Person Years
HRQoL	Health related quality of life
HTA	Health Technology Assessment
HUI	Health Utility Index
ICER	Incremental Cost Effectiveness Ratio
IQOLA	Internationalen Quality of Life Assessment Project Group
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISPOR	International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research
KHK	Koronare Herzkrankheit
NHP	Nottingham Health Profile
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Clinical Intelligence
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PRO	Patient Reported Outcomes
PSA	Probabilistische Sensitivitätsanalyse
QALY	Quality Adjusted Life Years
RCT	Randomisierte Kontrollstudie (randomized controlled trial)
SAVE	Saved Young Life Equivalent
SF-36	Short Form-36 Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SIP	Sickness Impact Profile
VAS	Visual Analog Scale
VFA	Verband Forschender Arzneimittelhersteller
WHO	Weltgesundheitsorganisation
WTP	Willingness To Pay
YHL	Years of Healthy Life

Abbildungsverzeichnis

		Seite
Abb. 1	Das Kosten-Effektivitäts-Diagramm	16
Abb. 2	Kosten-Effektivitäts-Diagramm mit Zahlungsbereitschaft (WTP)	18
Abb. 3	Ansatz der Diskontierung am Beispiel von anfallenden AM Kosten über 20 Jahre	24
Abb. 4	Entscheidungsbaum – Chirurgischer Eingriff bei Tumorerkrankung	41
Abb. 5	Markov-Modell – Chirurgischer Eingriff bei Tumorerkrankung	43
Abb. 6	ICER Scatterplot zum Vergleich von Produkten A und –B	48
Abb. 7	Akzeptanzkurve	49
Abb. 8	Darstellung des Verhältnisses von Nutzen und Kosten für sechs Therapien: A, B, C, D, E und X	77
Abb. 9	Auswahl der effizientesten Therapie im Kosten-Nutzen-Diagramm	78
Abb. 10	Auswahl der zweit effizientesten Therapie im Kosten-Nutzen-Diagramm	78
Abb. 11	Auswahl der dritt effizientesten Therapie im Kosten-Nutzen-Diagramm	79
Abb. 12	Die Effizienzgrenze	79

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Levels of Evidence (Oxford Centre of Evidence-based Medicine, 2006)	5
Tabelle 2	Vergleich der Eigenschaften von Profil- und Indexinstrumenten	28
Tabelle 3	Anteil an Patienten, die ihren persönlichen Nutzen unter der Therapien in den LQ-Instrumenten wiedergegeben fanden (Augustin & Siegel 2002)	30
Tabelle 4	Vergleich der Eigenschaften von krankheitsspezifischen und generischen Instru- menten	31
Tabelle 5	Vergleich der Eigenschaften von ordinalen und kardinalen Skalen	32
Tabelle 6	Internationaler Überblick über Methodenapplikationen zur medizinökonomischen Evaluation	54
Tabelle 7	Internationaler Überblick über die bevorzugten Analysemethoden der Länder (ISPOR – Pharmacoeconomic Guidelines Around The World)	56

Formelverzeichnis

Formel 1	Inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis	15
Formel 2	Diskontierungsfunktion	23
Formel 3	Integral der Diskontierungsfunktion	24

Literaturverzeichnis

- Aaronson NK, Acquadro C, Alonso J (1992): International Quality of Life Assessment (IAOLA) Project. *Quality of Life Research*, 1 (5):349-51, 1992 Oct.
- Augustin M, Patientenrelevante Endpunkte nach SGB V – Pro und Kontra, Thieme Gesundheitsreport 1/2009; S. 5-11.
- Baker SG, Surrogate endpoints: Wishful thinking or reality? *J Natl Cancer Inst* 2006; 98 (8): 502-503.
- Baltussen R, Leidl R, Ament A (1999): Real world designs in economic evaluation: Bridging the gap between clinical research and policy making. *Pharmacoeconomics* 16, 5, S. 449-458.
- Barton P, Bryan S, Robinson S: Modelling in the economic evaluation of health care: selecting the appropriate approach. *J Health Serv Res Policy* 2004; 9(2): 110-118.
- Beck JR, Pauker SG (1983): The Markov Process in Medical Prognosis, *Medical Decision Making*, Vol. 3, No. 4, 419-458 (1983).
- Bergner M, Bobbitt RA, Pollard WE et al. (1976): The Sickness Impact Profile: Validation of a health status measure. *Medical Care* 14:57–67.
- Berthelot J, Roberge R, Wolfson M (1993): The calculation of health-adjusted life expectancy for a Canadian province using a multi-attribute utility function: a first attempt. Montpellier, France: Colloque Inserm/John Libbey Eurotext Ltd, pp. 161-72.
- Bonabeau E: Agent-based modeling: methods and techniques for simulating human systems. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99 (Suppl 3): 7280-7287.
- Brazier J, Usherwood T, Harper R, Thomas K (1998): Deriving a preference-based single index from the UK SF-36 Health Survey. *Journal of Clinical Epidemiology* 51, 11, 1115-1128.
- Breyer, F., Zweifel, P., Kifmann M.: *Gesundheitsökonomik*, 5. Auflage ISBN 3-540-22816-0, S. 21.
- Briggs A, Claxton K, Sculpher M (2006): *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*, Oxford University Press; ISBN 978-0-19-852662-9.
- Briggs A, Sculpher M (1998): An introduction to Markov modelling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics*, 13, S. 397-409.
- Brooks RG (1986): The development and construction of health status measures. IHE-Report 4.
- Brooks R, Rabin R, Charro FD (ed) (2003): *The measurement and validation of health status using EQ-5D – A European perspective – Evidence from the EuroQol, BIOMED Research Program*. Dordrecht.
- Brouwer WB, Rutten F, Koopmanschap M: Costing in economic evaluations. In: Drummond MF, McGuire T, *Economic evaluation in health care: merging theory and practice*. Oxford, 2001.
- Brouwer WBF, Neissen LW, Postma MJ, Rutten FFH (2005): Need for differential discounting of costs and health effects in cost effectiveness analyses, *British Medical Journal* 331, S. 446.
- Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD: The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.
- Buxton MJ: Modelling in economic evaluation, an unavoidable fact of life. *Health Economics* 1997 (6): 217-227.

- Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP: Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.
- Claxton K, Sculpher M, Drummond M: A rational framework for decision making by the National Institute for Clinical Excellence (NICE). *Lancet* 2002 360 (9334): 711-715.
- College voor zorgverzekeringen. Dutch Guidelines for pharmacoeconomic Research. 1999.
- Commonwealth Department of Health and Ageing. Glossary of Full Terms. A glossary to help those who prepare submissions to the PBAC to understand the terminology as it is used by the PBAC and its advisors. 2003.
- Commonwealth Department of Health and Ageing. Guidelines for the pharmaceutical Industry on Preparations of Submissions to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. 2002.
- Corenoi V et al: HTA 2008.
- Curis E, Nicolis I, Bensaci J, Deschamps P, Bénazeth S: Mathematical modeling in metal metabolism: Overview and perspectives. *Biochimie*. 2009 Jul 9. [Epub ahead of print].
- Danner MA: Patiententeilhabe außerhalb Deutschlands, Systemarchitektur, Staatseinfluss und relative Freiheitsgrade in sozialen Gesundheitssystemen, *Thieme Gesundheitsreport 1/2009*: S. 12-16.
- Dietrich ES, Zierold F: Neue rechtliche Grundlagen für Anwendungsbeobachtungen – Wandel in der Arzneimittelforschung? *KliFoRe* 2007; 4: S. 103-109.
- Dietrich, ES: „Kosten-Nutzen-Bewertung – Grundlage für Nachhaltigkeit und Beitragsstabilität?“ *Thieme Gesundheitsreport 1/2009*; 1:17.
- Dolan P, Green C (1998): Using the person trade-off approach to examine differences between individual and social values., *Health Econ*, Vol: 7, Pages: 307 - 312, ISSN: 1057-9230.
- Doubilet P, Begg CB, Weinstein MC, Braun P, McNeil BJ. Probabilistic sensitivity analysis using Monte Carlo simulation: a practical approach. *Medical Decision Making* 1985 (5 (2)): 157-177.
- Dowie J (1997): Clinical trials and economic evaluations? No, there are only evaluations. *Health Economics* 6, S. 88.
- Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL: *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Oxford: Oxford University Press; 2000.
- Drummond, MF, Sculpher, MJ, Torrance, GW, O'Brien, BJ, Stoddart GL (2005): *Methods for the economic evaluation of health care programmes*, 3rd edition. Oxford.
- Drummond MF (1987), Resource allocation decisions in health care: a role for quality of life assessments?, *J Chronic Dis*; 40(6): 605-19.
- EMA 2005: CHMP Committee for Medicinal Products For Human Use: Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health-related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products. July 27 2005.
- EuroQol Group (1990): EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. The EuroQol Group. *Health Policy*. 1990 Dec;16(3):199-208.
- Fanshel S, Bush JW (1970): A Health-Status Index and its Application to Health-Services Outcomes, *OPERATIONS RESEARCH*, Vol. 18, No. 6, November-December 1970, pp. 1021-1066.
- FDA 2006: Guidance for Industry: Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. Draft Guidance. February 2006.

