

Entscheidungsanalytische Modellierung als Instrument gesundheitsökonomischer Evaluationen

Der Wirtschaftswissenschaftlichen Fakultät der
Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover
zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Wirtschaftswissenschaften
– Doctor rerum politicarum –

genehmigte Dissertation

von

Diplom-Ökonom Alexander Kuhlmann

geboren am 02.01.1982 in Hannover

2015

Referent: Prof. Dr. J.-Matthias Graf von der Schulenburg

Korreferent: Prof. Dr. Wolfgang Greiner

Tag der Promotion: 05.05.2014

Zusammenfassung

Evaluationen von Gesundheitsleistungen zielen darauf ab, aus den möglichen Alternativen eine angemessene Handlungsoption für eine spezifische Gruppe von Rezipienten zu identifizieren und Entscheidungsprozesse auf Basis der gesamten vorliegenden Evidenz zu informieren. Modellierungen bieten ein methodisches Instrumentarium, um die hierfür erforderliche Verknüpfung, Transformation und Synthese von Informationen sowie eine zielgerichtete Analyse der Ergebnisse durchzuführen. Die in der vorliegenden Arbeit zusammengefassten acht Publikationen sollen daher klären, welchen Beitrag entscheidungsanalytische Modellierungen zur Unterstützung gesundheitspolitischer Entscheidungsprozesse in Deutschland leisten können und welche Konzepte zur Entscheidungsfindung auf der Grundlage gesundheitsökonomischer Evaluationsergebnisse geeignet sind.

Anhand einer empirischen Analyse von Health Technology Assessments (HTA) des Deutschen Instituts für medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) wird der Nutzen entscheidungsanalytischer Modelle für den gesundheitspolitischen Entscheidungsprozess in Deutschland aufgezeigt. In zwei weiteren Publikationen wird die besondere Bedeutung von Modellierungen bei der Evaluation von Handlungsoptionen zur Vermeidung von Infektionskrankheiten am Beispiel der Pneumokokken-Impfung herausgestellt. Die Analyse der Krankheitskosten von HIV-Patienten unter antiretroviraler Therapie bildet eine wichtige Datenquelle für künftige Modellierungen in diesem Bereich. In drei theoretischen Publikationen werden unterschiedliche Konzepte zur Entscheidungsfindung auf Basis von Evaluationsergebnissen beschrieben und kritisch diskutiert. In diesem Zusammenhang kann insbesondere gezeigt werden, dass das Effizienzgrenzen-Konzept des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zur Bewertung von Kosten-Effektivitäts-Relationen abzulehnen ist. Mit der Budget-Impact-Analyse zur Behandlung von Varizen wird eine weitere Einsatzmöglichkeit für Modellierungen zur Generierung von entscheidungsrelevanten ökonomischen Informationen im Gesundheitswesen aufgezeigt.

Schlagwörter

Gesundheitsökonomische Evaluationen, entscheidungsanalytische Modellierungen, Kosten-Effektivitäts-Analysen

Abstract

Evaluations of health services aim to identify an appropriate course of action among the possible alternatives for a specific group of recipients and to inform decision-making processes based on all relevant evidence. Modeling provides a methodological framework to perform the required linkage, transformation, and synthesis of information as well as a targeted analysis of the outcomes. Therefore, the objectives of the eight publications which are merged in this doctoral thesis are to clarify the contribution of decision-analytic modeling to inform health-policy making in Germany and to assess concepts for the appraisal of health technologies based on the results of evaluation studies

The empirical analysis of health technology assessments (HTA) of the German Institute for Medical Documentation and Information (DIMDI) demonstrates the potential of decision-analytic models to inform health policy-making processes in Germany. Two further publications which focus on pneumococcal vaccination strategies show the importance of modeling in the evaluation of options for the prevention of infectious diseases. The cost of illness analysis of HIV patients on antiretroviral therapies forms an important source of data for future modeling in this area. In three different theoretical publications concepts for the appraisal of health technologies are described and critically discussed. In particular, the methodical weaknesses of the efficiency frontier of the Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) for the assessment of cost-benefit ratios are pointed out. The budget impact analysis for the treatment of varicose veins shows another use of modeling to generate relevant economic information for healthcare decision-making.

Keywords

Health economic evaluation, decision-analytic modeling, cost-effectiveness analysis

Inhaltsverzeichnis

1	Motivation und Zielsetzung	1
1.1	Begründung und theoretische Fundierung ökonomischer Evaluationen im Gesundheitswesen	1
1.2	Entscheidungsanalyse als Grundlage für Evaluationen von Gesundheitsleistungen	3
2	Beitrag der vorliegenden kumulativen Dissertationsarbeit	5
2.1	Nutzen entscheidungsanalytischer Modelle als Grundlage für gesundheitspolitische Entscheidungen in Deutschland	5
2.2	Bedeutung entscheidungsanalytischer Modelle bei der Evaluation von Handlungsoptionen zur Vermeidung von Infektionskrankheiten	6
2.3	Konzepte zur Entscheidungsfindung auf Basis von Evaluationsergebnissen	9
2.4	Kalkulation des Budget Impacts	10
3	Beantwortung der Forschungsfragen und Ausblick auf zukünftige Entwicklungen	12
4	Literaturverzeichnis	15
5	Artikel der kumulativen Dissertation	17
	<i>The Role of Decision-Analytic Modelling in German Health Technology Assessments</i>	19
	<i>Potential cost-effectiveness and benefit-cost ratios of adult pneumococcal vaccination in Germany</i>	41
	<i>Modeling the Cost-Effectiveness of a 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Germany</i>	71
	<i>Krankheitskosten von HIV-Patienten unter antiretroviraler Therapie in Deutschland</i> ...	107
	<i>Das Schwellenwertkonzept: Theorie sowie Umsetzung beim IQWiG und anderen Institutionen</i>	131
	<i>Ökonomische Beurteilung des Effizienzgrenzenkonzeptes</i>	185
	<i>Die Effizienzgrenze des IQWiG: Eine gelungene Adaption der Modelle von Markowitz und Koopmans?</i>	207
	<i>Impact of radiofrequency ablation for patients with varicose veins on the budget of the German statutory health insurance system</i>	235

1 Motivation und Zielsetzung

1.1 Begründung und theoretische Fundierung ökonomischer Evaluationen im Gesundheitswesen

Die einer Gesellschaft zur Verfügung stehenden Ressourcen sind begrenzt. Diese steht damit vor der Herausforderung, die knappen Mittel möglichst optimal auf die alternativen, miteinander konkurrierenden Verwendungsmöglichkeiten aufzuteilen, mit dem Ziel, den Wohlstand zu maximieren. Hierfür werden jedoch geeignete Kriterien benötigt, anhand derer die Auswirkungen der alternativen Allokationen bewertet werden können. Mit derartigen Bewertungskriterien hat sich insbesondere die Wohlfahrtsökonomik beschäftigt. Dabei handelt es sich um eine normative Theorie, die einen konsequentialistischen Ansatz verfolgt. Die Auswirkungen von Handlungen, Entscheidungen, Regeln etc. werden anhand einer gesellschaftlichen Wohlfahrtsfunktion beurteilt, die sich über die individuellen Nutzenlevel aller Gesellschaftsmitglieder definiert. (Sen 1985)

Im Utilitarismus ergibt sich der gesellschaftliche Wohlstand aus der Summe der individuellen Nutzen. (Bentham 1776) Dies setzt allerdings voraus, dass der Nutzen kardinal gemessen werden kann und interpersonell vergleichbar ist. Zusätzlich wird ein explizites Werturteil bezüglich der Aggregation getroffen, nämlich dass alle individuellen Nutzenwerte unabhängig von ihrer Höhe mit dem gleichen Gewicht eingehen.

Die auf Pareto zurückgehende paretianische Wohlfahrtsökonomik lehnt sowohl eine kardinale Nutzenmessung als auch interpersonelle Nutzenvergleiche ab und verfolgt somit einen individualistischen Ansatz. Zustände werden anhand des Pareto-Kriteriums, einem Dominanzkriterium, bewertet. Dabei ist eine Allokation einer anderen vorzuziehen, wenn mindestens eine Person einen Nutzengewinn aufweist, ohne dass eine andere Person schlechter gestellt wird. (Taylor und Frost 2006) Demnach ist eine Handlungsoption pareto-optimal, wenn diese von keiner anderen pareto-dominiert wird. Arrow zeigte jedoch, dass im Rahmen eines individualistischen Ansatzes unter bestimmten plausiblen Bedingungen (z. B. keine Diktatur) eine gesellschaftliche Wohlfahrtsfunktion nicht erzeugt werden kann bzw. kollektive Entscheidungen nicht widerspruchsfrei möglich sind. (Arrow 1951)

Eine Erweiterung des Pareto-Kriteriums stellt das Kaldor-Hicks-Kriterium dar. Dieses erlaubt potentielle Kompensationen der „Verlierer“. Eine Allokation führt dann zu einer Verbesserung der Wohlfahrt, wenn die „Gewinner“ die Verluste der „Verlierer“ kompensieren können und danach immer noch einen Nutzengewinn übrig haben. Die Kompensation ist allerdings nur hypothetischer Art und muss nicht tatsächlich erfolgen. (Kaldor 1939; Hicks 1939) Auf diesem Prinzip basiert die Kosten-Nutzen-Analyse, die zur ökonomischen Evaluation in vielen Bereichen ihre Anwendung findet, so auch im Gesundheitswesen. Bei der Kosten-Nutzen-Analyse

werden sämtliche Kosten und Nutzen in monetären Einheiten gemessen, wodurch Interventionen im Gesundheitswesen auch mit Projekten in anderen Wirtschaftsbereichen verglichen werden können.(Schöffski und Graf Schulenburg 2012)

In der Gesundheitsökonomie haben sich aktuell jedoch die Kosten-Effektivitäts- und die Kosten-Nutzwert-Analyse¹ durchgesetzt. Bei der Kosten-Effektivitäts-Analyse werden die in monetären Einheiten gemessenen Kosten spezifischen medizinischen Erfolgsgrößen (z. B. Senkung des Blutdrucks, Verbesserung der Sehkraft, Reduzierung der Tumorgroße) oder globalen Erfolgskriterien (z. B. Anzahl erfolgreich behandelter Fälle) gegenübergestellt. Um komplexe Gesundheitsprogramme zu evaluieren oder einen Vergleich zwischen unterschiedlichen Indikationen zu ermöglichen, bedarf es allerdings eines einheitlichen Effektivitätsmaßes, das den „gesundheitlichen Nutzen“ möglichst umfassend und universell abbildet.(Schöffski und Graf Schulenburg 2012)

Kosten-Effektivitäts-Analysen sind nur schwer mit den Prämissen der Wohlfahrtsökonomik zu vereinbaren. Zwar gibt es diesbezüglich Ansätze(Garber und Phelps 1997), allerdings bergen diese einige sehr kritische ethische Implikationen(Brouwer und Koopmanschap 2000). Aus diesem Grund gibt es Bestrebungen, gesundheitsökonomische Evaluationen aus dem Extra-Welfarismus gemäß dem Capability-Konzept nach Sen theoretisch zu begründen.(Culyer 1989) Als Bewertungsmaßstab gelten hierbei die Fähigkeiten einer Person, sein Leben in Freiheit selbst zu bestimmen.(Sen 1985) Diese Fähigkeit kann bspw. durch Armut oder Krankheit eingeschränkt sein. Anstelle des Nutzens würde im Gesundheitswesen die Maximierung der Gesundheit in den Fokus rücken. In einem extra-welfaristischen Rahmenkonzept wären darüber hinaus auch präferenzbasierte Gewichtungen von Outcomes und interpersonelle Vergleiche in vielfältigen Dimensionen gestattet.(Brouwer et al. 2008)

Allerdings darf die Maximierung der Gesundheit nicht im alleinigen Fokus stehen, sondern ist als Bestandteil eines multidimensionalen Zielsystems zu sehen, das es zu optimieren gilt. Dies wird häufig dahingehend interpretiert, dass dem Gesundheitssystem auf Basis gesellschaftlicher Präferenzen eine bestimmte Menge an Ressourcen zur Verfügung gestellt werden soll, mit denen die Gesundheit zu maximieren ist.(Culyer 1990)

Im Rahmen einer theoretischen Begründung der Kosten-Effektivitäts-Analyse sollte nicht außer Acht gelassen werden, dass viele praktische Überlegungen und Ansichten die Entwicklung dieser Evaluationsform stark beeinflusst haben. Die Kosten-Effektivitäts-Analyse könnte deshalb auch einem eher pragmatischen Ansatz, dem „Decision Maker Approach“(Sugden und Williams 1978) zugeordnet werden. Hierbei wird die Bewertung („Appraisal“) von den Entscheidungsträgern durchgeführt, die ihre eigenen Wertvorstellungen

¹ Da die Kosten-Nutzwert-Analyse als eine spezielle Form der Kosten-Effektivitäts-Analyse angesehen werden kann, wird im Folgenden nur der Begriff Kosten-Effektivitäts-Analyse verwendet.

anwenden, welche allerdings die Maximierung des gesellschaftlichen Wohlstandes zum Ziel haben sollten.(Pauly et al. 2011) Dadurch stellt der „Decision Maker Approach“ an gesundheitsökonomische Evaluationen hinsichtlich interpersoneller Vergleichbarkeit und Aggregation von Outcomes weniger Restriktionen als die Wohlfahrtsökonomie.² Die primäre Aufgabe der Forscher/Wissenschaftler besteht darin, die Entscheidungsträger möglichst umfassend hinsichtlich des Entscheidungsproblems zu informieren. Dabei ist ein Höchstmaß an methodischer Transparenz einzufordern. Die Gewichtung von Outcomes obliegt hingegen den Entscheidungsträgern. Bewertungen seitens der Ökonomen sollten darauf abzielen, soziale Werte zu repräsentieren und sind zwingend offenzulegen.(Brouwer und Koopmanschap 2000)

Die obigen Ausführungen zeigen, dass die theoretische Einordnung durchaus Auswirkungen auf die Ausgestaltung gesundheitsökonomischer Evaluationen hat. Dies betrifft insbesondere die zu berücksichtigenden Effekte, die Bewertung der Outcomes und die Funktion von Evaluationen, aber auch Aspekte wie die Diskontierung.(Brouwer und Koopmanschap 2000) Im Folgenden wird dem pragmatischen „Decision Maker Approach“ gefolgt, d.h. die primäre Funktion gesundheitsökonomischer Evaluationen soll darin bestehen, Informationen für Entscheidungsprozesse in der Gesundheitspolitik bereitzustellen.

1.2 Entscheidungsanalyse als Grundlage für Evaluationen von Gesundheitsleistungen

Evaluationen von Gesundheitsleistungen können in zwei Aktivitäten aufgegliedert werden: die Messung von Effekten und die Entscheidungsanalyse. Bei der ersten Aktivität liegt der Fokus auf der Schätzung von einigen wenigen Parametern und der Prüfung von Beziehungen zwischen diesen. Eine wichtige Rolle spielt dabei die Unsicherheit der Parameter. Ziel der Entscheidungsanalyse ist es, aus den möglichen Alternativen eine angemessene Handlungsoption für eine spezifische Gruppe von Rezipienten zu identifizieren und Entscheidungsprozesse auf Basis der gesamten vorliegenden Evidenz zu informieren. Die Analyse erfolgt daher in der Regel auf Basis von Erwartungswerten anstelle individueller Parameterwerte. Diesbezüglich gilt es dem Umstand Rechnung zu tragen, dass Entscheidungen in der Praxis stets unter Unsicherheit getroffen werden.(Drummond et al. 2007, c2005)

An die Entscheidungsanalyse sind verschiedene Anforderungen geknüpft, die erfüllt werden sollten, um den Entscheidungsprozess adäquat zu informieren:(Drummond et al. 2007, c2005; Briggs et al. 2006):

- Vergleich aller relevanter Optionen

² Im Rahmen des „Decision Maker Approach“ ist es bspw. auch möglich eine andere Perspektive als die soziale zu rechtfertigen.

- Berücksichtigung der gesamten vorliegenden und relevanten Evidenz
- Verknüpfung von klinischen Endpunkten und finalen Outcomes (z. B. QALY)
- Extrapolation der Ergebnisse über einen angemessenen Zeithorizont oder für unterschiedliche Szenarien
- Angemessene Berücksichtigung der Unsicherheit
- Ergebnisse an den Entscheidungskontext anpassen (z. B. Transformation von Ergebnissen aus anderen Settings, Analyse von Subgruppen)

Es wird schnell ersichtlich, dass klinische Studien oder auch andere Studiendesigns, die nicht die Möglichkeit einer Informationssynthese bieten, für Entscheidungsanalysen in der Regel ungeeignet sind. Modellierungen bieten hingegen ein methodisches Instrumentarium, um Informationen adäquat zu verknüpfen, transformieren und synthetisieren sowie die Ergebnisse zielführend zu analysieren.

Die Arbeit verfolgt daher drei zentrale Forschungsfragen, die anhand von methodischen und empirischen Studien beantwortet werden sollen:

1. *Sind Modellierungen als Instrument gesundheitsökonomischer Evaluationen geeignet, gesundheitspolitische Entscheidungsprozesse in Deutschland zu unterstützen?*
2. *Welche Konzepte stehen zur Verfügung, um auf der Grundlage von gesundheitsökonomischen Evaluationsergebnissen Entscheidungen zu treffen?*
3. *Welchen zusätzlichen Beitrag können Modellierungen neben Kosten-Effektivitäts-Analysen für Entscheidungsprozesse im Gesundheitswesen liefern?*

Hierzu wird in Kapitel 2.1 zunächst anhand einer Analyse von Health Technology Assessments (HTA) des Deutschen Instituts für medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) der Nutzen entscheidungsanalytischer Modelle für den gesundheitspolitischen Entscheidungsprozess in Deutschland aufgezeigt. In Kapitel 2.2 wird die besondere Bedeutung von Modellierungen bei der Evaluation von Handlungsoptionen zur Vermeidung von Infektionskrankheiten am Beispiel der Pneumokokken-Impfung dargestellt. Des Weiteren wird eine Analyse der Krankheitskosten von Patienten unter antiretroviraler Therapie beschrieben, die als wichtige Datenquelle für künftige Modellierungen in diesem Bereich fungieren kann. Kapitel 2.3 geht der Frage nach, wie die Ergebnisse von entscheidungsanalytischen Modellen zu bewerten sind, d.h. ab wann gilt eine Intervention als kosteneffektiv gegenüber einer anderen. Hierzu wird zunächst eine Übersicht über verschiedene Schwellenwertkonzepte und die Praxis in unterschiedlichen Ländern gegeben. In zwei weiteren Artikeln wird dann das Effizienzgrenzen-Konzept des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) kritisch analysiert. Im Kapitel 2.4 wird anhand einer Budget-Impact-Analyse erläutert, wie Modellierungen genutzt werden können, um weitere wichtige entscheidungsrelevante ökonomische Informationen zu generieren. Die Arbeit schließt mit der Beantwortung der

Forschungsfragen und einem kurzen Ausblick auf zukünftige Entwicklungen im Bereich der entscheidungsanalytischen Modellierungen ab.

2 Beitrag der vorliegenden kumulativen Dissertationsarbeit

2.1 Nutzen entscheidungsanalytischer Modelle als Grundlage für gesundheitspolitische Entscheidungen in Deutschland

Im Gegensatz zu anderen Ländern (z. B. Großbritannien, Australien, Kanada) ist die Bedeutung von ökonomischen Evaluationen im gesundheitspolitischen Entscheidungsprozess in Deutschland nach wie vor sehr gering. Mit dem GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz (GKV-WSG) aus dem Jahr 2007 wurde zwar die Grundlage gelegt, ökonomische Evaluationen als Voraussetzung für die Bewertung von innovativen Gesundheitsleistungen (insbesondere Arzneimittel) in Deutschland zu etablieren, jedoch wurde die Relevanz mit dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) drei Jahre später, bevor eine erste ökonomische Evaluation durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) durchgeführt werden konnte, stark eingeschränkt.

Aufgrund der geringen Bedeutung ökonomischer Evaluationen ist es schwierig, das Potential von entscheidungsanalytischen Modellen für den Entscheidungsprozess im deutschen Gesundheitswesen empirisch zu belegen. Daher soll im Rahmen einer Studie geklärt werden, welchen Einfluss Modellierungen auf die Aussagekraft von deutschen Health Technology Assessments (HTA) haben (Artikel 1: „The Role of Decision-Analytic Modelling in German Health Technology Assessments“). Die beiden führenden HTA-Organisationen in Deutschland sind das Deutsche Institut für medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) und das IQWiG. Da das IQWiG zum Analysezeitpunkt noch keine ökonomische Bewertung (Assessment) durchgeführt hat³, konzentriert sich die Untersuchung auf die HTA-Reporte des DIMDI, in denen ökonomische Bewertungen seit 1999 Teil des Technology Assessments sind.

Im Rahmen der Untersuchung werden alle HTA-Reporte des DIMDI, die zwischen 1998 und September 2012 erstellt wurden und ein ökonomisches Assessment enthalten, gereviewed. Die Reporte werden ferner in zwei Gruppen unterteilt:

- a. HTA-Reporte, die das ökonomische Assessment auf Basis eines systematischen Literaturreviews durchführten

³ Zum aktuellen Zeitpunkt hat das IQWiG eine ökonomische Evaluation durchgeführt. Hierbei wurde auch eine entscheidungsanalytische Modellierung eingesetzt. Die entsprechenden Methodenpapiere des IQWiG zeigen, dass Modellierungen im Rahmen ihrer ökonomischen Assessments durchaus eine wichtige Bedeutung aufweisen. Zudem werden auch relativ umfangreiche methodische Vorgaben formuliert.

- b. HTA-Reporte, die zusätzlich zum Literaturreview ein entscheidungsanalytisches Modell für den deutschen Versorgungskontext entwickelt haben

In knapp 18% der HTA-Reporte wird eine Modellierung durchgeführt. Dabei zeigt sich, dass die Aussagekraft von HTAs in der Gruppe ohne Modellierung signifikant häufiger durch fehlende ökonomische Evidenz limitiert ist als in der Gruppe mit Modellierung. Zudem wird in der Gruppe ohne Modell in knapp 30% der Reporte explizit erwähnt, dass ein entscheidungsanalytisches Modell für den deutschen Versorgungskontext geholfen hätte, den Informationsgehalt des HTA zu erhöhen. Entscheidungsanalytische Modelle können also einen wichtigen Beitrag dabei leisten, benötigte Informationen zur Kosten-Effektivität von Gesundheitstechnologien für Entscheidungsträger im deutschen Gesundheitswesen bereitzustellen.

Die entwickelten entscheidungsanalytischen Modelle werden im Rahmen der Studie näher analysiert. Aufgrund der fehlenden methodischen Vorgaben seitens des DIMDI sind die angewandten Methoden nicht einheitlich (unterschiedliche Perspektiven, krankheitsspezifische vs. generische Effektivitätsmaße, unterschiedliche Diskontierungsfaktoren) und nicht immer auf dem aktuellen Forschungsstand (z. B. keine probabilistische Sensitivitätsanalyse).

2.2 Bedeutung entscheidungsanalytischer Modelle bei der Evaluation von Handlungsoptionen zur Vermeidung von Infektionskrankheiten

Die Evaluation von Maßnahmen zur Vermeidung von Infektionskrankheiten stellt aufgrund komplexer dynamischer Effekte eine große Herausforderung dar. Das Risiko, sich mit einem Keim zu infizieren ist über die Zeit nicht konstant, sondern hängt u.a. von der Anzahl der infizierten Personen ab. Impfungen, die Infektionen bzw. die Besiedelung des Wirtes verhindern, senken auch das Risiko eines Infekts für Ungeimpfte (indirekte Herdeneffekte). Insbesondere bei Bakterien kann aber noch ein weiterer Effekt auftreten. Stehen die unterschiedlichen Serotypen eines Bakteriums im Wettbewerb zueinander und ist die Impfung nur gegen einen Teil von diesen wirksam, dann kann die Verdrängung einer Gruppe von Serotypen dazu führen, dass eine andere Gruppe deren Platz einnimmt (Serotypen-Replacement). Dadurch kann es zu einem erneuten Anstieg an Infektionen kommen.

Die beschriebenen dynamischen Effekte haben häufig einen großen Einfluss auf die Kosten-Effektivität von Interventionen und lassen sich nur im Rahmen einer umfassenden epidemiologischen Surveillance erheben. Zu Evaluierungszwecken müssen die Daten mit anderen Parametern verknüpft (z. B. Kosten, klinische Effekte der Impfung) und in der Regel über einen längeren Zeithorizont simuliert werden.

Modellierungen bieten verschiedene methodische Ansätze, um sowohl indirekte Herden- als auch Replacement-Effekte in die Analyse mit einzubeziehen und mit anderen relevanten

Daten zu synthetisieren. In Markov-Modellen können diese bspw. über Parameter abgebildet werden, die aus empirischen Daten geschätzt wurden. Zu bevorzugen sind allerdings Modelltypen, die die Transmissionsdynamik in einem dynamischen Kontext erfassen können (z. B. mathematische Modelle auf Basis von Differentialgleichungen, agentenbasierte Modelle). Dazu ist es erforderlich, Interaktionen von Individuen zu simulieren, was innerhalb einfacher Markov-Modelle oder Entscheidungsbäume nicht möglich ist. Allerdings werden für eine dynamische Modellierung spezielle Inputs (bspw. detaillierte Daten zur Seroprävalenz und zu sozialen Kontaktmustern) benötigt, die häufig nicht vorhanden sind. Aufgrund der hohen Modellunsicherheit sowie des zusätzlichen Aufwandes sollte in diesem Fall gründlich abgewogen werden, ob eine komplexere Simulation sinnvoll ist.

Die Publikation „Potential cost-effectiveness and benefit-cost ratios of adult pneumococcal vaccination in Germany“ (Artikel 2) ist die erste Studie, die die Erwachsenenimpfung gegen Pneumokokken-Erkrankungen in dem deutschen Versorgungssetting evaluiert. Die Evaluation von Impfprogrammen gegen Pneumokokken ist von erheblicher Public Health Relevanz, da schwere Pneumokokken-Infektionen eine hohe Letalität bei Kleinkindern und älteren Menschen aufweisen und mit hohen Krankheitskosten verbunden sind.

Der Fokus der Modellierung liegt auf einem Vergleich zwischen einem neuen 13-valenten Pneumokokken-Konjugat-Impfstoff (PCV13) und der derzeitigen Standardimpfung auf Basis des 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff (PPV23). PCV13 deckt gegenüber PPV23 ein geringes Spektrum an Pneumokokken-Serotypen ab⁴, weist jedoch eine höhere klinische Effektivität gegen Pneumokokken-Erkrankungen durch vakzine Serotypen auf.

Um die Erwachsenenimpfung adäquat zu evaluieren, sind einige wichtige Punkte zu beachten:

1. Die Serotypen-Verteilung variiert zwischen Ländern, so dass Daten aus internationalen Studien an die deutschen Gegebenheiten angepasst werden müssen.
2. Die Auswirkungen indirekter Effekte der Kinderimpfung sind bei der Kalkulation der Effektivität der Erwachsenen-Impfung zu berücksichtigen.
3. Für Erwachsene liegen in Deutschland keine aktuellen Inzidenzdaten zu Pneumokokken-Erkrankungen vor. Indirekte Effekte der Kinderimpfung werden deshalb auf Basis US-amerikanischer Daten geschätzt und für die Serotypen-Verteilung in Deutschland adjustiert.
4. Für PCV13 liegen aktuell keine klinischen oder epidemiologischen Studien mit patientenrelevanten Endpunkten vor. Aufgrund des vergleichbaren Aufbaus des 7-valenten Pneumokokken-Konjugat-Impfstoffs (PCV7) und PCV13 werden die PCV7-Effektivitätswerte extrapoliert.

⁴ PCV13 deckt 13 der bislang 94 entdeckten Pneumokokken-Serotypen ab. Bei PPV23 sind es 23.

Anhand der obigen Ausführungen wird deutlich, dass die Erwachsenen-Impfung nur mit einem entscheidungsanalytischen Modell adäquat evaluiert werden kann. Aus diesem Grund wird ein Einkohorten-Markov-Modell entwickelt, das die genannten Aspekte berücksichtigt.⁵ Die Ergebnisse der Basisfallanalyse deuten auf eine Dominanz von PCV13 gegenüber PPV23 hin. Aufgrund der hohen Parameterunsicherheit werden diverse univariate, multivariate und eine probabilistische Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Dabei zeigt sich, dass die Effektivität gegen schwere ambulant erworbene Pneumonien (stationäre CAP) sowie die Hospitalisierungskosten von CAP-Patienten einen großen Einfluss auf die Resultate haben.

Trotz der hohen Modellunsicherheit⁶ liefert das entscheidungsanalytische Modell erste wichtige Erkenntnisse zum epidemiologischen und ökonomischen Potential der PCV13-Impfung bei Erwachsenen. Aktuell erwägt das RKI eine Überarbeitung der Impfeempfehlung zugunsten von PCV13.

Die Studie "Modeling the Cost-Effectiveness of a 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Germany" (Artikel 3) vergleicht die Kinderimpfung gegen Pneumokokken-Erkrankungen auf Basis von PCV13 mit PCV7 und einem 10-valenten Pneumokokken-Konjugat-Impfstoff (PCV10). Aus den bereits genannten Gründen wird erneut auf den Einsatz eines dynamischen Modelltyps verzichtet. Um dynamische Effekte dennoch möglichst präzise abzubilden, wird ein Mehr-Kohorten-Markov-Modell, das nach unterschiedlichen Gruppen von Serotypen differenziert, basierend auf einem Demografie-Modell entwickelt. Parameter für indirekte Herden- und Replacement-Effekte werden aus kürzlich veröffentlichten epidemiologischen Daten für Kinder <16 Jahre geschätzt und für die Altersgruppe 16+ adjustiert.

Die Ergebnisse der Modellierung zeigen eine Dominanz bzw. Kosten-Effektivität von PCV13 gegenüber PCV7 bzw. PCV10 und bestätigen damit die Resultate älterer Studien. Die komplexere Modellstruktur ermöglicht zusätzlich eine Prognose zur Entwicklung der Pneumokokken-Erkrankungen bei Erwachsenen, zu denen derzeit keine hinreichenden epidemiologischen Daten vorliegen und liefert damit einen wichtigen Mehrwert gegenüber den bisherigen Modellen. Die Simulationsergebnisse können einerseits zur externen Validierung oder auch als Inputparameter für künftige Evaluationen der Erwachsenenimpfung eingesetzt werden.

Die Krankheitskosten-Analyse (Artikel 4: „Krankheitskosten von HIV-Patienten unter antiretroviraler Therapie in Deutschland“) ist die erste deutsche Studie, die die Lebensqualität sowie die Kosten von Patienten unter antiretroviraler Therapie (ART) differenziert nach Therapielinien misst. Die Ergebnisse zeigen, dass die Verluste an Lebensqualität bei HIV-Patienten aufgrund der Effektivität moderner antiretroviraler Therapien verhältnismäßig ge-

⁵ Es wurde sich bewusst gegen einen dynamischen Modelltyp entschieden, da detaillierte Daten zur Seroprävalenz und zur Inzidenz von Pneumokokken-Erkrankungen für Deutschland nicht vorliegen.

⁶ Extrapolation der PCV7-Effektivität, Adjustierung internationaler epidemiologischer Daten aufgrund eines Mangels an deutschen Daten.

ring sind. Im Vergleich zu älteren Analysen deuten die Resultate auf einen leichten Anstieg der ART-Medikationskosten hin. Dafür sind die Hospitalisierungskosten deutlich zurückgegangen, so dass die Krankheitskosten bei Patienten unter ART insgesamt gesunken sind.

Insgesamt gibt die Studie einen wertvollen Überblick über die aktuellen Krankheitskosten sowie die Lebensqualität von HIV-Patienten unter ART. Die Ergebnisse lassen auf eine große Effektivität der modernen ART schließen (Lebensqualität, gesunkene Hospitalisierungskosten) und könnten damit die hohen Kosten der Medikation rechtfertigen. Des Weiteren bilden die Ergebnisse eine wichtige Datengrundlage für künftige entscheidungsanalytische Modellierungen der ART in Deutschland.

2.3 Konzepte zur Entscheidungsfindung auf Basis von Evaluationsergebnissen

International hat sich die Verwendung der inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Relation (IKER) als pragmatischer Ansatz zur Bewertung von Ergebnissen gesundheitsökonomischer Evaluationen durchgesetzt. Die IKER beschreibt die zusätzlichen Kosten pro zusätzlichem Gesundheitseffekt. Im Rahmen der Entscheidungsfindung stellt sich allerdings die Frage, ab welchem IKER-Wert eine Alternative gegenüber einer anderen bevorzugt werden sollte, nachdem alle dominierten Alternativen ausgeschlossen wurden.

Die Publikation „Das Schwellenwertkonzept: Theorie sowie Umsetzung beim IQWiG und anderen Institutionen“ (Artikel 5) gibt eine Übersicht über unterschiedliche Methoden zur Ermittlung eines solchen Schwellenwertes. Grundsätzlich existieren zwei Verfahren, um einen exakten Schwellenwert herzuleiten, das Konzept der gesellschaftlichen Zahlungsbereitschaft (WTP) und der Kosten-Effektivitäts-Schwellenwert. Bei der WTP-Methodik wird der Preis für eine zusätzliche Nutzeneinheit ermittelt. Durch die Monetarisierung des „Gesundheitsnutzens“ können Gesundheitsleistungen auch mit nichtmedizinischen Maßnahmen verglichen werden, mit dem Ziel, den gesellschaftlichen Wohlstand zu maximieren. Der Kosten-Effektivitäts-Schwellenwert ergibt sich als Lösung eines Optimierungsproblems, bei dem die Gesundheit der Gesellschaft unter der Nebenbedingung einer Budgetrestriktion maximiert wird. In den beiden Methoden spiegeln sich die in der Einleitung dargestellten theoretischen Ansätze gesundheitsökonomischer Evaluationen wider. Das WTP-Verfahren bettet den Gesundheitsnutzen in eine soziale Wohlfahrtsfunktion ein, während der Kosten-Effektivitäts-Schwellenwert ein Budget für das Gesundheitswesen gemäß des „Decision Maker Approach“ voraussetzt.

Des Weiteren gibt das Review einen Überblick über die internationale Praxis. In verschiedenen Ländern (Großbritannien, Australien, Kanada) hat sich ein weicher Schwellenwert für ein

zusätzlich gewonnenes QALY durchgesetzt. Dieser reflektiert neben den Ergebnissen der Evaluation auch Aspekte der Verteilungsgerechtigkeit (z. B. Schwere der Erkrankung, Benachteiligung der betroffenen Population).

Das IQWiG hat zur Bewertung von Kosten-Effektivitäts-Verhältnissen eine eigene Methodik entwickelt, die stark vom internationalen Standard abweicht. Zur Ermittlung eines Schwellenwertes wird anstelle des IKER eine indikationsspezifische Effizienzgrenze erstellt und extrapoliert. Die beiden Publikationen „Ökonomische Beurteilung des Effizienzgrenzenkonzeptes“ (Artikel 6) und „Die Effizienzgrenze des IQWiG: Eine gelungene Adaption der Modelle von Markowitz und Koopmans?“ (Artikel 7) setzen sich kritisch mit der Methodik des IQWiG auseinander und weisen sowohl auf theoretische als auch praktische Probleme des Verfahrens hin.

Das Effizienzgrenzen-Konzept ist anderen ökonomischen Bereichen entlehnt (Portfoliotheorie, Produktionstheorie). In der Produktionstheorie beschreibt die Effizienzgrenze die Menge nicht dominierter Input-Output-Kombinationen. Um die optimale Kombination zu bestimmen, muss das Unternehmen zusätzlich einen Preis für eine Outputeinheit festlegen. Das IQWiG verzichtet hingegen darauf, die Gesundheitseffekte explizit mit einem monetären Wert zu versehen. Dieses erfolgt stattdessen implizit durch die Verlängerung der Effizienzgrenze. Damit hängt der Preis pro zusätzlichen Gesundheitseffekt von den historischen Marktkonstellationen im jeweiligen Indikationsgebiet ab, so dass Inkonsistenzen in der Bewertung auftreten können.

Die Untersuchung weist darüberhinaus darauf hin, dass die Effizienzgrenze des IQWiG mit einer Modifikation in ein wohlfahrtsökonomisches Konzept integriert werden kann. Hierzu müsste die marginale gesellschaftliche Zahlungsbereitschaft für einen zusätzlichen Gesundheitseffekt ermittelt werden. Aus praktischen Gründen wäre es dann allerdings sinnvoll, auf ein generisches Effektivitätsmaß zurückzugreifen, um nicht eine Vielzahl von Zahlungsbereitschaften für unterschiedliche Gesundheitseffekte messen zu müssen.

Insgesamt liefern die drei vorliegenden Publikationen einen wichtigen Diskussionsbeitrag zur angemessenen Bewertungsmethode von Kosten-Effektivitäts-Verhältnissen. Es werden Alternativen zum Effizienzgrenzen-Modell des IQWiG aufgezeigt, welches aufgrund methodischer Mängel und einer fehlenden normativen Begründung abzulehnen ist.

2.4 Kalkulation des Budget Impacts

Folgt man dem „Decision Maker Approach“, dann gilt es, die Gesundheit der Gesellschaft unter einem gegebenen Budget zu maximieren. Hierzu ist eine alleinige Analyse der Kosten-Effektivität nicht ausreichend. Zusätzlich sind auch die Auswirkungen auf das Budget zu be-

rücksichtigten. Soll bspw. eine Intervention durch eine kosteneffektive aber teurere Alternative ersetzt werden, dann würden die anfallenden Mehrkosten mitunter weitere Gesundheitsleistungen verdrängen. Diese sind dann als Opportunitätskosten in das Kalkül mit einzubeziehen. Deshalb ist es notwendig, das Ausmaß der zusätzlichen Kosten der innovativen Therapie abzuschätzen. Darin besteht die Aufgabe der Budget-Impact-Analyse (BIA). Diese kann aus folgenden Gründen nur in Form einer Modellrechnung durchgeführt werden:

1. Verknüpfung von empirischen, klinischen und Kostendaten
2. Prognose von künftigen Marktentwicklungen
3. Testen von alternativen Szenarien, um die Unsicherheit bezüglich künftiger Entwicklungen adäquat abzubilden

Die Publikation "Impact of radiofrequency ablation for patients with varicose veins on the budget of the German statutory health insurance system" (Artikel 8) ermittelt den Budget-Impact der Radiofrequenzablation (RFA) im Vergleich zur operativen Entfernung von Varizen aus der Sicht der gesetzlichen Krankenversicherung. Hierfür wird ein Markov-Modell mit insgesamt 108 Patientenkohorten entwickelt, die das Modell mit einer initialen Behandlung im monatlichen Rhythmus betreten und jeweils für fünf Jahre nachverfolgt werden. Die Effekte der Behandlung werden in Form von auftretenden Rezidiven berücksichtigt, um die hiermit verbundenen Kosten in die Kalkulation mit einzubeziehen.

Die Basisfallanalyse zeigt, dass die Einführung der RFA in der gesetzlichen Krankenversicherung zu Kosteneinsparungen führen würde. Diese wird zu einem höheren Anteil im weniger kostenintensiven ambulanten Setting durchgeführt werden, was sich in den univariaten Sensitivitätsanalysen als Haupttreiber für die niedrigeren Gesamtkosten der RFA erweist. In besonders nachteiligen Szenarien (Mengenausweitung, höhere ambulante Preise) kann die Anwendung der RFA allerdings auch Mehrkosten verursachen. Die Wahrscheinlichkeit hierfür wird im Rahmen der probabilistischen Sensitivitätsanalyse auf ca. 40% geschätzt.

Für Krankenkassen spielt die BIA eine wichtige Rolle, da sie über die Finanzierbarkeit von Innovationen informiert. In diesem Zusammenhang sind die Ergebnisse der Studie von hoher Relevanz für die Kostenträger, da sie auf ein Einsparpotential der RFA hindeuten. Der Mangel an qualitativ hochwertigen randomisierten kontrollierten Studien spiegelt sich allerdings in einer hohen Ergebnisunsicherheit wieder, da ein breites Spektrum an möglichen Effektivitätswerten in den Sensitivitätsanalysen getestet wird.

3 Beantwortung der Forschungsfragen und Ausblick auf zukünftige Entwicklungen

Die vorliegenden Arbeiten zeigen die Bedeutung von Modellierungen und die Relevanz einer angemessenen Bewertungsmethode der Studienergebnisse für Entscheidungsprozesse in der Gesundheitspolitik. Sie liefern damit einen wichtigen Beitrag für künftige Diskussionen zur Integration und Ausgestaltung von gesundheitsökonomischen Evaluationen hinsichtlich des Assessments und Appraisals von innovativen (oder auch bereits am Markt bestehenden) Gesundheitsleistungen. Im Folgenden sollen die drei zentralen Forschungsfragen beantwortet werden.

1. Sind Modellierungen als Instrument gesundheitsökonomischer Evaluationen geeignet, gesundheitspolitische Entscheidungsprozesse in Deutschland zu unterstützen?

Die Analyse von HTA-Reporten des DIMDI konnte nachweisen, dass die Aussagekraft von Technology Assessments durch die Einbeziehung eines entscheidungsanalytischen Modells gesteigert werden kann (Artikel 1). Am Beispiel von zwei Modellierungsstudien im Bereich der Infektionskrankheiten konnten zudem die Potentiale von Modellierungen bei der Synthese von unterschiedlichen Daten, der Verknüpfung, Transformation und Extrapolation von Effekten zur Prognose von künftigen Entwicklungen verdeutlicht werden. Daneben ermöglicht es die Flexibilität von Modellen, eine Vielzahl alternativer Szenarien und Inputwerte zu testen und die Unsicherheit der Ergebnisse einzuschätzen (Artikel 2, 3). Dabei gilt es allerdings zu berücksichtigen, dass Modelle nur eine Abbildung und Verkürzung der Realität sind. Dies erfordert eine besondere Transparenz bei der Darstellung der getroffenen Annahmen, der eingesetzten Inputparameter und der angewandten Methodik. Zudem hat der aktuelle Wissensstand über biologische und epidemiologische Prozesse sowie die medizinische Evidenz und die Verfügbarkeit von gesundheitsökonomischen Parametern einen entscheidenden Einfluss auf die Realisierbarkeit und Qualität von Modellierungsstudien. In diesem Zusammenhang bilden die detaillierten Ergebnissen der Krankheitskosten-Analyse (Artikel 4) eine wichtige Grundlage für die Umsetzung von künftigen gesundheitsökonomischen Modellen im Bereich HIV.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass Modellierungen als Instrument gesundheitsökonomischer Evaluationen zur Unterstützung von Entscheidungsprozessen im deutschen Gesundheitswesen geeignet und im Rahmen von Entscheidungsanalysen häufig unverzichtbar sind.

2. Welche Konzepte stehen zur Verfügung, um auf der Grundlage von gesundheitsökonomischen Evaluationsergebnissen Entscheidungen zu treffen?

Zur Bewertung der Ergebnisse entscheidungsanalytischer Modelle stehen unterschiedliche Methoden zur Verfügung, die sich aus der Wohlfahrtsökonomik oder dem „Decision Maker Approach“ ableiten lassen. Daneben existieren noch sehr pragmatische Ansätze, wie bspw. Faustregeln und retrospektive Analysen. In der Praxis hat sich die Anwendung eines weichen Schwellenwertes auf Basis der inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Relation durchgesetzt, wobei die Gesundheitseffekte in QALYs gemessen werden. Ein weicher Schwellenwert ermöglicht auch die Berücksichtigung von Gerechtigkeitsaspekten (Artikel 6). Das IQWiG hat hingegen ein Schwellenwertkonzept entwickelt, bei dem die historische Marktkonstellation über die Kosten-Effektivität neuer Gesundheitsleistungen entscheidet und dem damit eine normative Begründung fehlt. Daneben ergeben sich auch verschiedene praktische Umsetzungsschwierigkeiten. (Artikel 7, 8).

Das Effizienzgrenzen-Konzept des IQWiG ist daher zur Bewertung von Kosten-Effektivitäts-Relationen abzulehnen. Stattdessen sollte sich am internationalen Standard orientiert werden. Voraussetzung für die Anwendung eines Schwellenwertes im deutschen Gesundheitswesen ist aber ein interdisziplinärer Diskurs in dem sowohl ökonomische als auch ethische Fragestellungen berücksichtigt werden.

3. *Welchen zusätzlichen Beitrag können Modellierungen neben Kosten-Effektivitäts-Analysen für Entscheidungsprozesse im Gesundheitswesen liefern?*

Neben der Frage nach der Kosten-Effektivität spielen auch die Auswirkungen auf das Budget bei Entscheidungsträgern eine wichtige Rolle. Bei einem fixen Gesundheitsbudget ist eine BIA unverzichtbar, da Opportunitätskosten bei der Maximierung der Gesundheit zu berücksichtigen sind. Die Berechnung des Budget-Impacts kann nur auf Basis von Modellen erfolgen, da Annahmen zu künftigen Entwicklungen die Grundlage für die Kalkulationen bilden. Die Studie zur Behandlung von Varizen (Artikel 9) zeigt die Relevanz solcher Analysen für die Kostenträger im deutschen Gesundheitswesen, da sie eine Schätzung zu den potentiellen Kosteneinsparungen abgibt.

Die vorangegangenen Ausführungen verdeutlichen, dass gesundheitsökonomische Evaluationen auf Basis von Modellierungen relevante Informationen für Entscheidungen im deutschen Gesundheitswesen liefern. Aus diesem Grund sollten ökonomischen Evaluationsstudien bei der Bewertung von innovativen Gesundheitsleistungen ein höherer Stellenwert beigemessen werden, wie dieses im GKV-WSG bereits geplant war. Hinsichtlich der anzuwendenden Methoden wäre eine Orientierung an internationalen gesundheitsökonomischen Standards empfehlenswert. Gleichwohl bedarf es eines interdisziplinären Diskurses zum Wert, der der Gesundheit beigemessen werden soll sowie zu Aspekten der Verteilungsgerechtigkeit.

In diesem Zusammenhang gilt es auch, die aktuellen gesundheitsökonomischen Methoden kritisch zu hinterfragen. Die Aggregation von Gesundheitseffekten in ökonomischen Evaluationsstudien folgt einem utilitaristischen Maximierungsprinzip. Gewichtungen werden erst später bei der Anwendung eines Schwellenwertes berücksichtigt. Mikrosimulationen würden bspw. die Möglichkeit bieten, individuenbasierte Outcomes zu erzeugen. Diese könnten dann in einer anderen Form zusammengefasst werden. Eine Aggregation der Effekte auf Basis interpersoneller Vergleiche und kardinalskaliertes Effekte wäre allerdings weiterhin erforderlich.

Eine Tendenz zu individuenbasierten Modellierungen könnte sich allerdings auch aufgrund des zunehmenden Wissens über biologische, epidemiologische und auch soziale Prozesse ergeben. Die Behandlung von Krankheiten wird zunehmend personalisierter und komplexer. Die in der Gesundheitsökonomie bislang vornehmlich eingesetzten Kohortenmodelle könnten dann schnell an ihre Grenzen stoßen. Fortschritte in der Computertechnik werden zudem die Realisierbarkeit von komplexen, rechenintensiven Modellen begünstigen.

4 Literaturverzeichnis

Arrow KJ (1951): Social choice and individual values. New York: Wiley.

Bentham J (1776): A fragment on government. Being an examination of what is delivered, on the subjekt of government in general, in the introduction to Sir William Blackstone's Commentaries ; with a preface in which is given a critique on the work at large. London: Payne.

Briggs AH, Claxton K, Sculpher MJ (2006): Decision modelling for health economic evaluation. Oxford: Oxford University Press (Handbooks in health economic evaluation series).

Brouwer WBF, Culyer AJ, van Exel NJA, Rutten FFH (2008): Welfarism vs. extra-welfarism. In: J Health Econ 27 (2), S. 325–338.

Brouwer WBF, Koopmanschap MA (2000): On the economic foundations of CEA. Ladies and gentlemen, take your positions! In: Journal of health economics 19 (4), S. 439–459.

Culyer AJ (1990): Commodities, characteristics of commodities, characteristics of people, utilities and the quality of life. In: S. Godfrey C. Propper C. Baldwin (Hg.): The Quality of Life: Perspectives and Policies. London: Routledge, S. 9–27.

Culyer AJ (1989): The normative economics of health care finance and provision. In: Oxford review of economic policy 5, S. 34-58.

Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien B, Stoddart GL (2007): Methods for the economic evaluation of health care programmes. Oxford: Oxford University Press.

Garber AM, Phelps CE (1997): Economic foundations of cost-effectiveness analysis. In: Journal of health economics 16, S. 1-31.

Hicks JR (1939): The foundations of welfare economics. In: Economic Journal 49, S. 696–712.

Kaldor N (1939): Welfare Propositions in Economics and Interpersonal Comparisons of Utility,“. Economic Journal. In: Economic Journal 49 (195), S. 549–552.

Pauly MV, McGuire TG, Barros PP (Hg.) (2011): Handbook of Health Economics, Volume 2: North Holland.

Schöffski O, Graf von der Schulenburg JM (2012): Gesundheitsökonomische Evaluationen. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

Sen AK (1985): Commodities and capabilities. Amsterdam: North-Holland Publ. Co.

Sugden R, Williams A (1978): The principles of practical cost-benefit analysis. Oxford u.a:
Oxford Univ. Pr.

Taylor JB, Frost L (2006): Microeconomics. 3. Aufl. Milton, Qld: John Wiley & Sons Australia.

5 Artikel der kumulativen Dissertation

Artikel 1: Kuhlmann A, Treskova M, Braun S, Graf von der Schulenburg JM. The Role of Decision-Analytic Modelling in German Health Technology Assessments. *Health Economics Review* 2015; 5: 7.

Artikel 2: Kuhlmann A, Theidel U, Pletz MW, Graf von der Schulenburg JM. Potential cost-effectiveness and benefit-cost ratios of adult pneumococcal vaccination in Germany. *Health Economics Review* 2012; 2: 4.

Artikel 3: Kuhlmann A, Theidel U, Rose M. Modeling the Cost-Effectiveness of a 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Germany. Eingereicht im *European Journal of Health Economics*.

Artikel 4: Kuhlmann A, Mittendorf T, Hower M et al. Direkte und indirekte Kosten von HIV-Patienten unter antiretroviraler Therapie in Deutschland – Ergebnisse einer 48-Wochen-Interimsanalyse im Rahmen der prospektiven multizentrischen Kohortenstudie „CORSAAR“. *Gesundheitswesen* 2014 Sep 23; [Epub ahead of print].

Artikel 5: Schöffski O, Schumann A, Kuhlmann A, Schwarzbach C. Das Schwellenwertkonzept: Theorie sowie Umsetzung beim IQWiG und anderen Institutionen. In: Schöffski O / von der Schulenburg JM (Hrsg.) *Gesundheitsökonomische Evaluationen*. Springer: Berlin, 2012, S. 111-153.

Artikel 6: Greiner W, Kuhlmann A, Schwarzbach C. Ökonomische Beurteilung des Effizienzgrenzenkonzeptes. *Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement* 2010; 15: 241-250.

Artikel 7: Schwarzbach C, Kuhlmann A, Vauth C, Graf von der Schulenburg JM. Die Effizienzgrenze des IQWiG: Eine gelungene Adaption der Modelle von Markowitz und Koopmans?. *Sozialer Fortschritt* 2009; 58: 137-144.

Artikel 8: Kuhlmann A, Prenzler A, Hacker J, Graf von der Schulenburg JM. Impact of radiofrequency ablation for patients with varicose veins on the budget of the German statutory health insurance system. *Health Economics Review* 2013; 3: 9.

Artikel 1

The Role of Decision-Analytic Modelling in German Health Technology Assessments

Alexander Kuhlmann

Marina Treskova

Sebastian Braun

J.-Matthias Graf von der Schulenburg

Health Economics Review 2015; 5: 7

Abstract

Background: Decision-analytic modelling (DAM) has become a widespread method in health technology assessments (HTA), but the extent to which modelling is used differs among international HTA institutions. In Germany, the use of DAM is optional within HTAs of the German Institute of Medical Documentation and Information (DIMDI). Our study examines the use of DAM in DIMDI HTA reports and its effect on the quality of information provided for health policies.

Methods: A review of all DIMDI HTA reports (from 1998 to September 2012) incorporating an economic assessment was performed. All included reports were divided into two groups: HTAs with DAM and HTAs without DAM. In both groups, reports were categorized according to the quality of information provided for healthcare decision making.

Results: Of the sample of 107 DIMDI HTA reports, 17 (15.9%) used DAM for economic assessment. In the group without DAM, conclusions were limited by the quality of economic information in 51.1% of the reports, whereas we did not find limited conclusions in the group with DAM. Furthermore, 24 reports without DAM (26.7%) stated that using DAM would likely improve the quality of information of the economic assessment.

Conclusion: The use of DAM techniques can improve the quality of HTAs in Germany. When, after a systematic review of existing literature within a HTA, it is clear that DAM is likely to positively affect the quality of the economic assessment DAM should be used.

Keywords: Health technology assessment; Health economic evaluation; Health economic modelling; Cost-effectiveness; Cost-utility; Decision analysis

Background

In the process of health technology assessment, decision-analytic modelling serves as an assessment approach for economic evaluation. Performing economic evaluation in the HTA has become a standard requirement of healthcare systems in many countries (e.g. the UK, Canada, Australia), and DAM has been accepted as a valid analytical approach. The method is applied to synthesize existing evidence on the costs and effectiveness of healthcare options and to determine an optimal strategy among them. In recent years, the use of DAM for HTA has significantly increased [1, 2], and several studies providing good practice guidelines for the use of DAM in HTA have been conducted [2]. In particular, guidelines issued by HTA institutes in the UK and Canada provide detailed descriptions of the required elements of HTAs and the appropriate methods for decision modelling.

In Germany, HTA was introduced in the 1990s. In 1995, the German Federal Ministry of Health assembled a research group and assigned it to review, assess and prepare the implementation of data collection and to evaluate medical procedures and technologies in Germany [3]. HTA was formally approved in Germany with the healthcare reform in 2000. The German Agency for Health Technology Assessment (DAHTA) was established within the German Institute of Medical Documentation and Information (DIMDI). It was commissioned to implement and operate a database, an information system and a scientific working program on HTA [4, 5]. The HTAs published by DIMDI aim to primarily inform health policy and not to provide recommendations for the benefits catalogue of the Statutory Health Insurance (SHI) [5]. These HTA reports include medical, economic, ethical, social and juridical aspects [6]. Following the SHI Modernization Act in 2004, HTA gained increasing importance in Germany. The Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) was established as an independent scientific body to perform technology assessments on behalf of the Federal Joint Committee (G-BA; a supreme decision making body of the self-governing healthcare system in Germany) or the Federal Ministry of Health. The technology assessments serve to inform the decision making by the G-BA [5], and the reports by IQWiG were limited to medical technology assessments. Since 2007, with the German Act on reinforcing SHI competition, IQWiG may also be commissioned to perform cost-benefit assessments.

The guidelines of both DIMDI and IQWiG indicate that DAM may be necessary for economic assessment of a technology [6, 7]; however, the incorporation of a model is not a requirement for developing an HTA for publication by DIMDI, and DAM has become an optional tool in practice. IQWiG sees modelling as essential for economic assessment and requires it in the absence of comprehensive economic data [7]. Thus, IQWiG has released detailed information on the methods applied in modelling [8]. The DIMDI guidelines, which

are summarized in its handbook, do not provide specific methodological recommendations for the development of DAM.

Considering the growing importance of performing systematic assessments of health technologies in Germany, it is desirable to continue working on the development of HTA methodologies, which may improve the quality of HTA reports. One important direction may be to enhance the application of decision models in German HTAs. Therefore, in our study, we review the use of DAM in German HTAs and analyse the effects of the use of DAM on the quality of information provided for healthcare decision making. We also study decision models applied to German settings and consolidate the main characteristics of the models developed by the German HTAs. Because IQWiG did not provide economic assessments by the time of our analysis, we based our work on the HTA reports published by DIMDI.

Methods

Search strategy and exclusion criteria

Using the DAHTA database, we identified and extracted all DIMDI HTA reports conducted during the period from 1998 to September 2012. HTAs that did not undertake economic assessments were excluded from the analysis. The resulting sample of HTAs was divided into two groups: HTAs that performed a systematic literature review and HTAs that developed a new decision-analytic model (designed for the characteristics of the German healthcare system) in addition to the literature review for the economic assessment.

Assessing the informativeness of HTA reports for decision making

In order to analyse the informativeness of HTAs for decision making, we developed an HTA classification based on the quality of information provided in each HTA report. We reviewed all included HTAs, focusing on the following sections: the summary, the conclusion and the answers provided to the research questions. Additionally, we checked for consistency between these sections. We defined three aggregate types that described the levels of informativeness of the HTA report.

‘Conclusion’: The HTA provides a clear conclusion regarding the medical effectiveness or cost-effectiveness of the health technology (technologies) under assessment. Uncertainty is low and further research is unlikely to affect the given conclusion.

‘Limited conclusion’: Authors on an HTA formulate a general suggestion regarding the medical effectiveness/cost-effectiveness of the health technology (technologies) under assessment, but the conclusion is limited because of the limitations of the reviewed

evidence. Major limitations of the study are explained through either the low quality of the reviewed studies or the difficulties of applying the existing evidence to the German health care system. The latter generally occurs when conducting an economic assessment because of the differences in the healthcare structures and/or resource prices. In addition, the uncertainty is significant, and further research is likely to have a considerable effect on the results and may change the provided inferences.

‘No conclusion’: Authors of an HTA cannot provide an assessment of medical effectiveness and cost-effectiveness of the health technology (technologies) because of the lack of scientific evidence in the reviewed literature.

Assessing the impact of decision-analytic modelling on the informativeness of HTA reports

The medical effectiveness of interventions is a key input parameter in decision-analytic models. The evidence of medical effectiveness affects the quality of information provided in health economic evaluations. Low-quality medical evidence can be a barrier for conducting economic analysis. Consequently, the existing medical evidence has to be taken into account when assessing the impact of decision-analytic modelling on the informativeness of HTA reports. Therefore, we reviewed the medical part and the economic part of each HTA separately. Using the three types of informativeness, six categories (CAT I-VI) were formed to classify the HTA reports. Table 1 shortly sketches these categories. The first row and column of the table provide the level of information related to the medical and economic assessments, respectively. Combinations between the type of the medical part and the type the economic part constitute the six categories shown in the intersection cells of the table.

Table 1: Categorization of HTA conclusions based on the ‘quality level’ of information for decision making

		Economic assessment		
		Conclusion	Limited conclusion	No conclusion
Medical assessment	Conclusion	I	II	III
	Limited conclusion	not applicable	IV	V
	No conclusion	not applicable	not applicable	VI

In order to evaluate the impact of using DAM on the quality of information given in the economic portions of the HTAs, we compared medical and economic assessments of each report in the sample and analysed the difference between their levels of informativeness.

HTA reports in CAT VI were excluded from the analysis, since the reports in this category provide insufficient medical evidence for progressing to economic evaluation. For each of the groups, 'HTA with a model' and 'HTA without a model', we determined the percentage of HTAs in which the economic assessment provides significantly lower quality of information than the medical assessment (CATs II, III and V). We compared "with-" and "without a model" groups based on these percentages to reduce potential bias, in case both groups are not comparable with respect to the reported level of information in the medical assessment.

The review and the classification of the reports were undertaken by two researchers independently, and any distinctions were discussed and clarified. The HTA reports with new model development were further analysed with respect to the applied modelling methods. The aim of the further analyses was to characterize and compare the techniques used that focused on the selected key components of modelling: the economic evaluation type, the model type, the time horizon, the perspective, the primary medical outcome, the discount factor and the type of sensitivity analyses. These components were extracted according to the individual descriptions provided in the HTA reports.

Results

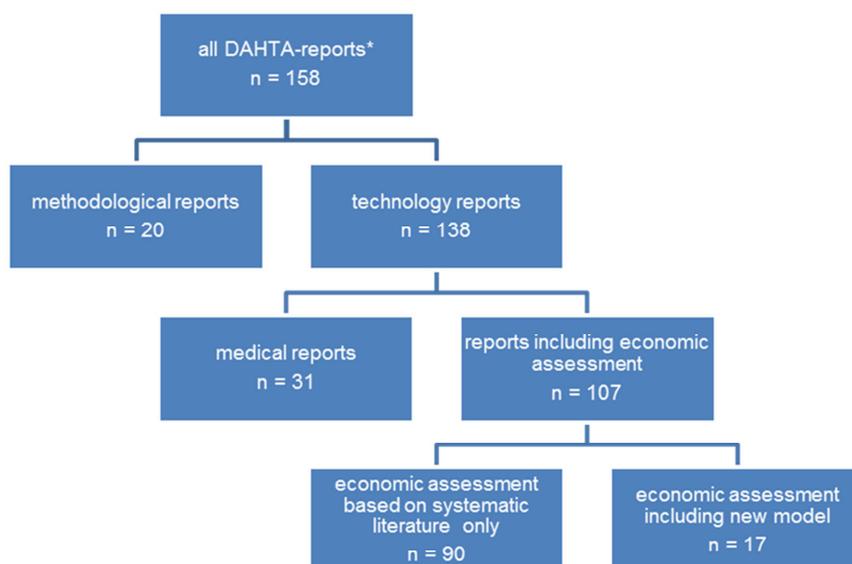
Sample size

In the period from 1998 to September 2012, 158 DIMDI-HTA reports were conducted, published and indexed in the DAHTA database. Of these, 20 methodological reports were excluded during the screening process. Another 31 reports did not meet the inclusion criterion of an economic assessment of the health technology. The resulting sample of 107 HTA reports was divided into reports that include the development of a new model for the German healthcare system and those that only performed a systematic literature review for economic assessment. In total, 17 HTA reports (approximately 16%) developed such a model, whereas the other 90 reports did not. Figure 1 summarizes the selection procedure. A list of all identified reports is presented in the supplementary material (Table S2-S5).

The medical and economic parts of the 107 HTAs in our sample are grouped into the three aggregate types. Of our sample, 29 reports (27.1%) state a clear conclusion regarding the medical effectiveness of a technology in the assessment, and 15 reports (14%) provide a conclusion regarding cost-effectiveness in the economic section. Another 44 reports (41.1%) state a general suggestion on medical effectiveness. The conclusion on cost-effectiveness is significantly limited in 36 reports (33.6%). In 34 reports (31.8%), it is not possible to conduct a medical assessment because of the lack of scientific evidence in the reviewed literature. An economic conclusion could not be drawn in 56 reports (52.3%), either because of the lack

of economic evidence or because the results of the international studies are not applicable to the German setting. Figure 2 shows the results of the division of the reports into the types for the groups of 'HTAs with a model' and 'HTAs without a model'. In the sample of HTAs with a model, a higher percentage of reports provide information for decision making in the medical assessment compared to the sample of HTAs without a model (conclusion is given in 52.9% vs. 22.2%; conclusion is limited in 41.2% vs. 41.1%). Of the reports that applied DAM, 94.1% provide either a clear conclusion (32.2%) or a limited conclusion (61.1%) on the cost-effectiveness of the technology/technologies under assessment compared with 38.9% in the group without a model (conclusion: 6.7%; limited conclusion: 32.2%).

Figure 1: Selection process for report inclusion



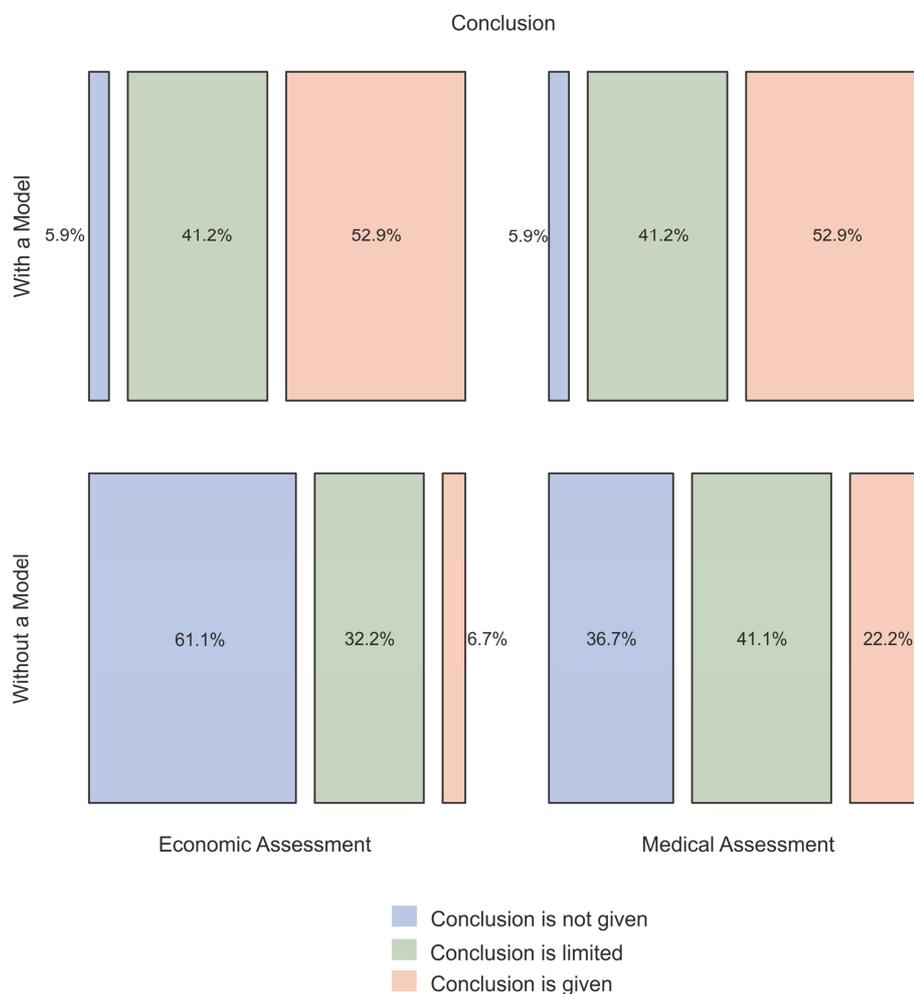
* As of September 2012.

Informativeness of DAHTA reports

Overall, the proportion of HTA reports that provide information on the assessed health technology for decision making (CAT I–V) is 68.2% (73 out of 107 reports), of which 15 reports draw a clear conclusion on both the medical and economic assessments (CAT I). Another 14 reports either draw a clear conclusion on effectiveness but provide only a general suggestion on cost-effectiveness (CAT II; seven reports), or they are not able to provide a conclusion on cost-effectiveness based on the reviewed evidence (CAT III; seven reports). Of the 44 reports that provide a general suggestion on medical effectiveness, 29 reports also provide a general suggestion on cost-effectiveness (CAT IV) and 15 are not able to assess the cost-effectiveness because of a lack of evidence (CAT V). In addition, 31.8% (34 of 107

reports) of the reports are grouped in CAT VI, because they cannot draw a conclusion on medical effectiveness or cost-effectiveness.

Insert Figure 2: Results of the division of HTA reports into the types



Among the 90 HTAs without a new model 57 (63.3%) give information for decision making (CAT I–V). The majority of these (51 reports) provide only a general opinion on the medical effectiveness or cost-effectiveness of the health technology (technologies) under assessment (CAT II–V); thus, further research is likely to have an important effect and may change the conclusion. The number of the reports in CATs II, III, IV and V are 7, 7, 22 and 15, respectively.

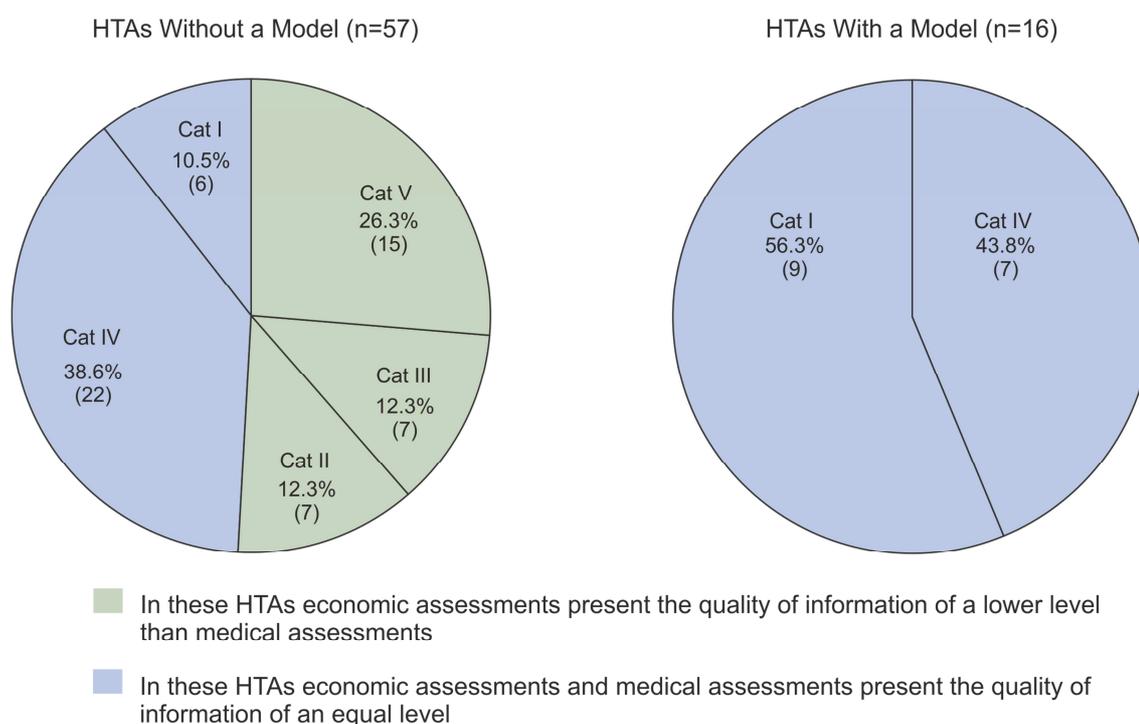
The HTA reports with a developed model provide information for decision making (CAT I–V) in 16 out of the 17 cases (94.1%). Of these, nine HTAs draw a clear conclusion and provide high-quality information in both the medical and economic assessment (CAT I), and seven HTAs provide a general suggestion on both effectiveness and cost-effectiveness (CAT IV).

Impact of decision-analytic modelling on informativeness of DAHTA reports

Of the HTA reports that did not develop a decision-analytic model for the German healthcare system, 51.1% provide significantly less information in the economic assessment compared with the medical assessment. Of the 20 reports that provide a conclusion in the medical assessment, 7 provide suggestions in the economic assessment and another 7 cannot draw a conclusion. Of the 37 reports with a limited conclusion on effectiveness in the medical assessment, 15 reports provide no information on cost-effectiveness in the economic assessment. In the group of HTAs that apply DAM techniques, no report provides significantly less information in the economic assessment compared with the medical assessment. Figure 3 illustrates the results for both groups.

Additionally, we reviewed the proportion of HTAs that reported a requirement for further economic research. The majority of these reports (86 of 107) conclude that additional economic evidence is required in the literature. Of the 90 reports that conduct only an economic systematic literature research, 26.7% (24 reports) state that the development of a model is likely to improve the quality of information of the economic assessment. Six of the HTAs that used DAM provide recommendations to update the models as soon as new medical evidence is available.

Figure 3: Impact of decision-analytic modelling on the conclusion of HTA reports



Economic evaluations for the German settings are retrieved in 36 of 107 HTA reports; however, none of these evaluations significantly affected the level of information in the economic assessments, mainly because of either the low quality of the evaluation or the use of outdated economic or medical data.

Characteristics of decision-analytic models

Seventeen of the HTA reports in our sample developed new decision-analytic models for the German settings. Here, we provide a review of these and focus on the selected key components of health economic modelling. Table S1 in the supplementary material summarizes the results. One model was not completed because of the lack of medical evidence of important input parameters, and this model is excluded from the following review.

Type of economic evaluation: Overall, 10 cost-effectiveness analyses and 2 cost-utility analyses were conducted within the 16 HTAs. Three HTA reports include examination of costs, and one report includes both a cost-effectiveness analysis and a cost-utility analysis.

Model type: The applied DAM techniques are identified in 63% (10 of 16) of the HTAs. In six HTAs, economic evaluations are based on Markov models. Three HTA reports apply decision trees. One report uses combinations of a decision tree and the Markov model. Another report presents a Markov chain Monte Carlo simulation in which, in contrast with common cohort modelling, virtual patients are simulated on an individual level with the implication of a stochastic process (i.e. a micro-simulation). The remaining six HTAs calculate results on the basis of simple calculations.

Discount factor: Overall, 11 of the 16 models apply a discount rate in the economic evaluations. Of these, six models use a 3% annual discount rate and five models use a 5% discount rate for both health effects and costs. In one model, it is unnecessary to discount because the economic evaluation is performed for a short time horizon (1 year). One model omits discounting of the costs and benefits, albeit it performs the economic evaluation for a time horizon of 3 years. The other three models report no discount rate.

Perspective: Of the 16 reviewed models, four state a social perspective. Three models describe the perspective as a narrowed social perspective. The perspective of two models is that of the German statutory health insurance. One model uses the scope of a healthcare provider and includes additional costs in its evaluation. Five models state no perspective; however, the outcomes of the models probably reflect the perspective of the statutory health insurance. One model uses the perspective of the German healthcare system.

Primary medical outcome: Three models use life years to value health outcomes and two models use QALYs. One model bases the economic evaluation on both life years and QALYs. The rest of the models calculate health outcomes specific to the character of the disease or the technology under assessment.

Type of sensitivity analysis: All 16 models conduct sensitivity analyses. All models apply a one-way sensitivity analysis; in addition, three reports also perform a multi-way analysis and two perform a probabilistic sensitivity analysis.

Discussion

Following the objective of this work, we searched for evidence that developing a new decision-analytical model improves the quality of information of HTAs for decision making in the German healthcare sector.

Therefore, we reviewed all HTAs published from DIMDI that included economic assessments and classified them according to the quality level of the information provided for decision making. The results of this study suggest that HTAs perform better when they build a new decision model for economic evaluation. Particularly, the review showed that all HTAs with developed models were capable of providing economic evidence for decision making with the quality of the information at least equivalent to that provided by the medical portion. In contrast, over 50% of HTA reports without model gave a lower level of information in the economic assessments than in the medical assessment. Moreover, approximately 80% of the reviewed HTAs concluded that there is a need for further economic research, and 27% (24 reports) of the HTAs without a model stated that the development of a decision-analytic model might improve the quality of the information of the economic assessment. These findings indicate that using DAM in DAHTA reports is not related to the need for additional economic information.

In our analysis, we also found differences between the models in their quality and complexity. The review of HTAs with models indicated that cost-effectiveness analysis with Markov models was the preferred type of economic evaluation. Although the majority of the selected HTAs with models incorporated the key elements of modelling, some differences in the applied methods were observed. These differences occurred in valuing medical outcomes, the stated perspectives and the applied annual discount rate. Not all the applied methods were up-to-date. For example, for addressing uncertainty, a one-way sensitivity analysis but no probabilistic sensitivity analysis was mostly conducted.

Current shortcomings of the HTA reports and the differences between the applied methods might complicate decision making processes and might decrease the role of HTAs as

sources of information in healthcare. Elaboration of official standards and recommendations on the use of decision-analytic models in HTA might solve the discrepancies in the applied methods. Imposing a requirement of justifying and clarifying the necessity for modelling seems to be useful. Thus, requiring DAM is necessary when, after conducting a systematic literature review, it is justified that a model would improve the results of assessment in terms of informing decision making.

The current description of the HTA methods by DIMDI lacks guidance on both, methods for conducting decision modelling and for assessment of cost-effectiveness (e.g. ICER vs. the Efficiency Frontier of the IQWiG [7]). Since these aspects are interconnected, they are both essential for the production of consistent results among HTAs. For instance, if the assessment of cost-effectiveness allows for comparisons between health outcomes, a generic measure such as QALY should be applied in modelling. When developing a guide on decision modelling in HTA, both the modelling methods and the assessment of outcomes must be considered. Additionally, it is desirable to consider the requirements and needs of the users of HTA reports. For instance, requests by decision makers may determine the applied perspective (e.g. societal or sickness funds).

Some limitations of this study should be considered when contemplating the results. First, because of the diversity and complexity of the HTAs conclusions provided, the types and categories of our classifications are broadly defined. A more precise grouping might change the results of the classifications, but it would unlikely affect the overall conclusion of our study. Second, the classifications were performed based on the concluding statements provided by the authors of the HTAs; therefore, we did not conduct an assessment of the evidence reviewed in the reports. Among the HTA researchers, distinctions in valuing the existing evidence may exist. These differences might in turn bias our work.

Despite the limitations, this study provides new information on conducting HTA in Germany regarding the use of DAM. It also indicates the lack of economic research in the German HTAs as well as the need for increased and improved economic evaluations conducted for HTAs.

Conclusion

Our review shows that it is necessary to improve economic evaluations for HTAs produced in Germany. The results of the analysis suggest that the use of modelling improves the quality of economic assessment and thereby the overall performance of an HTA, however, the number of HTAs that conduct modelling is small. In order to enhance the quality of HTAs in Germany, it is desirable to develop a procedure for incorporating decision-analytic models in

the economic assessments of reports. As long as the application of modelling is not necessary for every HTA study, it seems reasonable to develop a model on request after a systematic literature review clarifies that DAM is likely to have a positive impact on the economic assessment quality. In order to guarantee good modelling quality and consistency of the applied methods, designing and expanding the good practices guide for the use of DAM for DIMDI-HTAs is required.

Author's contribution

Alexander Kuhlmann has contributed to the study design, review of Health Technology Assessments, data analysis and interpretation and the writing of the paper. Marina Treskova has contributed to the review of Health Technology Assessments, data analysis and interpretation and the writing of the paper. Sebastian Braun has contributed to the study design, interpretation of the results and the writing of the paper. J.-Matthias Graf von der Schulenburg has contributed to the study design and has revised the manuscript for important intellectual content.

Conflict of interest

Sebastian Braun is the national winner of the 2010 / 2011 HTAcademy scholarship, which was sponsored by Pfizer Deutschland GmbH.

References

1. Draborg E, Gyrd-Hansen D: Time-trends in health technology assessments: an analysis of developments in composition of international health technology assessments from 1989 to 2002. *Int J Technol Assess Health Care*; 2005 21:492–498.
2. Philips Z, Bojke L, Sculpher M, Claxton K, Golder S: Good practice guidelines for decision-analytic modelling in health technology assessment: a review and consolidation of quality assessment. *Pharmacoeconomics*; 2006 24:355–371.
3. Greiner W: 'Bestandsaufnahme, Bewertung und Vorbereitung der Implementierung einer Datensammlung, Evaluation medizinischer Verfahren und Technologien in der Bundesrepublik'. *Health Technology Assessment (HTA)*. In: Schöffski, O., Graf Schulenburg, J.-M. von der (eds.) *Gesundheitsökonomische Evaluationen*, 3rd edn., pp. 457–479. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg; 2012.
4. Perleth M, Gibis B, Gohlen B: A short history of health technology assessment in Germany. *Int J Technol Assess Health Care*; 2009 25 Suppl 1:112–119.
5. Fricke F, Dauben HP: Health technology assessment: a perspective from Germany. *Value Health*; 2009 12 Suppl 2:S20-7.
6. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI): Handbuch für Autoren zur Erstellung von HTA-Berichten. Version: 02_08. [<http://www.dimdi.de/static/en/hta/dahta/prozess/handbuch.pdf>]
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): General Methods for evaluating the relation between cost and benefit - version 1.0. [https://www.iqwig.de/download/General_Methods_for_the_Assessment_of_the_Relation_of_Benefits_to_Costs.pdf]
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Working Paper on Modelling in health economic evaluations. [https://www.iqwig.de/download/Working_Paper_Modelling.pdf]

Supplementary Material

Table S1: Summary of basic modelling methods in Health Technology Assessments of the German Institute of Medical Documentation and Information (DIMDI)

Author	Year	Indication	Intervention type	Type of economic evaluation	Model type	Time horizon	Perspective	Primary clinical outcome	Discount factor	Type of sensitivity analyses
Aidelsburger et al.*	2003	Osteoporosis	Screening	Cost-effectiveness	Hybrid (decision tree + markov model)	Life time	ns	ns	ns	ns
Siebert et al.	2003	Cervical carcinoma	Screening	Cost-effectiveness	Markov model	Life time	Social	Life years	3%	One-way, two-way
Siebert et al.	2003	Hepatitis C	Treatment	Cost-effectiveness, cost-utility	Markov model	Life time	Social	Life years, QALY	3%	One-way, multi-way
Corzilius et al.	2003	HIV	Diagnostics	Cost-effectiveness	Markov model	Life time	Health care system	Life years	5%	One-way, multi-way, probabilistic
Dauben et al.	2004	Hearing disorder	Screening	Cost-effectiveness	Markov model	10 (16) years	ns	time with correct diagnosis	3%	One-way
Frank et al.	2004	Cervical carcinoma	Screening	Cost-effectiveness	Decision tree	40 years	ns	Correct diagnosed cases	ns	One-way
Gorenoi et al.	2005	Coronary heart disease	Treatment	Cost-effectiveness	ns	1 year, life time	ns	Avoided revascularizations	ns	One-way
Zahn et al.	2006	Obstetrics	Treatment	Cost-analysis	Decision tree	2 weeks, 50 years	Care provider + additional costs	Not relevant	3%	One-way
Schnell-Inderst et al.	2006	Hearing Disorder	Screening	Cost-effectiveness	Markov Model	10 years	ns	Time with correct diagnosis	3%	One-way
Gorenoi et al.	2006	Appendicitis	Treatment	Cost-analysis	ns	ns	ns	Not relevant	ns	One-way
Siebert et al.	2008	Coronary heart disease	Treatment	Cost-utility	Hybrid (decision tree + markov model)	Life time	Social	QALY	5%	One-way
Gorenoi et al.	2008	Peripheral arterial disease	Treatment	Cost-effectiveness	ns	1 year	Narrowed social	Prevented restenosis, revascularization	Not relevant	One-way
Gorenoi et al.	2008	Coronary heart disease	Treatment	Cost-analysis	ns	1 year, 3 years	Narrowed social	Number of deaths, heart attacks**	None	One way
Schmieder et al.	2010	Brain tumor (meningioma)	Treatment	Cost-utility	Markov chain monte carlo simulation	Life time	Statutory health insurance	QALY	5%	One-way, probabilistic
Sroczyński et al.	2010	Cervical carcinoma / HPV	Screening	Cost-effectiveness	Markov model	Life time	Statutory health insurance	Life years	3%	One-way, multi-way
Gorenoi et al.	2011	Stable angina pectoris	Treatment	Cost-effectiveness	ns	5 years	Narrowed social	Prevented angina pectoris episodes	5%***	One-way
Gorenoi et al.	2012	Coronary heart disease	Diagnostics	Cost-effectiveness	ns	10 years	Social	Correct diagnosis	5%	One-way

* Due to a lack of medical evidence, only the structure of the model was reported.

