

Guidelines zur gesundheitsökonomischen Evaluation

Konsenspapier

April 2006



Autoren/Initiatoren: Evelyn Walter, Susanne Zehetmayr

Konsensgruppe: Werner Bencic, Anna Bucsecs, Hubert Dressler, Wolfgang Gerold, Beate Hartinger, Anna-Christine Hauser, Jan Oliver Huber, Heinz Krammer, Hanns Kratzer, Markus Müller, Andreas Penk, Peter Placheta, Josef Probst, Gernot Spanninger, Peter Wieninger, Claudia Wild, Andreas Windischbauer

Korrespondenzanschrift:

Institut für Pharmaökonomische Forschung

Wolfengasse 4/7, A-1010 Wien

Tel: (+43 1) 513 20 07

ipf@ipf-ac.at

www.ipf-ac.at

Vorwort

Im Zeichen der Knappheit von Ressourcen müssen sich diagnostische, therapeutische und präventive Verfahren in der Medizin nicht mehr ausschließlich auf ihre Effektivität hin, sondern auch auf ihre Kosten-Effektivität - dem Verhältnis zwischen eingesetzter Ressourcen und damit verbundenen Effekten – hinterfragen lassen. Dies erfolgt mithilfe gesundheitsökonomischer Evaluationsstudien. Dienen gesundheitsökonomische Evaluationen als direkte Entscheidungshilfe, ist ein Mindestmaß an Methodik und Transparenz erforderlich. Aus diesem Grund wurden die nachfolgenden Guidelines entwickelt.

Zur inhaltlichen Ausgestaltung der Empfehlungen ist festzuhalten, dass die vorliegenden Guidelines möglichst „weit“ formuliert wurden, um Platz für individuelle Problemlösungen und den methodischen Fortschritt zu lassen. Jedoch müssen sie präzise genug sein, um Beliebigkeiten der Studiengestaltung hintan zu halten. In diesem Sinne müssen sie auch dem internationalen state-of-the-art entsprechen.

Die Initiative

Das Institut für Pharmaökonomische Forschung (IPF) und die Vereinigung pharmazeutischer Unternehmen (PHARMIG) haben sich entschlossen, gemeinsam das Projekt „Pharmakoökonomische Guidelines: Internationaler Status und Konsequenzen für Österreich“ ins Leben zu rufen. Man einigte sich auf folgende Vorgehensweise: Zu Beginn wurden die Inhalte nationaler und internationaler Guidelines analysiert. Der so ermittelte Status Quo diente als Basis für weitere Diskussionen. Diese Initiative wurde durch eine Expertengruppe begleitet. Das Kick-off Meeting fand im November 2004 statt. Die Experten wurden bereits in die grundsätzliche Fragestellung nach dem Geltungsbereich der Guidelines eingebunden, ebenso wie in die erste methodische Richtungslegung. Dies erfolgte mithilfe einer schriftlichen Befragung. Insgesamt wurden an 17 Experten Fragebögen ausgesendet (2 Personen erhielten auf Wunsch einen Fragebogen), 14 Fragebögen wurden retourniert. Die Differenz der ausgesendeten und der retournierten Fragebögen ergab sich daraus, dass die Experten aus ein und denselben Institutionen einen gemeinsamen Fragebogen ausfüllten. Die Fragebögen wurden im März 2005 ausgewertet und in einem Workshop dem gesamten Expertenteam präsentiert. Zudem wurden die Befragungsergebnisse in einer Ausgabe der Zeitschrift PHARMIG info Spezial im September 2005 publiziert.

Auf Basis der Befragungsergebnisse, der Euromet-Richtlinien und der Deutschen Empfehlungen zur gesundheitsökonomischen Evaluation (Hannoveraner Konsens) wurde vom IPF ein Vorschlag für Guidelines erstellt, der im Februar 2006 mit dem Expertenteam diskutiert wurde. Ziel der Expertenrunde war die Erreichung eines Konsenses zu den einzelnen inhaltlichen Punkten. Ein Konsens konnte in allen Punkten gefunden werden.