- Feeney DH, Torrance GW, Furlong WJ (1996): The Health Utility Index: An Update. In: Quality of Life Newsletter 22, May-August, 8-9.
- Felder S: Stellungnahme zum Methodenpapier des IQWiG. Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement, Juni 2009; S. 118-119.
- Field JM, Gold MR (1998): Summarizing population health: directions for the development and application metrics. Washington, DC National Academy of Sciences Press; 1998.
- Froberg DG, Kane RL (1989): Methodology for measuring health-state preferences—II: Scaling methods. J Clin Epidemiol. 42:459-471.
- Garratt A: Patient reported outcome measures in trials. BMJ. 2009 Jan 12.
- Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC: Cost-effectiveness in health and medicine. Oxford: Oxford University Press; 1996.
- Gold MR, Stevenson D, Fryback DG (2002): HALYS and QALYS and DALYS, Oh My: similarities and differences in summary measures of population Health, Annu Rev Public Health. 2002; 23:115-34. Epub 2001 Oct 25.
- Greiner W: Medizinökonomische Evaluation von Gesundheitsleistungen. Baden-Baden: Nomos Verlagsgesellschaft; 1999.
- Greiner W, Schulenburg JM Graf v.d. (1995): Ansätze der Lebensqualität bei Leber- und Nierentransplantatempfängern. In Oberender, P. (Hrsg.): Transplantationsmedizin. Baden Baden, S. 79-114.
- Halpern, MT: Health and economic outcomes modelling practices: a suggested framework. Value in Health 1998 (1): 131-147.
- Hannoveraner Konsens Gruppe (1999): Deutsche Empfehlungen zur gesundheits-ökonomischen Evaluation - Revidierte Fassung des Hannoveraner Konsens. In: Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement, Vol. 4, S. A62-A65.
- Higgins JPT, Deeks JJ, Altman DG: Special topics in statistics. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 481-529.
- Hill S, Freemantle N: A role for two-stage pharmacoeconomic appraisal? Is there a role for interim approval of a drug for reimbursement based on modelling studies with subsequent full approval using phase III data? Pharmacoeconomics 2003 21(11): 761-767.
- Himmel et al: Eur J Clin Pharmacol, 1996 ; 253-257.
- Hjelmgren J, Berggren F, Andersson F: "Health economic guidelines – similarities, differences and some implications" Value in Health 4 (2001) Nr. 3, S. 225-250.
- Hoffmann C, Schulenburg JM: „Review of European guidelines for economic evaluation of medical technologies and pharmaceuticals“, Eur J Health Econ 1 (2000) S. 2-8.
- Hunink MG, Bult JR, de Vries J, Weinstein MC., Uncertainty in decision models analyzing cost-effectiveness: the joint distribution of incremental costs and effectiveness evaluated with a nonparametric bootstrap method. Med Decis Making. 1998 Jul-Sep;18(3):337-46.
- Hunt SM, McEwen J, McKenna SP (1986): Measuring health status. London u. a.
- Johannesson M, Jonsson B, Karlsson G: Outcome measurement in economic evaluation. Health Economics 1996 (5 (4)): 279-296.

- Johannesson M, Karlsson G (1997): Incorporating future costs in medical Cost-Effectiveness. Implications for the Cost-Effectiveness of the Treatment of Hypertension, *Medical Decision Making*, Vol. 17, No. 4, S. A64.
- Johnston K, Buxton MJ, Jones DR, Fitzpatrick R (1999): Assessing the costs of health care technologies in clinical trials. *Health Technology Assessments des NHS-HTA Programms*, S. 19.
- Kaplan RM, Bush JW, Berry CC (1976): Health status: Types of validity for an Index of Well-being. *Health Services Research*, 478-507.
- Karnofsky DA, Burchenal JH (1949): The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. In: MacLeod CM (Ed), *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. Columbia Univ Press, 191-205.
- Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Elias WG, Flachenecker P, Freidel M, König N, Limmroth V, Straube E: Costs and quality of life of multiple sclerosis in Germany. *Eur J Health Econ*. 2006 Sep;7 Suppl 2, S. 34-44.
- Kohlmeier L, Kroke A, Pöttsch J, Kohlmeier M, Martin K (1993): Ernährungsbedingte Krankheiten und ihre Kosten. *Schriftenreihe des Bundesministeriums für Gesundheit*, Band 27. Baden-Baden.
- Kori-Lindner C, Berlin M, Eberhardt R. u.a. (1996): Pharmakoökonomie, Informationen der Fachgesellschaft der Ärzte in der Pharmazeutischen Industrie e. V. (FÄPI) – FÄPI Projektgruppe „Pharmakoökonomie“. *Die pharmazeutische Industrie* 58, 12, 1069-1079.
- Krahn M, Gafni A: Discounting in the economic evaluation of health care interventions. *Medical Care* 1993 (31 (5)): 403-418.
- Kulp W, Greiner W (2006), Gesundheitsökonomie und HTA. *Bundesgesundheitsblatt* 49, S. 258, 262.
- Lassere MN, Johnson KR, Boers M, Turwell P, Brooks P, Simon L. “Definitions and validation criteria for biomarkers and surrogate endpoints: development and testing of a quantitative hierarchical levels of evidence schema”, *J Rheumatol* 34 (2007) Nr. 4, S. 179-185
- Liljas B, Lindgren B. (2002): On individual preferences and aggregation in economic evaluation in healthcare. *PharmacoEconomics* 19, 4, S. 325.
- Lu G, Ades AE, Sutton AJ, Cooper NJ, Briggs AH, Caldwell DM. Meta-analysis of mixed treatment comparisons at multiple follow-up times. *Stat Med* 2007; 26(20): 3681-3699.
- Lu G, Ades AE. Assessing evidence inconsistency in mixed treatment comparisons. *J Am Stat Assoc* 2006; 101(474): 447-459.
- Lumley T: Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. *Stat Med* 2002; 21(16): 2313-2324.
- Massi M, Benedetti: The Cost of Diabetes Type II in Europe. The CODE-2 Study, *Diabetologia* (2002) 45:S. 1-4.
- Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L, Caro J, Mullins CD, Nuijten M, Orlewska E, Watkins J, Trueman P: “Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices--budget impact analysis”. *Value Health*. 2007 Sep-Oct;10(5): 324-5.
- Mehrez A, Gafni A: Preference based outcome measures for economic evaluation of drug interventions: quality adjusted life years (QALYs) versus healthy years equivalents (HYE). *Pharmacoeconomics* 1992 (1 (5)): 338-345.
- Mildner R (1983): Die Nutzen-Kosten-Untersuchung als Beurteilungsverfahren für die Wirtschaftlichkeit und Leistungsfähigkeit im Gesundheitswesen, *Medizin Mensch Gesellschaft* 1, S. 42-51.