** Cost-effectiveness not calculated.

*** Only in sensitivity analysis.

Table S2: Technology reports with economic assessment based on systematic literature review (n=90); included

Document Number	Authors	Year	Titel
DAHTA023	Perleth M; Kochs G	1999	Stenting versus Ballondilatation bei koronarer Herzkrankheit. Systematische Übersichten zur medizinischen Effektivität und zur Kosten-Effektivität
DAHTA016	Bitzer EM; Greiner W	2000	Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation zur Therapie des metastasierenden Mammakarzinoms
DAHTA019	Siebert U; Mühlberger N; Behrend C; Wasem J	2001	PSA-Screening beim Prostatakarzinom - systematischer gesundheitsökonomischer Review
DAHTA020	Müller A; Stratmann-Schöne D; Klose T; Leidl R	2001	Ökonomische Evaluationen der Positronen-Emissions-Tomographie
DAHTA021	Perleth M; Leyen U von der; Schmitt H; Dintsios CM; Felder S; Schwartz FW; Teske S	2003	Das Schlaf-Apnoe-Syndrom - systematische Übersichten zur Diagnostik, Therapie und Kosten-Effektivität
DAHTA028	Kulp W; Garrido Velasco M; Greiner W; Schulenburg JM Graf von der	2003	Die Verwendung des Excimer Lasers in der refraktiven Augen Chirurgie
DAHTA032	Kulp W; Greiner W; Schulenburg JM Graf von der	2003	Bewertung der Möglichkeiten und Verfahren zur Aufbereitung medizinischer Einwegprodukte
DAHTA033	Olbrich A; Felder S	2003	Knochen- und Knochenersatzmaterialien zur parodontalen Regeneration oder zum Knochenaufbau für Implantate
DAHTA064	Felder S; Meyer FP	2003	Glycoprotein IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten in der Therapie akuter koronarer Syndrome - ein gesundheitsökonomischer HTA-Bericht
DAHTA066	Siebert U; Aidelsburger P; Peeters J; Regar E; Mühlberger N; Klauss V; Rieber J; Corzilius M; Wasem J	2003	Wertigkeit des Einsatzes der intravaskulären Ultraschallbildung (IVUS) im Rahmen von diagnostischen und therapeutischen Herzkatheteruntersuchungen - ein gesundheitsökonomischer HTA-Bericht
DAHTA076	Gerhardus A; Jalilvand N; Heintze C; Krauth C	2003	Ein Vergleich verschiedener chirurgischer Verfahren zur elektiven Leistenhernienoperation bei Erwachsenen - ein Health Technology Assessment
DAHTA077	Gorennoi V; Siebert U; Perleth M; Brundobler M; Dintsios CM; Klauss V; Rieber J; Wasem J; Leidl R	2003	Stenting versus Ballondilatation bei koronarer Herzkrankheit
DAHTA075	Kulp W; Corzilius M; Greiner W; Pientka L; Siebert U; Schulenburg JM Graf von der; Wasem J	2005	Wertigkeit von Tumor-Nekrose-Faktor-alpha-Antagonisten in der Behandlung der Rheumatoiden Arthritis
DAHTA084	Vauth C; Englert H; Fischer T; Kulp W; Greiner W; Willich SN; Stroever B; Schulenburg JM Graf von der	2005	Sonographische Diagnostik beim akuten Abdomen bei Kindern und Erwachsenen
DAHTA108	Lühmann D; Burkhardt-Hammer T; Borowski C; Raspe H	2005	Minimal-invasive Verfahren zur Behandlung des Bandscheibenvorfalles
DAHTA109	Habl C; Bodenwinkler A; Stürzlinger H	2005	Wurzelbehandlung an Molaren
DAHTA111	Gorennoi V; Kulp W; Greiner W; Schulenburg JM Graf von der	2005	Thrombozytenaggregationshemmer zur Primär- und Sekundärprävention des ischämischen Schlaganfalls
DAHTA114	Antony K; Pichlbauer E; Stürzlinger H	2005	Medizinische und ökonomische Effektivität der Pneumokokkenimpfung für Säuglinge und Kleinkinder
DAHTA115	Frank W; Konta B	2005	Bluthochdruckleitlinien und ihre Auswirkungen auf das Gesundheitssystem
DAHTA116	Braun S; Behrens T; Kulp W; Eberle A; Greiner W; Ahrens W; Schulenburg JM Graf von der	2005	Neuraminidasehemmer in der Therapie und Postexpositionsprophylaxe der Influenza
DAHTA119	Hessel F; Grabein K; Schnell-Inderst P; Siebert U; Caspary W; Wasem J	2005	Extrakorporale artifizielle Leberunterstützungssysteme bei akutem Leberversagen oder einer akuten Dekompensation eines chronischen Leberleidens
DAHTA123	Frank W; Konta B	2005	Kognitives Training bei Demenzen und andere Störungen mit kognitiven Defiziten
DAHTA128	Eberhardt S; Heinemann A; Kulp W; Greiner W; Leffmann C; Leutenegger M; Anders J; Pröfener F; Balmaceda U; Cordes O; Zimmermann U; Schulenburg JM Graf von der	2005	Dekubitusprophylaxe und -therapie
DAHTA130	Carvalho Gomes H de; Velasco-Garrido M; Busse R	2005	Screening auf urogenitale Chlamydia trachomatis-Infektionen
DAHTA118	Frank W; Konta B; Seiler G	2006	Therapie des unspezifischen Tinnitus ohne Ursache
DAHTA120	Eidt D; Roll S; Kulp W; Müller-Nordhorn J; Vauth C; Greiner W; Willich SN; Schulenburg JM Graf von der	2006	Bypassmaterialien in der Gefäßchirurgie
DAHTA121	Aidelsburger P; Grabein K; Huber A; Hertlein H; Wasem J	2006	Die elastisch stabile intramedulläre Nagelung bei instabilen kindlichen Unterarm-schafffrakturen
DAHTA124	Stürzlinger H; Antony K; Pichlbauer E	2006	Koronarkalkbestimmung mit CT-Verfahren bei asymptomatischen Risikopatienten
DAHTA125	Heinen-Kammerer T; Wiosna W;	2006	Monitoring von Herzfunktionen mit Telemetrie

	Nelles S; Rychlik R		
DAHTA129	Claes C; Kulp W; Greiner W; Schulenburg JM Graf von der; Werfel T	2006	Therapie der mittelschweren und der schweren Psoriasis
DAHTA132	Frank W; Konta B; Prusa N; Raymann C	2006	Bedeutung der intensivierten Pflege
DAHTA133	Rosian I; Pichlbauer E; Stürzlinger H	2006	Einsatz von Statinen in der Primärprävention
DAHTA134	Lühmann D; Burkhardt-Hammer T; Stoll S; Raspe H	2006	Prävention rezidivierender Rückenschmerzen- Präventionsmaßnahmen in der Arbeitsplatzumgebung
DAHTA135	Schnell-Inderst P; Kossmann B; Fischereider M; Klaus V; Wasem J	2006	Antioxidative Vitamine zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen nach Nierentransplantation und bei chronischer Niereninsuffizienz
DAHTA136	Walter U; Krauth C; Wienold M; Dreier M; Bantel S; Droste S	2006	Verfahren zur Steigerung der Teilnehmerate an Krankheitsfrüherkennungsprogrammen
DAHTA140	Rohde V; Grabein K; Hessel F; Siebert U; Wasem J	2006	Orchiektomie versus medikamentöse Therapie mit LH-RH-Analoga zur Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms
DAHTA141	Frank W; Konta B	2006	Bypassoperation am schlagenden Herzen im Vergleich zur Operation mit Unterstützung durch die Herz-Lungen-Maschine
DAHTA142	Werfel T; Claes C; Kulp W; Greiner W; Schulenburg JM Graf von der	2006	Therapie der Neurodermitis
DAHTA145	Bockelbrink A; Rasch A; Roll S; Willich SN; Greiner W	2006	Welche Auswirkung hat die Kataraktoperation auf das Entstehen oder das Fortschreiten einer altersbedingten Makuladegeneration (AMD)?
DAHTA127	Eberhardt S; Keil T; Kulp W; Greiner W; Willich SN; Schulenburg JM Graf von der	2007	Hormone zur Therapie von Beschwerden im Klimakterium und zur Primärprävention von Erkrankungen in der Postmenopause
DAHTA138	Rosian-Schikuta I; Fröschl B; Hahl C; Stürzlinger H	2007	Die Masern-Mumps-Röteln-Impfung aus gesundheitspolitischer und ökonomischer Sicht
DAHTA144	Antony K; Genser D; Fröschl B	2007	Erkennungsgüte und Kosteneffektivität von Screeningverfahren zur Erfassung von primären Offenwinkelglaukomen
DAHTA146	Busch M; Haas S; Weigl M; Wirl C; Horvath I; Stürzlinger H	2007	Langzeitsubstitutionsbehandlung Opioidabhängiger
DAHTA147	Schumacher H; Müller-Nordhorn J; Roll S; Willich SN; Greiner W	2007	Drotrecogin alfa (aktiviert) bei der Behandlung der schweren Sepsis
DAHTA149	Stürzlinger H; Fröschl B; Genser D	2007	Wertigkeit der optischen Kohärenztomographie im Vergleich zur Fluoreszenzangiographie in der Diagnostik der altersbedingten Makuladegeneration (AMD)
DAHTA187	Gorenoi V; Schönermark MP; Hagen A	2007	Nutzen und Risiken hormonaler Kontrazeptiva bei Frauen
DAHTA189	Angermayr L; Velasco Garrido M; Busse R	2007	Künstliche Ventrikel bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz
DAHTA195	Lühmann D; Schramm S; Raspe H	2007	Wie ist der derzeitige Stellenwert der Homozysteinbestimmung im Blut als Risikofaktor für die koronare Herzkrankheit (KHK)?
DAHTA198	Nocon M; Mittendorf T; Roll S; Greiner W; Willich SN; Schulenburg JM Graf von der	2007	Welchen medizinischen und gesundheitsökonomischen Nutzen hat die Kolposkopie als primäres Screening auf das Zervixkarzinom?
DAHTA199	Mittendorf T; Nocon M; Roll S; Mühlberger N; Sroczyński G; Siebert U; Willich SN; Schulenburg JM Graf von der	2007	HPV-DNA-Diagnostik zur Zervixkarzinomfrüherkennung
DAHTA206	Gorenoi V; Schönermark MP; Hagen A	2007	Maßnahmen zur Verbesserung der Compliance bzw. Adherence in der Arzneimitteltherapie mit Hinblick auf den Therapieerfolg
DAHTA143	Friedrich M; Müller-Riemenschneider F; Roll S; Kulp W; Vauth C; Greiner W; Willich SN; Schulenburg JM Graf von der	2008	Vergleich der laparoskopischen Narbenhernioplastik und der konventionellen Operation mit und ohne Netzeinlage – Effektivität und Kostennutzenrelation
DAHTA186	Fröschl B; Arts D; Leopold C	2008	Topische antientzündliche Behandlung der Neurodermitis im Kindesalter
DAHTA203	Bockelbrink A; Stöber Y; Roll S; Vauth C; Willich SN; Greiner W	2008	Medizinische und ökonomische Beurteilung der bariatrischen Chirurgie (Adipositaschirurgie) gegenüber konservativen Strategien bei erwachsenen Patienten mit morbidem Adipositas
DAHTA204	Konta B; Frank W	2008	Die Therapie der Parkinsonerkrankung mit Dopaminagonisten
DAHTA205	Frank W; Pfaller K; Konta B	2008	Mundgesundheit nach kieferorthopädischer Behandlung mit festsitzenden Apparaten
DAHTA213	Clar C; Velasco-Garrido M; Gericke C	2008	Interferone und Natalizumab in der Behandlung der multiplen Sklerose (MS)
DAHTA224	Antony K; Hiebinger C; Genser D; Windisch F	2008	Haltbarkeit von Zahnamalgam im Vergleich zu Kompositkunststoffen
DAHTA232	Müller-Riemenschneider F; Rasch A; Bockelbrink A; Vauth C; Willich SN; Greiner W	2008	Wirksamkeit und Wirtschaftlichkeit von verhaltensbezogenen Maßnahmen zur Prävention des Zigarettenrauchens
DAHTA215	Rieckmann N; Schwarzbach C; Nocon M; Roll S; Vauth C; Willich SN; Greiner W	2009	Pflegerische Versorgungskonzepte für Personen mit Demenzerkrankungen
DAHTA216	Schnell-Inderst P; Schwarzer R; Göhler A; Grandi N; Grabein K; Stollenwerk B; Klaus V; Wasem J;	2009	Stellenwert des hochsensitiven C-reaktiven Proteins (hs-CRP) als Marker für Herzinfarktgefährdung

	Siebert U		
DAHTA217	Stürzlinger H; Genser D; Hiebinger C; Windisch F	2009	Effektivität und Effizienz der CT-Koloskopie im Vergleich zur konventionellen Koloskopie in der Dickdarmkrebsdiagnose und -früherkennung
DAHTA225	Müller-Riemenschneider F; Schwarzbach C; Bockelbrink A; Ernst I; Vauth C; Willich SN; Schulenburg JM Graf von der	2009	Medizinische und gesundheitsökonomische Bewertung der Radiochirurgie zur Behandlung von Hirnmetastasen
DAHTA228	Stürzlinger H; Hiebinger C; Pertl D; Traurig P	2009	Computerized Physician Order Entry – Wirksamkeit und Effizienz elektronischer Arzneimittelverordnung mit Entscheidungsunterstützungssystemen
DAHTA234	Damm O; Nocon M; Roll S; Vauth C; Willich SN; Greiner W	2009	Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV) zur Prävention HPV 16/18 induzierter Zervixkarzinome und derer Vorstufen
DAHTA236	Brunner-Ziegler S; Fröschl B; Hiebinger C; Wimmer A; Zsifkovits J	2009	Effektivität und Kosteneffizienz von Phosphatbindern in der Dialyse
DAHTA242	Fröschl B; Haas S; Wirl C	2009	Prävention von Adipositas bei Kindern und Jugendlichen (Verhalten- und Verhältnisprävention)
DAHTA248	Weinmann S; Schwarzbach C; Begemann M; Roll S; Vauth C; Willich SN; Greiner W	2009	Verhaltens- und fertigkeitenbasierte Frühinterventionen bei Kindern mit Autismus
DAHTA257	Nocon M; Kuhlmann A; Leodolter A; Roll S; Vauth C; Willich SN; Greiner W	2009	Medizinischer und gesundheitsökonomischer Nutzen der Untersuchung auf Helicobacter pylori-Besiedlung mittels 13C-Harnstoff-Atemtest in der Primärdiagnostik im Vergleich zu invasiven und nichtinvasiven diagnostischen Verfahren
DAHTA261	Müller-Riemenschneider F; Damm K; Meinhard C; Bockelbrink A; Vauth C; Willich SN; Greiner W	2009	Nichtmedikamentöse Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit (KHK)
DAHTA254	Hagen A; Gorenai V; Schönermark MP	2010	Spezifische Immuntherapie (SIT) zur Behandlung der allergischen Rhinitis
DAHTA256	Tinnemann P; Stöber Y; Roll S; Vauth C; Willich SN; Greiner W	2010	Zahnmedizinische Indikationen für standardisierte Verfahren der instrumentellen Funktionsanalyse unter Berücksichtigung gesundheitsökonomischer Gesichtspunkte
DAHTA258	Grimm C; Köberlein J; Wiosna W; Kresimon J; Kiencke P; Rychlik R	2010	Diabetesneuentstehung unter antihypertensiver Therapie
DAHTA262	Buchberger B; Follmann M; Freyer D; Huppertz H; Ehm A; Wasem J	2010	Bedeutung von Wachstumsfaktoren für die Behandlung von chronischen Wunden am Beispiel des diabetischen Fußulcus
DAHTA263	Korczak D; Schöffmann C	2010	Medizinische Wirksamkeit und Kosten-Effektivität von Präventions- und Kontrollmaßnahmen gegen Methicillin-resistente Staphylococcus aureus (MRSA)-Infektionen im Krankenhaus
DAHTA267	Benkert D; Krause KH; Wasem J; Aidelsburger P	2010	Medikamentöse Behandlung der ADHS (Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung) im Erwachsenenalter in Deutschland
DAHTA268	Geiseler J; Karg O; Börger S; Becker K; Zimlong A	2010	Invasive Heimbeatmung insbesondere bei neuromuskulären Erkrankungen
DAHTA278	Korczak D; Kister C; Huber B	2010	Differentialdiagnostik des Burnout-Syndroms
DAHTA279	Korczak D; Huber B; Steinhauser G; Dietl M	2010	Versorgungssituation und Wirksamkeit der ambulanten im Vergleich mit der stationären pneumologischen Rehabilitation
DAHTA280	Schnell-Inderst P; Hunger T; Hintringer K; Schwarzer R; Seifert-Klauss V; Gothe H; Wasem J; Siebert U	2011	Individuelle Gesundheitsleistungen
DAHTA299	Buchberger B; Heymann R; Huppertz H; Friepörtner K; Pomorin N; Wasem J	2011	Effektivität von Maßnahmen der betrieblichen Gesundheitsförderung (BGF) zum Erhalt der Arbeitsfähigkeit von Pflegepersonal
DAHTA300	Korczak D; Steinhauser G; Dietl M	2011	Effektivität von Maßnahmen im Rahmen primärer Prävention am Beispiel kardiovaskulärer Erkrankungen und des metabolischen Syndroms
DAHTA301	Dietl M; Korczak D	2011	Versorgungssituation in der Schmerztherapie in Deutschland im internationalen Vergleich hinsichtlich Über-, Unter- oder Fehlversorgung
DAHTA309	Korczak D; Steinhauser G; Dietl M	2011	Prävention des Alkoholmissbrauchs von Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen
DAHTA255	Balzer K; Bremer M; Schramm S; Lüthmann D; Raspe H	2012	Sturzprophylaxe bei älteren Menschen in ihrer persönlichen Wohnumgebung
DAHTA281	Hagen A; Gorenai V; Schönermark MP	2012	Knochenersatzmaterialien zur Behandlung von traumatischen Frakturen der Extremitäten
DAHTA307	Aidelsburger P; Schauer S; Grabein K; Wasem J	2012	Alternative Methoden zur Behandlung postmenopausaler Beschwerden
DAHTA329	Neusser S; Bitzer EM; Mieth I; Krauth C	2012	Medizinische Wirksamkeit und Kosteneffektivität von Minocyclin/Rifampicin-beschichteten zentralvenösen Kathetern zur Prävention von Blutbahninfektionen bei Patienten in intensivmedizinischer Betreuung
DAHTA331	Korczak D; Steinhauser G; Kuczerca C	2012	Effektivität der ambulanten und stationären geriatrischen Rehabilitation bei Patienten mit der Nebendiagnose Demenz
DAHTA332	Korczak D; Wastian M; Schneider M	2012	Therapie des Burnout-Syndroms

Table S3: Technology reports with economic assessment based on DAM (n=17); included

Document Number	Authors	Year	Titel
DAHTA024	Aidelsburger P; Hessel F; Wasem J	2003	Stellenwert von Ultraschallverfahren im Rahmen der Osteoporoseversorgung (Früherkennung des Frakturrisikos). Ökonomischer Kurz-HTA
DAHTA067	Siebert U; Muth C; Sroczynski G; Velasco-Garrido M; Gerhardus A; Gibis B	2003	Dünnschichtpräparationen und computergestützte Untersuchungen von Zervixabstrichen - Medizinische Effektivität, gesundheitsökonomische Evaluation und systematische Entscheidungsanalyse
DAHTA069	Siebert U; Sroczynski G	2003	Antivirale Therapie bei Patienten mit chronischer Hepatitis C in Deutschland - medizinische und ökonomische Evaluation der initialen Kombinationstherapie mit Interferon / Peginterferon und Ribavirin
DAHTA071	Corzilius M; Mühlberger N; Sroczynski G; Peeters J; Siebert U; Jäger H; Wasem J	2003	Wertigkeit des Einsatzes der genotypischen und phänotypischen HIV-Resistenzbestimmung im Rahmen der Behandlung von HIV-infizierten Patienten
DAHTA063	Kunze S; Schnell-Inderst P; Hessel F; Grill E; Nickisch A; Siebert U; Voß von H; Wasem J	2004	Hörscreening für Neugeborene - ein Health Technology Assessment der medizinischen Effektivität und der ökonomischen Effizienz
DAHTA110	Frank W; Konta B; Peters-Engl C	2004	Pap-Test zum Screening auf Zervixkarzinom. Einfluss verschiedener Untersuchungsintervalle
DAHTA126	Gorenoi V; Dintsios CM; Hagen A	2005	Senkung der Restenoserate durch Einsatz beschichteter Stents bei koronarer Herzkrankheit. Systematische Übersicht zur medizinischen Wirksamkeit und gesundheitsökonomische Bewertung zum Vergleich von beschichteten gegenüber unbeschichteten Stents
DAHTA131	Zahn J von; Schnell-Inderst P; Gothe H; Häussler B; Menke D; Brüggengjürgen B; Willich S; Wasem J	2006	Episiotomie bei der vaginalen Geburt
DAHTA137	Schnell-Inderst P; Kunze S; Hessel F; Grill E; Siebert U; Nickisch A; Voss H von; Wasem J	2006	Hörscreening für Neugeborene - Update
DAHTA148	Gorenoi V; Dintsios CM; Schönermark MP; Hagen A	2006	Laparoskopische vs. offene Appendektomie - Systematische Übersicht zur medizinischen Wirksamkeit und gesundheitsökonomische Analyse
DAHTA193	Siebert U; Bornschein B; Schnell-Inderst P; Rieber J; Pijls N; Wasem J; Klaus V	2008	Messung der fraktionierten Flussreserve zur Indikationsstellung der perkutanen Koronarintervention
DAHTA218	Gorenoi V; Dintsios CM; Schönermark MP; Hagen A	2008	Intravaskuläre Brachytherapie bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAVK)
DAHTA219	Gorenoi V; Dintsios CM; Schönermark MP; Hagen A	2008	Medikamente freisetzende Stents im Vergleich zu Bypass-Operationen bei koronarer Herzkrankheit
DAHTA229	Schmieder K; Engelhardt M; Wawrzyniak S; Börger S; Becker K; Zimolong A	2010	Stellenwert der Radiochirurgie von Meningeomen im Vergleich mit der fraktionierten stereotaktischen Bestrahlung, der konventionellen 3D-geplanten konformalen Bestrahlung und der mikrochirurgischen Operation
DAHTA265	Sroczynski G; Schnell-Inderst P; Mühlberger N; Lang K; Aidelsburger P; Wasem J; Mittendorf T; Engel J; Hillemanns P; Petry KU; Krämer A; Siebert U	2010	Entscheidungsanalytische Modellierung zur Evaluation der Langzeit-Effektivität und Kosten-Effektivität des Einsatzes der HPV-DNA-Diagnostik im Rahmen der Zervixkarzinomfrüherkennung in Deutschland
DAHTA297	Gorenoi V; Schönermark MP; Hagen A	2011	Perkutane Koronarinterventionen zusätzlich zur optimalen medikamentösen Therapie bei stabiler Angina Pectoris
DAHTA308	Gorenoi V; Schönermark MP; Hagen A	2012	CT-Koronarangiografie versus konventionelle invasive Koronarangiografie bei der KHK-Diagnostik

Table S4: Technology reports without economic assessment (n=31); excluded

Document Number	Authors	Year	Titel
DAHTA002	Lühmann D; Kohlmann T; Raspe H	1998	Die Evaluation von Rückenschulprogrammen als medizinische Technologie
DAHTA003	Gibis B; Busse R; Reese E; Richter K; Schwartz FW; Köbberling J	1998	Das Mammographie-Screening zur Brustkrebsfrüherkennung
DAHTA005	Pientka L	1998	PSA-Screening beim Prostatakarzinom
DAHTA006	Gibis B; Busse R; Schwartz FW	1999	Verfahrensbewertung der Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) in der Diagnostik des Mamma-Karzinoms
DAHTA007	Pientka L	1999	Minimal-invasive Therapie der benignen Prostatahyperplasie (BPH-Syndrom)
DAHTA008	Röseler S; Duda L; Schwartz FW	1999	Evaluation präoperativer Routinediagnostik (Röntgenthorax, EKG, Labor) vor elektiven Eingriffen bei Erwachsenen
DAHTA011	Perleth M; Jakubowski E; Busse R	1999	Bewertung von Verfahren zur Diagnostik der akuten Sinusitis maxillaris bei Erwachsenen
DAHTA012	Gernreich C	1999	Spezifische Hyposensibilisierung mit Allergenextrakten bei extrinsischem Asthma bronchiale und Insektengiftallergie
DAHTA013	Lühmann D; Kohlmann T; Lange S; Raspe H	2000	Die Rolle der Osteodensitometrie im Rahmen der Primär-, Sekundär- und Tertiärprävention/Therapie der Osteoporose
DAHTA014	Röseler S; Schwartz FW	2000	Evaluation arthroskopischer Operationen bei akuten und degenerativen Meniskuläsionen
DAHTA015	Fritze J	2000	Die Evaluation von Stroke Units als medizinische Technologie
DAHTA017	Perleth M	2000	Vergleichende Effektivität und Differentialindikation von Ballondilatation (PTCA) versus Bypasschirurgie bei Ein- und Mehrgefäßerkrankungen der Herzkranzgefäße
DAHTA018	Lühmann D; Hauschild B; Raspe H	2000	Hüftgelenkendoprothetik bei Osteoarthritis
DAHTA004	Droste S; Brand A	2001	Biochemisches Screening für fetale Chromosomenanomalien und Neuralrohrdefekte - eine Verfahrensbewertung
DAHTA022	Lühmann D	2001	Stellenwert der Magnet-Resonanz-Tomographie im Rahmen der Versorgung von Patienten mit Rückenschmerzen - Kurz-HTA: Update einer Best-Evidence-Synthese
DAHTA061	Corzilius M; Pientka L; Siebert U; Wasem J	2002	Wertigkeit von Tumor-Nekrose-Faktor alpha-Antagonisten in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis (Medizinischer Teil)
DAHTA068	Gorennoi V; Dintsios CM; Perleth M	2002	Stenting versus Ballondilatation bei koronarer Herzkrankheit - systematische Übersicht zur medizinischen Effektivität
DAHTA010	Lühmann D; Raspe H	2003	Operative Eingriffe an der lumbalen Wirbelsäule bei bandscheibenbedingten Rücken- und Beinschmerzen - eine Verfahrensbewertung
DAHTA026	Dettenkofer M; Merkel H; Mutter J	2003	Bewertung unterschiedlicher Hygienekonzepte zur Kontrolle von MRSA (Methicillin-resistente Staphylococcus aureus)
DAHTA029	Schroeder A; Reese E; Richter K; Köbberling J	2003	Die Wertigkeit der Streifechokardiographie in der Primärdiagnostik der koronaren Herzkrankheit
DAHTA030	Wild C; Frank W; Konta B; Huber K	2003	Medizinische Effektivität beim Einsatz von GP- IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten in der Therapie von akuten Koronarsyndromen
DAHTA060	Perleth M; Gerhardus A; Velasco M	2003	Positronen-Emissions-Tomographie - systematische Übersichten zur Wirksamkeit bei ausgewählten Indikationen
DAHTA065	Peeters J; Siebert U; Aidelsburger P; Regar E; Rieber J; Wasem J; Klauss V	2003	Wertigkeit des Einsatzes der intravaskulären Ultraschallbildgebung (IVUS) im Rahmen von diagnostischen und therapeutischen Herzkatheteruntersuchungen - ein HTA-Bericht zur medizinischen Effektivität
DAHTA073	Mand P	2003	Verfahrensbewertung der CT-Angiographie, MR-Angiographie, Doppler-Sonographie und Szintigraphie bei der Diagnose von Nierenarterienstenosen
DAHTA078	Gernreich NC; Gerhardus A; Velasco-Garrido M	2003	Knochen- und Knochenersatzmaterialien zur parodontalen Regeneration und zum Knochenaufbau für Implantate - eine systematische Bewertung der medizinischen Wirksamkeit
DAHTA072	Rosery H; Maxion-Bergemann S; Rosery B; Bergemann R	2004	Ultraschall in der Schwangerschaft. Beurteilung der routinemäßigen Schwangerschafts-ultraschalluntersuchungen unter Maßgabe der Mutterschaftsrichtlinien
DAHTA074	Schroeder A; Heiderhoff M; Köbberling J	2004	Stroke Units - Update des HTA Berichts "Die Evaluation von Stroke Units als medizinische Technologie"
DAHTA113	Schroeder A; Heiderhoff M; Köbberling J	2005	Bestimmung der Albuminausscheidung im Urin bei Diabetikern zur Vorsorge und Kontrolle der diabetischen Nephropathie
DAHTA117	Lange-Lindberg AM; Velasco-Garrido M; Busse R	2006	Misteltherapie als begleitende Behandlung zur Reduktion der Toxizität der Chemotherapie maligner Erkrankungen
DAHTA233	Rasch A; Müller-Riemenschneider F; Vauth C; Willich SN; Greiner W	2008	Föderale Strukturen und damit verbundene verhaltensbezogene Maßnahmen zur Prävention des Zigarettenrauchens
DAHTA344	Korczak D	2012	Föderale Strukturen der Prävention von Alkoholmissbrauch bei Kindern und Jugendlichen

Table 5: Methodological reports (n=20); excluded

Document Number	Authors	Year	Titel
DAHTA1	Bitzer E; Busse R; Dörning H; Duda L; Köbberling J; Kohlmann T; Lühmann D; Pasche S; Perleth M; Raspe H; Reese E; Richter K; Röseler S; Schwartz FW	1998	Bestandsaufnahme, Bewertung und Vorbereitung der Implementation einer Datensammlung "Evaluation medizinischer Verfahren und Technologien" in der Bundesrepublik
DAHTA9	Behrend C; Greiner W; Hessel F; Hoffmann C; Leidl R; Mülberger N; Schulenburg JM Graf von der; Siebert U; Wasem J; Welte R	1999	Ansätze und Methoden der ökonomischen Evaluation - eine internationale Perspektive
DAHTA25	Raum E; Perleth M	2003	Methoden der Metaanalyse von diagnostischen Genauigkeitsstudien
DAHTA27	Aidelsburger P; Felder S; Siebert U; Wasem J	2003	Gesundheitsökonomische "Kurz-HTA-Berichte" - eine systematische Übersichtsarbeit zur Methodik und Implementation
DAHTA34	Ekkernkamp M; Lühmann D; Raspe H	2003	Methodenmanual für "HTA-Schnellverfahren" und Exemplarisches "Kurz-HTA": Die Rolle der quantitativen Ultraschallverfahren zur Ermittlung des Risikos für osteoporotische Frakturen
DAHTA62	Droste S; Gerhardus A; Kollek R	2003	Methoden zur Erfassung ethischer Aspekte und gesellschaftlicher Wertvorstellungen in Kurz-HTA-Berichten - eine internationale Bestandsaufnahme
DAHTA122	Zentner A; Velasco-Garrido M; Busse R	2005	Methoden zur vergleichenden Bewertung pharmazeutischer Produkte
DAHTA99	Siebert U	2005	Entscheidungsanalytische Modelle zur Sicherung der Übertragbarkeit internationaler Evidenz von HTA auf den Kontext des deutschen Gesundheitssystems
DAHTA31	Gerhardus A; Dintsios CM	2006	Der Einfluss von HTA-Berichten auf die gesundheitspolitische Entscheidungsfindung - eine systematische Übersichtsarbeit
DAHTA210	Neumann U; Hagen A; Schönemark MP	2007	Regulation der Aufnahme von innovativen nichtmedikamentösen Technologien in den Leistungskatalog solidarisch finanzierter Kostenträger
DAHTA194	Siebert U; Zietemann V; Stoczynski G	2008	Pharmacogenomics-Bias - Systematische Verzerrungen in Studienergebnissen durch genetische Heterogenität
DAHTA214	Kossmann B; Uille T; Kahl KG; Wasem J; Aidelsburger P	2008	Nichtmedikamentöse verhaltensbezogene Adipositas therapie unter Berücksichtigung der zugelassenen Arzneimittelbehandlung
DAHTA243	Schöttker B; Lühmann D; Boukhemair D; Raspe H	2009	Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren
DAHTA250	Mangiapane S; Velasco Garrido M	2009	Surrogatendpunkte als Parameter der Nutzenbewertung
DAHTA251	Gorenoi V; Schönemark MP; Hagen A	2009	Instrumente zur Risikoprädiktion für kardiovaskuläre Erkrankungen
DAHTA259	Gorenoi V; Schönemark MP; Hagen A	2009	Gelenkendoprothesenregister für Deutschland
DAHTA272	Bartelmes M; Neumann U; Lühmann D; Schönemark MP; Hagen A	2009	Methoden zur frühen entwicklungsbegleitenden Bewertung innovativer medizinischer Technologien
DAHTA260	Dreier M; Borutta B; Stahmeyer J; Krauth C; Walter U	2010	Vergleich von Bewertungsinstrumenten für die Studienqualität von Primär- und Sekundärstudien zur Verwendung für HTA-Berichte im deutschsprachigen Raum
DAHTA264	Gorenoi V; Schönemark MP; Hagen A	2010	Infektionsschutz in der Knieendoprothetik
DAHTA220	Brettschneider C; Lühmann D; Raspe H	2011	Der Stellenwert von Patient-Reported Outcomes (PRO) im Kontext von Health Technology Assessment (HTA)

Artikel 2

Potential cost-effectiveness and benefit-cost ratios of adult pneumococcal vaccination in Germany

Alexander Kuhlmann

Ulrike Theidel

Matthias Pletz

J.-Matthias Graf von der Schulenburg

Health Economics Review 2012; 2: 4

Abstract

Background: Invasive (IPD, defined as detection of pneumococci in sterile body fluids like meningitis or bacteremic pneumonia) and non-invasive *Streptococcus pneumoniae* infections (i.e. non-bacteremic pneumonia, otitis media) in adults are associated with substantial morbidity, mortality and costs. In Germany, Pneumococcal polysaccharide vaccination (PPV23) is recommended for all persons >60 years and for defined risk groups (age 5–59). The aim of this model was to estimate the potential cost-effectiveness and benefit-cost ratios of the adult vaccination program (18 years and older), considering the launch of the pneumococcal conjugate vaccine for adults (PCV13).

Methods: A cross-sectional steady state Markov model was developed to estimate the outcomes of PCV13, PPV23 vaccination schemes and 'no vaccination'. Conservative assumptions were made if no data were available for PCV13 and PPV23 respectively. The effectiveness of individual pneumococcal vaccination in adults was adjusted for expected indirect effects due to the vaccination in infants. Data on incidences, effectiveness and costs were derived from scientific literature and publicly available databases. All resources used are indicated. Benefit-cost ratios and cost-effectiveness were evaluated from the perspective of the German Statutory Health Insurance as well as from social perspective.

Results: Under the assumption that PCV13 has a comparable effectiveness to PCV7, a vaccination program with PCV13 revealed the potential to avoid a greater number of yearly cases and deaths in IPD and pneumonia in Germany compared to PPV23. For PCV13, the costs were shown to be overcompensated by monetary savings resulting from reduction in the use of health care services. These results would render the switch from PPV23 to PCV13 as a dominant strategy compared to PPV23 and 'no vaccination'. Given the correctness of the underlying assumptions every Euro spent on the PCV13 vaccination scheme yields savings of 2.09 € (social perspective: 2.16 €) compared to PPV23 and 1.27 € (social perspective: 1.32 €) compared to 'no vaccination', respectively.

Conclusions: Results of the model indicate that the health economic benefit of immunizing adults with PCV13 can be expected to outperform the sole use of PPV23, if the effectiveness of PCV13 is comparable to the effectiveness of PCV7.

Keywords: Cost; Effectiveness; Pneumococcal polysaccharide vaccine; Pneumococcal conjugate vaccine; Adult; Benefit-cost

Background

Streptococcus pneumoniae (pneumococcus) is worldwide a leading cause of infections associated with high case fatality rates like sepsis, meningitis and pneumonia. Of the 91 identified pneumococcal serotypes, 10 to 15 pose major risks to morbidity and mortality, particularly in young children (age ≤ 5 years (y)), elderly (age ≥ 65 y) and immunocompromised patients (all age groups). In addition, pneumococcus is the most common cause of community-acquired pneumonia (CAP) in adults.

In 2001, a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) became available in Europe for children. Higher-valent PCVs were launched in 2009, a 10-valent (PCV-10) and a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13). Since August 2006 the Standing Vaccination Committee at the German Robert-Koch Institute (STIKO) recommends vaccination of all children less than two years of age. In addition, children at risk should be vaccinated between the ages of 3 and 5 years, since August 2010 with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. The conjugate vaccine induces a strong antibody response in children and reduced significantly the incidence of IPD in Germany [1] and other European countries.

Contrary to the recommendations for children, the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) is still the recommended vaccine in Germany for prevention of pneumococcal diseases in elderly (age ≥ 60 y) and adults at risk despite the ongoing controversy regarding its effectiveness. A recently published meta-analysis and a series of published studies did not confirm the effectiveness of PPV23 and concluded that policy-makers should reconsider their current recommendations for the use of the pneumococcal polysaccharide vaccine, especially when pneumococcal conjugate vaccine get licensed for adults [2-12].

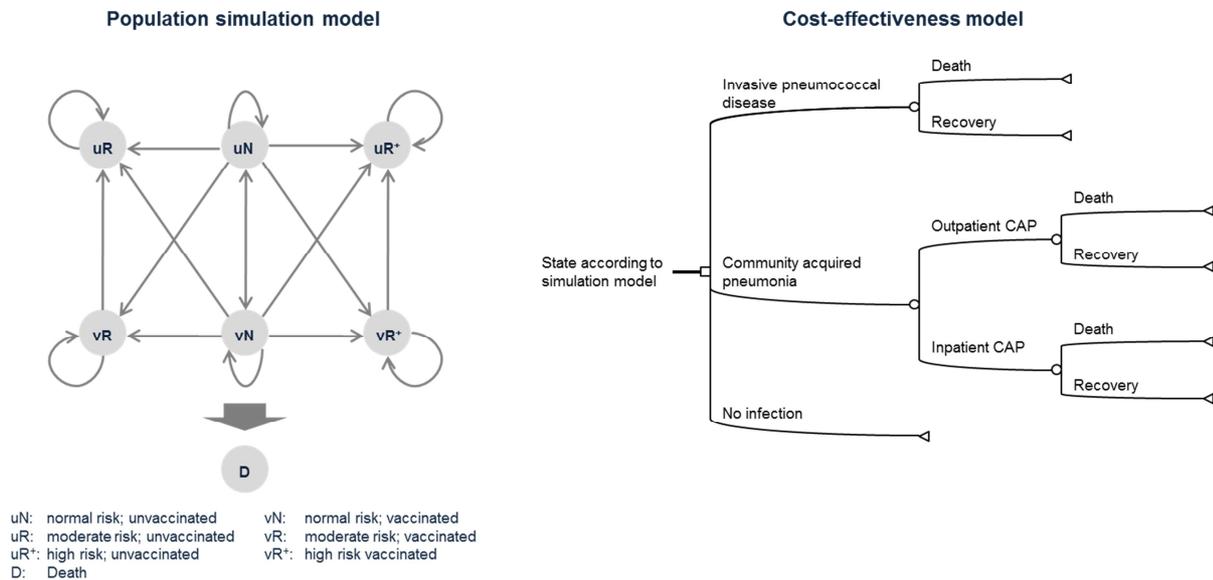
The T-cell dependent immune response of PCV13 induces antibody titres in elderly comparable to those induced in infants. [13] Vaccination studies have shown that antibody levels after PCV13 were at least similar or superior for most vaccine shared serotypes to that induced by PPV23. However, implementing a PCV13 vaccination scheme in adults will cause additional costs in the German health care system due to the higher price of the vaccine. Therefore, this analysis aims to evaluate the benefit-cost ratio and cost-effectiveness of an adult vaccination program in individuals older than 50 years compared to the existing PPV23 recommendation for adults as well as to 'no vaccination'.

Methods

Model structure

To compare the benefit-cost ratio and cost-effectiveness of three different pneumococcal vaccination strategies (PPV23, PCV13 and 'no vaccination') in adults, we updated and extended a recently developed Markov model. The analysis focused on a comparison between a PCV13 and a PPV23 vaccination strategy. Therefore, we simulated a setting in which both vaccination programs were fully established according to the vaccination recommendations in Germany. For the following, we define this setting, in which all new entrants of the target groups were being vaccinated or re-vaccinated and all other individuals were already immunized according to the vaccination recommendations and assumed vaccination rates, as a steady state. Hence, time series of starting and establishing a vaccination were not included in the analysis. The evaluation took the perspective of the German Statutory Health Insurance (SHI), and additionally estimated social work loss costs. Outcomes and costs of each vaccination strategy for one year in a steady state were calculated in two steps.

Figure 1: Simplified structure of the model.



Due to a lack of epidemiological data, we estimated the population at risk (distinguishing between normal, moderate and high risk of pneumococcal disease) in 83 age groups (18–100 years of age) in the above mentioned setting as well as the proportion of immunized individuals due to vaccination in each age/risk group using a Markov state transition model with a time horizon of 100 years. The cycle length was one year. In particular, the model took account for effects of immunized individuals transiting to other risk groups over time. The

population simulation started with healthy and unvaccinated newborns developing age-specific risk of comorbidities with increasing age which are associated with moderate or high risk of pneumococcal disease. Each risk group got vaccinated according to the strategies described below. Group members at moderate or high risk remained in their risk group during the simulation. Transition to death was possible from all states. In order to account for the age distribution of the German population, each age group was weighted according to the German population structure in the year 2008 [14].

Secondly, for the modelling of cost-effectiveness number of cases and deaths per year due to pneumococcal diseases were estimated for each vaccination strategy based on the results of the simulated population. To avoid interferences with the recently published children model, children and adolescents were excluded. Risk and age specific morbidity and mortality rates as well as the effectiveness of the vaccination were taken into account. In addition, the risk model calculated the yearly costs of the vaccination programs and yearly treatment costs for pneumococcal diseases.

The time horizon of one year avoided discounting, a topic of high relevance and unclear positioning in the indication of prevention. On the other hand, the cross sectional design of the model neglected costs associated with the implementation of a new vaccine combined with sunk costs of a new catch-up vaccination, which might be of interest regarding the budget impact of a new vaccination program.

The model was constructed in Microsoft Excel 2007.

Vaccination strategies/choice of comparators

In Germany PPV23 vaccination is generally recommended for adults ≥ 60 y and for all patients >5 y with comorbidities and increased risk of pneumococcal disease. Since 2009, revaccination every 5 years is restricted to patients with immuno-compromising conditions due to frequent adverse events at the site of injection and questionable effectiveness of the vaccine [15].

To estimate the effects of PCV13 vaccination, a hypothetical vaccination program with vaccinating adults older than 50 years (branch 1 = PCV13) was compared to the existing PPV23 recommendation (branch 2 = PPV23). In the PCV13 branch, we assumed that adults at risk were vaccinated with PPV23 until they reached the age of 50. Thereafter they switched to PCV13 when they were revaccinated. That goes in line with current recommendation for pneumococcal vaccination and the targeted label for PCV13. Adults developing comorbidities associated with moderate or high risk of pneumococcal disease after the age of 50 were initially and revaccinated with PCV13 as were seniors with normal

risk who got their initial vaccination at the age of 60, analogous to the PPV23 recommendation. For PCV13 the need for a revaccination in adults has not been established. Nevertheless we assumed a decennial booster, based on the experience of pneumococcal conjugate vaccination in children [16-18].

Due to the lack of data, we had to assume vaccination rates for initial and booster vaccination. Considering that the population at risk gets a higher awareness, initial vaccination rates were assumed to be higher than in the risk free population (40% vs. 25%). PPV23 booster vaccination was only considered for every patient in the high risk groups according to STIKO recommendations [15,19]. In contrast, PCV13 booster vaccination was considered for every patient at risk and every second without any risk. Due to the assumed superior effectiveness of PCV13 restrictions regarding revaccination are not expected.

In a third branch we modelled the 'no vaccination' scenario representing the strategy not to prevent but to treat pneumococcal disease. We included this scenario to analyse the total effects of both vaccines in addition to the incremental effects of PCV13 versus PPV23.

Epidemiology

The simulated model population (see Figure 1, population simulation model) size was around 82,000,000 individuals representing the estimated German population of adults in 2008. [14] The age structure of the initial cohort and the number of patients at risk, estimated according to data of Fleming et al., are shown in Table 1. Calculation of life expectancy was based on the German life tables from 2007/2009 [20], while the population structure was taken from the German Federal Statistical Office (2008) [14]. In 2008, the overall German population of 82.0 million continued to decrease. Following the trend of recent years the age group >60 y continues to grow. To model the cost-effectiveness, a population size of 69,200,000 Mio was used (age 18–100), considering different risk groups.

Table 1: Simulated population size (total population)

Age group	General population	High risk*	Moderate risk*
< 5	2,730,000	4,600	16,000
5 - 17	10,070,000	75,100	260,000
18 - 39	21,700,000	405,000	1,400,000
40 - 59	25,500,000	1,001,000	2,777,000
60+	22,000,000	2,874,000	7,415,000
Total	82,000,000	4,359,700	11,868,000

*Estimated according to Fleming et al. [21]

In contrast to the health economic endpoint, the epidemiological endpoints are avoidable episodes of IPD and non-bacteremic CAP in an inpatient setting as well as in an outpatient setting. Historical incidences for IPD in adults are taken from a regional surveillance study in North-Rhine Westphalia prior to the general PCV vaccination recommendation for children. The age-specific IPD incidence was adjusted for underreporting with a factor of 2.7, due to the very low standard with regard to the collection of blood cultures in Germany.

The burden of pneumococcal pneumonia is high and the most serious complication is a bacteremic course associated with a high case fatality rate. The CAP incidence incorporated all causes as detailed microbiological diagnosis is not performed on a regular basis. Data on incidence of CAP treated in hospital (“inpatient CAP”) are based on the German hospital admission data (2008). [22] The BQS-Report documented that 200,000 CAP episodes were treated within hospital every year, which is very close to the numbers incorporated in our model based on admission data. [23] Age specific incidence of CAP treated in primary care settings (“outpatient CAP”) were derived from a representative pharmaceutical prescription panel which results (12 episodes in 1,000 adults) were similar to results reported in the literature. [24] For Schleswig-Holstein (a Northern region in Germany), incidence of CAP ranged between 3.7 and 12.3 cases per 1,000 adults. Due to the lack of valid data, odds ratios for IPD and CAP incidences in moderate and high risk population were assumed to be 1.5.

The IPD case fatality rate (CFR) for adults was taken from the literature (US 2000–2004). In comparison, the German CFR due to streptococcal and other sepsis cases (ICD A40, A41, A49.1 and G00.1) in the age groups <15, 15 - < 45, 45 - < 65, 65 - < 75, 75 - < 85 and ≥85 was 1.20%, 3.56%, 7.23%, 9.63%, 14.93%, 21.24%. [22] The study of Dzupova et al. confirmed a CFR for adult pneumococcal meningitis of 20%.

Table 2: Incidence (per 100,000 individuals) and Case Fatality Rate (CFR)

Age group	IPD		inpatient CAP		outpatient CAP	
	Incidence	CFR	Incidence [22]	CFR [25]	Incidence [24]	CFR#
18 - 39	0.5	14.9 % #	48.9	1.6 %	574.7	0.0%
40 - 49	6.8	14.9 % #	80.4	4.3 %	777.3	0.0%
50 - 59	13.3	14.9 % #	149.7	6.3 %	1,074.0	0.5%
60 - 69	23.0	14.9 % #	350.4	10.8 %	1,459.3	0.5%
70 - 79	41.6	16.5 %	768.7	16.8 %	1,465.8	0.5%
80+	53.7	27.4 %	1,897.8	22.6 %	2,025.2	0.5%

§ including a factor of 2.7 for underreporting (29), # assumption, CAP: community acquired pneumonia, CFR: case fatality rate, IPD: Invasive Pneumococcal Disease

The 6 months CFR of inpatient CAP was based on data from the German CAPNetz [25]. While the CFR in CAP in outpatient settings amounted to about 1%, CFR in inpatient CAP was higher (see Table 2). CFR for outpatient CAP was assumed to be 0% for patients <60 y and 0.5% for patients being 60y and older.

Effectiveness

The effectiveness of different pneumococcal vaccines depends on immunization level, vaccine efficacy in invasive and non-invasive pneumococcal diseases differentiated to age and risk groups, serotype coverage, vaccine effectiveness against cross-reactive serotype, and duration of protection, replacement, revaccination, indirect (herd) effects in the same target group, and indirect (herd) effects from vaccination of children. Data for vaccine efficacy and effectiveness are shown in Table 3.

Table 3: Efficacy and effectiveness data for pneumococcal vaccines

		PCV13		PPV23	
IPD					
Age Group	Efficacy	Serotype Coverage	Efficacy	Serotype Coverage	
18 - 39		67.9 %		83.3 %	
40 - 49		75.4 %		78.5 %	
50 - 59		63.4 %		78.9 %	
60 - 69	93.9 % [26] [*]	63.9 %	74.0 % [*]	83.6 %	
70 - 79		71.4 %	[9]	78.3 %	
80 - 89		74.8 %		84.5 %	
≥ 90		76.2 %		90.5 %	
Inpatient CAP / Outpatient CAP (all cause)					
Age Group	Effectiveness		Effectiveness		
All	26.0 %/6 % [27,28]		0 %/0 % [6,9,19]		

* = multiplication

According to published data and adaption of general recommendation, we calculated IPD effectiveness of both vaccines using efficacy data, adjusted to serotype distribution in Germany for all age groups.

For PPV23, IPD data were derived from a Cochrane meta-analysis [9] reporting an correlate IPD efficacy of 74% (with no present statistical heterogeneity when all RCT's were considered). However, the reported correlate IPD efficacy was not representative for

subgroups e.g. population with chronic illness in high income countries. With a 95% CI efficacy ranges overall from 56% to 85%. So we used the upper and lower bound for sensitivity analysis. In contrast, the reported efficacy data for CAP were inconclusive with substantial statistical heterogeneity [9]. Incorporating the findings from a Canadian meta-analysis [6] the conclusion can be drawn, that PPV23 does not appear to be effective in preventing CAP. Therefore, we assumed in the base case analysis that PPV23 is ineffective in preventing CAP. We abandoned this assumption in the sensitivity analysis by calculating the economical outcomes of PPV23 effectiveness against inpatient CAP according to Maruyama et al. [29].

For PCV13, assumption on IPD efficacy was based on clinical data for PCV7 in children for all patients, expecting similar levels of efficacy against the additional 6 serotypes which are not included in PCV7. Serotype coverage was calculated on the basis of data reported by Reinert et al. [30] Effectiveness of initial vaccination on inpatient and outpatient CAP for PCV13 was assumed to be 26% and 6%, respectively, according to effectiveness data on PCV7 [27,28].

We assumed that vaccines were equally effective against all vaccine serotypes, and further assumed that effectiveness of revaccination with PCV13 and PPV23 was the same as that of initial vaccination. Immunization due to vaccination with PCV13 and PPV23 was assumed to be effective for 10 years and 5 years, respectively. Then the effects wane completely.

In our model, we assumed that childhood vaccination programs with PCV7 were already established. Since children vaccinated with a conjugated vaccine are unlikely to be carriers for the seven vaccine serotypes, they can no longer transmit these to others. In particular, elderly benefit from this indirect protection. Vaccinated children, vaccinated successfully, are no carrier of pathogens. Indirect effects reduced probability of infection in the elderly. Evidence for indirect effects was reported from the US and Australia [31-36].

Table 4:Factor for correction of indirect (herd) effects

Age group	IPD	CAP
15 - 39	37,4 %*	23.6 %*
40 - 44	39.7 %*	23.6 %*
45 - 49	39.7 %*	16,2 %*
50 - 64	17.5 %*	16,2 %*
65+	37.9 %*	14.3 %*

*Adjusted according to Claes et al. for German serotype coverage based on IPD data from Pilishvili et al. and CAP data from Ray et al. [34]

Markov cohort models are not able to directly capture indirect herd effects based on transmission dynamics of infectious disease. Hence, we included one additional parameter “herd effects” in our model. To address indirect effects from the childhood vaccination, the effectiveness of adult vaccination was reduced by a factor of “herd effects”. The disease and age group specific values for this correction factor are shown in Table 4. The figures were calculated based on US data from Ray et al. [34] and Pilishvili et al. [37] adjusted for German serotype coverage according to Claes et al. [38]. Effects due to serotype replacement were not included. In contrast to the childhood PCV vaccination, adults receive just one dose of vaccine which is expected to be insufficient to induce any herd effects. In addition, PPV23 is unable to elicit immune memory, so that also a second dose of vaccine would not boost antibody level and therefore would not cause significant herd effects [39]. Hence, herd effects due to adult vaccination were not included in the model.

Economic parameters

Life years gained (LYG) were the primary health-economic endpoint in our analysis. Prices and utilization of health services per unit were modeled separately. We evaluated the resource use from the perspective of the SHI in Germany, taking into consideration patient co-payments as well as discounts for medications given by the manufacturer and pharmacies as required by legal obligations in Germany. In addition, we estimated costs from a social perspective, including costs for work loss and patients co-payments. To evaluate the costs from the perspective of the SHI, the current German guidelines for the valuation of resource usage were applied. Costs referred to the year 2010.

Costs of medical care of pneumococcal associated infections

In the German health care system, inpatient treatment is reimbursed by G-DRG and outpatient treatment by official German Uniform Valuation Scheme (EBM). Table 5 summarizes the costs, which were integrated into the model. We assumed that all IPD cases were treated in hospitals due to the severity of invasive infection. Further we assumed that 20% of all inpatient CAP cases took a more severe course. No cost for long-term disabilities from IPD and CAP were included.

Inpatient costs were derived from official G-DRGs codes (German Diagnosis Related Groups) in 2010 which are calculated based on resource use in 2008 (see Table 5). [40] These costs are lump sums and cover all cost per case which includes, in general, all expenses of the hospital (incl. medication costs). The G-DRG system separately covers the specific need for mechanical ventilation. According to this we assumed 13% [41] and 11%

[42] cases with mechanical ventilation for IPD and moderate inpatient CAP respectively. For severe inpatient CAP the DRG code E77A covers cases with a high degree on co-morbidities and complex intensive care treatment.

Regarding the outpatient setting, we applied the official German Uniform Valuation Scheme (EBM). [43] For general outpatient physician visits of SHI-insured persons the doctors are reimbursed via capitation fees per quarter, independent from the number of visits of a patient per quarter. The costs of outpatient care consisted of a quarterly capitation fee in 2010: 6y–59y 30.84 € (EBM 03111: 880*0.035048) > 60 y 35.74 € (EBM 03112: 1020*0.035048) plus an average compensation for prescriptions of 23.91 € per episode generated from the IMS prescription panel [24,43]. The average compensation was calculated on the basis of prescription costs and prescription quantity of ICD10 diagnosis (J12–J18). No extra costs for treating adverse events from vaccination were considered in the model.

Table 5: Direct and indirect cost (Price year = 2010)

	Age groups	Cost per case (incl. co-payments)	Source
Medical cost			
PCV13 including administration	All	71.57 € (71.57 €)	Lauer-Taxe (2010), German vaccination agreements of the SHI
PPV23 including administration	All	35.89 € (35.89 €)	Lauer-Taxe (2010), German vaccination agreements of the SHI
IPD	All	9,006.43 € (9,151.90 €)	G-DRG (2010) 87 % mean G-DRG T60A-C + T60E + 13 % weighted mean G-DRG A06A-B, A07A-E, A09A-F, A11A-G, A13A-G
IPD letal	All	1,445.41 € (1,445.41 €)	G-DRG (2010) T60F
Inpatient CAP, severe	All	8253,93 € (8371,93 €)	G-DRG (2010) E77A
Inpatient CAP, moderate	All	5119,33 € (5185,99 €)	G-DRG (2010) 89 % weighted mean G-DRG E77A-D + 11 % weighted mean G-DRG A06A-B, A07A-E, A09A-F, A11A-G, A13A-G
Outpatient CAP	5-59	54,75 € (54,75 €)	EBM-Code (2010) 03110, IMS Health Deutschland
Outpatient CAP	60+	59,65 € (59,65 €)	EBM-Code (2010) 03111, IMS Health Deutschland
Non-medical cost			
Cost for work disability per day	All	95.72 €	Federal Statistical Office 2010

Costs of the vaccination program

Based on official data and a package size of ten [44] the pharmacy retail price of PCV13 was determined to be 64.62 € per dose PCV13 and 28.94 € per dose for PPV23. There is no official rule for vaccine pricing in Germany. Therefore no manufacturer and pharmacy discounts were subtracted from the pharmacy retail prices for vaccines. Based on a sample of German vaccination agreements between the Association of SHI Physicians and the SHI we calculated an average reimbursement fee of 6.95 € for each injection. It was assumed that the vaccine is administered at the same time as other vaccines so no further visit costs are incurred.

Indirect costs

Regarding the social perspective cost of work loss and patient's co-payments were included in the analysis. The cost of work loss was calculated using the human capital approach as proposed by the "Hannoveraner Konsens" [45]. Work loss was expected by an average of 7.4–18.7 days. [46] Assuming an age specific labor participation of \emptyset 81.8% for men and \emptyset 69.6% for women, daily cost for work disability of 95.72 € were considered as indirect cost in the model [46,47].

Sensitivity analysis

To assess the impact of various parameters on model outcomes and to confirm the robustness of the model, all parameter values were varied individually in one-way sensitivity analysis (SA) and simultaneously in a probabilistic SA with 10.000 iterations. For probabilistic SA, beta distributions were assumed based on published 95% confidence intervals. If confidence intervals or ranges were not reported in the studies, we assumed an upper and lower limit of $\pm 25\%$ of the base case value. To account for skewness in cost data we used gamma distributions. Means and standard errors were derived from the corresponding databases (DRG Browser [40], IMS prescription panel [24]). Means, standard errors, and distributions for all parameters examined in the probabilistic sensitivity analysis are shown in the supplementary material.

Results

Estimated effects on IPD and CAP according to the different vaccination strategies are shown in Table 6. Maintaining vaccination with PPV23, 916,233 episodes and 38,967 deaths related to pneumococcus-induced diseases could be expected each year, which is a

reduction of 564 episodes and 97 deaths in comparison to 'no vaccination' against pneumococcal diseases. Assuming the PCV7 effectiveness data, with PCV13 vaccination (vaccination in adults older than 50 years) 19,009 episodes and 2,661 deaths could be avoided in comparison to 'no vaccination'.

Table 6: Cases, avoidable episodes and deaths

	IPD	Inpatient CAP	Outpatient CAP	total
Cases without vaccination				
Episodes	16,145	207,007	693,645	916,797
Deaths	2,730	34,385	1,949	39,064
Cases with PPV23				
Episodes	15,581	207,007	693,645	916,233
Deaths	2,633	34,385	1,949	38,967
Cases with PCV13				
Episodes	14,784	194,900	688,104	897,788
Deaths	2,478	32,003	1,922	36,403

Table 7: Cost-effectiveness and benefit-cost ratio

	PCV13 vs. PPV23	PCV13 vs. 'no vaccination'	PPV23 vs. 'no vaccination'
Cost-effectiveness			
Additional vaccination cost (€)	36,322,624	63,341,927	27,019,302
Cost savings (€)	75,907,677	80,248,574	4,340,897
Life years gained	22,942	24,480	1,537
ICER (cost per life year gained)	-1,725	-691	14,751
Benefit-cost ratio			
Direct cost	2.09	1.27	0.16
Direct cost + indirect cost	2.16	1.32	0.19

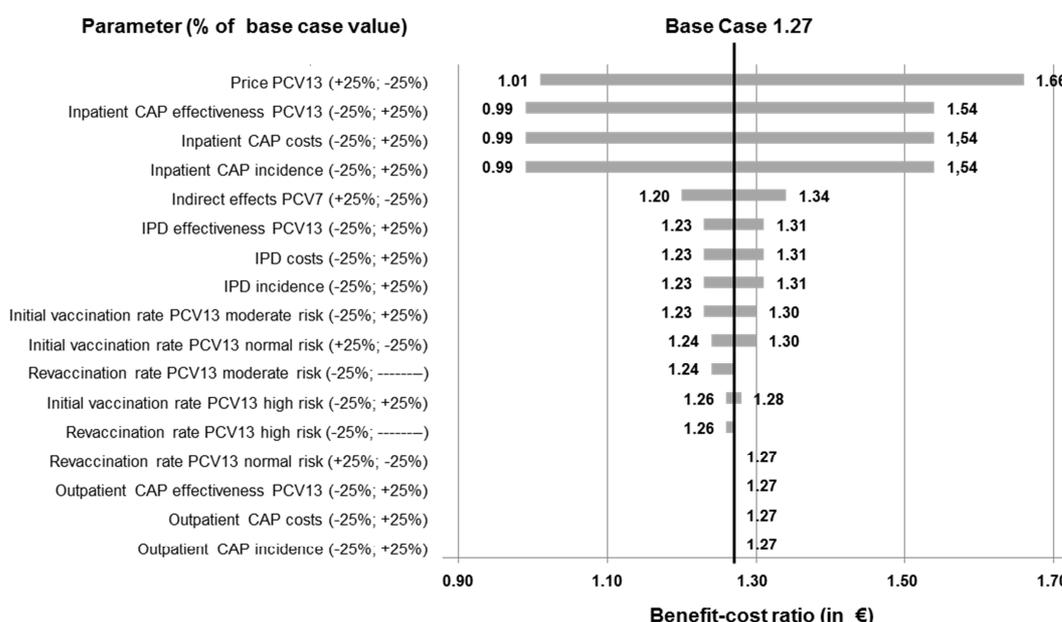
The results of the base case analysis (Table 7) indicated that switching to PCV13 in adults older than 50 years was cost-effective compared to PPV23 as well as to 'no vaccination' and dominated both strategies. According to our model, 22,942 additional life years can be gained by offering PCV13 instead of PPV23 and 24,480 life years can be saved by the PCV13 vaccination program compared to the 'no vaccination' scenario. The estimated benefit-cost ratio of PCV13 was 2.09 (2.16 including indirect costs) compared to PPV23 and 1.27 (1.32 including indirect costs) compared to 'no vaccination', respectively. Hence,

additional cost savings via avoided health care services overcompensated costs related to PCV13 vaccination in adults aged >50 y. The main driver is the prevention of inpatient CAP cases accounting for 80 to 90% of the overall monetary savings of PCV13 over PPV23 and 'no vaccination', respectively.

Cost-effectiveness and benefit-cost ratio

Figure 2 shows results of the one way SA when the same variation factor (+/-25%) was assumed. Overall, the higher the PCV13 price as well as the indirect herd effects, the lower the benefit-cost ratios. Otherwise the higher the incidence rates, the PCV13 effectiveness as well as the medical costs the higher the benefit-cost ratio. Results of one way SA were highly sensitive to variations of the PCV13 price as well as all parameters of inpatient CAP and less sensitive to variations of vaccination rates, indirect herd effects as well as all parameters related to IPD. Variations of parameters related to outpatient CAP had no impact. Lower PCV13 vaccination rates in the normal risk group increased the benefit-cost ratio.

Figure 2: Results of one way sensitivity analyses



In addition, we tested extreme scenarios, e. g. revaccination frequency of PCV13 = 5 years, no indirect herd-effects through PCV7 vaccination in children, PCV13 completely ineffective in preventing CAP (see Table 8). Even if the monetary net benefit of the PCV13 strategy compared to PPV23 vaccination was negative in some of these scenarios, PCV13 vaccination would be a cost-effective option according to a ICER threshold (assumed

between 20,000 and 50,000 €/LYG). Regarding the Maruyama et al. [29] scenario (PPV23 inpatient CAP efficacy = 45%) the PCV13 vaccination program would still be cost-effective with an ICER of 590 €/LYG compared to PPV23, but wouldn't be a dominant strategy anymore. In a case that PCV13 is completely ineffective in preventing CAP, the ICER of PCV13 compared to PPV23 was 17,983 €/LYG and compared to 'no vaccination' 16,440 €/LYG.

Table 8: Further one way and multi way sensitivity analyses

	Benefit-cost ratio PCV13 vs. 'PPV23'		Benefit-cost ratio PCV13 vs. 'no vaccination'	
	Only direct cost	Including indirect cost	Only direct cost	Including indirect cost
Base case	2.09 €	2.16 €	1.27 €	1.32 €
PCV13 revaccination according to current PPV23 adult vaccination recommendations in Germany [15]	2.97 €	3.11 €	1.08 €	1.14 €
Revaccination PCV13 not needed	16.74 €	17.26 €	2.81 €	2.92 €
Revaccination PCV13 every 5 years	0.97 €	1.00 €	0.75 €	0.78 €
Incidence for in- and outpatient CAP according to Schnoor et al.: -55 % [48]	1.01 €	1.05 €	0.65 €	0.68 €
PPV23 effectiveness against IPD upper limit [9]	2.07 €	2.14 €	1.27 €	1.32 €
PPV23 effectiveness against IPD lower limit [9]	2.12 €	2.19 €	1.27 €	1.32 €
PPV23 effective in preventing inpatient CAP according to Maruyama et al. [29]: 45 %	0.86 €	0.88 €	1.28 €	1.34 €
PCV13 ineffective in preventing in- and outpatient CAP	0.17 €	0.17 €	0.16 €	0.18 €
No indirect herd effects of PCV7 vaccination	2.51 €	2.60 €	1.54 €	1.61 €

Figure 3 and 4 illustrate the results of the probabilistic sensitivity analysis. The minimum benefit-cost ratios of PCV13 in comparison to PPV23 as well as 'no vaccination' were 0.62 (0.65 including indirect cost) and 0.41 (0.44 including indirect cost), respectively. PCV13 dominated PPV23 with a probability of 99.51% and 'no vaccination' with a probability of 80.46% according to the simulation.

Figure 3: Probabilistic sensitivity analysis boxplots

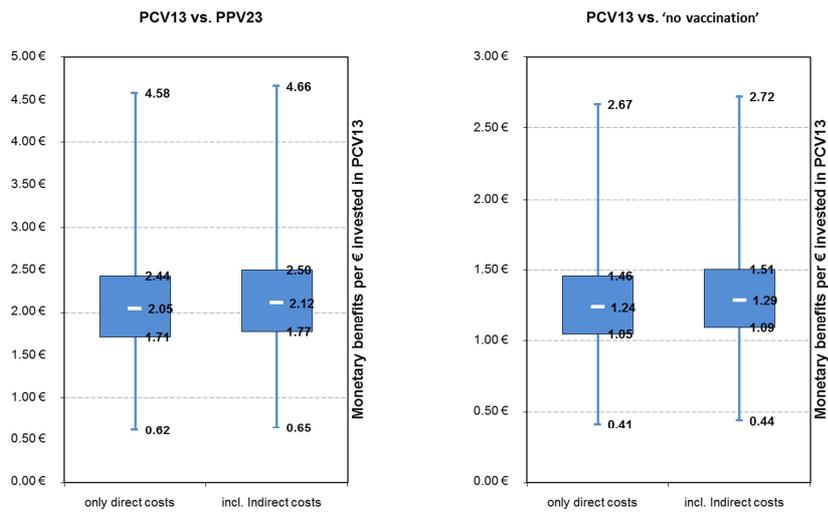
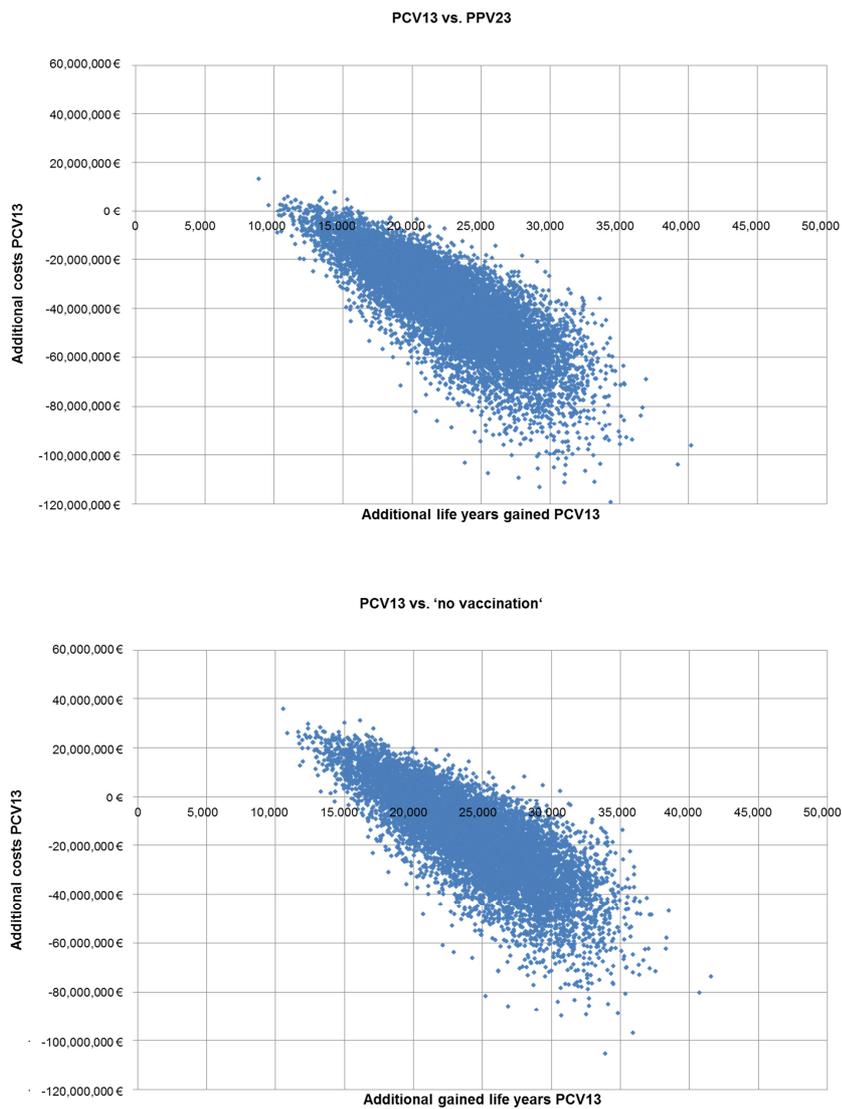


Figure 4: Probabilistic sensitivity analysis scatterplots



Discussion

This study is the first to describe the benefit-cost ratio and cost-effectiveness of a PCV13 vaccination scheme for adults in Germany. The model found that switching from PPV23 to PCV13 in adults older than 50 years was a dominant strategy. Compared to PPV23 as well as 'no vaccination', the PCV13 vaccination program revealed the potential to avoid a greater number of yearly cases and deaths due to the potential superior efficacy of PCV13 in IPD and CAP in Germany. One way sensitivity analyses illustrated PCV13 attained a positive net benefit over PPV23 and over 'no vaccination' in most of the tested scenarios and an acceptable ICER in all tested scenarios. Variations in input parameters related to inpatient CAP as well as the price of PCV13 had the most significant impact on the results.

The study was mainly limited by lacking clinical data on conjugate vaccine in adults. Except for a study in HIV-infected adults in Malawia using PCV7, no data are available for an effect of conjugate vaccine in adults. Therefore, data on the vaccine efficacy and effectiveness in infants were used as basis for the assumptions and the fact, that immunogenicity data in adults were comparable to immunogenicity data in children. Initial studies for antibody detection underline these assumptions for PCV7 and PCV13 respectively.

There was a lack of evidence for the duration of protection of PPV23 [9]. Different values were published regarding the PPV23 serotype effectiveness against IPD. Therefore, we decided for the base case scenario to use the recommendations according to the Cochrane meta-analysis [9].

In terms of pneumonia four randomized, placebo-controlled trials of vaccination with PPV23 in COPD (chronic obstructive pulmonary disease) have failed to show a significant reduction in mortality, hospitalization, or pneumonia. However, a recent randomized placebo controlled trial in Japanese nursing home residents (85 +/- 8y) revealed a reduction of all cause pneumonia by 45% and of pneumococcal pneumonia by 64%. The reason for these discrepancies remains unclear.

Since data regarding the waning efficacy of PCV13 vaccine are not available, several publications for PPV23, which value the issue of waning, were considered. For PPV, antibody levels to several serotypes decline to pre-vaccination values within 5–10 years corresponding to a decline of protection. Existing immunogenicity data suggest that PCV will provide a long-lasting immunologic memory and protection. [49,50] This issue will be addressed in upcoming publications.

Although evidence of indirect (herd) protection for vaccination in children is demonstrated for North Rhine Westphalia, Saxony and Bavaria we decided to use data from U.S, where evidence is confirmed for the whole population. [51] A study by Ardanuy et al. showed

evidence of a decrease in IPD due to PCV7 serotypes for hospitalised adults in Spain for adults aged 18–64 (results not significant) and adults over 65 (significant results). [52] As mentioned in section two, we modelled the cost-effectiveness only for adults (≥ 18 y). To avoid double counting indirect (herd) effects from children vaccination were excluded. Therefore results in terms of case reduction may be underestimated.

Our results were based on the premise that no replacement of serotypes (i.e., an increase in carriage of and disease from serotypes not included in the vaccine) will take place in Germany, though other studies have noted the importance of collecting data on the impact of serotype evolution on future evaluations of vaccines for pneumococcal disease. This assumption is obviously in contrast to numerous studies showing serotype shifting after introduction if the vaccine and first signs of serotype shifting have already been observed in Germany. [53] However, since the most of the replacement serotypes, particularly the main replacement serotype 19A, is contained in the novel PCV13, a substantial replacement to this vaccine cannot be foreseen. Some authors also assume that replacement serotypes are less fit and virulent compared to the predominant vaccine serotypes before introduction of PCV 7.

In our base case analysis the ICER of PPV23 compared to ‘no vaccination’ was 14,751 €/LYG, which was comparable to results of a published health economic review. [54] This review showed that PPV23 vaccination was a cost-effective option in vaccination over 65 years old mainly in prevention of IPD in most of the studies. Compared to PCV13, vaccination with PPV23 was an inferior strategy in our model. That goes in line with a recently published study, evaluated the economic impact of using PCV13 in lieu of PPV23 in all adults aged ≥ 50 y in the US. [55] A published model from the Netherlands estimated the cost-effectiveness of PCV13 compared to ‘no vaccination’ in adults’ aged ≥ 65 y. The results of the base case analysis indicated that PCV13 was cost-effective but not dominant. However, the model of Rozenbaum et al. had only a time horizon of five years. [56] We simulated a similar scenario in our model by reducing the revaccination frequency of PCV13 from 10 to 5 years. PCV13 would lose its dominance but still remained cost-effective compared to PPV23 as well as ‘no vaccination’.

Most of the previous mentioned health economic studies used the target population, vaccinated routinely in many countries. Effectiveness of PPV23 is discussed controversially. There is a homogeneous consensus that PPV23 has no protection against non-bacteremic pneumonia [9]. Only protection against IPD is assessed differently. Therefore we decided to us no decline in protection for both vaccines even if most of the PPV23 studies considered a decline in protection with different rates.

The focus of this study was to address the benefit of pneumococcal conjugate vaccination in adults. Adverse events are not a problem with conjugate vaccines. For PPV23 only a small impact of adverse events on ICER was shown. Therefore we decided not to implement cost for adverse events in the current model.

Considering the substantial morbidity, mortality and costs associated with pneumococcal disease as well as the limitations of Markov models to simulate the dynamics of transmissible disease, there is a need for more accurate models as soon as valid effectiveness data of PCV13 is published to confirm the cost-effectiveness of this vaccine.

Conclusion

In conclusion, our analysis indicates that adult PCV13 vaccination in Germany will reduce the burden of pneumococcal disease with substantial health and economic benefits when compared to the currently recommended PPV23 as well as 'no vaccination'. However, final cost-effectiveness will depend mainly on efficacy data of PCV13 confirmed by clinical trials, particularly in inpatient CAP. Defining the risk population, vaccination rates, indirect (herd) effects and serotype replacement needs further research.

Author's contribution

AK constructed and implemented the model in Excel, performed the analysis of the results and drafted the manuscript. UT was responsible for the literature review, data acquisition and drafted the manuscript. MP helped to draft the manuscript and revised it critically for important intellectual content. JMGvdS reviewed the manuscript and revised it critically for important intellectual content. All authors read and approved the final manuscript.

Conflict of interest

The paper was supported by Pfizer Deutschland GmbH. Mathias Pletz is a member of the Pfizer advisory board and has received research grants of Sanofi Pasteur MSD.

References

1. Rueckinger S, van der Linden M, Reinert RR, von Kries R, Burckhardt F, Siedler A: Reduction in the incidence of invasive pneumococcal disease after general vaccination with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in Germany. *Vaccine* 2009, 27:4136–4141.
2. Conaty S, Watson L, Dinnes J, Waugh N: The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccines in adults: a systematic review of observational studies and comparison with results from randomized controlled trials. *Vaccine* 2004, 22:3214–3224.
3. Cornu C, Yzebe D, Leophonte P, Gaillat J, Boissel JP, Cucherat M: Efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccine in immunocompetent adults: a meta-analysis of randomized trials. *Vaccine* 2001, 19:4780–4790.
4. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Meffe F, Sankey SS, Weissfeld LA, Detsky AS, Kapoor WN: Efficacy of pneumococcal vaccination in adults. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994, 154:2666–2677.
5. Go ES, Ballas ZK: Anti-pneumococcal antibody response in normal subjects: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 1996, 98:205–215.
6. Huss A, Scott P, Stuck AE, Trotter C, Egger M: Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis. *Canadian Medical Association Journal* 2009, 180:48–58.
7. Hutchison BG, Oxman AD, Shannon HS, Lloyd S, Altmayer CA, Thomas K: Clinical effectiveness of pneumococcal vaccine. Meta-analysis. *Can Fam Physician* 1999, 45:2381–2393.
8. Mangtani P, Cutts F, Hall AJ: Efficacy of polysaccharide pneumococcal vaccine in adults in more developed countries: the state of the evidence. *Lancet Infect Dis* 2003, 3:71–78.
9. Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM: Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2008, :CD000422. doi:10.1002/14651858.CD000422.pub2.
10. Morre RA, Wiffen PJ, Lipsky BA: Are the pneumococcal polysaccharide vaccines effective? Meta-analysis of the prospective trials. *BMC Publ Health* 2000, 1:1–10.
11. Puig-Barbera J, Belenguer VA, Goterris PM, Brines Benlliure MJ: Pneumococcal vaccine effectiveness in the elderly. Systematic review and meta-analysis. *Aten Primaria* 2002, 30:269–281.
12. Watson L, Wilson BJ, Waugh N: Pneumococcal polysaccharide vaccine: a systematic review of clinical effectiveness in adults. *Vaccine* 2002, 20:2166–2173.

13. Paradiso PR, Gruber WC: The Potential of Pneumococcal Conjugate Vaccine in Adults. [Abstract] Presented at the Sixth International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases. Reykjavik, Iceland, 8–12 June 2008. 2011.
14. Statistisches Bundesamt (Hrsg.): Bevölkerung nach Altersgruppen, Familienstand und Religionszugehörigkeit. <http://www.destatis.de>.
15. Robert Koch-Institut: Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO). http://www.rki.de/clin_178/nn_2030884/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2011/30__11,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/30_11.pdf.
16. Adam D, Busse A: Pneumokokkenkonjugatimpfstoffe: Expertenkonsensuspapier zum aktuellen Stand der Dinge. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2009, 157:1252–1256.
17. de Roux A, Schmöle-Thoma B, Siber GR, Hackell JG, Kuhnke A, Ahlers N, Baker SA, Razmpour A, Emini EA, Fernsten PD, Gruber WC, Lockhart S, Burkhardt O, Welte T, Lode HM: Comparison of pneumococcal conjugate polysaccharide and free polysaccharide vaccines in elderly adults: conjugate vaccine elicits improved antibacterial immune responses and immunological memory. *Clin Infect Dis* 2008, 46:1015–1023.
18. Schwarz TF, Flamaing J, Rumke HC, Penzes J, Juergens C, Wenz A, Jayawardene D, Giardina P, Emini EA, Gruber WC, Schmöle-Thoma B: A randomized, double-blind trial to evaluate immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given concomitantly with trivalent influenza vaccine in adults aged ≥ 65 years. *Vaccine* 2011, 29:5195–5202.
19. Koch-Institut R: Mitteilung der Ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut Pneumokokken-Polysaccharid-Impfung – Anpassung der Empfehlung und Begründung. *Epidemiologisches Bulletin* 2009, 32:337–338.
20. Statistisches Bundesamt: Sterbetafel 2007/9. <http://www.destatis.de>.
21. Fleming DM, Elliot AJ: Estimating the risk population in relation to influenza vaccination policy. *Vaccine* 2006, 24:4378–4385.
22. Statistisches Bundesamt (Hrsg.): Diagnosedaten der Krankenhäuser nach Behandlungsort ab 2000 (Fälle/Sterbefälle, Pflegetage, durchschnittliche Verweildauer. Gliederungsmerkmale: Jahre, Behandlungsort, Alter, Geschlecht, Verweildauer, ICD10. <http://www.gbe-bund.de>.
23. 23. Institut für Qualität und Patientensicherheit: BQS-Qualitätsreport. 2008. <http://www.bqs-qualitaetsreport.de/2008/ergebnisse/down>.

24. IMS Health Deutschland: Verschreibungsindex für Pharmazeutika (VIP). 2009. Unpublished Work.
25. CapNetz: CAP Morbiditätsdaten. 2009. Unpublished Work.
26. Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, Elvin L, Ensor KM, Hackell J, Siber G, Malinoski F, Madore D, Chang I, Kohberger R, Watson W, Austrian R, Edwards K: Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J* 2000, 19:187–195.
27. Black SB, Shinefield HR, Ling S, Hansen J, Fireman B, Spring D, Noyes J, Lewis E, Ray P, Lee J, Hackell J: Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2002, 21:810–815.
28. Hansen J, Black S, Shinefield H, Cherian T, Benson J, Fireman B, Lewis E, Ray P, Lee J: Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than 5 years of age for prevention of pneumonia: updated analysis using World Health Organization standardized interpretation of chest radiographs. *Pediatr Infect Dis J* 2006, 25:779–781.
29. Maruyama T, Taguchi O, Niederman MS, Morser J, Kobayashi H, Kobayashi T, D'Alessandro-Gabazza C, Nakayama S, Nishikubo K, Noguchi T, Takei Y, Gabazza EC: Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents: double blind, randomised and placebo controlled trial. *British Medical Journal* 2010, 340:c1004.
30. Reinert RR, Haupts S, van der Linden M, Heeg C, Cil MY, Al-Lahham A, Fedson DS: Invasive pneumococcal disease in adults in North-Rhine Westphalia, Germany, 2001–2003. *Clin Microbiol Infect* 2005, 11:985–991.
31. Grijalva CG, Nuorti JP, Arbogast PG, Martin SW, Edwards KM, Griffin MR: Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunization with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. *Lancet* 2007, 369:1179–1186.
32. Metlay JP, Fishman NO, Joffe M, Edelstein PH: Impact of pediatric vaccination with pneumococcal conjugate vaccine on the risk of bacteremic pneumococcal pneumonia in adults. *Vaccine* 2006, 24:468–475.
33. Moore M, Pilishvili T, Farley MM: Trends in invasive pneumococcal pneumonia, selected U.S. Sites 1998–2006 [Abstract] n.A. 2008.