Die Initiatoren und Mitglieder des Expertenteams waren:

IPF: Dr. Evelyn Walter, Mag. Susanne Zehetmayr

Das Expertenteam: Mag. Werner Bencic (Oberösterreichische Gebietskrankenkasse), Dr. Anna Bucsics (Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger), Dr. Hubert Dressler (Pharmig), Dr. Wolfgang Gerold (Wiener Krankenanstaltenverbund), Mag. Beate Hartinger (Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger), Dr. Anna-Christine Hauser (Ärztchamber Wien), Dr. Jan Oliver Huber (Pharmig), Prof. Mag. Heinz Krammer (ARGE Pharmazeutika), Mag. Hanns Kratzer (MSD), Univ. Prof. Dr. Markus Müller (Universitätsklinik für klinische Pharmakologie, AKH Wien), Dr. Andreas Penk (Pfizer), Univ. Prof. Dr. Peter Placheta (Boehringer Ingelheim), Dr. Josef Probst (Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger), Mag. Gernot Spaninger (Bundesministerium für Gesundheit und Frauen), Mag. Peter Wieninger (Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger), Dr. Claudia Wild (Institut für Technologiefolgenabschätzung), Dr. Andreas Windischbauer (Herba Chemosan Apotheker AG)

Guidelines

Die nachfolgend präsentierten Guidelines beziehen sich ausschließlich auf vergleichende Analysen der gesundheitsökonomischen Evaluation im Allgemeinen, d.h. dass die vorliegenden Guidelines nicht ausschließlich für die Evaluation pharmakologischer Handlungsalternativen Gültigkeit haben. Sie sind somit keine rein pharmakoökonomischen Guidelines.

1 Studiendesign

Die gesundheitsökonomische Evaluation soll gemäß dem wissenschaftlichen state-of-the-art konzipiert werden. D.h. die Forschungsfrage muss klar definiert sein, die Hypothesen müssen präzise hergeleitet werden, die Methodik muss dargelegt und begründet werden, die Perspektive muss definiert werden, die Wahl der therapeutischen Alternative muss begründet werden und die Zielpopulation muss benannt werden. Das Studiendesign soll möglichst realitätsnah gewählt werden.

Für die gesundheitsökonomische Analyse kann sowohl ein prospektiver als auch ein retrospektiver Studienansatz gewählt werden.

Die gesundheitsökonomische Evaluation kann im Rahmen einer klinischen Studie erfolgen und „efficacy“ darstellen oder mithilfe einer Modellierung „effectiveness“ statistisch abbilden. Die methodischen Verfahren der Modellierung (z.B. Entscheidungsanalysen, stochastische Simulationen etc.) werden nicht standardisiert, da dies im Vergleich zu klinischen Prüfungen nur schwer durchführbar ist. Daher ist bei den entsprechenden Modellrechnungen ein hohes Maß an Transparenz gefordert.

2 Analysemethoden

Vergleichende gesundheitsökonomische Analysen lassen sich nach Art der Gegenüberstellung der Kosten und Konsequenzen klassifizieren. Je nach Analyseart variiert die Bewertung des Outcomes von Nicht-Bewertung über Bewertung in nicht-monetären, naturalistischen Einheiten bis hin zur monetären Bewertung. **Die Wahl der Analysemethode hängt von der Forschungsfrage ab und ist zu begründen.**

Analysemethode	Messung/ Bewertung der Kosten	Messung/ Bewertung des Outcome	Kosten-Outcome Gegenüberstel- lung
Kosten-Minimierungs- Analyse (CMA)	monetär	keine	Keine
Kosten-Effektivitäts- Analyse (CEA)	monetär	natürliche Einheiten	Kosten je Outco- meeinheit
Kosten-Nutzwert-Analyse (CUA)	monetär	Nutzenwerte	Kosten je QALY
Kosten-Nutzen-Analyse (CBA)	monetär	monetär	Nettokosten

Kosten-Minimierungs-Analyse

Die Kosten-Minimierungs-Analyse ist eine ökonomische Untersuchung, in welcher zwei oder mehr therapeutische Alternativen mit gleicher Effektivität bzw. Wirksamkeit anhand der Nettokosten verglichen werden, um die kostengünstigste Alternative zu ermitteln. Die Wirksamkeitsgleichheit der Vergleichsalternativen muss transparent und nachvollziehbar dargelegt werden.