- Miller W, Robinson LA, Lawrence RS (2006), Valuing health for regulatory cost-effectiveness analysis. Institute of Medicine, National Academies Press, Washington, D.C., 2006:1-364.
- Ministry of Social Affairs and Health. Guidelines for preparation of an account of health economic aspects (inoffizielle englische Übersetzung). 1999.
- Morfeld M, Dietsche S, Bürger W, Koch U (2003): Der SF-12 – Das Problem der Missing Data. *Diagnostica* 49, 3, S. 129-135.
- Murray CJ, Lopez AD: The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge 1996.
- National Institute for Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisal. 2004.
- Nord E: An alternative to QALYs: the saved young life equivalent (SAVE). In: *BMJ* 305 (1992) Nr. 6858: S. 875-877.
- Norwegian Medicines Agency (Statens Legemiddelverk). Norwegian Guidelines for pharmacoeconomic Analysis in Connection with Applications for Reimbursement. 2004.
- Office of Health Economics (1985), und Kaplan, R. M., Anderson, J. P., Ganiats, T. G. (1993).
- Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, Minshall ME, Foos V, Lurati FM, Lammert M, Spinass GA: Validation of the CORE Diabetes Model against epidemiological and clinical studies. *Curr Med Res Opin.* 2004 Aug; 20 Suppl 1:S27-40.
- Patrick DL, Deyo RA (1989): Generic and disease-specific measures in assessing health status and quality of life. *Med Care.* 1989 Mar;27(3 Suppl):S217-32.
- Pedroni G, Zweifel P (1990): *Wie misst man Gesundheit?* Basel.
- Pelham B, Stirling B, Robinson S.: Modelling in the economic evaluation of health care: selecting the appropriate approach", *J Health Serv Res Policy* 2004;9:110-118.
- Perleth M: Möglichkeiten zur Verbesserung der Datenlage für eine valide Kosten-Nutzen-Bewertung, *Thieme Gesundheitsreport* 1/2009; S. 43-47.
- Pharmaceutical Benefits Board (Läkemedelsförmånsämnden). Information on the Pharmaceutical Benefits Board's review of medicine against X and request for information vom 17.06.2004. 2004.
- Pinto Prades JL (1997): Is the person trade-off a valid method for allocating health care resources?, *Health Econ.* 1997 Jan-Feb; 6 (1):71-81.
- Ramwadhoebe S, Buskens E, Sakkers RJ, Stahl JE: A tutorial on discrete-event simulation for health policy design and decision making: Optimizing pediatric ultrasound screening for hip dysplasia as an illustration. *Health Policy.* 2009 Aug 10. [Epub ahead of print].
- Salanti G, Higgins JP, Ades AE, Ioannidis JP. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008; 17(3): 279-301.
- Schöffski O, Schulenburg JM (2008) *Gesundheitsökonomische Evaluationen*, Berlin Heidelberg; ISBN 978-3-540-69411-3
- Schöffski O (1995): Design pharmakoökonomischer Studien. Gibt es Standardisierungen? *Krankenhauspharmazie* 16, 3, S. 89-94.
- Schöffski O (1990): *Wirtschaftlichkeitsuntersuchungen von Arzneimitteln. Prinzipien, Methoden und Grenzen der Gesundheitsökonomie*, Hannover.