34. Ray GT, Whitney CG, Fireman BH, Ciuryla V, Black SB: Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine: evidence from the first 5 years of use in the United States incorporating herd effects. *Pediatr Infect Dis J* 2006, 25:494–501.
35. Roche PW, Krause V, Cook H, Barralet J, Coleman D, Sweeny A, Fielding J, Giele C, Gilmour R, Holland R, Kampen R, Brown M, Gilbert L, Hogg G, Murphy D: Invasive pneumococcal disease in Australia, 2006. *Commun Dis Intell* 2008, 32:18–30.
36. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, Reingold A, Cieslak PR, Pilishvili T, Jackson D, Facklam RR, Jorgensen JH, Schuchat A: Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003, 348:1737–1746.
37. Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Reingold A, Thomas A, Schaffner W, Craig AS, Smith PJ, Beall BW, Whitney CG, Moore MR: Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis* 2010, 201:32–41.
38. Claes C, Reinert RR, von der Schulenburg JM: Cost effectiveness analysis of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Germany considering herd immunity effects. *Eur J Health Econ* 2009, 10:25–38.
39. World Health Organisation: Initiative for Vaccine Research (IVR). www.who.int.
40. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus: DRG Browser 2008_2010. 2010. <http://www.g-drg.de>.
41. Imran MN, Leng PH, Yang S, Kurup A, Eng P: Early predictors of mortality in pneumococcal bacteraemia. *Ann Acad Med Singapore* 2005, 34:426–431.
42. Kalin M, Ortqvist A, Almela M, Aufwerber E, Dwyer R, Henriques B, Jorup C, Julander I, Marrie TJ, Mufson MA, Riquelme R, Thalme A, Torres A, Woodhead MA: Prospective study of prognostic factors in community-acquired bacteremic pneumococcal disease in 5 countries. *J Infect Dis* 2000, 182:840–847.
43. Kassenärztliche Bundesvereinigung: Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). <http://www.kbv.de>.
44. Lauertaxe: Arzneimittelpreise. <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx>.
45. von der Schulenburg JM, Greiner W, Jost F, Klusen N, Kubin M, Leidl R, Mittendorf T, Rebscher H, Schoeffski O, Vauth C, Volmer T, Wahler S, Wasem J, Weber C: German Recommendations on Health Economic Evaluation: Third and Updated Version of the Hanover Consensus. *Value Health* 2008, 11:539–544.

46. Statistisches Bundesamt: Arbeitsunfähigkeit bei AOK-Pflichtmitgliedern ohne Rentner (Arbeitsunfähigkeitsfälle, Arbeitsunfähigkeitstage, Tage je Fall). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Geschlecht, ICD-10. <http://www.destatis.de>.
47. Statistisches Bundesamt (Hrsg.): Bevölkerung, Erwerbstätige, Erwerbslose, Erwerbspersonen, Nichterwerbspersonen: Deutschland, Jahre, Altersgruppen. <http://www.destatis.de>.
48. Schnoor M, Klante T, Beckmann M, Robra BP, Welte T, Raspe H, Schafer T: Risk factors for community-acquired pneumonia in German adults: the impact of children in the household. *Epidemiol Infect* 2007, 135:1389–1397.
49. Jackson L, Rice K, Lauksens K, Greenberg R, Jones T, Jayawardene D, Love J, Scott D, Emini E, Gruber W, Schoele-Thoma B: Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 70 years of age and older previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. [Abstract] Presented at the 21st European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID)/27th International Congress of Chemotherapy (ICC); Milan, Italy May 7–May 10, 2011. [oral presentation]
50. Jackson L, Gurtman A, van Cleeff M, Jansen K, Jayawardene D, Devlin C, Scott D, Emini E, Gruber W, Schmoele-Thoma B: Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in pneumococcal naïve adults 50 through 64 years of age. [Abstract]. Presented at the 21st European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID)/27th International Congress of Chemotherapy (ICC); Milan, Italy May 7–May 10, 2011. [oral presentation]
51. van der Linden M, Imoehl M: Invasive Pneumokokkenerkrankungen bei Erwachsenen in Deutschland: Bestandsaufnahme vier Jahre nach Einführung der Pneumokokken-Konjugatimpfung bei Kindern [Abstract] Presented at the 2nd National Vaccination Conference in Stuttgart vom February 8–Februar 9, 2011.
52. Ardanuy C, Tubau F, Pallares R, Catalayud L, Dominguez MA, Rolo D, Grau I, Martín R, Linares J: Epidemiology of invasive pneumococcal disease among adult patients in Barcelona before and after pediatric 7-valent pneumococcal conjugate vaccine introduction, 1997–2007. *Clin Infect Dis* 2011, 48:57–64.
53. van der Linden M: Replacement of serotypes in Germany. Personal Communication.
54. Ogilvie I, Khoury AE, Cui Y, Dasbach E, Grabenstein JD, Goetghebeur M: Cost-effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccination in adults: a systematic review of conclusions and assumptions. *Vaccine* 2009, 27:4891–4904.

55. Weycker D, Sato R, Strutton D, Edelsberg J, Jackson LA: Public Health and Economic Impact of PCV13 in US Adults Aged ≥ 50 . *Infectious Diseases Society of America* 2010, 462.
56. Rozenbaum MH, Hak E, van der Werf TS, Postma MJ: Results of a cohort model analysis of the cost-effectiveness of routine immunization with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine of those aged ≥ 65 years in the Netherlands. *Clin Ther* 2010, 32:1517–1532.

Supplementary Material

Sensitivity analysis

The tables below provide information on the parameters included in the probabilistic sensitivity analysis as well as additional results of the one-way and multi-way sensitivity analyses. The means, standard errors and the type of distributions of all parameters examined in the probabilistic analysis are shown in Table S1. Table S2 illustrates the results of all one-way and multi-way sensitivity analyses conducted.

Table S1: Means, standard errors and distributions of parameters examined in the probabilistic sensitivity analysis

	Mean	Standard error	Distribution
IPD incidence per 100,000 individuals			
18 - 39	0.500	0.041	beta
40 - 49	6.800	0.567	beta
50 - 59	13.300	1.108	beta
60 - 69	23.000	1.917	beta
70 - 79	41.600	3.467	beta
80+	53.700	4.475	beta
inpatient CAP incidence per 100,000 individuals			
18 - 39	48.900	4.075	beta
40 - 49	80.400	6.700	beta
50 - 59	149.700	12.475	beta
60 - 69	350.400	29.200	beta
70 - 79	768.700	64.058	beta
80+	1,897.800	158.150	beta
outpatient CAP incidence per 100,000 individuals			
18 - 39	574.700	47.892	beta
40 - 49	777.300	64.775	beta
50 - 59	1,074.000	89.500	beta
60 - 69	1,459.300	121.608	beta
70 - 79	1,465.800	122.150	beta
80+	2,025.200	168.767	beta
IPD case fatality rates			
18 - 39	14.900 %	1.242 %	beta
40 - 49	14.900 %	1.242 %	beta
50 - 59	14.900 %	1.242 %	beta
60 - 69	14.900 %	1.242 %	beta
70 - 79	16.500 %	1.375 %	beta
80+	27.400 %	2.283 %	beta

inpatient CAP case fatality rates

18 - 39	1.600 %	0.133 %	beta
40 - 49	4.300 %	0.358 %	beta
50 - 59	6.300 %	0.525 %	beta
60 - 69	10.800 %	0.900 %	beta
70 - 79	16.800 %	1.400 %	beta
80+	22.600 %	1.833 %	beta

outpatient CAP case fatality rates

18 - 39	0.000 %		
40 - 49	0.000 %		
50 - 59	0.500 %	0.042 %	beta
60 - 69	0.500 %	0.042 %	beta
70 - 79	0.500 %	0.042 %	beta
80+	0.500 %	0.042 %	beta

PCV13 IPD serotype coverage

18 - 39	67.900 %	5.568 %	beta
40 - 49	75.400 %	6.283 %	beta
50 - 59	63.400 %	5.283 %	beta
60 - 69	63.900 %	5.325 %	beta
70 - 79	71.400 %	5.950 %	beta
80 - 89	74.800 %	6.233 %	beta
90+	76.200 %	6.350 %	beta

PCV13 IPD serotype coverage

18 - 39	83,300 %	6.254 %	beta
40 - 49	78,500 %	6.542 %	beta
50 - 59	78,900 %	6.575 %	beta
60 - 69	83,600 %	6.217 %	beta
70 - 79	78,300 %	6.525 %	beta
80 - 89	84,500 %	6.104 %	beta
90+	90,500 %	5.354 %	beta

PCV13 IPD efficacy

18+	93.900 %	3.150 %	beta
-----	----------	---------	------

PPV23 IPD efficacy

18+	74.000 %	4.833 %	beta
-----	----------	---------	------

PCV13 inpatient CAP effectiveness

18+	25.500 %	5.700 %	beta
-----	----------	---------	------

PPV23 inpatient CAP effectiveness

18+	0.000 %	0.000 %	
-----	---------	---------	--

PCV13 inpatient CAP effectiveness

18+	6.000 %	2.083 %	beta
-----	---------	---------	------

PPV23 inpatient CAP effectiveness

18+	0.000 %	0.000 %	
-----	---------	---------	--

PCV7 IPD indirect herd effects

18 - 39	37.372 %	3.114 %	beta
40 - 49	39.720 %	3.310 %	beta
50 - 64	17.465 %	1.455 %	beta
65+	37.896 %	3.158 %	beta

PCV7 CAP indirect herd effects

18 - 44	23.569 %	1.964 %	beta
45 - 64	16.151 %	1.346 %	beta
65+	14.273 %	1.189 %	beta

PCV13 price including administration

	71.570 €	2.460 €	gamma
--	----------	---------	-------

PPV23 price including administration

	35.890 €	2.460 €	gamma
--	----------	---------	-------

Inpatient costs G-DRG

B72A	4,985.510 €	3,057.720 €	gamma
B72B	2,631.500 €	1,182.010 €	gamma
T01A	12,314.860 €	5,612.010 €	gamma
T01B	8,257.040 €	3,681.500 €	gamma
T60A	8,396.240 €	4,239.510 €	gamma
T60B	5,988.140 €	2,647.490 €	gamma
T60C	5,053.640 €	2,279.750 €	gamma
T60D	3,573.080 €	1,329.420 €	gamma
T60E	2,946.060 €	1,178.750 €	gamma
T60F	1,429.410 €	1,020.450 €	gamma
E77A	8,253.930 €	3,656.920 €	gamma
E77B	5,412.260 €	2,309.960 €	gamma
E77C	4,162.110 €	2,029.910 €	gamma
E77F	2,859.890 €	187.860 €	gamma
E77G	2,244.860 €	861.640 €	gamma
D62Z	1,217.090 €	493.210 €	gamma
D63Z	1,292.200 €	416.540 €	gamma
D06A	3,899.590 €	1,348.870 €	gamma
D06B	2,758.680 €	851.200 €	gamma
D06C	2,493.230 €	651.090 €	gamma
D01B	29,601.340 €	2,585.540 €	gamma
A06A	205,208.445 €	44,538.240 €	gamma
A06B	139,374.905 €	32,652.950 €	gamma
A07A	118,357.935 €	24,086.720 €	gamma

A07B	99,180.025 €	19,749.840 €	gamma
A07C	89,305.595 €	19,670.880 €	gamma
A07D	78,535.675 €	17,575.120 €	gamma
A07E	65,232.540 €	17,062.240 €	gamma
A09A	76,696.615 €	19,501.810 €	gamma
A09B	71,506.980 €	16,731.860 €	gamma
A09C	57,212.195 €	14,486.150 €	gamma
A09D	52,160.790 €	12,186.120 €	gamma
A09E	43,975.170 €	9,890.290 €	gamma
A09F	35,717.430 €	6,973.360 €	gamma
A11A	54,946.425 €	15,812.630 €	gamma
A11B	40,185.865 €	11,095.370 €	gamma
A11C	37,385.205 €	10,843.940 €	gamma
A11D	33,941.475 €	7,808.690 €	gamma
A11E	31,420.280 €	8,099.460 €	gamma
A11F	26,293.750 €	7,001.180 €	gamma
A11G	21,392.595 €	5,680.810 €	gamma
A13A	37,781.865 €	9,614.750 €	gamma
A13B	29,226.630 €	7,924.660 €	gamma
A13C	25,812.950 €	7,330.430 €	gamma
A13D	22,113.795 €	6,366.190 €	gamma
A13E	20,614.300 €	6,045.560 €	gamma
A13F	13,901.130 €	4,671.260 €	gamma
A13G	11,172.590 €	3,532.790 €	gamma
Outpatient CAP costs			
18 - 59	54.750 €	8.213 €	gamma
60+	59.650 €	8.948 €	gamma
Cost for work disability per day			
	95.720 €	14.358 €	gamma

Table S2 One-way and multi-way sensitivity analyses

	Benefit-cost ratio PCV13 vs. 'PPV23'		Benefit-cost ratio PCV13 vs. 'no vaccination'	
	Only direct cost	Including indirect cost	Only direct cost	Including indirect cost
Base case	2.09 €	2.16 €	1.27 €	1.32 €
Initial vaccination rate PCV13 (all risk groups): -25 %	2.50 €	2.59 €	1.25 €	1.31 €
Initial vaccination rate PCV13 (all risk groups): +25 %	1.89 €	1.96 €	1.27 €	1.32 €
Revaccination PCV13 not needed	16.74 €	17.26 €	2.81 €	2.92 €
Revaccination PCV13 every 5 years	0.97 €	1.00 €	0.75 €	0.78 €
Incidence for all diseases: -25 %	1.57 €	1.62 €	0.95 €	0.99 €
Incidence for all diseases: +25 %	2.61 €	2.70 €	1.58 €	1.65 €
Incidence for in- and outpatient CAP according to Schnoor et al.: -55 % [48]	1.01 €	1.05 €	0.65 €	0.68 €
Mortality rates for all diseases: -25 %	2.10 €	2.17 €	1.27 €	1.33 €
Mortality rates for all diseases: +25 %	2.08 €	2.15 €	1.26 €	1.31 €
Effectiveness PCV 13 for all diseases: -25 %	1.54 €	1.59 €	0.95 €	0.99 €
Effectiveness PCV 13 for all diseases: +25 %	2.59 €	2.68 €	1.55 €	1.61 €
PCV13 ineffective in preventing inpatient CAP	0.17 €	0.20 €	0.17 €	0.20 €
PPV23 effective in preventing inpatient CAP according to Maruyama et al. [29]: 45 %	0.86 €	0.88 €	1.28 €	1.34 €
PCV13 ineffective in preventing outpatient CAP	2.08 €	2.13 €	1.26 €	1.30 €
PCV13 ineffective in preventing in- and outpatient CAP	0.17 €	0.17 €	0.16 €	0.18 €
No indirect herd effects of PCV7 vaccination	2.51 €	2.60 €	1.54 €	1.61 €
All medical cost and cost for work disability per day: -25 %	1.57 €	1.62 €	0.95 €	0.99 €
All medical cost and cost for work disability per day: +25 %	2.61 €	2.70 €	1.58 €	1.65 €

Artikel 3

Modeling the Cost-Effectiveness of a 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Germany

Alexander Kuhlmann

Ulrike Theidel

Markus Rose

Eingereicht beim European Journal of Health Economics

Abstract

Background: In 2009, the European Medicines Agency granted approval for higher valent pneumococcal conjugate vaccines. This study aims to evaluate the cost-effectiveness of universal infant (<2 years old) vaccination with a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in comparison with a 10-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV10) for the prevention of pneumococcal disease in Germany.

Methods: A population based Markov model was developed to estimate the impact of PCV13 and PCV10 on invasive pneumococcal disease (IPD), non-invasive pneumonia (PNE) and acute otitis media (AOM) over a time horizon of 50 years. The modeling included the effects of the historical vaccination scheme in infants as well as indirect herd effects and replacement disease. We used German epidemiological data to calculate episodes of IPD, PNE and AOM as well as direct and indirect effects of the vaccination. Direct effects for PCV13- and PCV10-covered serotypes were assumed similar to PCV7. Assumptions were tested in univariate and probabilistic sensitivity analyses.

Results: Both, PCV13 and PCV10 considerably reduce the burden of pneumococcal diseases and save health care costs compared with PCV7 vaccination. In the base case analysis PCV13 also dominated PCV10 from the perspective of the statutory health insurance (SHI) and a societal perspective. The estimated benefit cost ratios were 1.12 (SHI perspective) and 1.30 (societal perspective) respectively. The main drivers were the indirect effects that contributed to approximately 90% of the savings. Hence, the results were particularly sensitive to the magnitude of these effects.

Conclusion: Universal infant vaccination with PCV13 is likely to be a dominant or at least cost-effective intervention compared with PCV10 within the German setting.

Keywords: Pneumococcal conjugate vaccine; Cost-effectiveness; Herd protection; Vaccination; Economic evaluation; Costs

Background

Streptococcus pneumoniae is a major cause of morbidity and mortality worldwide. Pneumococcal infections are the leading cause of death in children aged <5 years. Meningitis, bacteremia, and pneumonia with bacteremia and/or empyema are invasive diseases caused by pneumococci. Risk factors for invasive pneumococcal disease (IPD) include age, ethnicity, geographic location, concomitant chronic illnesses, and attendance in day care centers [1]. O'Brien et al. estimated that about 14.5 million episodes of serious pneumococcal disease occurred in 2000 worldwide, resulting in about 826,000 deaths in children aged 1-59 months [2].

In 2001, a 7-valent pneumococcal vaccine (PCV7) was approved in Europe. It provides protection against 7 of the 94 (to date) discovered serotypes. After the Standing Vaccination Committee (STIKO) at the German Robert Koch Institute had recommended PCV7 vaccination for children that are particularly vulnerable to pneumococcal disease [3], it expanded its recommendation to all children less than two years of age in mid 2006 [4]. As a result of the universal infant vaccination in Germany, the incidence of IPD decreased in children <16 years of age [5, 6]. In addition, indirect herd effects were observed [7, 8]. The incidence of non-vaccine serotypes had remained stable until mid 2008 [5], but increased significantly in the following two years in children <16 years old [6].

In 2009, the European Medicines Agency approved two other vaccines for the vaccination of infants against pneumococcal disease: a 10-valent conjugate vaccine (PCV10) and a 13-valent conjugate vaccine (PCV13). PCV10 includes the serotypes of PCV7 as well as three additional serotypes, whereas PCV13 covers the serotypes of PCV10 and three additional serotypes. In August 2009, PCV10 was introduced to the German market. With the start of 2010, PCV7 was withdrawn from the market and completely replaced by PCV13. At the time of their launch, about 54% of IPD in children <16 years old and 36% of IPD in people 16+ years old were caused by PCV10-serotypes, while the coverage of PCV13 amounted to 76% and 62%, respectively [9].

After the introduction of the higher valent conjugate vaccines in Germany, the number of reported IPD episodes caused by PCV7 serotypes continued to decline in children <16 years of age. Furthermore, the number of reported cases that were covered by the additional six serotypes included in PCV13 also started to decrease, while an ongoing increase in the number of IPD episodes caused by non-PCV13 serotypes was observed [10].

Recently published studies [11–23] examined the cost-effectiveness of PCV13 in comparison with PCV10. The results of the analyses differed substantially due to varying assumptions on input parameters. Therefore, the objectives of this study are to evaluate the cost-effectiveness of universal infant vaccination using PCV13 or PCV10 and to assess the

impact of both vaccines in comparison with a reference scenario in which children <2 years old are still vaccinated with PCV7.

Methods

We developed and programmed a population based Markov model in Microsoft EXCEL 2007 to estimate the effects of childhood vaccination (<2 years) on a population level over a time horizon of 50 years (2013-2062). The model takes into account the historical vaccination scheme (pre 2013) to calculate the serotype-specific incidence of invasive pneumococcal disease at the start of the evaluation phase. In all three model arms (PCV7, PCV10, PCV13) infants were vaccinated with PCV7 from the mid of 2006 until the end of 2009. With the start of 2010, PCV7 vaccination was either replaced by a higher valent vaccine (PCV10 arm and PCV13 arm) or was maintained (PCV7 arm). The cycle length of the model was one year.

On average transition between states occur in the middle of each cycle [24]. Therefore we performed half cycle corrections to compensate for the timing of transition. Due to the population based approach we applied half cycle corrections by adding the state membership at time t to the state membership at time t+1, multiplying the relevant cost and outcomes, and dividing the result by 2. [25]

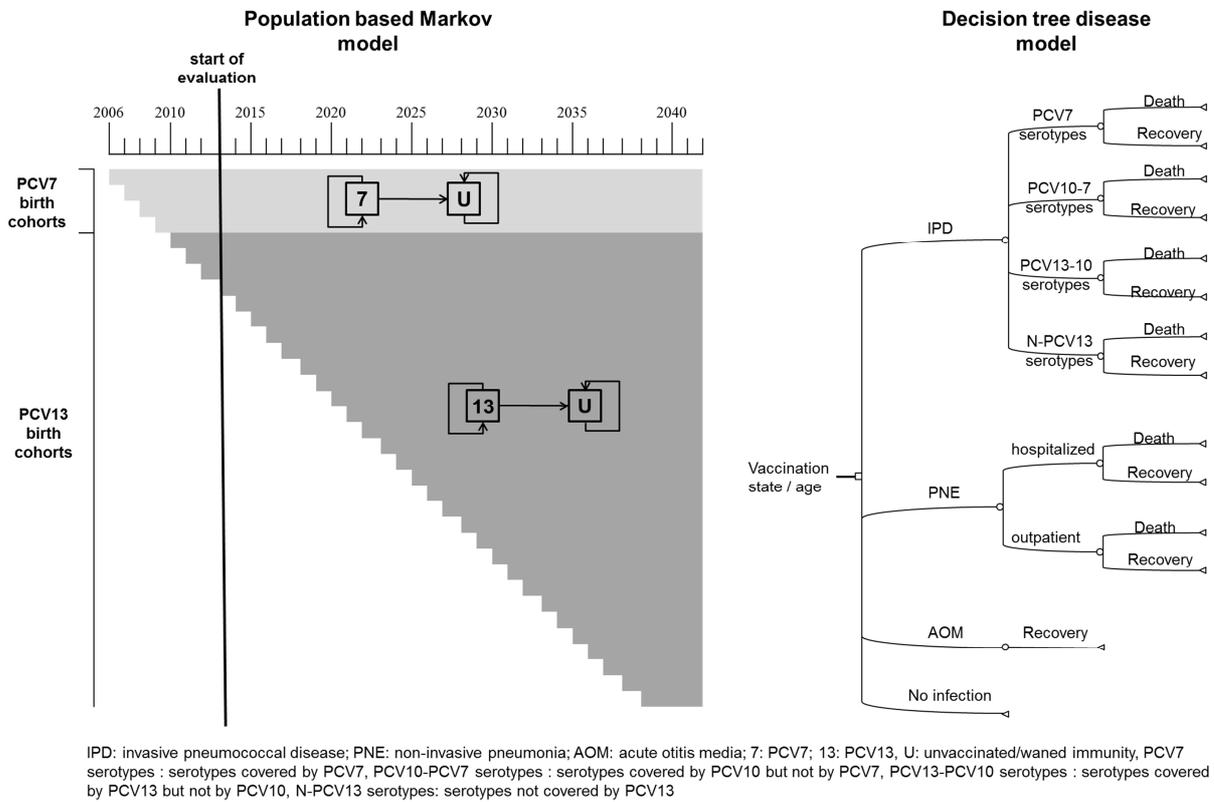
The evaluation was conducted from the perspective of the statutory health insurance (SHI) and a societal perspective. Quality adjusted life years (QALY) and life years gained (LYG) served as primary outcomes. Both, costs and outcomes were discounted by 3% following the recommendations of the Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) [26]. The price year was 2010.

Model structure

The population was divided in 101 age groups (0-100 years). The simulation started with the German population structure of 2005. Each year a new cohort of newborns was added and followed up until the end of the evaluation period (2063). Infants received vaccination during the first year of life. Over the course of time, immunized individuals might lose vaccine protection against pneumococcal disease completely (waning). The population based Markov model was used to track vaccination states and simulate the aging process. We coupled the model with a decision tree to calculate the annual episodes of pneumococcal diseases and mortality for each age/vaccination state. Afterwards the annual all cause death rates were corrected by the number of deaths related to pneumococcal disease. In case of IPD, the simulation distinguished between four groups of serotypes: serotypes included in PCV7 (PCV7), serotypes included in PCV10 but not in PCV7 (PCV10-7), serotypes included

in PCV13 but not in PCV10 (PCV13-10) and serotypes not covered in PCV13 (N-PCV13). The model structure of the PCV13 arm is illustrated in figure 1.

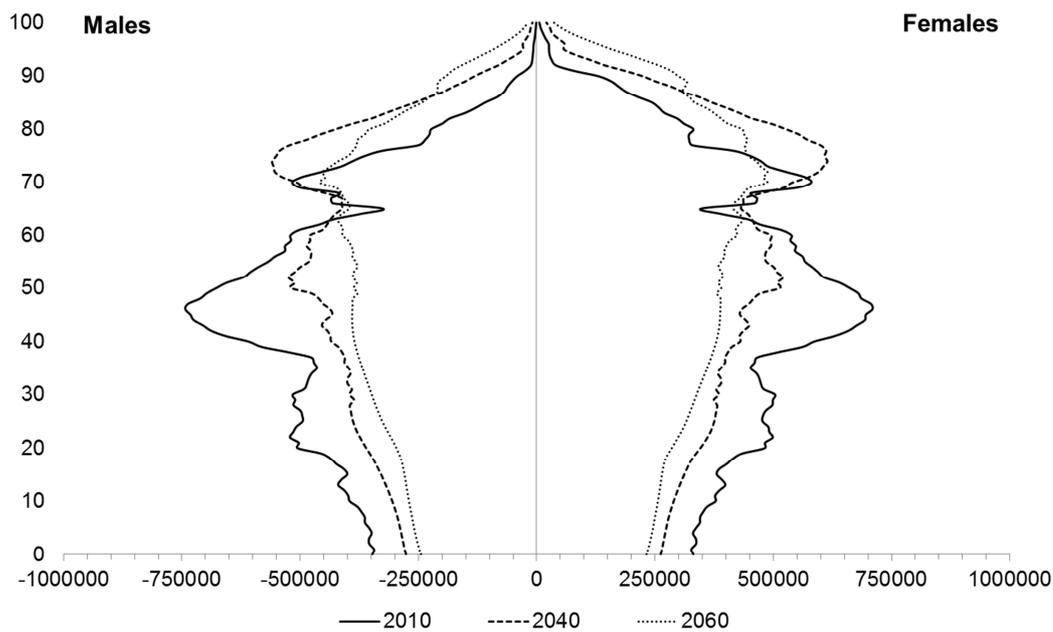
Figure 1: Model structure (PCV13 arm)



Demography

To project the German population we used a recently developed demographic model [27] that generated the all cause death rates, number of newborns and life expectancy for each age group per calendar year. Results of the model reflected a high level of similarity to the projections of the Federal Statistical Office regarding the future size and structure of the German population [27]. Figure 2 shows the results of the projection for 2010, 2040, and 2060.

Figure 2: Results of the population projection



Epidemiology of pneumococcal disease

In Germany, two independent reporting systems perform nationwide surveillance of IPD for children <16 years old. [6] The German pediatric surveillance unit (ESPED) actively collects IPD data from all children's hospitals and all pediatric wards in general hospitals [28]. The second system is a laboratory-based passive (web-based) sentinel surveillance operated by the Robert Koch-Institut. [6, 8] IPD incidence is estimated by capture recapture calculation merging data from both sources [5, 6, 29]. Because of stable IPD numbers the hospital surveillance had been stopped in 2003 and was resumed in January 2007 after the recommendation for universal infant PCV7 vaccination. [5] Therefore, pre-vaccination pneumococcal meningitis and non-meningitis IPD incidences from 1997 to 2003 served as model inputs.

In the absence of a nationwide notification requirement for IPD cases and an active hospital-based surveillance, there is a lack of national data on IPD incidence in adults. The only German source that reported incidences in the population >15 years of age, was a laboratory-based surveillance study conducted in the state North-Rhine Westphalia between 2001 and 2003 [30]. Due to poor blood culturing practices in Germany, we adjusted non-meningitis IPD incidence rates for under-ascertainment [30, 31]. Pre-vaccination serotype distribution for the period from 2005 to 2006 was obtained from the National Reference Center for Streptococci (NRZ) [9] and is shown in Table 2.

A detailed microbiological diagnosis is usually not performed in case of non-invasive pneumonia (PNE) and acute otitis media (AOM). Therefore, we used data of all cause PNE and AOM. Age-specific incidences of hospitalized PNE were estimated based on German pre-vaccination hospital admission data [32]. Due to significant annual fluctuations in reported cases, we took the average incidence rates of the period from 2003 to 2005. Outpatient PNE data were derived from a representative pharmaceutical prescription panel [33]. Schnoor et al. estimated an incidence of PNE ranging from 370 to 1,230 cases per 100,000 adults [34], which was in line with our findings (approximately 1,200 cases per 100,000 adults).

Table 1: Incidence of pneumococcal diseases in Germany

Parameter	Age group	Base case value	Distribution	Distribution parameter	Reference
Pneumococcal meningitis	<2	7.70	Beta	$\alpha=120, \beta=1,562,217$	[6, 29]
	2 - <5	1.70		$\alpha=39, \beta=2,317,608$	
	5 - <15	0.40		$\alpha=42, \beta=10,374,959$	
Non-meningitis invasive pneumococcal disease	0 - <2	34.29*	Beta	$\alpha=535, \beta=1,561,802$	[6, 29]
	2 - <5	9.45*		$\alpha=225, \beta=2,317,442$	
	5 - <15	2.16*		$\alpha=218, \beta=10,374,783$	
Invasive pneumococcal disease	15 - <45	6.75*	Beta	$\alpha=487, \beta=7,208$	[30]
	45 - <65	22.95*		$\alpha=1,059, \beta=4,613,929$	
	65 - <75	65.07 *		$\alpha=711, \beta=1,091,750$	
	75 - <85	27.81*		$\alpha=525, \beta=1,886,563$	
	85+	67.77*		$\alpha=200, \beta=295,473$	
Non-invasive pneumonia hospitalized	<1	1,493	Beta	$\alpha=1050, \beta=69,278$	[32]
	1 - <5	814		$\alpha=2,424, \beta=295,328$	
	5 - <15	136		$\alpha=1,133, \beta=831,882$	
	15 - <45	59		$\alpha=1,992, \beta=3,373,602$	
	45 - <65	165		$\alpha=3,529, \beta=2,134,956$	
	65 - <75	518		$\alpha=4,478, \beta=860,059$	
	75 - <85	1,294		$\alpha=6,531, \beta=498,153$	
	85+	2,894		$\alpha=4,120, \beta=138,230$	
Non-invasive pneumonia outpatient	<1	2,447	Beta	$\alpha=172, \beta=6,861$	[33]
	2 - <5	8,492		$\alpha=2,529, \beta=27,247$	
	5 - <15	2,793		$\alpha=2,326, \beta=80,975$	
	15 - <45	622		$\alpha=2,099, \beta=335,461$	
	45 - <65	1,009		$\alpha=2,158, \beta=211,691$	
	65 - <75	1,417		$\alpha=1,225, \beta=85,229$	
	75 - <85	1,532		$\alpha=773, \beta=49,695$	
	85+	1,967		$\alpha=280, \beta=13,955$	
Acute otitis media	<2	18,700	Beta	$\alpha=2,607, \beta=11,333$	[35]
	2	31,600		$\alpha=2,245, \beta=4,860$	
	3	31,700		$\alpha=2,297, \beta=4,948$	
	4	29,700		$\alpha=2,203, \beta=5,215$	
	5	31,300		$\alpha=2,427, \beta=5,326$	
	6	21,200		$\alpha=1,648, \beta=6,126$	
	7 - <12	8,000		$\alpha=3,187, \beta=36,656$	[36]
12-<14	4,300	$\alpha=716, \beta=15,935$	[37]		
14-<18	3,500	$\alpha=1,325, \beta=36,519$	[37]		
Sequelae after non-meningitis IPD	0-<16	3.77%		$\alpha=13, \beta=587$	
Sequelea after meningitis	0-<16	20.60%		$\alpha=96, \beta=628$	[29]
Hearing loss after meningitis	0-<16	9.12%		$\alpha=66, \beta=658$	

* including a factor of 2.7 for underreporting according to Rueggeberg et al. [31].

The majority of AOM episodes occur in childhood with a peak in children <5 years old. Schnabel et al. [35] followed-up 3,097 German children, born between November 1997 and January 1999. Of these, 18.7%, 30.0%, and 21.2 % suffered from AOM in their first, second until fifth, and sixth year of life, respectively. Grueber et al. [36] observed 1,314 children born in 1990 in the MAS-90 study prospectively. For children from 7 to <12 years old the annual risk of developing an AOM episode was 8%. Finally, incidence of AOM in adolescents (12-13 years of age: 4.3 %, and 14-17 years of age: 3.5 %) was taken from the KiGGS-Study [37]. Due to the introduction of antibiotics in 1930, complications of AOM are few. But in some hospitalized cases (15 per 100,000 in children under age 2 old and 5 per 100,000 children above age 2) surgical treatment is needed (e. g. tympanostomy tube placement) [38, 39].

Table 2: Serotype distribution of invasive pneumococcal diseases

Parameter	Age group	Group of serotypes	Base case value	Distribution	Distribution parameter	Reference
Pneumococcal meningitis	<2	PCV7	67.25%	Dirichlet (based on gamma distributions)	$\alpha=269, \beta=1$	[9]
		PCV10-PCV7	11.75%		$\alpha=47, \beta=1$	
		PCV13-PCV10	7.25%		$\alpha=29, \beta=1$	
		other	13.75%		$\alpha=55, \beta=1$	
	2-<5	PCV7	68.67%	Dirichlet (based on gamma distributions)	$\alpha=103, \beta=1$	
		PCV10-PCV7	8.00%		$\alpha=12, \beta=1$	
		PCV13-PCV10	6.00%		$\alpha=9, \beta=1$	
		other	17.33%		$\alpha=26, \beta=1$	
	5-<15	PCV7	39.20%	Dirichlet (based on gamma distributions)	$\alpha=49, \beta=1$	
		PCV10-PCV7	4.80%		$\alpha=6, \beta=1$	
		PCV13-PCV10	16.80%		$\alpha=21, \beta=1$	
		other	39.20%		$\alpha=49, \beta=1$	
Non-meningitis invasive pneumococcal disease	<2	PCV7	64.55%	Dirichlet (based on gamma distributions)	$\alpha=497, \beta=1$	[9]
		PCV10-PCV7	8.83%		$\alpha=68, \beta=1$	
		PCV13-PCV10	12.21%		$\alpha=94, \beta=1$	
		other	14.41%		$\alpha=111, \beta=1$	
	2-<5	PCV7	74.18%	Dirichlet (based on gamma distributions)	$\alpha=250, \beta=1$	
		PCV10-PCV7	11.57%		$\alpha=39, \beta=1$	
		PCV13-PCV10	4.75%		$\alpha=16, \beta=1$	
		other	9.50%		$\alpha=32, \beta=1$	
	5-<15	PCV7	30.26%	Dirichlet (based on gamma distributions)	$\alpha=69, \beta=1$	
		PCV10-PCV7	43.42%		$\alpha=99, \beta=1$	
		PCV13-PCV10	8.77%		$\alpha=20, \beta=1$	
		other	17.55%		$\alpha=40, \beta=1$	
Invasive pneumococcal disease	16-<50	PCV7	38.24%	Dirichlet (based on gamma distributions)	$\alpha=39, \beta=1$	[9]
		PCV10-PCV7	27.45%		$\alpha=28, \beta=1$	
		PCV13-PCV10	7.84%		$\alpha=8, \beta=1$	
		other	26.47%		$\alpha=27, \beta=1$	
	50-<60	PCV7	47.62%	Dirichlet (based on gamma distributions)	$\alpha=40, \beta=1$	
		PCV10-PCV7	15.48%		$\alpha=13, \beta=1$	
		PCV13-PCV10	16.67%		$\alpha=14, \beta=1$	
		other	20.23%		$\alpha=17, \beta=1$	
	60-<75	PCV7	47.98%	Dirichlet (based on gamma distributions)	$\alpha=95, \beta=1$	
		PCV10-PCV7	14.14%		$\alpha=28, \beta=1$	
		PCV13-PCV10	18.18%		$\alpha=36, \beta=1$	
		other	19.70%		$\alpha=39, \beta=1$	
75+	PCV7	49.11%	Dirichlet (based on gamma distributions)	$\alpha=83, \beta=1$		
	PCV10-PCV7	11.24%		$\alpha=19, \beta=1$		
	PCV13-PCV10	18.93%		$\alpha=32, \beta=1$		
	other	20.72%		$\alpha=35, \beta=1$		

A significant proportion of survivors of pneumococcal meningitis and non-meningitis IPD suffer from serious sequelae, such as neurological disorders or hearing loss. According to ESPED, sequelae were present in 20.6 % of children with pneumococcal meningitis and in 3.8 % with non-meningitis IPD. Hearing loss occurred in 9.1% of meningitis survivors [29]. As the ESPED data comprise only acute incidents with the observation ending at hospital discharge, late sequelae were not documented.

The case fatality ratios (CFRs) for all types of diseases are presented in Table 3. In Germany, the pediatric CFR due to pneumococcal meningitis and non-meningitis IPD was 7.5 % and 2.0 % [29], respectively. IPD-specific CFRs for adults were taken from an analysis of 22,000 IPD patients in England (March 2002 - March 2009) [40]. Age specific CFRs for hospitalized PNE were estimated based on national hospital statistics [32]. For outpatient PNE, we assumed a CFR of 0 % for patients <60 years old and 0.5 % for patients being 60 years of age or older.

Table 3: Case fatality ratio (CFR) of pneumococcal related diseases

Parameter	Age group	Base case value	Distribution	Distribution parameter	Reference
Pneumococcal meningitis	<1	6.80%	Beta	$\alpha=23, \beta=316$	[29]
	1-<2	10.70%		$\alpha=18, \beta=151$	
	2 - <5	6.90%		$\alpha=10, \beta=135$	
	5 - <15	4.10%		$\alpha=6, \beta=142$	
Non-meningitis invasive pneumococcal disease	0 - <1	1.00%	Beta	$\alpha=2, \beta=189$	[29]
	1-<2	2.20%		$\alpha=4, \beta=177$	
	2 - <5	2.30%		$\alpha=4, \beta=169$	
	5 - <15	4.00%		$\alpha=5, \beta=120$	
Invasive pneumococcal disease	15 - <65	10.20%	Beta	$\alpha=977, \beta=8,600$	[40]
	65+	31.50%		$\alpha=3,532, \beta=7,682$	
Non-invasive pneumonia hospitalized	<1	0.15%	Beta	$\alpha=16, \beta=10,716$	[32]
	1 - <5	0.09%		$\alpha=24, \beta=27,743$	
	5 - <15	0.26%		$\alpha=33, \beta=12,572$	
	15 - <45	1.31%		$\alpha=270, \beta=20,273$	
	45 - <65	6.09%		$\alpha=2,415, \beta=37,240$	
	65 - <75	10.03%		$\alpha=5,066, \beta=45,435$	
	75 - <85	14.26%		$\alpha=10,218, \beta=61,444$	
85+	20.16%	$\alpha=9,818, \beta=38,882$			
Non-invasive pneumonia outpatient	<65	0%	Beta	-	Assumption
	65+	0.5%		$\alpha=5, \beta=995$	

Direct effects of vaccination and vaccine uptake

IPD efficacy data were derived from the trial of the Northern California Kaiser Permanente (NCKP) Health Maintenance Organization [41]. We assumed an efficacy of 93.9% against all vaccine serotypes for PCV7 as well as for PCV10 and PCV13.

Due to the lack of pathogen specific data, we used effectiveness estimates against all causes of non-invasive pneumococcal disease. For children <2 years old, we obtained data from the above mentioned Kaiser Permanente trial assuming an effectiveness of PCV7 of 11.1% against hospitalized PNE and 6.0% against outpatient PNE [42]. In a systematic literature review of the impact of pneumococcal conjugate vaccine on AOM, Taylor et al. [43] identified three randomized controlled trials (RCT) on PCV7. While two trials [41, 44–46] reported comparable effects of 5.8-8.9%, one study [47] in high risk American natives failed to demonstrate effectiveness of PCV7 against AOM. However, the failure to detect a statistically significant impact might be due to a lack of statistical power [43, 47]. Again we took data from the Kaiser Permanente trial [41] and assumed a PCV7 effectiveness against AOM of 6.4%. Due to a lack of clinical data on the impact of PCV10 and PCV13 on non-invasive pneumococcal disease, we made the assumption that the effectiveness of the higher valent vaccines increased proportional with the increase in serotype coverage for IPD [17]. For children >2 years old we adjusted the effectiveness of each vaccines against non-invasive pneumococcal disease according to its serotype coverage for IPD.

Melegaro et al. [48] calculated an average duration of vaccine protection of 8 years. In the absence of empirical data on the effects of waning immunity for pneumococcal conjugated vaccines, we applied the estimate of Melegaro in our model.

The German Standing Committee on Vaccination (STIKO) recommends a 3+1 dose schedule for universal infant vaccination for the prevention of pneumococcal disease [49]. Recent analyses hinted at a high acceptance of primary immunization in Germany. However, deficits existed in the application of the booster dose in the second year of life [50]. Surveillance of vaccination coverage based on data from 17 regional association of statutory health insurance physicians suggested that the current uptake for the first three doses was about 90% [51] and for the fourth dose about 75% [52]. In the model, we applied an uptake of 90% for all four doses.

Table 4: Direct effects of vaccination

Parameter	Vaccine	Serotypes	Age group	Base case value	Distribution	Distribution parameter	Reference
Invasive pneumococcal disease	PCV7	Vaccine	<2 2+	0.939	lognormal	standard error=0.054	[41] assumption
	PCV10	Vaccine	<2 2+				assumption
	PCV13	Vaccine	<2 2+				assumption
Non-invasive pneumonia hospitalized	PCV7	-	<2 2+	0.111 adjusted according to IPD serotype distribution	lognormal	standard error=0.126	[42] assumption
	PCV10	-	<2 2+	0.127 adjusted according to IPD serotype distribution	-	-	assumption
	PCV13	-	<2 2+	0.146 adjusted according to IPD serotype distribution	-	-	assumption
	PCV7	-	<2 2+	0.060 adjusted according to IPD serotype distribution	lognormal	standard error=0.034	[42] assumption
Non-invasive pneumonia outpatient	PCV10	-	<2 2+	0.069 adjusted according to IPD serotype distribution	-	-	assumption
	PCV13	-	<2 2+	0.079 adjusted according to IPD serotype distribution	-	-	assumption
	PCV7	-	<2 2+	0.064 adjusted according to IPD serotype distribution	lognormal	standard error=0.013	[41] assumption
Acute otitis media	PCV10	-	<2 2+	0.073 adjusted according to IPD serotype distribution	-	-	assumption
	PCV13	-	<2 2+	0.084 adjusted according to IPD serotype distribution	-	-	assumption
	PCV7	-	<2 2+	0.064 adjusted according to IPD serotype distribution	lognormal	standard error=0.013	[41] assumption

Indirect effects

The introduction of PCV7 vaccination in infants has led to indirect herd effects and has changed the epidemiology of pneumococcal disease [53–59]. In Germany, indirect herd effects after the implementation of a universal childhood vaccination with PCV7 were also detected [7, 8]. An emergence of replacement disease has not been observed after two years of universal pneumococcal conjugate infant vaccination [5]. However, after four years a significant increase in the incidence of IPD caused by non-vaccine serotypes has been reported [6].

Jiang et al. [60] used a cumulative gamma distribution fitted to US data to calculate indirect herd effects and serotype replacement as a function of the cumulative vaccine coverage rate in children. We followed this approach but used two parametric sigmoid functions; one function to estimate the reduction in the incidence of IPD caused by vaccine serotypes and the other function to model replacement disease. Parameter fitting was performed with the Excel Solver tool by minimizing the squared differences between modeled and observed IPD episodes in children <16 years of age. It is likely, that ascertainment bias due to a change in blood culturing practices has significantly impacted the reported incidence rates of non-meningitis IPD [6]. Hence, we only used pneumococcal meningitis data for fitting purposes. As can be seen in figure S1 of the supplementary material, the model outcomes gave reasonable predictions of IPD incidences and serotype distribution, respectively. Herd effects converged to a 90% reduction of IPD incidence of vaccine serotypes. Replacement disease countered about 77% of these effects and 75% of the direct vaccination effects. However, there was a delay of two years before replacement disease emerged which was in line with the empirical findings [5, 6].

Diel et al. analyzed retrospective data from IMS-Health-VIP® and found indications for an occurrence of indirect herd effects in PNE [61] and AOM [62] in Germany. We modeled the impact of indirect effects on non-invasive pneumococcal disease incidences as follows. Vaccine effectiveness was decreased proportional with the decrease in effectiveness against IPD due to replacement disease. As a result, in six to seven years after the introduction of the vaccine, direct effects on non-invasive disease converged to 27%, 33% and 37% of its initial value for PCV7, PCV10 and PCV13, respectively. Net indirect effects in unprotected individuals were calculated by multiplying the net indirect effects on IPD in unvaccinated by the quotient of vaccine effectiveness against non-invasive pneumococcal disease and vaccine effectiveness against invasive pneumococcal disease.

Table 5: Assumed indirect effects of vaccination in Germany

Parameter	Effect	Serotypes	Formula	Distribution	Distribution parameter	Reference
Invasive pneumococcal disease	Indirect herd effects	Vaccine	$\frac{0.89}{1 + 2.23 \cdot (\text{vaccine uptake})^{-2.8}}$	Uniform	Min=0.84, Max=0.94	Assumption
	Replacement	Non-vaccine	$\frac{0.77 \cdot IRVS^{**}}{1 + 610 \cdot (\text{vaccine uptake})^{-6.3}}$	Uniform	Min=0.69, Max=0.85	Assumption
Non-invasive pneumococcal disease	Indirect effects	-	$\text{direct effect} \cdot \frac{\text{indirect effect on IPD}}{\text{direct effect on IPD}}$	-	-	Assumption

* adjusted for waning

** incidence reduction in vaccine serotypes trough indirect effects

Health economic parameters

To evaluate costs from the perspective of the SHI, we applied the current German recommendations [63] for the valuation of resource usage. It was assumed that all IPD cases were treated in hospitals. Hospitalized costs were derived from official German Diagnosis Related Groups codes (G-DRGs) in 2010 [64]. Payment to hospitals according to the G-DRGs was differentiated by incorporating the need for artificial respiration in severe cases and age. According to published evidence, a weighted average of hospital cost was calculated [65–67]. In Germany, general outpatient physician visits are reimbursed via lump sum payments per quarter, irrespectively of the number of visits of an individual patient per quarter. We applied the official German Uniform Evaluation Scheme (EBM) [68] to calculate outpatient physician costs. In 2010, a physicians received a flat payment of 41.71 Euro, 30.84 Euro and 35,75 Euro for standard health care services in outpatient care for children <6 years old, patients between 6 and 65 years of age and patients of 65 years of age and above, respectively [68].

Table 6: Costs and resource use

Parameter	Perspective	Age group	Unit	Base case value	Distribution	Distribution parameter	Reference and notes
PCV7 vaccine	SHI, societal	<2	Dose	€64.63			
PCV10 vaccine	SHI, societal	<2	Dose	€51.63	-	-	[74]
PCV13 vaccine	SHI, societal	<2	Dose	€64.63			
Vaccine administration	SHI, societal	<2	Dose	€6.95	-	-	German vaccination agreements of SHIs
Pneumococcal meningitis	SHI, societal	0-<16	Case	€6,628	Gamma*	$\alpha=96, \beta=69$	[64]
Non-meningitis invasive pneumococcal disease	SHI, societal	0-<16	Case	€6,383	Gamma*	$\alpha=96, \beta=66$	[64]
Invasive pneumococcal disease	SHI, societal	16+	Case	€9,006	Gamma*	$\alpha=96, \beta=94$	[64]
Co-payments	societal	18+		€145		$\alpha=96, \beta=1.5$	[64, 77]
Hearing loss	SHI, societal	<16	Case	€90,000	Gamma*	$\alpha=96, \beta=937$	[69]
Multiple sequelae	SHI, societal	<16	Case	€50,000	Gamma*	$\alpha=96, \beta=521$	Assumption
Non-invasive pneumonia hospitalized moderate	SHI, societal	0-<18	Case	€2,552	Gamma*	$\alpha=96, \beta=27$	[64], 80% of hospitalized cases
		18+		€5,119		$\alpha=96, \beta=53$	
Co-payments	societal	18+		€67		$\alpha=96, \beta=0.7$	[64, 77], 20% of hospitalized cases
Non-invasive pneumonia hospitalized severe	SHI, societal	0-<18	Case	€8,372	Gamma*	$\alpha=96, \beta=87$	[64], 20% of hospitalized cases
		18+		€8,254		$\alpha=96, \beta=86$	
Co-payments	societal	18+		€118		$\alpha=96, \beta=1.3$	[32, 64, 77], 20% of hospitalized cases
Non-invasive pneumonia outpatient	SHI, societal	<6	Case	€66	Gamma*	$\alpha=96, \beta=0.7$	[33, 68]
		6-<60		€55		$\alpha=96, \beta=0.6$	
		60+		€60		$\alpha=96, \beta=0.6$	
Acute otitis media hospitalized	SHI, societal	0-10	Case	€1,392	Gamma*	$\alpha=96, \beta=15$	[64], 0.5% of AOM cases
Acute otitis media outpatient	SHI, societal	< 5	Case	€50	Gamma*	$\alpha=96, \beta=0.5$	[33, 68]
		5+		€39		$\alpha=96, \beta=0.4$	
		0-17		€385		$\alpha=96, \beta=4$	
Production loss	societal	15-74	Day	€85	Gamma*	$\alpha=96, \beta=0.9$	[72]

*95% CI assumed to be $\pm 20\%$ of the mean

Systemic antibiotics made up for the main part of the prescriptions in AOM, which on average cost 8.09 € for each AOM episode. This figure was derived from a German pharmaceutical prescription index [33]. According to estimates by German experts (a Delphi panel survey of German pediatricians experienced as clinical investigators) about 22 % of the AOM patients needed an operation in the ambulatory setting (e.g., tympanostomy tube placement) with costs of 385 €. Cost of outpatient PNE treatment included the capitation fee and an average compensation for prescriptions of 23.91 € per episode (2009) [33]. Long-term health services for children with sequelae were derived from a German cost-benefit analysis of pediatric cochlear implantation [69] and a German cost-effectiveness analysis of PCV7 [67].

Indirect costs due to productivity loss were calculated following on the friction cost approach (FCA). Thus, cost of long-term production loss was limited to a friction period that was assumed to be 77 days [70]. Data from the German Federal Health monitoring [71] was used to calculate days off work in patients with IPD and PNE. Age specific work loss ranged between 7.4 and 18.7 days. Employment rates were derived from the Federal Statistical Office of Germany [72]. Furthermore, we assumed that pneumococcal related inpatient treatment of children <12 years of age caused seven days of parental work absence and outpatient treatment three days [67]. Daily cost of work disability was calculated from the average compensation of employees (Arbeitnehmerentgelt) in 2010 [73].

The pharmacy retail prices of PCV7 and PCV13 were both 64.63 € per dose (based on 2010 data, package size of ten) [74]. Each injection was reimbursed on average with 6.95 €. This value was calculated based on a sample of German vaccination agreements between the Association of Statutory Health Insurance Physicians and the Statutory Health Insurance which were in force in 2010. Because of the low incidence of the vaccine side effects [44] an economic impact of costs by potential adverse reactions was not included in the Markov model.

The baseline QALY weights were obtained from studies of the EuroQol Group [75]. Utility losses related to pneumococcal disease were derived from the cost-effective analyses of Melegaro et al. [76] and Rozenbaum et al. [17]. Cost parameter and health related quality of life estimates are summarized in tables 6 and 7, respectively.

Table 7: Health related quality of life

Parameter	Age group	Unit	Base case value	Distribution	Distribution parameter	Reference and notes
General population (no pneumococcal disease)	<18	year	0.884	Beta	$\alpha=1,1151, \beta=151$	assumption
	18-<30		0.884		$\alpha=1,151, \beta=151$	
	30-<40		0.870		$\alpha=651, \beta=97$	
	40-<50		0.833		$\alpha=546, \beta=110$	
	50-<60		0.794		$\alpha=646, \beta=167$	[75]
	60-<70		0.742		$\alpha=722, \beta=251$	
	70-<80		0.755		$\alpha=302, \beta=98$	
	80+	0.589	$\alpha=71, \beta=50$			
Pneumococcal meningitis	All	Case	0.0232	Beta*	$\alpha=94, \beta=3,949$	[76]
Non-meningitis invasive pneumococcal disease	All	Case	0.0079	Beta*	$\alpha=95, \beta=11,965$	[76]
Invasive pneumococcal disease	All	Case	0.0079	Beta*	$\alpha=95, \beta=11,965$	Assumption
Non-invasive pneumonia hospitalized	All	Case	0.0060	Beta*	$\alpha=95, \beta=15,814$	[76]
Non-invasive pneumonia outpatient	All	Case	0.0040	Beta*	$\alpha=96, \beta=23,817$	[76]
Acute otitis media	All	Case	0.0050	Beta*	$\alpha=96, \beta=19,015$	[76]
Multiple sequelae	All	Year	0.5300	Beta*	$\alpha=45, \beta=40$	[17]
Hearing loss	All	Year	0.0900	Beta*	$\alpha=95, \beta=10,479$	[76]

*95% CI assumed to be $\pm 20\%$ of the mean

Sensitivity analysis

Univariate and a probabilistic sensitivity analyses (PSA) were performed to explore uncertainty around parameters and ensure the stability of the results. Parameters used in the sensitivity analyses and corresponding uncertainty were estimated from the referenced literature or assumed. The PSA was run for 10,000 iterations.

Results

Base case analysis PCV13 and PCV10 vs. PCV7

Estimated outcomes of the base case analysis are shown in Table 8. In the period from 2013 to 2062 around 47,820 episodes of invasive pneumococcal disease, 508,758 episodes of non-invasive pneumonia (including 149,700 hospitalized cases), and 728,027 episodes of acute otitis media would be prevented in Germany by using PCV10 instead of PCV7. Vaccinating children <2 years of age with PCV13 instead of PCV10 further reduced the burden of pneumococcal disease by 51,127 episodes of invasive pneumococcal disease, 430,652 episodes of non-invasive pneumonia (including 186,367 hospitalized cases), and 302,348 episodes of acute otitis media.

Table 8: Results of the base case analysis

	Invasive pneumococcal disease	Non-invasive pneumonia	Acute otitis media	Total
Episodes (undiscounted)				
PCV7	830,707	71,144,139	72,205,276	
PCV10	782,888	70,635,383	71,477,249	
PCV13	731,761	70,204,731	71,174,901	
Avoidable episodes through direct effects (undiscounted)				
PCV10	3,411	156,372	644,918	
PCV13	6,199	230,536	932,651	
Avoidable episodes through indirect effects (undiscounted)				
PCV10	44,378	352,384	83,110	
PCV13	92,747	708,873	97,724	
Life years gained through direct effects				
PCV10	2,035	643	0	2,678
PCV13	3,352	1,979	0	5,331
Life years gained through indirect effects				
PCV10	70,767	73,029	0	143,796
PCV13	148,207	175,800	0	324,007
QALYs gained through direct effects				
PCV10	2,939	895	1,690	2,678
PCV13	5,604	1,998	2,469	10,070
QALYs gained through indirect effects				
PCV10	53,304	48,947	393	102,644
PCV13	108,782	115,666	478	224,926
Cost savings within the SHI through direct effects, excluding vaccination costs (€1000s)				
PCV10	18,566	52,519	46,366	117,451
PCV13	33,609	92,820	67,937	194,366
Cost savings within the SHI through indirect effects, excluding vaccination costs (€1000s)				
PCV10	221,793	388,256	10,224	620,273
PCV13	458,018	897,216	12,422	1,367,656
Cost savings through direct effects related to productivity loss and co- payments (€1000s)				
PCV10	946	14,191	49,207	64,344
PCV13	1,567	21,831	72,050	95,448
Cost savings through indirect effects related to productivity loss and co- payments (€1000s)				
PCV10	66,151	88,808	7,836	162,795
PCV13	109,112	150,566	9,330	269,008
Vaccination costs (€1000s)				
PCV7				4,059,751
PCV10				3,322,439
PCV13				4,059,751

Figure S2 of the supplementary material shows the development of invasive pneumococcal disease episodes in the period from 2013 to 2062 for each vaccination strategy. The prevented cases of pneumococcal disease corresponded to a total (discounted) gain of 146,477 life years or 108,168 QALYs for PCV10 and 329,337 life years or 234,996 QALYs for PCV13. In addition, over a course of 50 years, vaccination with PCV10 would save about 738 Mio Euro of direct costs from a SHI perspective or 965 Mio Euro from a societal perspective, whereas vaccination with PCV13 would save approximately 1,562 Mio Euro from a SHI perspective or 1,926 Mio Euro from a societal perspective. Assuming a 3+1 vaccination schedule and a 90% vaccine uptake, the total (discounted) costs of vaccination was 4,060 Mio Euro for PCV7 as well as PCV13 and 3,322 € for PCV10.

Incremental analysis PCV13 vs. PCV10

In the base case analysis PCV13 dominated PCV10 from a SHI and societal perspective. Cost savings related to the prevention of pneumococcal disease overcompensated the additional vaccine costs of PCV13. The estimated benefit cost ratios were 1.12 (SHI perspective) and 1.30 (societal perspective) respectively. Hence, every Euro spend on PCV13 vaccination would save 1.12 Euro within the SHI and 1.30 Euro from a societal perspective. The main drivers were the indirect effects that contributed to approximately 90% of the savings.

Table 9: Cost-effectiveness and benefit-cost ratios of PCV13 vs. PCV10

Cost-effectiveness	PCV13 dominant
Additional vaccination cost (€)	737,311,505
Cost savings SHI perspective (€)	824,298,409
Cost savings social perspective (€)	961,616,292
Life years gained	182,863
QALYs gained	126,384
Benefit-cost ratio (SHI perspective)	1.12
Benefit-cost ratio (social perspective)	1.30

QALY: quality adjusted life year, SHI: statutory health insurance

Sensitivity analyses

Findings of the sensitivity analysis indicated that the results were robust to a variation of most model input parameters. In some scenarios PCV13 lost its dominance over PCV10 but was still a cost-effective intervention. For instance, if indirect effects reduced the incidence of vaccine serotype by 80%, serotype replacement was 95% of indirect effects, PCV10 AOM effectiveness of PCV10 was 33.6%, the retail price of PCV13 increased by 25% or the retail price of PCV10 decreased by 25%, the ICER remained below 12,000 Euro per QALY gained. However, if serotype replacement was 100% of herd protection, the cost-effectiveness of PCV13 was questionable (ICER about 49,500 Euro per QALY gained). In this scenario positive indirect effects still occurred shortly after the implementation of the vaccine program due to the delayed replacement of non-vaccine pneumococcal diseases. In the absence of indirect effects PCV13 could not be considered cost-effective (ICER about 145,300 Euro per QALY gained). Results of the univariate sensitivity analyses are shown in table S1 of the supplementary material.

Figure 3: Cost-effectiveness acceptability PCV13 vs. PCV10

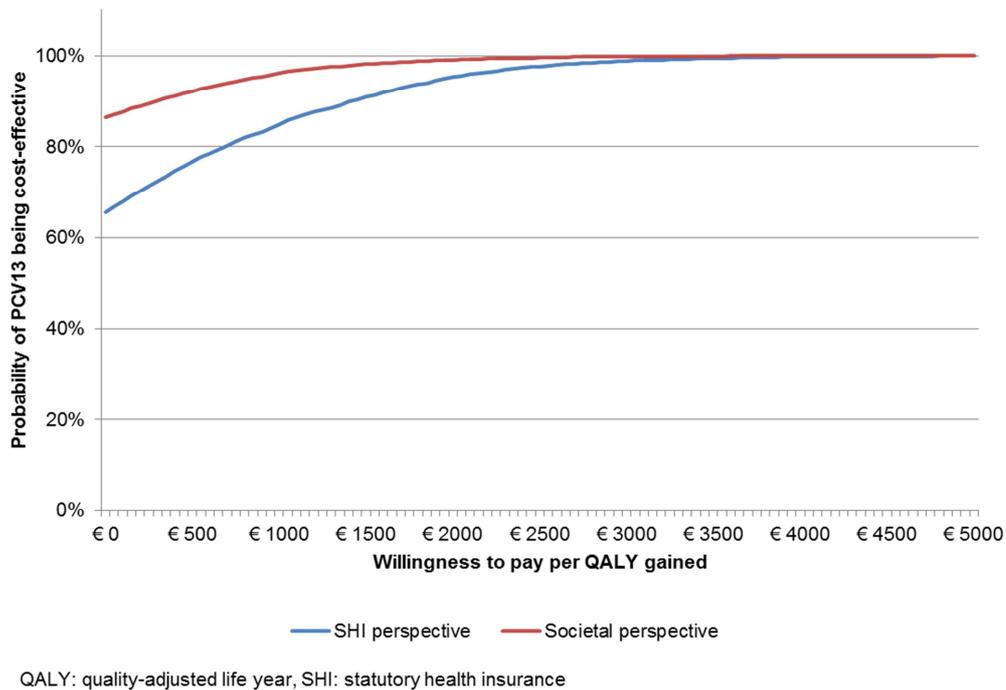


Figure 3 illustrates the results of the probabilistic sensitivity analysis. PCV13 dominated PCV10 with a probability of 66% from a SHI perspective and in 87% of the simulation runs from a societal perspective.

Discussion

We developed a decision-analytic population-based model to evaluate a universal childhood vaccination program with PCV13. Base case results of our analysis indicated that PCV13 was cost saving compared with PCV10 from the perspective of the SHI as well as from a societal perspective. However, the magnitude of the net benefits of indirect vaccine effects had a major impact on the results.

Strength and limitations

This is the first German economic evaluation of universal infant vaccination programs that included serotype replacement in the analysis. Our model also took into account the impact of three years of universal infant vaccination with PCV7 on the epidemiology of pneumococcal disease. In contrast to earlier studies [18, 67, 78], we used German post-vaccination data instead of US data to estimate indirect effects of vaccination and compared the results with the real IPD serotype distribution in adults reported by the German National

Center for Streptococci [9]. Furthermore, we simulated time-dependent indirect effects on the whole German population taking into account demographic trends.

This study is particularly limited by a lack of German epidemiologic data and a lack of effectiveness data for PCV13 and PCV10. For children <16 years old incidence of IPD was not available during the period between 2004 and 2006. Due to the absence of a nationwide notification requirement for IPD cases and an active hospital-based surveillance, national data on IPD incidence in adults was lacking. Thus, data were derived from a laboratory-based surveillance study conducted in the state North-Rhine Westphalia between 2001 and 2003 [21]. Furthermore we had to adjust non-meningitis IPD incidence rates for under-ascertainment because of poor blood culturing practices in Germany [21, 22]. By simulating the effects of the PCV7 infant vaccination between 2007 and 2009, we tried to compensate for the lack of data in adults.

Dynamic transmission models are the preferred method to evaluate vaccination programs that induce indirect effects. Markov cohort models are not able to simulate the transmission dynamics of infectious disease and therefore don't endogenously capture indirect effects of vaccination. However, the lack of data on pneumococcal carriage and disease incidences in Germany as well as poor knowledge of the mechanism of serotype competition cause substantial additional uncertainty in dynamic models which may counter its advantages. We included additional parameters to model protection against pneumococcal disease in unvaccinated individuals.

Herd effects and replacement disease were estimated using German pneumococcal Meningitis data of children <16 years old and applied the results to other age groups because of the above mentioned poor data basis. This approach is problematic since it neglects social contact patterns and other factors that may affect the transmission process. We validated our model predictions by comparing them to observed data (figure S1 of the supplementary material). Overall, the fit was reasonable but exact trends differed. In addition, we tested several different scenarios to assess the impact of indirect herd effects and replacement disease on the cost-effectiveness of the vaccines. Though the results were very sensitive, PCV13 remained dominant or cost-effective as long as a minimum of net indirect effects were assumed.

We estimated the direct effects of PCV10 and PCV13 against non-invasive pneumococcal disease as well as associated indirect effects relative to its impact on invasive pneumococcal disease. This assumes a similar distribution of serotypes in invasive and non-invasive pneumococcal disease that may not reflect reality. In comparison with previous German analyses [18, 78] that used US data this led to conservative estimates.

Comparison with previously published studies comparing the cost-effectiveness of PCV10 and PCV13

Several recently published economic evaluations of universal pneumococcal infant vaccination (directly or indirectly) compared PCV13 with PCV10 [11–23]. While the majority of studies [11, 12, 16–18, 21, 23] found PCV13 cost-saving or at least cost-effective compared with PCV10, some analysis reported the exact opposite [15, 19, 20, 22]. The contradictory results can be explained through different assumptions on the vaccine effects which varied significantly among the different studies, in particular efficacy against AOM, inclusion of indirect effects and cross protection [79]. While we didn't incorporate cross protection in our model, we also found in our sensitivity analyses that the assumptions on PCV10 efficacy against AOM and the inclusion of indirect effects were decisive factors when determining the cost-effectiveness of PCV13 in comparison with PCV10.

Conclusion

The replacement of PCV7 by PCV13 in universal infant vaccination is expected to further reduce the burden of pneumococcal disease in Germany. In comparison with PCV10, PCV13 is likely to be a dominant or at least cost-effective intervention within the German setting.

Authors' contributions

AK constructed and implemented the model in Excel, performed the analysis of the results and drafted the manuscript. UT was responsible for the literature review, data acquisition and drafted the manuscript. MR helped to draft the manuscript and revised it critically for important intellectual content. JMGvdS reviewed the manuscript and revised it critically for important intellectual content.

Competing interest

This study was supported by an unrestricted educational grant from Pfizer Germany GmbH.

References

1. World Health Organisation: Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization--WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 82(12), 93–104 (2007)
2. O'Brien, K.L., Wolfson, L.J., Watt, J.P., Henkle, E., Deloria-Knoll, M., McCall, N., Lee, E., Mulholland, K., Levine, O.S., Cherian, T.: Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *The Lancet* 374(9693), 893–902 (2009). doi: 10.1016/S0140-6736(09)61204-6
3. Robert Koch-Institut: Zu den Neuerungen in den Impfeempfehlungen der STIKO. *Epidemiologisches Bullentin* 29, 219–233 (2001)
4. Robert Koch-Institut: Neuerungen in den aktuellen Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am RKI vom Juli 2006. *Epidemiologisches Bullentin* 32, 271–280 (2006)
5. Rückinger, S., van der Linden, Mark, Reinert, R.R., Kries, R. von, Burckhardt, F., Siedler, A.: Reduction in the incidence of invasive pneumococcal disease after general vaccination with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in Germany. *Vaccine* 27(31), 4136–4141 (2009). doi: 10.1016/j.vaccine.2009.04.057
6. van der Linden, Mark, Weiß, S., Falkenhorst, G., Siedler, A., Imöhl, M., Kries, R. von: Four years of universal pneumococcal conjugate infant vaccination in Germany: impact on incidence of invasive pneumococcal disease and serotype distribution in children. *Vaccine* 30(40), 5880–5885 (2012). doi: 10.1016/j.vaccine.2012.06.068
7. Imöhl, M., Reinert, R.R., van der Linden, Mark: Temporal Variations among Invasive Pneumococcal Disease Serotypes in Children and Adults in Germany (1992-2008). *Int J Microbiol* 2010, 874189 (2010). doi: 10.1155/2010/874189
8. Robert Koch-Institut: Pneumoweb (2013)
9. Nationales Referenzzentrum für Streptokokken: Distribution of serotypes in invasive pneumococcal disease. Data on file (2013)
10. Bialkowski, A., Gärtner, J., Giani, G., Haas, W., Henneke, P., Jakob, A., Kölker, S., Kries, R. von, Liese, J., Poets, C.-F., Schaible, T., Wabitsch, M.: ESPED-Jahresbericht (2013)
11. Chuck, A.W., Jacobs, P., Tyrrell, G., Kellner, J.D.: Pharmacoeconomic evaluation of 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines. *Vaccine* 28(33), 5485–5490 (2010). doi: 10.1016/j.vaccine.2010.05.058

12. Kim, S.-Y., Lee, G., Goldie, S.J.: Economic evaluation of pneumococcal conjugate vaccination in The Gambia. *BMC Infect. Dis.* 10, 260 (2010). doi: 10.1186/1471-2334-10-260
13. Urueña, A., Pippo, T., Betelu, M.S., Virgilio, F., Giglio, N., Gentile, A., Jimenez, S.G., Jáuregui, B., Clark, A.D., Diosque, M., Vizzotti, C.: Cost-effectiveness analysis of the 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines in Argentina. *Vaccine* 29(31), 4963–4972 (2011). doi: 10.1016/j.vaccine.2011.04.111
14. Newall, A.T., Creighton, P., Philp, D.J., Wood, J.G., MacIntyre, C.R.: The potential cost-effectiveness of infant pneumococcal vaccines in Australia. *Vaccine* 29(45), 8077–8085 (2011). doi: 10.1016/j.vaccine.2011.08.050
15. Robberstad, B., Frostad, C.R., Akselsen, P.E., Kværner, K.J., Berstad, A.K.: Economic evaluation of second generation pneumococcal conjugate vaccines in Norway. *Vaccine* 29(47), 8564–8574 (2011). doi: 10.1016/j.vaccine.2011.09.025
16. Tyo, K.R., Rosen, M.M., Zeng, W., Yap, M., Pwee, K.H., Ang, L.W., Shepard, D.S.: Cost-effectiveness of conjugate pneumococcal vaccination in Singapore: comparing estimates for 7-valent, 10-valent, and 13-valent vaccines. *Vaccine* 29(38), 6686–6694 (2011). doi: 10.1016/j.vaccine.2011.06.091
17. Rozenbaum, M.H., Sanders, Elisabeth A M, van Hoek, A.J., Jansen, Angelique G S C, van der Ende, Arie, van den Dobbelen, Germie, Rodenburg, G.D., Hak, E., Postma, M.J.: Cost effectiveness of pneumococcal vaccination among Dutch infants: economic analysis of the seven valent pneumococcal conjugated vaccine and forecast for the 10 valent and 13 valent vaccines. *BMJ* 340, c2509 (2010)
18. Strutton, D.R., Farkouh, R.A., Earnshaw, S.R., Hwang, S., Theidel, U., Kontodimas, S., Klok, R., Papanicolaou, S.: Cost-effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: Germany, Greece, and The Netherlands. *J. Infect.* 64(1), 54–67 (2012). doi: 10.1016/j.jinf.2011.10.015
19. Knerer, G., Ismaila, A., Pearce, D.: Health and economic impact of PHiD-CV in Canada and the UK: a Markov modelling exercise. *J Med Econ* 15(1), 61–76 (2012). doi: 10.3111/13696998.2011.622323
20. Bakır, M., Türel, Ö., Topachevskyi, O.: Cost-effectiveness of new pneumococcal conjugate vaccines in Turkey: a decision analytical model. *BMC Health Serv Res* 12(1), 386 (2012). doi: 10.1186/1472-6963-12-386
21. Earnshaw, S.R., McDade, C.L., Zanotti, G., Farkouh, R.A., Strutton, D.: Cost-effectiveness of 2 + 1 dosing of 13-valent and 10-valent pneumococcal conjugate vaccines in Canada. *BMC Infect Dis* 12(1), 101 (2012). doi: 10.1186/1471-2334-12-101

22. Gomez, J.A., Tirado, J.C., Navarro Rojas, Aldo Amador, Castrejon Alba, Maria Mercedes, Topachevskyi, O.: Cost-effectiveness and cost utility analysis of three pneumococcal conjugate vaccines in children of Peru. *BMC Public Health* 13, 1025 (2013). doi: 10.1186/1471-2458-13-1025
23. Klok, R.M., Lindkvist, R.-M., Ekelund, M., Farkouh, R.A., Strutton, D.R.: Cost-Effectiveness of a 10- Versus 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Denmark and Sweden. *Clinical Therapeutics* 35(2), 119–134 (2013). doi: 10.1016/j.clinthera.2012.12.006
24. Siebert, U., Alagoz, O., Bayoumi, A.M., Jahn, B., Owens, D.K., Cohen, D.J., Kuntz, K.M.: State-transition modeling: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--3. *Value Health* 15(6), 812–820 (2012). doi: 10.1016/j.jval.2012.06.014
25. Gray, A.: Applied methods of cost-effectiveness analysis in health care. Handbooks in health economic evaluation series. Oxford University Press, Oxford (2011)
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): General Methods for evaluating the relation between cost and benefit - version 1.0 General Methods for evaluating the relation between cost and benefit - version 1.0 (2009)
27. Bowles, D., Zuchandke, A.: Entwicklung eines Modells zur Bevölkerungsprojektion - Modellrechnungen zur Bevölkerungsentwicklung bis 2060 (2012)
28. Göbel, U., Heinrich, B., Krauth, K.A., Steingrüber, H.-J., Kries, R. von: Evaluation der Prozess- und Ergebnisqualität der Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED) (Process and outcome quality of the German Paediatric Surveillance Unit (ESPED)). *Klin Padiatr* 222(2), 92–97 (2010). doi: 10.1055/s-0030-1247587
29. von Kries, R. von, Toschke, A.M., Siedler, A.: Population-based Nationwide Study on Invasive Pneumococcal Infections among Children in Germany (1997-2003) (unpublished)
30. Reinert, R.R., Haupts, S., VAN DER Linden, M, Heeg, C., Cil, M.Y., Al-Lahham, A., Fedson, D.S.: Invasive pneumococcal disease in adults in North-Rhine Westphalia, Germany, 2001-2003. *Clin. Microbiol. Infect.* 11(12), 985–991 (2005). doi: 10.1111/j.1469-0691.2005.01282.x
31. Rüggeberg, J.U., Ketteler, K., MacKenzie, C.R., Kries, R. von, Reinert, R.R., Schrotten, H.: Blood culture sampling rates at a German pediatric university hospital and incidence of invasive pneumococcal disease. *Infection* 32(2), 78–81 (2004). doi: 10.1007/s15010-004-3104-2

32. Federal Statistical Office of Germany (Statistisches Bundesamt): Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (2013)
33. IMS Health Deutschland: Verschreibungsindex für Pharmazeutika (VIP) (unpublished) (2009)
34. Schnoor, M., Hedicke, J., Dalhoff, K., Raspe, H., Schäfer, T.: Approaches to estimate the population-based incidence of community acquired pneumonia. *J. Infect.* 55(3), 233–239 (2007). doi: 10.1016/j.jinf.2007.04.355
35. Schnabel, E., Sausenthaler, S., Brockow, I., Liese, J., Herbarth, O., Michael, B., Schaaf, B., Krämer, U., Berg, A. von, Wichmann, H.-E., Heinrich, J.: Burden of otitis media and pneumonia in children up to 6 years of age: results of the LISA birth cohort. *Eur. J. Pediatr.* 168(10), 1251–1257 (2009). doi: 10.1007/s00431-008-0921-9
36. Grüber, C., Keil, T., Kulig, M., Roll, S., Wahn, U., Wahn, V.: History of respiratory infections in the first 12 yr among children from a birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol* 19(6), 505–512 (2008). doi: 10.1111/j.1399-3038.2007.00688.x
37. Kamtsiuris, P., Atzpodien, K., Ellert, U., Schlack, R., Schlaud, M.: Prävalenz von somatischen Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS) (Prevalence of somatic diseases in German children and adolescents. Results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS)). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 50(5-6), 686–700 (2007). doi: 10.1007/s00103-007-0230-x
38. Kværner, K.J., Kristiansen, H.A., Russell, M.B.: Otitis media history, surgery and allergy in 60-year perspective: a population-based study. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 74(12), 1356–1360 (2010). doi: 10.1016/j.ijporl.2010.09.002
39. Pang, L.H., Barakate, M.S., Havas, T.E.: Mastoiditis in a paediatric population: A review of 11 years experience in management. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 73(11), 1520–1524 (2009). doi: 10.1016/j.ijporl.2009.07.003
40. van Hoek, A.J., Andrews, N., Waight, P.A., Stowe, J., Gates, P., George, R., Miller, E.: The effect of underlying clinical conditions on the risk of developing invasive pneumococcal disease in England. *J. Infect.* 65(1), 17–24 (2012). doi: 10.1016/j.jinf.2012.02.017
41. Black, S., Shinefield, H., Fireman, B., Lewis, E., Ray, P., Hansen, J.R., Elvin, L., Ensor, K.M., Hackell, J., Siber, G., Malinoski, F., Madore, D., Chang, I., Kohberger, R., Watson, W., Austrian, R., Edwards, K.: Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 19(3), 187–195 (2000)

42. Black, S.B., Shinefield, H.R., Ling, S., Hansen, J., Fireman, B., Spring, D., Noyes, J., Lewis, E., Ray, P., Lee, J., Hackell, J.: Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 21(9), 810–815 (2002). doi: 10.1097/01.inf.0000027926.99356.4c
43. Taylor, S., Marchisio, P., Vergison, A., Harriague, J., Hausdorff, W.P., Haggard, M.: Impact of pneumococcal conjugate vaccination on otitis media: a systematic review. *Clin. Infect. Dis.* 54(12), 1765–1773 (2012). doi: 10.1093/cid/cis292
44. Black, S., Shinefield, H.: Safety and efficacy of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine: evidence from Northern California. *Eur. J. Pediatr.* 161 Suppl 2, S127-31 (2002). doi: 10.1007/s00431-002-1064-z
45. Fireman, B., Black, S.B., Shinefield, H.R., Lee, J., Lewis, E., Ray, P.: Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 22(1), 10–16 (2003). doi: 10.1097/01.inf.0000045221.96634.7c
46. Eskola, J., Kilpi, T., Palmu, A., Jokinen, J., Haapakoski, J., Herva, E., Takala, A., Käyhty, H., Karma, P., Kohberger, R., Siber, G., Mäkelä, P.H.: Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N. Engl. J. Med.* 344(6), 403–409 (2001). doi: 10.1056/NEJM200102083440602
47. O'Brien, K.L., David, A.B., Chandran, A., Moulton, L.H., Reid, R., Weatherholtz, R., Santosham, M.: Randomized, controlled trial efficacy of pneumococcal conjugate vaccine against otitis media among Navajo and White Mountain Apache infants. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 27(1), 71–73 (2008). doi: 10.1097/INF.0b013e318159228f
48. Melegaro, A., Choi, Y.H., George, R., Edmunds, W.J., Miller, E., Gay, N.J.: Dynamic models of pneumococcal carriage and the impact of the Heptavalent Pneumococcal Conjugate Vaccine on invasive pneumococcal disease. *BMC Infect. Dis.* 10, 90 (2010). doi: 10.1186/1471-2334-10-90
49. Robert Koch-Institut: Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut/Stand: August 2013. *Epidemiologisches Bulletin* 34, 313–344 (2013)
50. Poethko-Müller, C., Kuhnert, R., Schlaud, M.: Durchimpfung und Determinanten des Impfstatus in Deutschland. Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS) (Vaccination coverage and predictors for vaccination level. Results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS)). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 50(5-6), 851–862 (2007). doi: 10.1007/s00103-007-0248-0
51. Bader, H.-M.: Impfschutz in Schleswig-Holstein 2011 (2013)

52. Rieck, T.: Impfquoten aus KV-Daten - Sinnvolle Ergänzung zu den Schuleingangsuntersuchungen (2013)
53. Whitney, C.G., Farley, M.M., Hadler, J., Harrison, L.H., Bennett, N.M., Lynfield, R., Reingold, A., Cieslak, P.R., Pilishvili, T., Jackson, D., Facklam, R.R., Jorgensen, J.H., Schuchat, A.: Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N. Engl. J. Med.* 348(18), 1737–1746 (2003). doi: 10.1056/NEJMoa022823
54. Lexau, C.A., Lynfield, R., Danila, R., Pilishvili, T., Facklam, R., Farley, M.M., Harrison, L.H., Schaffner, W., Reingold, A., Bennett, N.M., Hadler, J., Cieslak, P.R., Whitney, C.G.: Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 294(16), 2043–2051 (2005). doi: 10.1001/jama.294.16.2043
55. Grijalva, C.G., Poehling, K.A., Nuorti, J.P., Zhu, Y., Martin, S.W., Edwards, K.M., Griffin, M.R.: National impact of universal childhood immunization with pneumococcal conjugate vaccine on outpatient medical care visits in the United States. *Pediatrics* 118(3), 865–873 (2006). doi: 10.1542/peds.2006-0492
56. Grijalva, C.G., Nuorti, J.P., Arbogast, P.G., Martin, S.W., Edwards, K.M., Griffin, M.R.: Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. *Lancet* 369(9568), 1179–1186 (2007). doi: 10.1016/S0140-6736(07)60564-9
57. Ray, G.T., Pelton, S.I., Klugman, K.P., Strutton, D.R., Moore, M.R.: Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine: an update after 7 years of use in the United States. *Vaccine* 27(47), 6483–6494 (2009). doi: 10.1016/j.vaccine.2009.08.045
58. Ray, G.T., Whitney, C.G., Fireman, B.H., Ciuryla, V., Black, S.B.: Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine: evidence from the first 5 years of use in the United States incorporating herd effects. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 25(6), 494–501 (2006). doi: 10.1097/01.inf.0000222403.42974.8b
59. Roche, P.W., Krause, V., Cook, H., Barralet, J., Coleman, D., Sweeny, A., Fielding, J., Giele, C., Gilmour, R., Holland, R., Kampen, R., Brown, M., Gilbert, L., Hogg, G., Murphy, D.: Invasive pneumococcal disease in Australia, 2006. *Commun Dis Intell Q Rep* 32(1), 18–30 (2008)
60. Jiang, Y., Gauthier, A., Annemans, L., van der Linden, Mark, Nicolas-Spony, L., Bresse, X.: Cost-effectiveness of vaccinating adults with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) in Germany. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res* 12(5), 645–660 (2012). doi: 10.1586/erp.12.54

61. Diel, M., Laurenz, M., Krause, K., Sprenger, R., Busse, A.: Impact of Pneumococcal Conjugate Vaccines on Pneumonia among Children in Germany. 31st Annual Meeting of the European Society of Paediatric Infectious Diseases (ESPID), Milan, Italy, May 28-June 1, Poster A-534-0044-00928 (2013)
62. Diel, M., Laurenz, M., Krause, K., Sprenger, R., Busse, A.: Impact of Pneumococcal Conjugate Vaccines on Acute Otitis Media among Children in Germany. 31st Annual Meeting of the European Society of Paediatric Infectious Diseases (ESPID), Milan, Italy, May 28-June 1, Poster A-534-0044-00926 (2013)
63. Braun, S., Prenzler, A., Mittendorf, T., von der Schulenburg, J. M.: Bewertung von Ressourcenverbräuchen im deutschen Gesundheitswesen aus Sicht der Gesetzlichen Krankenversicherung [Appraisal of valuation of resource use in the German healthcare system from the perspective of the statutory health insurance]. *Gesundheitswesen* 71, 19–23 (2009)
64. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH: G-DRG-System 2010, Reportbrowser 2008/2010 (2010)
65. Imran, M.N., Leng, P.H., Yang, S., Kurup, A., Eng, P.: Early predictors of mortality in pneumococcal bacteraemia. *Ann. Acad. Med. Singap.* 34(7), 426–431 (2005)
66. Kalin, M., Ortvist, A., Almela, M., Aufwerber, E., Dwyer, R., Henriques, B., Jorup, C., Julander, I., Marrie, T.J., Mufson, M.A., Riquelme, R., Thalme, A., Torres, A., Woodhead, M.A.: Prospective study of prognostic factors in community-acquired bacteremic pneumococcal disease in 5 countries. *J. Infect. Dis.* 182(3), 840–847 (2000). doi: 10.1086/315760
67. Claes, C., Reinert, R.R., von der Schulenburg, Johann-Matthias Graf: Cost effectiveness analysis of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Germany considering herd immunity effects. *Eur J Health Econ* 10(1), 25–38 (2009). doi: 10.1007/s10198-008-0098-1
68. National Association of Statutory Health Insurance Physicians: Uniform Value Scale 2010 (2010)
69. Schulze-Gattermann, H., Illg, A., Schoenermark, M., Lenarz, T., Lesinski-Schiedat, A.: Cost-benefit analysis of pediatric cochlear implantation: German experience. *Otol. Neurotol.* 23(5), 674–681 (2002)
70. Federal Employment Agency of Germany (Bundesagentur für Arbeit): Analyse der gemeldeten Arbeitsstellen (2013)

71. Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Arbeitsunfähigkeit bei AOK-Pflichtmitgliedern ohne Rentner (Arbeitsunfähigkeitsfälle, Arbeitsunfähigkeitsfälle je 100.000 Pflichtmitglieder, Arbeitsunfähigkeitstage, Arbeitsunfähigkeitstage je 100.000 Pflichtmitglieder, Tage je Fall). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Geschlecht, ICD-10 (2008)
72. Federal Statistical Office of Germany (Statistisches Bundesamt): Bevölkerung, Erwerbstätige, Erwerbslose, Erwerbspersonen, Nichterwerbspersonen: Deutschland, Jahre, Altersgruppen
73. Federal Statistical Office of Germany (Statistisches Bundesamt): VGR des Bundes - Bruttonationaleinkommen, Volkseinkommen (2013)
74. Lauertaxe: Arzneimittelpreise (2010)
75. The EuroQol Group's International Task Force: Measuring Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D (2004)
76. Melegaro, A., Edmunds, W.J.: Cost-effectiveness analysis of pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales. *Vaccine* 22(31-32), 4203–4214 (2004). doi: 10.1016/j.vaccine.2004.05.003
77. § 61 Zuzahlungen: Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (SGB V). Artikel 1 G. v. 20.12.1988 BGBl. I S. 2477, 2482; zuletzt geändert durch Artikel 1 G. v. 22.12.2013 BGBl. I S. 4382 (2013)
78. Claes, C., Graf von der Schulenburg, J.-M.: Gesundheitsökonomische Modellierung eines Szenarios zum Serotypen-Catch-up bei der Impfung gegen Pneumokokken mit PCV13 (Prevenar 13®) in Deutschland. *Pharmacoeconomics-Ger-Res-Articles* 8(2), 85–95 (2010). doi: 10.1007/BF03320767
79. Farkouh, R.A., Klok, R.M., Postma, M.J., Roberts, C.S., Strutton, D.R.: Cost-effectiveness models of pneumococcal conjugate vaccines: variability and impact of modeling assumptions. *Expert Rev Vaccines* 11(10), 1235–1247 (2012). doi: 10.1586/erv.12.99
80. Prymula, R., Peeters, P., Chrobok, V., Kriz, P., Novakova, E., Kaliskova, E., Kohl, I., Lommel, P., Poolman, J., Prieels, J.-P., Schuerman, L.: Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet* 367(9512), 740–748 (2006). doi: 10.1016/S0140-6736(06)68304-9

81. Prymula, R., Kriz, P., Kaliskova, E., Pascal, T., Poolman, J., Schuerman, L.: Effect of vaccination with pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to Haemophilus influenzae-derived protein D on nasopharyngeal carriage of Streptococcus pneumoniae and H. influenzae in children under 2 years of age. *Vaccine* 28(1), 71–78 (2009). doi: 10.1016/j.vaccine.2009.09.113
82. Jit, M.: The risk of sequelae due to pneumococcal meningitis in high-income countries: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection* 61(2), 114–124 (2010). doi: 10.1016/j.jinf.2010.04.008

Supplementary Material

Figure S1: Comparison of modeled and observed seroepidemiologic changes in invasive pneumococcal disease (IPD)

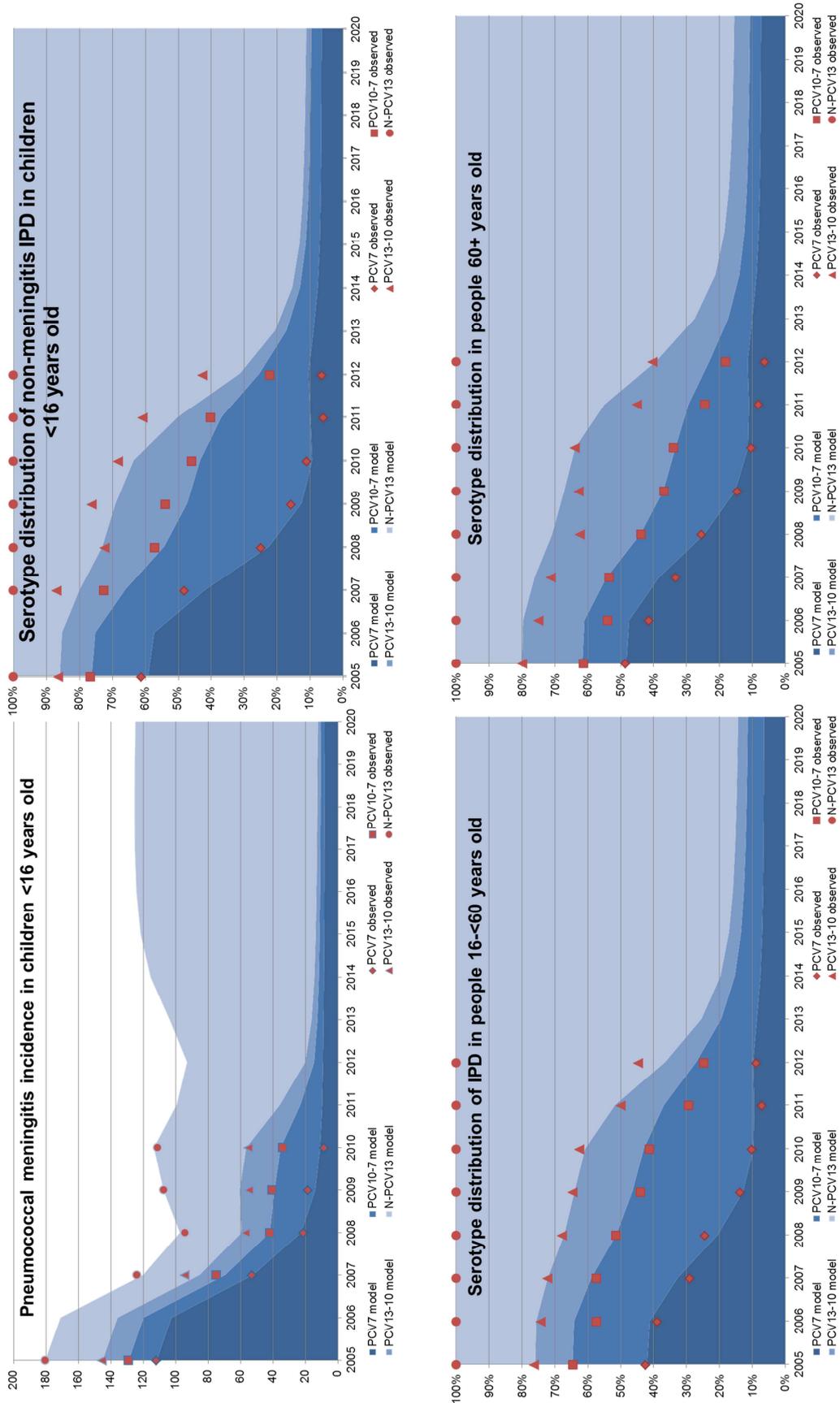


Figure S2: Modeled seroepidemiologic changes in invasive pneumococcal disease (IPD)

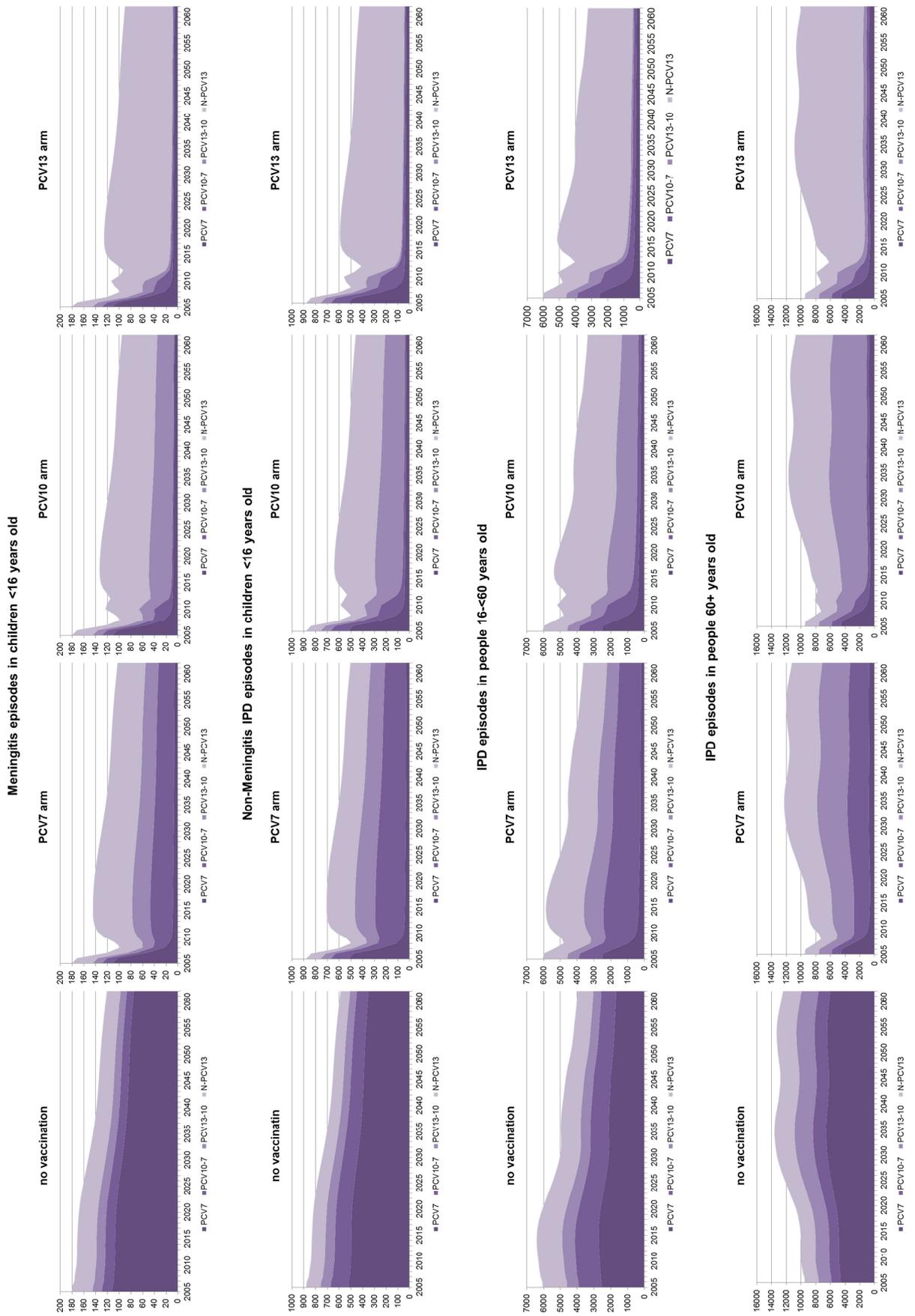


Table S1: Univariate sensitivity analyses (SHI perspective)

	Cost per QALY gained (in €)	Cost per LYG gained (in €)	Benefit-cost ratio
Base case	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.12
Vaccine direct effects*			
PCV7 hospitalized PNE effectiveness 17,7%[42]	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.56
Hospitalized PNE effectiveness +25%	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.30
Average duration of protection: 5 years[48]	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.13
AOM effectiveness +25%	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.13
Outpatient PNE effectiveness +25%	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.12
Outpatient PNE effectiveness -25%	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.12
Average duration of protection: 20 years[48]	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.11
AOM effectiveness -25%	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.11
PCV13, PCV10: no additional outpatient PNE effectiveness	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.11
IPD efficacy against vaccine serotypes 97.4%[41]	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.09
PCV13, PCV10: no additional AOM effectiveness	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.09
Hospitalized PNE effectiveness -25%	443	311	0.93
PCV7 hospitalized PNE effectiveness 6%	1,682	1,194	0.78
PCV13, PCV10: no additional hospitalized PNE effectiveness	2,089	1,484	0.73
PCV10 AOM effectiveness 33.6%[80]	3,262	1,972	0.51
PCV only effective against IPD	8,407	6,210	0.34
Vaccine indirect effects			
PCV10 no indirect effects[18, 81]	PCV13 dominant	PCV13 dominant	2.93
Replacement disease = 60% of herd effects	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.70
Indirect herd effects: 93,9% decrease of disease caused by vaccine serotypes	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.19
No time lag between indirect herd effects and replacement disease	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.04
Indirect herd effects: 80% decrease of disease caused by vaccine serotypes	96	67	0.99
Indirect herd effects: decrease of non-PCV7 covered disease 50% of PCV7 covered disease	3,670	2,659	0.67
Indirect herd effects: 80% decrease of vaccine covered disease	4,848	3,465	0.59
Indirect effects only in IPD	7,551	5,645	0.35
Replacement disease = 95 % of herd effects	11,997	9,029	0.58
Replacement disease = 100 % of herd effects**	49,543	49,741	0.11
No indirect effects	145,286	248,970	0.10
Disease incidence			
Hospitalized PNE incidence +25%	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.30
IPD incidence +25%	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.20
AOM incidence +25%	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.13
Outpatient PNE incidence +25%	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.12

Outpatient PNE incidence -25%	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.12
AOM incidence -25%	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.11
IPD incidence -25%	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.03
Hospitalized PNE incidence -25%	423	297	0.94
Non-meningitis IPD incidence without underreporting factor (2.7)	760	519	0.91
<i>Disease costs</i>			
Hospitalized PNE costs +25%	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.30
IPD costs +25%	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.20
IPD costs -25%	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.03
AOM costs +25%	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.13
Hearing loss in meningitis cases 20.9% [82]	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.12
Outpatient PNE costs +25%	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.12
Sequelae costs +25%	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.12
Sequelae costs -25%	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.12
Outpatient PNE costs -25%	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.12
AOM costs -25%	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.11
Hospitalized PNE costs -25%	381	264	0.93
<i>Vaccination price/program</i>			
2+1 dose schedule	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.49
PCV10 retail price -25%	5,086	3,528	0.56
PCV13 retail price +25%	6,540	4,536	0.50
<i>Discount rate</i>			
Health effects 0%, cost 0%	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.17
Health effects 5%, cost 0%	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.17
Health effects 0%, cost 5%	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.09
Health effects 5%, cost 5%	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.09

* Direct effects also affect indirect effects in the model.

** There are still positive indirect effects due to the assumed time lag between indirect herd effects and serotype replacement.

Table S2: Univariate sensitivity analyses (Social perspective)

	Cost per QALY gained (in €)	Cost per LYG gained (in €)	Benefit-cost ratio
Base case	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.30
Vaccine direct effects*			
PCV7 hospitalized PNE effectiveness 17,7%[42]	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.76
Hospitalized PNE effectiveness +25%	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.50
Average duration of protection: 5 years[48]	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.32
AOM effectiveness +25%	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.32
Outpatient PNE effectiveness +25%	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.32
Outpatient PNE effectiveness -25%	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.29
Average duration of protection: 20 years[48]	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.30
AOM effectiveness -25%	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.29
PCV13, PCV10: no additional outpatient PNE effectiveness	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.26
IPD efficacy against vaccine serotypes 97.4%[41]	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.28
PCV13, PCV10: no additional AOM effectiveness	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.25
Hospitalized PNE effectiveness -25%	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.11
PCV7 hospitalized PNE effectiveness 6%	378	269	0.95
PCV13, PCV10: no additional hospitalized PNE effectiveness	780	554	0.90
PCV10 AOM effectiveness 33.6%[80]	6,142	3,712	0.08
PCV only effective against IPD	7,655	8,407	0.40
Vaccine indirect effects			
PCV10 no indirect effects[18, 81]	PCV13 dominant	PCV13 dominant	2.93
Replacement disease = 60% of herd effects	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.98
Indirect herd effects: 93,9% decrease of disease caused by vaccine serotypes	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.39
No time lag between indirect herd effects and replacement disease	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.21
Indirect herd effects: 80% decrease of disease caused by vaccine serotypes	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.16
Indirect herd effects: decrease of non-PCV7 covered disease 50% of PCV7 covered disease	2,161	1,565	0.80
Indirect herd effects: 80% decrease of vaccine covered disease	3,459	2,473	0.71
Indirect effects only in IPD	6,444	4,818	0.49
Replacement disease = 95 % of herd effects	10,789	8,120	0.41
Replacement disease = 100 % of herd effects**	47,961	48,153	0.14
No indirect effects	138,443	237,244	0.15
Disease incidence			
Hospitalized PNE incidence +25%	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.49
IPD incidence +25%	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.40
AOM incidence +25%	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.32

Outpatient PNE incidence +25%	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.32
Outpatient PNE incidence -25%	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.29
AOM incidence -25%	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.29
IPD incidence -25%	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.21
Hospitalized PNE incidence -25%	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.11
Non-meningitis IPD incidence without underreporting factor (2.7)	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.06
<i>Disease costs</i>			
Hospitalized PNE costs +25%	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.49
IPD costs +25%	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.39
IPD costs -25%	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.22
AOM costs +25%	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.31
Hearing loss in meningitis cases 20.9% [82]	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.31
Outpatient PNE costs +25%	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.31
Sequelae costs +25%	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.31
Sequelae costs -25%	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.30
Outpatient PNE costs -25%	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.30
AOM costs -25%	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.30
Hospitalized PNE costs -25%	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.12
<i>Vaccination price/program</i>			
2+1 dose schedule	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.74
PCV10 retail price -25%	4,006	2,778	0.65
PCV13 retail price +25%	5,459	3,786	0.58
<i>Discount rate</i>			
Health effects 0%, cost 0%	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.35
Health effects 5%, cost 0%	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.35
Health effects 0%, cost 5%	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.28
Health effects 5%, cost 5%	PCV13 dominant	PCV13 dominant	1.28

* Direct effects also affect indirect effects in the model.

** There are still positive indirect effects due to the assumed time lag between indirect herd effects and serotype replacement.

Artikel 4

Krankheitskosten von HIV-Patienten unter antiretroviraler Therapie in Deutschland

Ergebnisse einer 48-Wochen-Interimsanalyse im Rahmen der prospektiven multi-
zentrischen Kohortenstudie „COR SAR“

Alexander Kuhlmann

Thomas Mittendorf

Martin Hower

Hans Heiken

Stev Gerschmann

Stephan Klauke

Thomas Lutz

Johannes Bogner

Olaf Degen

Jan van Lunzen

Claudia Bachmann

Hans Jürgen Stellbrink

Wolfgang Schmidt

Ingrid Leistner

Jörg Mahlich

Britta Ranneberg

Matthias Stoll

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Einführung der hochaktiven kombinierten antiretroviralen Therapie (c-ART) bewirkte eine signifikante Senkung von Mortalität und Morbidität für HIV-positive Patienten. Frühere gesundheitsökonomische Studien zeigten, dass die damit verbundene Vermeidung direkter Kosten – insbesondere für stationäre Behandlungen und die medikamentöse Begleittherapie – zu einer Reduktion der Gesamtbehandlungskosten führten. Aktuelle Analysen zu den Kosten und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQOL) von HIV-Infizierten unter c-ART in Deutschland sind jedoch rudimentär. Ziel der Studie ist es, die derzeitigen Krankheitskosten sowie HRQOL von HIV-Patienten unter c-ART differenziert nach Therapielinien zu ermitteln.

Methoden: Es wurde eine multizentrische, nicht-interventionelle prospektive Kohortenstudie deutschlandweit in acht ambulanten HIV-Schwerpunktzentren und vier Krankenhäusern mit infektiologischem Schwerpunkt durchgeführt. Demographische, klinische und medikationsbezogene Daten wurden aus den Krankenakten entnommen. Der weitere Ressourcenverbrauch sowie Arbeitsunfähigkeit, privat zu tragende Kosten und die HRQOL (EQ-5D) wurden im Zwölf-Wochen-Rhythmus mit einem Patientenfragebogen erhoben. Sämtliche Preise wurden auf Basis öffentlich zugänglicher Datenbanken berechnet.

Ergebnisse: Insgesamt konnten die Daten von n=1.154 Patienten ausgewertet werden. Im Mittel betragen die direkten Krankheitskosten eines HIV-Patienten unter c-ART 22.563 Euro/Jahr. Patienten jenseits der dritten Therapielinie hatten mit 24.654 Euro/Jahr deutlich höhere direkte Kosten als Patienten der Erst- oder Zweit-/Dritt-Therapielinien (21.535 bzw. 21.567 Euro). Der Anteil der c-ART-Kosten an den gesamten direkten Kosten lag bei 82,9% und war mit 80,8% bei Patienten in der 2./3. Therapielinie geringer als bei Patienten der 1. Therapielinie (83,2%) bzw. >3. Therapielinie (83,4%). Die durch Produktivitätsausfall indirekt verursachten Kosten waren bei Patienten der 2./3. Therapielinie mit 2.843 Euro deutlich höher als in der 1. Therapielinie (1.604 Euro) und der >3. Therapielinie (1.752 Euro). Die durchschnittliche HRQOL (EQ-5D) der HIV-Patienten differierte je nach Berechnungsmethode und lag im Mittel zwischen 0,77 (Selbsteinschätzung durch visuelle Analogskala) und 0,91 (Nutzwert Summenscore auf Basis des deutschen Time-Trade-Off-Tarifs).

Schlussfolgerungen: Trotz leicht gesunkener Krankheitskosten im letzten Jahrzehnt bleiben die durchschnittlichen jährlichen Kosten von HIV-Infizierten unter antiretroviraler Therapie erheblich. Hauptkomponente bei den Kosten ist die c-ART, es hat jedoch deutliche Verschiebungen zwischen den einzelnen Kostenbereichen gegeben.

Stichworte: HIV; AIDS; Krankheitskosten; Gesundheitsbezogene Lebensqualität; Kosten

Abstract

Background: With the introduction of highly active combined antiretroviral therapy (c-ART) mortality and morbidity of HIV patients declined substantially. Earlier studies reported that c-ART was able to save health care costs due to a reduction of other direct medical costs, particularly for in-patient treatments and concomitant medication. Up to data analyses of costs and health re-lated quality of life (HRQOL) of patients under c-ART are lacking in Germany. Hence, this study aims to estimate the current cost of illness and HRQOL of HIV-patients under c-ART in different treatment lines.

Methods: A multicenter, prospective observational study was carried out in twelve specialized German centers for infectious diseases: eight private practices/outpatient centers and four specialized hospitals offering both inpatient- and outpatient services. Demographic, clinical and medica-tion data were derived from patient records. Resource utilization, information on productivity, out of pocket costs and HRQOL (EQ-5D) were collected every twelve weeks via a patient questionnaire. All costs were calculated based on price information from publicly accessible databases.

Results: N=1,154 patients were included in the analysis. Mean direct disease-related costs of patients under c-ART amounted to 22,563 Euro/year. Patients beyond the 3rd line of treatment in-curred considerably higher costs (24,654 Euro/year). In the 1st treatment line, c-ART ac-counted for 83.2% of the total direct costs, in the 2nd/3rd line for 80.8% and in >3rd line for 83.4%, respectively. Indirect costs due to impaired productivity were higher in the 2nd/3rd treatment line (2,843 Euro) compared to the 1st (1,604 Euro) and >3rd (1,752 Euro) treatment lines, respectively. The average HRQOL (EQ-5D) varied between 0.77 (self-assessment via visual analogue scale) and 0.91 (utility score based on the German time trade-off tariff).

Conclusion: Over the last decade, cost of illness of HIV patients under c-ART decreased slightly with av-erage costs per year still being substantial. Main cost driver of overall costs is c-ART. There have been, however, noticeable shifts between different cost domains.

Keywords: HIV; AIDS; Cost of illness; Health related quality of life; Costs

Hintergrund

Die Einführung der kombinierten antiretroviralen Therapie (c-ART) Mitte der 1990-Jahre bewirkte eine signifikante Senkung von Mortalität und Morbidität von HIV-Patienten, deren Lebenserwartung dadurch in der Folge nachhaltig gestiegen ist.[1–5]

Frühere gesundheitsökonomische Studien zeigten einen Zusammenhang zwischen dem Einsatz von c-ART und einer Reduktion der Gesamtbehandlungskosten.[6–8, 5] Dieser ökonomische Effekt kam vorwiegend durch die Vermeidung direkter Krankheitskosten für stationäre Behandlungen und für medikamentöse Therapien AIDS-definierender und HIV-assoziiertes Erkrankungen zustande. Da sich seither Therapiestandards teilweise grundlegend geändert haben und sowohl die Kosten zahlreicher Medikamente als auch die Kosten zur Überwachung der Erkrankung bzw. des Therapieansprechens gestiegen sind und zudem Patienten mit einer HIV-Infektion durch die Fortschritte in der Therapie länger leben, ist ein Anstieg der Ausgaben, die direkt mit der Behandlung der HIV-Infektion verbunden sind, nicht ausgeschlossen. Allein schon deshalb bedarf die c-ART vor dem Hintergrund eines wirtschaftlichen Einsatzes vorhandener Therapieoptionen im deutschen Gesundheitswesen einer kontinuierlichen, prospektiven gesundheitsökonomischen Analyse.

In den letzten Jahren wurden im Bereich der Versorgung von HIV-Infektion und AIDS eine Reihe von Untersuchungen zur Inanspruchnahme medizinischer Ressourcen und der damit verbundenen Kosten in verschiedenen Ländern durchgeführt.[9–13] Untersuchungen, die Daten des deutschen Gesundheitswesens berücksichtigen, sind jedoch nach wie vor selten. Analysen zu den Gesamtkosten einer HIV-Behandlung in Deutschland wurden bereits 2002 publiziert.[14] Hierbei wurden Daten einer Hannoveraner Kohorte aus dem Jahr 1997 zugrunde gelegt, bei denen zusätzlich ein Follow-up aus den Jahren 2000/2001 einbezogen wurde. Diese Analyse zeigte, dass neben den Kosten für antiretrovirale Substanzen (ARV), die Kosten der Hospitalisierung den Hauptanteil der Gesamtkosten ausmachen. Betrachtet man die Entwicklung der Kosten für die Hospitalisierung zwischen 1997 und 2001, so lässt sich feststellen, dass die Einführung neuerer ARV zu einer deutlichen Senkung der Hospitalisierungskosten geführt hat. Die tendenziell gleiche Entwicklung lässt sich bei den Kosten für sonstige in der Behandlung des HIV relevanten Medikamente aufzeigen.[14]

Bisher wurden 25 verschiedene ARV als Elemente einer c-ART zur Behandlung der HIV-Infektion zugelassen, jedoch gibt es nur wenige Untersuchungen, die deren Einfluss auf die Entwicklung der Gesamtbehandlungskosten zeigen. Zudem wurde in Deutschland ab dem Jahr 2004 mit der Einführung der DRGs (Disease Related Groups) ein neues, pauschaliertes Vergütungssystem für stationäre Leistungen eingeführt, was generell zunächst einmal insgesamt zur Senkung der Hospitalisierungskosten in Deutschland geführt hat. Aktuellere Daten zur Kostenentwicklung der c-ART gibt es für Deutschland aus der landesweiten ClinSurv

Kohorte des RKI[15, 16] sowie der K3A-Studie.[17] Aufgrund der anhaltend positiven klinischen Entwicklung im Hinblick auf eine gesenkte Morbidität und Mortalität unter c-ART könnte hypothetisch davon ausgegangen werden, dass neuere Therapieoptionen selbst in fortgeschrittenen antiretroviralen Therapielinien die Morbidität nachhaltig senken und somit Krankenhausaufenthalte vermeiden. Durch die Einführung von wirksamen, einfacher einzunehmenden Therapieschemata und besser verträglichen Therapieoptionen treten seltener Resistenzentwicklungen des HI-Virus auf[18, 19] und die Rate Behandlungsbedürftiger und damit potenziell kostenverursachender Nebenwirkungen ging zurück[20–22].

Aufgrund dieser Entwicklung werden die „harten“ Therapieziele wie Mortalität und Morbidität in der HIV Therapie heutzutage bereits als gegeben angesehen und „weiche“ Faktoren wie die emotionale Lebensqualität treten in den Vordergrund. Wichtig ist den Patienten hierbei, dass die Krankheit dem Patienten nicht angesehen wird und dieser keine Stigma zu befürchten hat.[23, 24]

Gemäß der Zulassungsanforderungen der Food and Drug Administration (FDA) und European Medicines Agency (EMA) gelten lang laufende klinische Endpunktstudien zur antiretroviralen Therapie als ethisch nicht mehr vertretbar. Somit liegen meist nur Surrogatmarkerstudien, also Untersuchungen zu immunologischen und virologischen Endpunkten, vor. Es ist jedoch aus Kohortenstudien belegbar, dass für Patienten, die aufgrund einer erfolgreichen c-ART länger unter der virologischen Nachweisgrenze gehalten werden können, die Rate der opportunistischen Infektionen und damit folglich deren Behandlungskosten gesunken sind.[25]

Ziel der vorliegenden Studie[26] ist es, die aktuellen Krankheitskosten der HIV-Infektion unter c-ART für das deutsche Gesundheitswesen abzubilden und einen differenzierten Einblick in die entsprechenden direkten und indirekten Kosten sowie die Einflüsse auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQOL) in unterschiedlichen Therapielinien zu geben. Diesbezüglich werden auch die Zuzahlungen und weitere privat getragene Kosten der HIV-Patienten ermittelt.

Methoden

Studiendesign und Setting

CORSAR (Cost and Resource Utilisation Study in Antiretroviral Therapy) ist eine multizentrische, nicht-interventionelle, prospektive Kohortenstudie. Die Studie wurde ab April 2009 deutschlandweit in acht HIV-Schwerpunktpraxen und vier Krankenhäusern mit HIV-Schwerpunkt durchgeführt.

Studienpopulation und Dokumentationskriterien

Geeignete Patienten wurden von den teilnehmenden Zentren auf Basis vordefinierter Einschlusskriterien rekrutiert. Sowohl die Auswahl der überregional verteilten Zentren mit unterschiedlicher Versorgungs- und Organisationsstruktur als auch die Vorgaben der Einschlusskriterien dienten dem Ziel, eine möglichst repräsentative Stichprobe der Behandlungsrealität in Deutschland im Rahmen der Routineversorgung zu gewährleisten. Insbesondere war eine Einflussnahme des Sponsors auf die Selektion spezifischer Therapieregime nicht vorgesehen und aufgrund des Studiendesigns auch konzeptionell ausgeschlossen, welches nur den Einschluss von bereits zuvor auf eine antiretrovirale Behandlung eingestellten Patienten zuließ. Insofern sind, ganz im Sinne einer nichtinterventionellen Studie, die daran teilnehmenden Patienten nicht anlässlich der Rekrutierung in die Corsar-Studie auf eine antiretrovirale Behandlung ein- oder umgestellt worden.

Die potentiellen Studienteilnehmer wurden über die Dokumentation ihrer Behandlungsdaten informiert. Des Weiteren war die Abgabe einer schriftlichen Einverständniserklärung erforderlich, die die Verifikation der Ursprungsdaten im Einklang mit dem Datenschutzgesetz erlaubt. In Tabelle 1 sind die Kriterien, auf deren Basis die Patienten selektiert wurden, zusammengefasst.

Tabelle 1: Kriterien der Patientenselektion

Einschlusskriterien*

- Alter > 18 Jahre
- Dokumentierter, positiver HIV-Antikörpertest
- Antiretrovirale Behandlung bei Einschluss in die Studie oder frühere antiretrovirale Behandlung für einen Zeitraum von mindestens drei Monaten
- Elektronische Krankenakte vorhanden
- Einverständniserklärung

Ausschlusskriterien

- Teilnahme an anderen klinischen Studien zur antiretroviralen Therapie
- Verständigung in deutscher Sprache nicht möglich
- Lebenserwartung < 6 Monate nach Einschätzung des Prüfarztes

** Ausdrücklich erlaubt waren folgende Kriterien, um ein umfassendes Spektrum aus dem klinischen Alltag zu erhalten:*

- Jede CDC-Kategorie und Dauer der HIV-Infektion
 - Ambulante und stationäre Behandlung
 - Medizinische Notwendigkeit, die aktuelle antiretrovirale Therapie aufgrund eines virologischen/immunologischen Versagens zu ändern
 - Medizinische Notwendigkeit einer Umstellung auf neu zugelassene ARV aus anderen Gründen
-

Studienparameter und -dauer

Diagnostische und therapeutische Regime (Dosierung, Form der Behandlung etc.) waren nicht vordefiniert, sondern lagen gemäß dem Studiendesign allein in der Verantwortung des behandelnden Arztes und richteten sich unter Berücksichtigung von individuellen Gegebenheiten des Einzelfalles an den jeweils aktuellen Leitlinien zur antiretroviralen Therapie aus. Demographische, klinische und medikationsbezogene Daten wurden aus Schnittstellen zu bestehenden Datenbanken in der primären Datenbank (z.B. Praxis-Software) der teilnehmenden Zentren oder aus einem für die Studie entwickelten elektronischen Datenblatt (CRF) bezogen. Zur Erhebung des Ressourcenverbrauchs (Krankenhausaufenthalte, Arztbesuche, Rehabilitationsmaßnahmen, Inanspruchnahme von sonstigen medizinischen Leistungen) sowie zur Erfassung des Erwerbsstatus, von Arbeitsunfähigkeiten und von privat zu tragenden Kosten wurde ein standardisierter Patientenfragebogen eingesetzt. Die HRQOL wurde mit dem generischen EQ-5D-Fragebogen gemessen und auf Basis des deutschen Bewertungstarifs ausgewertet. Die gesammelten Daten wurden in einer zentralen Datenbank dokumentiert.

Insgesamt umfasste die Studie eine 26-wöchige Screening-Phase und eine 96-wöchige Dokumentations-Phase. Während der Screening-Phase wurde eine Eingangsuntersuchung der Patienten durchgeführt. In der an die Screening-Phase direkt anschließende Dokumentations-Phase wurden im Zwölf-Wochen-Rhythmus insgesamt neun Datenerhebungen vorgenommen. Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um die im Protokoll geplante Interimsanalyse der 48-Wochen-Daten. Die finalen Daten werden Anfang 2014 erwartet, nachdem alle Patienten die Nachbeobachtungsphase abgeschlossen haben.

Rationale für die Auswertung nach unterschiedlichen Therapielinien

Im Rahmen der Analyse wurden die Therapielinien in drei Gruppen eingeteilt:

- 1. c-ART-Therapielinie
- 2./3. c-ART-Therapielinie
- > 3. c-ART-Therapielinie

Die Einteilung der Gruppen erfolgte gemäß dem Analyseprotokoll. Bei Einleitung der HAART treten zunächst nur keine/wenige Limitationen durch Resistenzen auf, allerdings noch häufig Probleme durch Toxizität und inflammatorische Immunrekonstitutionssyndrome[27]. In der 2./3. Therapielinie erfolgt dann eine strategische Umstellung von Ritonavir-geboosterten Proteaseinhibitoren (PI/r) auf nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) aufgrund von Verträglichkeit und Convenience bei abnehmender Komplikationshäufigkeit (in der Regel kein IRIS, geringere Toxizität durch individuell optimierte cART). Jenseits der 3. The-

rapielinie treten hingegen wieder mehr Therapieversager auf. Weiterhin entstehen Probleme hinsichtlich der Langzeittoxizität und es kommt zu einer Selektion von Patienten mit ungünstiger Adherence in dieser Gruppe.

Kostenberechnung

Im Rahmen der CORSAR-Studie wurden sowohl direkte als auch indirekte Kosten (Produktivitätsverluste) von HIV-Patienten unter antiretroviraler Therapie berechnet.[28] Eine monetäre Bewertung der in der Studie erhobenen intangiblen Effekte (HRQOL) wurde nicht vorgenommen. Die Analyse der Krankheitskosten erfolgte mit der Bottom-up Methode. Dabei wurden sowohl die Kosten der gesetzlichen Sozialversicherung (GSV), die privaten Kosten der Patienten als auch die indirekten Kosten durch Produktionsausfälle evaluiert. Die Kostenkalkulationen wurden entsprechend der aktuellen deutschen Empfehlungen zur Bewertung von Ressourcenverbräuchen durchgeführt.[29, 30] Da der Ressourcenverbrauch über einen Zeitraum von drei Jahren (2009-2011) angefallen ist, wurden die entsprechenden Durchschnittspreise für diesen Zeitraum berechnet. Als Grundlage für die Preisberechnung dienten verschiedene öffentlich zugängliche Tarife bzw. Quellen.

Die Kosten der stationären Krankenhausaufenthalte wurden auf Basis von Krankenhausstatistiken kalkuliert.[31, 32] Für die Berechnung der ambulanten und stationären Kosten der Rehabilitation wurden sowohl Daten der Gesetzlichen Krankenversicherung als auch Zahlen der Gesetzlichen Rentenversicherung und der Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation herangezogen.[33–35] Die durchschnittlichen Kosten für einen Facharztfall wurden dem Honorarbericht der Kassenärztlichen Bundesvereinigung entnommen.[36] Kosten für Heil- und Hilfsmittel der Jahre 2009-2011 (z. B. Massagen, Krankengymnastik) entstammen den entsprechenden Heil- und Hilfsmittelreporten.[37–39] Der Arzneimittelverbrauch (antiretrovirale Therapie, Begleitmedikation) wurde zu Apothekenverkaufspreisen bewertet (Lauer-Taxe), vermindert um Pflichtrabatte der pharmazeutischen Unternehmen und der Apotheken sowie um Patientenzuzahlungen. Die indirekten Kosten wurden auf Basis eines vereinfachten Frik-tionskostenansatzes ermittelt.

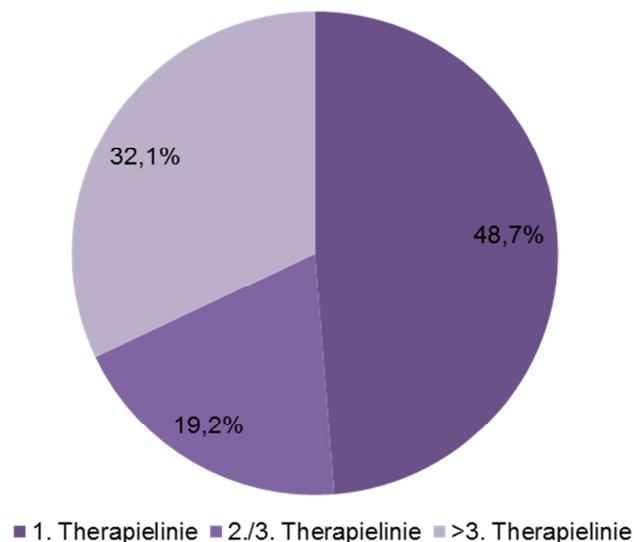
Die statistische Analyse sowie die Kostenkalkulationen wurden mit Microsoft Excel 2010 und IBM SPSS Statistics 20 durchgeführt.

Ergebnisse

Basischarakteristika der Studienteilnehmer

Beim Start der Dokumentationsphase befanden sich von den n=1.154 Studienteilnehmern 48,7% in der 1. c-ART-Therapielinie, 19,2% in der 2./3. c-ART-Therapielinie und 32,1 % jenseits der 3. Therapielinie. Eine Zusammenstellung über der am häufigsten eingesetzten c-ART Substanzen bzw. Substanzkombinationen befindet sich im Anhang.

Grafik 1: Aufteilung der Studienpopulation auf die c-ART-Therapielinien



Das Durchschnittsalter der Patienten betrug zum Studienbeginn 47,5 Jahre. Patienten in frühen Therapielinien waren jünger: 1. Therapielinie 44,5 Jahre, 2./3. Therapielinie 49,5 Jahre) und >3. Therapielinie 50,9 Jahre. 88% der Studienteilnehmer waren männlich. In der 1. Therapielinie waren weniger weibliche Patienten (10,2%) als in späteren Therapielinien (>3. Linie: 14,2%). Die Erwerbstätigenquote betrug insgesamt 56,6% mit einer Abnahme in den Subgruppen mit höherem Lebensalter: 1. c-ART-Therapielinie 64,5%; 2./3. Therapielinie 54,6%; >3. Therapielinie 45,8%.

Bei Studienbeginn wiesen 8,6% der Patienten eine Viruslast von >50 HIV-RNA-Kopien/ml (cp/ml) Plasma auf. Dabei fiel der Anteil der Patienten mit einer Viruslast >50 cp/ml Plasma in der 1. Therapielinie mit 9% höher aus als in der 2./3. Therapielinie sowie der >3. Therapielinie (jeweils 8,3%). Von den 99 Patienten mit einer messbaren Plasmavirämie (>50 cp/ml) wiesen nur 23 eine signifikante HIV-Replikation von >500 cp/ml auf. Die durchschnittlich gemessene CD4-T-Lymphozytenzahl/µl Blut lag in der 1. c-ART-Therapielinie bei 540. Bei den länger behandelten Subgruppen lag sie höher: In der 2./3. Therapielinie bei 611/µl und in der >3. Therapielinie bei 576/µl.

Tabelle 2: Basischarakteristika der Studienpopulation in Abhängigkeit der c-ART-Therapielinie

	c-ART-Therapielinie			Gesamt
	1	2/3	>3	
Alter (durchschnittliches Alter bei Studienbeginn)	44,5	49,5	50,9	47,5
Geschlecht (Anteil der männlichen Studienpopulation in %)	89,8	87,9	85,8	88,1
Anteil der Erwerbstätigen (in %)	64,5	54,6	45,8	56,6
Zeit seit HIV-Diagnose (durchschnittliche Anzahl der Jahre bei Studienbeginn)	7,4	12,2	15,0	10,8
Dauer der antiretroviralen Therapie (durchschnittliche Anzahl der Jahre bei Studienbeginn)	2,7	4,6	4,8	3,8
Patienten mit PI/r-basierter c-ART (in %)	50,3	38,3	62,6	51,9

Tabelle 3: Viruslast, CD4-Zellzahl und CDC-Klassifikation bei Studienbeginn in Abhängigkeit von der c-ART-Therapielinie

	c-ART-Therapielinie			Gesamt
	1	2/3	>3	
Viruslast (Anteil in%)				
>50 Kopien/ml bei Studienbeginn	9,0	8,3	8,3	8,6
>500 Kopien/ml bei Studienbeginn	1,1	2,5	2,7	2,0
CD4-Zellzahl (durchschnittliche Zellzahl/µl bei Studienbeginn)	539,6	611,4	576,1	565,1
CDC-A (Anteil in %)	32,7	30,4	19,9	28,1
A1	4,6	3,9	2,0	3,6
A2	19,5	16,0	10,6	16,0
A3	8,6	10,5	7,3	8,5
CDC-B (Anteil in %)	45,0	44,2	39,9	43,2
B1	10,3	9,4	7,6	9,3
B2	23,5	20,4	13,0	19,5
B3	11,2	14,3	19,3	14,4
CDC-C (Anteil in %)	22,4	25,4	40,2	28,7
C1	0,7	1,1	1,0	0,9
C2	5,0	3,9	4,7	4,7
C3	16,7	20,4	34,6	23,1

Zu Studienbeginn waren 28,1% der HIV-Patienten in das asymptomatische Stadium (CDC-A) klassifiziert. 43,2% der Patienten wurden dem Stadium CDC-B zugeordnet, aufgrund vorbestehender Krankheitssymptome oder Erkrankungen, die der HIV-Infektion ursächlich zu-

zuordnen sind oder auf eine Störung der zellulären Immunabwehr hinweisen, ohne in die AIDS-definierende Kategorie (CDC-C) zu fallen. Bei knapp 28,7% der Patienten lag das Vollbild des Immundefekts (CDC-C) vor. Der Anteil der Patienten, bei denen mindestens eine AIDS-definierte Erkrankung vorlag, war in der >3. Therapielinie (40,2%) deutlich höher als in den 1. Therapielinie sowie der 2./3. Therapielinie (22,4% bzw. 25,4%).

Direkte, indirekte sowie private getragene Kosten

Im gesamten Studienkollektiv betrugen die durchschnittlichen direkten Krankheitskosten eines HIV-Patienten unter c-ART 22.457 Euro/Jahr. Patienten der >3. Therapielinie hatten mit 24.654 Euro/Jahr deutlich höhere direkte Kosten als Patienten der 1. sowie 2./3. Therapielinie (21.362 Euro bzw. 21.567 Euro/Jahr). Dies entsprach zusätzlichen Kosten in Höhe von 15% bezogen auf Patienten in der 1. Therapielinie und 14% bezogen auf Patienten in der 2./3. Therapielinie.

Tabelle 4: Direkte und indirekte jährliche Krankheitskosten sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQOL) in Abhängigkeit der c-ART-Therapielinie

	c-ART-Therapielinie			
	1	2/3	>3	Gesamt
Direkte Kostender Gesetzlichen Sozialversicherung	21.362 € (99,2 %)	21.567 € (98,7 %)	24.654 € (99,0 %)	22.457 € (99,0 %)
c-ART	17.927 € (83,2 %)	17.646 € (80,8 %)	20.772 € (83,4 %)	18.785 € (82,9 %)
Begleittherapie (ohne Extremkostenfälle)*	1.273 € (5,9%)	1.101 € (5,0 %)	1.459 € (5,9 %)	1.327 € (5,9%)
Hospitalisierung	1.000 € (4,6 %)	1.402 € (6,4 %)	1.145 € (4,6 %)	1.124 € (5,0 %)
Ambulante Versorgung	759 € (3,5 %)	845 € (3,9 %)	808 € (3,2 %)	791 € (3,5 %)
Rehabilitation	248 € (1,2 %)	334 € (1,5 %)	237 € (1,0 %)	261 € (1,2 %)
Andere Behandlungskosten	155 € (0,7 %)	240 € (1,1 %)	233 € (0,9 %)	196 € (0,9 %)
Patientenkosten (out of pocket)	173 € (0,8 %)	275 € (1,3 %)	246 € (1,0 %)	216 € (1,0 %)
Gesamte direkte Kosten (GKV + Patient)	21.535 € (100 %)	21.842 € (100 %)	24.900 € (100 %)	22.673 € (100 %)
Indirekte Kosten (Produktivitätsausfall)	1.604 €	2.843 €	1.752 €	1.890 €
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQOL)				
Summenscore mit deutschem TTO-Tarif	0,93	0,90	0,89	0,91
Summenscore mit deutschem VAS-Tarif	0,87	0,83	0,82	0,85
HRQOL VAS	0,80	0,73	0,75	0,77

Die höheren Kosten sind hauptsächlich auf höhere Kosten im Bereich der antiretroviralen Medikation zurückzuführen (20.772 Euro bei der >3. Therapielinie gegenüber 17.927 Euro bei 1. Therapielinie und 17.646 Euro bei der 2./3. Therapielinie). Zwar wiesen Patienten in der 2./3. Therapielinie sowohl prozentual als auch absolut die geringsten c-ART-Kosten auf, dafür entstanden in dieser Linie mit 4.196 Euro die höchsten direkten Kosten, die nicht der antiretroviralen Medikation zuzuordnen sind (1. Therapielinie: 3.608 Euro; >3. Therapielinie: 4.128 Euro). Dementsprechend war der Anteil der c-ART-Kosten an den gesamten direkten Kosten mit 80,8% bei Patienten in der 2./3. Therapielinie geringer als bei Patienten in der 1. Therapielinie (83,2%) und >3. Therapielinie (83,4%). Insgesamt hatte die c-ART-Medikation einen Anteil von 82,9% an den gesamten direkten Krankheitskosten.

Weitere bedeutende direkte Kostenpositionen stellten Begleitmedikationen mit einem Anteil von 5,9% und stationäre Krankenhausaufenthalte mit 5%. Je nach Therapielinie hatten die HIV-Patienten durchschnittlich zwischen 0,8% (1. Therapielinie) und 1,3% (2./3. Therapielinie) der gesamten direkten Kosten privat zu tragen. Insgesamt wurden 99% der direkten Krankheitskosten von der GKV übernommen.

Die durch Produktivitätsausfall indirekt verursachten Kosten waren bei Patienten in der 2./3. Therapielinie deutlich höher als in den übrigen Therapielinien. Bei den erwerbstätigen HIV-Patienten in der 2./3. Therapielinie beliefen sich die Kosten aufgrund von Fehlzeiten auf 2.843 Euro/Jahr, in der 1. Linie auf 1.604 Euro und in der >3. Linie auf 1.752 Euro.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQOL)

Die durchschnittliche HRQOL der HIV-Patienten differierte je nach Berechnungsmethode. Dabei schätzten die Studienteilnehmer ihre HRQOL anhand der visuellen Analogskala (VAS) deutlich schlechter ein als sich die ermittelten Summenscores aus den Antworten auf die fünf Dimensionen des EQ-5D ergaben. Der auf Basis des deutschen Time-Trade-Off-Tarifs (TTO-Tarif) kalkulierte Summenscore ergab eine HRQOL von 0,91, der Summenscore basierend auf dem deutschen Valuation-Study-Tarif (VAS-Tarif) einen Wert von 0,85 und die Selbsteinschätzung anhand der visuellen Analogskala einen Wert von 0,77. Bei Patienten in der 1. Therapielinie war die anhand der Summenscores ermittelte HRQOL am höchsten und in der >3. Therapielinie am geringsten. Im Rahmen der Selbsteinschätzung anhand der visuellen Analogskala war hingegen die gesundheitsbezogene HRQOL in der 2./3. Therapielinie am geringsten.

Diskussion

Die vorliegende Studie gibt einen aktuellen Überblick zu den direkten und indirekten Krankheitskosten von HIV-Patienten unter c-ART in Deutschland. Dabei handelt es sich um die erste deutsche Studie, in der die Krankheitskosten differenziert nach den unterschiedlichen Therapielinien im Rahmen der c-ART erfasst werden. Es konnte gezeigt werden, dass die gesamten direkten Krankheitskosten in der 2./3. Therapielinie nur geringfügig höher ausfallen als in der 1. Therapielinie. Die Kosten der c-ART-Medikation sind in der 2./3. Therapielinie sogar geringer als im initialen Therapieregime, was an der häufigeren Verwendung von NNRTI-basierter c-ART gegenüber der Erstlinie liegt. Demgegenüber sind die Kosten der Hospitalisierung, der ambulanten Versorgung und Rehabilitation sowie die privat zu tragenden direkten Kosten in der 2./3. Therapielinie am höchsten. Die im Vergleich zu der 1. und 2./3. Therapielinie deutlich höheren direkten Krankheitskosten von Patienten in der >3. Therapielinie sind insbesondere auf notwendige komplexere c-ART-Regime (mehr Substanzen/Regime, zum Teil höhere Dosierungen; siehe Anhang) zurückzuführen, die zu einem Anstieg der Medikationskosten führen.

Die ermittelten direkten und indirekten Krankheitskosten sind konsistent mit den Ergebnissen anderer aktueller Krankheitskostenstudien. Für die Clin-Surv-Kohorte[15] wurden durchschnittliche c-ART-Kosten in Höhe von 18.268 Euro, in der Studie von Hoepfer et al.[40] in Höhe von 18.920 Euro berechnet. Die in der K3A Studie[17] kalkulierten c-ART-Kosten liegen im Mittel mit 18.737 Euro sehr nahe an den hier berechneten c-ART-Kosten in Höhe von 18.785 Euro. Die gesamten direkten und indirekten durchschnittlichen Krankheitskosten liegen mit 24.563 Euro gut 1.250 Euro über den in der K3A-Studie[17] ermittelten Kosten und etwa 1030 Euro über denen von Hoepfer et al. (bezogen auf die Patientenkohorte mit Therapiestart nach 2005) kalkulierten Kosten. Dabei gilt allerdings zu berücksichtigen, dass die in den Studien analysierten Kostenkategorien geringfügig voneinander abweichen. Eine vor kurzem veröffentlichte Analyse von Krankenkassendaten[41] berichtet hingegen von deutlich höheren Arzneimittelkosten (36.850 Euro pro Jahr) bei HIV-Patienten unter c-ART. Allerdings sind dort auch Arzneimittel für Komorbiditäten wie Depressionen eingeflossen.

Die Ergebnisse neuerer Krankheitskostenanalysen[15, 40, 17] zeigen einen leichten Rückgang der Krankheitskosten von Patienten unter c-ART in Deutschland im Vergleich zu älteren Studien[14]. Diese sind insbesondere auf geringere Begleitmedikations- und Hospitalisierungskosten zurückzuführen. Dabei ist der Anteil der c-ART-Kosten an den gesamten direkten Kosten seit 2001 von ca. 67% auf über 83% gestiegen, womit man von einer Verlagerung aus dem stationären Sektor sprechen könnte. Insgesamt sind die Krankheitskosten von HIV-Patienten mit durchschnittlich etwa 23.000 bis 25.000 Euro pro Jahr jedoch weiterhin signifikant. Legt man die in der vorliegenden Studie ermittelten Krankheitskosten sowie die

neueste Schätzung des RKI zur Zahl HIV-Infizierter unter antiretroviraler Therapie im Jahr 2012 zu Grunde[42], dann induziert eine Therapie von geschätzt 50.000 HIV-Patienten mit antiretroviralen Medikamenten in Deutschland Arzneimittelkosten von insgesamt 940 Mio. Euro/Jahr. Hinzu kämen noch einmal Kosten der Begleitmedikation in Höhe von 66 Mio. Euro, Hospitalisierungskosten von 56 Mio. Euro und weitere direkte Krankheitskosten von 73 Mio. Euro sowie indirekte Krankheitskosten in Höhe von 95 Mio. Euro/Jahr. Damit würden sich die Krankheitskosten von HIV-Infizierten unter antiretroviraler Therapie in Deutschland aktuell auf jährlich insgesamt 1.230 Mio. Euro summieren.

Die Analyse der Krankheitskosten zeigt, dass derzeit etwa 99% der Kosten von HIV-Patienten unter antiretroviraler Therapie von der Gesetzlichen Sozialversicherung übernommen werden. Demnach haben die entsprechenden Patienten durchschnittlich etwa 216 Euro pro Jahr privat zu tragen. Im Einzelfall können jedoch erheblich höhere finanzielle Belastungen entstehen.

Die im Verlauf der Zeit gesunkenen Hospitalisierungskosten sowie die beobachteten relativ hohen Werte bei der HRQOL (insbesondere die Summenscores auf Basis des deutschen TTO-Tarifs) zeigen, dass sich eine HIV-Infektion bei adäquater Behandlung mittlerweile relativ gut kontrollieren lässt. Ob die eingesparten Hospitalisierungskosten – bezogen auf die um Jahrzehnte höhere Lebenserwartung bei frühzeitiger Einleitung der c-ART – bei lebenslangem Zeithorizont die jährlich fortlaufenden Kosten der c-ART in cumulo aufwiegen ist unklar, aber angesichts des objektiven Lebenszugewinns im Hinblick auf die Kosteneffektivität der c-ART auch nicht von Belang.[43]

Da die psychische Dimension der HRQOL bei der Berechnung der Summenscores auf Basis des deutschen TTO-Tarifs lediglich mit einem sehr geringen Gewicht einfließt, könnten die deutlich niedrigeren Werte im Rahmen der Selbsteinschätzung anhand der visuellen Analogskala möglicherweise ein Indiz dafür sein, dass die psychologischen Folgen einer HIV-Infektion die HRQOL aus Sicht gut eingestellter Patienten stärker beeinflusst als dies die gleichzeitig angegebenen körperlichen Beschwerden vermuten lassen.

Die Stärken der vorliegenden Evaluation zu den Krankheitskosten von HIV-Patienten unter antiretroviraler Therapie liegen in dem longitudinalen multizentrischen Studiendesign mit beteiligten Zentren aus verschiedenen Regionen Deutschlands und unterschiedlichen Versorgungsstrukturen verbunden mit einer im Vergleich zu anderen HIV-Krankheitskostenstudien großen Patientenzahl.

Allerdings muss auch auf einige Limitationen der Studie hingewiesen werden. Aufgrund des Ausschlusses antiretroviral naiver Patienten konnten die Kosten nur für HIV-Patienten unter antiretroviraler Therapie kalkuliert werden. Ein Rückschluss auf die Kosten von Patienten ohne c-ART ist somit nicht möglich. Des Weiteren könnte die Restriktion auf HIV-Infizierte

unter medizinischer Betreuung zu einer Verzerrung in den erhobenen Daten geführt haben. Die direkten Krankheitskosten für alle Studienteilnehmer wurden aus der Perspektive des Kostenträgers der Gesetzlichen Sozialversicherungen evaluiert. Die Berechnung der indirekten Kosten ist limitiert aufgrund der möglicherweise unvollständigen Datenerfassung und aufgrund der Notwendigkeit mit Durchschnittswerten für volkswirtschaftliche Produktivitätsausfälle rechnen zu müssen. Die auf dieser Basis kalkulierten Werte sind deshalb als Anhaltspunkt zu sehen.

Eine weitere Limitation betrifft die Erhebung des Ressourcenverbrauchs. Da die Patienten im Abstand von jeweils drei Monaten zur Inanspruchnahme u.a. von Arztbesuchen, Dauer von Krankenhausaufenthalten oder privat gezahlten Leistungen befragt wurden, kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Angaben unvollständig oder fehlerhaft sind. Der Zeitraum zwischen den Befragungen ist mit drei Monaten jedoch in einem Rahmen, in dem die Studienteilnehmer verlässliche Angaben machen können, gerade auch weil ihnen die Regelmäßigkeit der Befragung innerhalb der Studie bewusst war. Darüber hinaus war es auf Basis der Patientenbefragung in der Mehrzahl der Fälle nicht möglich, Hauptdiagnosen der Krankenhausaufenthalte und ambulante ärztliche Leistungen im Detail zu eruieren, da den Teilnehmern diese Informationen aus der Abrechnung nicht bekannt sind. Folglich basiert die Bewertung des Ressourcenverbrauchs zwar auf individuell erhobenen Daten zu erbrachten Leistungen, deren Kosten aber anhand von Durchschnittspreisen aus der Gesamtbevölkerung kalkuliert werden mussten. Abgesehen von den sehr exakt zu ermittelnden Kosten für die Medikation können deshalb die kalkulierten direkten Kosten für ärztliche Behandlung, Diagnostik und stationäre Therapie nur als Schätzung angesehen werden.

Schlussfolgerungen

Trotz leicht gesunkener Krankheitskosten im letzten Jahrzehnt sind die durchschnittlichen jährlichen Kosten von HIV-Infizierten unter antiretroviraler Therapie mit 23.000-25.000 Euro pro Patient als signifikant einzustufen. Hauptkostenkomponente sind die Aufwendungen für die antiretrovirale Therapie, deren relativer Anteil an den Gesamtkosten in den vergangenen Jahren kontinuierlich gestiegen ist und mittlerweile bei über 80% an den Gesamtkosten liegt. Hier ist es somit zu einer erheblichen Verschiebung der Kosten zwischen den einzelnen Bereichen des Gesundheitssystems gekommen. Differenziert nach Therapielinien sind die Krankheitskosten in der 2/3. Therapielinie geringfügig höher als in der 1. Therapielinie. In der >3. Therapielinie liegen die Gesamtkosten aufgrund höherer c-ART-Kosten merklich über jenen in den niedrigeren Therapielinien. Die Einbußen an HRQOL von HIV-Infizierten unter c-ART in Deutschland sind in allen Therapielinien im Vergleich zur Normalbevölkerung relativ gering.

Fazit für die Praxis

- Die Krankheitskostenanalyse belegt, dass die Kosten der c-ART den größten Kostenfaktor darstellen und im Vergleich zu Untersuchungen aus früheren Dekaden die Kosten von Begleitbehandlungen, Überwachung, Diagnostik und Hospitalisierungen weiter in den Hintergrund treten. Dies ist als Folge einer nachhaltigen Senkung der Morbidität durch c-ART anzusehen.
- Im Vergleich zu früheren Krankheitskostenanalysen im deutschen Raum sind – inflationsbereinigt – die Krankheitskosten trotz aufwändigerer Diagnostik und zahlreicher Therapieinnovationen insgesamt kaum gestiegen, obwohl im Untersuchungszeitraum noch keine generischen antiretroviralen Substanzen verfügbar waren.
- Aufgrund der in Studien gut belegbaren Steigerung der Lebenserwartung um mehrere Dekaden kann c-ART trotz der jährlich fünfstelligen direkten Falltherapiekosten als eine der kosteneffektivsten Therapiemaßnahmen der modernen Medizin betrachtet werden.
- Im Gegensatz zu den jüngst aktualisierten Deutsch-Österreichischen{Deutsche AIDS Gesellschaft und Österreichische AIDS Gesellschaft 2012 #50} und Europäischen Leitlinien{European AIDS Clinical Society 2013 #51} zur antiretroviralen haben US-amerikanische und internationale Leitlinien vor allem im Hinblick auf die dort höheren Zahlen inzidenter HIV-Infektionen zunehmend einen früheren Beginn der antiretroviralen Therapie für HIV-Infizierte gefordert. Insofern können die Daten der hier präsentierten multizentrischen Krankheitskostenanalyse an Patienten unter c-ART auch für die künftige Diskussion der Ausrichtung der deutschen Therapieleitlinien als Datenbasis einen wichtigen Beitrag zur Versorgungsforschung und rationalen Allokation von Ressourcen im deutschen Gesundheitswesen leisten.

Interessenkonflikte

Die Studie wurde durch einen unrestricted educational grant der Janssen-Cilag GmbH unterstützt. MS erhielt Honorare für Beratertätigkeiten, Vortragstätigkeiten und Unterstützung bei der Durchführung von Studien von Abbott, Abbvie, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers-Squibb, Gilead, Glaxo-Smith-Kline, Hexal, Janssen-Cilag, Merck, Sharp & Dohme, Pfizer, Roche, Tibotec, ViiV und Viro-Pharmaceuticals. JM und BR sind Mitarbeiter der Janssen-Cilag GmbH.

Beiträge der Autoren

AK hat die Datenanalyse durchgeführt und das Manuskript verantwortlich verfasst. TM hat bei der Studienkonzeption mitgewirkt, das Manuskript begutachtet und wertvolle inhaltliche Beiträge zur Überarbeitung des Manuskripts geliefert. MH, HH, SG, SK, TL, JB, OD, JvL, CB, HJS, WS und IL haben die Studienteilnehmer rekrutiert, das Manuskript begutachtet und wertvolle inhaltliche Beiträge zur Überarbeitung des Manuskripts geliefert. JM hat das Manuskript begutachtet und wertvolle inhaltliche Beiträge zur Überarbeitung des Manuskripts geliefert. BR hat bei der Studienkonzeption mitgewirkt, das Manuskript begutachtet und wertvolle inhaltliche Beiträge zur Überarbeitung des Manuskripts geliefert. MS hat die Studienkonzeption erarbeitet, die Studie geleitet und deren Datenanalyse unterstützt, Studienteilnehmer rekrutiert, das Manuskript begutachtet und wertvolle inhaltliche Beiträge zur Überarbeitung des Manuskripts geliefert.

Literaturverzeichnis

- 1 Arici C, Ripamonti D, Ravasio V et al. Long-term clinical benefit after highly active antiretroviral therapy in advanced HIV-1 infection, even in patients without immune reconstitution. *Int J STD AIDS* 2001; 12: 573–581
- 2 Dore GJ, Li Y, McDonald A et al. Impact of highly active antiretroviral therapy on individual AIDS-defining illness incidence and survival in Australia. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2002; 29: 388–395
- 3 Murphy EL, Collier AC, Kalish LA et al. Highly active antiretroviral therapy decreases mortality and morbidity in patients with advanced HIV disease. *Ann. Intern. Med.* 2001; 135: 17–26
- 4 Nuesch R, Geigy N, Schaedler E et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on hospitalization characteristics of HIV-infected patients. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2002; 21: 684–687
- 5 Mole L, Ockrim K, Holodniy M. Decreased medical expenditures for care of HIV-seropositive patients. The impact of highly active antiretroviral therapy at a US Veterans Affairs Medical Center. *Pharmacoeconomics* 1999; 16: 307–315
- 6 Bozzette SA, Joyce G, McCaffrey DF et al. Expenditures for the care of HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 817–823
- 7 Gebo KA, Chaisson RE, Folkemer JG et al. Costs of HIV medical care in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 1999; 13: 963–969
- 8 Le Pen C, Rozenbaum W, Downs A et al. Effect of HAART on health status and hospital costs of severe HIV-infected patients: a modeling approach. *HIV Clin Trials* 2001; 2: 136–145
- 9 Amico P, Aran C, Avila C. HIV spending as a share of total health expenditure: an analysis of regional variation in a multi-country study. *PLoS ONE* 2010; 5: e12997
- 10 daCosta DiBonaventura M, Gupta S, Cho M et al. The association of HIV/AIDS treatment side effects with health status, work productivity, and resource use. *AIDS Care* 2012; 24: 744–755
- 11 Fleishman JA, Yehia BR, Moore RD et al. The economic burden of late entry into medical care for patients with HIV infection. *Med Care* 2010; 48: 1071–1079
- 12 Gebo KA, Fleishman JA, Conviser R et al. Contemporary costs of HIV healthcare in the HAART era. *AIDS* 2010; 24: 2705–2715

- 13 Gonzalo T, García Goñi M, Muñoz-Fernández MA. Socio-economic impact of antiretroviral treatment in HIV patients. An economic review of cost savings after introduction of HAART. *AIDS Rev* 2009; 11: 79–90
- 14 Stoll M, Claes C, Schulte E et al. Direct costs for the treatment of HIV-infection in a German cohort after the introduction of HAART. *Eur. J. Med. Res.* 2002; 7: 463–471
- 15 Stoll M, Kollan C, Bergmann F et al. Calculation of direct antiretroviral treatment costs and potential cost savings by using generics in the German HIV ClinSurv cohort. *PLoS ONE* 2011; 6: e23946
- 16 Bätzing-Feigenbaum J, Kollan C, Kühne A et al. Cohort profile: the German ClinSurv HIV project--a multicentre open clinical cohort study supplementing national HIV surveillance. *HIV Med.* 2011; 12: 269–278
- 17 Mostardt S, Hanhoff N, Wasem J et al. Cost of HIV and determinants of health care costs in HIV-positive patients in Germany: results of the DAGNÄ K3A Study. *Eur J Health Econ* 2012
- 18 Oette M, Reuter S, Kaiser R et al. Epidemiology of transmitted drug resistance in chronically HIV-infected patients in Germany: the RESINA study 2001-2009. *Intervirology* 2012; 55: 154–159
- 19 Bontell I, Häggblom A, Bratt G et al. Trends in antiretroviral therapy and prevalence of HIV drug resistance mutations in Sweden 1997-2011. *PLoS ONE* 2013; 8: e59337
- 20 Parienti J, Bangsberg DR, Verdon R et al. Better adherence with once-daily antiretroviral regimens: a meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 48: 484–488
- 21 Taiwo B, Murphy RL, Katlama C. Novel antiretroviral combinations in treatment-experienced patients with HIV infection: rationale and results. *Drugs* 2010; 70: 1629–1642
- 22 Johnston SS, Juday T, Seekins D et al. Association between prescription cost sharing and adherence to initial combination antiretroviral therapy in commercially insured antiretroviral-naïve patients with HIV. *J Manag Care Pharm* 2012; 18: 129–145
- 23 Mühlbacher AC, Stoll M, Mahlich J et al. Patient preferences for HIV/AIDS therapy - a discrete choice experiment. *Health Econ Rev* 2013; 3: 14
- 24 DHHS panel. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents (PDF) Department of Health and Human Services Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection. Online: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf> letzter Zugriff: 01.07.2013

- 25 Farnham PG. Do reduced inpatient costs associated with highly active antiretroviral therapy (HAART) balance the overall cost for HIV treatment? *Appl Health Econ Health Policy* 2010; 8: 75–88
- 26 Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (Hrsg.). Cost and resource utilisation study in antiretroviral treated patients (CORSAR) study - a health economic evaluation of costs associated with the HIV infection within the German health care system. Online: http://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/datenbanken-zu-arzneimitteln/nisdb/nis-details/_249 letzter Zugriff: 01.07.2013
- 27 Meyer-Olson D, Ernst D, Stoll M. Immunrekonstitutionssyndrome. *Z Rheumatol* 2012; 71: 187–198
- 28 Krauth C, Hessel F, Hansmeier T et al. Empirische Bewertungssätze in der gesundheitsökonomischen Evaluation - ein Vorschlag der AG Methoden der gesundheitsökonomischen Evaluation (AG MEG). *Gesundheitswesen* 2005; 67: 736-746
- 29 Braun S, Prenzler A, Mittendorf T et al. Bewertung von Ressourcenverbräuchen im deutschen Gesundheitswesen aus Sicht der Gesetzlichen Krankenversicherung [Appraisal of valuation of resource use in the German healthcare system from the perspective of the statutory health insurance]. *Gesundheitswesen* 2009; 71: 19–23
- 30 Prenzler A, Zeidler J, Braun S et al. Bewertung von Ressourcen im Gesundheitswesen aus der Perspektive der deutschen Sozialversicherung [Assessment of health care resources from the viewpoint of the German social insurance system]. *PharmacoEconomics German Research Articles* 2010; 8: 47–66
- 31 Deutsches Statistisches Bundesamt. Krankenhausfälle, Krankenhaustage und Tage je Fall der Versicherten der gesetzlichen Krankenversicherung. Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Geschlecht, Kassenart, Versichertengruppe. Online: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=i&p_aid=83333782&nummer=273&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=2502108.tomcat_GO_2_2?operation=abrufabelleAbrufen&selectio nname=13321-0003&levelindex=1&levelid=1366976946450&index=2 letzter Zugriff: 26.04.2013
- 32 GKV-Spitzenverband. Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung. Online: http://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2012_q4/GKV_Kennzahlen_Booklet_Q4_2012_2013-03-19.pdf letzter Zugriff: 26.04.2013
- 33 Deutsche Rentenversicherung Bund. Reha-Bericht 2012. Online: http://www.deutsche-rentenversicherung.de/cae/servlet/contentblob/235592/publicationFile/30904/rehabericht_2012.pdf letzter Zugriff: 26.04.2013

- 34 Bundesministerium für Gesundheit. Ergebnisse der Statistik KG 5, Vorsorge- und Rehabilitationsmaßnahmen der Gesetzlichen Krankenversicherungen. Online: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Geschaeftergebnisse/120705_Ergebnisse_der_Statistik_KG_5__Vorsorge-_und_Rehabilitationsmassnahmen.pdf letzter Zugriff: 26.04.2013
- 35 Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation. Statistik der Ausgaben für Rehabilitation und Teilhabe 2008 - 2010. Online: http://www.bar-frankfurt.de/fileadmin/dateiliste/rehabilitation_und_teilhabe/DatenundFakten/downloads/Statistiktafel_2008_2010.pdf
- 36 Kassenärztliche Bundesvereinigung. Kennzahlen der Abrechnungsgruppen 1. Quartal 2009 bis 1. Quartal 2012. Online: <https://www.kbv.de/41532.html> letzter Zugriff: 26.04.2013
- 37 Kristin Sauer, Claudia Kemper, Kathrin Kaboth et al. BARMER GEK Heil- und Hilfsmittel-Report 2010. Online: <https://presse.barmer-gek.de/barmer/web/Portale/Presseportal/Subportal/Infothek/Studien-und-Reports/Heil-und-Hilfsmittelreport/Einstieg-HeHi-Reports.html> letzter Zugriff: 26.04.2013
- 38 Claudia Kemper, Kristin Sauer, Gerd Glaeske. BARMER GEK Heil- und Hilfsmittel-Report 2011. Online: <https://presse.barmer-gek.de/barmer/web/Portale/Presseportal/Subportal/Infothek/Studien-und-Reports/Heil-und-Hilfsmittelreport/Einstieg-HeHi-Reports.html> letzter Zugriff: 26.04.2013
- 39 Claudia Kemper, Kristin Sauer, Gerd Glaeske. BARMER GEK Heil- und Hilfsmittel-Report 2012. Online: <https://presse.barmer-gek.de/barmer/web/Portale/Presseportal/Subportal/Infothek/Studien-und-Reports/Heil-und-Hilfsmittelreport/Einstieg-HeHi-Reports.html> letzter Zugriff: 26.04.2013
- 40 Hoepfer K, Stoll M, Schmidt RE et al. Langzeitauswirkungen auf gesundheitsökonomische Folgekosten im Jahr 2010 durch den initialen antiretroviralen Therapiebeginn bei HIV-Patienten. Gesundheitswesen 2011; 73: A366
- 41 Tomeczkowski J, Mahlich J, Stoll M. HIV/AIDS-Diagnosen und Verordnung von antiretroviraler Therapie in Deutschland - Häufigkeiten, Kosten und deren Bedeutung für die Kalkulation des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs. Dtsch med Wochenschr 2012; 137: A340
- 42 Robert Koch Institut. HIV/AIDS in Deutschland – Eckdaten der Schätzung. Online: http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Epidemiologie/Daten_und_Berichte/EckdatenDeutschland.pdf?__blob=publicationFile letzter Zugriff: 26.04.2013

- 43 Farnham PG. Do reduced inpatient costs associated with highly active antiretroviral therapy (HAART) balance the overall cost for HIV treatment? *Appl Health Econ Health Policy* 2010; 8: 75–88
- 44 Deutsche AIDS Gesellschaft und Österreichische AIDS Gesellschaft: Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion, Stand April 2012, AWMF-Register-Nr. 055/0001, <http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Deutsch-Osterreichische%20Leitlinien%20zur%20antiretroviralen%20Therapie%20der%20HIV-Infektion.pdf> - Letzter Zugriff 6.1.2014
- 45 European AIDS Clinical Society: European Guidelines for treatment of HIV-infected adults in Europe, Update October 2013, http://www.eacsociety.org/Portals/0/Guidelines_Online_131014.pdf – Letzter Zugriff 6.1.2014

Anhang

Tabelle S1: Top 20 der meisteingesetzten antiretroviralen Substanzen/Substanzkombinationen

	Gesamt	
1	Emtricitabin&Tenofovir&Efavirenz	174
2	Emtricitabin&Tenofovir/Nevirapin	129
3	Atazanavir/Emtricitabin&Tenofovir/Ritonavir	104
4	Darunavir/Emtricitabin&Tenofovir/Ritonavir	82
5	Emtricitabin&Tenofovir/Lopinavir	72
6	Abacavir&Lamivudin/Nevirapin	51
7	Emtricitabin&Tenofovir/Raltegravir	36
8	Abacavir&Lamivudin/Efavirenz	35
9	Efavirenz/Emtricitabin&Tenofovir	33
10	Abacavir&Lamivudin/Atazanavir/Ritonavir	26
11	Emtricitabin&Tenofovir/Fosamprenavir /Ritonavir	26
12	Lamivudin&Zidovudin/Nevirapin	22
13	Abacavir&Lamivudin/Lopinavir	19
14	Abacavir&Lamivudin/Darunavir/Ritonavir	17
15	Emtricitabin&Tenofovir/Ritonavir/Saquinavir-Invirase	17
16	Abacavir&Lamivudin/Fosamprenavir /Ritonavir	15
17	Lopinavir/Ritonavir/Saquinavir-Invirase	11
18	Lamivudin&Zidovudin/Lopinavir	10
19	Efavirenz/Lamivudin&Zidovudin	9
20	Emtricitabin&Tenofovir/Lopinavir/Zidovudin	9

Tabelle S2: Top 10 der meisteingesetzten antiretroviralen Substanzen/Substanzkombinationen nach Therapielinie

1. Therapielinie		
1	Emtricitabin&Tenofovir&Efavirenz	108
2	Emtricitabin&Tenofovir/Nevirapin	60
3	Atazanavir/Emtricitabin&Tenofovir/Ritonavir	59
4	Darunavir/Emtricitabin&Tenofovir/Ritonavir	46
5	Emtricitabin&Tenofovir/Lopinavir	40
6	Abacavir&Lamivudin/Nevirapin	20
7	Efavirenz/Emtricitabin&Tenofovir	19
8	Abacavir&Lamivudin/Lopinavir	13
9	Emtricitabin&Tenofovir/Raltegravir	13
10	Emtricitabin&Tenofovir/Fosamprenavir /Ritonavir	12
2./3. Therapielinie		
1	Emtricitabin&Tenofovir/Nevirapin	25
2	Abacavir&Lamivudin/Efavirenz	15
3	Atazanavir/Emtricitabin&Tenofovir/Ritonavir	14
4	Emtricitabin&Tenofovir&Efavirenz	13
5	Darunavir/Emtricitabin&Tenofovir/Ritonavir	11
6	Emtricitabin&Tenofovir/Lopinavir	11
7	Abacavir&Lamivudin/Atazanavir/Ritonavir	9
8	Abacavir&Lamivudin/Nevirapin	9
9	Emtricitabin&Tenofovir/Raltegravir	9
10	Lamivudin&Zidovudin/Nevirapin	8
>3 Therapielinie		
1	Emtricitabin&Tenofovir&Efavirenz	40
2	Atazanavir/Emtricitabin&Tenofovir/Ritonavir	25
3	Emtricitabin&Tenofovir/Nevirapin	24
4	Darunavir/Emtricitabin&Tenofovir/Ritonavir	19
5	Emtricitabin&Tenofovir/Lopinavir	11
6	Emtricitabin&Tenofovir/Raltegravir	11
7	Abacavir&Lamivudin/Nevirapin	9
8	Emtricitabin&Tenofovir/Fosamprenavir /Ritonavir	9
9	Abacavir&Lamivudin/Atazanavir/Ritonavir	7
10	Abacavir&Lamivudin/Darunavir/Ritonavir	7

Artikel 5

Das Schwellenwertkonzept: Theorie sowie Umsetzung beim IQWiG und anderen Institutionen

Oliver Schöffski

Andre Schumann

Alexander Kuhlmann

Christoph Schwarzbach

In: Schöffski O / von der Schulenburg JM (Hrsg.) Gesundheitsökonomische Evaluationen. Springer: Berlin, 2012, S. 111-153.

6.1 Einführung

Wie bereits in den vorangegangenen Kapiteln dargestellt wurde, sind die Mittel, die für das Gesundheitswesen zur Verfügung stehen, nicht ausreichend um alles Wünschenswerte zu finanzieren. Die Gesellschaften müssen sich der Herausforderung stellen eine gerechte, effektive und effiziente Gesundheitsversorgung anzubieten. Nur was der Gesellschaft einen Nutzen stiftet und was sie sich leisten kann, sollte im Rahmen einer solidarisch finanzierten Gesundheitsversorgung angeboten werden.

Es stellt sich demzufolge die Frage, welche medizinischen Maßnahmen anzubieten sind und wie, d. h. gemäß welchen Kriterien, die zur Verfügung stehenden Ressourcen einzusetzen sind. Orientieren sich diese Entscheidungsträger an den Wünschen der Gesellschaft nach einer nutzenmaximalen Gesundheitsversorgung, so können bzw. müssen Ergebnisse aus gesundheitsökonomischen Evaluationsstudien als (ein) Entscheidungskriterium herangezogen werden um eine Prioritätensetzung vornehmen zu können. Diese Prioritätensetzung resultiert aus dem Kosten-Effektivitäts-Verhältnis gesundheitsökonomischer Analysen der jeweils evaluierten medizinischen Leistungen.

Obwohl in den letzten Jahren eine stetige Weiterentwicklung der Methodiken gesundheitsökonomischer Evaluationen stattfand, bleibt allerdings bislang noch unklar, ab welchem Wert eine medizinische Maßnahme als kosteneffektiv betrachtet wird. Grundsätzlich ist dieser Wert definiert als der von der Gesellschaft akzeptierte monetäre Wert für eine bestimmte Nutzeneinheit. Ein solcher Schwellenwert ist abhängig von der Höhe der finanziellen Ressourcen, die insgesamt für das Gesundheitswesen aufgewendet werden können. Es existiert kein Konsens darüber, was der exakte Wert des kritischen Kosten-Effektivitäts-Verhältnisses – eines „good value for money“ – ist.¹ Allgemein kommt die gesundheitsökonomische Literatur zumindest zur Schlussfolgerung: „[...] the value of an extra year of healthy life – as a result of successfully treating a disease, for example – is worth considerably more than the extra market income that will be earned in the year [...]“.² Das Ergebnis des Humankapital-Ansatzes könnte damit als Untergrenze gelten.

Die Frage nach einem exakten Schwellenwert ist ungleich komplexer. Daher kommt die Intention der gesundheitsökonomischen Evaluation, das Kosten-Effektivitäts-Verhältnis als eindeutiges Entscheidungskriterium anzuwenden, dort zum Erliegen, wo es keinen Preis für eine weitere Einheit Gesundheit gibt. Erst wenn die Gesellschaft den Wert eines zusätzlichen medizinischen Nutzens (z. B. ein zusätzliches Lebensjahr) kennt, kann entschieden werden, welche Gesundheitsleistungen von der Solidargemeinschaft zu tragen sind. Eine formelle und somit transparente Festlegung eines Schwellenwertes würde von der Wissenschaft, ins-

¹ Vgl. Sendi, P., Briggs, A. H. (2001), S. 675.

² Vgl. World Health Organisation (WHO), Commission on Macroeconomics and Health (2001), S. 31.

besondere der Ökonomie, begrüßt werden, da dies eine Reihe theoretischer Vorteile zur Folge hätte.³ Allerdings erfasst das Schwellenwertkonzept gesundheitspolitisch ein äußerst sensibles Terrain und den politischen Entscheidungsträgern widerstrebt ein Entscheidungsprozess, der sich auch nur partiell an der Effizienz einer medizinischen Maßnahme ausrichtet. Daher ist es nicht überraschend, dass trotz besseren Wissens mit Ausnahme von England kein Land der Welt einen Schwellenwert explizit implementiert hat.⁴

„The valuation of human life should be made more rational and explicit. There is nothing inhuman in this. By doing so the quality and quantity of health care is likely to be increased, and the onus is on those who remain unconvinced to put forward an alternative scheme”.⁵ An dieser Forderung von Card und Mooney, die nun über dreißig Jahre alt ist, hat sich nichts geändert. Um eine optimale Prioritätensetzung zu realisieren, muss jedoch der Gesellschaft der Schwellenwert bekannt sein. Diese Frage nach dem optimalen Schwellenwert ist allerdings untrennbar mit der Frage nach dem optimalen Gesundheitsbudget verbunden und derzeit existiert keine pragmatische Methode, mit welcher der monetäre Wert für ein menschliches Leben bestimmt werden kann. So bleiben alle Bemühungen um die gesundheitsökonomische Evaluation eine Frage schuldig: Was ist der akzeptable monetäre Wert für eine zusätzliche Nutzeneinheit, z. B. für ein gewonnenes Lebensjahr (Life-year, LY, QALY), infolge einer medizinischen Intervention? Das Ziel dieses Kapitels ist die differenzierte Darstellung verschiedener Ansätze zur Sichtbarmachung bzw. Herleitung eines kritischen Schwellenwertes.

6.2 Das Kosten-Effektivitäts-Schwellenwertkonzept

Oft wird behauptet, das Leben sei ohne Preis. Dieser Glaube entspringt aber einem Missverständnis, denn das gesamte Gesundheitsbudget ist mit einer bestimmten Summe pro Jahr limitiert, was durchaus Rückschlüsse auf den Wert des Lebens zulässt. Würde man dem Leben einen höheren Wert zumessen, würde man auch mehr Geld in die Gesundheit investieren. Der Schwellenwert kann als Surrogat für einen Marktpreis bzw. als künstlicher Preis für eine (weitere) Nutzeneinheit interpretiert werden, der sich bei knappen Ressourcen, d. h. bei einem begrenzten Budget, ergibt.

Das traditionelle Schwellenwertkonzept geht insbesondere auf Weinstein und Zeckhauser (1973) zurück⁶ und bezieht sich auf ein Kosten-Effektivitäts-Verhältnis, das gegeben sein muss, damit eine medizinische Maßnahme im Rahmen des Gesundheitssystems gesellschaftlich akzeptabel ist. Der kritische Schwellenwert als Entscheidungsregel resultiert

³ Vgl. Card, W. I., Mooney, G. H. (1977), S. 1629.

⁴ Vgl. Eichler, H. G., Kong, S. X., Gerth, W. C. u. a. (2004), S. 519.

