

Gesundheitsökonomische Modellierung im Kontext von Vergütungsentscheidungen

PD Dr. Matthias Schwenkglenks, MPH

Institut für Pharmazeutische Medizin
(ECPM), Universität Basel
Institut für Biostatistik, Epidemiologie und
Prävention, Universität Zürich

Zusammenfassung

Entscheidungen über die Finanzierung von Gesundheitstechnologien benötigen fundierte Informationsgrundlagen. Health Technology Assessment (HTA) systematisiert das bestehende Wissen zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit, zu ökonomischen und weiteren Aspekten.

Ökonomische Analysen im HTA-Kontext betreffen die Kostenfolgen sowie die Kosten-Nutzen-Relation, oft ausgedrückt als Kosten pro gewonnenem qualitäts-adjustiertem Lebensjahr (QALY). Sie erfordern Modellierungsschritte. Als technische Lösungen kommen häufig Entscheidungsbäume und Markov-Modelle, einzeln oder in Kombination, zum Einsatz. Letztere nutzen das Prinzip zyklischer Wiedereintritts-Kreisläufe, um lange Zeiträume handhabbar zu machen. Einschränkungen der Aussagekraft gesundheitsökonomischer Modelle ergeben sich zunächst aus den Limitationen der verfügbaren Daten bzw. Parameter-

werte. Da diese oft aus verschiedenen Quellen stammen, ist Kompatibilität nicht immer unmittelbar gegeben. Ausserdem stellt das Fehlen langfristiger Follow-up-Daten ein sehr häufiges Problem dar. Weitere Fehlerquellen bestehen auf der modellierungstechnischen Ebene. Durch geeignete Validierungsschritte lässt sich dieses Problem jedoch effektiv reduzieren.

Résumé

Les décisions relatives au financement des technologies de la santé doivent reposer sur des informations solides. L'évaluation Health Technology Assessment (HTA) systématise, au regard des aspects économiques et autres, le savoir existant sur l'efficacité et la sécurité cliniques.

Les analyses économiques dans le contexte HTA portent sur les conséquences financières et le rapport coûts-bénéfices, souvent exprimés comme coûts par année de vie gagnée, ajustés sur la qualité (QALY). Pour les étapes de modélisation nécessaires, les solutions techniques privilégiées sont les arbres de décision et les modèles de Markov, individuellement ou en combinaison. Ces derniers appliquent le principe des

cycles de reprise pour une gestion plus aisée des longues périodes.

Des réserves doivent être apportées à la valeur significative des modèles d'économie de la santé en raison des limitations touchant les données et paramètres disponibles. Comme les informations proviennent souvent de sources différentes, la compatibilité n'est pas toujours garantie directement. L'absence de données sur le suivi à long terme est également un problème récurrent. Les techniques de modélisation constituent une autre source d'erreur, qu'il est cependant possible de réduire efficacement au moyen d'étapes de validation appropriées.

Einleitung

Patienten mit akutem Herzinfarkt werden nach heutigem Standard mit einer sofortigen Koronarintervention behandelt. Nehmen Sie an, es besteht die Option, während der Behandlung einmalig ein teures, intravenöses Medikament zu verabreichen, um Komplikationen zu vermeiden. Randomisierte klinische Studien zeigen unter dieser Behandlung eine reduzierte Wahrscheinlichkeit für Folgeinfarkte nach 30 Tagen. Daten über längere Beobachtungszeiträume liegen

nicht vor. Stellt der Einsatz dieses Medikaments einen sinnvollen Einsatz finanzieller Ressourcen dar?

Welche Patienten mit einer Hepatitis-C-Infektion sollen die in jüngster Zeit verfügbaren, sehr teuren Wirkstoffe erhalten, die in der grossen Mehrzahl der Fälle eine vollständige Virus-Elimination erreichen?

Humane Papilloma-Viren (HPV) sind hauptverantwortlich für die Entstehung des Cervixkarzinoms. Es werden auch Bezüge zu anderen schweren Erkrankungen, einschliesslich dem Analkarzinom, hergestellt. Ist es sinnvoll, neben jungen Frauen auch junge Männer gegen HPV zu impfen, die insbesondere durch Sexualkontakte übertragen werden?

Soll Rauchern und Ex-Rauchern ein Lungenkrebs-Screening mithilfe von Computertomografie angeboten werden? Wenn ja, wem genau, wie oft und in welchen Abständen? Wie soll die Aufarbeitung positiver Befunde erfolgen, die nicht immer das Vorliegen einer Krebserkrankung bedeuten? Wie sollte das Screening organisiert werden?