- Schulenburg JM, Mittendorf T, Kulp W, Greiner W, Health Technology Assessment (HTA) – gleiches Spiel mit gleichen Regeln? Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement, Juni 2009; 14: S. 144-155.
- Schulenburg JM, Greiner W (2000): Gesundheitsökonomik. Tübingen, S. 269.
- Schulenburg, JM Graf v.d., Claes C, Greiner W: (1998) Die deutsche Version des RuroQol-Fragebogens. Zeitschrift für Gesundheitswissenschaften 6, 3-30.
- Sculpher M, Fenwick E, Claxton K. Assessing quality in decision analytic costeffectiveness models. Pharmacoeconomics 2000 (17): 461-477.
- Siebert U, Mühlberger N, Schöffski O: Desk Research. In: Schöffski O, Schulenburg JM (Hrsg.). Medizinökonomische Evaluationen. Berlin Heidelberg New York 2000: 79-122.
- Siegel JE, Weinstein MC, Russell LB, Gold MR: Recommendations for reporting cost-effectiveness analyses. Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine. JAMA. 1996 Oct 23-30;276(16):1339-41. Review.
- Spitzer WO, Dobson AJ, Hall J et al (1981): Measuring the quality of life of cancer patients. Journal of Chronic Disease 34, 585-597.
- Strech D, Börchers K, Freyer D, Neumann A, Wasem J, Marckmann G (2008), „Ärztliches Handeln bei Mittelknappheit. Ergebnisse einer qualitativen Interviewstudie.“ Ethik in der Medizin 20 (2): S. 94-109.
- Strech D, Kosten-Nutzen-Bewertung zwischen Rationierung und Rationalisierung: Chancen und Risiken für die Patienten, Thieme Gesundheitsreport 1/2009; S. 48-53.
- Tarlov AR, Ware JE, Greenfield: The Medical Outcomes Study. An application of methods for monitoring the results of medical care, JAMA, Vol. 262 No. 7, August 18, 1989.
- Teeling Smith G (1998), QALYs and qualms, Update, S. 11.
- Thieme Gesundheitsökonomie Report, Heft 1, 1. Jahrgang, 2009, ISSN 1865-2875.
- TNS Healthcare, Techniker Krankenkasse. Ergebnisse der Befragung von niedergelassenen Hausärzten und Fachärzten. Studie im Auftrag der Techniker Krankenkasse (TK). 2007.
- Torrance GI W (1986): "Measurement of Health State Utilities for Economic Appraisal: A Review", Journal of Health Economics, Vol. 5, No. 1, March 1986, pp. 1-30.
- Trueman P, Drummond M, Hutton J (2001): Developing guidance for budget impact analysis. Pharmacoeconomics 2001, 19(6):609-621.
- Tunis SR, Stryer DB, Clancy CM (2003): Practical clinical trials – Increasing the value of clinical research for decision making in clinical and health policy. JAMA 290, S. 1624-1632.
- Ware JE (1993): SF-36 Health Survey: Manual and Interpretation Guide. Boston: New England Medical Center.
- Weinstein MC. Recent developments in decision-analytic modelling for economic evaluation. Pharmacoeconomics 2006; 24(11): 1043-1053.
- Weinstein M, Zeckhauser R (1973): Critical ratios and efficient allocation. Journal of Public Economics 2, S. 147-157.
- Weir CJ, Walley RJ: Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: A literature review. Stat Med 2006; 25 (2): 183-203.

Wilke et al. 2004: Measuring treatment impact: a review of patient-reported outcomes and other efficacy endpoints in approved product labels, In: Controlled Clinical Trials, Vol. 25, Issue 6, p.535-552.

Wille E (1996), Anliegen und Charakteristika einer Kosten Nutzen Analyse. In: Schulenburg, JM Graf v.d. (Hrsg.): Ökonomie in der Medizin. Stuttgart, New York, S. 8.

Zentner A, Velasco-Garrido M, Busse R, (2005) : Methoden zur vergleichenden Bewertung pharmazeutischer Produkte. Bericht Nr. 122.

Zentner A, Velasco-Garrido M, Busse R: Methoden zur vergleichenden Bewertung pharmazeutischer Produkte. GMS Health Technol Assess Doc09 (2005) Nr. 1.

Internetquellen

Bundesministerium für Gesundheit - Stellungnahme zur Methodik der Kosten-Nutzen-Bewertung von Arzneimitteln- 06. August 2008.
http://www.bmg.bund.de/cln_117/nn_1168258/SharedDocs/Standardartikel/DE/AZ/K/Glossar-Kosten-Nutzen-Bewertung/Stellungnahme.html?__nnn=true, 29 Aug 2009

Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Guidelines for economic Evaluation of Pharmaceuticals in Canada 2nd Edition. 1997. <http://www.ccohta.ca> (unter Publications: suche nach "Methods and Guidelines"; 03.11.2004) , 29 Aug 2009

Commonwealth of Australia. PBAC Outcomes. 2003.
<http://www.health.gov.au/internet/wcms/publishing.nsf/Content/PBAC+Outcomes-1> (07.12.2004) , 29 Aug 2009

Desroche B, Francis M: World real interest rates: a global savings and investment perspective: Bank of Canada Working Paper 2007-16 [online]. 03.2007 [Zugriff: 12.02.2009]. URL: <http://www.bank-banque-canada.ca/en/res/wp/2007/wp07-16.pdf> , 29 Aug 2009

Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger. Verfahrensordnung zur Herausgabe des Erstattungskodex nach § 351g ASVG (VO-EKO). 2004. <https://www.avsv.at> (13.11.2004) , 29 Aug 2009

HEALTH UTILITIES GROUP / HEALTH UTILITIES INDEX and QUALITY-of-LIFE:
<http://fhs.mcmaster.ca/hug/> 29 Aug 2009

Heinz Rothgang (2009): Empfehlungen des wissenschaftlichen Beirates des IQWiG für die Version 2.0. der "Methodik für die Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten im System der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung", 03.02.2009. <http://www.zes.uni-bremen.de/ccm/content/gesundheit/download-stellungnahmen/stellungnahme-07.de>, 29 Aug 2009

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Entwurf einer Methodik für die Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten im System der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung,; Version 2.0 (16.03.2009).
http://www.IQWiG.de/download/09-03-18_Methoden_Kosten-Nutzen-Bewertung_Version_2_0.pdf, 29 Aug 2009

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Homepage. 2004. <http://www.ich.org> (01.12.2004) , 29 Aug 2009

ISPOR Pharmacoeconomic Guidelines: www.ispor.org/PEguidelines/index.asp, 29 Aug 2009

- Medizinökonomie-Prävention ermöglicht riesige Kosteneinsparungen: <http://www.gerechte-gesundheit.de/news/aktuell/detail/news-eintrag/2009/236.html> - 29 Aug 2009
- Methodik für die Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten im System der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung des IQWiG, AG Methoden der medizinökonomischen Evaluation in der DGSMP (2008): Stellungnahme u.a. von Heinz Rothgang. <http://www.zes.uni-bremen.de/ccm/content/gesundheits/download-stellungnahmen/stellungnahme-06.de>, 29 Aug 2009
- National Institute of Health and Clinical Excellence: <http://www.nice.org.uk/> - 29 Aug 2009
- Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC). A Prescription for pharmacoeconomic Analysis Version 1.1. 2004. <http://www.pharmac.govt.nz/pdf/pfpa.pdf> (24.11.2004) , 29 Aug 2009
- Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC). QALYS and how to measure them. 2003. <http://www.pharmac.govt.nz/pdf/QALYExplanation.pdf> (24.11.2004) , 29 Aug 2009
- Siebert, U, Entscheidungsanalytische Modelle zur Sicherung der Übertragbarkeit internationaler Evidenz von HTA auf den Kontext des deutschen Gesundheitssystems (http://gripsdb.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta099_bericht_de.pdf) , 29 Aug 2009
- Stellungnahme des Bundesverbandes Medizintechnologie e. V. (BVMed) zum "Entwurf einer Methodik für die Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten im System der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung Version 2.0", http://www.bvmed.de/publikationen/Stellungnahmen/article/HTA_Stellungnahme_IQWiG_Kosten-Nutzen-Bewertung.html, 29 Aug 2009
- Verband Forschender Arzneimittelhersteller (VFA), Stellungnahme zum IQWiG-Methodenpapier Version 2.0 <http://www.vfa.de/de/politik/vfastellungnahmen/stnm-IQWiG-methodenpapier.html>, 29 Aug 2009
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology: <http://www.whocc.no/atcddd/> - 29 Aug 2009

Appendix I – Vergleichende Übersicht der Evaluationsverfahren

	Betrachtung	Bewertung des Nutzens	Vergleich einer oder mehrerer Interventionen	Kostenarten	Beschreibung	Anwendung
Kosten-Analyse	Reine Kostenanalyse	Keine	Nicht vergleichende Analyseform (eine Interventionen)	Direkte Kostenbetrachtung	Einfache Evaluation der mit einer medizinischen Maßnahme verbundenen Kosten	Kommt für Erstattungsentscheidungen nicht in Betracht. Ggf. Anwendung bei der internen Budgetierung, Krankenhauscontrolling etc. im Rahmen des Medizincontrollings.
Krankheitskosten-Analyse	Reine Kostenanalyse	Keine	Nicht vergleichende Analyseform	und indirekte (gesamtgesellschaftliche) Kosten	Bewertet gesamtgesellschaftliche Kosten einer Krankheit.	Analyse ist nicht Produktspezifisch, daher keine Anwendung bei Erstattungsentscheidungen. Jedoch werden die Kostendaten in den für Erstattungsentscheidungen durchgeführten Analyseformen oft aus Krankheitskostenstudien bezogen. Studien haben gesundheitspolitische Relevanz.
Budget-Impact-Analyse	Analyse von Kosten und Effektivmass	universell, da vereinfacht davon ausgegangen wird, dass Nutzen der zu vergleichenden Alternativinterventionen identisch ist	Vergleichende Analyseform (zwei oder mehrere Interventionen)	Direkte Kostenbetrachtung	Separate Kosten-Analyse für zwei oder mehrere alternative medizinische Maßnahmen. Es wird vereinfachend davon ausgegangen, dass die Maßnahmen vom Ergebnis bzw. Output her identisch sind.	Aus der Perspektive der Kostenträger ermittelt sie die Budgetbelastung durch eine mögliche Erstattungsentscheidung und bietet so die Möglichkeit, die Bezahlbarkeit einer Intervention seitens des Kostenträgers abzuschätzen.
Kosten-Effektivitäts-Analyse	Analyse von Kosten und Effektivmass	In natürlichen Einheiten auf einer eindimensionalen Skala (z.B. klinische Parameter, Lebenserwartung in Jahren, Heilungsrate, symptomfreie Zeitintervalle etc.)	Vergleichende Analyseform (zwei oder mehrere Interventionen)	Direkte- oder gesamtgesellschaftliche (direkte und indirekte) Kosten	Bewertet die Kosten, welche pro Einheit eines klinisch bemessenen Effektivitätsparameters mit einer bestimmten therapeutischen Methode entstehen.	Bei Erstattungsentscheidungen, je nach Präferenz der länderspezifischen pharmakoökonomischen Guidelines