⁵ Vgl. Card, W. I., Mooney, G. H. (1977), S. 1629.

⁶ Vgl. Weinstein, M., Zeckhauser, R. (1973).

dabei aus der Lösung eines Optimierungsproblems unter Budgetzwang im Rahmen der Ressourcenallokation im Gesundheitswesen. Hat eine medizinische Maßnahme ein Kosten-Effektivitäts-Verhältnis, das geringer ist als der Schwellenwert, ist die Maßnahme im solidarisch finanzierten Gesundheitssystem zu akzeptieren, ist es höher, ist sie abzulehnen. Im Rahmen des Optimierungsproblems, dessen Lösung einen Schwellenwert ergibt, stehen mehrere medizinische Maßnahmen M zur Auswahl, die gleichzeitig Ressourcen des Budgets B verbrauchen. Wenn der medizinische Nutzen in qualitätskorrigierten Lebensjahren (QALYs) gemessen wird, gilt es die Zielfunktion $QALY = f(K_1, K_2, \dots, K_M)$ zu maximieren, wobei K_1, K_2, \dots, K_M die Ausgaben für jedes medizinische Programm sind. Die QALY-Maximierung ist somit als Funktion der Kosten aller medizinischen Programme zu sehen. Weiterhin muss die Nebenbedingung $B = K_1 + K_2 + \dots + K_M$ beachtet werden.⁷

Im Prinzip gibt es zwei Möglichkeiten, den Schwellenwert exakt zu bestimmen.⁸ Grundlage dafür ist die Unterscheidung zwischen dem *wohlfahrtsökonomischen Ansatz* und dem *Decision-Making Approach* (DMA). Der wohlfahrtsökonomische Ansatz bettet die Kosten-Effektivitäts-Analyse im weiteren Sinne in die traditionelle Wohlfahrtsökonomie ein, wonach der gesellschaftliche Nutzen, der sich aus den individuellen Präferenzen der Bürger additiv in einer gesellschaftlichen Wohlfahrtsfunktion zusammensetzt, maximiert wird. Die Wohlfahrtsfunktion ist nach diesem Verständnis die Aggregation aller individuellen Präferenzen und im Fokus des Entscheidungsträgers steht der Nutzen. Die gesellschaftliche Zahlungsbereitschaft (WTP) für eine zusätzliche Nutzeneinheit kann im Rahmen der Kosten-Nutzen Analyse (CBA) ermittelt werden. Dazu benötigt man eine einheitliche Recheneinheit, die beim WTP-Ansatz die Geldeinheiten darstellen. Der Decision-Making Ansatz, der auch unter dem Synonym Extra-Wohlfahrtsökonomie (extra-welfarism) Erwähnung findet, schließt die individuelle Wohlfahrt bei der Beurteilung der gesellschaftlichen Wohlfahrt nicht aus. Das Ziel der gesundheitsökonomischen Evaluation im Rahmen des Decision-Making Ansatzes ist es, immer das zu maximieren, was für den Entscheidungsträger entscheidungs- sowie budgetrelevant ist. Es wird angenommen der Entscheidungsträger konzentriert sich bei diesem Vorgehen auf die Gesundheit bzw. auf die Gesundheitseffekte, d. h. er will die aggregierten Gesundheitseffekte bei einem gegebenen Budget maximieren. Die Methoden der Kosten-Effektivitäts-Analyse (CEA) bzw. der Kosten-Nutzwert-Analyse (CUA) werden angewendet, damit die Alternativen mit dem besten Verhältnis zwischen Kosten und Nutzen realisiert werden. Alternativ zum wohlfahrtsökonomischen Ansatz und zum Decision-Making Approach (DMA) existieren weitere Ansätze zur Bestimmung eines Schwellenwertes, die zumeist praxisnahe Vorgehensweisen darstellen.

⁷ Zum QALY-Konzept vergleiche Kap. A 5.

⁸ Vgl. Johannesson, M., Weinstein, M. C. (1993), S. 466.

Die Festlegung eines Schwellenwerts macht allerdings nur Sinn, wenn dieser auch implizit oder explizit angewendet wird. Eine *explizite* Verwendung meint eine formelle und im Voraus transparent gemachte Anwendung eines Schwellenwerts durch die Entscheidungsträger, die an diese Vorgabe bei der Entscheidung über die knappen Mittel gebunden sind. Expliziten Schwellenwerten wird eindeutig der Vorzug eingeräumt, weil diese sowohl die Gerechtigkeit als auch die Effizienz im Gesundheitswesen fördern. Im Gegensatz dazu sind *implizite* Schwellenwerte nicht offiziell und nicht veröffentlicht, werden aber trotzdem von Entscheidungsträgern angewendet. Für manche Länder (Australien und die Provinz Ontario in Kanada) gibt es eine relativ hohe Evidenz, dass dort implizite Schwellenwerte in Form von Kosten pro LY oder QALY angewendet werden.⁹

6.3 Optimaler Schwellenwert oder optimales Budget?

Im Grunde kann der Zusammenhang zwischen den verfügbaren Ressourcen (Budget) und dem Schwellenwert in zweierlei Hinsicht der Lösung eines Optimierungsproblems zugeführt werden. Grundsätzlich können Entscheidungsträger entweder den Outcome, also die Gesundheit, bei einem gegebenen Budget maximieren oder sie bestimmen ein Budget, das auf einem akzeptablen Kosten-Effektivitäts-Verhältnis beruht.¹⁰ Beides gleichzeitig funktioniert allerdings nicht. Karlsson und Johannesson weisen ausdrücklich darauf hin, dass sich der Schwellenwert entweder durch eine Budgetbeschränkung ergibt oder die Höhe des Budgets durch einen vorgegebenen Schwellenwert bestimmt wird.¹¹ Wenn man sich mit dem Problem der Optimierung der Ressourcenallokation im Gesundheitswesen beschäftigt, so ist als erstes die Frage zu stellen, ob man innerhalb eines vorgegebenen Budgets optimieren will oder nur ein Kosten-Effektivitäts-Verhältnis bis zu einer bestimmten Grenze akzeptiert, was dann allerdings im Zeitablauf zu unterschiedlichen Budgets führt. In der Praxis verschwindet diese klare Unterscheidung allerdings häufig. Im Folgenden werden sechs Ansätze vorgestellt, anhand derer mehr oder weniger aufwändig ein Schwellenwert festgelegt bzw. ermittelt werden kann. Der Schattenpreisansatz und der Opportunitätskostenansatz sind als Konzepte zu verstehen, welchen eine explizite Budgetbeschränkung zugrunde liegt. Es wird ein Schwellenwert λ gesucht, bei dem das gegebene Budget optimal ausgeschöpft wird. Für die verbleibenden fünf Konzepte – Faustregeln, Vergleichskonzept, retrospektive Analyse sowie WTP-Ansatz – ist es typisch, dass diese Ansätze einen pseudo-optimalen, also willkürlichen Schwellenwert liefern, mit dem das gesuchte optimale Budget bestimmt werden soll.

⁹ Vgl. Kap. 6.9, Anell, A. (2004), S. 32.

¹⁰ Vgl. Eichler, H. G., Kong, S. X., Gerth, W. C. u. a. (2004), S. 520.

¹¹ Vgl. Karlsson, G., Johannesson, M. (1996), S. 113.

6.4 Ansätze zur Festlegung von Schwellenwerten ohne Budgetbeschränkung

6.4.1 Faustregeln

Der seit Jahren am weitesten verbreitete und am häufigsten angewandte, aber auch trivialste Ansatz zur Bestimmung kritischer Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse ist der der willkürlichen Faustregeln. Derartige Referenzwerte bzw. Benchmarks werden publiziert, ohne ihre Adäquanz zu reflektieren, und sind seither Standard zur Beurteilung der Kosteneffektivität von Maßnahmen im Gesundheitswesen. Paradoxerweise erheben jene Richtschnuren, die teilweise wie „Manna vom Himmel gefallen sind“, fast den Anspruch der Allgemeingültigkeit. Einen Konsens über Grenzwerte für akzeptable und nicht-akzeptable Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse gibt es aber nicht.

Zwei Autoren, die wesentlich zur Entwicklung einer Faustregel beitrugen, sind Kaplan und Bush, die vorschlugen, dass medizinische Maßnahmen, die bis zu 20.000 \$ pro gewonnenen QALY kosten, effizient, Maßnahmen zwischen 20.000 und 100.000 \$ durchaus diskutabel und Maßnahmen, die mehr als 100.000 \$ pro gewonnenen QALY kosten, fragwürdig und abzulehnen sind.¹² Obwohl diese Werte auf einer vermeintlichen Analyse vorhergehender Studien beruhen, bleibt ihre Herleitung unklar. Zusätzlich zur Behauptung „[...] emerge from several previous analyses“ nennen Kaplan und Bush keine Quellen.

Laupacis, Feeny, Detsky u. a. (1992) unternahmen eine Klassifizierung neuer Arzneimittel hinsichtlich ihrer ökonomischen Akzeptanz und orientierten sich dabei an den von Kaplan und Bush publizierten Schwellenwerten. Auch diese Autoren adaptierten die Grenzwerte von 20.000 und 100.000, allerdings in CAN\$ pro QALY basierend auf dem Jahr 1990, mit der vorstehenden Interpretation.¹³ Doch unterliegt diese Berechnung methodischen Fehlern.¹⁴

Seit Jahren wird weiterhin ein kritischer Schwellenwert von 50.000 \$ pro QALY (oder manchmal auch pro LY) als kosteneffektiv angesehen und sehr häufig in medizinischen und gesundheitsökonomischen Publikationen angegeben.¹⁵ Allerdings fehlt diesem Schwellenwert die wissenschaftliche Fundierung.¹⁶

Vereinzelt ist auch eine Vermischung der 50.000er und 100.000er Schwellenwerte festzustellen. Beispielsweise nennen Horowitz, Gibb, Menegakis u. a. eine Schwellenwertbandbreite von 50.000 bis 100.000 \$, innerhalb derer die Maßnahmen diskutabel seien.¹⁷

¹² Kaplan, R. M., Bush, J. W. (1982), S. 74.

¹³ Vgl. Laupacis, A., Feeny, D., Detsky, A. S. u. a. (1992), S. 475.

¹⁴ Vgl. Naylor, C. D., Williams, J. I., Basinski, A. u. a. (1993), S. 923.

¹⁵ Vgl. Pyne, J. M., Rost, K. M., Zhang, M. u. a. (2003), S. 439, Chapman, R. H., Berger, M., Weinstein, M. C. u. a. (2004), S. 431, und Owens, D. K. (1998), S. 716.

¹⁶ Vgl. Kap. 6.9.3.

¹⁷ Vgl. Horowitz, N. S., Gibb, R. K., Menegakis, N. E. u. a. (2002), S. 774.

Insbesondere in Großbritannien haben sich in den letzten Jahren 30.000 £ bzw. 20.000 bis 30.000 £ pro gewonnenen QALY als Faustregel-Schwellenwert etabliert.¹⁸ Mittlerweile hat das National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) diesen weichen Schwellenwert bestätigt.¹⁹

Eine etwas andere Faustregel schlagen Garber und Phelps vor.²⁰ Hergeleitet durch eine klassische von Neumann-Morgenstern Nutzenfunktion, zeigen sie, dass ein Kosteneffektivitätsschwellenwert circa des zweifachen des jährlichen Einkommens einer Person angemessen erscheint. Bei einem durchschnittlichen jährlichen Einkommen pro Kopf in den USA im Jahre 1989 von 18.000 \$ wären dies laut Garber und Phelps 35.000 \$. Der Vorschlag der Kommission für Makroökonomie der Weltgesundheitsorganisation (Commission on Macroeconomics and Health der World Health Organisation) geht in eine ähnliche Richtung. Die Kommission für Makroökonomie der WHO stellt fest, dass “[...] each life year is valued at around three times the annual earnings”.²¹ In ihrem Weltgesundheitsbericht aus dem Jahre 2002 hat auch die WHO diesen Gedanken aufgegriffen.²² Demnach sollen medizinische Maßnahmen weniger als das Dreifache des Bruttoinlandsproduktes pro Kopf für jedes verhinderte DALY (vgl. Kapitel A 5.5.4.) kosten. Dies repräsentiert einen „good value for money“. Diese Klassifikation definiert sehr kosteneffektive Maßnahmen als jene medizinischen Programme, die für jedes weitere vermiedene DALY weniger als das BIP pro Kopf eines Landes kosten und kosteneffektive Maßnahmen als jene, die für jedes weitere verhinderte DALY zwischen dem Einfachen und Dreifachen des BIP pro Kopf kosten. Das hier skizzierte Vorgehen ist insofern außergewöhnlich, da es keinen willkürlichen Faustregeln unterliegt, sondern auf einer volkswirtschaftlichen Zielgröße basiert, die direkt auf die Zahlungsfähigkeit einer Nation schließen lässt. Dies ist sinnvoll, da eine Volkswirtschaft schließlich nur so viel ausgeben kann, wie sie erwirtschaftet. Gerade das Bruttoinlandsprodukt pro Kopf sagt sehr viel über die statistische Wohlfahrtsverteilung pro Kopf aus. Es bleibt allerdings unklar, warum die WHO ausgerechnet das Dreifache und nicht das Vierfache oder Fünffache etc. des BIP pro Kopf als angemessen erachtet. Somit unterliegt der WHO-Vorschlag doch einer gewissen Willkür.

Abschließend sei festzuhalten, dass die meisten Faustregeln runde, leicht zu merkende Zahlen sind, und sich alle einer rational nachvollziehbaren Begründung entziehen.²³ Die Anziehungskraft der willkürlichen Faustregeln ist aber trotzdem ungebrochen. Schließlich ist kein einheitliches Schema, sei es hinsichtlich territorialer Geltungsbereiche oder bezüglich be-

¹⁸ Vgl. Martin, S. C., Gagnon, D. D., Zhang, Z. u. a. (2003), S. 1160, sowie McIntosh, E.D. G., Conway, P., Wilingham, J. u. a. (2003), S. 2571.

¹⁹ Vgl. Kap. 6.9.1.

²⁰ Vgl. Garber, A. M., Phelps, C. E. (1992), S. 28.

²¹ Vgl. World Health Organisation (WHO), Commission on Macroeconomics and Health (2001).

²² Vgl. World Health Organisation (WHO) (2002).

²³ Vgl. Eichler, H. G., Kong, S. X., Gerth, W. C. u. a. (2004), S. 522.

stimmter Outcome-Einheiten oder Währungen, erkennbar. Hier erwähnte Faustregeln werden häufig in zahlreichen Ländern als Referenzwert bei der Beurteilung über die Kosteneffektivität herangezogen. Einzig die 30.000 £-Grenze nimmt wegen der Herkunft durch das NICE stark Bezug auf Großbritannien. Entgegen aller Kritik erhalten Faustregeln ihre Rechtfertigung durch den Wunsch nach einer praxisrelevanten Entscheidungshilfe, wie Laupacis, Feeny, Detsky u. a. anerkennen.²⁴ Die Durchführung gesundheitsökonomischer Evaluationen wäre schlicht ohne Sinn, wenn kein Maßstab existiert. Nur das Ergebnis, ohne zu wissen, was kosteneffektiv ist, bringt keinen Erkenntnisgewinn.

6.4.2 Vergleiche mit anderen medizinischen Maßnahmen

Gemäß diesem Ansatz werden medizinische Maßnahmen im Vergleich mit einer anderen medizinischen Maßnahme als kosteneffektiv oder nicht eingestuft und dementsprechend akzeptiert oder abgelehnt. Der Schwellenwert ist das Kosten-Effektivitäts-Verhältnis der jeweiligen Vergleichsmaßnahme, wobei die Auswahl der Vergleichsmaßnahme einer gewissen Willkür unterliegt. Falls die Kosteneffektivität bei der Entscheidung über die Kostenerstattung berücksichtigt wird und keine Faustregel Anwendung findet, wird in der Praxis oft nach diesem Prinzip vorgegangen. Um den Entscheidungsprozess systematischer zu gestalten, wird in der Regel die bisherige Standardtherapie einer Indikation als Vergleichsmaßnahme herangezogen, daneben häufig der Vergleich mit der Null-Alternative (Nichtstun). Oft wird allerdings nur die Kosteneffektivität – nach dem Motto: Wenn das schon finanziert wird, dann muss meine neue Methode doch erst recht finanziert werden – mit einer beliebigen etablierten Therapie verglichen.

Eine wichtige Eigenschaft dieses Vorgehens ist die Tatsache, dass wie auch bei den Faustregeln nur implizite Budgetbeschränkungen definiert sind. Es liegt also kein fixes Budget vor. Eine eindeutige Aussage, welche Maßnahme durch ein neues Programm verdrängt werden soll, ist daher nicht möglich.²⁵ Vielmehr handelt es sich um einen politischen Prozess. Da das Budget nicht fix ist, obliegt es dem Entscheidungsträger, ob die Vergleichsmaßnahme weiterhin angeboten wird, auch wenn diese bzgl. ihrer Kosteneffektivität im Vergleich mit einer anderen Leistung unterliegt. Ebenso bestimmt der Entscheidungsträger mit welcher Maßnahme der Vergleich durchgeführt wird. Da wegen der Beliebigkeit keine eindeutige Handlungsanweisung existiert, ergeben sich logischerweise je nach gewählter Vergleichsgröße unterschiedliche Vorteilhaftigkeiten und Schwellenwerte.

²⁴ Vgl. Laupacis, A., Feeny, D., Detsky, A. S. u. a. (1993), S. 928.

²⁵ Vgl. Weinstein, M. C. (1995), S. 92.

Trotz der praktischen Relevanz dieses Ansatzes, die vor allem aus dem fehlenden „Datenhunger“ dieser Vorgehensweise im Vergleich zu anderen Ansätzen resultiert,²⁶ kann letztendlich resümiert werden, dass dieses Vorgehen suboptimal ist. Die explizite Budgetbeschränkung der Realität wird nicht berücksichtigt. Außerdem ist es geboten, eine inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Analyse durchzuführen, da nur so der Aussagegehalt der jeweiligen Kosten- und Nutzeneffekte nicht verloren geht. Das hier beschriebene Vorgehen, welches eben nicht den Nettonutzen und die Nettokosten erfasst, sollte daher keine Anwendung finden, nicht zuletzt deshalb, weil im Gesundheitswesen schließlich mehr als nur zwei medizinische Maßnahmen zu vergleichen sind.

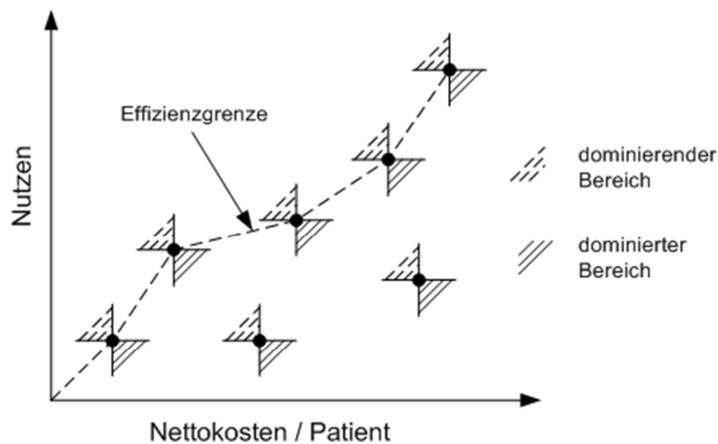
6.4.3 Das Effizienzgrenzenkonzept

6.4.3.1 Grundlagen zum Effizienzgrenzenkonzept

Das Effizienzgrenzenkonzept basiert auf der Anwendung von Dominanzkriterien. Demnach wäre eine Intervention zu erstatten, sofern sich diese als effizient erweist und Teil der Effizienzgrenze ist bzw. wird. Zur Konstruktion der Effizienzgrenze im Rahmen von gesundheitsökonomischen Evaluationen sind zunächst die bereits existierenden Interventionen in einen Kosten-Nutzen-Raum einzutragen. Daraufhin wird die Effizienzlinie auf Basis von Dominanzkriterien, die in Abbildung 6.1 dargestellt sind, bestimmt. Dazu werden alle dominierten Interventionen, d. h. es existiert eine Alternative, die bei gleich hohen oder geringeren Kosten einen größeren Nutzen generiert bzw. bei gleich hohem oder größerem Nutzen geringere Kosten verursacht, aus der Betrachtung ausgeschlossen. Die übrig gebliebenen nicht dominierten – und damit effizienten – Interventionen bilden letztlich die Effizienzgrenze.

²⁶ Vgl. Sendi, P., Al, M. J., Gafni, A. u. a. (2003), S. 2208.

Abbildung 6.1: Graphische Darstellung der Dominanzkriterien

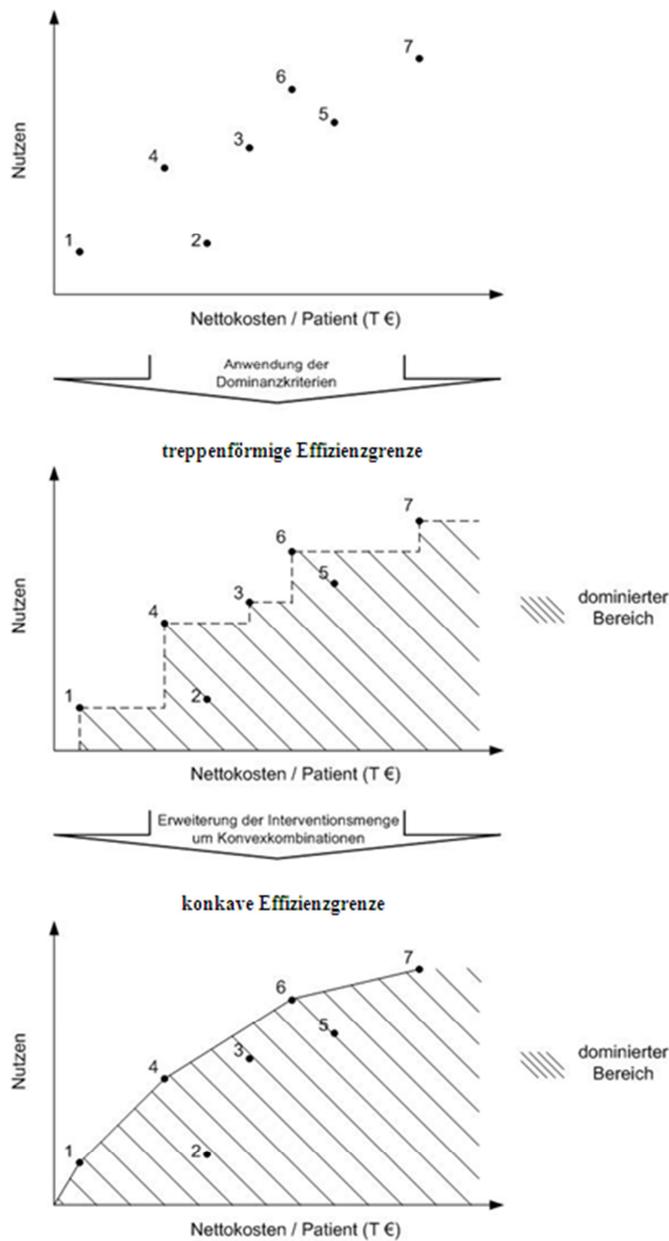


Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an Schwarzbach, C., Kuhlmann, A., Vauth, C., Schulenburg, J.-M. (2009), S. 142.

Allerdings sind die existierenden Interventionen begrenzt, so dass sich als Effizienzgrenze keine durchgängige Linie ergeben würde. Verbindet man die einzelnen Interventionspunkte anhand der Dominanzkriterien, dann würde sich ein treppenförmiger Verlauf für die Effizienzgrenze ergeben. Dies wäre in Bezug auf künftige Erstattungsentscheidungen anhand einer solchen Effizienzgrenze jedoch als problematisch zu sehen. Insbesondere für neue Interventionen, die einen höheren Nutzen sowie höhere Kosten als die bislang effektivste Intervention aufweisen, würde es dann keine sinnvolle Entscheidungsregel geben. Vor dem Hintergrund der Dominanzkriterien wären diese immer effizient und damit zu erstatten, unabhängig von der Höhe der Kosten. Aus diesem Grund erscheint es sinnvoll die effizienten Interventionen analog zu Abbildung 2 miteinander zu verbinden. Die dabei entstehende Effizienzgrenze nimmt dann einen konkaven Verlauf an und einige zuvor effiziente Verfahren werden nun dominiert und sind nicht mehr Teil der Grenze.

Der Vorteil der konkaven Effizienzgrenze gegenüber der treppenförmigen besteht darin, dass die Steigung der unterschiedlichen linearen Abschnitte die inkrementelle Kosteneffektivität einer Intervention gegenüber der nächst weniger effektiven Intervention der Effizienzgrenze wiedergibt. Eine Extrapolation der Effizienzgrenze könnte dann als Entscheidungsregel für neue Interventionen dienen, die sowohl teurer als auch effektiver als die bisher existierenden sind. Demnach würde ein neues Verfahren nur dann erstattet, wenn es oberhalb der extrapolierten Grenze liegt. Die neue Intervention würde Teil der Effizienzgrenze, dessen Verlauf dementsprechend anzupassen wäre. Bei dieser Vorgehensweise könnte die Steigung des extrapolierten Abschnittes als Schwellenwert interpretiert werden.

Abbildung 6.2: Konstruktion einer konkaven Effizienzgrenze



Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an Schwarzbach, C., Kuhlmann, A., Vauth, C., Schulenburg, J.-M. (2009), S. 143.

Die Vor- und Nachteile des Effizienzgrenzenkonzeptes hängen stark von der individuellen Ausgestaltung ab. Hier sind die verschiedensten Varianten denkbar, bspw. stellen sich die Fragen, welche Kostenperspektive bzw. welches Nutzenmaß zu verwenden ist, ob die Effizienzgrenze indikationsspezifisch sein oder indikationsübergreifende Vergleiche ermöglichen soll. Fraglich wäre auch, in welcher Weise die Effizienzgrenze extrapoliert werden soll. Betrachtet man den konkaven Verlauf, wäre eine Extrapolation, die den abnehmenden Grenz-

nutzen basierend auf den ansteigenden ICERs widerspiegelt, am intuitivsten. Dies würde allerdings zu signifikant steigenden Gesundheitsausgaben führen, sofern als zusätzliches Kriterium keine Budgetbeschränkung eingeführt wird.

6.4.3.2 Die Effizienzgrenze des IQWiG

Die Methodik des IQWiG zur Kosten-Nutzen-Bewertung sieht eine indikationsspezifische Evaluation aus der Perspektive der Versichertengemeinschaft der GKV vor.²⁷ Dabei dienen alle versorgungsrelevanten Interventionen als Komparatoren. Diesbezüglich werden die bereits existierenden Technologien als Punkte in einen Kosten-Nutzen-Raum eingetragen, um die Effizienzgrenze zu bestimmen. Der Verlauf der IQWiG-Effizienzgrenze entspricht dabei der in Kap. 6.4.3.1 dargestellten konkaven Grenze.

Der Nutzen wird indikationsspezifisch, approximativ kardinalskaliert auf der Ordinate abgetragen. Als mögliche Nutzengrößen kommen dabei klinische Maße (insb. Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität), Respondermaße oder aggregierte Maße (z. B. QALYs) in Frage. Zur Nutzenbewertung werden primär vergleichende Studien (Head-to-Head, vornehmlich in RCTs) herangezogen. Ist eine Zusammenfassung unterschiedlicher relevanter Nutzenaspekte nicht möglich, müssen mehrere Effizienzgrenzen bestimmt werden.²⁸ Die Kosten werden auf der Abszisse abgetragen und umfassen die Perspektive der Versichertengemeinschaft der GKV. Dabei werden primär direkte Kosten berücksichtigt. Indirekte Kosten können gesondert erhoben werden, wenn von diesen ein wesentlicher Einfluss ausgeht.²⁹

Für neue, zu evaluierende Interventionen sieht die Methodik des IQWiG ein zweistufiges Verfahren vor. In einem ersten Schritt wird zunächst nur der Nutzen der entsprechenden Technologie bewertet. Die anschließende gesundheitsökonomische Evaluation erfolgt lediglich, wenn auf der ersten Stufe ein Zusatznutzen gegenüber der bisher effektivsten Intervention ermittelt werden konnte. Damit entfällt auch eine weitergehende Betrachtung von Technologien, die potentiell über der Effizienzgrenze liegen, aber eben keine Nutzenverbesserung zum existierenden Goldstandard aufweisen. Kommt es zu einer gesundheitsökonomischen Evaluation, dann ergeben sich wiederum zwei Möglichkeiten:³⁰

1. Die neue Intervention weist bei geringeren Kosten einen höheren Nutzen als die bislang effektivste Intervention auf und liegt damit links oberhalb von dieser im Kosten-Nutzen-Raum. Der geforderte Preis für die neue Intervention kann damit als gerechtfertigt angesehen werden und ist damit zu erstatten. Die neue Intervention wird nun Be-

²⁷ Vgl. IQWiG (2009), S. 2, 3.

²⁸ Vgl. IQWiG (2009), S. 13-20.

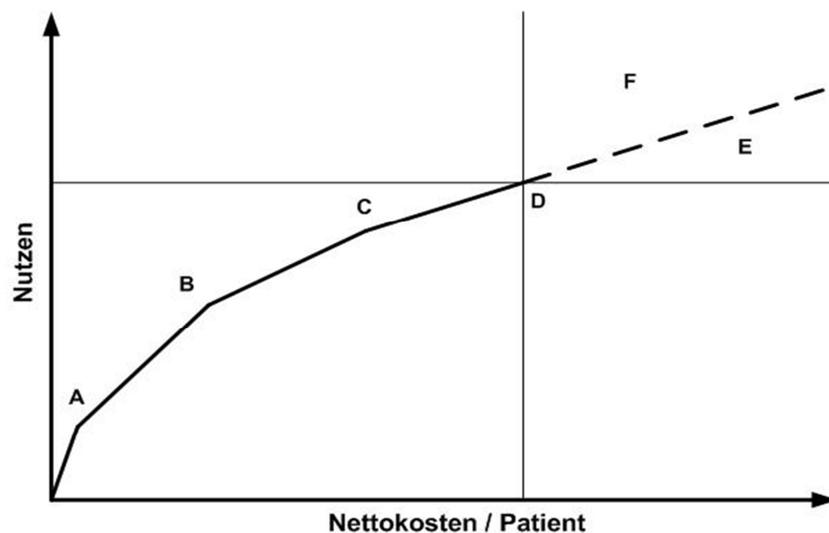
²⁹ Vgl. IQWiG (2009), S. 21-25.

³⁰ Vgl. IQWiG (2009), S. 42, 43.

standteil der Effizienzgrenze, deren Verlauf entsprechend anzupassen ist. Für die nun dominierten Interventionen wird empfohlen, die Erstattungsbeträge mindestens so weit abzusenken, dass diese auf der Effizienzgrenze liegen.

2. Die neue Intervention ist teurer und effektiver als die bislang wirksamste Behandlungsmaßnahme und liegt damit rechts oberhalb von dieser im Kosten-Nutzen-Raum. In diesem Fall wird implizit ein indikationspezifischer Schwellenwert durch Extrapolation der Effizienzgrenze erzeugt, da aus der ursprünglichen Effizienzgrenze keine Entscheidungsregel ableitbar ist. Der Schwellenwert definiert sich aus der Steigung der extrapolierten Linie, über der eine neue Intervention liegen muss, damit der geforderte Preis als angemessen gilt, so dass sich eine Erstattungsempfehlung ergibt. Liegt die neue Intervention unterhalb, dann wird der geforderte Preis als zu hoch eingestuft. Für eine Erstattungsempfehlung müsste der Preis daher entsprechend gesenkt werden. Kommt es zu einer Erstattung, dann wird die Effizienzgrenze um die neue Intervention ergänzt.

Abbildung 6.3: Implementierung der Handlungsempfehlung durch Extrapolation der Effizienzgrenze



Quelle: IQWiG (2008), S. 53.

Zur Methodik der Extrapolation der Effizienzgrenze macht das IQWiG in den allgemeinen Methoden zur Kosten-Nutzen-Bewertung keine Aussagen. In früheren Methodenpapieren³¹ wurden hingegen mehrere alternative Möglichkeiten angedeutet (z. B. eine höhere durchschnittliche Kosteneffektivität als die bislang wirksamste Behandlungsalternative), wobei die Prolongation des letzten ursprünglichen Effizienzgrenzenabschnittes (zweiteffektivste / effek-

³¹ Vgl. IQWiG (2008).

tivste Intervention) als wahrscheinlichstes Szenario angegeben wurde (dieser Fall ist in Abbildung 6.3 dargestellt). Für den Fall, dass, bspw. aufgrund von mehreren relevanten Endpunkten oder Indikationen, mehrere Effizienzgrenzen erstellt werden, sollte nach Vorstellungen des IQWiG diejenige den Ausschlag geben, in der die geringste Effizienz vorherrscht.³²

Allerdings geht das IQWiG davon aus, dass die Zumutbarkeit einer Kostenübernahme durch die Versicherungsgemeinschaft nicht nur von einem angemessenen Preis sondern auch von den potentiellen künftigen Gesamtausgaben, die sich bei einer Kostenübernahme ergeben, abhängt. Da die Methodik des IQWiG weder eine Bewertung der Zahlungsbereitschaft noch eine Bewertung der finanziellen Leistungsfähigkeit der Versicherungsgemeinschaft vorsieht, sollen Budget-Impact-Analysen durchgeführt werden, um bei der Entscheidung hinsichtlich der Zumutbarkeit Hilfestellung zu leisten.³³

Insgesamt ist das Effizienzgrenzkonzept des IQWiG mit zahlreichen Problemen behaftet, bietet aber auch einige Vorteile. Wird vorausgesetzt, dass die Probleme der Achsenbestimmung gelöst werden können, dann ermöglicht die Methode einen guten Überblick über die Effizienz existierender Behandlungen, womit die Markttransparenz gefördert wird. Weiterhin ist es eine einfache Möglichkeit ineffiziente Interventionen zu identifizieren und ermöglicht theoretisch eine veränderte Erstattungsentscheidung gegenüber solchen Technologien.³⁴

Als Konzept zur Ableitung von Erstattungsentscheidungen bzw. der Herleitung von indikationsspezifischen Schwellenwerten ist die Effizienzgrenze des IQWiG vollkommen ungeeignet. Dies hängt insbesondere damit zusammen, dass die Kosten-Nutzen-Relationen der bereits existierenden Interventionen nicht aus einer Kosten-Nutzen-Bewertung resultieren. Entsprechen die bisher entstandenen Kosten-Nutzen-Verhältnisse ohne vierte Hürde den allgemeinen Vorstellungen, dann ist eine Kosten-Nutzen-Bewertung überflüssig. Wenn die bisherigen Kosten-Nutzen-Verhältnisse allerdings nicht den Vorstellungen entsprechen, dann ist die Methodik der Effizienzgrenze nicht in der Lage, die gewünschten Kosten-Nutzen-Verhältnisse für neue Interventionen zu erzeugen, da die existierenden Relationen praktisch fortgeschrieben werden.

Vor diesem Hintergrund ist absehbar, dass die Effizienzgrenze des IQWiG zu ungerechten und inkonsistenten Allokationsentscheidungen führen wird. Es ist praktisch ausgeschlossen, dass die derzeit am Markt herrschenden inkrementellen Kosten-Nutzen-Relationen indikationsübergreifend in einem Verhältnis zueinander stehen, welches die gesellschaftlichen Gerechtigkeitsvorstellungen reflektiert. Hierbei gilt es auch, das Manipulationspotential zu berücksichtigen. Schließlich kann die Steigung (Schwellenwert) des extrapolierten Abschnittes

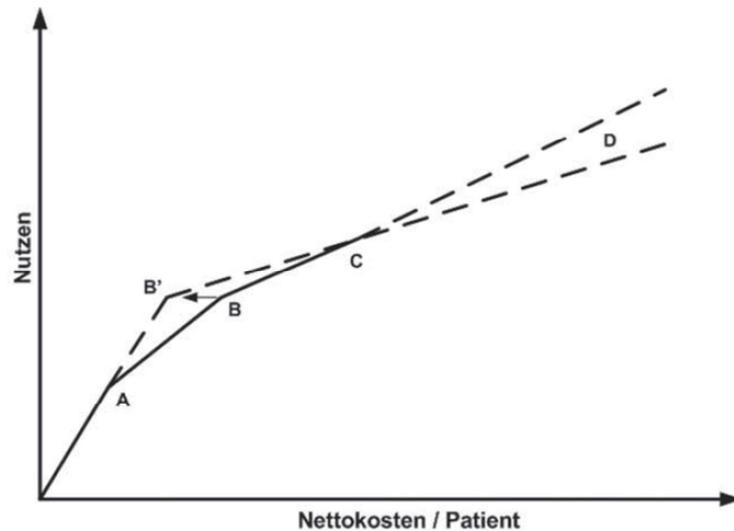
³² Vgl. IQWiG (2009), S. 44.

³³ Vgl. IQWiG (2009), S. 44-47.

³⁴ Vgl. Greiner, W., Kuhlmann, A., Schwarzbach, C. (2010), S. 248-249.

der Effizienzgrenze durch eine einfache Preisanpassung in beide Richtungen (steiler oder flacher) bewusst beeinflusst werden.

Abbildung 6.4: Einfluss einer Preisanpassung auf die Steigung des extrapolierten Abschnittes der Effizienzgrenze



Quelle: Greiner, W., Kuhlmann, A., Schwarzbach, C. (2010), S. 248.

6.4.4 Eine retrospektive Analyse

Die relevantesten und verlässlichsten Informationen über einen Schwellenwert, der im Gesundheitssystem implizit herangezogen wird, kann man einer retrospektiven Analyse vorangegangener Entscheidungen über die Kostenerstattung entnehmen. Frühere Entscheidungen, die eine bestimmte Gesundheitsleistung aus ökonomischen Gründen ablehnen, können als indirekte Evidenz eines gesellschaftlichen Standards der Kosteneffektivität interpretiert werden.³⁵ Wenn man jenen Standard kennt und annehmen kann, dass eine konsistente Anwendung dieser Entscheidungsregel erfolgt sowie weiß, dass keine anderen konfliktären Regeln existieren, dann kann auf einen impliziten Schwellenwert geschlossen werden,³⁶ obwohl es sehr gewagt ist, anzunehmen, dass institutionelle Entscheidungsträger rational urteilen. Jedoch wird es methodisch unmöglich sein, einen harten Schwellenwert, einen Grenzwert als alleiniges Entscheidungskriterium, zu identifizieren, da in die Entscheidung über die Ressourcenallokation neben dem Kosten-Effektivitäts-Verhältnis auch andere Faktoren ein-

³⁵ Vgl. Weinstein, M. C. (1995), S. 94.

³⁶ Vgl. Culyer, T. (2002), S. 10.

fließen.³⁷ Doch auch jenen nicht quantifizierbaren Faktoren wird ein Teil ihrer Latenz genommen.

Besonders interessant sind einige retrospektive Analysen die sich an den Empfehlungen des NICE orientierten und den später explizit gesetzten Schwellenwert relativ genau und konsistent vorhersagten. Raftery schloss beispielsweise auf einen kritischen Schwellenwert von 30.000 £ pro gewonnenen QALY nach der Analyse der Entscheidungen über die Kostenerstattung von 22 Maßnahmen zwischen 1999 und März 2001.³⁸ Eine andere Analyse älterer Empfehlungen des NICE durch Rothgang, Niebuhr, Wasem u. a. ließ erkennen, dass alle Maßnahmen, die uneingeschränkt empfohlen wurden, ein Kosten-Effektivitäts-Verhältnis von weniger als 20.000 £ pro QALY aufwiesen.³⁹ Auch eine Analyse von 32 Empfehlungen des NICE durch Towse und Pritchard deutete auf einen weichen Schwellenwert in einer Bandbreite von ungefähr 20.000 bis 30.000 £ pro gewonnenen QALY hin.⁴⁰ Eine weitere Untersuchung von Towse und Pritchard, die auch Maßnahmen einschloss, die nicht in QALYs evaluiert wurden, bestätigte diese Erkenntnis.⁴¹ In einer weiteren Analyse verfolgten Devlin und Parkin das Ziel, den NICE-Schwellenwert zu beziffern und darüber hinaus die Trade-Offs zwischen der Kosteneffektivität und anderen Faktoren, die in eine Entscheidung über die Akzeptanz oder Nichtakzeptanz einer Maßnahme einfließen, zu beschreiben.⁴² Schließlich stellten sie – im Gegensatz zu den vorher genannten Studien – fest, dass es keine Evidenz in Bezug auf einen Schwellenwert von 20.000 bis 30.000 £ gab, da zwei Maßnahmen unterhalb dieser Grenze abgelehnt und fünf Maßnahmen oberhalb der Grenze akzeptiert worden sind. Dies widerspricht jedoch nicht den später getroffenen Aussagen des NICE, da die Schwellenwerte überschritten werden können, wenn gravierende andere Faktoren dafür sprechen.⁴³

Schließlich bietet der hier vorgestellte Ansatz nur ein deskriptives Modell, welches auf einer sehr unbefriedigenden Datenlage basiert. Ein normativer Charakter existiert nicht, zumindest nicht direkt. Die Ergebnisse solcher retrospektiven Analysen sind daher mit Vorsicht zu interpretieren, da nicht zuletzt auch andere Kriterien, die aber nicht bekannt sind, die Entscheidung der Kostenerstattungsausschüsse beeinflussen. Hier liegt auch die Herausforderung, wenn die Methode der retrospektiven Analyse mehr als nur eine Allokationsregel (hier die Kosteneffektivität) erschließen soll.⁴⁴

Dennoch entschied sich das Department of Health in England dafür, einen expliziten harten Schwellenwert auf Basis einer retrospektiven Analyse von NICE-Empfehlungen für eine

³⁷ Vgl. Eichler, H. G., Kong, S. X., Gerth, W. C. u. a. (2004), S. 524.

³⁸ Vgl. Raftery, J. (2001), S. 1300.

³⁹ Vgl. Rothgang, H., Niebuhr, D., Wasem, J. u. a. (2004), S. 306.

⁴⁰ Vgl. Towse, A., Pritchard, C. (2002), S. 100.

⁴¹ Vgl. Towse, A., Pritchard, C., Devlin, N. (2002), S. 27–28.

⁴² Vgl. Devlin, N., Parkin, D. (2004).

⁴³ Vgl. Kap. 6.9.1.

⁴⁴ Vgl. Culyer, T. (2002), S. 10.

Risk-Sharing-Vereinbarung⁴⁵ mit der pharmazeutischen Industrie zur Bereitstellung von krankheitsmodifizierenden Arzneimitteln bei multipler Sklerose zu setzen. Das Department of Health bezog sich dabei auf eine Untersuchung, die ergab, dass das NICE Arzneimittel mit einem ICER von mehr als 30.000 £ pro QALY in der Regel ablehnte. Aufgrund der Schwere der Erkrankung legte das Department of Health speziell für diesen Kontrakt auf einen Schwellenwert in Höhe von 36.000 £ pro gewonnenem QALY fest.

6.4.5 Die Ermittlung der Zahlungsbereitschaft

Im Gesundheitsbereich tangiert jegliches Handeln auch die Gesundheit anderer Individuen. Für den Entscheidungsträger ist daher die aggregierte Zahlungsbereitschaft von Bedeutung um seine Entscheidung an den aggregierten Präferenzen der Gesellschaft auszurichten.⁴⁶ Die Bestimmung von Schwellenwerten wird daher sehr häufig mit der Debatte um die gesellschaftliche Zahlungsbereitschaft (social willingness to pay, social WTP) verbunden. Gemäß diesem Ansatz vergleicht die Gesellschaft potentielle Gesundheitsleistungen mit anderen Maßnahmen auch außerhalb des Gesundheitswesens. Die Literatur bietet mittlerweile zahlreiche Studienergebnisse zu dieser Fragestellung.

Basierend auf der Diskussion einer indikationsspezifischen Bewertung schlägt Kifmann⁴⁷ eine Methodik vor, mit der formal indikationsspezifische Zahlungsbereitschaften in Abhängigkeit von dem Gesundheitsniveau in der Indikation erzeugt werden. Hierfür wird zunächst ein übergreifender „sozialen Gesundheitsindex“ als zu maximierende Zielfunktion vorgegeben. Darin wird nicht nur das absolute Gesundheitsniveau sondern auch die Verteilung der Gesundheit berücksichtigt. Die vorgeschlagene Ausgestaltung der Wohlfahrtsfunktion enthält einen Parameter für die Ungleichheitsaversion, wodurch der Gesamtnutzen bei größerer Ungleichverteilung der Gesundheit *ceteris paribus* reduziert wird.⁴⁸ Der Index wird entweder unter einem gegebenen Budget maximiert oder es findet eine Bewertung statt, die dann mit den verwendeten Ressourcen verglichen wird. Kifmann leitet ferner aus dem Gesamtindex und der Zahlungsbereitschaft indikationsindividuelle Indifferenzkurven ab, die bei geringem Ausgangsnutzen relativ hohe Zusatzkosten rechtfertigen und bei hohem vorhanden Nutzenniveau auch relativ hohe Zusatznutzen pro Geldeinheit erforderlich machen. (Die angenommene Ungleichheitsaversion führt dazu, dass immer genau eine Therapie gewählt wird.)

Pauly behauptet, dass eine Ressourcenallokation, die nur auf einen Wert pro QALY oder Lebensjahr beruht, zu Ineffizienzen führt, wenn heterogene Präferenzen vorliegen.⁴⁹ Das Ziel einer pareto-optimalen Ressourcenallokation wird nur durch die Anwendung der WTP-

⁴⁵ Vgl. Department of Health (2002).

⁴⁶ Vgl. Breyer, F., Zweifel, P., Kifmann, M. (2005), S. 46, und Johansson, P. O. (1995), S. 115.

⁴⁷ Vgl. Kifmann, M. (2010).

⁴⁸ Vgl. Kifmann, M. (2010).

⁴⁹ Vgl. Pauly, M. V., Sloan, F. A. (1995), S. 107–108.

Methode gewährleistet, da der Outcome von verschiedenen Individuen entsprechend ihrer Präferenzen unterschiedlich bewertet wird.⁵⁰ Birch und Gafni vertreten einen ähnlichen Standpunkt, wenn sie sich auf die Heterogenität der Präferenzen in einem Lebensdauer-Lebensqualität-Trade-off beziehen.⁵¹ Um allerdings eine Ressourcenallokation auf der Makroebene durchführen zu können, müssen die individuellen WTPs zu einer gesellschaftlichen WTP aggregiert werden, was problematisch ist. Da der „value for money“ nur gesellschaftlich von Interesse sein kann, ist der Ermittlung der Zahlungsbereitschaft im Rahmen des Schwellenwertkonzeptes somit eine Grenze gesetzt. Zudem ist die Hypothese, dass Individuen die Gesundheitsversorgung ausschließlich unter Nutzenaspekten betrachten, empirisch inkorrekt, wie Richardson bemerkt. Die Bürger lehnen das WTP-Kriterium ab, wohingegen sie den Paternalismus im Gesundheitswesen akzeptieren und der Extra-Wohlfahrtsökonomischen Zielorientierung (z. B. Maximierung der QALYs) zustimmen. Denn nur so kann eine von der breiten Gesellschaft getragene Prioritätensetzung erfolgen, die danach strebt, jedes QALY oder Lebensjahr mit einem Wert zu versehen.⁵² Zusätzlich zu dieser eher grundlegenden theoriebedingten Problematik ergeben sich methodische Probleme.

Ungeachtet aller theoretischen und methodischen Probleme hat die WTP einen ganz pragmatischen Vorteil, da eine alleinige isolierte Prioritätensetzung durch das Kriterium der Kosteneffektivität praktisch und mitunter auch theoretisch nicht zu empfehlen ist. Die WTP berücksichtigt dagegen auch andere für das Individuum entscheidungsrelevante Kriterien indirekt. Die Ermittlung des Schwellenwerts per WTP lässt die schwierig zu beantwortende Frage, wie und vor allem welche weiteren Kriterien Berücksichtigung finden sollen, gar nicht erst aufkommen. Im Rahmen der Ressourcenallokation gilt dieser Ansatz trotzdem als unrealistisch, da auf der Makroebene kein unbegrenztes Budget zur Verfügung steht.⁵³ Mag auch die gesamtgesellschaftliche Zahlungsbereitschaft hoch sein, die gesamtgesellschaftliche Zahlungsfähigkeit (das Gesundheitsbudget) ist begrenzt. Allerdings ist dem Ansatz insbesondere zu Gute zu halten, dass er in der Lage ist, die Mängel einer willkürlichen Setzung eines Gesundheitsbudgets auf der Makroebene aufzudecken.

6.5 Ansätze zur Herleitung eines optimalen Schwellenwerts bei Budgetbegrenzung

6.5.1 Das Opportunitätskostenkonzept

Es sei hier angenommen, dass der Entscheidungsträger durch ein begrenztes Budget in seinem Entscheidungshandeln eingeschränkt ist. Ferner sind die zu realisierenden medizini-

⁵⁰ Vgl. Weinstein, M. C. (1995), S. 96.

⁵¹ Vgl. Birch, S., Gafni, A. (1992), S. 281.

⁵² Vgl. Richardson, J. (1999), S. 5.

⁵³ Vgl. Al, M. J., Feenstra, T., Brouwer, W. B. F. (2004), S. 41.

schen Maßnahmen im Rahmen der Ressourcenallokation nicht nur nach dem Kosteneffektivitäts-Paradigma auszuwählen. Der Schwellenwert wird vielmehr durch die Opportunitätskosten bestimmt. Die Grundidee des Opportunitätskostenansatzes besteht darin, dass jede Geldeinheit nur einmal ausgegeben werden kann und eine Entscheidung für eine medizinische Maßnahme immer mit einem Verzicht auf eine andere Leistung verbunden ist.⁵⁴ Opportunitätskosten, die diesem Ansatz zugrunde liegen, sind als Alternativkosten zu verstehen. „Hierunter wird der Wert verstanden, den die für ein Programm beanspruchten Ressourcen in alternativer Verwendung für die Gesellschaft haben“.⁵⁵

Prinzipiell sind zur Ermittlung der Opportunitätskosten Vergleiche unabhängig von der sektoralen Untergliederung des Gesundheitswesens möglich. Weiterhin sind auch Vergleiche mit nicht-medizinischen Programmen denkbar. Die Frage lautet somit, auf wie viel privaten Konsum oder öffentliche Leistungen müsste die Gesellschaft verzichten um ein zusätzliches (qualitätskorrigiertes) Lebensjahr zu erhalten?

Richardson sieht beispielsweise ein technisch korrektes Kriterium zur Beurteilung einer erfolgreichen Investition im Gesundheitswesen in den Opportunitätskosten des Kapitals ausgedrückt und schlägt vor, den Return on Investment (ROI) zur Entscheidung über die Ressourcenallokation zu betrachten.⁵⁶ Der Nettonutzen, der sich aus dem monetären Nutzen abzüglich der Kosten ergibt, sollte die Kapitalkosten grundsätzlich übersteigen, damit eine Investition in die Gesundheit vorteilhaft ist.

Eine sehr umfangreiche Metaanalyse unterschiedlicher Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse von 500 lebensrettenden Maßnahmen aus unterschiedlichen Sektoren in den USA liefern Tengs, Adams, Pliskin u. a.⁵⁷ Für das Gesundheitswesen ergaben sich 19.000 \$ pro LY, wohingegen inkrementelle Kosten- Effektivitäts-Verhältnisse von 36.000 \$ pro LY für die Bau- bzw. Gebäudesicherheit, 56.000 \$ pro LY für die Verkehrssicherheit, 350.000 \$ pro LY für den Arbeitsschutz und 4.200.000 \$ pro LY für den Umweltschutz relevant sind. Kennzeichnend sind hier die enorm hohen Varianzen der errechneten inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse. Eine andere Studie, die 165 lebensrettende Maßnahmen in Schweden evaluiert, kommt mit Ausnahme des Umweltschutzes (235.000 \$ pro LY) zu ähnlichen Ergebnissen, auch wenn die Klassifikation der Bereiche nicht identisch zu vorstehender Untersuchung ist.⁵⁸

Letzten Endes ist zusammenzufassen, dass die Opportunitätskosten im Gesundheitswesen, wie auch in vielen anderen Bereichen, wenn überhaupt, nur sehr eingeschränkt ermittelt werden können, da oft staatliche Preisregulierungen und Monopole existieren, die eine Dis-

⁵⁴ Vgl. Kapitel A 7.

⁵⁵ Vgl. Kriedel, T. (1980), S. 31.

⁵⁶ Vgl. Richardson, J. (2004), S. 1.

⁵⁷ Vgl. Tengs, T. O., Adams, M. E., Pliskin, J. S. u. a. (1995).

⁵⁸ Vgl. Ramsberg, J. A. K., Sjöberg, L. (1997).

krepanz von Opportunitätskosten und Marktpreisen zur Folge haben. Weiterhin variiert die Risikoneigung der Individuen in unterschiedlichen Betrachtungsbereichen, wie z. B. dem Gesundheitswesen, der Verkehrssicherheit, dem Brandschutz, etc.⁵⁹ Vergleiche, durch die die Opportunitätskosten ermittelt werden sollen, sind außerdem erheblich erschwert, da die Kompatibilität der verschiedenen Studiendesigns nicht abschließend geklärt werden kann.

6.5.2 Der Schattenpreis als expliziter Schwellenwert

Das theoretisch am stärksten fundierte Kriterium zur Beurteilung der Akzeptanz eines Kosten-Effektivitäts-Verhältnisses ist der Schattenpreis bei einer ausdrücklichen Budgetbeschränkung.⁶⁰ Immer wenn eine Budgetbeschränkung vorliegt, kann ein Schattenpreis errechnet werden. Vorausgesetzt, der Entscheidungsträger operiert unter den Annahmen des Kosten-Effektivitäts-Grundmodells, dann repräsentiert das Kosten-Effektivitäts-Verhältnis der Randmaßnahme, d. h. der letzten produzierten medizinischen Maßnahme, die Opportunitätskosten der beanspruchten Ressourcen, die zur Implementierung einer neuen innovativen Maßnahme aufgewendet werden müssen. Dieses Kosten-Effektivitäts-Verhältnis der Randmaßnahme beziffert den Schattenpreis bzw. den Schwellenwert. Im Rahmen dieser Marginalbetrachtung kommen die inkrementelle Kosten-Effektivitäts- und Kosten-Nutzwert-Analyse zu ihrer vollen Entfaltung. Das inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (incremental cost-effectiveness ratio, ICER), das Ergebnis jener Analyseformen, dient als Entscheidungsinstrument zwischen zwei alternativen Maßnahmen und ist die Grundlage der Ressourcenallokation nach dem Schattenpreiskonzept. Das ICER ergibt sich aus $(K1-K2)/(E1-E2) = \Delta K/\Delta E$, mit K1 und E1 als Kosten und Outcome der Maßnahme 1 sowie K2 und E2 als jene der Maßnahme 2 sowie ΔK und ΔE als Nettokosten bzw. Nettonutzen. Sofern die inkrementelle Effektivität dividiert durch die inkrementellen Kosten größer γ sind, formal ausgedrückt mit $(E1-E2)/(K1-K2) > \gamma$, gilt $(K1-K2)/(E1-E2) < 1/\gamma$, mit $1/\gamma = \lambda$.⁶¹ λ ist der Schwellenwert bzw. Schattenpreis, der für die Gesellschaft die maximale Zahlungsbereitschaft darstellt und den akzeptablen Preis pro Einheit Effektivität bezeichnet.

Ist der Schwellenwert nun bekannt, ist je nach Günstigkeit der Kosteneffektivitätsergebnisse die neue Maßnahme oder die Randmaßnahme zu wählen. Bei der Erstattung einer neuen Maßnahme, deren Kosten-Effektivitäts-Verhältnis unterhalb des Schwellenwertes λ liegt, erfordert eine effiziente Ressourcenallokation gleichzeitig die Ausgrenzung einer anderen Maßnahme, die ein schlechteres Kosten-Effektivitäts-Verhältnis aufweist. Dieser Entscheidungsregel liegt die Prämisse zugrunde, dass momentan die knappen Ressourcen innerhalb

⁵⁹ Vgl. Loomes, G., Towse, A., Pritchard, C., Devlin, N. (2002), S. 47–49.

⁶⁰ Vgl. Weinstein, M. C. (1995), S. 91.

⁶¹ Vgl. Claxton, K. (1999), S. 343.

des fixen Budgets vollständig durch die etablierten Maßnahmen aufgebraucht werden.⁶² Die marginalen Gesundheitseffekte, die durch die Stornierung des alten Programms wegfallen, sollten theoretisch geringer sein als die marginalen Gesundheitseffekte, die durch das neue medizinische Programm hinzukommen, wobei Sendi, Al, Gafni u. a. anhand von Rechenbeispielen zeigen, dass Verzerrungen infolge dieser Annahme entstehen.

Nach Richardson ist die gleichzeitige Ausgrenzung einer Maßnahme mit einer schlechteren Kosteneffektivität aus der Kostenerstattung nach diesem Konzept allerdings nicht zwingend.⁶³ Dies liegt daran, dass das Kosten-Effektivitäts-Verhältnis der neuen und das der Randmaßnahme nicht gleichzeitig eine Aussage über die Höhe der Kosten der beiden Maßnahmen liefert. Der Budgeteinfluss ist somit unabhängig von der Kosteneffektivität. Sendi, Gafni und Birch bezeichnen den Schattenpreisansatz daher als Second-Best-Lösung,⁶⁴ da er zwar Verbesserungen in der Ressourcenallokation identifiziert, sich aber einer Optimierung verweigert. Die Budget-Impact-Methode entfaltet an dieser Stelle ihre volle Relevanz.

Oftmals bedienen sich Autoren eines so genannten League Table, in der die Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse aller Maßnahmen der Reihe nach, beginnend mit dem geringsten Kosten-Effektivitäts-Verhältnis, dargestellt werden. Die Idee der League Table ist untrennbar mit dem Schattenpreisansatz verbunden und verkörpert eine Art Visualisierung der Schattenpreiskonzeption. Abschließend ist festzuhalten, dass der Schattenpreisansatz in der Theorie sehr attraktiv ist, weil er die Kosteneffektivität mit der gesellschaftlichen Zahlungsfähigkeit (affordability) kombiniert und ermöglicht, dass alle neuen wie auch bereits existierenden medizinischen Maßnahmen anhand des gleichen Standards beurteilt werden, vorausgesetzt, dass die Problematik der Vergleichbarkeit überwunden werden kann.⁶⁵ Obwohl der Schattenpreisansatz in der gesundheitspolitischen Realität aber kaum Berücksichtigung findet, was vor allem an dem großen „Datenhunger“ dieses Ansatzes liegt und auf gerechtigkeitspezifischen Argumentationen gründet, hat er doch einen prominenten Ableger hervorgebracht. Beim ursprünglichen Oregon-Medicaid-Programm (OMP), auch Oregon-Health-Plan genannt, erfolgt die Zuweisung finanzieller Mittel gemäß dem Schattenpreiskonzept. Diesem Konzept wird zur Bestimmung des optimalen Schwellenwertes letztlich eine besondere Bedeutung beigemessen. Dieser Ansatz ist die theoretisch fundierteste und korrekteste Methode,⁶⁶ die bei einem gegebenen Budget den medizinischen Nutzen maximiert.

⁶² Vgl. Sendi, P., Al, M. J., Gafni, A. u. a. (2003), S. 2208.

⁶³ Vgl. Richardson, J. (1999), S. 6.

⁶⁴ Vgl. Sendi, P., Gafni, A., Birch, S. (2002), S. 25.

⁶⁵ Vgl. Torrance, G. W., Siegel, J. E., Luce, B. R. (1996), S. 57.

⁶⁶ Vgl. Weinstein, M. C. (1995), S. 91.

6.6 Diskussion der Ansätze

Der Mythos, „[...] that decisions about the allocation of care are based on clinical criteria alone [...]“⁶⁷ existiert nicht mehr. Im Interesse einer gerechten und effizienten Ressourcenallokation ist dezidiert eine Hinwendung von einer impliziten zu einer expliziten Rationierung zu fordern. Daraus resultiert sowohl eine zunehmende Konvergenz bezüglich der Zielausrichtung innerhalb des medizinischen Bereichs als auch über mehrere abgegrenzte Bereiche und Sektoren hinweg. In Entscheidungssituationen über die Ressourcenallokation, in denen das Budget expliziten, d. h. formellen und transparenten Restriktionen unterliegt, ist das Ziel eindeutig – Maximierung der Gesundheitseffekte. Grundsätzlich muss sich jede Inanspruchnahme einer weiteren Ressource daran messen lassen, welches Kosten- Effektivitäts-Verhältnis diese im Vergleich zur letzten realisierten Maßnahme generiert. In diesem Prozess ist der Kosteneffektivitätsschwellenwert das Instrument, welches eine pareto-optimale Prioritätensetzung bedingt.

Es ist unstrittig, dass ein Schwellenwert den Ausschluss bestimmter medizinischer Maßnahmen aus dem solidarisch finanzierten Leistungskatalog bewirkt. So fern dies im Rahmen einer expliziten Rationierung erfolgt, ist dies aber positiv zu werten. Denn Leistungen, die nicht kosteneffektiv sind, d. h. Maßnahmen, die keinen oder, gemessen an ihren Kosten, einen geringen Nutzen stiften, wünscht die Gesellschaft nicht, wenn sie nach der maximalen Gesundheit strebt. Dennoch ist die explizite Rationierung unbeliebt und wird aktiv verleugnet. Während das Schwellenwertkonzept primär als eine Methode der Kostenbeschränkung gilt, wird übersehen, dass diese dazu beiträgt, Über- und Unterversorgungen bei Gesundheitsleistungen aufzudecken und die Konsistenz der Entscheidungen der Entscheidungsträger zu wahren. Da eine Rationierung unvermeidbar ist, eröffnet die Absenz eines expliziten Schwellenwerts gleichwohl mehr Möglichkeiten für Willkür- und Ad-hoc-Entscheidungen, die für die politischen Entscheidungsträger wesentlich attraktiver sind. Die implizite Rationierung durch implizite Schwellenwerte, die geschlossen in allen Ländern praktiziert wird, ist letztendlich undemokratisch und ungerecht.

Sieben mögliche Ansätze der Festlegung eines kritischen Schwellenwertes wurden hier dargestellt. Von diesen sechs Optionen verkörpern die Faustregeln, die retrospektive Analyse, der Vergleichsansatz und die Effizienzgrenze des IQWiG eher die „zweite Wahl“. Der Opportunitätskostenansatz, der Schattenpreisansatz und die Ermittlung der gesellschaftlichen Zahlungsbereitschaft (WTP) stellen dagegen Konzepte dar, die einen optimalen Schwellenwert generieren, anhand dessen über die Kosteneffektivität einer Maßnahme geurteilt werden kann. Wegen der schwierigen Quantifizierung der Opportunitätskosten hat der Opportunitätskostenansatz jedoch nur eine geringe Chance zur Realisierung. Auch die Ermittlung der

⁶⁷ Vgl. Doyal, L. (1997), S. 1114.

WTP ist mit Problemen behaftet, die hauptsächlich in der unrealistischen Annahme eines flexiblen Budgets liegen. Folglich erweist sich der Schattenpreisansatz als das am stärksten fundierte Konzept, auch wenn dieses nicht frei von Kritik ist.

Insbesondere die Frage, ob der Preis für ein QALY konstant und für alle gleich sein soll, wird kritisch diskutiert und kann nicht abschließend beantwortet werden. Wie der Schattenpreisansatz verlangt, ist einerseits aus normativen Gründen ein konstanter Schwellenwert anzunehmen und andererseits bedingen verschiedene Studienformen bzw. Erhebungsmethoden unterschiedliche Ergebnisse, so dass divergente Schwellenwerte entstehen.⁶⁸ Pauly konstatiert schließlich, dass eine Ressourcenallokation, die nur auf einen Wert pro QALY oder Lebensjahr beruht, zu Ineffizienzen führt, wenn heterogene Präferenzen vorliegen und meint das Ziel einer pareto-optimalen Ressourcenallokation würde besser durch die Anwendung der WTP-Methode gewährleistet.⁶⁹ Weinstein und Richardson stellen dagegen fest, dass die Gesellschaft (indirekt) danach strebt, jedes QALY oder Lebensjahr (unabhängig von Gerechtigkeitsaspekten) mit einem Wert zu versehen und die Individuen eine Ressourcenallokation mittels des Kriteriums der individuellen Zahlungsbereitschaft ablehnen.⁷⁰

Weiterhin sieht sich die Idee der Verwendung kritischer Schwellenwerte zur Ressourcenallokation Kritik ausgesetzt, weil einige grundlegende Annahmen in der Praxis nicht haltbar sind. Die Annahme der konstanten Skalenerträge und voll-ständigen Teilbarkeit medizinischer Maßnahmen ist nicht immer erfüllt. Gafni und Birch kritisieren zudem die völlig unzureichende wohlfahrtsökonomische Begründung und die aus diesem Vorgehen erwachsende Gefahr steigender Gesundheitsausgaben.⁷¹ Gafni und Birch behaupten, dass der Schwellenwertansatz zu einem unkontrollierten Wachstum der Gesundheitsausgaben führen könnte, wenn neue Maßnahmen unterhalb des Schwellenwertes liegen. Zudem können Leistungserbringer, insbesondere die Pharmaindustrie, beispielsweise ihr Handeln entsprechend an der Vorgabe eines expliziten Schwellenwertes ausrichten. Mit dem Wissen, dass eine Maßnahme bis zu einem bestimmten Kosten-Effektivitäts-Verhältnis auf jeden Fall erstattet wird, kann der Preis für Leistungen, die eigentlich relativ günstig sind, künstlich hochgehalten werden. Wegen dieser möglichen Preisstrategie hat ein impliziter Schwellenwert sogar einen Vorteil, auch wenn dies der Einzige ist.

Neben diesen theoretischen Problemen hat das klassische Schwellenwertkonzept zwei gravierende praktisch-methodische Nachteile. Zum einen existieren, anders als in der Theorie angenommen, unvollständige Informationen und zum anderen sind neben der Kosteneffektivität weitere Kriterien entscheidungsrelevant, d. h. die Ziele sind typischerweise komplexere Maximierungsansätze des gesundheitsbezogenen Nutzens. Zum ersten Kritikpunkt ist zu-

⁶⁸ Vgl. Johannesson, M. (1996), S. 238.

⁶⁹ Vgl. Pauly, M. V. (1995), S. 107–108.

⁷⁰ Vgl. Weinstein, M. C. (1995), S. 96, und Richardson, J. (1999), S. 5.

⁷¹ Vgl. Gafni, A., Birch, S. (1993).

nächst festzustellen, dass Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse nicht für alle und insbesondere nicht für viele ältere medizinische Maßnahmen verfügbar sind, weil sie nie gesundheitsökonomisch evaluiert wurden. Selbst wenn hinreichende Informationen vorliegen würden, müsste eine einheitliche Linie in der Methodik gefunden werden. Um die Qualität ökonomischer Analysen zu garantieren, sind valide und verlässliche Daten sowohl auf der Kosten- als auch auf der Nutzenseite unabdingbar. Dies wirft die Frage auf, welche Kosten im Rahmen des Schwellenwertansatzes zu berücksichtigen sind. Johannesson, Meltzer und O'Conner haben beispielsweise gezeigt, wie die Berücksichtigung oder Missachtung zukünftiger Kosten einer medizinischen Maßnahme das Kosten-Effektivitäts-Verhältnis beeinflussen kann, insbesondere wenn es sich um Innovationen handelt, welche die Lebenserwartung mehr erhöhen als die Lebensqualität.⁷² Abgesehen von den Kosten gestaltet sich auch die valide und verlässliche Nutzenmessung problematisch. Schließlich steht und fällt das Schwellenwertkonzept mit der Frage der Validität der Nutzenmessung. Alle Maßnahmen müssen zwingend im gleichen Outcome-Maß evaluiert werden, da Umrechnungen nur ungenau möglich sind. Hier bieten sich zwar QALYs an, die aber auch nicht frei von Kritik sind. Die Wahl der Perspektive ist zudem unmittelbar mit den Schwierigkeiten der Kosten- und Nutzenbestimmung verbunden.

Um das Schwellenwertkonzept konsequent anwenden zu können, müssen alle Maßnahmen aus der gleichen Perspektive evaluiert worden sein. Dies muss die gesellschaftliche Sichtweise sein. Letztendlich ist bezüglich der unvollkommenen Informationslage festzuhalten, dass eine einmalige Evaluation auch nicht genügen wird, da sich die Bedingungen, welche die Kosten- und Nutzenwerte determinieren, kontinuierlich ändern. Fortlaufende Evaluationen werden notwendig sein um das Schwellenwertkonzept dauerhaft anwenden zu können.

Der zweite praktisch-methodische Nachteil des Schwellenwertkonzeptes besteht in der unzureichenden Würdigung komplexerer Maximierungsansätze. Die Natur der Ressourcenallokation im Gesundheitswesen ist komplexer als dies der Schwellenwertansatz zu erfassen vermag. Die Multidimensionalität des Entscheidungsprozesses der Ressourcenallokation ist der basale Grund für das „Versagen“ des Schwellenwertansatzes in der Praxis der Gesundheitspolitik.⁷³ Es existiert eine beachtliche Zahl von potentiellen Zielen im Gesundheitswesen, die oftmals gegenläufig sind, sodass eine Balance der Ziele sehr schwierig oder gar unmöglich scheint. Keine Theorie, auch nicht gestützt durch die Empirie, lässt daher den Schluss zu, den Schwellenwertansatz als alleiniges Entscheidungskriterium heranzuziehen. Während harte Schwellenwerte zwar am besten eine effiziente Ressourcenallokation garantieren, muss die gesundheitsökonomische Evaluation um andere gesellschaftliche Präferenzen, insbesondere um Gerechtigkeitskriterien, erweitert werden.⁷⁴

⁷² Vgl. Johannesson, M., Meltzer, D., O'Conner, R. M. (1997).

⁷³ Vgl. Drummond, M. F., O'Brien, B., Stoddart, G. L. u. a. (1997), S. 272.

⁷⁴ Vgl. Eichler, H. G., Kong, S. X., Gerth, W. C. u. a. (2004), S. 525.

6.7 Ist der Schwellenwert alles?

Die Welt der Prioritätensetzung ist ungleich komplexer, als dass sie nur mittels eines einzigen Schwellenwerts erklärt werden kann. Zum einen haben sowohl der Entscheidungsträger als auch die Gesellschaft als Ganzes den Wunsch auch andere Kriterien bei der Entscheidung über die Ressourcenallokation einfließen zu lassen, zum anderen fehlen Informationen über die budgetären Auswirkungen in Abhängigkeit des relativen Anteils einer bestimmten Maßnahme am Gesamtbudget.⁷⁵ Folglich verliert ein harter Schwellenwert, der mühelos interpretiert werden kann, an Bedeutung. Während solch ein Wert hinsichtlich der Transparenz, der Konsistenz sowie der Vorhersagbarkeit der Entscheidung Vorzüge bietet, versagt er bei der Möglichkeit der Einbeziehung von gesellschaftlichen Präferenzen in den Entscheidungsprozess, die nicht die Kosteneffektivität erfassen.

Im Gegensatz zu einem *harten* Grenzwert, den Devlin und Parkin „knife-edge“ value, „ein Wert auf Messers Schneide“, nennen,⁷⁶ bietet ein *weicher* Schwellenwert die Option zur Verbindung mit anderen gesellschaftlichen Zielen. In diesem Sinne resultiert dieses Vorgehen nicht in einem Automatismus der Annahme oder Ablehnung der Kostenerstattung von medizinischen Programmen. Stattdessen ergibt sich eine Schwellenwertbandbreite mit einer Minimal- und Maximalgrenze.⁷⁷ Akehurst bezeichnet den Bereich zwischen beiden Polen als „Reisigfeuer“ („smudge“),⁷⁸ als einen Bereich des Unbehagens und von Unannehmlichkeiten, da Maßnahmen, die zwischen beiden Grenzwerten liegen, überwiegend durch zusätzliche Kriterien gerechtfertigt werden und so zu immer weiter steigenden Kosten führen. Ein weicher Schwellenwert ist also unpräzise und bietet nur einen unzureichenden Anhaltspunkt zur Ressourcenallokation, da der Entscheidungsträger eine eindeutige Entscheidungsregel benötigt.

Gemäß der empirischen Untersuchung von Dolan und Shaw sind für die Bürger die Gesundheitsgewinne (z. B. gemessen in QALYs) und die Konsequenzen, die sich einstellen würden, wenn keine Behandlung erfolgt, die zwei wichtigsten Kriterien.⁷⁹ Unter Bezugnahme auf diese Ergebnisse ist es gerechtfertigt, den Schwellenwertansatz allerdings als den Hauptpfeiler der Ressourcenallokation beizubehalten. Die Kosteneffektivität bleibt somit das wesentliche Entscheidungskriterium.

Die isolierte Prioritätensetzung anhand der Kosteneffektivität kann zu gesellschaftlich ungewollten Entscheidungen führen. Sollte beispielsweise der League Table, welcher letztlich eine Visualisierung des Schwellenwertansatzes ist, Gesetzeskraft verliehen werden, wäre wahrscheinlich ein allgemeingültiger Versicherungsschutz beispielsweise für die Nierendialy-

⁷⁵ Vgl. Al, M. J., Feenstra, T., Brouwer, W. B. F. (2004).

⁷⁶ Vgl. Devlin, N., Parkin, D. (2004), S. 438.

⁷⁷ Vgl. Eichler, H. G., Kong, S. X., Gerth, W. C. u. a. (2004), S. 520.

⁷⁸ Vgl. Akehurst, R. (2002), S. 38–39.

⁷⁹ Vgl. Dolan, P., Shaw, R. (2003), S. 53–59.

se nicht gegeben bzw. kontrovers zu diskutieren, da die Kosten beträchtlich sind und ein Kosten-Effektivitäts-Verhältnis sich entsprechend ungünstig darstellt. Auch Herz- und Lebertransplantationen als Vertreter für High-End-Medizin sind Prozeduren, die trotz eines sich verbessernden Kosten-Effektivitäts-Verhältnisses im Laufe der Zeit zur Disposition stehen würden. Es gibt sogar medizinische Maßnahmen, deren Kosten-Effektivitäts-Verhältnis so hoch ist, dass dies einen sinnvollen Vergleich nicht zulässt. Smith, Hillner und Desch erlauben mit ihrer Metaanalyse über alle zwischen 1980 und 1992 verfügbaren Studien, die die Kosteneffektivität von verschiedenen Therapiemöglichkeiten von Krebs (insbesondere Chemotherapie) untersuchten, einen Überblick über die zum Teil sechsstelligen Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse (in \$ pro zusätzlichem QALY oder Lebensjahr).⁸⁰ Weeks, Tierney und Weinstein publizierten z. B. ein Kosten-Effektivitäts-Verhältnis von 6.000.000 \$ pro QALY für die Verabreichung von Immunglobulin für die chronische lymphatische Leukämie um Infektionen zu verhindern.⁸¹ Vor allem in der Onkologie sind solche High-End-Maßnahmen weit verbreitet, was für eine Anwendung des Schwellenwertkonzepts problematisch erscheint, da die Anzahl der Krebserkrankungen in den meisten Industrieländern beträchtlich zunimmt.

Ein vorbehaltloses Festhalten am Schwellenwertansatz würde somit vornehmlich bei Vernachlässigung von Gerechtigkeitsaspekten zu gesundheitspolitischen und gesellschaftlichen Verwerfungen beitragen.⁸² Eine Allokation nach diesem Muster könnte einen maßlosen Teil verfügbarer Ressourcen auf bestimmte Krankheiten verteilen, wobei andere Krankheiten aus dem zur Verfügung stehenden Topf nicht finanziert werden. Birch und Gafni konstatieren, „[...] this is one of the reasons why economic evaluation as currently practised has failed to lead us to where we want to be“.⁸³ Gesundheit ist nur einer von vielen Werten, der maximiert werden soll. Insofern hat die Kosten-Effektivitäts- bzw. Kosten-Nutzwert-Analyse in der Praxis der Ressourcenallokation versagt, wie Coast feststellt.⁸⁴ Leistungen in einer pluralistischen Gesellschaft nur aufgrund eines nicht akzeptablen Kosten-Effektivitäts-Verhältnisses aus dem Leistungskatalog der Gesetzlichen Krankenversicherung auszuschließen, ist nicht zu empfehlen. Towse, Pritchard und Devlin sehen daher die wesentliche Herausforderung der Prioritätensetzung in der Untersuchung angemessener Verknüpfungen des „value for money“ mit den Sichtweisen der Gesellschaft, d. h. ihrer Präferenzen.⁸⁵

Welche Kriterien sind es aber, die neben der Kosteneffektivität entscheidungsrelevant sind und welche Prioritätenreihenfolge bzw. Gewichtung sollen sie erhalten? Hierzu wäre es hilfreich, die Ziele bzw. das Zielsystem unseres Gesundheitssystems zu betrachten und anhand

⁸⁰ Vgl. Smith, T. J., Hillner, B. E., Desch, C. E. (1993), S. 1460–1474.

⁸¹ Vgl. Weeks, J., Tierney, M. R., Weinstein, M. C. (1991), S. 81–86.

⁸² Vgl. Ham, C. (1998), S. 1967.

⁸³ Vgl. Birch, S., Gafni, A. (1993), S. 475.

⁸⁴ Vgl. Coast, J. (2004), S. 1234.

⁸⁵ Vgl. Towse, A., Pritchard, C., Devlin, N. (2002), S. 475.

dessen die Entscheidungskriterien zu identifizieren. „Mehr Ergebnisorientierung im Gesundheitswesen setzt klare Vorstellungen über dessen Aufgaben und Ziele voraus. Rationale Gesundheitspolitik erfordert ein durchdachtes und möglichst widerspruchsfreies Zielsystem“.⁸⁶ Indessen definiert beispielsweise die deutsche Gesundheitspolitik für das Gesundheitswesen keine explizite Zielfunktion. Es fehlen eindeutige Kriterien für den Entscheidungsprozess über die Ressourcenallokation im Gesundheitswesen. Infolge dieser unbefriedigenden Situation sollen durch die Sichtung der gesundheitsökonomischen Literatur nachfolgend Vorschläge weiterer entscheidungsrelevanter Kriterien unterbreitet werden, die anschließend in ein multiples Optimierungsmodell eingehen können, welches einen multiplen Schwellenwert ergibt.

6.8 Weitere Kriterien zur Generierung eines multiplen Schwellenwerts

6.8.1 Neue versus alte medizinische Maßnahmen

Ein potentieller Schwellenwert kann sich bei neuen und etablierten Maßnahmen unterscheiden, da die gesellschaftliche Bereitschaft auf eine alte Gesundheitsleistung zu verzichten, geringer ist, als jene, eine neue Maßnahme aufzunehmen.⁸⁷ Dies bedeutet, dass die Zahlungsbereitschaft für den Erhalt einer medizinischen Maßnahme höher ist als die Zahlungsbereitschaft für eine neue medizinische Versorgung, die den gleichen Nutzen generiert. O'Brien, Gertsen, Willan u. a. argumentieren, dass der Verkaufspreis für ein QALY (für eine etablierte Maßnahme) größer ist als der Kaufpreis (für eine neue Maßnahme) und bezeichnen dieses Phänomen zutreffend als „[...] kink in consumer's threshold value for costeffectiveness in health care“.⁸⁸ Ein Schwellenwert für neue medizinische Maßnahmen müsste demnach niedriger sein als jener für bereits etablierte Leistungen, wenn den Präferenzen der Bürger entsprochen werden soll.

6.8.2 Patientenbezogene Gerechtigkeit

Ein weiteres Entscheidungskriterium der Prioritätensetzung ist die Gerechtigkeit. Gerechtigkeitsprinzipien befassen sich hauptsächlich mit Fragen der Distribution statt mit Fragen der optimalen Allokation knapper Ressourcen. Hier meint Gerechtigkeit die Gleichheit der Möglichkeit des Zugangs für jeden gleichen Bedarf. Aus dem Verständnis dieser Definition heraus soll zwischen patientengruppenbezogener Gerechtigkeit, die hier erörtert wird, und distributiver Gerechtigkeit, die anschließend diskutiert wird, unterschieden werden. Da gerechtigkeitsbasierte Modelle der Prioritätensetzung auf den Bedarf abstellen, konfliktieren sie mit

⁸⁶ Vgl. Sachverständigenrat für die Konzentrierte Aktion im Gesundheitswesen (1995), S. 15.

⁸⁷ Vgl. O'Brien, B. J., Gertsen, K., Willan, A. R. u. a. (2002), S. 179.

⁸⁸ Vgl. O'Brien, B. J., Gertsen, K., Willan, A. R. u. a. (2002), S. 175.

jenen, die die Effizienz fokussieren. Je mehr Gerechtigkeitsaspekte bei der Prioritätensetzung beachtet werden, desto ineffizienter wird das Allokationsergebnis. Daher muss eine sinnvolle Balance gefunden werden.

Schweregrad der Krankheit

Das erste Argument einer patientengruppenbezogenen Gerechtigkeitsidee ist der Schweregrad einer Erkrankung. Der Ausgangspunkt einer Behandlung spielt insofern eine Rolle, als dass die Gesellschaft dazu tendiert, Prioritäten gemäß diesem Schweregrad zu setzen.⁸⁹ Eine Bevorzugung von Patienten mit einer initial außerordentlich niedrigen Lebensqualität und/oder kurzen Lebenserwartung ist das Ziel. Dieses Kriterium zur Ressourcenallokation kann aber durchaus kontrovers diskutiert werden. Schließlich haben Patienten mit einem weniger schweren Leiden auch ein Bedürfnis nach Gesundheit, das unter Beachtung des Gerechtigkeitsprinzips gleichwertig ist. Unglück und tragische Vorkommnisse sind nicht der Ungerechtigkeit gleichzusetzen⁹⁰ und bedürfen daher eigentlich keiner expliziten Anerkennung bei der Ressourcenallokation. Darüber hinaus bedingt das Konzept der Kosteneffektivität an sich eine Bevorzugung von Patienten mit einer initial außerordentlich niedrigen Lebensqualität und/oder kurzen Lebenserwartung, weil diese einen größeren Nutzenzuwachs auf sich vereinen können als Patienten mit einer geringeren Gesundheitsstatusabweichung. Entgegen dieser Argumentation gibt es aber trotzdem Zustände, die eine Berücksichtigung des Schweregrads verlangen könnten. Es wird beispielsweise argumentiert, dass das QALY-Konzept Patienten mit chronischen Leiden diskriminiert.⁹¹ In diesem Zusammenhang ist der Endpunkt nach einer erfolgten Behandlung, der zwischen verschiedenen Patientengruppen differenziert werden kann, von besonderer Bedeutung. Sofern eine Maßnahme nur eine geringe Effektivität aufweist aber die Krankheit mit einer besonderen Schwere einhergeht, ist eine mehr oder weniger regulierte Abweichung von der Evidenz der Kosteneffektivität gefordert. Folglich sollte nicht die initiale Schwere einer Erkrankung per se sondern die initiale Schwere einer Erkrankung unter Beachtung des potentiellen Endzustands nach einer Behandlung betrachtet werden, wenn über die Prioritätensetzung befunden wird. Eine Gerechtigkeitsgewichtung von medizinischen Maßnahmen, die chronische Erkrankungen lindern, erscheint daher sinnvoll.

⁸⁹ Vgl. Schwappach, D. L. B. (2002), S. 214.

⁹⁰ Vgl. Menzel, P. T. (1983), S. 195.

⁹¹ Vgl. Schwappach, D. L. B. (2002), S. 215.