Kosten-Effektivitäts-Analyse

Die Kosten-Effektivitäts-Analyse ist eine ökonomische Untersuchung in welcher die Kosten in monetären Einheiten und die Ergebnisse in nicht-monetären Einheiten ausgedrückt werden. Nicht monetäre Einheiten können beispielsweise sein: (1) gewonnene Lebensjahre, (2) verhinderte Spitalstage, (3) klinische Parameter (z.B. Response-, Remissionsraten, Cholesterinsenkung etc.).

Kosten-Nutzwert-Analyse

Die Kosten-Nutzwert-Analyse folgt dem Prinzip der Kosten-Effektivitäts-Analyse. Kosten werden in monetären Einheiten bewertet, der Nutzen wird als nicht-monetärer aber nutzenadjustierter Outcome, dem qualitätsadjustierten Lebensjahr (QALY), gemessen. Das Konzept kombiniert zwischen Lebenserwartung und Lebensqualität. Ist die Lebensqualität ein wichtiger Aspekt der Therapie, ist diese Analyseform zu wählen.

Kosten-Nutzen-Analyse

Die Kosten-Nutzen-Analyse bewertet alle, auch die gesundheitlichen, Effekte in Geldeinheiten. Der Nachteil der Kosten-Nutzen-Analyse ist, dass eine monetäre Bewertung klinischer Ergebnisse stattfinden muss, welche allerdings methodisch nur schwierig durchzuführen ist. Aufgrund dieser methodischen Schwierigkeiten, ist von der Analysemethode kein Gebrauch zu machen.

Aufbauend auf diesen Analysemethoden können ergänzende Fragestellungen behandelt werden, wie beispielsweise der Kosten Impact.

3 Perspektive

Die Perspektive ist der Standpunkt aus dessen Sicht die Kosten und Nutzen erfasst und bewertet werden. Die Perspektivenwahl muss sich logisch aus der For-

schungsfrage ergeben. Außer der gesellschaftlichen/volkswirtschaftlichen Perspektive, die den umfassendsten Ansatz darstellt, sind auch andere Perspektiven möglich, z.B. des Gesundheitswesens, der Sozialversicherung, sonstiger Leistungserbringer (Krankenanstalten) etc. Die Wahl der Perspektive ist zu begründen. Werden in der Analyse mehrere Perspektiven eingenommen, sind die Ergebnisse getrennt für jede Studienperspektive darzustellen.

4 Vergleichsalternativen

Das Ziel von vergleichenden ökonomischen Analysen besteht in der Beurteilung konkurrierender Maßnahmen. Die Auswahl der Handlungsalternativen muss der Forschungsfrage und dem Stand der Wissenschaft entsprechen. Die gewählten Handlungsalternativen sollen möglichst vollständig beschrieben werden und der österreichischen klinischen Praxis entsprechen. D.h. in der Analyse soll – wenn es sich bei den Handlungsalternativen um Therapieformen handelt - in erster Linie ein Vergleich mit der **Standardtherapie** vorgenommen werden. Wenn die Standardtherapie nicht eindeutig ermittelbar ist, kann ebenso die **häufigste Therapie** oder die **effektivste Therapie** gewählt werden. Die Wahl der Handlungsalternative(n) ist zu begründen.

5 Kostenermittlung

Grundsätzlich sind alle für die gewählte Perspektive relevanten Kosten zu ermitteln und in der Analyse zu berücksichtigen. In der Gesundheitsökonomie werden Kosten im volkswirtschaftlichen Sinne definiert und als bewerteter Ressourcenverbrauch verstanden.

Die **direkten Kosten** umfassen alle Ressourcenverbräuche, die sich aus einer Behandlung oder Therapie ergeben und dieser direkt zurechenbar sind. Die direkten Kosten umfassen direkte medizinische und direkte nicht-medizinische Kosten. Direkte medizinische Kosten entstehen unmittelbar durch die Behandlung (z.B. Diagnostik, medikamentöse Therapie, ärztliche Betreuung, stationäre Behandlung etc.). Direkte nicht-medizinische Kosten entstehen durch die Folgen der Erkrankung oder Behandlung (z.B. Transportkosten, pflegerische Dienste etc.).