Dies sind vier Beispiele für Entscheidungsprobleme, deren Bearbeitung gesundheitsökonomische Modellierung erfordert oder zumindest nahelegt. Im

Folgenden gehe ich auf den Kontext, die Notwendigkeit von Modellierung, wichtige Modellierungstechniken sowie Voraussetzungen aussagekräftiger Resultate ein. Ein kurzes Schlusskapitel adressiert Probleme und Limitationen gesundheitsökonomischer Modelle.

Kontext: Health Technology Assessment

Entscheide über den Einsatz von Gesundheitstechnologien – also z. B. von Medikamenten, Operationsverfahren oder auch Organisationsformen der Gesundheitsversorgung – sind zuvorderst aus medizinischen Gründen erforderlich. Das Ziel ist in diesem Fall, in einer klinischen Situation bzw. für eine definierte Gruppe von Versicherten oder Patienten ein möglichst wirksames und nebenwirkungsarmes diagnostisches oder therapeutisches Vorgehen zu wählen. Ökonomische Aspekte müssen jedoch ebenfalls berücksichtigt werden: In der Schweiz erregt jeden Herbst die bevorstehende Prämienrunde der Krankenversicherer die Gemüter. Praktisch alle Gesundheitssysteme verzeichnen seit Langem Steigerungsraten der Gesundheitskosten, die über dem volkswirtschaftlichen Gesamtwachstum liegen. Es besteht

durchweg, wenn auch in unterschiedlicher Ausprägung, ein Problem knapper Ressourcen. Über die rein medizinischen Aspekte hinaus stellt sich daher die Aufgabe, die dem Gesundheitswesen zur Verfügung stehenden Mittel möglichst effizient, das heisst mit optimalem Gesundheitsnutzen für die Bevölkerung, einzusetzen. Deshalb sind Priorisierungs- und Vergütungsentscheide erforderlich.

Health Technology Assessment (HTA) stellt die für solche Entscheide nötigen, evidenzbasierten Informationsgrundlagen bereit. Das von der Europäischen Union finanzierte *European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA, <http://www.eunethta.eu/>)* definiert HTA als «*a multidisciplinary process that summarizes information about the medical, social, economic and ethical issues related to the use of a health technology in a systematic, transparent, unbiased, robust manner. Its aim is to inform the formulation of safe, effective, health policies that are patient focused and seek to achieve best value*» [1]. HTA systematisiert also das bestehende Wissen zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit von Gesundheitstechnologien und zu ihren ökonomischen

Implikationen. Soziale, ethische, juristische, organisatorische und berufspolitische Aspekte werden in unterschiedlicher Ausprägung ebenfalls berücksichtigt.

Beim international gebräuchlichsten Vorgehen, wie es z. B. vom englischen *Institute for Health and Care Excellence* (NICE) vertreten wird, basiert die ökonomische Beurteilung auf zwei Teilen. Budget-impact-Analysen adressieren die Kostenfolgen von Finanzierungsentscheiden. Sie stellen also die Frage, wieviel zusätzliche Mittel ein Gesundheitssystem bereitstellen muss, wenn es sich für den Einsatz und die Finanzierung einer neuen, nicht im absoluten Sinne kostensparenden Gesundheitstechnologie entscheidet. Dies hängt einerseits von den Kosten für einen einzelnen Versicherten bzw. Patienten ab, andererseits von der Häufigkeit des Einsatzes, welche unter anderem durch die Krankheitshäufigkeit und andere epidemiologische Gegebenheiten determiniert wird. Kosten-Effektivitäts-Analysen beurteilen dagegen die Kosten-Nutzen-Relation bzw. Effizienz der zur Diskussion stehenden Gesundheitstechnologien. Der Nutzen wird dabei oft ausgedrückt als Kosten pro gewonnenem qualitätsadjus-

tiertem Lebensjahr (QALY) [2]. QALYs sind ein Kombinationsmass des medizinischen Nutzens, das die Elemente der Überlebensdauer einerseits und der erzielten Lebensqualität andererseits in eine gemeinsame Masszahl integriert. Dieser Ansatz ist ausser in Grossbritannien in Kanada, Australien und Neuseeland, aber auch in skandinavischen Ländern, den Niederlanden und Belgien gebräuchlich. Andere Länder, so z. B. Frankreich, Italien und Deutschland, betrachten anstelle der Kosten-Nutzen-Relation eher den medizinischen Zusatznutzen einer zu evaluierenden Gesundheitstechnologie. Dieser Aspekt wird dann bei der Preisgestaltung berücksichtigt. In der Schweiz sind Budget-impact-Analysen seit jeher ein notwendiger Bestandteil von Anträgen an das Bundesamt für Gesundheit, betreffend die Vergütung von Leistungen im Rahmen der obligatorischen Krankenpflegeversicherung. Kosten-Effektivitäts-Analysen spielen bis heute eine untergeordnete Rolle. Ihr zukünftiger Stellenwert ist Gegenstand intensiver Diskussion.