Patientengruppengröße

Eine differenzierte Beachtung der Patientengruppengröße, d. h. der Anzahl der jeweils betroffenen Patienten, ist ein weiterer möglicher Ansatz zur Wahrung der Gerechtigkeit über alle Patientengruppen hinweg.⁹² Eine Maßnahme ist demnach nicht als nachrangig einzustufen, weil sie, wie bestimmte Stoffwechselerkrankungen (z. B. Morbus Wilson), selten vorkommt.⁹³ Die Patientengruppengröße erscheint relevant, da sich das Kosten-Effektivitäts-Verhältnis hinsichtlich der Größe bestimmter Gruppen von Nutznießern oder Verlierern zwar nicht unterscheidet, aber die niedrigeren (bei großen Patientengruppen) oder höheren Kosten (bei kleinen Patientengruppen) pro behandeltem Fall, die durch die Gruppengröße bedingt werden, voll berücksichtigt werden. Ursache für die patientengrößenabhängigen Kosten sind die Entwicklungskosten des medizinischen Produkts und die Art der Preisbildung. Die Entwicklung von Medikamenten kostet durchschnittlich 800 Millionen \$ pro Medikament (Fehlschläge eingeschlossen). Dieser Betrag muss sich über die Umsätze, also über den Preis und die Menge, amortisieren. Ist die Zahl der Patienten einer bestimmten Erkrankung relativ gering, muss das Pharmaunternehmen einen relativ hohen Preis ansetzen. Diese hohen Kosten wirken sich bei der Evaluierung der Maßnahme entsprechend negativ auf die Vorteilhaftigkeit aus. Letztlich erscheint dieses Kriterium aber nicht stichhaltig genug, da der Entscheidungsträger in den Preisbildungsprozess der Hersteller kaum Einblick haben dürfte und es weitere Gründe für hohe Kosten bzw. Preise gibt, die nicht unbedingt in der Patientengruppengröße liegen. Schließlich würde das Kriterium der Gruppengröße, welches kleinere Patientengruppen bevorzugt, Fehlanreize erzeugen. Pharmaunternehmen würden wahrscheinlich die Preise künstlich hoch halten um ihre Gewinne zu steigern. Deshalb sollte vom Kriterium der Patientengruppengröße zur Prioritätensetzung Abstand genommen werden.

Alternative Maßnahmen

Weiterhin kann im Hinblick auf den Entscheidungsprozess über die Ressourcenallokation danach gefragt werden, wie viele alternative medizinische Maßnahmen für die gleiche Indikation zur Wahl stehen.⁹⁴ In diesem Zusammenhang handelt es sich bei einer Orphan-Maßnahme um eine medizinische Maßnahme für eine bestimmte Krankheit, für die es keine alternative kurative Behandlungsform gibt – sozusagen eine „Waise“ (orphan) für eine bestimmte medizinische Indikation. Die Notwendigkeit einer besonderen Beachtung von nicht substituierbaren medizinischen Maßnahmen ist offensichtlich.

⁹² Vgl. Devlin, N., Parkin, D. (2004), S. 439.

⁹³ Vgl. Zentrale Kommission zur Wahrung ethischer Grundsätze in der Medizin und ihren Grenzgebieten (Zentrale Ethikkommission) (2000), S. 1021.

⁹⁴ Vgl. George, B., Harris, A., Mitchell, A. (1999), S. 6, und Anell, A. (2004), S. 33.

6.8.3 Distributive bevölkerungsgruppenbezogene Gerechtigkeit

Die distributive Gerechtigkeit als Entscheidungskriterium bezieht sich auf die Charakteristika des Patienten und betrachtet Disparitäten bezüglich verschiedener Bevölkerungsgruppen anstatt hinsichtlich verschiedener Patientengruppen. Wesentlich sind Verteilungsgedanken, die in der Sozialpolitik beheimatet sind.

Selbstverschulden

Man kann argumentieren, dass verhaltensbedingte Einflüsse auf die Gesundheit, welche die positive Wirkung der medizinischen Versorgung konterkarieren, nicht negiert werden dürfen.⁹⁵ Trotz divergenter empirischer Ergebnisse gibt es nur eine moderate Unterstützung für das Argument, dass Ressourcen hinsichtlich des Aspekts des Selbstverschuldens zu verteilen sind.⁹⁶ Sicherlich wäre allein die Abgrenzung ungesunden Verhaltens ein wohl kaum zu lösendes Problem. Weiterhin ist eine konsequente massive Beeinflussung des gesundheitsrelevanten Verhaltens der Konsumenten mit den Prinzipien einer freiheitlichen Gesellschaft nicht vereinbar. Auch die multifaktorielle Genese von Krankheiten, deren faktische Kausalfaktoren nicht eindeutig identifiziert sind, verbietet voreilige Schuldzuweisungen.⁹⁷ So scheint, dass das Argument selbst verschuldendes Verhalten zu bestrafen, den Gerechtigkeitsgedanken in seinem Ursprung verfehlt. Im Übrigen kennt das deutsche Sozialgesetzbuch unter § 52 SGB V bereits Leistungsbeschränkungen bei Selbstverschulden. Eine darüber hinausgehende Beachtung des Selbstverschuldens erscheint nicht ratsam. Außerdem wäre dieses Kriterium auf der Makroebene sehr schwer zu operationalisieren und würde eher die Mikroebene der Ressourcenallokation tangieren.

Alter

Aufgrund sinkender Geburtenzahlen und einer steigenden Lebenserwartung wächst der absolute und relative Anteil alter Menschen in der Bevölkerung. Da ältere Menschen im Vergleich zu jüngeren Mitbürgern durchschnittlich mehr Gesundheitsleistungen konsumieren, stellt sich die Frage, ob es ethisch geboten sowie ökonomisch sinnvoll erscheint, eine Ressourcenallokation durch altersabhängige Leistungsbeschränkungen herbeizuführen.⁹⁸ Johannesson und Johansson sprechen in diesem Zusammenhang von einem Trade-off zwischen gerettetem Leben und unterschiedlichem Alter.⁹⁹ Ihr Ergebnis einer empirischen Studie, eine Befragung von 1000 zufällig ausgewählten schwedischen Bürgern ab 15 Jahren,

⁹⁵ Vgl. Breyer, F., Zweifel, P. (1999), S. 164.

⁹⁶ Vgl. Tymstra, T., Andela, M. (1993), S. 2995-2999, und Schwappach, D. L. B. (2003), S. 262.

⁹⁷ Vgl. Schöne-Seifert, B. (1992), S. 43.

⁹⁸ Vgl. Marckmann, G. (2005), S. 351.

⁹⁹ Vgl. Johannesson, M., Johansson, P. O. (1997), S. 589-599.

sagt aus, dass die geretteten Leben von fünf 50-jährigen Personen oder 34 70-jährigen Personen äquivalent dem geretteten Leben einer 30-jährigen Person sind. Schließlich müssen diese Ergebnisse, wie die Autoren passend bemerken, mit Vorsicht interpretiert werden, da vor allem die Validität der Fragen nicht abschließend geklärt wurde. Hier soll diese Idee nicht weiter verfolgt werden, da sie vor allem für die politische Realität momentan nicht praktikabel erscheint.

Indessen wird dem QALY-Konzept die Intention einer altersbezogenen Rationierung unterstellt und somit die Bevorteilung jüngerer Bürger nachgesagt. Theoretisch kann dem Vorwurf der Altersdiskriminierung entgegnet werden, dass das Prinzip der Nutzenmaximierung, dem das QALY-Konzept indirekt unterliegt, gegenüber dem Alter neutral ist. Trotzdem kommt es bei einer konsequenten Anwendung des Nutzenkalküls zu einer indirekten Altersdiskriminierung, da bei älteren Menschen wegen eines geringeren Lebensqualitätsgewinns und einer geringeren verbleibenden Lebenszeit häufig ein niedrigerer Nutzenzuwachs entsteht.¹⁰⁰ Allerdings müssen nutzentheoretische Konzepte wie der QALY-Ansatz nicht verworfen werden, wenn dem Alter der Patienten eine besondere Würdigung im Rahmen der Prioritätensetzung zuteilwerden soll, da Verzerrungen mittels Alters-Gewichtungen rückgängig gemacht werden können.¹⁰¹ Diese Gewichtungen müssten dann allerdings allgemeingültig eingeführt werden, damit die Vergleichbarkeit von Studien weiterhin gewährleistet ist.

Trotz dieser Korrekturmöglichkeit ergibt sich nach dem Prinzip der Wohlfahrtstheorie eigentlich keine Notwendigkeit zu handeln, da das QALY-Konzept, wie erwähnt, altersneutral ist. Im Sinne der utilitaristischen Gerechtigkeit ist, nach dem Motto „Everybody to count for one, nobody for more than one [...]“,¹⁰² die gesellschaftliche Wohlfahrt zu maximieren, womit das QALY-Konzept im Einklang steht. Außerdem erfolgt eine Diskriminierung sowohl alter als auch junger Menschen, nimmt man beispielsweise die häufig verwendeten QALYs als Nutzeinheit, da nicht das Alter per se, sondern die Lebenserwartung – ceteris paribus – ergebnisrelevant ist.¹⁰³ Weiterhin ist das Argument der „fair innings“, der „fairen Amtszeit“, im Sinne einer anständigen Lebenszeit, gegen eine Altersgewichtung opportun. Gemäß dieser Argumentation wird die Gleichheit der Gesundheit über die gesamte Lebenszeit der Individuen gefordert.¹⁰⁴ Jedem steht quasi zu einem bestimmten Zeitpunkt sein Optimum zu. Jedoch ist diese Rechtfertigung nur zulässig, wenn jede Person auf ein faires, anständiges Leben zurückblicken kann, und ein junges Leben ausschließlich auf Kosten eines alten Lebens gerettet werden kann.¹⁰⁵ Des Weiteren ergeben Umfragen einen nur sehr eingeschränkten

¹⁰⁰ Vgl. Marckmann, G. (2005), S. 351.

¹⁰¹ Vgl. Gandjour, A., Lauterbach, K. W. (2000), S. 118.

¹⁰² Vgl. McKie, J., Richardson, J., Singer, P. u. a. (1998), S. 52.

¹⁰³ Vgl. Schwappach, D. L. B. (2003), S. 211.

¹⁰⁴ Vgl. Marckmann, G. (2005).

¹⁰⁵ Vgl. Marckmann, G. (2005), S. 351.

Wunsch nach einem generellen Allokationskriterium Alter.¹⁰⁶ Eher das Gegenteil ist der Fall, wie Johannesson und Johansson zeigen.¹⁰⁷ Entscheidungsträger sprechen dem Parameter Alter jedoch eine besondere Rolle zu, obgleich darüber Dissens besteht, ob es gerechtfertigt sei, das Alter extra zu berücksichtigen.¹⁰⁸ Aufgrund dieser Patt-Situation sollte das Alter keine extra Gewichtung erhalten.

Der sozioökonomische Status bzw. das Einkommen

Das typische distributive Kriterium ist der sozioökonomische Status und/oder das Einkommen eines Individuum oder einer Gruppe von Individuen. Es wird angenommen, dass Personen aus einem sozial schlechter gestellten Milieu statistisch eine kürzere Lebenserwartung aufweisen bzw. kränker sind.¹⁰⁹ Zudem sind Individuen in verschiedenen Situationen und Phasen des Lebens unterschiedlich produktiv für die Gesellschaft. Bei Beachtung der gesellschaftlichen Rolle wären auch Arbeitslose, Rentner, Hausfrauen oder Studenten hinsichtlich ihrer gesundheitsverbessernden Optionen negativ berührt, da sie weniger zur volkswirtschaftlichen Produktivität beitragen. Abschließend bleibt allerdings festzustellen, dass der sozioökonomische Status als Entscheidungskriterium bei Entscheidungsträgern als irrelevant gilt¹¹⁰ und im Einklang mit Ergebnissen empirischer Untersuchungen als Kriterium der Ressourcenallokation zu verneinen ist.¹¹¹ Jene Gedankengänge folgen eher dem Gleichheitsprinzip als dem Gerechtigkeitsprinzip.

Zusammenfassend zu allen Gerechtigkeitskriterien sei anzumerken, dass der Gerechtigkeitsgedanke bezüglich bestimmter Bevölkerungsgruppen größtenteils verworfen werden kann, wobei die Gerechtigkeit zwischen Patientengruppen eine zweifellos relevante Zielgröße darstellt.¹¹² Natürlich können weitere Kriterien, wie Compliance, Häufigkeit bzw. Historie der Behandlung, regionale Disparitäten, Geschlecht und andere diskutiert werden, so dass die hier erörterten Faktoren keinen Anspruch auf Vollständigkeit erheben.

6.8.4 Evidenzspezifische Faktoren

Grundsätzlich kann die Frage nach dem therapeutischen oder diagnostischen Wert einer Maßnahme gestellt werden. Bei der Prioritätensetzung sollten signifikante Unterschiede des medizinischen Nutzens von Maßnahmen entsprechend beachtet werden.¹¹³ Die interviews

¹⁰⁶ Vgl. Tymstra, T., Andela, M. (1993), S. 2995–2999, und Mossialos, E., King, D. (1999), S. 75–135.

¹⁰⁷ Vgl. Johannesson, M., Johansson, P. O. (1997), S. 589–599.

¹⁰⁸ Vgl. Drummond, M. F. (1980), S. 113–114.

¹⁰⁹ Vgl. Endres, A. (2000), S. A2684.

¹¹⁰ Vgl. Al, M. J., Feenstra, T., Brouwer, W. B. F. (2004), S. 41.

¹¹¹ Vgl. Schwappach, D. L. B. (2002), S. 213.

¹¹² Vgl. Devlin, N., Parkin, D. (2004), S. 439, und Carr-Hill, R. A., Morris, J. (1991).

¹¹³ Vgl. Field, M. J. (ed.) (1995), S. 33.

von Al, Feenstra und Brouwer ergaben, dass evidenzspezifische Faktoren, wie beispielsweise die Zahl der Jahre, die sich das Medikament am Markt befindet, dessen Reputation oder die medizinische Evidenz, Entscheidungsrelevanz besitzen.¹¹⁴ Insbesondere die medizinische Evidenz bestimmter Maßnahmen wird als besonders relevant erachtet. Wie evident es ist, ob eine Maßnahme auch wirklich den Nutzen stiftet, der letztlich mit über die Prioritätensetzung entscheidet, ist allein aus dem Blickwinkel einer gerechten medizinischen Versorgung zu klären.

6.8.5 Ungewissheit

Ungewissheit ist kennzeichnend für den Markt medizinischer Leistungen. Alle Entscheidungen im Gesundheitswesen werden unter Ungewissheit getroffen, deren Ausmaß von der Verfügbarkeit, Validität und Generalisierbarkeit medizinischer und ökonomischer Daten abhängt.¹¹⁵ Auf Arrow zurückgehend, ist die Ungewissheit bezüglich des Auftretens einer bestimmten Erkrankung und die Ungewissheit hinsichtlich des Kosten-Effektivitäts-Verhältnisses zu unterscheiden.¹¹⁶ Die Ungewissheit bzgl. des Auftretens einer bestimmten Erkrankung ist für das Erkenntnisinteresse dieses Beitrags weniger von Bedeutung. Wichtiger ist die Ungewissheit in Bezug auf die Kosteneffektivität einer Maßnahme. Die Kosteneffektivitätsergebnisse gesundheitsökonomischer Evaluationen haben nämlich keinen absoluten, vollkommen uneingeschränkten Stellenwert bezüglich ihrer Gewissheit.¹¹⁷

Im Wesentlichen sind zwei Quellen der Ungewissheit hinsichtlich des Kosten- Effektivitäts-Verhältnisses auszumachen, die beispielsweise die Kosten pro gewonnenen QALY beeinflussen. Zum einen ist dies die Ungewissheit bezüglich der Outcomedaten, der Effektivität, und zum anderen die Ungewissheit in Hinsicht auf die Kostendaten. Mit Hilfe von entscheidungsanalytischen Modellierungen (decision-analytic modeling), systematischen Ansätzen, die Situationen, in denen eine Entscheidung unter Ungewissheit zu treffen ist, fokussieren, soll die Ungewissheit rechenbar gemacht werden.¹¹⁸ Aber auch Sensitivitätsanalysen, welche die Ungewissheit erfassbar machen sollen, lösen das Problem der Ungewissheit nicht abschließend, obgleich dieses Instrument die Problematik transparenter machen kann. Interessant ist an dieser Stelle die Ungewissheit über den medizinischen Nutzen einer Maßnahme, die z. B. aus zu wenig klinischen Studien oder zu wenig bzw. nicht repräsentativen Versuchspersonen resultiert. Mit Hilfe der evidenzbasierten Medizin (EBM) kann ein Teil dieser

¹¹⁴ Vgl. Al, M. J., Feenstra, T., Brouwer, W. B. F. (2004), S. 33–48.

¹¹⁵ Vgl. Siebert, U. (2003), S. 143.

¹¹⁶ Vgl. Arrow, K. J. (1963), S. 964.

¹¹⁷ Vgl. Devlin, N. (2004), S. 440.

¹¹⁸ Vgl. Drummond, M. F., O'Brien, B., Stoddart, G. L. u. a. (1997), S. 242–247.

latentem (medizinischen) Ungewissheit erfassbar gemacht werden, da eine gewisse Hierarchie der medizinischen Evidenz existiert.¹¹⁹

6.8.6 Patientengruppen

Bestimmte Patientengruppen weisen unterschiedliche Merkmale auf, die sich im Wunsch einer differenzierten Beachtung bei der Prioritätensetzung niederschlagen. In diesem Zusammenhang stellt sich beispielsweise die kontrovers diskutierte Frage, ob kurative, präventive und nachsorgende Maßnahmen im Rahmen der Ressourcenallokation gleichwertig sind.¹²⁰ Manche Berufsgruppen (Pflegebereich, Psychotherapeuten etc.) kritisieren beispielsweise eine unausgewogene Ressourcenallokation zugunsten der klassischen kurativen Medizin.¹²¹ Der Vermeidung des immanenten Todesfalls wird also ein höherer Wert zugesprochen als einer präventiven Maßnahme, deren niedrige Realisierungswahrscheinlichkeit sich dadurch noch weiter reduziert,¹²² weil der potentielle Nutzenzuwachs bei kurativen Maßnahmen i. d. R. höher ist. Im Sinne der Erstellung eines kosteneffektiven Gesundheitsportfolios ist dieses Resultat durchaus vertretbar. Diese methodisch bedingte Priorisierung ist zudem konsistent mit den Präferenzen der Bürger, wie Schwappach) durch eine internetbasierte Befragung zeigt.¹²³ Würde die Gesellschaft trotzdem eine Korrektur der methodischen Bevorteilung bestimmter Maßnahmen (z. B. kurativer Maßnahmen) wünschen, könnte diese durch Kategorienbildungen im Rahmen der Ressourcenallokation geschehen.

6.8.7 Zusammenfassung

Zusammenfassend zu vorstehenden Ausführungen ist Folgendes festzustellen: Letztlich kann die hier erstellte Zusammenstellung von potentiellen Entscheidungskriterien keinen Anspruch auf Vollständigkeit erheben. Viele ethische Fragen bleiben unbeantwortet. Hier konnte auch keine Operationalisierung bis ins letzte Detail erfolgen. Vielmehr sollte ein grober Überblick über verschiedene Entscheidungskriterien gegeben werden, die im Rahmen der Prioritätensetzung mit dem Kriterium Kosteneffektivität eventuell kombinierbar wären. Das Resümee ist, dass es eine Vielzahl diskussionswürdiger Kriterien gibt. Schließlich gilt es, eine Fülle von rechtlichen, medizinischen, gesellschaftspolitischen, normativen und ökonomischen Einschränkungen zu beachten, die eine Beantwortung der Frage nach den relevanten Kriterien nicht gerade erleichtern. Die prinzipielle Möglichkeit der Gewichtung bestimmter Merkmale existiert, sodass nicht die Frage nach dem Ob und Wie zu stellen ist,

¹¹⁹ Vgl. Devlin, N., Parkin, D. (2004), S. 440.

¹²⁰ Vgl. Menzel, P. T. (1983), S. 151–183.

¹²¹ Vgl. Fozouni, B., Güntert, B. (2000), S. 559.

¹²² Vgl. Weinstein, M. C. (1995), S. 95.

¹²³ Vgl. Schwappach, D. L. B. (2002b).

sondern stattdessen nach dem Welche:¹²⁴ Welche Kriterien sind möglichst transparent zu gewichten und in einen multiplen Schwellenwert mit einzubeziehen?

6.9 Schwellenwerte in verschiedenen Gesundheitssystemen

6.9.1 England

Das NICE ist die bislang einzige Bewertungsinstitution die einen (weichen) Schwellenwert explizit anwendet. In ihrem „Guide to the Methods of Technology Appraisal“ (2004) werden zwei Schwellenwerte erwähnt: 20.000 £ und 30.000 £ pro zusätzlichem QALY. Zusätzlich stellt das NICE klar, dass es keinen festen Schwellenwert gibt, der eine Technologie automatisch als kosteneffektiv oder ineffizient definiert.¹²⁵ Stattdessen werden die Opportunitätskosten der verdrängten Maßnahmen bei Erstattung der neuen Technologie als angemessener Schwellenwert betrachtet.¹²⁶ Liegt das ICER unterhalb des Schwellenwertes von 20.000 £ pro QALY, wird die Entscheidung hinsichtlich der Erstattungsfähigkeit der Technologie durch das NHS primär auf Basis der Kosteneffektivität getroffen, wobei in der Regel von der Effizienz der Technologie ausgegangen wird. Zudem ist sicherzustellen, dass die Ressourcen des NHS effektiv genutzt werden. Bei einem ICER zwischen 20.000 £ und 30.000 £ pro QALY sind weitere Faktoren hinzuzuziehen:

- Das Ausmaß der Unsicherheit bezüglich der Kalkulation der ICERs; je unsicherer die präsentierten ICER sind, desto größer ist die Zurückhaltung des NICE hinsichtlich einer Empfehlung der Technologie.
- Gibt es gewichtige Gründe, die darauf hindeuten, dass die Ermittlung der HRQL unzureichend ist und der zusätzliche Nutzen damit inadäquat abgebildet wurde.
- Besitzt die Technologie einen innovativen Charakter, der zu einem nachweisbaren und signifikanten Zusatznutzen substanzieller Natur führt, der von den QALYs nicht adäquat abgebildet wurde.

Bei einem ICER oberhalb von 30.000 £ pro QALY gewinnen die zusätzlichen Faktoren zunehmend an Bedeutung, um die Erstattung der Technologie als effektive Verwendung der finanziellen Ressourcen des NHS zu rechtfertigen.¹²⁷ Im Jahr 2009 präzisierte das NICE die Gründe, die trotz eines ICERs oberhalb von 30.000 £ pro QALY zu einer Empfehlung der Technologie führen. Demnach kann dieser Schwellenwert insbesondere bei Interventionen

¹²⁴ Vgl. Drummond, M. F. (1980), S. 113–114.

¹²⁵ Vgl. NICE (2004), S. 33.

¹²⁶ Vgl. NICE (2008), S. 58.

¹²⁷ Vgl. National Institute for Health and Clinical Excellence (2004), S. 33, 34, National Institute for Health and Clinical Excellence (2008), S. 59.

überschritten werden, die lebensverlängernd wirken und für eine kleine Population mit unheilbaren Erkrankungen gedacht sind.¹²⁸

Da es dem NICE nicht obliegt, über den Umfang des NHS-Budgets zu bestimmen, muss es einen Schwellenwert unter Beachtung der Budgetbegrenzung ableiten. Culyer et al. argumentieren deshalb, dass es die Aufgabe des NICE sein müsste, nach einem Schwellenwert zu suchen, der die Gesundheit der Gesellschaft unter dem gegebenen Budget maximiert.¹²⁹ Hierfür käme insbesondere die Methodik der Schattenpreise in Betracht. Allerdings müsste der Budget-Impact ebenfalls berücksichtigt werden, da die erforderliche Desinvestition bei Aufnahme des neuen Programmes die frei werdenden Mittel durch Verdrängung der marginalen Maßnahme übersteigen kann. Nur wenn der Schwellenwert die Opportunitätskosten aller zu ersetzenden Gesundheitsprogramme abbildet, ist eine optimale Nutzung des gegebenen Budgets möglich.¹³⁰

Tabelle 6.1: Spezielle Faktoren und Produkte mit einem ICER über 30.000 £ pro QALY

Arzneimittel	ICER (in T€)	Schwere	End of Life	Einschätzung Betroffener	signifikante Innovation	Benachteiligte Population	Kinder
Riluzole (Motorneuronenerkrankung)	38-42	✓	✓	✓			
Trastuzumab (fortgeschrittener Brustkrebs)	37,5	✓			✓		
Imatinib (chronische myeloische Leukemie)	36-65	✓			✓		
Imatinib (gastrointestinaler Stromatumor)		✓	✓		✓		
Pemetrexed (malignes Mesotheliom)	34,5	✓	✓			✓	
Ranizumab (altersbedingte Makuladegeneration)	>>30			✓	✓		
Omalizumab (schweres Asthma)	>30	✓		✓	✓		
Sunitinib (fortgeschrittener Nierenkrebs)	50	✓	✓	✓	✓		
Lenalidomide (multiples Myelom)	43	✓	✓		✓		
Somatotropin (Wachstumshormonmangel)	n/a			✓	✓		✓
Subkutaninjektion von Insulin	n/a			✓			✓

Quelle: Rawlins, M., Barnett, D., Stevens, A. (2010), S. 348.

Des Weiteren spielen allerdings auch Gerechtigkeitsüberlegungen, beruhend auf sozialen Wertvorstellungen, im Schwellenwert-Kalkül des NICE eine Rolle. Diese kommen zum Tra-

¹²⁸ Vgl. National Institute for Health and Clinical Excellence (2009), S. 1.

¹²⁹ Vgl. Culyer, A., McCabe, C., Briggs, A. u. a. (2007) S. 56.

¹³⁰ Vgl. McCabe, C., Claxton, K., Culyer, A. (2008), S. 26-27.

gen, sofern ein ICER von 20.000 £ pro QALY überschritten wird, und umso mehr, wenn das ICER oberhalb von 30.000 £ pro QALY liegt.¹³¹ Nach Rawlins et al. gibt es bis jetzt sechs spezielle Faktoren, denen dann neben der Kosteneffektivität bei Entscheidungen ein besonderes Gewicht eingeräumt wird:

- Schwere der zugrundeliegenden Erkrankung
- „End of life“ Therapie
- Einschätzung der betroffenen Patienten
- Signifikante Innovation
- Benachteiligte Population (insbesondere sozial und ethnisch)
- Betroffene sind Kinder

Eine vorfestgelegte Gewichtung der Faktoren existiert jedoch nicht. Vielmehr obliegt es den Beratungsgremien des NICE, eine kollektive Beurteilung unter Berücksichtigung der speziellen Umstände abzugeben.¹³²

6.9.2 Schottland

Das Scottish Medicines Consortium (SMC) hat bislang keinen Schwellenwert explizit festgelegt, aber es scheint bei seinen Entscheidungen implizit einen weichen Schwellenwert anzuwenden. Zur Beurteilung der relativen medizinischen und relativen Kosten-Effektivität neuer Arzneimittel verlangt das SMC robuste klinische und ökonomische Daten, um den „value for money“ des entsprechenden Medikaments aufzuzeigen.¹³³ Analog zum NICE werden weiterhin spezielle Umstände akzeptiert, die trotz eines höheren ICER eine Empfehlung der neuen Arznei bewirken können. Dazu zählen insbesondere:

- Signifikanter Anstieg der Lebenserwartung
- Signifikant erhöhte Lebensqualität
- Spezifischer Zusatznutzen für eine Subgruppe
- Mangel an therapeutischen Alternativen

Dabei weist das SMC explizit darauf hin, dass die speziellen Faktoren bei relativ hohem ICER berücksichtigt werden, wenn die klinischen und ökonomischen Daten hinreichend robust sind.¹³⁴

Dear et al. vermuten, dass das SMC mit einem weichen Schwellenwert operiert, wobei die Wahrscheinlichkeit einer Empfehlung mit steigendem ICER sinkt. Bei 54 untersuchten Anträ-

¹³¹ Siehe oben.

¹³² Vgl. Rawlins, M., Barnett, D., Stevens, A. (2010), S. 348-349.

¹³³ Vgl. Scottish Medicines Consortium (2010).

¹³⁴ Vgl. Scottish Medicines Consortium (2010). Bei Orphan Drugs akzeptiert das SMC ein höheres Maß an Unsicherheit der Parameter als gewöhnlich.

gen seien nur 18 % abgelehnt worden, bei denen das ICER unterhalb von 20.000 £ pro QALY oder Lebensjahr lag, wohingegen 64 % der Anträge abgelehnt wurden, wenn der Wert von 20.000 £ überschritten wurde.¹³⁵

6.9.3 USA

In den USA wird in Kosten-Effektivitäts-Analysen vor allen Dingen auf einen Schwellenwert von 50.000 \$ pro gewonnenem QALY rekurriert.¹³⁶ Dieser soll auf dem inkrementellen Kosteneffektivitätsverhältnis der Dialysebehandlung bei Patienten mit chronischem Nierenversagen in den USA beruhen. Zurückzuführen ist dieser Wert wahrscheinlich auf eine Arbeit von Kaplan und Bush¹³⁷ aus dem Jahre 1982, die als erste ein ICER von 50.000 \$ pro QALY für die Dialysebehandlung nennen, diesbezüglich allerdings weder eine Quelle noch eine Berechnungsbasis angeben.¹³⁸ Auch Hirth et al.¹³⁹ verbinden den Wert von 50.000 \$ pro gewonnenem QALY mit der Dialysebehandlung in den USA, geben hierfür allerdings andere Quellen¹⁴⁰ an. Demnach hätten Patienten mit chronischen Nierenversagen einen Versicherungsschutz für ein Dialyseprogramm mit einem entsprechenden ICER durch Medicare erhalten. In den beiden Quellen, die Hirth et al. diesbezüglich zitieren, finden sich jedoch keine konkreten Belege für diese Theorie.

Als Schwellenwert wurde das ICER von 50.000 \$ pro QALY erst zu Beginn der 90er Jahren vereinzelt in gesundheitsökonomischen Analysen angewendet. Obwohl es an einer wissenschaftlichen Grundlage mangelt¹⁴¹, hatte sich dieser Wert bereits einige Jahre später als Faustregel etabliert, bis zu dessen Grenze eine Intervention als kosteneffektiv erachtet wurde.¹⁴² Eine Analyse von Greenberg et al.¹⁴³ zeigte, dass das ICER von 50.000 \$ pro QALY bzw. Lebensjahr der am häufigsten genutzte Schwellenwert in gesundheitsökonomischen Studien ist.

Braithwaite et al.¹⁴⁴ prüften in einer Untersuchung aus dem Jahr 2008 auf Basis eines Modells, ob der Schwellenwert von 50.000 \$ pro gewonnenem QALY mit den derzeitigen Allokationsentscheidungen im amerikanischen Gesundheitssystem übereinstimmten und kamen

¹³⁵ Vgl. Dear, J., O'Dowd, C., Timoney, A. u. a. (2007), S. 22.

¹³⁶ Vgl. Weinstein, M. C. (2008), S. 343, Eichler, H.-G., Sheldon, X. K., William, C. G. (2004), S. 521.

¹³⁷ Vgl. Kaplan, R. M., Bush, J. W. (1982).

¹³⁸ Vgl. Bridges, J. F. P., Onukwugha, E., Mullins, C. D. (2010), S. 177.

¹³⁹ Vgl. Hirth, R. A., Chernew, M. E., Miller, E. et al. (2000), S. 333.

¹⁴⁰ Chang, R. W., Pellissier, J. M., Hazen, G. B. (1996), S. 858-865, Mark, D. B., Hlatky, M. A., Califf, C. D. et al. (1995), S. 1418-1420.

¹⁴¹ Neben der ungeklärten Kalkulationsbasis für den Schwellenwert von 50.000 \$ pro gewonnenem QALY ist das inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnis für Dialysepatienten mit chronischen Nierenversagen zumindest seit den 90er Jahren in den USA signifikant höher. Vgl. Hirth, R. A., Chernew, M. E., Miller, E. et al. (2000), S. 333, Grosse, S. D. (2008), S. 170.

¹⁴² Vgl. Grosse, S. D. (2008), S. 166.

¹⁴³ Vgl. Greenberg, D., Winkelmayer, D. C., Neumann, P. J. (2005), S. 301.

¹⁴⁴ Vgl. Braithwaite et al., Meltzer, D. O., King, J. T. et al. (2008), S. 343.345.

zu einem negativen Ergebnis. Nach Braithwaite et al. würde der Grenzwert in den USA signifikant höher liegen.

Trotz der publizierten Schwellenwerte in der amerikanischen Literatur haben weder die Medicare- noch die Medicaid-Zentren die Verwendung von Kosteneffektivitätskriterien bei Erstattungsentscheidungen explizit angegeben. Über den impliziten Gebrauch eines Schwellenwertes besteht ebenfalls Ungewissheit. Gleiches gilt auch hinsichtlich der Erstattungsentscheidungen im privaten Sektor. In Anbetracht der unsystematischen und inkonsistenten Verwendung eines Kosteneffektivitäts-Richtwertes, hält es Weinstein für sehr wahrscheinlich, dass es keinen Konsens hinsichtlich eines angemessenen Schwellenwertes in den USA gibt¹⁴⁵.

6.9.4 Kanada

In Kanada sind Daten zur Kosteneffektivität für alle neuen Medikamente im ambulanten Bereich im Rahmen von Erstattungsentscheidungen seit 1996 erforderlich.¹⁴⁶ In Anbetracht dessen wäre zu vermuten, dass sich ein Schwellenwert mittlerweile in Kanada etabliert hat.

Obwohl in den Guidelines der Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)¹⁴⁷ die Kosteneffektivität ausdrücklich als ein Kriterium für Erstattungsentscheidungen genannt wird, finden sich dort keine Hinweise darauf, wie diese Daten im Entscheidungsprozess genutzt werden. Insgesamt werden folgende Kriterien von dem Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC) geprüft¹⁴⁸:

- Daten zur Sicherheit und klinische Effektivität in einer angemessenen Population
- Therapeutische Vor- und Nachteile im Vergleich zum derzeitigen Therapiestandard
- Kosteneffektivität im Vergleich zum derzeitigen Therapiestandard
- Patientenperspektive

Die vom CEDAC im Zeitraum von 2003 bis 2007 publizierten Empfehlungen zur Erstattung neuer Medikamente wurden von Rochi et al.¹⁴⁹ bezüglich der Bedeutung gesundheitsökonomischer Evaluationen begutachtet. Zudem sollte geprüft werden, ob in Kanada ein Schwellenwert bei Erstattungsentscheidungen für Arzneimittel implizit angewendet wird. Dabei wurde die inkrementelle Kosteneffektivität in 25 von 62 Fällen berücksichtigt.¹⁵⁰ Davon wurde die inkrementelle Kosteneffektivität in vier Fällen als explizit angemessen betrachtet, wobei das ICER von dominant bis 71.000 CAN\$ pro QALY reichte. Bei letzterem handelte es sich aller-

¹⁴⁵ Vgl. Weinstein, M. C. (2008), S. 343.

¹⁴⁶ Vgl. Rocchi, A., Menon, D., Verma, S. et al. (2008), S. 771-772.

¹⁴⁷ Vgl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (2010).

¹⁴⁸ Vgl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (2010), S. 44.

¹⁴⁹ Vgl. Rocchi, A., Menon, D., Verma, S. et al. (2008), S. 771-783.

¹⁵⁰ In den anderen 37 Fällen wurde zumeist von einer gleichen Effektivität ausgegangen, so dass eine einfache Kostenanalyse ausreichte.

dings um ein onkologisches Präparat. Das ICER bei neun weiteren Erstattungsempfehlungen lagen im Bereich von 50.000 CAN\$ bis 80.000 CAN\$ (wiederum ein onkologisches Präparat) pro QALY. Allerdings wurden in diesen Fällen striktere Auflagen gemacht oder das Medikament wurde nur als Second-line-Therapie empfohlen. Abgelehnt wurden zwölf Anträge, in denen ein ICER von 32.000 CAN\$ bis 137.000 CAN\$ pro QALY angegeben wurden.¹⁵¹

Die Ergebnisse von Rocchi et al. zeigen, dass in Kanada kein harter Schwellenwert existiert. Ein weicher Schwellenwert ist hingegen nicht auszuschließen. Bspw. scheinen onkologische Medikamente zu höheren ICERs akzeptiert zu werden.

6.9.5 Australien

In Australien ist es u. a. Aufgabe des Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) dem Gesundheitsminister Empfehlungen zur Erstattungsfähigkeit von Arzneimitteln im Rahmen des Pharmaceutical Benefit Scheme (PBS) zu unterbreiten. Außerdem teilt es dem Minister sowie der Pharmaceutical Benefits Pricing Authority die Kosteneffektivität eines neuen Präparates im Vergleich zu bereits gelisteten Medikamenten derselben oder anderen Indikationen vor.¹⁵²

Tabelle 6.2: Faktoren, die Entscheidungen des PBAC beeinflussen

Quantitative Faktoren	Kosteneffektivität
	Effektivität
	Bezahlbarkeit bei Nichterstattung
	Finanzielle Auswirkungen auf das PBS
	Finanzielle Auswirkungen auf das staatliche Gesundheitsbudget
Qualitative Faktoren	Unsicherheit bezüglich der Daten
	Fairness (bspw. Alter, sozioökonomischer Status)
	Effektive Alternativen
	Schwere der Erkrankung
	Kosteneffektivität bei spezifischen Subgruppen
	Resistenzbildung (bei antimikrobiellen Substanzen)

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (2008), S. 233-234.

Nach den Guidelines des PBAC kann ein neues Arzneimittel empfohlen werden, wenn:

- es der Prävention oder Behandlung einer schweren Erkrankung dient, die es bislang keine oder nur unzureichende medizinischen Alternative gibt, und eine angemessene Kosteneffektivität aufweist,

¹⁵¹ Vgl. Rocchi, A., Menon, D., Verma, S. et al. (2008), S. 775-776.

¹⁵² Vgl. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (2008), S. 3.

- es effektiver als bislang gelistete Medikamente ist und eine angemessene Kosteneffektivität aufweist,
- es mindestens genauso effektiv wie bislang gelistete Medikamente ist und eine vergleichbare oder bessere Kosteneffektivität aufweist.

Zusätzlich ist es ebenfalls möglich, dass ein weniger effektives Arzneimittel erstattet wird, wenn spezielle Umstände geltend gemacht werden können, z. B. eine Reduktion der Gesamtkosten der Therapie. Demgegenüber kann ein Medikament u. a. wieder von der Erstattung ausgeschlossen werden, wenn es im Vergleich zu anderen Therapien nicht mehr als kosteneffektiv angesehen wird.¹⁵³

Obwohl die Guidelines des PBAC im Vergleich zu Richtlinien anderer Bewertungsinstitutionen (mit Ausnahme des NICE) ökonomische Aspekte relativ deutlich fokussieren, wurde ein Schwellenwert vom PBAC bislang nicht explizit kommuniziert. In der wissenschaftlichen Literatur finden sich jedoch Hinweise auf einen impliziten Schwellenwert.

Bethan et al.¹⁵⁴ analysierten 355 Erstattungsempfehlungen des PBAC im Zeitraum von 1991 bis 1996. Insgesamt wurde in 26 Anträgen ein inkrementelles Kostenverhältnis pro QALY angegeben. Davon wurde für alle elf Arzneimittel, die ein ICER von weniger als 37.000 AU\$ pro QALY aufwiesen¹⁵⁵, eine Erstattungsempfehlung abgegeben. Bei neun Medikamenten lag das ICER zwischen 39.000 AU\$ und 69.000 AU\$ pro QALY, wovon vier Arzneimittel abgelehnt wurden. Das geringste ICER, das ein abgelehntes Arzneimittel aufwies, war 39,083 AU\$ pro QALY und das höchste ICER bei den empfohlenen Medikamenten lag bei 68.913 AU\$. Das ICER der übrigen sechs Arzneimittel, die allesamt abgelehnt oder zu einem geringeren Preis erstattet wurden, lag jeweils über 78.000 AU\$ pro QALY, mit einem Maximum von 235.200 AU\$ pro QALY.¹⁵⁶ Auf Basis dieser Ergebnisse deuteten Bethan et al. an, dass das PBAC wahrscheinlich einen impliziten weichen Schwellenwert verwendet, so dass ab einer bestimmten Grenze neben der Kosteneffektivität weitere Faktoren eine Rolle spielen. Zu einem ähnlichen Ergebnis bezüglich der Höhe des impliziten Schwellenwertes kamen auch Henry et al.¹⁵⁷, die die Entscheidungen des PBAC zwischen 1994 bis 2003 analysierten. Als Resultat stellten sie fest, dass Erstattungsempfehlungen ab einem ICER von 69.000 AU\$ relativ unwahrscheinlich werden. Eine weitere retrospektive Analyse von Erstattungsempfehlungen des PBAC führten Harris et al.¹⁵⁸ durch. Insgesamt wurden 858 Anträge untersucht, von denen 103 ein inkrementelles Kosteneffektivitätsverhältnis pro QALY aufwiesen. Dabei lag der durchschnittliche ICER bei 46.400 AU\$ pro QALY. Auf Basis eines statistischen Modells ermittelten Harris et al., dass ein Anstiegs der inkrementellen Kosteneffektivität

¹⁵³ Vgl. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (2008), S. 6.

¹⁵⁴ Vgl. Bethan, G., Anthony, H., Mitchell, A. (1999).

¹⁵⁵ Dabei lag der höchste ICER bei 36,450 AU\$ pro QALY.

¹⁵⁶ Vgl. Bethan, G., Anthony, H., Mitchell, A. (1999), S. 13.

¹⁵⁷ Vgl. Henry, D. A., Hill, S. R., Harris, A. (2005), S. 460-467.

¹⁵⁸ Vgl. Harris, A. H., Hill, S. R., Chin, G. et al. (2008), S. 713-722.

vitätsverhältnisses um 10.000 AU\$, ausgehend von dem Durchschnittswert, die Wahrscheinlichkeit einer Erstattungsempfehlung um 6 Prozent reduziert. Zudem zeigte das Modell, dass die Krankheitsschwere sowie die Sicherheit bezüglich des Zusatznutzens einen Einfluss auf die Höhe des Schwellenwertes haben und mit einer größeren Wahrscheinlichkeit zu einer Erstattungsempfehlung führen.¹⁵⁹ In einer aktuellen Studie von Chim et al.¹⁶⁰ wurden 243 Empfehlungen des PBAC aus dem Zeitraum von 2005 bis 2008 untersucht. Die Ergebnisse der univariaten Analyse ergaben dabei, dass die Wahrscheinlichkeit einer Erstattungsempfehlung bei einem ICER unterhalb von 45.000 AU\$ pro QALY 2,7 mal höher ist als jene bei einem ICER zwischen 45.000 AU\$ bis 75.000 AU\$ pro QALY und um 6,3 mal höher als jene bei einem ICER von über 75.000 AU\$ pro QALY. Auf Basis einer multivariaten Analyse wurden diesbezüglich Werte von 2,5 respektive 3,6 ermittelt.¹⁶¹ Insgesamt wurden zwei Medikamente empfohlen, deren ICER größer als 75.000 AU\$ pro QALY waren.¹⁶² Zudem war die Wahrscheinlichkeit einer Erstattungsempfehlung 2,1 mal höher, wenn der Budget Impact des Arzneimittels unterhalb von 10 Mio. AU\$ pro Jahr gegenüber jenem, dessen Budget Impact sich oberhalb dieser Grenze befand.¹⁶³ Allerdings deuteten die Modellergebnisse auch darauf hin, dass Krebsmedikamenten die gleichen Entscheidungskriterien zu Grunde liegen wie anderen Arzneimitteln und diesbezüglich möglicherweise keine höhere Zahlungsbereitschaft seitens des PBAC besteht.¹⁶⁴

Insgesamt deuten die retrospektiven Analysen von Erstattungsempfehlungen des PBAC daraufhin, dass dieses implizit einen weichen Schwellenwert verwendet. Dies würde bedeuten, dass das PBAC neben der Kosteneffektivität weitere Faktoren berücksichtigt, die einen höheren ICER rechtfertigen können. Zudem finden sich in den Resultaten der Analysen Hinweise darauf, dass das PBAC in der jüngeren Vergangenheit höhere ICER-Werte akzeptiert. Hierfür kämen drei mögliche Gründe in Frage. Einerseits könnte es sich um spezielle Einzelfallentscheidungen aufgrund der individuellen Umstände handeln, die Gewichtung der Entscheidungskriterien hat sich im Zeitablauf verändert oder der Schwellenwert wurde aufgrund von Inflation oder ähnlichen Faktoren angepasst.

6.9.6 Zusammenfassung

Zusammenfassend kann für die voranstehenden Ausführungen festgehalten werden, dass die derzeit richtungsweisenden Bewertungsinstitutionen, das NICE, das SMC, die CADTH und das PBAC hinsichtlich der Verwendung eines Schwellenwertes bei Erstattungs-

¹⁵⁹ Vgl. Harris, A. H., Hill, S. R., Chin, G. et al. (2008), S. 719.

¹⁶⁰ Vgl. Chim, L., Kelly, J. K., Salkeld, G. et al. (2010), S. 463-475.

¹⁶¹ Eigene Berechnung auf Basis der Ergebnisse von Chim, L., Kelly, J. K., Salkeld, G. et al. (2010), S. 472.

¹⁶² Vgl. Chim, L., Kelly, J. K., Salkeld, G. et al. (2010), S. 468.

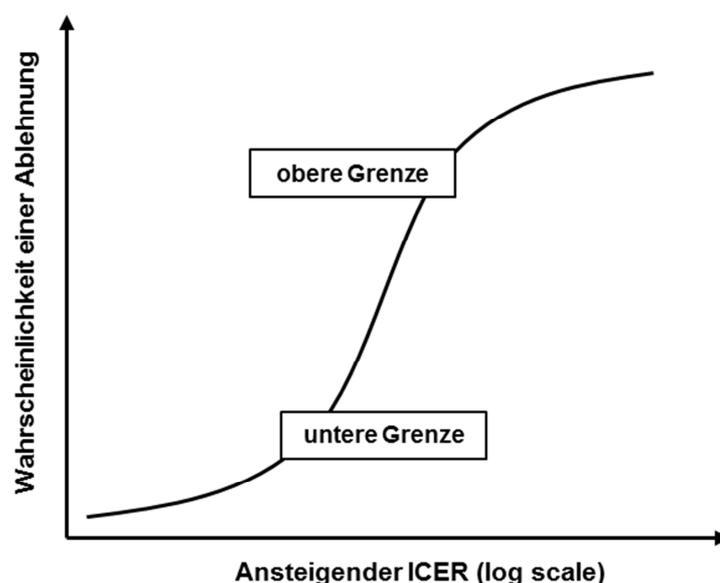
¹⁶³ Vgl. Chim, L., Kelly, J. K., Salkeld, G. et al. (2010), S. 472.

¹⁶⁴ Vgl. Chim, L., Kelly, J. K., Salkeld, G. et al. (2010), S. 474.

empfehlungen anscheinend einen ähnlichen Weg einschlagen, auch wenn sie sich nicht unbedeutenden Aspekten unterscheiden. Zwar ist das NICE die einzige Bewertungsinstitution, die explizit einen Schwellenwert anwendet, jedoch operieren auch die anderen genannten Institutionen mit einem impliziten Schwellenwert. Diesbezüglich gilt es für alle vier Einrichtungen als gesichert, dass es sich hierbei nicht um einen festen sondern um einen weichen Schwellenwert handelt.

Bezüglich der Anwendung dieses Schwellenwertes ist zumindest beim NICE und dem PBAC eine vergleichbare Methodik auszumachen. Bis zu einer bestimmten ICER-Grenze (aktuell 20.000 £ pro QALY beim NICE und etwa 37.000 AU\$ bis 45.000 AU\$ beim PBAC) ist eine Ablehnung sehr unwahrscheinlich, aber nicht ausgeschlossen. Über diesem unteren Schwellenwert folgt ein Bereich (aktuell 20.000 £ bis 30.000 £ pro QALY beim NICE und etwa 37.000-45.000 AU\$ bis 69.000-75.000 AU\$ pro QALY beim PBAC), in dem die Wahrscheinlichkeit einer Ablehnung mit steigendem ICER stark ansteigt. In diesem Bereich werden nur noch Empfehlungen ausgesprochen, wenn besondere Gründe (z. B. Schwere der Krankheit, Mangel an Alternativen, signifikante Innovation) den erhöhten ICER rechtfertigen. Dabei wächst die Begründungskraft mit steigendem ICER. Überschreitet der ICER nun auch den oberen Schwellenwert (über 30.000 £ pro QALY beim NICE und etwa 69.000-75.000 AU\$ pro QALY beim PBAC), ist eine Empfehlung sehr unwahrscheinlich, jedoch nicht ausgeschlossen. Hierfür müssen allerdings ganz außergewöhnliche Gründe den sehr hohen ICER rechtfertigen. Beim NICE können dies bspw. „End of life“ Therapien sein.

Abbildung 6.5: Beziehung zwischen Ablehnungswahrscheinlichkeit und Höhe des inkrementellen Kosteneffektivitätsverhältnisses beim NICE und PBAC



Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an Rawlins, M. D., Culyer, A. J. (2004), S. 224.

Aufgrund mangelnder Evidenz ist es nicht möglich auf eine vergleichbare Vorgehensweise beim SMC und bei der CADTH zu schließen. Die Resultate der Analysen zu den entsprechenden Erstattungsempfehlungen schließen eine derartige Methodik jedoch auch nicht aus.

Vor dem Hintergrund der im Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (AMNOG) festgeschriebenen Preisverhandlungen zwischen dem GKV-Spitzenverband und den pharmazeutischen Unternehmen bleibt abzuwarten, ob sich auch in Deutschland eine mit internationalen Standards vergleichbare Vorgehensweise bei der Anwendung eines Schwellenwertes etabliert oder ob diesbezüglich ein eigenständiger Weg à la Effizienzgrenze gegangen wird. Wenn die Kosteneffektivität bei zukünftigen Erstattungsentscheidungen eine Rolle spielen soll, was in Anbetracht der ansteigenden Gesundheitsausgaben aber auch der allokativen Effizienz und Gerechtigkeit dringend geboten ist, dann gilt es, eine faire (multidimensionale) Entscheidungsregel zu finden, die vorgibt, ab welchem Betrag eine Gesundheitstechnologie unter Berücksichtigung der besonderen Umstände zu teuer ist.

Literaturverzeichnis

- Akehurst, R. (2002): Discussion: The use of thresholds. In: Towse, A., Pritchard, C., Devlin, N. (Hrsg.): Cost-effectiveness thresholds: Economic and ethical issues. London, 38–43.
- Al, M. J., Feenstra, T., Brouwer, W. B. F. (2004): Decision makers' views on health care objectives and budget constraints: results from a pilot study. *Health Policy* 70, 33–48.
- Anell, A. (2004): Priority setting for pharmaceuticals. *European Journal of Health Economics* 1, 28–35.
- Arrow, K. J. (1963): Uncertainty and the welfare economics of medical care. *The American Economic Review* 53, 5, 941–973.
- Bethan, G., Anthony, H., Mitchell, A. (1999): Cost Effectiveness Analysis and the Consistency of Decision Making: Evidence from Pharmaceutical reimbursement in Australia 1991-96. URL: <http://www.buseco.monash.edu.au/centres/che/pubs/wp89.pdf>.
- Birch, S., Gafni, A. (1992): Cost effectiveness/utility analysis: Do current decision rules lead us to where we want to be? *Journal of Health Economics* 11, 279–296.
- Birch, S., Gafni, A. (1993): Changing the problems to fit the solution: Johannesson and Weinstein's (mis)application of economics to real world problems. *Journal of Health Economics* 12, 469–476.
- Braithwaite, R. S., Meltzer, D. O., King, J. T., Leslie, D., Reoberts, M. S. (2008): What does the value of modern medicine say about the \$50,000 per quality-adjusted life-year decision rule? *Medical Care* 46, 349–356.
- Breyer, F., Zweifel, P. (1999): *Gesundheitsökonomie*. Berlin.
- Breyer, F., Zweifel, P., Kifmann, M. (2005): *Gesundheitsökonomik, Fünfte, überarbeitete Auflage*. Berlin.
- Bridges, J. F. P., Onukwugha, E., Mullins, C. D. (2010): Healthcare Rationing by Proxy: Cost-Effectiveness Analysis and the Misuse of the \$50 000 Threshold in the US. *PharmacoEconomics* 28, 175–184.
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (2010): Common Drug Review Submission Guidelines for Manufacturers. URL: http://www.cadth.ca/media/cdr/process/CDR_Submission_Guidelines.pdf [Stand 03.01.2011].
- Card, W. J., Mooney, G. H. (1977): What is the monetary value of a human life? *British Medical Journal* 2, 1627–1629.
- Carr-Hill, R. A., Morris, J. (1991): Current practice in obtaining the “Q” in QALYs: a cautionary note. *The British Medical Journal* 303, 699–701.

Chang, R. W., Pellisier, J. M., Hazen, G. B. (1996): A cost-effectiveness analysis of total hip arthroplasty for osteoarthritis of the hip. *The Journal of the American Medical Association* 27, 858–865.

Chapman, R. H., Berger, M., Weinstein, M. C. et al. (2004): When does quality-adjusted life-years matter in cost-effectiveness analysis? *Health Economics* 13, 429–436.

Chim, L., Kelly, P. J., Salkeld, G., Stockler, M. R. (2010): Are Cancer Drugs Less Likely to be Recommended for Listing by the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee in Australia? *PharmacoEconomics* 28, 463–475.

Claxton, K. (1999): The irrelevance of inference: a decision-making approach to the stochastic evaluation of health care technologies. *Journal of Health Economics* 18, 341–364.

Coast, J. (2004): Is economic evaluation in touch with society's health values? *The British Medical Journal* 329, 1233–1236.

Culyer, A., McCabe, C., Briggs, A., Claxton, K., Buxton, M., Akehurst, R., Sculpher, M., Brazier, J. (2007): Searching for a threshold, not setting one: the role of the National Institute for Health and Clinical Excellence. *Journal of Health Service Research & Policy* 12, 56–58.

Culyer, T. (2002): Introduction: Ought NICE to have a cost-effectiveness threshold? In: Towse, A., Pritchard, C., Devlin, N. (Hrsg.), *Cost-effectiveness thresholds: Economic and ethical issues*. London, 9–14.

Dear, J., O'Down, C., Timoney, A., Paterson, K. R., Walker, A., Webb, D. J. (2007): Scottish Medicines Consortium: an overview of rapid new drug assessment in Scotland. *Scottish Medical Journal* 52, 20–26.

Department of Health (2002): Cost effective provision of disease modifying therapies for people with Multiple Sclerosis. URL: http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_4012214.pdf [Stand 03.01.2011].

Devlin, N., Parkin, D. (2004): Does NICE have a cost-effectiveness threshold and what other factors influence its decisions? A binary choice analysis. *Health Economics* 13, 437–452.

Dolan, P., Shaw, R. (2003): A note on the relative importance that people attach to different factors when setting priorities in health care. *Health Expectations* 6, 53–59.

Doyal, L. (1997): The rationing debate: Rationing within the NHS should be explicit: The case for. *The British Medical Journal* 314, 1114.

Drummond, M. F. (1980): *Principles of economic appraisal in health care*. Oxford.

Drummond, M. F., O'Brien, B., Stoddart, G. L., Torrance, G. W. (1997): *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Oxford.

- Eichler, H.-G., Kong, S. X., Gerth, W. C. et al. (2004): Use of cost-effectiveness analysis in healthcare resource allocation decision-making: how are cost-effectiveness thresholds expected to emerge? *Value Health* 7, 5, 518–528.
- Endres, A. (2000): Armut und Gesundheit: „Ärzte müssen ihr Wissen mit den Patienten teilen“. *Deutsches Ärzteblatt* 97, 41, A2684.
- Field, M. J. (Hrsg.) (1995): *Setting priorities for clinical practice guidelines*. Washington, D.C.
- Fozouni, B., Güntert, B. (2000): Prioritätensetzung im deutschen Gesundheitswesen – Die Triade zwischen Rationierung, Rationalisierung und rationaler Allokation. *Gesundheitswesen* 62, 559–567.
- Gafni, A., Birch, S. (1993b): Guidelines for the adoption of new technologies: A prescription for uncontrolled growth in expenditures and how to avoid the problem. *Canadian Medical Association Journal* 148, 6, 913–917.
- Gandjour, A., Lauterbach, K. W. (2000): Allocating resources in health care. *Health Economics of Prevention and Care* 1, 116–121.
- Garber, A. M., Phelps, C. E. (1992): *Economic foundations of cost-effectiveness analysis*. Cambridge.
- George, B., Harris, A., Mitchell, A. (1999): Cost-Effectiveness Analysis and the Consistency of Decision Making: Evidence from Pharmaceutical Reimbursement in Australia 1991–1996. URL: <http://www.buseco.monash.edu.au/centres/che/pubs/wp89.pdf> [Stand 02.01.2011]
- Greiner, W., Kuhlmann, A., Schwarzbach, C. (2010): Ökonomische Beurteilung des Effizienzgrenzenkonzepts. *Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement* 15, 241–250.
- Greenberg, D., Winkelmayr, W. C., Neumann, P. J. (2005): Prevailing judgments about society's willingness to pay for a QALY: do they vary by country? Have they changed over time? *Italian Journal of Public Health* 2, 301.
- Grosse, S. D. (2008): Assessing cost-effectiveness in healthcare: history of the \$50,000 per QALY threshold. *Expert Reviews of Pharmacoeconomics & Outcomes Research* 8, 165–178.
- Ham, C. (1998): Retracing the Oregon trail: The experience of rationing and the Oregon health plan. *The British Medical Journal* 316, 1965–1969.
- Harris, A., Hill, S. R., Chin, G., Li, J. J., Walkom, E. (2008): The Role of Value for Money in Public Insurance Coverage Decisions for Drugs in Australia: A Retrospective Analysis 1994–2004. *Medical Decision Making* 28, 713–722.

Henry, D. A., Hill, S. R., Harris, A. (2005): Drug prices and value for money: The Australian Pharmaceutical Benefits Scheme. *The Journal of the American Medical Association* 294, 20, 2630–2632.

Hirth, R. A., Chernew, M. E., Miller, E., Frendrick, A. M., Weissert, W. G. (2000): Willingness to pay for a quality-adjusted life year: in search of a standard. *Medical Decision Making* 20, 332–342.

Horowitz, N. S., Gibb, R. K., Menegakis, N. E. et al. (2002): Utility and cost-effectiveness of preoperative autologous blood donation in gynecologic and gynecologic oncology patients. *Obstetrics and Gynecology* 99, 5, 771–776.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2008): Methodik für die Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten im System der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung – Version 1.0. URL: https://www.iqwig.de/download/08-01-24-Entwurf_Methoden_Kosten-Nutzen-Bewertung_Version_1_0.pdf [03.01.2011].

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2009): Allgemeine Methoden zur Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten – Version 1.0. URL: https://www.iqwig.de/download/Methodik_fuer_die_Bewertung_von_Verhaeltnissen_zwischen_Kosten_und_Nutzen.pdf [03.01.2011].

Johannesson, M. (1996): *Theory and methods of economic evaluation of health care*. Dordrecht.

Johannesson, M., Johannsson, P. O. (1997): Is the valuation of a QALY gained independent of age? Some empirical evidence. *Journal of Health Economics* 16, 589–599.

Johannesson, M., Meltzer, D., O’Conner, R. M. (1997): Incorporating future costs in medical Cost-Effectiveness Analysis: Implications for the cost-effectiveness of treatment of hypertension. *Medical Decision Making* 17, 382–389.

Johannesson, M., Weinstein, M. C. (1993): On the decision rules of cost-effectiveness analysis. *Journal of Health Economics* 12, 459–467.

Johansson, P. O. (1995): *Evaluating health risks: An economic approach*. Cambridge.

Kaplan, R. M., Bush, J. W. (1982): Health related quality of life measurement for evaluation research and policy analysis. *Health Psychology* 1, 61–80.

Karlsson, G., Johannesson, M. (1996): The decision rules of cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics* 9, 2, 113–120.

Kifmann, M. (2010): Indikationsspezifische Kosten-Nutzen-Bewertung auf Grundlage eines sozialen Gesundheitsindex. *Pharmacoeconomics – German Research Articles* 1, 5–19.

- Kriedel, T. (1980a): Effizienzanalysen von Gesundheitsprojekten. Diskussion und Anwendung auf Epilepsieambulanzen. Berlin.
- Laupacis, A., Feeny, D., Detsky, A. S. et al. (1992): How attractive does a new technology have to be to warrant adoption and utilization? Tentative guidelines for using clinical and economic evaluations. *Canadian Medical Association Journal* 146, 4, 473–481.
- Laupacis, A., Feeny, D., Detsky, A. S. et al. (1993): Tentative guidelines for using clinical and economic evaluations revisited. *Canadian Medical Association Journal* 148, 6, 927–929.
- Loomes, G. (2002): Valuing life years and QALYs: Transferability and convertibility of values across the UK public sector. In: Towse, A., Pritchard, C., Devlin, N. (Hrsg.): *Cost-effectiveness thresholds: Economic and ethical issues*. London, 46–55.
- Marckmann, G. (2005): Alter als Verteilungskriterium in der Gesundheitsversorgung? *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 130, 351–352.
- Mark, D. B., Hlatky, M. A., Califf, R. M., Naylor, C. D., Lee, K. L., Armstrong, P. W., Barbash, G., White, H., Simoons, M. L., Nelson, C. L., Clapp-Channing, N., Knight, J. D., Harrell, F. E., Simes, J., Topol, E. J. (1995): Cost Effectiveness of Thrombolytic Therapy with Tissue Plasminogen Activator as Compared with Streptokinase for Acute Myocardial Infarction. *The New England Journal of Medicine* 332, 1418–1424.
- Martin, S. C., Gagnon, D. D., Zhang, Z. et al. (2003): Cost-utility analysis of survival with epoetinalfa versus placebo in stage IV breast cancer. *Pharmacoeconomics* 21, 16, 1153–1169.
- McCabe, C., Claxton, K., Culyer, A. (2008): The NICE Cost-Effectiveness Threshold: What it is and What that Means. *Pharmacoeconomics* 26, 733–744.
- McIntosh, E. D. G., Conway, P., Willingham, J. et al. (2003): The cost-burden of paediatric pneumococcal disease in the UK and the potential cost-effectiveness of prevention using 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine* 21, 2564–2572.
- McKie, J. (1998): The allocation of health care resources: An ethical evaluation of the 'Qaly' approach. Hants.
- Menzel, P. T. (1983): *Medical costs, moral choices*. New Haven.
- Mossialos, E., King, D. (1999): Citizens and rationing: analysis of a European survey. *Health Policy* 49, 75–135.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (2004): *Guide to the Technology Appraisal*. URL: http://www.nice.org.uk/niceMedia/pdf/TAP_Methods.pdf [Stand 03.01.2011].

National Institute for Health and Clinical Excellence (2008): Guide to the Technology Appraisal. URL: <http://www.nice.org.uk/media/B52/A7/TAMethodsGuideUpdatedJune2008.pdf> [Stand 03.01.2011].

National Institute for Health and Clinical Excellence (2009a): Appraising life-extending, end of life treatments. URL: <http://www.nice.org.uk/media/E4A/79/SupplementaryAdviceTACEoL.pdf> [Stand: 03.01.2011].

Naylor, C. D., Williams, J. I., Basinski, A. et al. (1993): Technology assessment and cost-effectiveness analysis: Misguided guidelines? *Canadian Medical Association Journal* 148, 6, 921–924.

O'Brien, B. J., Gertsen, K., Willan, A. R., Faulkner, L. A. (2002): Is there a kink in consumers' threshold value for cost-effectiveness in health care? *Health Economics* 11, 2, 175–180.

Owens, D. K. (1998): Interpretation of cost-effectiveness analysis. *Journal of General Internal Medicine* 13, 10, 716.

Pauly, M. V. (1995): Valuing health care benefits in money terms. In: Sloan, F. A. (Hrsg.): *Valuing health care: costs, benefits, and effectiveness of pharmaceuticals and other medical technologies*. Cambridge, 99–124.

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (2008): Guidelines for preparing submissions to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. URL: [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/content/AECB791C29482920CA25724400188EDB/\\$File/PBAC4.3.2.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/content/AECB791C29482920CA25724400188EDB/$File/PBAC4.3.2.pdf) [Stand 03.01.2011].

Pyne, J. M., Rost, K. M., Zhang, M. et al. (2003): Cost-effectiveness of a primary care depression intervention. *Journal of General Internal Medicine* 8, 432–441.

Raftery, J. (2001): NICE: Faster access to modern treatments? Analysis of guidance on health technologies. *The British Medical Journal* 323, 1300–1303.

Ramsberg, J. A. K., Sjoberg, L. (1997): The cost-effectiveness of lifesaving interventions in Sweden. *Risk Analysis* 17, 467–478.

Rawlins, M., Barnett, D., Stevens, A. (2010): Pharmacoeconomics: NICE's approach to decisionmaking. *British Journal of Clinical Pharmacology* 70, 346–349.

Rawlins, M. D., Culyer, A. J. (2004): National Institute for Clinical Excellence and its value judgments. *BMJ* 24, 329, 7459, 224–227.

Richardson, J. (1999): The role of willingness-to-pay in resource allocation in a national health scheme. West Heidelberg.

- Richardson, J. (2004): Returns on investment in public health: Comments on the report by applied economics. West Heidelberg.
- Rocchi, A., Menon, D., Verma, S., Miller, E. (2008): The Role of Economic Evidence in Canadian Oncology Reimbursement Decision-Making: To Lambda and Beyond. *Value in Health* 11, 771–783.
- Rothgang, H., Niebuhr, D., Wasem, J., Greß, S. (2004): Das National Institute for Clinical Excellence (NICE) – Staatsmedizinisches Rationierungsinstrument oder Vorbild für eine evidenzbasierte Bewertung medizinischer Leistungen? *Das Gesundheitswesen* 66, 303–310.
- Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen (Hrsg.) (1995): Gesundheitsversorgung und Krankenversicherung 2000: Mehr Ergebnisorientierung, mehr Qualität und mehr Wirtschaftlichkeit, Sondergutachten 1995, Kurzfassung und Empfehlungen. Bonn.
- Schöne-Seifert, B. (1992): Was sind gerechte Verteilungskriterien? In: Mohr, J., Schubert, C. (Hrsg): *Ethik der Gesundheitsökonomie*. Berlin, 34–44.
- Schwappach, D. L. B. (2002a): Resource allocation, social values and the QALY: A review of the debate and empirical evidence. *Health Expectations* 5, 210–222.
- Schwappach, D. L. B. (2002b): The equivalence of numbers: The social value of avoiding health decline: An experimental web-based study. *BMC Medical Informatics and Decision Making* 2, 3, DOI: 10.1186/1472-6947-2-3 [Stand 30.07.2005].
- Schwappach, D. L. B. (2003): Does it matter who you are or what you gain? An experimental study of preferences for resource allocation. *Health Economics* 12, 255–267.
- Schwarzbach, C., Kuhlmann, A., Vauth, C., Schulenburg, J.-M. Graf v. d. (2009): Die Effizienzgrenze des IQWiG: Eine gelungene Adaption der Modelle von Markowitz und Koopmans? *Sozialer Fortschritt* 58, 137–146.
- Scottish Medicines Consortium (2010d): SMC Modifiers used in Appraising Medicines. URL: http://www.scottishmedicines.org.uk/About_SMC/Policy_Statements/SMC_Modifiers_used_in_Appraising_New_Medicines [Stand 03.01.2011].
- Sendi, P., Al, M. J., Gafni, A. et al. (2003): Optimizing a portfolio of health care programs in the presence of uncertainty and constrained resources. *Social, Science and Medicine* 57, 2207–2215.
- Sendi, P., Gafni, A., Birch, S. (2002): Opportunity cost and uncertainty in the economic evaluation of health care interventions. *Health Economics* 11, 23–31.
- Sendi, P., Briggs, A. H. (2001): Affordability and cost-effectiveness: Decision-making on the costeffectiveness plane. *Health Economics* 10, 675–680.

Siebert, U. (2003): When should decision-analytic modeling be used in the economic evaluation of health care? *European Journal of Health Economics* 4, 143–150.

Smith, T. J., Hillner, B. E., Desch, C. E. (1993): Efficacy and cost-effectiveness of cancer treatment: Rational allocation of resources based on decision analysis. *Journal of the National Cancer Institute* 85, 18, 1460–1474.

Tengs, T. O., Adams, M. E., Pliskin, J. S. et al. (1995): Five-hundred life-saving interventions and their cost-effectiveness. *Risk Analysis* 15, 3, 369–390.

Torrance, G. W., Siegel, J. E., Luce, B. R. (1996): Framing and designing the cost-effectiveness analysis. In: Gold, M. R., Siegel, J. E., Russell, L. B. u. a (Hrsg.): *Cost-effectiveness in health and medicine*. New York, 54–81.

Towse, A., Pritchard, C. (2002): National Institute for Clinical Excellence (NICE): Is economic appraisal working? *Pharmacoeconomics* 20, 3, 95–105.

Towse, A., Pritchard, C., Devlin, N. (Hrsg.) (2002): *Cost-Effectiveness thresholds: Economic and ethical issues*, London.

Tymstra, T., Andela, M. (1993): Opinions of Dutch physicians, nurses, and citizens on health care policy, rationing, and technology. *Journal of the American Medical Association* 270, 2995–2999.

Weeks, J., Tierney, M. R., Weinstein, M. C. (1991): Cost-effectiveness of prophylactic intravenous immune globulin in chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine* 325, 81–86.

Weinstein, M. C. (1995): From cost-effectiveness ratios to resource allocation: Where to draw the line? In: Sloan, F. A. (Hrsg.): *Valuing health care: Costs, benefits, and effectiveness of pharmaceuticals and other medical technologies*. Cambridge, 77–97.

Weinstein, M. C. (2008): How much are Americans willing to pay for a quality-adjusted life year? *Medical Care* 46, 343–345.

Weinstein, M., Zeckhauser, R. (1973): Critical ratios and efficient allocation. *Journal of Public Economics* 2, 147–157.

World Health Organization (WHO), Commission on Macroeconomics and Health (2001): *Investing in health for economic development*. Genf.

World Health Organization (WHO) (2002): *The world health report 2002*. Genf.

Zentrale Kommission zur Wahrung ethischer Grundsätze in der Medizin und ihren Grenzgebieten (Zentrale Ethikkommission) (2000): *Prioritäten in der medizinischen*

Versorgung im System der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV): Müssen und können wir uns entscheiden? Deutsches Ärzteblatt 97, 15, 1017–1023.

Artikel 6

Ökonomische Beurteilung des Effizienzgrenzenkonzeptes

Wolfgang Greiner

Alexander Kuhlmann

Christoph Schwarzbach

Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement 2010; 15(5): 241-250.

Zusammenfassung

Das vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vorgestellte Konzept zur Kosten-Nutzen-Bewertung weicht vom internationalen gesundheitsökonomischen Standard stark ab und stellt für Deutschland mit der sogenannten Effizienzgrenze ein Verfahren in den Mittelpunkt, das auf den ersten Blick aus anderen ökonomischen Anwendungen bekannt ist (Portfolio- sowie Produktionstheorie). Eine detaillierte Analyse zeigt jedoch, dass die Methode des IQWiG theoretisch nicht begründbar ist. Sowohl gravierende technische Unterschiede zu den vermeintlichen Vorbildern als auch die originäre Funktion von Effizienzgrenzen – in einfacher grafischer Weise bereits bestehende effiziente Handlungsalternativen zu identifizieren – lassen vermuten, dass diese Methodik zur Ableitung von Preisobergrenzen neuartiger Interventionen kein adäquates Instrument ist. Kritisch zu betrachten sind zudem bedeutsame praktische Umsetzungsprobleme, erhebliche Manipulationspotenziale und eine latente Innovationsfeindlichkeit, da das bestehende Preisniveau in dem betreffenden Markt die Höhe der zukünftigen Preisobergrenzen determiniert. Daher sollte auf diese Methodik zugunsten von bereits etablierten gesundheitsökonomischen Verfahren (z. B. implizite Schwellenwerte) zur Beurteilung der Wirtschaftlichkeit neuartiger Produkte verzichtet werden. Die Effizienzgrenze des IQWiGs stellt allerdings ein nützliches Instrument dar, um auf Basis vorhandener Evidenz einen intuitiv verständlichen Marktüberblick zu schaffen. Auf diese Weise wäre eine schnelle und transparente Identifikation bereits bestehender, ineffizienter Behandlungsalternativen, deren Erstattungsfähigkeit dann neu beurteilt werden könnte, möglich.

Schlagwörter: Effizienzgrenze; IQWiG; Gesundheitsökonomische Evaluation; Erstattung; Preisfindung

Abstract

The German Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) introduced a concept for the evaluation of the cost-effectiveness of different treatments. This technique deviates greatly from internationally accepted health economic standards. The method focuses on a so called “efficient frontier” – a term well known from other economic applications (portfolio and production theory). A detailed analysis of the different models shows, that the proposed method lacks a theoretical foundation. The two classic models not only show great technical differences to the concept of the IQWiG but also serve a different purpose – the identification of existing efficient alternatives. It is therefore suggested, that the method is not suitable to determine an upper bound for the price of innovative interventions. Additionally the concept will result in significant practical problems, offers potential for manipulation and is likely to hinder the introduction of innovations, due to the fact that the existing price level in a market determines the pricing of entrees. It is therefore suggested to set the proposed method aside and rather give preference to established health economic methods (e.g. implicit thresholds). On the other hand the efficiency frontier of the IQWiG provides a useful tool to generate a graphical and intuitive overview of a market on the basis of existing evidence. This would facilitate the identification of available yet inefficient treatments, whose reimbursement could possibly be adjusted.

Keywords: Efficiency frontier; IQWiG; Health economic evaluation; Reimbursement; Pricing

Hintergrund und Zielsetzung

Gesundheitsökonomische Evaluationen sind seit Jahrzehnten Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion und haben seit Anfang der 90er-Jahre auch Eingang in gesundheitspolitische Entscheidungsprozesse gefunden. Diese Nutzung durch staatliche oder halbstaatliche Organisationen wie das Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) in Australien, das National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) in England und Wales, die Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) in Kanada und das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in Deutschland hat sehr häufig auch zu einem nicht unbedeutenden Schub für die Weiterentwicklung der Methoden geführt, so z. B. durch die sehr detaillierten Vorgaben der Kostenerfassung in Kanada oder durch die explizite Nennung eines Schwellenwertes für ein noch akzeptables Kosten-Nutzen-Verhältnis in Großbritannien.

Eines der jüngeren Beispiele in dieser Reihe ist das im Dezember 2009 in einer ersten verbindlichen Fassung erschienene Methodenpapier des IQWiG zur gesundheitsökonomischen Evaluation, in dessen Mittelpunkt die sogenannte Effizienzgrenze steht, mit deren Hilfe festgestellt werden soll, ob die Kosten und Nutzen einer Behandlungsoption in einem akzeptablen Verhältnis zueinander stehen. Damit verbunden war die Abkehr vom internationalen Standard eines Kosteneffektivitätsquotienten, bei dem den inkrementellen Kosten einer Maßnahme deren inkrementelle Nutzen gegenübergestellt werden und der so erhaltene Quotient mit einer angenommenen gesellschaftlichen Zahlungsbereitschaft für eine zusätzliche Einheit der im Nenner verwendeten Outcome-Größe verglichen wird (incremental cost-effectiveness ratio, ICER). Das IQWiG führt hierzu insbesondere juristische Argumente an, die seiner Ansicht nach die Verwendung des traditionellen ICER-Ansatzes in Deutschland nicht zulassen würden. Zudem wird behauptet, dass es einen internationalen gesundheitsökonomischen Standard überhaupt nicht gäbe, weil die verschiedenen Institutionen in den Ländern, die Kosten-Nutzen-Analysen zur Entscheidungsfindung nutzen, eigene Methoden definiert hätten und die jeweiligen nationalen Leitlinien zur Durchführung gesundheitsökonomischer Evaluation erheblich voneinander abwichen [1]. Dieser Argumentation wird entgegengehalten, dass unterschiedliche methodische Zugänge und unterschiedliche Fragestellungen in der Wissenschaft per se nichts Ungewöhnliches sind und internationale Standards der gesundheitsökonomischen Evaluation nicht mit Einstimmigkeit und völligem Stillstand der methodischen Weiterentwicklung verwechselt werden dürfen.

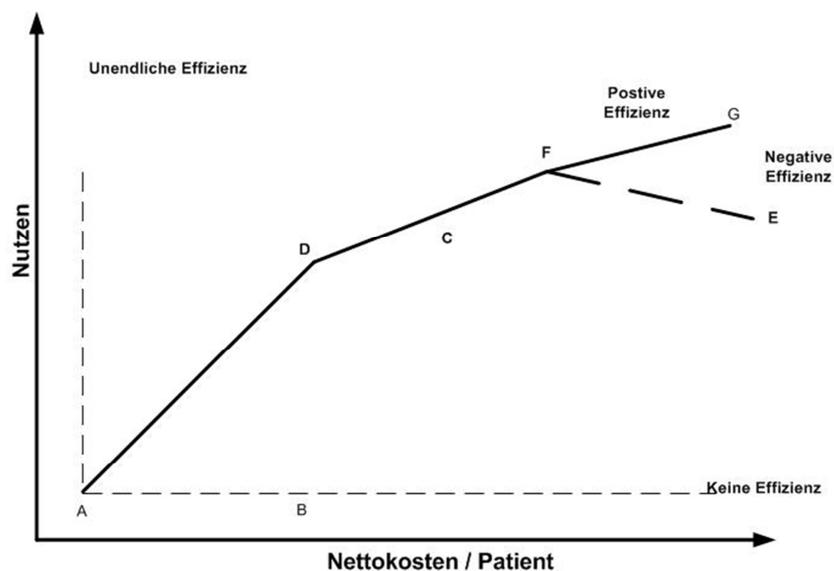
In dieser andauernden Diskussion stellt das Konzept der Effizienzgrenze nur ein (wenn auch bedeutsames) Teilgebiet dar, das im folgenden Beitrag daraufhin untersucht werden soll, ob es theoretisch fundiert ist, welches Manipulationspotenzial aus seiner Anwendung erwachsen würde, welche praktischen Umsetzungsprobleme bestehen und welche sinnvollen Ein-

satzmöglichkeiten mit dem Konzept verbunden sein könnten. Dazu soll zunächst die Konstruktion einer Effizienzgrenze überblicksartig dargestellt werden, um dann zwei Theorieansätze, die zuweilen als Basis der Effizienzgrenze genannt worden sind, auf ihre Anwendbarkeit in diesem Zusammenhang zu prüfen. Im nachfolgenden Abschnitt sollen einige praktische Umsetzungsprobleme sowie die bislang identifizierten Möglichkeiten zur Manipulation der Effizienzgrenze diskutiert werden. Abschließend werden die alloкатive und die Transparenzfunktion des Effizienzgrenzenkonzeptes gewürdigt und einige Schlussfolgerungen für die Weiterentwicklung der IQWiG-Methode genannt.

Das Konzept der Effizienzgrenze

Zur Bestimmung der Effizienzgrenze werden die existierenden Technologien als Punkte in einen Kosten-Nutzen-Raum eingetragen. Im Konzept des IQWiG wird der Nutzen dabei indikationsspezifisch, approximativ kardinalskaliert [2] und die Kosten aus der Perspektive der Versicherungsgemeinschaft der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) bestimmt [2]. Anschließend werden die Punkte der jeweils nächsteffizientesten Intervention, ausgehend vom Koordinatenursprung, miteinander verbunden. Die so entstehende Kurve wird als Effizienzgrenze bezeichnet. Im Methodenpapier wird als Standardfall eine lineare Verbindung zwischen den Behandlungsoptionen angesehen.

Abbildung 1: Lineare Verbindung der effizienten Interventionen [2]



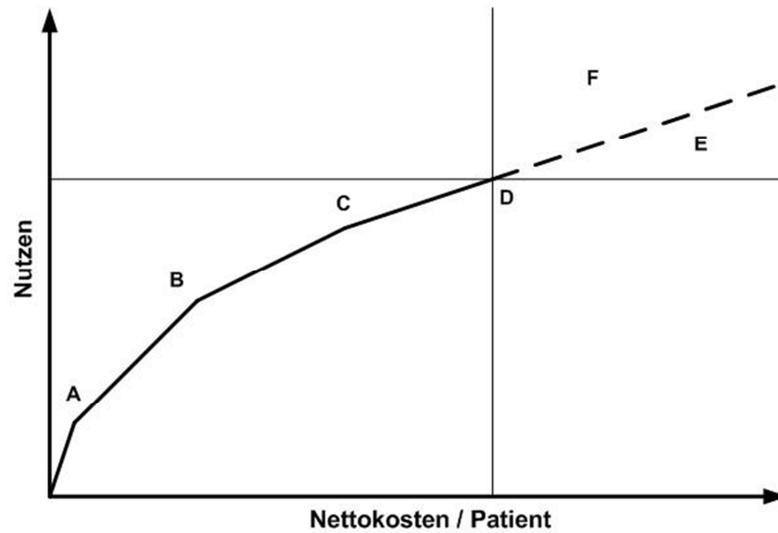
Dominierte Interventionen (auch schwach dominierte) sind somit nicht Teil der Effizienzgrenze (wie z. B. Intervention C in Abbildung 1). Alternativ wird im Methodenpapier ein stufenför-

miger Verlauf der Effizienzgrenze diskutiert [2]. Der Übergang von einem Stufendiagramm zu einer linearen Verbindung zwischen den einzelnen Punkten ist nur dann gerechtfertigt, wenn sich die Therapiealternativen nicht gegenseitig ausschließen (z. B. aus medizinischen oder ethischen Gründen) [2] und wenn die durch die Mischung von Interventionen resultierende Kosteneffektivität eine Konvexkombination der Kosteneffektivitäten der einzelnen Gesundheitstechnologien ist. Dennoch wird der Stufenansatz im Verlauf des Methodenpapiers (und daher auch in den hier nachfolgenden Ausführungen) nicht weiter verfolgt.

Für zu evaluierende Interventionen werden die Empfehlungen für Erstattungsentscheidungen danach abgeleitet, wo sich diese in ihrem indikationsspezifischen Kosten-Nutzen-Raum verorten. Durch das zweistufige Vorgehen des IQWiG (Voraussetzung für die gesundheitsökonomische Evaluation ist der vorherige Nachweis eines überlegenen Nutzens [2]) werden lediglich Maßnahmen gesundheitsökonomisch bewertet, die oberhalb des bisherigen maximalen Nutzenniveaus liegen [2]. Damit entfällt auch die Betrachtung von Punkten die zwar oberhalb der Effizienzgrenze, aber auf oder unterhalb des aktuell höchsten Nutzens liegen [2]. Insbesondere für den Fall gleichen Nutzens wäre eine Bewertung ökonomisch sinnvoll, da sonst Einsparpotenziale ungenutzt bleiben [3]. Folglich werden effizientere neue Interventionen automatisch ausgeschlossen, während ineffizientere nur aufgrund der zeitlich früheren Entscheidungen weiter erstattet werden. Eine Neudefinition der Effizienzgrenze findet demnach nicht statt. Neue Interventionen, die bei niedrigeren Kosten einen höheren Nutzen als die bisher effektivste Intervention der Effizienzgrenze aufweisen und damit links oberhalb von dieser Intervention im Kosten-Nutzen-Raum liegen, bieten kaum Anlass zu einer Festlegung eines anderen Höchsterstattungsbetrags. Dadurch wird die neue Intervention Bestandteil der Effizienzgrenze, deren Verlauf entsprechend angepasst wird. Für die nun dominierten Interventionen wird empfohlen, die Erstattungsbeträge mindestens so weit abzusenken, dass eine Abbildung auf der Effizienzgrenze gerechtfertigt ist [2].