Als **indirekte Kosten** werden Ressourcenveränderungen erfasst und bewertet, die nicht direkt im Zusammenhang mit der Behandlung der Erkrankung entstehen. Hierzu zählen Produktivitätsverluste, die sich aus Krankheit und vorzeitigem Tod ergeben. Wenn Einschränkungen in der Leistungsfähigkeit, neben der Abwesenheit am Arbeitsplatz, Berücksichtigung finden, muss dieses Vorgehen getrennt dargestellt werden.

Eine Marginalbetrachtung ist anzustreben, um die Kosten einer zusätzlich verbrauchten Einheit zu quantifizieren. Durchschnittswerte sollen nur dann verwendet werden, wenn Marginalwerte nicht zur Verfügung stehen.

Um den gesamten Ressourcenverbrauch transparent zu machen, sollen Mengeneinheiten und Preise ausgewiesen werden. Idealerweise erfolgt die Bewertung der Ressourcenverbräuche mit Hilfe von Opportunitätskosten. Opportunitätskosten verstehen sich als der Wert der besten anderweitigen Verwendung der Ressourcen. In einem Wettbewerbsmarkt geben die Marktpreise diesen Wert wieder (z.B. Arzneimittel, medizinische Produkte etc.). Gibt es keinen Wettbewerbsmarkt – aber Gebühren-, Honorarverordnungen oder sonstige administrative Entgeltwerte – sind diese heranzuziehen. In sonstigen Fällen sind Ersatzgrößen, sog. Schattenpreise, heranzuziehen. Liegen für die Kostenerhebung keine publizierten Daten vor, müssen Zurechnungen und eigene Bewertungen (Schätzungen, Durchschnittswerte, Exploration publizierter Daten auf ganz Österreich) durchgeführt werden.

Die Produktivitätsverluste sollen mit dem **Human-Kapital-Ansatz**, d.h. dem periodenbezogenen Einkommen der betroffenen Patientengruppe, bewertet werden. Falls keine spezifischen Daten der betrachteten Patientengruppe zu Verfügung stehen, können Durchschnittswerte aus der amtlichen Statistik herangezogen werden.

$$\text{Produktivitätsverlust} = \text{Arbeitsunfähigkeit} \times \frac{\text{Lohnkosten}}{\text{AbhängigErwerbstätig} \times 365 \text{Tage}}$$

Bei der Ermittlung des Produktivitätsverlustes sind in Abhängigkeit der Fragestellung Gender-, Alters- sowie soziale Komponenten zu berücksichtigen.

Es ist ebenso möglich bei langfristigem Arbeitsausfall oder Tod die aktuelle Arbeitsmarktsituation in der Analyse zu berücksichtigen, d.h. Arbeitsplätze können in relativ kurzer Zeit nach besetzt werden. Als Produktionsverlust wird nur die Periode bis zur Neubesetzung des Arbeitsplatzes (Frikionsperiode) bewertet. Ebenso ist bei sehr kurzem Arbeitsausfall denkbar, dass der Arbeitsausfall von Kollegen überbrückt wird. Die Verwendung des **Frikionskosten-Ansatzes** ist allerdings zu begründen.

6 Outcomeparameter

Die Wahl von Outcomeparametern hängt sowohl von der Indikation als auch von der Forschungsfrage ab. Die Effekte einer medizinischen Intervention können in verschiedener Weise definiert werden. Die Wahl bestimmt zugleich die Analysemethode. Die Wahl der Outcomeparameter ist vorab zu treffen und zu begründen. Folgende Outcomeparameter können gewählt werden:

Ökonomisch orientierte Outcomemaße wie Krankenhauspflegetage, Arbeitsunfähigkeitstage etc.

Klinische Outcomeparameter umfassen physiologische oder biochemische, morbiditätsbezogene oder mortalitätsbezogene Parameter. Als Outcomemaß können finale Endpunkte, intermediäre Endpunkte und surrogate Endpunkte herange-

zogen werden. Harte klinische Endpunkte sind zu bevorzugen. Aufgrund der kurzen Analysezeiträume randomisierter klinischer Studien können optional intermediäre und surrogate Endpunkte gewählt werden, wenn diese einen hohen Vorhersagewert für einen harten klinischen Endpunkt haben. Werden multiple Outcomes gewählt, müssen alle gesondert präsentiert werden.