	Betrachtung	Bewertung des Nutzens	Vergleich einer oder mehrerer Interventionen	Kostenarten	Beschreibung	Anwendung
Kosten-Nutzwert-Analyse	Analyse von Kosten und Nutzwerten, welche Effekte Lebenserwartung und Lebensqualität (aus Patientensicht) mit einbeziehen. Das häufigste verwendete Verfahren ist das Konzept der Quality Adjusted Life Years (QALY).	Die Bewertung des Nutzens erfolgt in Einheiten einer kardinalen Nutzenfunktion, über die das mehrdimensionale Konzept der Gesundheit in einen skalaren Index abgebildet wird (z.B. qualitätsadjustierte Lebensjahre)	Vergleichende Analyseform (zwei oder mehrere Interventionen)	Direkte- oder gesamtgesellschaftliche (direkte und indirekte) Kosten	Bewertet die Kosten, welche pro Nutzwert-Einheit entstehen, beispielsweise die Kosten pro qualitätskorrigiertem Lebensjahr	Bei Erstattungsentscheidungen, je nach Präferenz der länderspezifischen pharmakoökonomischen Guidelines. Entsprechend anzuwenden, wenn Lebensqualität im Fokus der Betrachtung liegt bzw. von der Pharmaindustrie favorisiert, wenn ein zusätzlicher Nutzen des zu vermarktenden Produktes durch natürliche Effektivmasse nicht belegt werden kann.
Kosten Nutzen Analyse	Analyse von Kosten und Nutzen in Form von monetären Einheiten.	Die Bewertung des Nutzens erfolgt in Geldeinheiten wobei beispielsweise der Verlängerung des Lebens oder der Änderung des Gesundheitszustandes ein monetäres Äquivalent zugeordnet wird.	Vergleichende Analyseform (zwei oder mehrere Interventionen)	Direkte- oder gesamtgesellschaftliche (direkte und indirekte) Kosten	Bewertet die Kosten pro Effektivparameter. Die Effektivitätsparameter wie gewonnene Lebensjahre oder qualitätskorrigierte Lebensjahre werden in äquivalente monetäre Einheiten konvertiert, so dass der durch eine medizinische Intervention zu erwartende Nutzen als Geldwert direkt mit den dadurch verursachten Kosten verglichen werden kann.	Bei Erstattungsentscheidungen, je nach Präferenz der länderspezifischen pharmakoökonomischen Guidelines. Eher seltene Anwendung da die Bewertung von klinischen oder lebensqualitätsbezogenen Effekten in monetäre Einheiten sehr kontrovers diskutiert wird.
IQWiG – Methode der Effizienzgrenze	Analyse von Kosten und Effektivmass oder gegebenenfalls Kosten und Lebensqualität	Natürliche Einheiten (z.B Lebenserwartung in Jahren, Heilungs-/Komplikationsrate, ggf. klinische Parameter etc.). Bei Lebensqualitätsbewertung kardinale Nutzwerte (die Anwendung von QALYs wird vom IQWiG jedoch kritisch gewertet).	Vergleichende Analyseform (Das innovative Arzneimittel wird mit allen im Indikationsbereich zugelassenen Arzneimitteln verglichen)	Direkte Kostenbetrachtung aus der Kostenperspektive der Versicherungsgemeinschaft der GKV.	Die Methode der Effizienzgrenze stellt eine Sonderform der Kosten-Effektivitätsanalyse oder je nach Nutzenbetrachtung der Kosten-Nutzwert-Analyse dar, in der Nutzen als auch Kosten aller im Indikationsgebiet zugelassenen Arzneimittel dem innovativen Produkt graphisch gegenübergestellt werden.	Die Methode vergleicht ein innovatives Arzneimittel mit allen im Indikationsbereich zugelassenen Produkten in Bezug auf den betrachteten Nutzen als auch die durch sie entstehende Kosten. Die Methode der Effizienzgrenze wird vom IQWiG dazu angewendet, Empfehlungen hinsichtlich der Kostenübernahme bzw. der Bestimmung eines Höchstbetrages auszustellen. Die Kostenübernahme wird als angemessen angesehen, wenn die neue Therapie mindestens so effizient ist wie die bereits im Indikationsbereich vorhandenen Therapien.