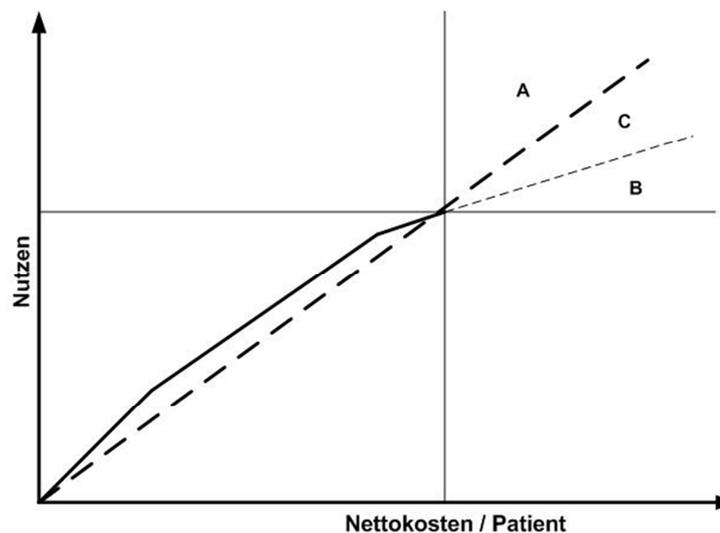
Ist eine neue Intervention teurer und effektiver als die bisher wirksamste Behandlungsmaßnahme und liegt damit rechts oberhalb von dieser im Kosten-Nutzen-Raum, ist keine eindeutige Entscheidung möglich. Auf Basis der Effizienzgrenze wird daher ein Erstattungsbetrag empfohlen, „der nicht zu einer Verschlechterung der Effizienz in dem gegebenen Indikationsgebiet führt“ [2]. Dazu wird der Bereich mit höheren Kosten und höherem Nutzen durch eine Verlängerung des letzten Abschnitts der Effizienzgrenze (gestrichelte Linie in Abbildung 2) in zwei Bereiche aufgeteilt. Liegt die neue Intervention auf oder über dieser extrapolierten Linie, dann kann der Preis als angemessen angesehen werden. Liegt die Maßnahme unterhalb dieser Extrapolation, wird der Preis als zu hoch eingestuft. Dies kann, z. B. in Verbindung mit der Berücksichtigung der Kosten gewonnener Lebensjahre [2], auch dazu führen, dass es keinen positiven Preis gibt, der die Intervention auf die Effizienzgrenze bringt [3].

Abbildung 2: Implementierung der Handlungsempfehlung durch Extrapolation der Effizienzgrenze [2].



Es werden auch restriktivere Hilfslinien auf Basis der durchschnittlichen Kosten-Nutzen-Verhältnisse beschrieben, die entweder nur die effizienteste Maßnahme oder alle etablierten effizienten Interventionen einbeziehen [2]. Demnach sollten Interventionen, die eine höhere durchschnittliche Kosteneffektivität als die bisher teuerste und wirksamste Methode haben (Punkt A in Abbildung 3), zu diesem Preis erstattet werden. Liegt die neue Technologie unterhalb der bisher schlechtesten durchschnittlichen Kosteneffektivität einer Intervention auf der Effizienzgrenze, dann wird empfohlen, diese Intervention zu diesem Preis nicht zu erstatten (Punkt B in Abbildung 3) [4]. Es lassen sich leicht Fälle konstruieren, bei denen diese dritte Bedingung erfüllt ist, aber trotzdem die bisher wirksamste Alternative von der neuen Intervention schwach dominiert wird (Punkt C in Abbildung 3).

Abbildung 3: Kostenintensivere Gesundheitstechnologien im Überlegenheitsbereich



Für den Fall, dass, z. B. aufgrund von mehreren relevanten Endpunkten oder Indikationen, mehrere Effizienzgrenzen erstellt werden, sollte nach Vorstellungen des IQWiG diejenige den Ausschlag geben, in der die geringste Effizienz vorherrscht. Weiterhin werden Kriterien wie keine Verschlechterung der Effizienz in „zumindest [...] einem nicht marginal gewichteten Nutzenaspekt“ und eine Gewichtung der unterschiedlichen Bereiche erwähnt [2].

Die vermeintlichen Vorbilder der IQWiG-Effizienzgrenze

Das IQWiG sieht für die beschriebene Effizienzgrenze zur Festlegung von Höchsterstattungsbeträgen Vorbilder in der Ökonomie und verweist [5] dabei auf die moderne Portefeuilletheorie nach Markowitz [6] sowie indirekt auf die Arbeiten von Farrell zur Messung der produktiven Effizienz und der Generierung von effizienten Produktionsfunktionen [7, 8], die wiederum auf der Aktivitätsanalyse nach Koopmans [9] fußen [2]. Dieser Abschnitt präsentiert zusammenfassend die wichtigsten Argumente dafür, dass diese beiden ökonomischen Vorbilder (Effizienzlinie der Portefeuilletheorie, Produktionsfunktion bzw. effizienter Technologierand) keine geeignete Grundlage bieten, um Aussagen über Preisobergrenzen zu treffen. Zudem weisen die beiden Modelle trotz einiger Analogien bedeutende Antinomien zur Methode des IQWiG auf. Eine ausführliche Darstellung dazu findet sich in Schwarzbach et al. (2009) [10]. Auf die in der gesundheitsökonomischen Literatur in Verbindung mit Kosten-Effektivitäts-Analysen bereits bekannten Effizienzgrenzenkonzepte [11-13] wird im Folgenden nicht weiter eingegangen, da diese gänzlich andere Zielsetzungen verfolgen. Die geläufigen gesundheitsökonomischen Ansätze werden verwendet, um nicht dominierte medizinische Alternativprogramme von dominierten abzugrenzen und auf diese Weise bestehende Märkte effizienter zu gestalten [11-13].

Zwischen dem Modell von Markowitz und der Kosten-Nutzen-Bewertung des IQWiG existieren einige sehr grundlegende Unterschiede. Die Portefeuilletheorie untersucht die nutzenoptimale Allokation von Assets zu einem Gesamtportefeuille. Dabei gehen die Preise der möglichen Kapitalanlagen als externe Information in das Modell ein und sollen nicht erst durch dieses bestimmt werden. Die Achsen des Kosten-Nutzen-Raumes und des μ - σ -Raumes haben auch kaum Gemeinsamkeiten. Markowitz betrachtet die Rendite und deren Varianz, womit die beiden Achsen nur verschiedene Momente der Renditeverteilung der möglichen Portefeuilles abbilden. Im Kosten-Nutzen-Raum werden hingegen zwei theoretisch unabhängige Variablen betrachtet. Der Kurvenverlauf der Effizienzgrenze nach Markowitz wird stark von den Korrelationen unter den Renditen der einzelnen Assets beeinflusst. Somit können auch relativ schlechte Anlagealternativen, welche bei angenommener Risikoaversion durch hohe Varianz bei niedriger Rendite gekennzeichnet sind, durch eine niedrige Korrelation mit den anderen Anlagen, einen hohen Anteil am Gesamtportefeuille ausmachen. Im

IQWiG-Modell werden Interventionen unterhalb der Effizienzgrenze dominiert und haben keinen Einfluss auf dieselbe.

In der Methodik des IQWiG werden Konvexkombinationen wie beschrieben als Standardfall angesehen. Die Effizienzgrenze nach Markowitz hat nur in den zwei extremen Fällen vollkommen positiver oder vollkommen negativer Korrelation einen linearen Verlauf. Weiterhin hat die Effizienzgrenze nach Markowitz unter der Annahme von Leerverkäufen einen vorgegebenen „natürlichen“ Verlauf. Wenn Leerverkäufe eingeschränkt sind, endet die Kurve einfach. Eine Extrapolation ist daher nicht notwendig. Bei der Hinzunahme einer weiteren Anlage verschiebt sich fast immer die gesamte Kurve der effizienten Anlageentscheidungen durch die zusätzliche Diversifikationsmöglichkeit. Vergleicht man die Effizienzgrenze der Produktionstheorie (effizienter Technologierand oder auch Produktionsfunktion) mit der des IQWiG, lassen sich einige Analogien in den beiden Konzepten erkennen. Insbesondere die Vorgehensweise bezüglich der Ableitung des effizienten Randes (oder auch Produktionsfunktion) aus der zugrunde liegenden Technologie sowie die Konstruktion der Effizienzgrenze aus den vorhandenen Gesundheitstechnologien basieren auf einer ähnlichen Methodik [10]. Auch die Achsenbelegung der beiden Konzepte zeigt weitere Gemeinsamkeiten. Auf der Abszisse werden jeweils Größen abgetragen, die Aufwände repräsentieren (Input in der Produktionstheorie; Kosten bei der Effizienzgrenze des IQWiG), und auf der Ordinate solche Größen, die mit Erträgen assoziiert sind (Output in der Produktionstheorie; Nutzen bei der Effizienzgrenze des IQWiG). Der Unterschied besteht darin, dass in der Produktionstheorie ein Güterraum aufgespannt wird, während die Effizienzgrenze des IQWiG in einem Kosten-Nutzen-Raum entsteht. Letzteres impliziert, dass bereits eine Bewertung stattgefunden hat. Eine derartige Aggregation der Güterbündel zu Kosten- bzw. Nutzengrößen unter Verwendung einer Bewertungsmethodik ist im Rahmen der Produktionstheorie nicht vorgesehen. Gerade diese Bewertung ist für die Methodik des IQWiG aber erforderlich, da ein Ziel eine Empfehlung zur Festlegung von Höchsterstattungsbeträgen bei Interventionen unterhalb der (extrapolierten) Effizienzgrenze ist. Die Verortung im Input-Output-Raum ist hingegen technisch determiniert und daher nicht veränderbar.

Im Rahmen der Produktionstheorie würde der konkave Verlauf der IQWiG-Effizienzgrenze eine größendegressive Technologie implizieren. Demnach müsste das Nutzen-Kosten-Verhältnis jeder Intervention bei einer beliebigen Verringerung der Kosten konstant bleiben und bei einer beliebigen Kostenerhöhung ab einem bestimmten Punkt sinken. Zumindest der zweite Punkt scheint erfüllt zu sein. Werden die Kosten einer Intervention erhöht, indem die Intervention immer häufiger bei einem Patienten angewendet wird, verringert sich der Grenznutzen ab einem bestimmten Punkt. Indes dürfte eine beliebige Kostenreduktion durch Verringerung des Interventionsumfangs ebenfalls ab einem bestimmten Punkt zu einem überproportionalen Nutzenabfall führen. Offensichtlich kann das Produktionsniveau (eventu-

ell mit Ausnahme marginaler Änderungen) überhaupt nicht variiert werden, ohne das Nutzen-Kosten-Verhältnis in negativer Weise zu beeinflussen, wobei reine Preissenkungen hier aber eine Ausnahme bilden.

Des Weiteren suggeriert die lineare Verbindung der effizienten Interventionen im Konzept des IQWiG, dass eine beliebige Kombination von „Grundinterventionen“ möglich ist. Dazu müsste im Sinne der „Aktivitätsanalyse“ neben einer beliebigen Reduzierbarkeit auch die Kombination zweier Interventionen eine neue Intervention erzeugen. Ersteres wurde bereits im vorherigen Abschnitt negiert und auch für die zweite Annahme findet sich keine technologische Begründung. Es ist darüber hinaus mehr als fraglich, ob ein linearer Zusammenhang zwischen den Nutzen-Kosten-Verhältnissen verschiedener Interventionen besteht, die aus entsprechenden Kombinationen zweier beliebig reduzierter Grundinterventionen gewonnen wurden.

Im Kontext der Produktionstheorie führen neue Produktionsverfahren (z. B. aufgrund von technischem Fortschritt) in der Regel zu einer Erweiterung der Produktionsmöglichkeitenmenge. Anhand von Dominanzkriterien kann daraufhin ermittelt werden, ob ein neues Produktionsverfahren effizient ist [20]. Im Rahmen der IQWiG-Methodik werden hingegen häufig neue (teilweise aber auch bestehende) Interventionen mit Kosten-Nutzen-Kombinationen verglichen, die praktisch nicht realisierbar sind und in keinem technischen Zusammenhang mit den übrigen Interventionen stehen. Gerade im Bereich rechts oberhalb der effektivsten Intervention werden die Unterschiede besonders deutlich. Aus Sicht der Aktivitätsanalyse wäre ein neues Produktionsverfahren, das mehr Output erzeugt, aber auch mehr Input benötigt als alle bisherigen, stets effizient und damit Bestandteil einer modifizierten Effizienzgrenze. Übertragen auf das IQWiG-Konzept würden neue und effektivere Interventionen zu jedem Preis erstattet, was aufgrund knapper Ressourcen kaum tragbar ist. Deshalb sieht die Konzeption des IQWiG eine Extrapolation der bestehenden Effizienzgrenze vor, wodurch neue Interventionen mit fiktiven Kosten-Nutzen-Kombinationen verglichen werden. Wenn diese Maßnahmen realisierbar wären, dann würden sie aufgrund der überlegenen Effektivität längst produziert und angeboten. Das Konzept der Aktivitätsanalyse folgt lediglich dem Auswahlprinzip der sogenannten „Technischen Maximierung“ (ausschließliche Berücksichtigung von effizienten Produktionen) [14]. Zwar gilt, dass die zur Erreichung bestimmter Zielvorgaben optimalen Produktionsverfahren grundsätzlich „technisch effizient“ sind, aber diese können mitunter zur Zielerreichung vollkommen untauglich oder auch technisch ineffizienten Verfahren unterlegen sein. Da Bewertungen der Input- und Outputeinheiten in Form von Kosten, Zahlungsbereitschaften, Nutzen o. ä. nicht Gegenstand der Produktionstheorie sind, ist die Aussagekraft der Informationen, die mithilfe der produktionstheoretischen Effizienzgrenze im Hinblick auf die Planung des optimalen Produktionsprogramms oder auf die Preisfindung gewonnen werden können, zu gering, um diesbezüglich als Entscheidungshilfe zu

dienen [15]. Das Kriterium der „technischen Effizienz“ kann deshalb lediglich eine Grundlage sein, um mit der Einführung zusätzlicher Restriktionen (z. B. Gewinnmaximierung) diese Fragestellungen zu beantworten.

Praktische Umsetzungsprobleme und Manipulationspotenzial

Für die Aufstellung der Effizienzgrenze ergibt sich eine Reihe von praktischen Problemen, die im Folgenden etwas näher beschrieben werden sollen. Davon zu unterscheiden sind die Möglichkeiten der Manipulation der Effizienzgrenze, die nachfolgend ebenfalls überblicksartig vorgestellt werden.

Für die Nutzung des Konzeptes des IQWiG als Regel zur Festlegung eines Höchstbetragtes ist, wie bereits erläutert, insbesondere die Entscheidung über die Steigung der extrapolierten Effizienzgrenze im Nord-Ost-Quadranten, ausgehend von der bislang wirksamsten Alternative, von besonderer Bedeutung. Die restriktivste Form (abgesehen vom nur einmal erwähnten und auch nicht weiter erläuterten mittleren „Kosten- Nutzen-Verhältnis im betrachteten Gebiet“ [2]) stellt dabei die durchschnittliche Kosteneffizienz durch den Nullpunkt und diejenige Alternative mit den bislang höchsten Kosten und Nutzen dar. Die Möglichkeit der Extrapolation (Verlängerung der Geraden von der vorletzten zur letztgenannten Therapiealternative) verläuft meist flacher und impliziert somit ein höheres noch akzeptables Kosteneffektivitätsverhältnis bzw. eine höhere Zahlungsbereitschaft des Entscheidungsträgers. Die Frage, welche der verschiedenen möglichen Steigungen angemessen ist, kann nur normativ gefällt werden, da es eine wissenschaftliche Begründung für eine bestimmte Steigung der Geraden im extrapolierten Bereich nicht gibt. Grundlage könnte nur eine geeignete Bestimmung der marginalen Zahlungsbereitschaft für zusätzliche Outcome-Einheiten sein (wie z. B. in [16] vorgenommen), was aber letztlich dem traditionellen ICER-Ansatz entsprechen würde. Das IQWiG erwähnt auch die Möglichkeit der Bestimmung der Zahlungsbereitschaft, sieht diese im Anschluss aber nur als zusätzliches Kriterium bei der Festlegung eines Höchstbetragtes [2].

Von entscheidender Bedeutung ist weiterhin die Festlegung der Outcome-Einheit für den Nutzen. Infrage kommt beispielsweise das primäre Outcome aus klinischen Studien, wobei es in der Praxis durchaus vorkommt, dass die Erfolgsgröße je nach Studie variiert und dass man den Erfolg einer Intervention auch nicht an einer Größe allein festmachen kann. Zudem ist es für das Konzept unabdingbar, dass es sich um eine kardinal skalierte Größe handelt und eine proportionale Beziehung zu dessen gesundheitlichem Wert besteht [3]. Bei einer Größe wie Mortalität mag diese Annahme noch glaubhaft erscheinen, aber bei klinischen Werten kann dies in der Regel a priori nicht mehr unterstellt werden.

Im Effizienzgrenzenmodell besteht somit, anders als bei der Kosten-Nutzwert-Analyse (CUA), bei der in der Regel gewonnene qualitätskorrigierte Lebensjahre (QALYs) herangezogen werden, a priori keine Festlegung einer speziellen Outcome-Einheit. Aber auch im traditionellen ICER-Ansatz ist es im Rahmen einer Kosten-Effektivitäts-Analyse (CEA) durchaus möglich, Kosteneffektivitäten auf andere Outcome-Einheiten (wie beispielsweise gewonnene Lebensjahre oder zusätzliche Gehstrecke) zu beziehen. Allerdings besteht hier wie im Effizienzgrenzenmodell dann die Problematik, eine entsprechende marginale Zahlungsbereitschaft für eine gewonnene Outcome-Einheit zu bestimmen.

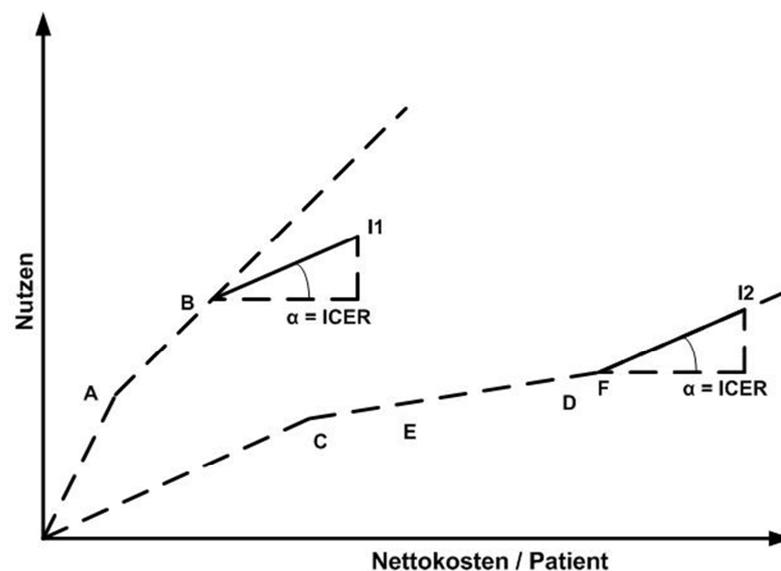
Die Alternative bei verschiedenen, aus medizinischer Sicht alternativ möglichen Outcome-Größen jeweils eigene Effizienzgrenzen zu bestimmen und für den maximalen Erstattungsbeitrag die jeweils schlechteste gezeigte Effizienz zu unterstellen [2], hat wiederum andere Probleme zur Folge. Erstens führt es zu einer weiteren Erhöhung der Datenerfordernisse, da für jede Handlungsalternative vollständige Transparenz bzgl. jedes einzelnen Nutzenparameters vorliegen muss, und zweitens sind die Ergebnisse sehr stark limitiert, da sie aus der alleinigen Orientierung an dem jeweils schlechtesten Ergebnisparameter gewonnen werden. Auch eine Aggregation verschiedener Effizienzgrenzen zu einer gesamten wird erwogen [2], was aber offensichtlich weitere Schwierigkeiten, insbesondere bei der Gewichtung, in sich birgt.

Im Rahmen einer Effizienzgrenzenanalyse ist es in der Regel notwendig, verschiedene Studienergebnisse zu den unterschiedlichen Handlungsalternativen in einem Entscheidungsrahmen zusammen zu führen. Aufgrund divergenter Outcome-Einheiten, Zeithorizonte, Behandlungssettings, Perspektiven und Kostenabgrenzungen ist die Aufstellung einer Effizienzgrenze mit einer einfachen Übertragung der Ergebnisse von Einzelstudien nicht möglich. Notwendig ist eine Synthese dieser Einzelinformationen innerhalb einer entscheidungsanalytischen Modellierung, wie sie heute routinemäßig auch beim traditionellen ICER-Ansatz verwendet wird. Indirekte Vergleiche (statt der aus methodischen Gründen präferierten Head-to-Head-Studien) sind dabei unvermeidlich. Allerdings besteht bei der Effizienzgrenze die zusätzliche Schwierigkeit, dass das Modell grundsätzlich für alle zur Verfügung stehenden Handlungsalternativen (ggf. auch deren Kombinationen) Daten zu Kosten und Nutzen liefern muss. Beim ICER-Ansatz hingegen werden in der Regel nur zwei bis drei Alternativen verglichen, worin die vorherrschende und/oder die bislang wirksamste enthalten sein sollten [17]. Dies macht Modellierungen ungleich aufwändiger und kann sogar dazu führen, dass zunächst neue Primär- und Sekundärdatenanalysen insbesondere zu den Kostenwirkungen schon lang etablierter Verfahren durchgeführt werden müssen, da hier oft entweder veraltete oder gar keine Daten vorliegen.

Neben den bisher dargestellten Unwägbarkeiten in der Umsetzung der Effizienzgrenze im Allgemeinen, schafft die aktuelle Methodik des IQWiG noch weitere praktische Problemstel-

lungen, die hier nur am Rande erwähnt werden sollen. Dazu gehört beispielsweise die Vorgabe eines zweistufigen Verfahrens, bei dem zunächst der Nutzen bestimmt wird und dieser dann unverändert in die Kosten-Nutzen-Rechnung eingehen soll [2]. Dies kann dazu führen, dass die Zeithorizonte für die Kosten- und die Nutzenerfassung weit auseinanderfallen und zu verzerrten Ergebnissen führen. Zudem ist laut IQWiG-Methodenpapier bei der Bestimmung des Nutzens eine Präferenzbasierung nicht vordringlich [2], obwohl aus gesundheitsökonomischer Sicht präferenzbasierte Instrumente der Nutzenmessung aufgrund ihrer wohlfahrtstheoretischen Fundierung zu bevorzugen sind.

Abbildung 4: Marktsituation definiert die Extrapolation der Effizienzgrenze

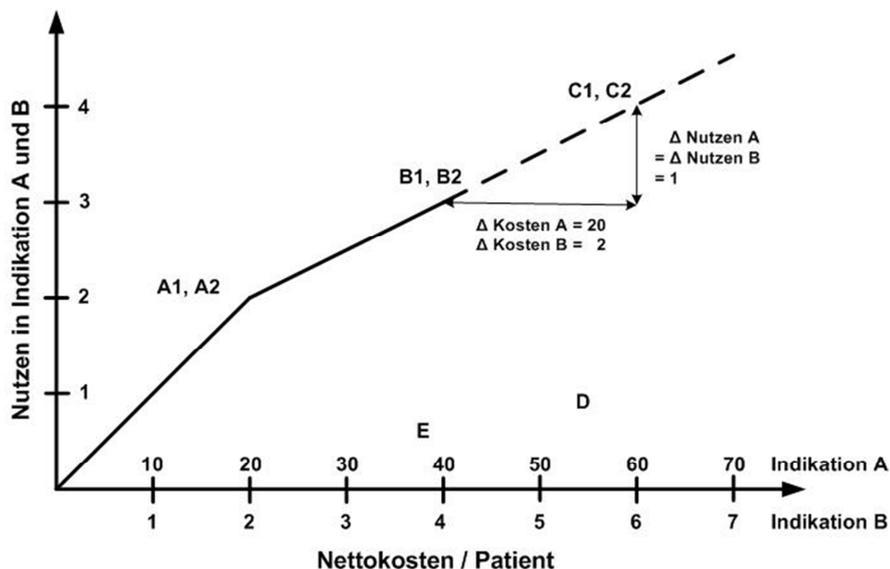


Was die Manipulationsanfälligkeit des Effizienzgrenzenansatzes angeht, beruht diese vor allem darauf, dass der Höchststattungsbeitrag von den derzeitigen Marktverhältnissen abgeleitet wird. Insofern wäre es theoretisch denkbar, durch die Veränderung relativer Preise oder das Hinzufügen einer am Markt zwar bedeutungslosen aber doch verfügbaren Alternative, die Steigung der extrapolierten Effizienzgrenze zu beeinflussen. Zwei Beispiele sollen dieses verdeutlichen. In Abbildung 4 ist dargestellt, wie es trotz identischer Mehrkosten und Mehrnutzen und somit der gleichen inkrementellen Kosteneffektivität zu völlig unterschiedlichen Entscheidungen im Effizienzgrenzenansatz kommen kann. Wenn eine der beiden verglichenen Interventionen (I1) auf einen Markt kommt, der von einem niedrigen Preisniveau gekennzeichnet ist (z. B. weil alle verfügbaren Alternativen bereits generisch geworden sind, weil seit Jahren keine Innovation hinzugekommen ist) und die andere (I2) in einen hoch kompetitiven Markt mit hohem Preisniveau und vielen Schrittinnovationen eintritt, dann ist es im zweiten Fall wesentlich einfacher einen hohen Preis für ein innovatives Produkt zu er-

zielen, da es bereits genügend andere Anbieter mit entsprechend höherem Preisniveau gibt. Gerade auf Märkten mit geringer Innovationsaktivität in der Vergangenheit wäre es also kaum möglich, ein Produkt selbst mit moderatem inkrementellen Kosteneffektivitätsverhältnis durchzusetzen, da die Effizienzgrenze sehr steil verläuft und der Preissetzungsspielraum für innovative Produkte entsprechend begrenzt ist.

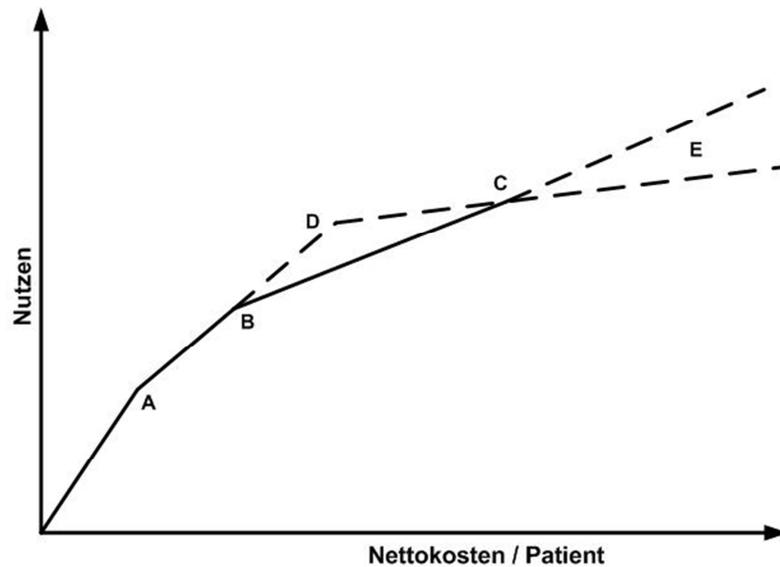
Der Effekt, dass für verschiedene Indikationen bei gleichem Nutzenzuwachs im Effizienzgrenzenmodell sehr unterschiedliche Zusatzkosten akzeptabel erscheinen, ist auch aus Abbildung 5 ersichtlich. Im Beispiel wäre für Indikation A aufgrund des insgesamt höheren Preisniveaus 20 € Mehrkosten möglich, für Indikation B nur 2 €.

Abbildung 5: Unterschiedliche akzeptable Mehrkosten bei gleichem Nutzenzuwachs [3]



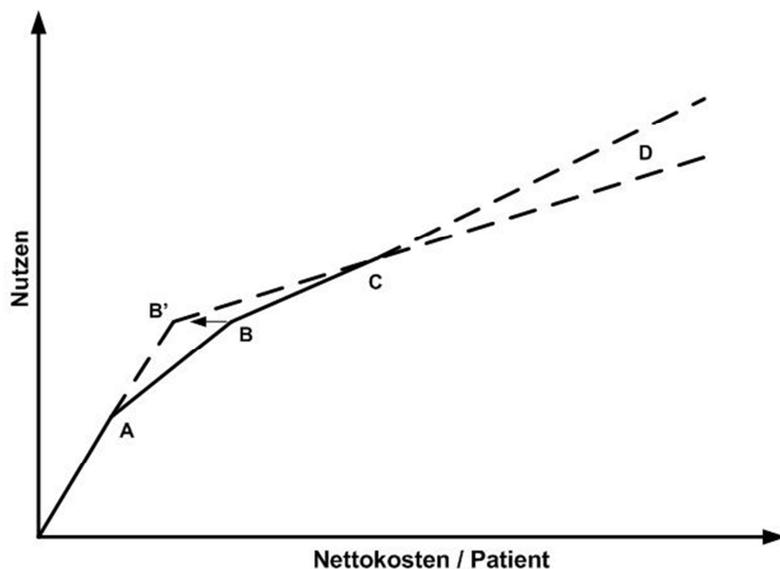
In Abbildung 6 ist dargestellt, wie man durch Hinzufügen einer Alternative, die im Nutzen knapp unter der bislang besten verfügbaren Alternative liegt, die extrapolierte Effizienzgrenze für Innovationen flacher gestalten kann, um so bei gegebenem Nutzenniveau den maximalen Erstattungsbetrag zu erhöhen. Bei der Effizienzgrenze nach der IQWiG-Methode wäre Alternative D allerdings schon bei der reinen Nutzenbewertung gescheitert.

Abbildung 6: Einfluss weiterer Alternativen auf die Effizienzgrenzenextrapolation



Die gleiche Wirkung hätte auch ein ggf. realitätsnäheres Szenario, bei dem die gemessen am Nutzen bislang zweitbeste Variante den Preis senkt (z. B. weil der Patentschutz ausgelaufen ist). Dadurch erfährt der entsprechende Punkt im Diagramm eine horizontale Linksverschiebung, die wiederum zu einem ebenfalls flacheren Verlauf der extrapolierten Effizienzgrenze führt (Abbildung 7). Dieses Szenario zeigt, dass eine eigentlich gewünschte Effizienzsteigerung (als Ergebnis der Preissenkung) zu dem gegenteiligen Effekt einer langfristigen Effizienzsenkung bei Markteintritten führen kann.

Abbildung 7: Einfluss relativer Preise auf die Effizienzgrenzenextrapolation



Auch der Fall, dass der Preis der letzten Intervention gesenkt wird, ist denkbar. Durch diese horizontale Verschiebung des letzten Punktes der Effizienzgrenze ist es evtl. (durch den steileren Verlauf der extrapolierten Effizienzgrenze) möglich, den Markteintritt eines innovativen Konkurrenzproduktes zu verhindern. Allerdings wäre damit das Ziel einer Effizienzsteigerung in der Indikation erreicht. Gerade die beiden letztgenannten Fälle machen deutlich, dass durch eine einfache Preismanipulation der maximale Erstattungsbetrag im Nord-Ost-Quadranten erheblich beeinflusst werden kann, was insbesondere die für Forschungsinvestitionen gewünschte Planungssicherheit einschränkt.

Zulässige Anwendungsbereiche der Effizienzgrenze

Obwohl die Effizienzgrenze, wie in den vorigen Abschnitten dargestellt, als Instrument zur Festlegung eines Höchstpreises für Gesundheitsgüter nicht tauglich ist, eignet sich das Konzept in bestimmten Bereichen durchaus als einfaches grafisches Instrument zur Entscheidungsunterstützung im Gesundheitswesen. Dabei kann grob zwischen der allokativen und der Transparenzfunktion des Effizienzgrenzenkonzeptes unterschieden werden.

Allokative Funktion des Effizienzgrenzenkonzeptes

In Abschnitt 3 wurde deutlich, dass selbst wenn alle praktischen Probleme der Aufstellung einer Effizienzgrenze gelöst werden könnten, die ökonomische Fundierung für die Ableitung eines Höchstpreises mittels dieser Grenze nicht gegeben ist. Anders ist allerdings die Beurteilung eines bereits bestehenden Marktes mit verschiedenen Handlungs- bzw. Produktalternativen zu bewerten. Wenn diese wie im Effizienzgrenzenmodell vorgesehen im Kosten-Nutzen-Raum verortet werden, können (die kardinale Messung und Abtragung auf der Ordinate vorausgesetzt) ineffiziente Handlungsalternativen in einfacher grafischer Aufarbeitung identifiziert werden [2]. Dies gilt zumindest in der Stufenform der Effizienzgrenze, bei der sich das Problem der ggf. eingeschränkten Kombinierbarkeit der einzelnen Alternativen nicht stellt. Drummond und Rutten weisen darauf hin, dass dieses Potenzial der Effizienzgrenze gleichwohl von der Gesundheitspolitik die Kraft erfordert, auch bereits implementierte Behandlungsstrategien wieder aus dem Leistungskatalog zu entfernen. „But an active policy maybe required to discourage such strategies, which is often leaking in most jurisdictions“ [18]. Allerdings wird diese Vorgehensweise in der Praxis an ähnliche praktische Grenzen stoßen wie bei innovativen Arzneimitteln, denn auch bei der Beurteilung eines bestehenden Marktes müssen umfangreiche Informationen zu Kosten und Nutzen jedes einzelnen Produktes vorliegen. Insbesondere bezüglich Betrachtungsjahr, Perspektive, Outcome-Größe und Kostenermittlung müssen die einbezogenen Studien in einem zumindest ähnlichen Design

übereinstimmen oder in einem einheitlichen Modellierungsrahmen vergleichbar gemacht werden. Da das Forschungsinteresse bei bereits etablierten Gesundheitsprodukten (z. B. Generika), denen bislang eine Erstattung im Rahmen des Gesundheitssystems sicher war, seitens der Hersteller naturgemäß eher klein ist, wird für entsprechende Primär- und Sekundärdatenanalysen bzw. Health Technology Assessments (HTA) häufig nur die Finanzierung aus Steuern oder Beitragsmitteln infrage kommen. Dies schränkt wiederum die Realisierung eines solchen Vorhabens sehr ein. Möglich wäre ebenfalls, eine Kosten-Nutzen-Analyse nicht nur bei Marktzugang zu fordern, sondern zeitlich begrenzte Erstattungszusagen zu machen und deren Verlängerung an die Vorlage aktualisierter und wissenschaftlich einwandfrei erhobener Daten zu Kosten und Nutzen im Versorgungsalltag zu binden. Entsprechende Programme würden allerdings ein Vielfaches der derzeitigen Forschungsaufwendungen nach Marktzugang verursachen.

Der Einsatz der Effizienzgrenze für die Festlegung von Erstattungshöchstgrenzen von Gesundheitsleistungen könnte aus ökonomischer Sicht dann akzeptabel sein, wenn die derzeitige inkrementelle Kosteneffektivität, die sich in dem Verhältnis von zusätzlichen Kosten zu zusätzlicher Effektivität der bisher am Markt befindlichen Alternativen widerspiegelt, zufällig gerade der maximalen Zahlungsbereitschaft des Entscheidungsträgers entspricht. Wenn allerdings Gewissheit über diese Zahlungsbereitschaft besteht, weist das Effizienzgrenzenmodell keinerlei praktische (schon gar keine theoretischen) Vorteile gegenüber dem traditionellen ICER-Ansatz mit Schwellenwert auf. Es wäre dann allenfalls zu prüfen, ob die derzeitigen Marktverhältnisse, die gegebenenfalls einen Wert unterhalb dieses Schwellenwertes widerspiegeln, einer angemessenen Konsumentenrente entsprechen, die bei vollständiger Ausnutzung und Offenlegung des Schwellenwertes komplett abgeschöpft werden würde. Auch das IQWiG erkennt an, dass die aktuellen Marktpreise nicht der Zahlungsbereitschaft entsprechen müssen. Würde diese Zahlungsbereitschaft zukünftig bestimmt, wäre dies allerdings nur „ein zusätzliches Kriterium für den Entscheidungsträger, wenn es gilt, auf der Grundlage einer Empfehlung einen Höchstbetrag festzulegen“ [2].

Transparenzfunktion des Effizienzgrenzenkonzeptes

Ein weiterer zulässiger Anwendungsbereich der Effizienzgrenze ist eher didaktischer als allokativer Natur: Die grafische Übertragung verschiedener Studienergebnisse zu unterschiedlichen Interventionen in ein Koordinatensystem, das die unterschiedlichen Kosten- und Nutzniveaus deutlich macht, kann einen nützlichen Beitrag leisten, um Markttransparenz herzustellen und auf diese Weise eine rein inkrementelle Darstellung von zwei oder drei Behandlungsoptionen um die übrigen zur Verfügung stehenden Alternativen zu ergänzen. In der Regel zeigt sich dabei auch sehr deutlich, dass das erste Gossensche Gesetz des ab-

nehmenden Grenznutzens auf realen Märkten eine ganz praktische Bedeutung hat. Entsprechende Darstellungen finden sich zahlreich in der einschlägigen Lehrbuchliteratur [11-13].

Der Effizienzgrenzenansatz kann auch als erste Annäherung für Aussagen zu einer erwarteten Kosteneffektivität bei einer evtl. möglichen Kombination von Maßnahmen dienen. Mit solchen Kombinationen ist nicht die gleichzeitige Anwendung verschiedener Behandlungsoptionen bei einzelnen Patienten gemeint, sondern die Aufteilung einzelner Patientengruppen auf die beiden Alternativen. Je nach Verteilung auf die beiden Optionen kann einer der Verbindungspunkte auf der Linie, die sich grafisch zwischen den beiden Alternativen im Effizienzgrenzendia-gramm ergibt, erreicht werden. Da allerdings die Therapien in der Praxis nicht zufällig einzelnen Patienten zugeordnet werden, sondern Arzneimittel z. B. dann eingesetzt werden, wenn ein anderes eine zu geringe Wirksamkeit oder zu viele Nebenwirkungen im individuellen Fall gezeigt hat, dürfte es sich nicht um eine lineare, sondern um eine konkave Verbindung handeln. Der Nutzen zwischen zwei Alternativen im Effizienzgrenzendia-gramm wird also für den Fall, dass Kombinationen möglich sind, tendenziell eher unterschätzt. Die lineare Darstellung der Verbindung schafft so Transparenz über die untere Grenze der Kosteneffektivität von möglichen Kombinationen.

Fazit

Aus den vorangehenden Ausführungen ist deutlich geworden, dass das Effizienzgrenzenkonzept aus theoretischen und praktischen Erwägungen heraus kein adäquates Instrument zur Ableitung eines Erstattungshöchstbetrages sein kann. Erschwerend kommt hinzu, dass es ein erhebliches Manipulationspotenzial bietet und latent innovationsfeindlich ist, da es umso höhere Erstattungspreise zulässt, je höher das bestehende Preisniveau in dem betreffenden Markt bereits ist. Damit werden gerade Indikationsbereiche mit zahlreichen Schrittinnovationen für die Produzenten noch attraktiver. Andererseits ist auch deutlich geworden, dass das Konzept einen umfassenden und intuitiv verständlichen Marktüberblick schaffen kann und auf diese Weise gerade bei bestehenden Behandlungsoptionen hilft, ineffiziente Alternativen schnell zu identifizieren. Es ist allerdings ein internationales Phänomen, dass bereits erstattungsfähige Behandlungsoptionen in der Regel viel weniger im Mittelpunkt des gesundheitspolitischen Interesses stehen als neuartige Produkte, die bislang noch nicht erstattet werden. Gerade um diese Aufmerksamkeitslücke zu schließen, wäre die Effizienzgrenze ein sehr geeignetes Instrument.

Bei einer Neufassung des IQWiG-Methodenpapiers sollte daher insbesondere die mangelnde theoretische Fundierung des Effizienzgrenzenkonzeptes für die Beurteilung der Wirtschaftlichkeit neuartiger Produkte berücksichtigt werden. Es ist dazu durchaus nicht notwendig, einen umfassenden und für alle Indikationen geltenden Schwellenwert zu definieren, der

womöglich auf eine einzige Ergebnisgröße wie das QALY bezogen ist. Die allermeisten Gesundheitssysteme nutzen stattdessen implizite Schwellenwerte, die dann auch nicht in der Verantwortung des IQWiG, sondern in der des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) stehen würden. Auf diese Weise könnte durchaus speziellen juristischen und gesellschaftlichen Gegebenheiten im deutschen Gesundheitssystem Rechnung getragen werden, und gleichzeitig würde es eine Hinwendung zu den im Gesetz ohnehin geforderten international gebräuchlichen Standards der gesundheitsökonomischen Evaluation bedeuten [19].

Autorenerklärung

Die Autoren erklären, dass sie keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma haben, deren Produkt in dem Artikel eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

Literatur

- 1 Schwalm A, Danner M, Seidl A et al. Wo steht die Kosten-Nutzen-Bewertung des IQWiG? Bundesgesundheitsblatt 2010; 53: 615–622
- 2 IQWiG. Allgemeine Methoden zur Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten. Version 1.0 vom 12.10.2009 http://www.iqwig.de/download/Methodik_fuer_die_Bewertung_von_Verhaeltnissen_zwischen_Kosten_und_Nutzen.pdf[Stand: 15.07.2010]
- 3 John J. Neue Wege der Kosten-Nutzen-Bewertung in der Medizin? Anmerkungen zum Methodenvorschlag des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. GGW 2009; 9 (1): 7–14
- 4 IQWiG. Methodik für die Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten im System der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung. Version 1.1 http://www.iqwig.de/download/08-10-14_Methoden_Kosten-Nutzen-Bewertung_Version_1_1.pdf [Stand: 01.12.2008]
- 5 Caro JJ. Methods for Assessment of the Relation of Benefits to Costs in the German Statutory Health Care System. http://www.iqwig.de/download/Caro_Methodological_foundation_of_the_Efficiency_Frontier_concept.pdf [Stand: 01.12.2008]
- 6 Markowitz H. Portfolio Selection. Journal of Finance 1952; 7 (1): 77–9
- 7 IQWiG. Technischer Anhang Unsicherheit. http://www.iqwig.de/download/TA_KNB_Unsicherheit_v_1_0.pdf [Stand: 01.12.2008]
- 8 Farrell MJ. The measurement of productive efficiency. Journal of the Royal Statistic Society 1957; 120 (3): 253–281
- 9 Koopmans TC. Analysis of Production as an efficient Combination of Activities. In: Koopmans TC (Hrsg). Activity analysis of production and allocation. New York/London: Wiley & Sons, 1951: 33–97
- 10 Schwarzbach C, Kuhlmann A, Vauth C et al. Die Effizienzgrenze des IQWiG: Eine gelungene Adaption der Modelle von Markowitz und Koopmans? Sozialer Fortschritt 2009; 58 (7): 137–147
- 11 Gold MR, Siegel JE, Russell LB et al. Cost-effectiveness in health and medicine. Oxford/New York: Oxford Univ. Press, 1996
- 12 Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW et al. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. 3. Aufl. Oxford/New York: Oxford Univ. Press, 2005

- 13 Schöffski O. Grundformen gesundheitsökonomischer Evaluationen. In: Schöffski, O., Schulenburg, J-M Graf v d. (Hrsg). Gesundheitsökonomische Evaluationen. 3. vollst. neu überarb. Aufl. Berlin/Heidelberg: Springer, 2007: 65–94
- 14 Wittmann W. Produktionstheorie. Berlin/Heidelberg/New York: Springer, 1968
- 15 Adam D. Produktions- und Kostentheorie. 2. überarb. Aufl. Tübingen/ Düsseldorf; 1977
- 16 Lieu TA, Ray GT, Ortega-Sanchez IR et al. Willingness to Pay for a QALY based on Community Member and Patient Preferences for Temporary Health States Associated with Herpes Zoster. *Pharmacoeconomics* 2009; 27 (12): 1005–1016
- 17 Graf vd Schulenburg J-M, Greiner W et al. German Recommendations on Health Economic Evaluation: Third and Updated Version of the Hanover Consensus. *Value in Health* 2008; 11 (4): 539–544
- 18 Drummond M, Rutten F. New Guidelines for economic evaluation in Germany and the United Kingdom – Are we any closer to developing international standards?. *OHE Briefing* 2008; 46
- 19 Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) vom 20. Dezember 1988. (BGBl. I S.2477), zuletzt geändert durch Artikel 1 G v 24. Juli 2010 (BGBl. I S.983) 2010
- 20 May E. Dynamische Produktionstheorie auf Basis der Aktivitätsanalyse. Heidelberg: Physica-Verl., 1992

Artikel 7

Die Effizienzgrenze des IQWiG:

Eine gelungene Adaption der Modelle von Markowitz und Koopmans?

Christoph Schwarzbach

Alexander Kuhlmann

Christoph Vauth

J.-Matthias Graf von der Schulenburg

Sozialer Fortschritt 2009; 58: 137-144.

Zusammenfassung

Das IQWiG begründet den Einsatz einer speziellen Effizienzgrenze zur Kosten-Nutzen-Bewertung von Arzneimitteln u. a. mit dem Stellenwert des Effizienzgrenzenkonzeptes in der Ökonomie und verweist dabei auf die moderne Portefeuilletheorie nach Markowitz sowie indirekt auf die Aktivitätsanalyse nach Koopmans. Eine differenzierte Untersuchung ergibt jedoch, dass die beiden ökonomischen Vorbilder (Effizienzlinie der Portefeuilletheorie, Produktionsfunktion bzw. effizienter Technologierand) keine geeignete Methodik darstellen, um Aussagen über Preisobergrenzen zu treffen. Zudem weisen die beiden Konzepte trotz einiger Analogien bedeutende Antinomien zum IQWiG-Modell auf. Folglich muss sich die spezifische Effizienzgrenze des IQWiG eigenständig als zweckmäßige Methodik zur Ermittlung von Erstattungshöchstpreisen neuer Arzneimittel erweisen. Eine Modellerweiterung zeigt, dass auf die Bestimmung einer Zahlungsbereitschaft für zusätzliche Nutzeneinheiten nicht verzichtet werden sollte.

Abstract

The IQWiG (Institute for Quality and Efficiency in Health Care) argues that the use of its special efficiency frontier for the assessment of costs and benefits in the German statutory health care system is justified, inter alia, on the grounds that, more generally, the 'efficiency frontiers' concept has gained prominence in economic research. In this context, the IQWiG refers to modern portfolio theory, which is based on Markowitz's famous article and, albeit indirectly, on Koopman's activity analysis. If these two 'role models' are thoroughly analyzed, it becomes clear that they are not capable of providing guidance for upper price limits. Furthermore, the two concepts, despite some similarities, exhibit significant differences to the efficiency frontier employed by the IQWiG. Therefore, since this new approach cannot be justified by its alleged economic predecessors, its ability to assess possible price limits has to be proved on its own terms. An adaption of the model shows the necessity for an analysis of the willingness to pay for incremental units of utility.

1 Hintergrund und Zielsetzung

Mit dem Inkrafttreten des GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetzes kann das IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) beauftragt werden, nicht nur wie bisher den Nutzen von Arzneimitteln zu bewerten, sondern darüber hinaus auch eine Kosten-Nutzen-Bewertung von Arzneimitteln durchzuführen.¹ Dies gilt „für jedes erstmals verordnungsfähige Arzneimittel mit patentgeschützten Wirkstoffen sowie für andere Arzneimittel, die von Bedeutung sind“.² Die Methoden und Kriterien der Bewertung bestimmt das IQWiG selbst. Nach dem Willen des Gesetzgebers sind dabei die „in den jeweiligen Fachkreisen anerkannten internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin und der Gesundheitsökonomie“ als Grundlage heranzuziehen.³

Vor diesem Hintergrund hat das IQWiG einen ersten Entwurf (Version 1.0)⁴ einer „Methodik für die Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten im System der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung“ konzipiert und diesen am 24. Januar 2008 der Öffentlichkeit zur Diskussion gestellt. Unter Berücksichtigung der eingereichten Stellungnahmen unterschiedlicher Organisationen, Institutionen etc. publizierte das IQWiG am 14. Oktober 2008 eine überarbeitete Fassung (Version 1.1)⁵ der Methodik zur Kosten-Nutzen-Bewertung, um den wissenschaftlichen Diskurs im Hinblick auf die endgültige Fassung der Methoden⁶ zu unterstützen.

In der Version 1.1 werden einige Aussagen vom IQWiG präzisiert, die Grundaussagen bleiben jedoch weitgehend unverändert. Das Kernstück der vorgeschlagenen Methodik zur Kosten-Nutzen Bewertung ist weiterhin die so genannte Effizienzgrenze. Dabei beruft sich das IQWiG auf die lange Historie der Anwendung und die große Bedeutung, die dieses Konzept in der Ökonomie erlangt hat. In diesem Zusammenhang verweist das IQWiG insbesondere auf die moderne Portfeuilletheorie nach Markowitz⁷ und die Arbeiten von Farrell⁸ zur Messung der produktiven Effizienz und Generierung von effizienten Produktionsfunktionen, die wiederum stark durch die Aktivitätsanalyse nach Koopmans beeinflusst wurden.⁹

In der gesundheitsökonomischen Literatur ist das Konzept der Effizienzgrenze in Verbindung mit Kosten-Effektivitätsanalysen ebenfalls seit längerem bekannt.¹⁰ Die geläufigen gesund-

¹ Vgl. SGB V (2008), § 35b Abs. 1 i.V. § 139b Abs. 1 und 2.

² Vgl. SGB V (2008), § 35b Abs. 1.

³ Vgl. SGB V (2008), § 35b Abs. 1.

⁴ Vgl. IQWiG (2008a).

⁵ Vgl. IQWiG (2008b), im Folgenden Methodenpapier genannt.

⁶ Die endgültige Fassung der Methoden soll im Sommer 2009 vorliegen.

⁷ Vgl. Caro (2008), Folie 19.

⁸ Vgl. IQWiG (2008c), S. 4.

⁹ Vgl. Farrell (1957), S. 253.

¹⁰ Vgl. z. B. die Ausführungen in den Lehrbüchern von Gold / Siegel / Russell / Weinstein (1996); Drummond / Sculpher / Torrance / O'Brien / Stoddart (2005); Schöffski (2007), S. 83 – 91.

heitsökonomischen Ansätze verfolgen allerdings andere Ziele,¹¹ weshalb an dieser Stelle lediglich die „klassischen ökonomischen“ Modelle aufgegriffen werden, auf die sich das IQWiG bezieht.

Die Ziele des vorliegenden Artikels sind es, die Effizienzgrenzen der modernen Portfeuille- und Produktionstheorie zu beschreiben und zu untersuchen, welche Analogien zwischen dem Konzept der IQWiG-Effizienzgrenze und seinen „Vorbildern“ aus der ökonomischen Theorie bestehen. Zudem soll die Analyse Erkenntnisse bezüglich der Frage liefern, ob die Effizienzgrenze des IQWiG überhaupt eine begründbare Methodik ist, um Höchstertungspreise zu ermitteln.

Im ersten Abschnitt dieser Arbeit erfolgt deshalb eine kurze Darstellung der Effizienzgrenze des IQWiG auf Basis des Methodenpapiers Version 1.1.¹² In den zwei folgenden Kapiteln wird sodann die Effizienzgrenze der modernen Portfeuilletheorie nach Markowitz vorgestellt und mit jener des IQWiG verglichen, um daraufhin die Effizienzgrenze der aktivitätsanalytischen Produktionstheorie herzuleiten und mit dem IQWiG-Ansatz in Beziehung zu setzen. Dabei werden auch die Absichten, die mit den Effizienzgrenzenkonzepten dieser beiden ökonomischen Theorien verfolgt werden, erläutert. Abschließend wird eine Erweiterung des Effizienzgrenzenmodells dargestellt.

2 Die Effizienzgrenze des IQWiG

Zur Bestimmung der Effizienzgrenze werden die existierenden Technologien als Punkte in einen Kosten-Nutzen-Raum eingetragen. Der Nutzen wird dabei indikationsspezifisch und die Kosten aus Perspektive der Versichertengemeinschaft der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) bestimmt.¹³ Anschließend werden die Punkte der jeweils nächst-effizientesten Indikation, ausgehend vom Koordinatenursprung, miteinander verbunden. Die so entstehende Kurve wird als Effizienzgrenze bezeichnet. Im Methodenpapier wird als Standardfall eine lineare Verbindung angesehen.

Dominierte Interventionen (auch schwach dominierte) sind somit nicht Teil der Effizienzgrenze (wie z. B. Intervention 3 in Abbildung 1). Diese linear gezeichnete Verbindung setzt allerdings voraus, dass die Interventionen sich nicht gegenseitig ausschließen (z. B. aufgrund klinischer oder ethischer Gründe) und dass bei Kombination von Interventionen die resultie-

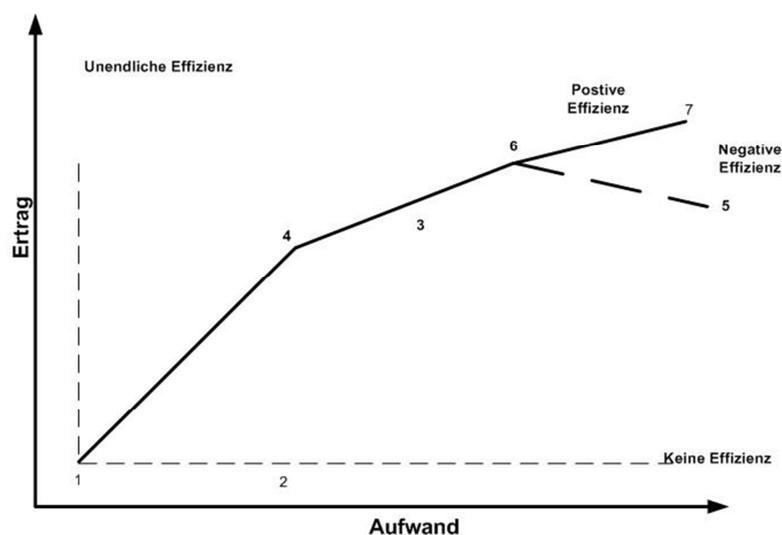
¹¹ Die Effizienzgrenzenmodelle in Gold et al., Drummond et al. und Schöffski werden in erster Linie konstruiert, um effiziente (nicht dominierte) von dominierten Alternativen bzw. medizinischer Alternativprogrammen abzugrenzen und auf diese Weise bestehende Märkte effizienter zu gestalten, vgl. Gold / Siegel / Russell / Weinstein (1996); Drummond / Sculpher / Torrance / O'Brien / Stoddart (2005); Schöffski (2007), S. 83 – 91. Zudem wird in der Darstellung nach Schöffski ein globales Erfolgskriterium als Outcome verwendet, vgl. Schöffski (2007), S. 86.

¹² Die Ausführungen basieren hauptsächlich auf der deutschen Version des Methodenpapiers. Bei Unklarheiten wurde aber auch auf die englische Version zurückgegriffen.

¹³ Vgl. IQWiG (2008b) S. VI und 34.

rende Kosteneffektivität auch eine Konvexkombination¹⁴ der Kosteneffektivitäten der kombinierten Interventionen ist. Alternativ wird im Methodenpapier ein stufenförmiger Verlauf der Effizienzgrenze in Betracht gezogen.¹⁵ Dieser Ansatz wird allerdings im Verlauf des Methodenpapiers und daher auch in den folgenden Ausführungen nicht weiter verfolgt.¹⁶

Abbildung 1: Lineare Verbindung der effizienten Interventionen



Quelle: IQWiG (2008b), S. 19.

Für zu evaluierende Interventionen werden die Empfehlungen für Erstattungsentscheidungen danach abgeleitet, wo sich diese neuen Interventionen in ihrem indikationsspezifischen Kosten-Nutzen-Raum verorten. Liegt die Intervention unterhalb der existierenden Effizienzgrenze – ist bei gegebenen Kosten also weniger effektiv – wird empfohlen, sie zu diesem Preis nicht zu erstatten. Interventionen, die bei niedrigeren Kosten als die bisher teuerste effiziente Intervention im Kosten-Nutzen-Raum oberhalb der Überlegenheitsgrenze (waagerechte Linie durch den Punkt der die bisher effektivste Intervention kennzeichnet) liegen, sollen zu diesem Preis erstattet werden, wobei dadurch die Effizienzgrenze verändert wird.¹⁷ Wie mit der Erstattung der daraufhin dominierten Intervention verfahren werden soll, bleibt fraglich, wobei im Methodenpapier angedeutet wird, dass die Erstattungsbeträge ggf. abzusenken seien.¹⁸ Durch das zweistufige Vorgehen des IQWiG werden Interventionen, die unterhalb der Überlegenheitsgrenze liegen, nicht gesundheitsökonomisch bewertet.¹⁹ Damit entfällt vermutlich

¹⁴ Eine Konvexkombination ist ein Spezialfall einer Linearkombination, bei der alle Koeffizienten > 0 sind und in der Summe 1 ergeben.

¹⁵ Vgl. IQWiG (2008b), S. 20 / 21.

¹⁶ Angemerkt werden soll hier nur, dass unter Verwendung dieser stufenförmigen Effizienzgrenze viele der späteren Darstellungen einer Grundlage entbehren.

¹⁷ Vgl. IQWiG (2008b), S. 47, 48 / 49.

¹⁸ Vgl. IQWiG (2008b), S. 49.

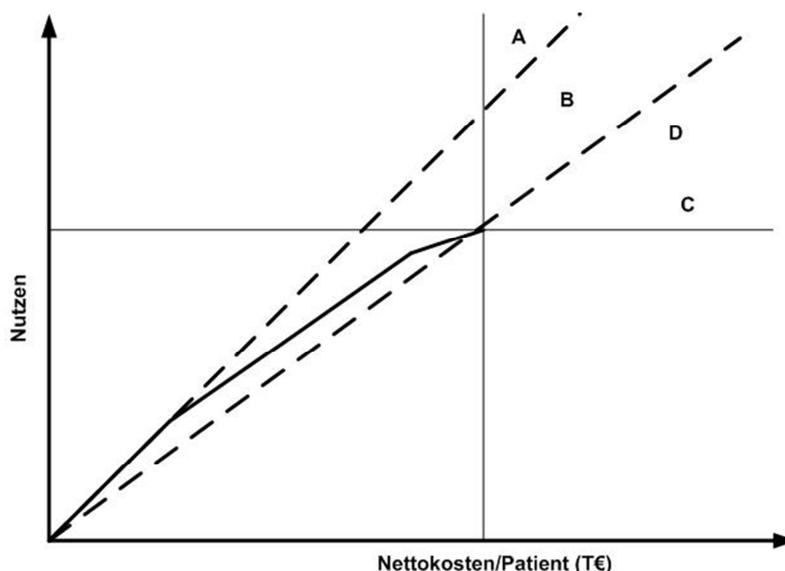
¹⁹ Vgl. IQWiG (2008b), S. 45.

auch die Bewertung von Interventionen, die zwischen der Effizienzgrenze und der Überlegenheitsgrenze liegen.²⁰

Ist eine neue Intervention teurer und effektiver als die bisher wirksamste, ist keine eindeutige Entscheidung möglich. Als Kriterium könnte dann eine maximal gewünschte Zahlungsbereitschaft vom Entscheidungsträger vorgegeben werden.²¹

Alternativ zu dieser externen Vorgabe werden mit Hilfe der Effizienzgrenze Empfehlungen für den G-BA bzw. den GKVSpitzenverband erstellt.²² Dazu wird der Bereich mit höheren Kosten und höherem Nutzen durch verschiedene Linien in mehr oder weniger strenge Entscheidungsbereiche aufgeteilt. Ist die durchschnittliche Kosteneffektivität der Intervention höher, als die aller bisheriger Interventionen, sollte sie (wenn finanziell zumutbar) erstattet werden (Punkt A in Abbildung 2).²³ Gleiches gilt für eine neue Intervention, die eine höhere durchschnittliche Kosteneffektivität als die bisher teuerste und wirksamste Methode hat (Punkt B in Abbildung 2). Liegt die durchschnittliche Kosteneffektivität unterhalb der bisher schlechtesten durchschnittlichen Kosteneffektivität einer Intervention auf der Effizienzlinie, dann wird diese Intervention zu diesem Preis einer gesonderten Untersuchung unterzogen (Punkt C).²⁴ Es lassen sich leicht Fälle konstruieren, wo diese dritte Bedingung erfüllt ist, aber trotzdem die bisher wirksamste Alternative von der neuen Intervention schwach dominiert wird (Punkt D in Abbildung 2).

Abbildung 2: Kostenintensivere Gesundheitstechnologien im Überlegenheitsbereich



Quelle: Eigene Darstellung.

²⁰ Vgl. IQWiG (2008b), S. 48.

²¹ Vgl. IQWiG (2008b), S. 44.

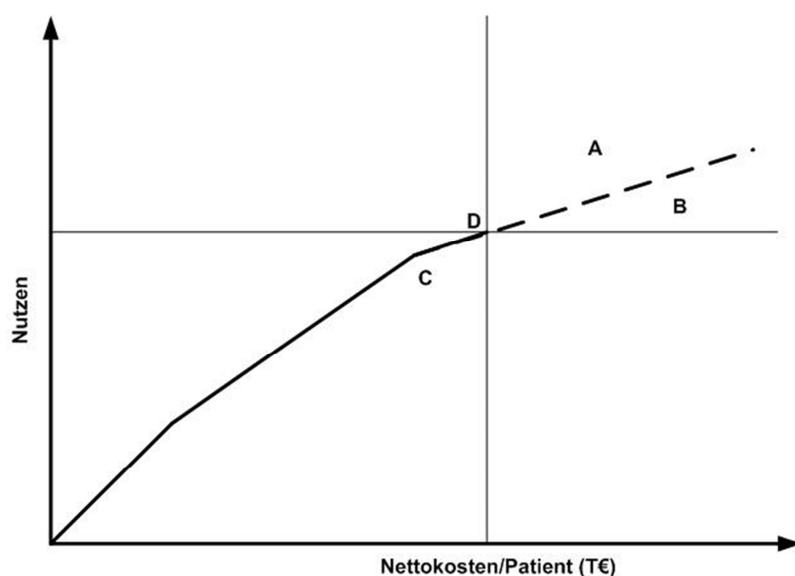
²² Vgl. IQWiG (2008b), S. 53.

²³ Vgl. IQWiG (2008b), S. 47.

²⁴ Vgl. IQWiG (2008b), S. 47 / 48.

Eine weitere Variante ist die Verlängerung des letzten Abschnitts der Effizienzgrenze. Liegt die neue Intervention auf dieser extrapolierten Effizienzgrenze und ist der damit verbundene Preis gerechtfertigt, dann kann dieser Preis als angemessen angesehen werden.²⁵ In der Version 1.0 des Methodenpapiers wurden noch weitere Geraden zur Unterteilung des Bereiches von höheren Kosten bei höherem Nutzen ausgehend von der letzten Intervention auf der Effizienzlinie vorgeschlagen.²⁶ Diese werden in der aktuellen Version 1.1 nicht mehr dargestellt, da es „keine klare konzeptionelle Grundlage für diese Methoden, die nicht direkt die Effizienzgrenze extrapolieren“²⁷ gibt. Nichtsdestotrotz werden in Version 1.1, wie dargestellt, noch weitere Unterteilungen empfohlen.²⁸

Abbildung 3: Implementierung der Handlungsempfehlung durch Extrapolation der Effizienzgrenze



Quelle: IQWiG (2008b), S. 53.

Diese Unterteilungslinien führen dazu, dass neue Interventionen oberhalb der Linie (z. B. Intervention A in Abbildung 3) eine höhere Effizienz haben und auch die bisher teuerste Intervention (Punkt D) mindestens schwach dominieren. Interventionen die unterhalb einer extrapolierten Linie liegen (z. B. Punkt B), sind bzgl. dieser Linie weniger effizient, weshalb sie als problematisch angesehen werden und angeblich „... zu einer weiteren Senkung des Standards in diesem Therapiebereich führen.“²⁹

²⁵ Vgl. IQWiG (2008b), S. 48 und Abbildung 2.

²⁶ Vgl. IQWiG (2008a), S. 51.

²⁷ Vgl. IQWiG (2008b), S. 54.

²⁸ Vgl. IQWiG (2008b), S. 47 / 48.

²⁹ Vgl. IQWiG (2008b), S. 56.

3 Die Effizienzgrenze in der modernen Portefeuilletheorie

3.1 Herleitung der Effizienzgrenze auf Basis der Portefeuilleoptimierung nach Markowitz

Die moderne Portefeuilletheorie bildet häufig die Basis bei der Ausgestaltung der Kapitalanlage. Sie geht zurück auf den Nobelpreisträger von 1990 Harry Markowitz und seinem Aufsatz „Portfolio Selection“ im Journal of Finance (1952).³⁰ Ausgangspunkt war die Beobachtung, dass Anleger ihr Vermögen diversifizieren, also auf mehrere Assets (verschiedene Aktien, festverzinsliche Wertpapiere etc.) aufteilen. Die Grundannahme der Portefeuilletheorie ist, dass (risikoaverse) Anleger neben der erwarteten Rendite auch das Risiko, in Form der Varianz bzw. der Standardabweichung, im Entscheidungsprozess berücksichtigen. Annahmegemäß bevorzugen risikoaverse Investoren bei gleicher erwarteter Rendite geringere Standardabweichungen oder bei gleicher Standardabweichung höhere Renditen. Das Modell basiert somit auf den Parametern Erwartungswert und Standardabweichung der Portefeuillerendite.³¹ Von besonderer Bedeutung bei der optimalen Zusammenstellung des Portefeuilles sind weiterhin die Korrelationen zwischen den einzelnen Assets bzw. Assetklassen. Nicht vollständig positiv korrelierte Renditen bewirken eine Reduzierung des Portefeuillegesamtrisikos, d. h. dass das Risiko eines diversifizierten Portefeuilles geringer ist als das durchschnittliche Risiko der einzelnen Assets.³²

Die erwartete Rendite eines Portefeuilles (μ_p) das aus n Assets besteht, errechnet sich aus der Addition, der mit den Portefeuilleanteilen (x) gewichteten erwarteten Renditen der einzelnen Assets (i, j). Die Varianz des Gesamtportefeuilles (σ_p^2) wird u. a. mit Hilfe der Kovarianzen (σ_{ij} , mit $\sigma_{ii} = \sigma_i^2$) der einzelnen Assets bestimmt:³³

$$\mu_p = \sum_{i=1}^n x_i \mu_i \qquad \sigma_p^2 = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m \sigma_{ij} x_i x_j \quad .$$

Basierend auf diesen Grundgleichungen lassen sich verschiedene effiziente Portefeuilles bestimmen, indem die Portefeuilleanteile der Assets so optimiert werden, dass bei vorgegebenem Erwartungswert eine möglichst geringe Varianz bzw. bei fixer Varianz ein möglichst hoher Erwartungswert erreicht wird. Grafisch ist das Ergebnis eine parabelförmige Begrenzungslinie, welche im so genannten μ - σ -Diagramm in Abbildung 4 dargestellt wird.

Auf dem oberen Ast der Parabel, welcher als „efficient frontier“ oder Effizienzlinie bezeichnet wird, befinden sich alle effizienten Portefeuilles.³⁴ Die Wahl eines dieser Portefeuilles auf der Effizienzlinie (im Fall der Abbildung 4 wird Punkt P1 gewählt) wird durch die individuelle Risi-

³⁰ Vgl. Markowitz (1952), S. 77 – 91.

³¹ Vgl. Markowitz (1952), S. 77 – 91.

³² Vgl. Achleitner (2002), S. 698 – 699.

³³ Vgl. Markowitz (1952), S. 81.

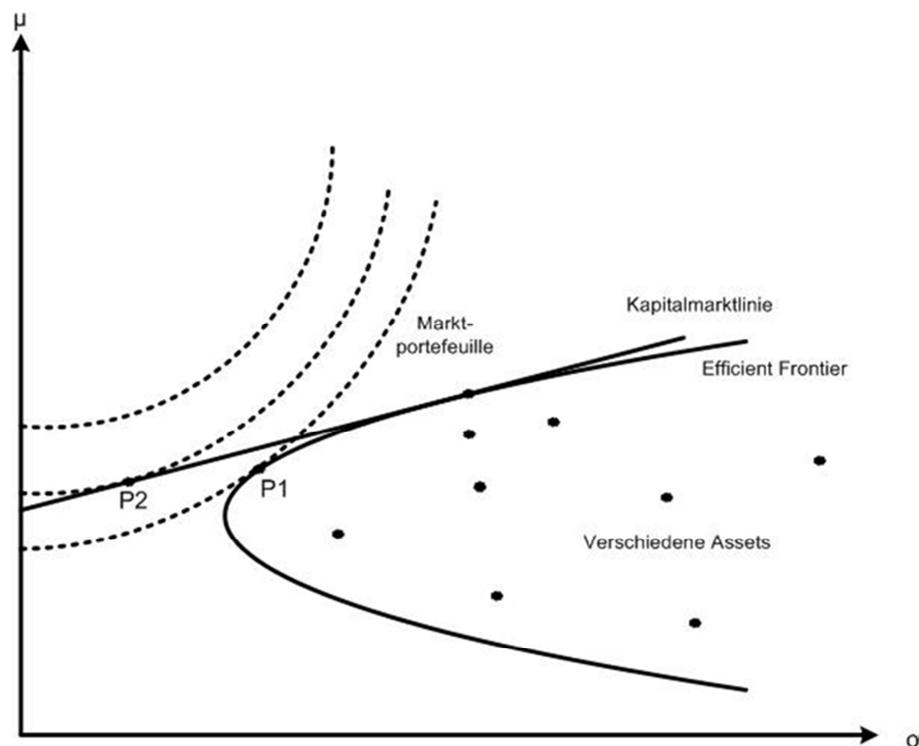
³⁴ Vgl. Rudolph (2003), S. 8 – 9.

koneigung der (risikoaversen) Anleger bestimmt, welche in Abbildung 4 durch Indifferenzkurven dargestellt wird.³⁵

Anzumerken ist, dass das Modell auf restriktiven Annahmen wie z. B. den folgenden basiert:³⁶

- Vollkommener Kapitalmarkt (u. a. unendlich teilbare Assets, Leerverkaufe sind möglich, keine Transaktionskosten, keine Steuern, Preise werden durch die Entscheidungen nicht beeinflusst);
- Investoren verhalten sich risikoavers, rational und nutzenmaximierend;
- Normalverteilung der Renditen oder quadratische Nutzenfunktion der Anleger.

Abbildung 4: Portfeuilleoptimierung nach Markowitz



Quelle: Eigene Darstellung.

Das Ergebnis in Form eines optimalen Portfeuillees ist dann eine einperiodig-optimale Allokation. Weiterhin ist in der realen Anwendung die Qualität bzw. Verlässlichkeit der verwendeten Daten problematisch. Wie aus den obigen Formeln ersichtlich, sind zur Optimierung die Kenntnisse über alle Erwartungswerte, Varianzen und Kovarianzen der einzelnen Assets vorausgesetzt. Insgesamt muss eine erhebliche Datenmenge (bei N Assets werden N Rendi-

³⁵ Vgl. Achleitner (2002), S. 699.

³⁶ Vgl. Constantinides / Malliaris (1995) S. 14 – 17.

ten, N Varianzen und $N(N - 1)/2$ Kovarianzen benötigt) für die Bestimmung der effizienten Portefeuilles erhoben und verarbeitet werden.³⁷

Erweitert wird dieses Modell durch die Einführung einer risikolosen Anlageform. Dadurch ist nur noch ein Portefeuille der Effizienzlinie effizient und zwar das Tangential- bzw. Marktportefeuille. Es wird (grafisch) von der Tangente durch die Rendite der risikolosen Anlage an die Effizienzlinie bestimmt. Lediglich Portefeuilles auf dieser Tangente, der Kapitalmarktklinie, sind fortan effizient und werden durch die Linearkombination der risikolosen Anlage mit dem Marktportefeuille gebildet (siehe Abbildung 4). Bei homogenen Erwartungen bezüglich Renditen, Varianzen und Kovarianzen, also identischer Effizienzgrenze, sind Marktportefeuille und Kapitalmarktklinie, unabhängig von der jeweiligen Risikoneigung, für alle Anleger identisch.³⁸ Diese Unabhängigkeit des Tangentialportefeuilles von den Anlegerpräferenzen wird auch als Two-Fund-Separation bezeichnet.³⁹ Die individuelle Investitionsentscheidung, die auf den individuellen Risikopräferenzen basiert, umfasst damit lediglich die Aufteilung zwischen der risikolosen Anlage einerseits und dem Marktportefeuille andererseits (P2 in Abbildung 4).⁴⁰

3.2 Die Effizienzgrenzen der modernen Portefeuilletheorie und des IQWiG im Vergleich

Ein Versuch das hier dargestellte Modell und die Kosten-Nutzen-Bewertung des IQWiG miteinander zu vereinbaren fällt sehr schwer. Dafür seien nachfolgend einige grundlegende Unterschiede angeführt:

Das Modell von Markowitz beschäftigt sich mit der nutzenoptimalen Allokation von Assets zu einem Gesamtportefeuille. Dabei ist die Intention nicht, Höchstleistungsbeträge bzw. Preise für Assets zu bestimmen, sondern vielmehr sind die Preise extern gesetzt und fließen indirekt über die Rendite der Wertpapiere ins Modell ein. Die Achsen des Kosten-Nutzen-Raumes und des μ - σ -Raumes haben relativ wenig miteinander gemein. Intuitiv ist einzig, dass in der Methodik des IQWiG hohe Kosten als negativ und hoher Nutzen als positiv angesehen werden und äquivalent dazu risikoaverse Anleger eine hohe erwartete Rendite als positiv und eine hohe Varianz als negativ betrachten. Der Unterschied zwischen diesen beiden Räumen besteht darin, dass im Ansatz von Markowitz die betrachtete Varianz die Varianz der Rendite ist, also ein Risikomaß der Rendite. Anders ausgedrückt, bilden die beiden Achsen nur verschiedene (das erste und zweite) Momente der Verteilung der Renditen ab.

³⁷ Vgl. Reinschmidt (2006), S. 23 – 24.

³⁸ Vgl. Rudolph (2003), S. 11 – 12.

³⁹ Vgl. Reinschmidt (2006), S. 27.

⁴⁰ Vgl. Steiner / Bruns (2002), S. 25.

Im Kosten-Nutzen-Raum hingegen, werden zwei theoretisch unabhängige Variablen betrachtet.

Einen entscheidenden Einfluss im Modell von Markowitz spielen die Korrelationen der einzelnen Anlagen. Diese finden aber im μ - σ -Raum selbst keinen Niederschlag. So ist es durchaus möglich, dass eine Anlage mit einem relativ schlechten Verhältnis von erwarteter Rendite und Varianz aus Gründen der Diversifikation einen hohen Anteil am Gesamtportfolio ausmacht. D. h., dass Assets, die durch Punkte unterhalb der Effizienzlinie repräsentiert werden, dank ihrer Renditeentwicklung im Verhältnis zu anderen Assets, einen Einfluss auf den gesamten Verlauf der Effizienzlinie haben können. Im IQWiG-Modell werden Interventionen unterhalb der Effizienzgrenze dominiert und haben keinen Einfluss auf dieselbe.

Bei der modernen Portefeuilletheorie entsteht die Effizienzgrenze durch verschiedene Gewichtungen der Wertpapiere. Eine ähnliche Gewichtung findet beim IQWiG-Ansatz nicht statt. Einzig um die angenommene lineare Verbindung von zwei benachbarten effizienten Interventionen im Kosten-Nutzen-Raum zu erhalten, ist eine Gewichtung dieser (nach Marktanteilen) notwendig.

Auffällig ist weiterhin, dass im Modell von Markowitz die Effizienzgrenze nur in den zwei extremen Fällen vollkommen positiver und vollkommen negativer Korrelation linear verläuft. In der Methodik des IQWiG werden hingegen Konvexkombinationen als Standardfall angesehen. Weiterhin hat die Effizienzgrenze unter der Annahme von Leerverkäufen einen vorgegebenen „natürlichen“ Verlauf. Aussagen oder mögliche „Empfehlungen“ für einen bisher unerklärten Bereich des μ - σ -Raumes entfallen damit. Eine Analogie zu Leerverkäufen im Bereich der medizinischen Interventionen ist hingegen schwierig darzustellen. Für den Fall, dass keine Leerverkäufe zugelassen sind, endet die Kurve im Modell von Markowitz einfach. Die Punkte im μ - σ -Raum, bei denen die höchste bzw. die niedrigste Varianz erreicht wird, also die Eckpunkte der Effizienzgrenze, sind dann klar definiert. Falls in dieser Modellkonstellation eine neue Intervention hinzukommt, kann sich die Effizienzgrenze durch neue Diversifikationsmöglichkeiten verschieben, hat aber anschließend wieder einen eindeutigen Endpunkt. Angemerkt sei an dieser Stelle, dass der Verlauf der Effizienzgrenze im Markowitzmodell unter der Existenz von Leerverkäufen stark vom Kurvenverlauf bei fehlender Leerverkaufsmöglichkeit abweichen kann. Der Kurvenverlauf ohne Leerverkäufe ist dabei, bedingt durch die zusätzliche Restriktion, nie besser (im Sinne eines risikoaversen Investors) als die Effizienzgrenze unter der Leerverkaufsannahme.⁴¹

⁴¹ Vgl. Reinschmidt (2006), S. 12.

4 Die Effizienzgrenze in der Produktionstheorie

4.1 Herleitung der Effizienzgrenze auf Basis der Aktivitätsanalyse

Die betriebswirtschaftliche Produktionstheorie befasst sich mit der Analyse der Produktion als Prozess der betrieblichen Leistungserstellung.⁴² Die Produktion ist eine der Kernfunktionen eines jeden Betriebes bzw. Unternehmens⁴³ und basiert auf naturwissenschaftlichen Gesetzmäßigkeiten sowie der Anwendung technischen Wissens.⁴⁴ Im Produktionsprozess werden Güter⁴⁵ mittels technischer Verfahren durch systematische, zielgerichtete Kombinations- und Transformationsprozesse in neue Güter umgewandelt.⁴⁶ Die zur Produktion eingesetzten Güter heißen Inputgüter, Ressourcen, Produktionsfaktoren oder auch kurz Input. Bei jenen Gütern, die als Ergebnis des Produktionsprozesses entstehen, spricht man von Outputgütern, Produkten oder kurz Output. Input- und Outputgüter können sowohl Sachgüter als auch Dienstleistungen sein.⁴⁷

Das Anliegen der Produktionstheorie ist es, die mengenmäßigen Beziehungen zwischen den eingesetzten Produktionsfaktoren und den ausgebrachten Produkten zu analysieren und diese Zusammenhänge zu beschreiben.⁴⁸ Dabei zielt die Produktionstheorie darauf ab, bei weitgehender Abstraktion von irrelevanten technischen Einzelheiten, allgemeingültige und widerspruchsfreie Aussagen über Input-Output-Beziehungen zu treffen.⁴⁹

Die Effizienzgrenze⁵⁰ der Produktionstheorie lässt sich am eindringlichsten anhand des produktionstheoretischen Grundkonzepts der von Koopmans⁵¹ entwickelten sowie von Debreu⁵² und Hildenbrand⁵³ erweiterten Aktivitätsanalyse erläutern.⁵⁴ Ausgangspunkt aktivitätsanalytischer Überlegungen sind die Aktivitäten. Eine Aktivität ist eine technisch realisierbare Input-Output-Kombination eines Unternehmens, die auch als Produktionspunkt oder Produktions-

⁴² Vgl. Steven (1998), S. 1; Vauth (2008), S. 163. Produktionstheoretische Aussagen können auch bei volkswirtschaftlichen Fragestellungen und Entscheidungssituationen angewendet werden, vgl. Kistner (1981), S. 19.

⁴³ Vgl. Dyckhoff (2006), S. 4. Für eine Definition sowie einer terminologischen Abgrenzung der Begriffe Betrieb und Unternehmen, vgl. Töpfer (2007), S. 77 – 83. Im Folgenden werden die beiden Begriffe allerdings synonym verwendet und nicht weiter differenziert.

⁴⁴ Vgl. Dyckhoff (2006), S. 54.

⁴⁵ Güter sind materielle oder immaterielle Mittel, die geeignet sind, menschliche Bedürfnisse zu befriedigen, vgl. Gabler (1997a), S. 1671.

⁴⁶ Vgl. Krelle (1969), S. 2; Steffen / Schimmelpfeng (2002), S. 11.

⁴⁷ Vgl. Fandel (2005), S. 1. Die Erfassung von Unsicherheiten im Produktionsprozess kann entweder über die Beschreibung des Outputs als Zufallsvariable oder die Annahme stochastischer Produktionskoeffizienten erfolgen, vgl. Fandel (2005), S. 180.

⁴⁸ Vgl. Fandel (2005), S. 15.

⁴⁹ Vgl. Dyckhoff (2006), S. 9 – 10.

⁵⁰ In der Produktionstheorie wird häufig der Begriff effizienter Rand anstelle von Effizienzgrenze verwendet.

⁵¹ Vgl. Koopmans (1951), S. 33 – 97.

⁵² Vgl. Debreu (1959).

⁵³ Vgl. Hildenbrand (1966), S. 65 – 80.

⁵⁴ Dabei wird die grundsätzliche Idee der Aktivitätsanalyse jedoch nur kurz und vereinfacht dargestellt, da die technischen Einzelheiten für die Zielsetzung dieser Arbeit nicht von Belang sind. Für eine ausführliche Darstellung des Konzepts der Aktivitätsanalyse, vgl. Fandel (2005), Kistner (1981), Schweitzer / Küpper (1997). Neben der Aktivitätsanalyse zählen die neoklassische Produktionstheorie sowie produktionstheoretische Ansätze, deren Input-Output-Beziehungen aus den technologischen Eigenschaften der Betriebsmittel (z. B. Maschinen) hergeleitet werden, vgl. Kistner (1981), S. 20.

verfahren bezeichnet wird.⁵⁵ Die Gesamtheit aller Aktivitäten, die einem Unternehmen mit gegebener Organisationsstruktur und gegebenem Stand des technischen Wissens bekannt sind, ist die Technologie des Unternehmens.⁵⁶ Zur systematischen Untersuchung und Strukturierung von Technologien empfiehlt es sich, angesichts unterschiedlicher Eigenschaften bei einer Variation des Ausbringungsniveaus zwischen drei Technologiegrundformen zu differenzieren:⁵⁷

- (a) Eine gegebene Technologie weist die Eigenschaft der Größenproportionalität auf, wenn eine beliebige Variation des Produktionsniveaus jeder Aktivität innerhalb dieser Technologie möglich ist.⁵⁸
- (b) Eine gegebene Technologie weist die Eigenschaft der Größendegression auf, wenn eine beliebige Verringerung des Produktionsniveaus jeder Aktivität innerhalb dieser Technologie möglich ist, nicht jedoch eine beliebige Erhöhung.⁵⁹
- (c) Eine gegebene Technologie weist die Eigenschaft der Größenprogression auf, wenn eine beliebige Erhöhung des Produktionsniveaus jeder Aktivität innerhalb dieser Technologie möglich ist, nicht jedoch eine beliebige Verringerung.⁶⁰

Betrachtet man den Verlauf des Randes einer allgemeinen Technologieform für den Zwei-Güter-Fall (ein Input, ein Output), ist ersichtlich, dass sich dieser abschnittsweise aus den charakteristischen Randverläufen der drei Technologiegrundformen zusammensetzt (siehe Abbildung 5).