Da der Zusammenhang zwischen klinischen Outcomeparametern und subjektivem Patientenwohl nur sehr indirekt ist, ist bei speziellen Indikationen – vor allem dort, wo die medizinische Behandlung weder Heilung noch entscheidende Lebensverlängerung in Aussicht stellt - die **gesundheitsbezogene Lebensqualität** der geeignete Outcomeindikator.

Soll die Lebensqualität als Outcomegröße dienen, muss sichergestellt sein, dass es sich bei der gemessenen Größe auch um ein adäquates Maß zum Vergleich der gewählten Behandlungsalternativen handelt. Outcomes dieser Art, also Nutzwerte, können auf folgende Weise ermittelt werden:

- spezifische Skalen (Rangskalen),
- spieltheoretische Verfahren (z.B. Standard Gamble, Time-Trade off etc.),
- psychometrische Skalierungsverfahren, welche generische und krankheitsspezifische Verfahren sowie eindimensionale und mehrdimensionale Instrumente umfassen.

Solche Einzelmaße bieten sich an mit dem quantitativ-objektiven Maß wie der Überlebenszeit in Verbindung gesetzt zu werden, in Form der Quality-adjusted-life-years (**QALYs**).

Bei jedem Untersuchungskontext ist die methodische Brauchbarkeit und der gegenwärtige Stand der Wissenschaft der Lebensqualitätsmessung erneut zu bedenken. Der Vergleich zwischen verschiedenen Evaluationsstudien wird erleichtert durch die Wahl von Outcomeparameter, die in der Literatur validiert und geläufig sind.

Unabhängig von der Wahl des Outcomeparameter gilt, dass dieser sensitiv, valide und konsistent sein muss.

7 Inkrementelle Kosteneffektivität

Die inkrementelle Kosteneffektivität zeigt die Differenz der Kosteneffektivität zweier Alternativen bzw. die zusätzlichen Kosten des Nettoeffekts. In gesundheitsökonomischen Analysen sollte die Darstellung der inkrementellen Kosteneffektivität enthalten sein.

8 Datenquellen

Gesundheitsökonomische Evaluationsstudien beinhalten klinische, ökonomische und epidemiologische Daten. Alle herangezogenen Datenquellen sind genau zu beschreiben, ihre Auswahl ist zu begründen, ihre Eignung und Validität zu bewerten. Dabei soll auf die interne wie auch die externe Validität eingegangen werden.

Der Evidenzgrad der Daten ist nachstehend angeführt:

Klinische Daten

Die in gesundheitsökonomischen Evaluationen zugrunde liegenden klinischen Daten werden nach folgenden Evidenzgraden beurteilt und sind nach Verfügbarkeit nach dieser Priorität zu beurteilen:

- 1) Meta-Analysen, randomisierter, kontrollierter Studien mit maskierter Ergebnisbeurteilung
- 2) Repräsentative, randomisierte, kontrollierte Studien mit maskierter Ergebnisbeurteilung
- 3) Systematische Reviews mit Ergebnisbeurteilung
- 4) Kleinere, randomisierte kontrollierte Studien
- 5) Beobachtungsstudien
- 6) Behandlungsguidelines
- 7) Expertenmeinungen

Ökonomische Daten

In Österreich werden ökonomische Daten kaum systematisch erhoben bzw. veröffentlicht. Daher sollten sich gesundheitsökonomische Evaluationen vorrangig auf Daten folgender Quellen beziehen:

- 1) In Kostenstudien publizierte österreichische Daten aus Kostenrechnungen
- 2) Metahonorarordnung des Hauptverbandes oder einen Mischtarif aus mehreren Honorarordnungen (z.B. Wien, OÖ, Stmk und Tirol) oder einen Tarifkatalog einer Gebietskrankenkasse.
- 3) Sämtliche Tarif- und Preiskataloge von Sozialversicherungsträgern, Krankenanstalten, Pflegeheimen, Rehabilitationsanstalten, Geriatriezentren, Kuranstalten sowie Ärztekammer und Apothekerkammer (z.B. Warenverzeichnis).
- 4) LKF-Katalog der Fondskrankenanstalten
- 5) Daten aus der Kostenrechnung von Krankenanstalten (z.B. KAV Daten)
- 6) Kostenschätzungen aus Delphi-Erhebungen
- 7) Empirische Erhebungen
- 8) Expertenmeinungen

Epidemiologische Daten

Epidemiologische Erhebungen, die direkt in Österreich durchgeführt werden oder Österreich berücksichtigen, sind äußerst selten.