Notwendigkeit der Modellierung

Sowohl Kosten-Effektivitäts-Analysen als auch Budget-impact-Analysen fallen in den Bereich der Entscheidungsanalyse. Entscheidungsprozesse unter Unsicherheit sollen durch die Anwendung formalisierter Verfahren optimiert werden. Zumindest sollen adäquate Informationsgrundlagen bereitgestellt werden. In der Regel erfordert dies die Zusammenführung der relevanten Elemente des zu untersuchenden Sachverhalts in einem mathematischen Modell. Dieses Erfordernis wird rasch plausibel, wenn man sich vergegenwärtigt, dass bereits bei einer einfachen Kosten-Effektivitäts-Analyse klinische Parameter, Lebensqualitätsmasse, Deskriptoren der Inanspruchnahme medizinischer Ressourcen (z. B. in Form von Arztbesuchen oder Spitaltagen) und Kosten pro Einheit (z. B. pro Arztbesuch, pro Spitaltag) kombiniert werden müssen. In der Regel stammen diese Elemente aus verschiedenen Quellen. Spezifischere Gründe für den Einsatz von Modellierung sind die Extrapolation der Ergebnisse klinischer Studien über den Beobachtungszeitraum der betreffenden Studien hinaus, die Verknüpfung von intermediären (z. B. Cholesterinspiegel) mit unmittelbar pa-

tientenrelevanten (z. B. Myokardinfarkt, Tod) Endpunkten, die Anpassung an unterschiedliche lokale Gegebenheiten oder sich verändernde Gegebenheiten aufgrund von Preisänderungen. Ganz ohne Modellierungselemente kommen lediglich *Within-trial*-Analysen aus, bei denen alle benötigten Parameter direkt im Rahmen einer klinischen Studie beobachtet werden. Vollumfänglich ist dies nur sehr selten der Fall.

Grundlegende Modellierungstechniken

Gesundheitsökonomische Modelle beziehen sich auf definierte Populationen von Versicherten oder Patienten und definierte klinische Ausgangssituationen. Der Zeitpunkt des Modelleintritts kann z. B. einer Diagnosestellung entsprechen, dem Beginn einer Behandlung oder dem Angebot, eine Screeninguntersuchung wahrzunehmen. Es bestehen zu diesem Zeitpunkt mindestens zwei konkurrierende Handlungsalternativen. Das Modell bildet die zugehörigen Patientenspfade ab. Diese können strukturell sehr ähnlich sein, z. B. wenn indikationsgleiche Medikamente untersucht werden. In anderen Fällen, so bei Vergleichen von chirurgischen mit medikamentösen Ver-

fahren (z. B. im Bereich der Adipositasbehandlung), unterscheiden sich die Patientenpfade dagegen deutlich. Dies gilt auch, wenn Screeningstrategien mit herkömmlicher, symptominduzierter Diagnose und Behandlung verglichen werden (z. B. bei verschiedenen Krebserkrankungen). In der Analyse werden die im Modell implementierten Pfade durch virtuelle Personengruppen oder Einzelpersonen durchlaufen, und zwar parallel für jede Handlungsalternative. Das Eintreten klinischer Ereignisse und die Übergänge zwischen Krankheitsstadien werden durch Wahrscheinlichkeitsprozesse gesteuert. So entwickelt sich der Gesundheitszustand der modellierten Personen weiter, während diese altern. Kosten und Effekte, oft ausgedrückt als QALYs, werden über die Zeit akkumuliert. Die resultierenden Unterschiede zwischen den Handlungsalternativen stellen die Grundlage der gesundheitsökonomischen Beurteilung dar. Der Zeithorizont der Modellierung sollte lange genug gewählt werden, um alle relevanten Folgen des ursprünglichen Entscheids für eine Handlungsalternative angemessen zu erfassen. Wo die Handlungsalternativen die Lebensdauer beeinflussen oder einen langfristigen Einfluss auf die