CV der Autoren

Name:	Foos
Vorname:	Volker
Akademische Ausbildung:	<p>Biomedizinische Technik - Fachhochschule Aachen, Abt. Jülich</p> <p>Bioinformatik - Universität Köln (Masteräquivalent); Internationales Aufbaustudium am Cologne University Bioinformatiks Center (CUBIC)</p> <p>Medizinökonomie - Rheinischen Fachhochschule Köln und Mitwirkung an der Bearbeitung von wissenschaftlichen Fragestellungen</p>
Beruflicher Werdegang:	<p>04/1998 – 11/1998 Manager für Lager und Inventar, US Pavilion - Weltausstellung EXPO´98 in Lissabon (Portugal)</p> <p>11/1998 – 01/1999 Netzwerkadministration und Aufbau einer Patientendatenbank - Neurophysiologie, Hospital Santo António, Porto (Portugal)</p> <p>03/1999 – 12/2000 Entwicklung von epidemiologischen Krankheitsmodellen (Schwerpunkt Diabetes) - IMOR GmbH, Institute for Medical Outcomes Research (heute Analytica International), Lörrach/New York.</p> <p>04/2001 – 2/2003 Gesundheitsökonomische Forschung und Analyse, Entwicklung von internet-basierten Krankheitsmodellen zur gesundheitsökonomischen Evaluation - CORE GmbH – Center for Outcomes Research, Basel (Schweiz)</p> <p>seit 05/2004 Beschäftigung bei der Firma <i>IMS-Health</i> als Health Economics Outcomes Research Consultant</p>

Name:	Repschläger Dipl.-Ök.
Vorname:	Uwe
Akademische Ausbildung:	Studium der Wirtschaftswissenschaften in Hannover mit Schwerpunkt Finanzwissenschaften, Gesundheitsökonomie, Wirtschaftspolitik und Wachstumstheorie
Beruflicher Werdegang	<p>1992 AOK-Bundesverband, Abteilungsleiter Referat „Arzneimittel“, Abt. Vertragswesen</p> <p>1993 AOK-Bundesverband, Abteilungsleiter Referat „Krankenhäuser“, Abt. Vertragswesen</p> <p>1997 AOK-Bundesverband, Abteilungsleiter „Stationäre Leistungen, Rehabilitation“ & stv. Geschäftsführer Vertragswesen</p> <p>1998 BARMER, Abteilungsleiter „Krankenhauswesen, Arzneiversorgung, Sonstige Vertragsbeziehungen“</p> <p>1999 AOK-Berlin, Geschäftsbereichleiter „Vertragswesen“</p> <p>2000 BARMER, Abteilungsleiter „Stabsabteilung Controlling“</p> <p>2004 Abordnung zum Bundesministerium für Gesundheit zur Unterstützung der Honorarreform der niedergelassenen Ärzte</p> <p>2006 BARMER, Abteilungsleiter „Stabsabteilung „Unternehmensstrategie“</p> <p>2009 BARMER, Hauptabteilungsleiter „Unternehmensstrategie & Controlling</p>

Name:	Riedel Prof. Dr. med. Dipl.-Kfm. (FH)
Vorname:	Rolf-Rainer
Akademische Ausbildung:	Studium der Humanmedizin Universität Regensburg und Bonn Studium der BWL (FH) Köln
Berufliche Entwicklung:	1984 bis 1992 Universitätsklinik Bonn, LMU München und Universitätsklinik Aachen 1992 bis 2001 Wahrnehmung von Managementaufgaben in Unternehmen der Gesundheitswirtschaft Seit 2002 Lehrtätigkeit im Studiengang Medizin-Ökonomie an der Rheinischen Fachhochschule Köln gGmbH
Weiterbildung:	Arzt für Nervenheilkunde
Tätigkeit:	Direktor des iMÖV – Instituts für Medizin-Ökonomie & Medizinische Versorgungsforschung der Rheinischen Fachhochschule Köln gGmbH
Schwerpunkt Lehrtätigkeit:	Medizin-ökonomische Grundlagen, Krankenhausrecht, Controlling
Forschung:	Vernetzung vom medizinischen und betriebswirtschaftlichen Fragestellungen in der medizinischen Versorgungsforschung
Internationaler Hintergrund:	6-monatiger Aufenthalt, Peru 6-monatiger Aufenthalt an der New York University, USA
Publikationen	Mehr als 100 Publikationen, mehr als 130 Vorträge

Diese Publikation können Sie im pdf-Format von der Homepage der Rheinischen Fachhochschule Köln, Bereich "Forschung & Projekte; Institut für Medizin-Ökonomie; Publikationen" herunterladen: <http://www.rfh-koeln.de/forschung-projekte/institut-fuer-medizin-oekonomie/publikationen/>