- 1) Publizierte österreichische Daten oder Datenerhebungen aus Österreich (Plausibilitätsprüfung mit anderen Ländern)
- 2) Publizierte Daten aus vergleichbaren Nachbarländern (z.B. Deutschland, Länder der europäischen Union oder der Schweiz etc.)
- 3) Andere verfügbare Daten (z.B. Expertenstatements, publizierte Daten aus nicht europäischen Ländern)
- 4) Expertenmeinungen

9 Zeithorizont

Die Wahl des Zeithorizonts hängt von der Forschungsfrage ab und kann von wenigen Wochen bis zu mehreren Jahren (z.B. Restlebenserwartung) reichen. Bei der Wahl des Zeithorizonts muss auf jeden Fall gewährleistet sein, dass der gewählte Outcome und die Ressourcenverbräuche der Behandlungsalternativen in diesem Zeitraum beobachtbar sind.

10 Diskontierung

Häufig werden in gesundheitsökonomischen Analysen Kosten und/oder Outcomes über mehr als ein Jahr betrachtet. Ist dies der Fall, ist die Berechnung von Gegenwartswerten notwendig, d.h. dass Langzeitbetrachtungen eine Diskontierung der Kosten und Nutzen auf einen bestimmten Bezugspunkt – üblicherweise den Zeitpunkt der Erstellung der Studie - erfordern. Die Diskontierung ermöglicht den Vergleich zweier unterschiedlicher Behandlungsalternativen bei denen Kosten und Nutzen eines bestimmten Bezugspunktes in der Regel zu unterschiedlichen Zeitpunkten anfallen.

Als jährlicher Diskontsatz ist eine Rate von 5% heranzuziehen, wobei eine Sensitivitätsanalyse mit höheren und niedrigeren Sätzen (z.B. 3% und 10%) die Robustheit der Ergebnisse überprüfen soll. Nicht-monetäre Outcomes sind in einer gesonderten Rechnung zu diskontieren.

11 Unsicherheit

Daten einer gesundheitsökonomischen Analyse stammen aus unterschiedlichen Quellen (z.B. gepoolte Datensätze, Metaanalysen, nicht verifizierbare Annahmen). Da diese zum Teil unvollständig und mit Unsicherheiten behaftet sind, werden häufig Annahmen über bestimmte Parameterwerte getroffen. Stochastische Ansätze, wie deterministische Sensitivitätsanalysen, sollen den Einfluss von unsicheren und/oder geschätzten Parametern auf das Ergebnis der Evaluation untersuchen.

Für die Variation der exogenen Parameter werden Schwankungsbreiten festgelegt. Die Festlegung der plausiblen Schwankungsbreite basiert je nach Studiendesign für Sensitivitätsanalysen auf folgenden Möglichkeiten: (1) Konfidenzintervalle aus klinischen Studien, statistischen Untersuchungen (2) Annahmen aus der wissenschaftlichen Literatur, (3) Expertenmeinungen, etc.

Eine Sensitivitätsanalyse erübrigt sich dann, wenn die Parameter bereits mit ihrer Streuung dargestellt werden.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse sind kritisch zu diskutieren.

12 Präsentation der Ergebnisse

Die Ergebnisse sowie die Vorgehensweise der gesundheitsökonomischen Evaluation, müssen transparent dargestellt sein. Die Präsentation der Ergebnisse soll so erfolgen, wie sie für eine Veröffentlichung in Zeitschriften (Peer-Review) geeignet sind (Angaben zum Verfasser, Sponsoring etc.). Auch negative Ergebnisse sind zu veröffentlichen.

Für die Forschungsfrage relevante Darstellungen und bedeutende Ergebnisse sollen in aggregierter und disaggregierter Weise (z.B. nach Kostenkomponenten, Perspektiven etc.) präsentiert werden. Die verschiedenen Sichtweisen sollen vergleichbar dargestellt werden. Eine zusätzlich klare und knappe Darstellung der Ergebnisse soll die kosteneffektive (d.h. dominante) Strategie präsentieren.