gesundheitsbezogene Lebensqualität haben, ist eine Modellierung mit lebenslangem Zeithorizont angemessen. Entscheidungsprobleme, bei denen alle relevanten Kosten und Effekte relativ rasch und etwa zeitgleich anfallen, können mithilfe einfacher Entscheidungsbäume modelliert werden. Häufig treten Effekte und / oder Kosten jedoch erst mit grosser Verzögerung und zeitversetzt zueinander auf. Ein Beispiel hierfür ist die Hepatitis-C-Infektion, die nach Jahrzehnten der Symptommfreiheit zu Leberzirrhose und Leberzellkarzinom führen kann. Um solche Gegebenheiten abzubilden, wird oft das Markov-Prinzip verwendet, alleinig oder in Kombination mit einem vorausgehenden Entscheidungsbaum. Markov-Modelle nutzen das Prinzip zyklischer Wiedereintritts-Kreisläufe, um lange Zeiträume «zusammenzufalten» und sie damit analytisch handhabbar zu machen. Es wird ein der jeweiligen Fragestellung angemessenes Set von nicht überlappenden Gesundheitszuständen definiert. Abbildung 1 zeigt ein Beispiel. Gesteuert durch Übergangswahrscheinlichkeiten können die Mitglieder einer simulierten Kohorte am Ende jedes Zyklus in einen anderen Gesundheitszustand wechseln. Solche Wechsel, wie

auch der Verbleib in einem Gesundheitszustand, können mit Kosten, unterschiedlicher Lebensqualität und klinischen Ereigniswahrscheinlichkeiten verknüpft sein. Verzerrungen durch die Annahme, dass alle Wechsel am Zyklusende erfolgen, können neutralisiert werden, z. B. durch eine sogenannte Halbzyklus-Korrektur. In ihrer einfachsten Form sind Markov-Modelle relativ unflexibel und «gedächtnislos». Letzteres bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit, am Ende eines laufenden Zyklus in einen anderen Gesundheitszustand überzutreten, nur durch den aktuellen Gesundheitszustand determiniert wird. In der Praxis bestehen jedoch vielfältige Möglichkeiten, solche Limitationen zu überwinden und Modelle flexibel zu gestalten. Wo die Modellierung von Personen- oder Patientenkohorten mit einheitlichen Charakteristika (z. B. betreffend das Alter bei Eintritt ins Modell) auf Grenzen stösst, kann zum Verfahren der Mikrosimulation gewechselt werden. Hierbei durchlaufen sehr viele simulierte Einzelpersonen nacheinander das Modell, wobei ihre Ereignisgeschichte aufgezeichnet wird. Bei jedem Modelleintritt können persönliche Charakteristika zugeordnet werden, die wiederum die

Wahrscheinlichkeit klinischer Ereignisse und die Höhe von Kostenparametern beeinflussen. Unter anderem erlaubt dies die Nachmodellierung der Charakteristika klinischer Studienpopulationen. Die beschriebenen Modelltypen können in Microsoft Excel oder in spezialisierter Software wie TreeAge Pro Suite® implementiert werden. Flexible Mathematikprogramme wie z. B. Matlab® oder die statistische Programmiersprache R stellen weitere Optionen dar.

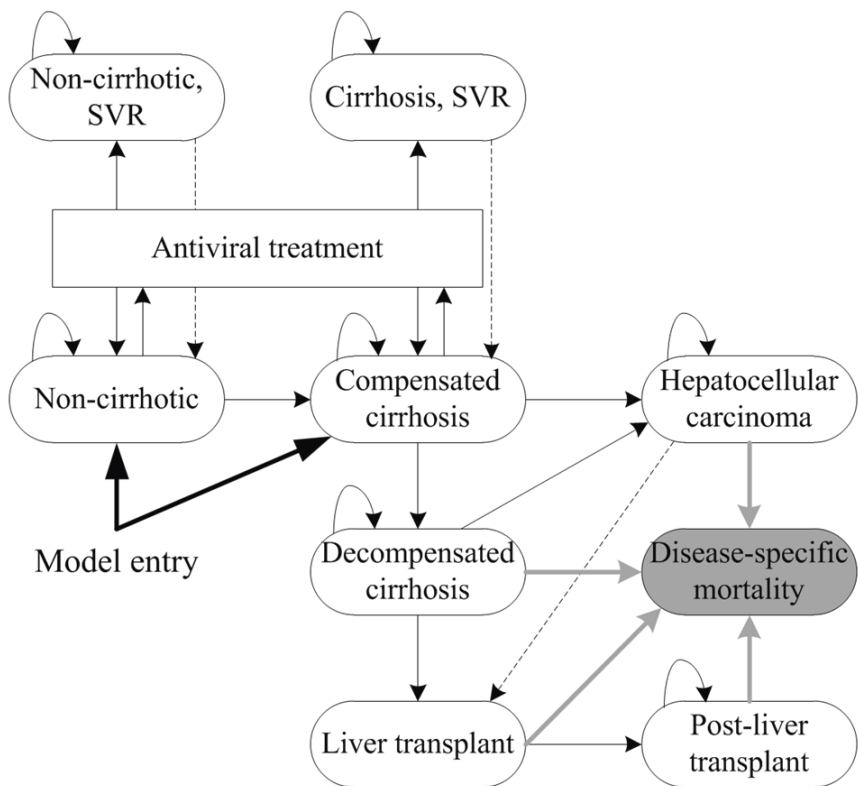


Abbildung 1. Struktur eines Markov-Modells des Verlaufs und der Behandlung von Hepatitis C. (Tod aus allgemeiner Ursache ist in jedem Stadium möglich.)

Quelle: Pfeil et al. PLoS One 2015. doi:10.1371/journal.pone.0126984.g001 [3]

Spezielle Entscheidungsprobleme können alternative Techniken erfordern, die hier nicht im Detail adressiert werden. So kann es in manchen Fällen sinnvoll sein, die Zeitabstände zwischen Ereignissen nicht anhand fixer Zeitintervalle, sondern direkt zu modellieren. In anderen Fällen beeinflussen sich die das Modell durchlaufenden Personen gegenseitig. Dies kann z. B. der Fall sein, wenn Wartezeiten in einer Spitalambulanz analysiert werden sollen: Die individuelle Wartezeit eines Patienten ist von der Anzahl und eventuell auch vom Gesundheitszustand anderer Patienten abhängig. Ein anderes Beispiel ist die direkte Übertragung von Infektionskrankheiten von Person zu Person. Beides kann mithilfe sogenannter *Discrete event simulation* gelöst werden [4]. Für den Fall der Krankheitsübertragung gibt es auch noch andere mathematische Lösungen. Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, dass der Begriff der Modellierung im gesundheitswissenschaftlichen Bereich auch noch für ganz andere analytische bzw. prädiktive Methoden verwendet wird. In der pharmazeutischen Forschung wird z. B. der zeitliche Wirkungsverlauf von Arzneimittelgaben mithilfe von Pharmakokinetik-Pharmakodyna-

mik-Modellen simuliert. Bei der statistischen Analyse randomisierter und, mehr noch, beobachtender Studien spielen multivariable Regressionsmodelle aller Art eine zentrale Rolle. Sie erlauben, durch die Kontrolle einer Vielzahl von (z. B. demografischen) Faktoren die Zusammenhänge zwischen Einflüssen auf die Gesundheit (z. B. dem Vorliegen eines Risikofaktors) und Gesundheits*outcomes* (z. B. dem Ausbruch einer Krankheit) potenziell verzerrungsarm darzustellen. Regressionsresultate können Verwendung in Kosten-Effektivitäts-Modellen finden.

Voraussetzungen aussagekräftiger Resultate

Jenseits der rein technischen Fragen sind bei der Implementierung gesundheitsökonomischer Modelle zwei grundlegende Anforderungen zentral. Zum einen müssen die etablierten Prinzipien der gesundheitsökonomischen Evaluation berücksichtigt werden. Für Kosten-Effektivitäts-Studien bedeutet dies unter anderem die Durchführung inkrementeller Analysen, die die Unterschiede zwischen den Handlungsalternativen direkt abbilden. In der weiteren Zukunft liegende Kosten- und Nutzenströme müs-

sen diskontiert, also abgezinst werden. Da die Werte der Modellparameter in der Regel nur näherungsweise bekannt sind und da ausserdem verschiedene Modellstrukturen denkbar sind, unterliegen alle Modellierungsergebnisse inhärenter Unsicherheit. Es gilt, Sensitivitäts- und Szenarioanalysen durchzuführen, um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen. Üblicherweise kommen hierbei deterministische und probabilistische Verfahren zum Einsatz. Die ersteren ermöglichen die Identifikation besonders einflussreicher Modellparameter. Die letzteren dienen der simultanen Variation multipler Parameter, um die dem Modell inhärente Gesamtunsicherheit abzuschätzen. Die Darstellung der Resultate erfolgt anhand von Streudiagrammen der Kosten-Effektivität und von Kosten-Effektivitäts-Akzeptanzkurven. Letztere geben für verschiedene Zahlungsbereitschaftsniveaus die Wahrscheinlichkeit an, dass eine bestimmte Handlungsalternative kosteneffektiv ist. Die zweite grundlegende Anforderung betrifft die Identifikation der bestmöglichen Werte der Modellparameter. Die jeweils geeignetsten und am wenigsten verzerrten Werte aus der Literatur oder aus Studiendaten zu extrahieren und zu

synthetisieren, ist eine komplexe Aufgabe, auf die in diesem Artikel nicht näher eingegangen werden kann. Es ist jedoch wichtig, sich bewusst zu machen, dass hier der Hauptaufwand der meisten Modellierungsstudien zu verorten ist. Der Aufwand kann leicht ein Vielfaches des Zeitbedarfs für die Entwicklung der technischen Modellstruktur betragen. Unter Umständen sind eigene Meta-Analysen oder Netzwerk-Meta-Analysen multipler Behandlungsalternativen erforderlich.

Probleme und Limitationen gesundheitsökonomischer Modelle

Einschränkungen der Aussagekraft gesundheitsökonomischer Modelle ergeben sich zunächst aus den Limitationen der verfügbaren Daten bzw. Parameterwerte. Da diese oft aus verschiedenen Quellen stammen, ist Kompatibilität nicht immer unmittelbar gegeben. Ausserdem stellt das Fehlen langfristiger *Follow-up*-Daten ein sehr häufiges Problem dar. Weitere Fehlerquellen bestehen auf der modellierungstechnischen Ebene. Durch geeignete Validierungsschritte lässt sich dieses Problem jedoch effektiv reduzieren.

Ein zentraler Kritikpunkt an gesundheitsökonomischen Modellierungsergebnissen betrifft mangelnde Transparenz. Häufig besteht die Befürchtung, Ergebnisse würden gezielt in eine bestimmte Richtung verzerrt. Da dies in der Tat nicht generell ausgeschlossen werden kann, kommt transparentem Reporting eine entscheidende Bedeutung zu. Das Befolgen geeigneter *Reporting guidelines*, in diesem Fall der sogenannten CHEERS-Kriterien [5], ist zwingend. Die meisten wissenschaftlichen Fachzeitschriften bieten ausserdem die Möglichkeit, *online* ergänzende Materialien bereitzustellen. So können den Lesern trotz limitierter Artikellänge detaillierte Informationen zur Verfügung gestellt werden. Technische Modellstrukturen der Öffentlichkeit unmittelbar zugänglich zu machen, ist zumindest diskussionswürdig. Gesundheitsökonomische Modellierung ist eine Notwendigkeit, wo es darum geht, für Entscheide über die Finanzierung von Gesundheitstechnologien geeignete Informationsgrundlagen zu schaffen. Inhärente Limitationen so gut als möglich zu überwinden und sie ansonsten transparent zu machen, ist eine Verpflichtung für Forschende und Sponsoren.

Das Weiterbildungsprogramm Public Health der Universitäten Basel, Bern und Zürich bietet ab 2016 einen *Certificate of Advanced Studies*-Studiengang in Gesundheitsökonomie und gesundheitsökonomischer Evaluation an (<http://public-health-edu.ch/caseevaluation>). Eines der Kernelemente ist ein praxisbezogener Modellierungskurs, wie er in der Schweiz bisher nicht angeboten wird.

Literaturangaben

1. European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) (2007). HTA definition. <http://www.eunetha.eu/about-us/faq#t287n73>, besucht am 21. September 2015.
2. Robberstad B. QALYs vs DALYs vs LYs gained: What are the differences, and what difference do they make for health care priority setting? *Norsk Epidemiologi* 2005;15:183–191.
3. Pfeil AM, Reich O, Guerra IM et al. Cost-effectiveness analysis of sofosbuvir compared to current standard treatment in swiss patients with chronic hepatitis C. *PLoS One* 2015 May 14;10(5):e0126984. doi: 10.1371/journal.pone.0126984.
4. Karnon J, Stahl J, Brennan A et al. Modeling Using Discrete Event Simulation: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-4. *Medical Decision Making* 2012;32:701–711.
5. Husereau D, Drummond M, Carswell C et al. Methods Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) Statement. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2013;2:117–122.