⁵⁵ Vgl. Ellinger / Haupt (1996), S. 13.

⁵⁶ Vgl. Cantner / Krüger / Hanusch (2007), S. 3.

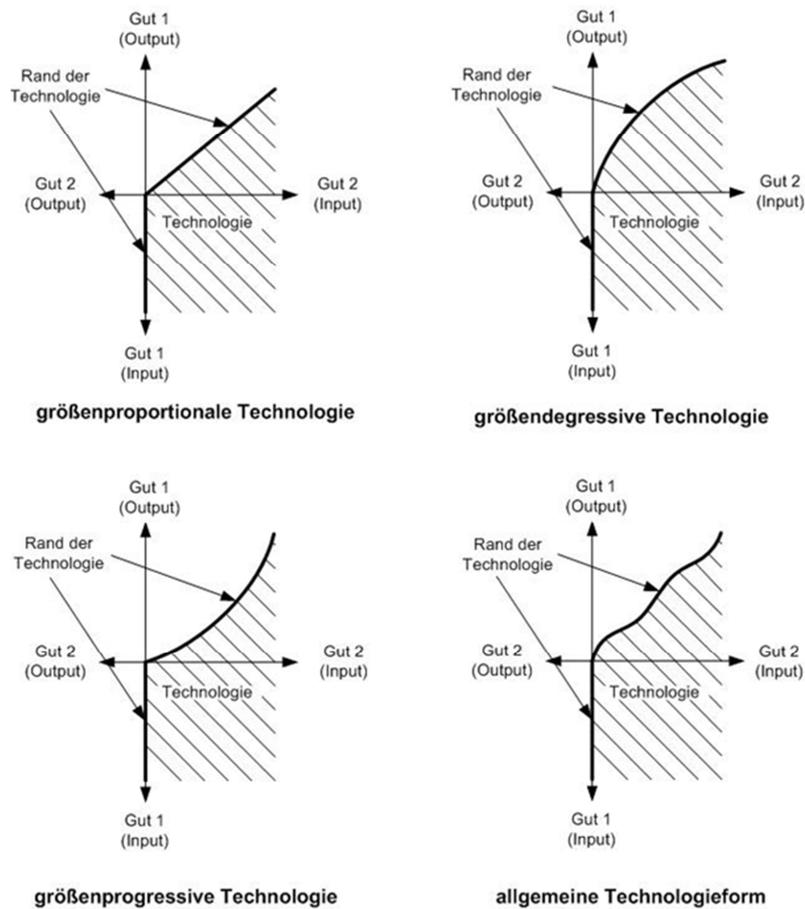
⁵⁷ Für die Eigenschaften vgl. Wittmann (1968), S. 7 – 8; Fandel (2005), S. 40 – 41.

⁵⁸ Formal ausgedrückt, liegt für eine gegebene Technologie T die Eigenschaft der Größenproportionalität vor, wenn jede Aktivität $a \in T$ multipliziert mit einem beliebigen Skalar $\lambda > 0$ (Maß des Produktionsniveaus) eine neue Aktivität $\lambda \cdot a \in T$ ergibt.

⁵⁹ Eigenschaft der Größendegression vor, wenn jede Aktivität $a \in T$ multipliziert mit einem beliebigen Skalar $0 < \lambda < 1$ eine neue Aktivität $\lambda \cdot a \in T$ ergibt und dieser Zusammenhang bei einer Multiplikation mit einem beliebigen $\lambda > 1$ eben gerade nicht besteht.

⁶⁰ Formal ausgedrückt, liegt für eine gegebene Technologie T die Eigenschaft der Größenprogression vor, wenn jede Aktivität $a \in T$ multipliziert mit einem beliebigen Skalar $\lambda > 1$ eine neue Aktivität $\lambda \cdot a \in T$ ergibt und dieser Zusammenhang bei einer Multiplikation mit einem beliebigen Skalar $0 < \lambda < 1$ eben gerade nicht besteht.

Abbildung 5: Technologieformen



Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an Fandel (1990), S. 41.

Da jedes Unternehmen letztlich entscheiden muss, welche Produktionsverfahren aus der Menge der technisch möglichen Aktivitäten realisiert werden sollen, empfiehlt es sich, die Anzahl der Produktionsalternativen auf effiziente Input-Output-Kombinationen zu beschränken.⁶¹ Ein effizientes Produktionsverfahren zeichnet sich dadurch aus, dass es bei gegebener Technologie von keinem anderen Verfahren dieser Technologie dominiert wird.⁶² Dieses ist dann der Fall, wenn gleichzeitig die folgenden drei Aussagen für das Produktionsverfahren gelten:⁶³

- (1) Es gibt keine Aktivität, die bei vorgegebenen Inputmengen höhere Outputmengen realisieren kann (Maximum-Prinzip).

⁶¹ Vgl. Fandel (2005), S. 48.

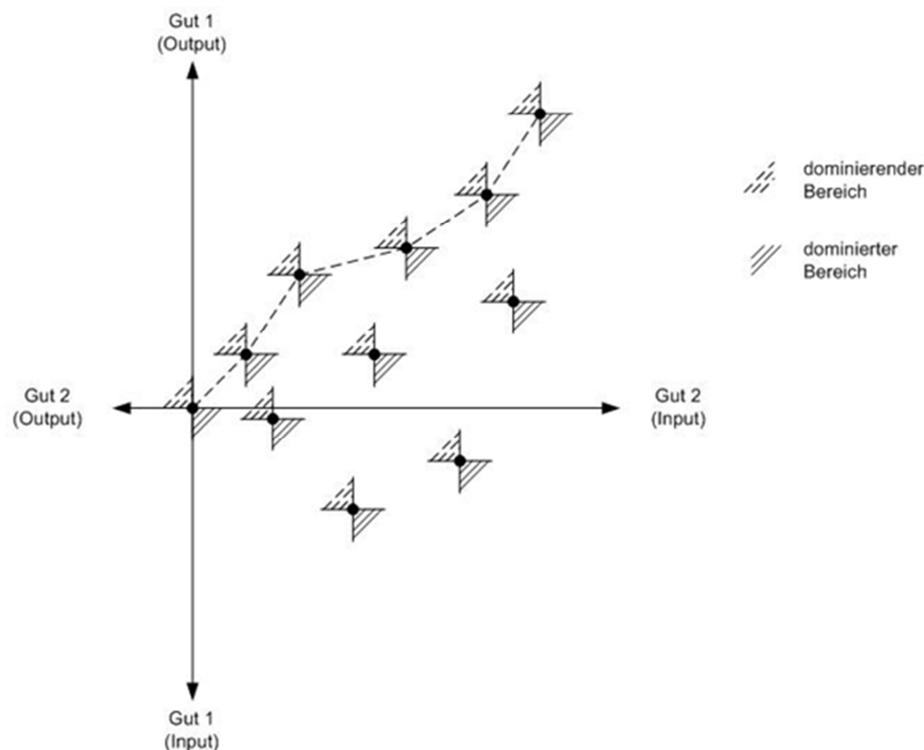
⁶² Vgl. Dyckhoff (2006), S. 139. In diesem Zusammenhang wird das nicht dominierte Produktionsverfahren auch als technisch effizient bezeichnet.

⁶³ Die verbalen Aussagen zur Dominanz von Aktivitäten können mit Hilfe der Vektorschreibweise formal präziser formuliert werden. Eine Aktion $a \in T$ wird genau dann nicht dominiert und ist demnach effizient, wenn es keine andere Aktion $b \in T$ mit $b \gg a$ und $b_k > a_k$ für mindestens ein $k \in \{1, \dots, K\}$ gibt, unter der Bedingung das $b \gg a$: $b_k > a_k$ für alle $k, k = 1, \dots, K$ gilt, vgl. Fandel (2005), S. 50.

- (2) Es gibt keine Aktivität, die zur Produktion vorgegebener Outputmengen geringere Inputmengen einsetzt (Minimum-Prinzip).⁶⁴
- (3) Es gibt keine Aktivität, die mit geringeren Inputmengen größere Outputmengen erzeugen kann.

Die Effizienzüberlegungen werden in Abbildung 6 für den Zweigüterfall veranschaulicht. Demnach wird eine Aktivität dominiert (bildlich gesprochen), wenn sich links oberhalb von ihr mindestens eine andere Aktivität derselben Technologie befindet. Des Weiteren dominiert eine Aktivität alle Aktivitäten derselben Technologie, die rechts unterhalb von ihr liegen. Effiziente Aktivitäten können deshalb immer nur Randpunkte der Technologie sein.⁶⁵ Allerdings sind nicht alle Aktivitäten des Technologierandes effizient. So werden bspw. alle Randaktivitäten, die auf dem negativen Abschnitt der Ordinate positioniert sind, von dem Produktionsstillstand dominiert. Die funktionale Beschreibung des effizienten Randes wird durch die Produktionsfunktion repräsentiert.⁶⁶

Abbildung 6: Grafische Darstellung der Effizienzüberlegungen



Quelle: Eigene Darstellung.

⁶⁴ Vgl. Cantner / Krüger / Hanusch (2007), S. 3.

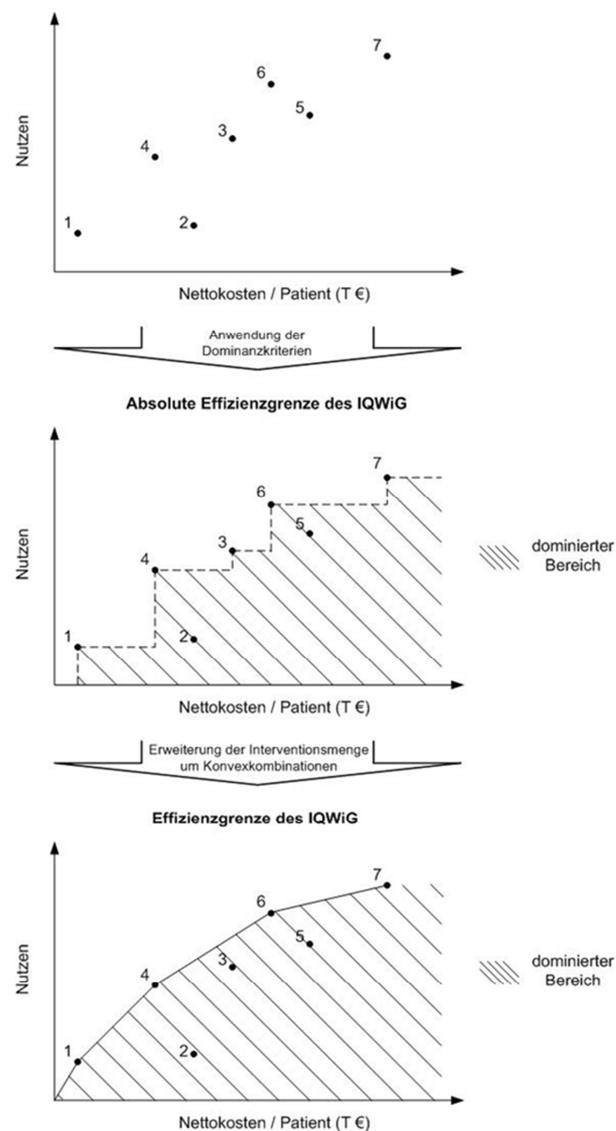
⁶⁵ Vgl. Fande (2005), S. 50 – 51.

⁶⁶ Formal handelt es sich bei der Produktionsfunktion um die Abbildung des effizienten Randes der zu Grunde liegenden Technologie in die Null. Hierfür gilt die Gleichung $f(a) = 0$, bei der es sich um die implizite Schreibweise der Gleichung der Produktionsfunktion handelt, genau dann, wenn $a \in T_e$ (mit T_e : effizienter Rand) ist.

4.2 Die Effizienzgrenze der Produktionstheorie und des IQWiG im Vergleich

Vergleicht man die Effizienzgrenze der Produktionstheorie (effizienter Technologierand oder auch Produktionsfunktion) mit der des IQWiG, lassen sich einige Analogien in den beiden Konzepten erkennen. Insbesondere die Vorgehensweise bezüglich der Ableitung des effizienten Randes (oder auch Produktionsfunktion) aus der zu Grunde liegenden Technologie sowie die Konstruktion der Effizienzgrenze aus den vorhandenen Gesundheitstechnologien basieren auf einer ähnlichen Methodik.

Abbildung 7: Theoretische Herleitung der Effizienzgrenze des IQWiG auf Basis der Aktivitätsanalyse



Quelle: Eigene Darstellung.

Um dies zu verdeutlichen, soll die Effizienzgrenze des IQWiG auf Basis aktivitätsanalytischer Effizienzüberlegungen rekonstruiert werden. Ausgangspunkt sind die sieben Interventionen aus Abbildung 2-2 des IQWiG-Methodenpapiers.⁶⁷ Diese repräsentieren unter gegebenen Bedingungen die Gesamtheit aller bekannten Interventionspunkte (Produktionsverfahren). Zur Bestimmung der effizienten Interventionen werden die im produktionstheoretischen Abschnitt erläuterten Dominanzkriterien herangezogen. Bei dem Beispiel in Abbildung 7 (Absolute Effizienzgrenze) sind demnach die Interventionspunkte 1, 4, 3, 6 und 7 (sowie keine Intervention) effizient. Werden diese über den gestrichelten Rand des Dominanzbereichs miteinander verbunden, spannen sie die absolute Effizienzgrenze des IQWiG-Ansatzes auf. Wird nun die bekannte Interventionsmenge um Konvexkombinationen zwischen den einzelnen „Grundinterventionen“ erweitert, nimmt die effiziente Interventionsmenge um alle Konvexkombinationen der Interventionspunkte keine Intervention und 1, 1 und 4, 4 und 6 sowie 6 und 7 zu. Der zuvor effiziente Interventionspunkt 3 wird von diversen Konvexkombinationen der Interventionen 4 und 6 dominiert und ist damit nicht mehr effizient. Die nicht dominierten Interventionspunkte bilden zusammen die (theoretische) Effizienzgrenze des IQWiG.

Eine weitere Gemeinsamkeit der beiden Konzepte besteht darin, dass jeweils sowohl Größen in die Modelle einfließen, die mit Aufwand in Zusammenhang stehen (Input in der Produktionstheorie; Kosten bei der Effizienzgrenze des IQWiG), als auch solche Größen, die mit Erträgen assoziiert sind (Output in der Produktionstheorie; Nutzen bei der Effizienzgrenze des IQWiG). Hierbei ist jedoch ein gravierender Unterschied zwischen den beiden Konzeptionen zu beachten. In der Produktionstheorie spannen die verschiedenen Inputs und Outputs einen Güterraum auf, während die Effizienzgrenze des IQWiG in einem zweidimensionalen Kosten-Nutzen-Raum⁶⁸ abgebildet wird. Aus produktionstheoretischer Sicht bestehen die unterschiedlichen Interventionen aus einer Vielzahl qualitativ und quantitativ verschiedener Input- und Outputgüter. Eine Aggregation dieser Güterbündel zu Kosten- bzw. Nutzengrößen unter Verwendung einer Bewertungsmethodik ist im Rahmen der Produktionstheorie nicht vorgesehen. Aus diesem Grund ist es unwahrscheinlich, dass die Effizienzgrenze aus einem technologischen Zusammenhang der einzelnen Interventionen hergeleitet werden kann.

Der in lineare Abschnitte segmentierte konkave Verlauf der Effizienzgrenze würde im Rahmen der Produktionstheorie implizieren, dass den verschiedenen Interventionen eine größendegressive Technologie zu Grunde liegt. Demnach müsste es möglich sein, dass Produktionsniveau jeder Intervention beliebig zu verringern, jedoch nicht beliebig zu erhöhen.

⁶⁷ Vgl. IQWiG (2008a), S. 18.

⁶⁸ Bei Kosten und Nutzen handelt es sich nicht um Güter. In der Betriebswirtschaftslehre sind Kosten definiert als „bewerteter Verzehr von wirtschaftlichen Gütern materieller und immaterieller Art zur Erstellung und zum Absatz von Sach- und / oder Dienstleistungen sowie zur Schaffung und Aufrechterhaltung der dafür notwendigen Teilkapazitäten“, Gabler (1997b), S. 2258. In der Volkswirtschaftslehre sind Kosten definiert als „bewerteter Güterverzehr in der Produktion“, Gabler (1997b), S. 2259. Nutzen ist „der Grad der Bedürfnisbefriedigung, den ein Wirtschaftssubjekt aus dem Konsum eines Gutes ziehen kann“, Vahlen (1993), S. 1541.

Zumindest der zweite Teil der Bedingung kann als erfüllt angesehen werden und lässt sich logisch erklären. Es ist nicht möglich den Nutzen einer Intervention um ein beliebiges Vielfaches zu erhöhen, ohne dass die Kosten-Nutzen-Relation darunter leidet. Insbesondere gilt das Kopierargument in diesem Fall nicht, da eine Intervention, die 100 Mal bei einem Patienten angewendet wird, zwar ungefähr die 100 fachen Kosten verursachen, aber grundsätzlich weniger als den 100 fachen Nutzen stiften wird. Indes dürfte eine beliebige Reduzierbarkeit des Produktionsniveaus jeder vorhandenen Intervention in der Regel ebenfalls ausgeschlossen sein.⁶⁹ Offensichtlich kann das Produktionsniveau einer Intervention (vielleicht mit Ausnahme marginaler Änderungen) überhaupt nicht variiert werden, ohne das Kosten-Nutzen-Verhältnis in negativer Weise zu beeinflussen. Gleichwohl suggeriert die Effizienzgrenze, dass beliebige Konvexkombinationen zwischen den vorhandenen „Grundinterventionen“ möglich sind. Aus Sicht der Aktivitätsanalyse müssten hierfür zwei Voraussetzungen erfüllt werden:

- (1) Das Produktionsniveau der Grundinterventionen kann (ohne das Kosten-Nutzen-Verhältnis zu beeinflussen) beliebig verringert werden, so dass eine neue Intervention entsteht.
- (2) Für die Effizienzgrenze gilt in bestimmten Bereichen Additivität, d. h. aus beliebigen Konvexkombinationen zweier „Grundinterventionen“ können neue Interventionen gewonnen werden.

Die erste Bedingung wurde bereits im vorherigen Abschnitt angezweifelt. Auch die zweite Bedingung lässt sich nicht aus einem technologischen Zusammenhang heraus begründen. Schließlich ist es mehr als fraglich, dass ein linearer Zusammenhang zwischen den Kosten-Nutzen-Verhältnissen verschiedener Interventionen besteht, die aus entsprechenden Kombinationen zweier beliebig reduzierter Grundinterventionen gewonnen wurden.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Vorgehensweise hinsichtlich der Konstruktion der IQWiG-Effizienzgrenze sowie des effizienten Randes einer Produktionstechnologie auf einem ähnlichen Prinzip (Anwendung der Dominanzkriterien) aufbaut. Allerdings können die grundlegenden Zusammenhänge, die zwischen der Produktionstechnologie und den einzelnen Aktivitäten bestehen, mit dem Effizienzgrenzenkonzept des IQWiGs nicht in Einklang gebracht werden.

Aus diesem Grund kann die produktionstheoretische Effizienzgrenze den Anforderungen, die an eine Effizienzgrenze zur Kosten-Nutzen-Bewertung im Sinne des IQWiG gestellt werden, nicht genügen. Im Kontext der Produktionstheorie führen neue Produktionsverfahren (z. B. aufgrund von technischem Fortschritt) in der Regel zu einer Erweiterung der Produktions-

⁶⁹ Der Verlauf der aus der Pharmakologie bekannten Dosis-Wirkungs-Kurve ist bspw. in der Regel sigmoidal („S“-förmig). D. h. unterhalb eines bestimmten Wertes führt eine Verringerung der Dosis zu einem überproportionalen Abfall der Wirkung.

möglichkeitenmenge. Anhand der bereits erläuterten Dominanzkriterien kann daraufhin ermittelt werden, ob ein neues Produktionsverfahren effizient ist oder von einem bereits bestehenden Verfahren derselben Technologie dominiert wird.⁷⁰ Im Rahmen der IQWiG-Methodik werden hingegen häufig neue (teilweise aber auch bestehende) Interventionen mit Kosten-Nutzen-Kombinationen verglichen, die praktisch nicht realisierbar sind und in keinem technischen Zusammenhang zu den übrigen Interventionen stehen. Dies wird gerade im entscheidenden Bereich (rechts oberhalb der effektivsten Intervention) besonders deutlich. Aus Sicht der Aktivitätsanalyse wäre eine neue Intervention, die effektiver aber gleichzeitig auch kostenintensiver als die bisher effektivste Intervention ist, stets effizient und damit Bestandteil einer modifizierten Effizienzgrenze. Eine solche Methodik wäre vor dem Hintergrund knapper Ressourcen im Gesundheitswesen nicht tragbar, da neue und effektivere Interventionen zu jedem Preis erstattet würden. Deshalb sieht die Konzeption des IQWiG eine Extrapolation der bestehenden Effizienzgrenze vor, wodurch neue Interventionen mit fiktiven Kosten-Nutzen-Kombinationen verglichen werden.⁷¹

Des Weiteren ist anzumerken, dass der effiziente Rand einer Technologie lediglich ein Auswahlprinzip beschreibt, nämlich das der so genannten „Technischen Maximierung“ (ausschließliche Berücksichtigung von effizienten Produktionen)⁷². Zwar gilt, dass die zur Erreichung bestimmter Zielvorgaben optimalen Produktionsverfahren grundsätzlich „technisch effizient“ sind, ein Umkehrschluss lässt sich daraus jedoch nicht ableiten. „Technisch effiziente“ Produktionen können mitunter vollkommen untauglich sein, um ein bestimmtes Ziel zu erreichen oder sind technisch ineffizienten Verfahren in dieser Hinsicht unterlegen. Da Bewertungen der Input- und Outputseinheiten in Form von Kosten, Zahlungsbereitschaften, Nutzen o. ä. nicht Gegenstand der Produktionstheorie sind, ist die Aussagekraft der Informationen, die mit Hilfe der produktionstheoretischen Effizienzgrenze im Hinblick auf die Planung des optimalen Produktionsprogramms⁷³ oder auf die Preisfindung⁷⁴ gewonnen werden können, zu gering, um diesbezüglich als Entscheidungshilfe zu dienen.⁷⁵ Das Kriterium der „technischen Effizienz“ kann deshalb lediglich eine Grundlage sein, um mit der Einführung zusätzlicher Restriktionen (z. B. Gewinnmaximierung)⁷⁶, diese Fragestellungen zu beantworten.

⁷⁰ Bei einer mehrperiodigen Effizienzbetrachtung sind die dynamischen Komponenten der Produktionstheorie zu berücksichtigen, indem eine Vergleichbarkeit der Perioden sichergestellt wird, vgl. May (1992), S. 33 – 35.

⁷¹ Wären die Kosten-Nutzen-Kombinationen des prolongierten Teils der Effizienzgrenze realisierbar, dann wären diese längst produziert und am Markt angeboten worden, da sie nicht nur effizient sind, sondern auch effektiver als alle bis dato bekannten Interventionen.

⁷² Vgl. Wittmann (1968), S. 25.

⁷³ Z. B. welche Interventionen angewendet werden sollten, um ein optimales gesellschaftliches Ergebnis zu erzeugen.

⁷⁴ Z. B. Erstattungshöchstbeträge.

⁷⁵ Vgl. Adam (1977), S. 2.

⁷⁶ Vgl. Kap. 4.3.

4.3 Produktionstheorie und Gewinnmaximierung

In diesem Kapitel soll ein „Gewinnmaximierungsmodell“ vorgestellt werden, mit dem unter Einbeziehung der Produktionstheorie das optimale Produktionsverfahren bestimmt werden kann. Dabei soll insbesondere untersucht werden, inwieweit dieses Vorgehen auf das IQWiG-Konzept übertragbar ist und ob sich hieraus eine Entscheidungshilfe zur Erstattung neuer Interventionen begründen lässt.

Ausgangspunkt des Modells ist eine größendegressive Produktionsfunktion⁷⁷ für ein Input- und ein Outputgut, da diese der Effizienzgrenze des IQWiG am „ähnlichsten“ ist.⁷⁸ Ein Unternehmen wird stets jene Input-Output-Kombination der Produktionsfunktion wählen, mit welcher der höchste Gewinn erzielt werden kann. Um dieses Produktionsverfahren zu bestimmen, wird eine einfache Gewinnfunktion der Form

$$\pi = p \cdot y - w \cdot x$$

mit π = Gewinn; p = Preis des Outputgutes; y = Menge des Outputgutes; w = Preis des Inputgutes und x = Menge des Inputgutes, aufgestellt. Durch auflösen nach y ergibt sich folgende Gleichung:

$$y = \frac{\pi}{p} + \frac{w}{p} \cdot x \quad .$$

Diese Gleichung beschreibt die Isogewinnlinien des Unternehmens.⁷⁹ Bei Variation von π erhält man eine Schar paralleler Geraden mit der Steigung w/p und einem Ordinatenabschnitt π/p . Je größer dabei der Abstand der Geraden zum Koordinatenursprung ist (größerer Ordinatenabschnitt), desto höher ist der Gewinn (vgl. Abbildung 8).

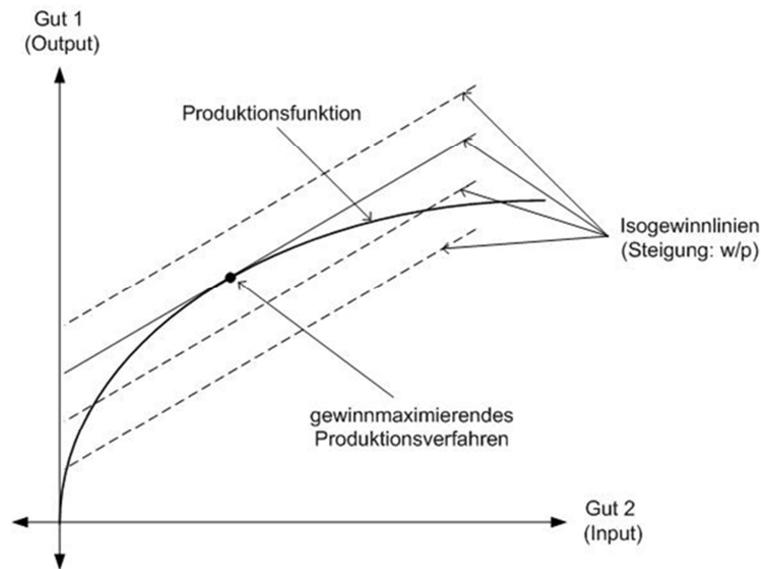
Das Problem der Gewinnmaximierung besteht darin, jene Input-Output-Kombination der Produktionsfunktion zu identifizieren, die auf der höchsten Isogewinnlinie liegt. Aufgrund der degressiven Form der Produktionsfunktion gibt es eine eindeutige Lösung, die durch die Tangentialbedingung charakterisiert ist. Im Optimalpunkt muss also die Steigung der Produktionsfunktion jener der Isogewinnlinie entsprechen. Bildlich dargestellt, erhält man das gewinnmaximale Produktionsverfahren, indem man eine Isogewinnlinie so lange verschiebt, bis diese die Produktionsfunktion nur noch in einem einzigen Punkt (Tangentialpunkt) berührt.

⁷⁷ Im Sinne des ökonomischen Prinzips wird ein gewinnmaximierendes Unternehmen zur Einschränkung des Entscheidungsspielraums erst einmal alle ineffizienten Produktionsverfahren aussortieren, da diese von vornherein nicht Bestandteil eines optimalen Ergebnisses sein können. Damit ist lediglich die Produktionsfunktion als funktionale Beschreibung aller effizienten Produktionsverfahren der zu Grunde liegenden Technologie für das Modell relevant.

⁷⁸ Vgl. Kap. 4.2.

⁷⁹ Eine Isogewinnlinie umfasst alle Input-Output-Kombinationen, die ein konstantes Gewinnniveau π^* ergeben, vgl. Varian (2007), S. 403.

Abbildung 8: Gewinnmaximierung



Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an Varian (2007), S. 404.

Um die Methode zur Gewinnmaximierung auf das Konzept des IQWiG zu übertragen, müssen die Parameter an das Konzept des IQWiG angepasst werden:

$$x = p \cdot y - w \cdot x \quad \xrightarrow{\text{transformieren}} \quad W = \underbrace{z \cdot U}_{\text{Erlös des Nutzens}} - \underbrace{K}_{\text{Kosten der Intervention}}$$

Dabei ist W = Gewinn der Gesellschaft⁸⁰, z = Zahlungsbereitschaft der Gesellschaft für eine zusätzliche Nutzeneinheit⁸¹ und K = Kosten einer Intervention. Aufgrund der gesellschaftlichen Perspektive könnte man bei der transformierten Gewinnfunktion nun von einer Wohlfundsfunktion sprechen. Durch auflösen nach U ergibt sich folgende Gleichung:

$$U = \frac{W}{z} + \frac{1}{z} \cdot K .$$

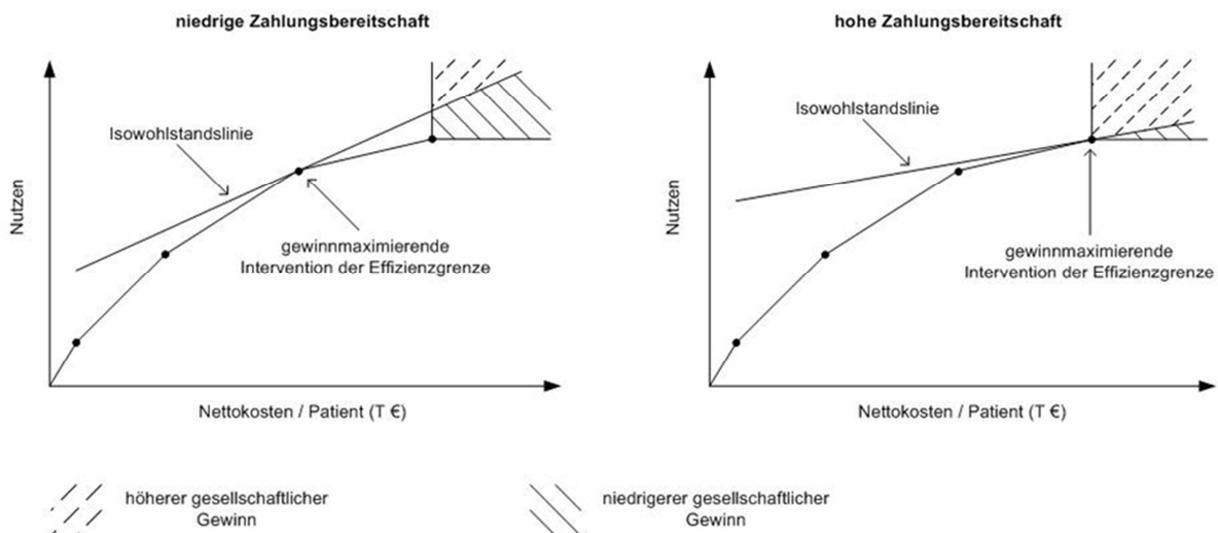
Diese Gleichung würde demzufolge eine Art „Isowohlfundlinien“ der Gesellschaft beschreiben. Eine Isowohlfundlinie umfasst alle Kosten-Nutzen-Kombinationen eines konstanten gesellschaftlichen Gewinnniveaus W^* . Bei Variation von W erhält man analog zum Modell der Isogewinnlinien eine Schar paralleler Geraden. Diesmal allerdings mit einer Steigung von $1/z$ und einem Ordinatenabschnitt von W/z . Weiterhin gilt: Je größer der Abstand der Isowohlfundlinie zum Koordinatenursprung, desto höher der gesellschaftliche Wohlfundstandsgewinn.

⁸⁰ Das Wort Gesellschaft wird im Folgenden zur Vereinfachung synonym für den Begriff „Versicherungsgemeinschaft der GKV“ verwendet.

⁸¹ Im Folgenden wird von einer konstanten Zahlungsbereitschaft ausgegangen.

Ermittelt man entsprechend der zuvor beschriebenen Methodik jene Intervention der Effizienzgrenze, die den gesellschaftlichen Wohlstandsgewinn maximiert, erhält man eine Isowohlstandslinie, die den Kosten-Nutzen-Raum in zwei Bereiche aufteilt. Neue Interventionen, die unterhalb dieser Isowohlstandslinie liegen, realisieren zukünftig einen geringeren und neue Interventionen, die oberhalb der Linie liegen, einen höheren gesellschaftlichen Gewinn als die bisher gewinnmaximierende Intervention. Dies wäre ein ökonomisch bzw. gesellschaftlich begründbares Kriterium zur Bewertung neuer Interventionen, die effektiver und gleichzeitig kostspieliger als die bisher effektivste Intervention sind.⁸² Demnach würde eine solche neue Intervention in der Regel genau dann erstattet werden, wenn sie einen mindestens genauso hohen gesellschaftlichen Wohlstandsgewinn verspricht wie die bisher gewinnmaximierende Intervention.

Abbildung 9: Wohlstandsmaximierung



Quelle: Eigene Darstellung.

Dieses „Wohlstandsmaximierungsmodell“ setzt allerdings eine Bewertung des gesellschaftlichen Nutzens in Form von Zahlungsbereitschaften voraus. Dafür kann aber auf die kritisch anzusehenden Konvexkombinationen zwischen den effizienten Interventionen verzichtet werden⁸³, da mindestens eine effiziente Intervention unter den gewinnmaximierenden Interventionen der Effizienzgrenze existieren muss.⁸⁴

⁸² Gleichzeitig gilt dieses Kriterium natürlich auch für weniger effektive aber überproportional kostengünstigere Interventionen. Dieser Bereich ist aber, durch die Verringerung der Effektivität im Vergleich zur bisher effektivsten Intervention ethisch zu hinterfragen.

⁸³ Dies gilt zumindest für den Fall linearer Isowohlstandslinien. Andernfalls kann auf die Konvexkombinationen meist nicht verzichtet werden.

⁸⁴ Entspricht die Steigung der Isowohlstandslinie der Steigung einer Verbindungslinie zwischen zwei effizienten Interventionen, dann maximieren beide Interventionen den gesellschaftlichen Wohlstandsgewinn sowie sämtliche Konvexkombinationen dieser Interventionen.

Abschließend sei noch auf einen Spezialfall in diesem Modell hingewiesen: Ist die bisher effektivste Intervention gleichzeitig auch die gewinnmaximierende Intervention der Effizienzgrenze, dann erhält man mit dem Modell der Isowohlstandslinien ein Entscheidungskriterium, welches dem ICER-Ansatz sehr ähnlich ist. Nach einmaliger Anwendung wird dieser „Spezialfall“ allerdings zum Regelfall, da die neuere noch effektivere Intervention aufgrund der Methodik auch die gewinnmaximierende Intervention der modifizierten Effizienzgrenze ist.⁸⁵

5 Fazit und Diskussion

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die beiden bekanntesten ökonomischen Effizienzgrenzenkonzepte (Effizienzlinie der Portefeuilletheorie und der Produktionsfunktion) ausführlich dargestellt und erläutert. Als wichtiges Ergebnis der Untersuchung kann festgehalten werden, dass diese beiden Konzepte keine geeignete Methodik zur Ermittlung von Preisobergrenzen für neue Assets bzw. Produktionsverfahren darstellen und auch als Entscheidungsgrundlage eher untauglich sind, da sie nicht genügend relevante Informationen bereitstellen können. Dies ist u. a. darauf zurückzuführen, dass sowohl die Portefeuilletheorie nach Markowitz als auch die Produktionstheorie auf die Erklärung gänzlich anderer Sachverhalte abzielen.

Vor diesem Hintergrund erscheint die Eignung des Effizienzgrenzenkonzeptes als Entscheidungsgrundlage zur Bestimmung von Erstattungshöchstbeträgen äußerst fraglich. Allerdings konnte auch gezeigt werden, dass sowohl die Effizienzlinie der Portefeuilletheorie als auch die Produktionsfunktion bedeutende Antinomien zur IQWiG Effizienzgrenze aufweisen. Aus diesem Grund ist ein direkter Rückschluss auf die Eignung der IQWiG-Effizienzgrenze als Entscheidungsgrundlage zur Bestimmung von Erstattungshöchstbeträgen für neue Interventionen problematisch, auch wenn der Verdacht nahe liegt. Bspw. könnte die Aufspannung eines Kosten-Nutzen-Raumes eine entscheidende Modifikation gegenüber den beiden anderen Effizienzgrenzen in diesem Zusammenhang sein. Fakt ist jedoch, dass das IQWiG in Anbetracht der oben aufgeführten Ergebnisse die Qualität ihrer Methodik nicht aus der Bedeutsamkeit ihrer ökonomischen „Vorbilder“ ableiten kann. Die spezifische Effizienzgrenze des IQWiG muss sich deshalb eigenständig als zweckmäßige Methodik erweisen.

Im Zuge des aktuellen wissenschaftlichen Diskurses sind diesbezüglich bereits Bedenken geäußert worden.⁸⁶ Das Hauptproblem der Methodik der IQWiG-Effizienzgrenze besteht darin, dass eine neue überlegene Intervention generell effizient ist, unabhängig von ihren Kos-

⁸⁵ Dies gilt nicht bei einer entsprechenden Änderung der Zahlungsbereitschaft, bei einer entsprechenden Effizienzsteigerung (durch Preissenkung) bestehender Interventionen oder falls die Erstattung einer neuen Intervention, die den gesellschaftlichen Gewinn nicht maximiert, aus anderen (z. B. ethischen) Gründen geboten ist.

⁸⁶ Vgl. IQWiG (2008d).

ten. Da sich hieraus kein plausibles Entscheidungskriterium zur Erstattungsfähigkeit ableiten lässt, soll die Effizienzgrenze extrapoliert werden. Sämtliche Vorschläge, die das IQWiG zu dieser Extrapolation unterbreitet hat, durchbrechen jedoch das Prinzip des abnehmenden Grenznutzens⁸⁷, welches den Verlauf der Effizienzgrenze charakterisiert. Weiterhin ist bedenklich, dass die Extrapolation der Effizienzgrenze einen Vergleich zwischen neuen Interventionen und Konvexkombinationen aus der bisher effektivsten und einer fiktiven Intervention impliziert. Darüberhinaus kann diese Methodik auch zu paradoxen Ergebnissen führen. Bspw. mindert eine Preissenkung der bisher zweiteffektivsten Intervention die Steigung der Effizienzgrenzenverlängerung bei direkter Extrapolation. In diesem Fall würde eine Effizienzsteigerung des aktuellen Interventionsmixes die Anforderungen an die Effizienz einer neuen Intervention senken. Herstellern ist es damit möglich, die Markteintrittsbarrieren durch strategisches Verhalten in ihrem Sinne und eventuell entgegen gesellschaftlicher Interessen zu manipulieren.

Grundsätzlich stellt sich auch die Frage nach der Sinnhaftigkeit einer (neuen) Methodik zur Kosten-Nutzen-Bewertung, wenn diese auf der Annahme basiert, dass die derzeit vorhandenen Technologien optimal sind.⁸⁸ Diese Annahme impliziert ja, dass die bisherigen Regelungen zu einer optimalen Allokation geführt haben. Neue Regelungen wären damit überflüssig. Dieser Widerspruch wird auch vom IQWiG thematisiert, allerdings ohne dass dies Auswirkungen auf die Methodik hätte.⁸⁹

Als weiterer Kritikpunkt an der Effizienzgrenze des IQWiG wird angeführt, dass diese unter Umständen falsche Anreize setzen kann.⁹⁰ In einer Tiefpreis-Indikation bestehen aufgrund der hohen Effizienz kaum Anreize in Innovationen zu investieren, da zu relativ geringen Mehrkosten große Nutzensteigerungen erzielt werden müssen. Doch gerade in diesem Indikationsbereich dürfte das Nutzenniveau, sofern man sich auf das Prinzip des abnehmenden Grenznutzens beruft, noch nicht allzu hoch sein. Zwar sollten sich dann auch relativ große Nutzensteigerungen realisieren lassen, jedoch erscheint eine Investition in eine Hochpreis-Indikation, für die nur ein geringer Zusatznutzen bei gleicher Kostensteigerung erzielt werden muss, als sicherer.⁹¹ Letztlich stellt sich auch die Frage, ob eine kostenintensivere Intervention, selbst wenn sie über eine hinreichende Effizienz verfügt, aus gesellschaftlicher Sicht überhaupt gewünscht ist. Zur Beantwortung dieser Frage kann die Effizienzgrenze des IQWiG in der Regel keine Informationen liefern.⁹²

⁸⁷ Vgl. Henke (2008), S. 205.

⁸⁸ Vgl. IQWiG (2008), S. 16 – 17. Die derzeitigen Interventionen werden in den Kosten-Nutzen-Raum übernommen.

⁸⁹ Vgl. IQWiG (2008b), S. 50 – 51 und äquivalent für neue Technologien S. 56.

⁹⁰ Vgl. zu den folgenden Ausführungen bezüglich der Fehlanreize Krauth et al. (2008), e7.

⁹¹ Diese Problematik wird vom IQWiG im Methodenpapier 1.1 nun indirekt zumindest angedeutet. Vgl. IQWiG (2008b), S. 50, 51 und äquivalent für neue Technologien S. 56.

⁹² Aus diesem Grund sieht das Methodenpapier zusätzlich eine Budget-Impact-Analyse vor, vgl. IQWiG (2008b), S. 55 und S. 70 – 73.

Mit dem Modell der „Wohlstandsmaximierung“ wurde in dieser Arbeit eine Erweiterung des Effizienzgrenzenmodells aufgezeigt, welches die Schwächen der Effizienzgrenze egalisiert und eine ökonomisch begründbare Methodik zur Bestimmung von Erstattungshöchstpreisen darstellt. Dafür ist das IQWiG allerdings darauf angewiesen die Zahlungsbereitschaft der Versichertengemeinschaft der GKV für die jeweilige Indikation zu bestimmen.⁹³ Deshalb sollte vor der endgültigen Fassung der Methoden zur Kosten-Nutzen-Bewertung unbedingt abgewogen werden, ob die Bestimmung einer Zahlungsbereitschaft nicht weitaus weniger problematisch ist, als das Konzept der auf bisher existierenden Interventionen basierenden Erstattungsempfehlung durch Extrapolation der Effizienzgrenze.

⁹³ Hierzu ist anzumerken, dass die Extrapolation der Effizienzgrenze letztlich auch eine Wertentscheidung impliziert, vgl. IMS HEALTH (2008), S. 211.

Literatur

- Achleitner, A. K. (2002): Handbuch Investment Banking, 3. Aufl., Wiesbaden.
- Adam, D. (1977): Produktions- und Kostentheorie, 2., überarb. Aufl., Tübingen / Düsseldorf.
- Cantner, U. / Krüger, J. / Hanusch, H. (2007): Produktivitäts- und Effizienzanalyse: Der nichtparametrische Ansatz, Berlin / Heidelberg.
- Caro, J. J. (2008): Methods for Assessment of the Relation of Benefits to Costs in the German Statutory Health Care System, URL: http://www.iqwig.de/download/Caro_Methodological_foundation_of_the_Efficiency_Frontier_concept.pdf [Stand:01.12].
- Constantinides, G. M. / Malliaris, A. G. (1995): Portfolio Theory, in: R. A. Jarrow/V. Maksimovic /W. T. Ziemba (Hrsg.), Finance, Handbook in Operations Research and Management Science, Bd. 9, Amsterdam, S. 1 – 29.
- Debreu, G. (1959): Theory of value: an axomatic analysis of economic equilibrium, New York / London.
- Drummond, M. F. / Sculpher, M. J. / Torrance, G. W. / O'Brien, B. J. / Stoddart, G. L. (2005): Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes, 3. Aufl., Oxford /New York et al.
- Dyckhoff, H. (2006): Produktionstheorie: Grundzüge industrieller Produktionswirtschaft, 5., überarb. Aufl., Berlin / Heidelberg. Ellinger, T. / Haupt, R. (1996): Produktions- und Kostentheorie, 3., überarb. Aufl., Stuttgart.
- Fandel, G. (2005): Produktions- und Kostentheorie, 6. Aufl., Berlin / Heidelberg / New York.
- Gabler Wirtschafts-Lexikon (1997a): 14., vollst. überarb. und erw. Aufl., Bd. 4, Wiesbaden.
- (1997b): 14., vollst. überarb. und erw. Aufl., Bd. 5, Wiesbaden.
- Gold, M. R. / Siegel, J. E. / Russell, L. B. /Weinstein, M. C. (1996): Cost-effectiveness in health and medicine, Oxford / New York.
- Henke, K.-D. (2008): Stellungnahme zur „Methodik für die Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten im System der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung Version 1.0“, in: IQWiG (Hrsg.), Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen zur „Methodik für die Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten im System der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung Version 1.0“, S. 203 – 207, URL: http://www.iqwig.de/download/08-10-14_Dokumentation_der_Stellungnahmen_KNB_Version_1_0.pdf[Stand: 01.12.].
- Hildenbrand, W. (1966): Mathematische Grundlagen zur nichtlinearen Aktivitätsanalyse, in: Unternehmensforschung: Zeitschrift für die Anwendung quantitativer Methoden und neuer Techniken in der Wirtschaftsführung und praktischen Forschung, 10. Jg., Heft 2, S. 65 – 80.

IMS HEALTH (2008): Stellungnahme zur „Methodik für die Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten im System der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung Version 1.0“, in: IQWiG (Hrsg.), Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen zur „Methodik für die Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten im System der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung Version 1.0“, S. 208 – 218, URL: http://www.iqwig.de/download/08-10-14_Dokumentation_der_Stellungnahmen_KNB_Version_1_0.pdf[Stand: 01.12.].

IQWiG (2008a): Methodik für die Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten im System der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung, Version 1.0, URL: http://www.iqwig.de/download/08-01-24-Methoden_Kosten-Nutzen-Bewertung_Version_1_0.pdf [Stand: 01.12.].

– (2008b): Methodik für die Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten im System der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung, Version 1.1, URL: http://www.iqwig.de/download/08-10-14_Methoden_Kosten-Nutzen-Bewertung_Version_1_1.pdf [Stand: 01.12.].

– (2008c): Technischer Anhang Unsicherheit, URL: http://www.iqwig.de/download/TA_KNB_Unsicherheit_v_1_0.pdf [Stand:01.12.].

– (2008d): Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen zur „Methodik für die Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten im System der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung Version 1.0“, URL: http://www.iqwig.de/download/08-10-14_Dokumentation_der_Stellungnahmen_KNB_Version_1_0.pdf [Stand: 01.12.].

Kistner, K.-P. (1981): Produktions- und Kostentheorie, Würzburg/Wien.

Klaus, J. (1974): Produktions- und Kostentheorie, Stuttgart.

Koopmanns, T. C. (1951): Analysis of Production as an Efficient Combination of Activities, in: T. C. Koopmanns (Hrsg.), Activity Analysis of Production and Allocation: proceedings of a conference, New Haven / London, S. 33 – 97.

Krauth, C. et al. (2008): Stellungnahme der AG Methoden der gesundheitsökonomischen Evaluation (AG MEG) zum Methodenpapier „Methodik für die Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten im System der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung“ des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), in: Gesundheitswesen, 70. Jg., Heft 6, S. e1 – e16.

Krelle, W. (1969): Produktionstheorie, 2. Aufl., Tübingen.

Markowitz, H. (1952): Portfolio Selection, in: Journal of Finance, 7. Jg., Heft 1, S. 77 – 91.

May, E. (1992): Dynamische Produktionstheorie auf Basis der Aktivitätsanalyse, Heidelberg.

Reinschmidt, T. (2006): Dynamische Steuerung von Portfoliorisiken, Wiesbaden.

Rudolph, B. (2008): Theorie und Empirie der Asset Allocation, in: H. Dichtl / J. M. Kleeberg / C. Schlenger (Hrsg.), Handbuch Asset Allocation: innovative Konzepte zur systematischen Portfolioplanung, Bad Soden, S. 3 – 26.

Schöffski, O. (2007): Grundformen gesundheitsökonomischer Evaluationen, in: O. Schöffski / J.-M. Graf v. d. Schulenburg, Gesundheitsökonomische Evaluationen, 3., vollst. neu überarb. Aufl., Berlin / Heidelberg.

Schweitzer, M. / Küpper, H.-U. (1997): Produktions- und Kostentheorie: Grundlagen – Anwendungen, 2., neu bearb. und erw. Aufl., Wiesbaden.

Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) (2008): Gesetz vom 20. Dezember 1988 (BGBl. I S. 2477), zuletzt geändert durch Artikel 6 des Gesetzes vom 28. Mai 2008 (BGBl. I S. 874).

Steffen, R. / Schimmelpfeng, K. (2002): Produktions- und Kostentheorie, 4., überarb. Aufl., Stuttgart.

Steiner, M. / Bruns, C. (2002): Wertpapiermanagement: professionelle Wertpapieranalyse und Portfoliostrukturierung, 8., überarb. und erw. Aufl., Stuttgart.

Steven, M. (1998): Produktionstheorie, Wiesbaden.

Töpfer, A. (2007): Betriebswirtschaftslehre: Anwendungs- und Prozessorientierte Grundlagen. 2., überarb. Aufl., Berlin / Heidelberg.

Vahlens großes Wirtschaftslexikon (1993): 2., überarb. und erw. Aufl. Auflage, München.

Varian, H. R. (2007): Grundzüge der Mikroökonomik: Studienausgabe, München /Wien /New York.

Vauth, C. (2008): Produktionsplanung im Gesundheitswesen, in: W. Greiner / J.-M. von der Schulenburg / C. Vauth (Hrsg.), Gesundheitsbetriebslehre: Management von Gesundheitsunternehmen. Bern, S. 163 – 180.

Wittmann, W. (1968): Produktionstheorie, Berlin / Heidelberg / New York.

Artikel 8

Impact of radiofrequency ablation for patients with varicose veins on the budget of the German statutory health insurance system

Alexander Kuhlmann

Anne Prenzler

Jan Hacker

J.-Matthias Graf von der Schulenburg

Health Economics Review 2013; 3:9.

Abstract

Background: In contrast to other countries, surgery still represents the common invasive treatment for varicose veins in Germany. However, radiofrequency ablation, e.g. ClosureFast, becomes more and more popular in other countries due to potential better results and reduced side effects. This treatment option may cause less follow-up costs and is a more convenient procedure for patients, which could justify an introduction in the statutory benefits catalogue. Therefore, we aim at calculating the budget impact of a general reimbursement of ClosureFast in Germany.

Methods: To assess the budget impact of including ClosureFast in the German statutory benefits catalogue, we developed a multi-cohort Markov model and compared the costs of a “World with ClosureFast” with a “World without ClosureFast” over a time horizon of five years. To address the uncertainty of input parameters, we conducted three different types of sensitivity analysis (one-way, scenario, probabilistic).

Results: In the Base Case scenario, the introduction of the ClosureFast system for the treatment of varicose veins saves costs of about 19.1 Mio. € over a time horizon of five years in Germany. However, the results scatter in the sensitivity analyses due to limited evidence of some key input parameters.

Conclusion: Results of the budget impact analysis indicate that a general reimbursement of ClosureFast has the potential to be cost-saving in the German Statutory Health Insurance.

Keywords: Varicose veins; Varices; Costs; Cost analysis; Budget impact; ClosureFast; Stripping; Radiofrequency ablation

Background

Primary varicose veins are a degenerative disease of the wall of the vein in the superficial vein system of the legs. Various factors (e.g. pregnancy, physical inactivity) affect the characteristics and severity of varices over a lifetime [1]. Primary varicose disease has to be differentiated from less common secondary varicose veins which occur in the deep vein systems to conditions such as deep vein thrombosis, pelvic tumors or arteriovenous fistulae [2]. Besides a variety of symptoms of discomfort in the legs (e.g. itching, heaviness, and aching) [3], varicose veins can cause more severe complications, for instance ulceration, deep main vein insufficiency, varicophlebitis [1,4-6].

The range of reported prevalence data for primary varices is very wide (2-56% in men and 1-60% in women) due to variations in the study population, selection criteria, methods of measurement and disease definition [7-13]. The majority of the literature quotes a study from Callam, which estimates that the prevalence of visible tortuous varicose veins in an unselected Western adult population over the age of 15 years is between 10 and 15% for men and between 20 and 25% for women [7]. According to the "Bonner Venenstudie" [13] 12.4% of men and 15.8% of women had varices without symptoms of chronic vein insufficiency in Germany in 2003. However, the occurrence of varicose veins varies by age [14]. Studies which estimate the incidence of primary varices are rare. Nevertheless, there exists a publication by Mäkivaara et al., who report an incidence rate of 13.5 per 1,000 person years (8.5 for men and 19.2 for women) [15].

Due to the high prevalence the treatment of patients with varicose veins places a substantial financial burden on the health care system. For example, the German Federal Statistical Office estimated health care costs due to varicose veins (ICD-10: I83 Varicose veins of lower extremities) at 790 Mio € in 2008 [16]. Hence, analyses which give a deep insight into costs and benefits of different treatment patterns are important for the German health care sector in order to identify cost effective treatment options.

Several interventional (e.g. surgery, endovenous thermal ablations, sclerotherapy) and non-interventional treatments (e.g. compression therapy) of varicose veins exist and are approved for treatment in Germany. Despite the growing popularity of new minimally invasive endovenous treatments for varicose veins in other countries in the past decade, surgery still represents the standard intervention in Germany [17], since endovenous thermal ablations aren't covered by the general benefits catalogue of the Statutory Health Insurance (SHI). In contrast to conventional surgery which is often conducted in hospitals with general or regional anaesthesia, the majority of the minimally invasive techniques are performed as office based procedures using tumescent local anaesthesia [18].

Recently, a new endovenous thermal ablation named ClosureFast, which uses radiofrequency techniques to treat varicose veins, was introduced in the USA. This improved version of the ClosurePlus device promises reduced pain, improved Quality of Life (QoL) and a faster recovery after treatment in comparison to surgery. Furthermore, comparable effectiveness parameters are reported [18]. In addition, since ClosureFast is mainly performed in an outpatient setting, treatment costs may be reduced by avoiding costly inpatient procedures. Hence, an inclusion of ClosureFast in the general benefits catalogue of the German SHI should be considered. To explore the potential financial consequences an economic evaluation is necessary.

Besides cost-effectiveness models, budget impact analyses (BIA) are very important in the German setting. The purpose of a BIA is to estimate the affordability of a new health care intervention for health care decision-makers. The results of these models present the impact of an innovation on a national annual health care budget [19]. Such an analysis can be helpful to determine if ClosureFast is an affordable option for the German setting.

Therefore, aim of this study is to examine the budget impact of a general reimbursement of ClosureFast by the SHI in Germany.

Before presenting the model structure, input parameters and analysis procedure in the methods section, we want to give a short overview of the several alternative treatment options.

Treatment options for varicose veins

Treatment options for varicose veins can be divided into interventional and non-interventional procedures. Conservative, non-interventional treatments such as compression therapies with medical stockings and pantyhose can be used in every stage of the disease. However, they neither remove the varice nor hinder its development. In contrast, non-interventional treatments aim at alleviating the symptoms [1].

The interventional treatments can be categorized in sclerotherapy, endovenous thermal therapy and surgery. Surgical treatment of varicose veins includes high ligation (crossectomy) and saphenous vein stripping, with or without phlebectomy [20] and has been performed since the early 20th century. Until recently, high ligation and stripping was the standard treatment for patients with varicose veins demonstrating improvements in quality of life as well as reductions in symptoms and reoperation rates compared with high ligation and phlebectomies only [21-23]. However, various complications can occur following varicose vein surgery. Even though serious complications such as deep vein thrombosis (1 in 200 patients) or pulmonary embolism (1 in 600 patients) are rare [24], minor complications occur

frequently. For instance, reported rates of wound complications including infection, haematoma and abscess formations vary from 3-10% [24,25].

Sclerotherapy techniques aim at inducing endothelial and vein wall damage in a controlled fashion by injecting toxic liquids or foam in the varice. This results in the obliteration of the varicose vein. Sclerotherapy is considered as the gold standard treatment for leg telangiectasias, venulectasias, and reticular veins [26]. A disadvantage is that the treatment of saphenous veins with non-foam sclerosing agents is associated with high recurrent rates [27,28]. However, recently, treatment with ultra-sound guided foam sclerotherapy (UGFS) has shown better results [29-31].

Minimally invasive endovenous thermal treatments include endovenous laser ablation (EVLA) and radiofrequency ablations (RFA). The aim of endovenous thermal ablation is the irreversible obliteration of the varice. For the EVLA procedure, a thin laser fiber is inserted in the vein under duplex ultrasound control and heated by laser energy to cause thermal damage of the vein wall. The ultrasound guided RFA technique uses radiofrequency energy which is directed through a small catheter inserted through a tiny insertion in the vein to heat up the varice and damage its vein wall. In different randomized trials, the first-generation RFA device VNUS ClosurePlus and EVLA showed comparable effectiveness to surgery; however, RFA was associated with reduced pain and improved QoL as well as a faster recovery after treatment [32-42].

In the following section, we will describe the methods used to explore the potential financial consequences of an introduction of ClosureFast in the German SHI.

Methods

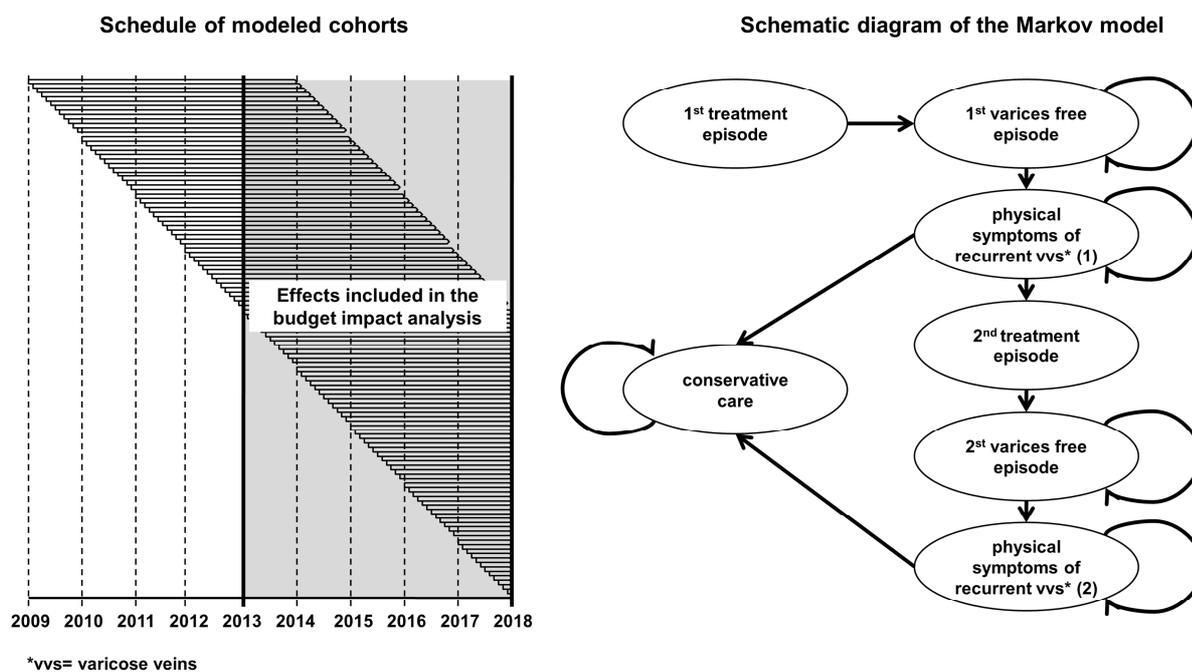
To assess the budget impact of a “World with ClosureFast” compared to a “World without ClosureFast”, a multi-cohort Markov model was developed and programmed in Microsoft Excel 2007.

The evaluation was conducted from the perspective of the SHI in Germany. The publication of the ISPOR task force [43] as well as the manuscript of Nuijten et al. [19] served as guidelines for the preparation of the BIA. Input parameters were derived from a systematic literature research. In addition, two medical experts in the field of varicose veins were contacted to provide expert opinions on present and future market shares of initial and secondary interventional treatment of varicose veins as well as resource use.

Model structure

The basic structure of the model was adapted from a recently published cost-effectiveness model of the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [44,45], illustrated in Figure 1. (For the following description of the model structure see NICE [44,45].)

Figure 1. Structure of the multi cohort Markov model.



The time horizon of the model was five years with a cycle length of one month. Patients enter the model receiving initial interventional treatment for varicose veins (state: “1st treatment episode”). Following the completion of the treatment episode, patients move to the state “1st varices free episode”, in which they do not require further treatment. They remain in this state until a varicose vein recurs. Hence, they transit to the state “physical symptoms of recurrent varicose veins (1)”. A defined proportion of patients receive a 2nd interventional treatment while the others are treated with conservative care in form of a compression therapy until the end of the model’s time horizon (or death). Patients who undergo a second interventional treatment move on to the state “2nd varices free episode”, where they remain until they experience a 2nd clinical recurrence. In case of a 2nd recurrence, patients only receive conservative care until the end of the model’s time horizon (or death). Transition to death is possible from all states of the model. The annual risk of dying is the same in every health state. The monthly all-cause death probability was calculated on the basis of official life tables [46] (Table 1).

Table 1. Key parameters of the model

-
- treatment episode consists of interventional treatment for every patient and a top-up treatment (additional treatment in case of complications, i.e. vein has not been occluded or obliterated) for a defined proportion of patients (i.e. treated vein is not occluded or obliterated)
 - maximum of two treatment episodes: initial interventional treatment for all patients and a second interventional treatment for a given proportion of patients with recurrent varicose veins
 - no difference of effectiveness between initial and secondary interventional treatment for each procedure
 - top-up treatment is always UGFS and has no influence on recurrence rates
 - constant hazard of recurrence
 - 6 month delay between onset of clinical recurrence and second treatment episode
 - conservative care is given to patients with recurrent varicose veins who do not undergo a second treatment episode as clinical recurrence is not considered clinically meaningful and to all patients with a second recurrence
-

Source: NICE[44,45].

To calculate the budget impact, every month, a defined cohort had to enter the model receiving initial interventional treatment according to given market shares. Considering the time horizon of five years (2013–2017), the model included 60 patient cohorts. However, since recurrence rates play an important role in the treatment of recurrent varicose veins (see segment effectiveness) patients with an initial or 2nd interventional treatment of varices before 2013 should not be neglected. Hence, we added another 48 cohorts (four years) to the model and followed-up each of these cohorts for five years (see Figure 1).

Patient cohorts and market shares of treatments for varicose veins

German literature data exists only for the annual number of varicose vein surgeries performed in an inpatient setting. Göckeritz estimates that surgeries still account for about 90% of all interventional treatments for varicose veins in Germany [17]. Under the assumptions that the small number of patients treated with endovenous thermal ablations within the SHI can be neglected (expert opinion) and all top-up treatments are UGFS (see Table 1), about 95% of all interventional non-top-up treatments have to be surgical and 5% sclerosing procedures. Furthermore, about 60% of varicose vein surgeries are undertaken in an outpatient setting according to experts' estimates.

If ClosureFast is introduced in the SHI benefit catalogue, the market shares will shift – in particular at the expense of surgery market shares. On the basis of expert opinion, we assume that ClosureFast accounts for 10% of all procedures in the year of its introduction and has an annual market growth of five percentage points each following year (Base Case assumption). The increase of the use of ClosureFast is assumed to reduce the market share of surgeries equally. The medical experts do not assume a reimbursement of EVLA by the

SHI in the near future; therefore, EVLA treatment was not included in the budget impact analysis (Table 2).

Table 2. Assumed market shares of interventional treatments for varicose veins in Germany*

Market Shares	2013	2014	2015	2016	2017
<i>World without ClosureFast (1st and 2nd treatment)</i>					
Surgery	0.95	0.95	0.95	0.95	0.95
UGFS	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
<i>World with ClosureFast (1st and 2nd treatment)</i>					
Surgery	0.85	0.80	0.75	0.70	0.65
ClosureFast	0.10	0.15	0.20	0.25	0.30
UGFS	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05

* Excluding top-up treatment.

In Germany, inpatient varicose vein surgeries are coded as OPS 5–385 within the G-DRG system. Based on the numbers of coded surgical procedures which were derived from the German Federal Statistical Office [47] as well as the above stated expert opinions on market shares, we calculated the size of the monthly patient cohorts. Table 3 shows the different steps of the calculation process in detail.

Table 3. Calculation of monthly patient cohorts

	Annual inpatient surgeries OPS 5-385*	Annual inpatient surgeries of SHI patients	Annual outpatient surgeries of SHI patients	Annual total surgeries of SHI patients	Annual total initial surgeries of SHI patients	Annual total initial surgeries + UGFS of SHI patients	monthly total initial surgeries + UGFS of SHI patients
2009	147,445	125,328	187,992	313,321	250,657	263,849	21,987
2010	146,279	124,337	186,506	310,843	248,674	261,762	21,814
2011	146,351	124,398	186,598	310,996	248,797	261,891	21,824
2012-2017	146,000 ¹	124,100	186,150	310,250	248,200	261,263	21,772
	I	II	III	IV	V	VI	VII
		=	=	=	=	=	=
Calculation		I • 0.85 (85% of patients in SHI) ²	II • 1.5 (outpatient/inpatient ratio) ³	II + III (inpatient + outpatient)	IV • 0.8 (initial procedures account for 80% of total procedures) ⁴	V • 1/0.95 (surgeries account for 95% of all non-top-up treatments) ⁵	VI • 1/12

¹ Assumption.

² German Federal Statistical Office [48].

³ Expert opinion.

⁴ [49-53].

⁵ Calculated based on Göckeritz [17], NICE [44] and expert opinion.

* The annual inpatient surgeries do not reflect the number of treated patients per year but the number of inpatient reimbursed procedures. The annual number of patients treated in an inpatient setting is lower [54].

Effectiveness and adverse events

The effectiveness of the different treatment procedures was modeled via recurrence data. “Success” of interventional treatment was not considered in the model, as patients receive top-up treatments (additional treatment in case of complications, i.e. vein has not been occluded or obliterated) until the treatment episode is complete [44,45] (NICE).

A recurrence describes varicose veins which occur in the same area of the treated varice, independently of the type of the initial treatment. Noppeney et al. distinguish between three causes of recurrent varices: technical failure of the initial treatment, neovascularisation and progression of the venous disease [55]. About 20% of varicose surgeries are attributed to recurrences [49-53]. Differences in the initial treatment, the method of measuring recurrences and duration of follow-up make a comparison of recurrence rates difficult [56]. After surgical treatment of varicose veins and a follow-up period of three to eleven years, recurrence rates of 26-62% have been reported [57,58]. In addition, data indicates that the rate of recurrences increases over time [59].

To gather data on recurrence rates as well as adverse events of all relevant treatment options for varicose veins, we performed a structured literature search in 44 databases using the database search tool of the German Institute of Medical Documentation und Information (DIMDI). Additionally, we conducted a hand research. The search strategy targeted meta-analyses of RCTs for surgery and UGFS as well as RCTs for ClosureFast.

The systematic literature review identified five meta-analyses [32,44,60-62] which compared recurrence data as well as adverse events of RFA and surgery. Two of these studies [32,44] included a comparison between foam sclerotherapy and surgery. Only one RCT was found which reported recurrence rates as well as adverse events of ClosureFast in comparison with surgery and UGFS [18]. The study was also included in two of the identified meta-analyses [44,62]. In total, six RCTs [18,36,63-66] presenting relevant data on recurrence rates have been identified via the five meta-analyses. Table S1 of the supplementary material presents an overview of the reported recurrence rates. Only Belcora et al. found a statistically significant difference in recurrences [63].

In the Base Case analysis, we used the effectiveness data reported by NICE. Using a network meta-analysis approach, the authors estimated a one-month recurrence probability of 0.008331 for surgery, 0.005833 for endovenous thermal ablations and 0.009141 for UGFS. However, only a combined probability for RFA and EVLA was calculated [44]. Since none of the other identified RCTs and meta-analyses found a statistically significant difference between RFA and surgery, we made the conservative assumption that ClosureFast had the same effectiveness as surgery.

Adverse events were not included in the analysis. The complications reported in different trials varied a lot and different measurement methods were used. According to a multidisciplinary Guideline Development Group, which currently develops the NICE guidelines for the diagnosis and management of varicose veins, adverse event profiles of the different interventions are similar to the extent that they can be neglected in health economic models [44,45].

Resource use and cost data

Resource and cost data regarding the treatment of varicose veins as well as the resulting side effects are only available in the literature to a limited extent. Therefore, we have identified relevant treatment procedures and resource usage via expert opinion and official handbooks. Hence, we have evaluated the resource use from the perspective of the SHI in Germany, taking also into consideration patient co-payments as well as discounts for medications given by the manufacturer and pharmacies as required by legal obligations in Germany. For this, the current German recommendations [67,68] for the valuation of resource usage were applied to evaluate the costs from the perspective of the SHI. In the Base Case analysis, we assumed that costs of interventional treatments in 2012 and costs of compression therapy in 2011 (no newer data currently available) would stay stable over time. Considering the increasing costs of inpatient treatment of varicose veins in recent years, this is a conservative assumption, since rising prices of inpatient procedures would have a greater effect on overall surgery costs due to its higher inpatient ratio compared with ClosureFast. However, price assumptions were varied in sensitivity analyses, e.g. by using the mean annual price inflation rate of varice treatments between 2005 and 2012, in order to take the uncertainty regarding future price developments into account. The historic development of surgery and UGFS prices are shown in Table S2 of the supplementary material.

In Germany, inpatient stays are reimbursed via lump sums (diagnosis related groups, DRG). In these payments, in general all expenses of the hospital, incl. medication costs, are included. Relevant DRG were identified via the German DRG-Catalogue [69] using the official German DRG Definition Handbook from 2012 [70] and evaluated from the perspective of the German SHI [67-70].

Regarding the outpatient setting, we applied the official German Uniform Valuation Scheme (EBM) [71] and identified relevant OPS-codes for outpatient operations for surgery as well as physician visits. Again, the above mentioned recommendations for the evaluation were used [67,68]. For general outpatient physician visits of SHI-insured persons, it is important to

mention that the doctors are reimbursed via lump sum payments per quarter, independent from the number of visits of an individual patient per quarter.

The proportion of patients treated in an outpatient and inpatient setting, respectively, was identified via expert opinion, since no official figures or literature data was available. Due to the uncertainty of the proportions, extensive sensitivity analyses were performed.

Table 4 summarizes the costs and effectiveness as well as the setting of all interventional treatments for varicose veins which were included in the BIA.

Table 4. Effectiveness, costs and setting of interventional treatments

Parameter	Value	Source
Interventional treatment effectiveness		
<i>Monthly probability of recurrence after 1st and 2nd treatment</i>		
Surgery	0.00833	NICE[44]
ClosureFast	0.00833	Assumption
UGFS	0.00914	NICE[44]
<i>Probability of top-up treatment</i>		
Surgery	0.05	NICE[44]
ClosureFast	0.05	NICE[44]
UGFS	0.20	NICE[44]
<i>Probability of receiving 2nd intervention after recurrence</i>		
	0.75	NICE[44]
Treatment setting and costs		
<i>Outpatient treatment proportion</i>		
Surgery	0.60	Assumption
ClosureFast	0.90	Assumption
UGFS	1.00	Assumption
<i>Inpatient treatment costs</i>		
Surgery	2,218.02 €	DRG F39b
ClosureFast	2,218.02 €	DRG F39b
<i>Outpatient treatment costs</i>		
Surgery	639.45 €	OPS-Code 5–385.70*
ClosureFast	1,100.00 €	Assumption**
UGFS	47.23 €***	EBM-Codes 03111, 30501, 30500
<i>Monthly costs of conservative compression therapy</i>		
	11.45 €	Kemper et al.[72]

* incl. operation and post-operative treatment.

** Average reimbursement in sub contracts between manufacturer and statutory health insurance funds.

*** EBM-Code 03111: 30.84 €, EBM-Code 30500: 16.30 €, EBM-Code 30501: 9.29 €.

Uncertainty

Various key inputs of the model are based on expert opinions (e.g. outpatient ratio of treatments) or on limited evidence (e.g. recurrence rates of interventional treatments for varicose veins) which may result in high uncertainty of model outcomes. To test the robustness of the model, we conducted three types of sensitivity analyses. First, we performed one-way sensitivity analyses to assess the impact of variations in values of every input parameter on the results. In order to test how the results react to a simultaneous variation of several inputs, we assumed four reasonable alternative scenarios of which two scenarios (ClosureFast+ and ClosureFast++) were based on input values more likely to favor a “World with ClosureFast” and two other scenarios based on input values more likely to favor a “World without ClosureFast” (ClosureFast- and ClosureFast--). The alternative scenarios are summarized and described in Table S3 of the supplementary material. Furthermore, we calculated the budget impact of the Base Case and the 4 alternative scenarios for three different market uptakes of ClosureFast:

- Base Case market uptake (10 percent points in the year of introduction and 5 percent points in the following years)
- Fast market uptake (15 percent points in the year of introduction and 7,5 percent points in the following years)
- Slow market uptake (5 percent points in the year of introduction and 2,5 percent points in the following years)

Finally, uncertainty was assessed using a probabilistic sensitivity analysis (PSA). The PSA was carried out as a Monte Carlo simulation with 10,000 iterations, simultaneously drawing random numbers for most model inputs from the distributions listed in Table S4 of the supplementary material.

The discount rate was set to 0% in all investigated scenarios (Base Case as well as sensitivity analyses), since discounting is – in contrast to cost-effectiveness models – no typical procedure in BIA [73].

Results

Base case

According to the results of the Base Case, the introduction of ClosureFast for the treatment of varicose veins saves costs of about 19.1 Mio. € over a time period of five years in Germany. Detailed results are shown in Table 5. Since we assumed equal effectiveness between ClosureFast and surgery, the inpatient and outpatient treatment costs as well as the proportion of inpatient procedures of ClosureFast and surgery, respectively, are the factors

which affected the results the most. While the higher outpatient treatment costs of ClosureFast” increases total costs on the one hand, the smaller proportion of inpatient procedures reduces overall costs on the other hand. All in all, the substitution of outpatient for inpatient treatments overcompensate the higher costs of ClosureFast in the outpatient setting. Over a time horizon of five years, a total of 1,623,749 interventional treatments for varicose veins are performed in a “World without ClosureFast”. Of these, about 38% are inpatient procedures causing about 70% of total interventional treatment costs. In a “World with ClosureFast”, according to the results, about 32% of interventional treatments for varicose veins are performed in an inpatient setting causing about 60% of the total interventional treatment costs.

Table 5. Results of the base case analysis

	2013	2014	2015	2016	2017
Total costs (cumulated)*					
World without ClosureFast	402,442,098 € (402,442,098 €)	402,227,395 € (804,669,493 €)	402,175,107 € (1,206,844,600 €)	402,118,493 € (1,608,963,093 €)	402,118,493 € (2,011,081,587 €)
World with ClosureFast	400,534,663 € (400,534,663 €)	399,367,497 € (799,902,160 €)	398,362,261 € (1,198,264,421 €)	397,352,918 € (1,595,617,339 €)	396,399,803 € (1,992,017,142 €)
<i>Difference</i>	-1,907,435 € (-1,907,435 €)	-2,859,898 € (-4,767,333 €)	-3,812,846 € (-8,580,179 €)	-4,765,575 € (-13,345,754 €)	-5,718,690 € (-19,064,445 €)
Inpatient costs (cumulated)					
World without ClosureFast	274,282,077 € (274,282,077 €)	274,162,435 € (548,444,512 €)	274,137,354 € (822,581,865 €)	274,109,746 € (1,096,691,611 €)	274,109,746 € (1,370,801,358 €)
World with ClosureFast	252,637,930 € (252,637,930 €)	241,709,792 € (494,347,722 €)	230,870,333 € (725,218,054 €)	220,030,426 € (945,248,480 €)	209,213,366 € (1,154,461,846 €)
<i>Difference</i>	-21,644,147 € (-21,644,147 €)	-32,452,643 € (-54,096,790 €)	-43,267,021 € (-97,363,811 €)	-54,079,320 € (-151,443,131 €)	-64,896,380 € (-216,339,512 €)
Outpatient costs (cumulated)**					
World without ClosureFast	119,530,604 € (119,530,604 €)	119,478,465 € (239,009,068 €)	119,467,534 € (358,476,603 €)	119,455,503 € (477,932,106 €)	119,455,503 € (597,387,609 €)
World with ClosureFast	139,267,316 € (139,267,316 €)	149,071,210 € (288,338,526 €)	158,921,709 € (447,260,235 €)	168,769,248 € (616,029,483 €)	178,633,193 € (794,662,676 €)
<i>Difference</i>	19,736,712 € (19,736,712 €)	29,592,745 € (49,329,458 €)	39,454,175 € (88,783,632 €)	49,313,744.85 € (138,097,377 €)	59,177,690 € (197,275,067 €)
Inpatient costs/outpatient costs ratio (of cumulated costs)					
World without ClosureFast	2.29 (2.29)	2.29 (2.29)	2.29 (2.29)	2.29 (2.29)	2.29 (2.29)
World with ClosureFast	1.81 (1.81)	1.62 (1.71)	1.45 (1.62)	1.30 (1.53)	1.17 (1.45)

* Including costs of conservative treatment. ** Excluding costs of conservative treatment.

One-way sensitivity analysis

Results of the one-way sensitivity analyses show that the model outcome is highly sensitive to variations in interventional treatment prices (inpatient as well as outpatient) and the proportion of outpatient treatments. For instance, a 10% increase in the ClosureFast outpatient price leads to additional costs of about 32 Mio € in a “World with ClosureFast”. On the other hand, a 10% price reduction of the ClosureFast outpatient treatment results in additional savings of the same amount. Variations in the values of other input parameters (monthly probability of recurrence, probability of requiring top-up treatment and probability of receiving a 2nd interventional treatment) only had minor effects on the model outcome. Results of all performed one-way sensitivity analyses are shown in Table S5 of the supplementary material.

Scenario analyses

The results of the scenario analyses are presented in Table 6. As one might expect, the introduction of ClosureFast saves more costs in the scenarios with input values favoring a “World with ClosureFast” compared with the Base Case. However, in the two other scenarios (ClosureFast-, ClosureFast--), the introduction of ClosureFast is not cost saving anymore and causes up to 300 Mio € of additional costs for the SHI in five years. A variation of the market uptake does not change the results qualitatively; solely the total costs as well as the cost difference vary between a “World with ClosureFast” and a “World without ClosureFast”.

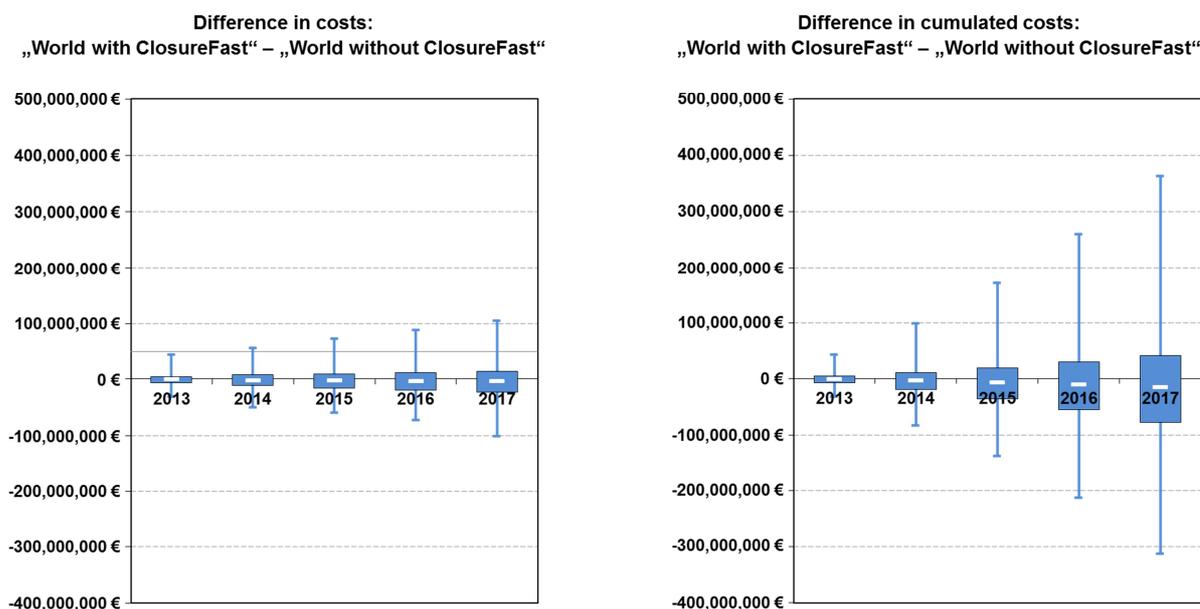
Table 6. Results of the scenario analyses after 5 years

	Base Case	ClosureFast+	ClosureFast++	ClosureFast-	ClosureFast--
Base Case market uptake of ClosureFast (10 percent points in the year of introduction and 5 percent points in the following years)					
World without ClosureFast	2,011,081,587 €	2,116,615,576 €	2,431,191,408 €	1,938,122,196 €	1,588,229,622 €
World with ClosureFast	1,992,017,142 €	2,039,393,961 €	2,244,025,455 €	1,996,246,708 €	1,829,572,902 €
<i>Difference</i>	-19,064,445 €	-77,221,615 €	-187,165,953 €	58,124,512 €	241,343,280 €
Fast market uptake of ClosureFast (15 percent points in the year of introduction and 7.5 percent points in the following years)					
World without ClosureFast	2,011,081,587 €	2,116,615,576 €	2,431,191,408 €	1,938,122,196 €	1,588,229,622 €
World with ClosureFast	1,982,484,920 €	2,001,065,612 €	2,152,055,284 €	2,025,308,963 €	1,913,810,466 €
<i>Difference</i>	-28,596,667 €	-115,549,964 €	-279,136,124 €	87,186,767 €	325,580,844 €
Slow market uptake of ClosureFast (5 percent points in the year of introduction and 2.5 percent points in the following years)					
World without ClosureFast	2,011,081,587 €	2,116,615,576 €	2,431,191,408 €	1,938,122,196 €	1,588,229,622 €
World with ClosureFast	2,001,549,364 €	2,077,910,616 €	2,337,070,830 €	1,967,184,452 €	1,743,326,614 €
<i>Difference</i>	-9,532,223 €	-38,704,960 €	-94,120,578 €	29,062,256 €	155,096,992 €

Probabilistic sensitivity analysis (PSA)

According to the results of the PSA, illustrated in Figure 2, a “World with ClosureFast” saves costs with a probability of about 59% over a time horizon of five years. With a probability of 25% cost savings of over 75 Mio € can be realized in a “World with ClosureFast”. However, with the same probability (25%) the introduction of ClosureFast is likely to cause additional costs of at least 37 Mio € in the SHI. All in all, it has to be noted that there is high uncertainty regarding the results, which reflects the limited evidence of several key input parameters.

Figure 2. Results of the probabilistic sensitivity analysis.



Discussion

This study is the first to analyze the budget impact of different treatment scenarios for patients with varicose veins in the German setting. According to the results, ClosureFast has the potential to be cost saving for the German SHI.

Our model calculated about 308,000 surgeries of varicose veins in the SHI per year. These figures are based on a combination of the annual number of varicose vein surgeries performed in an inpatient setting and expert opinion. Nüllen et al. estimated that over 350,000 surgery treatments for varices are performed every year in Germany, including private insured patients [74]. Since about 85% of the German population is covered by the SHI [48], the model calculation is in line with the estimation of Nüllen et al. Furthermore, based on the recurrence rates used in the Base Case, our model calculated 248,200 initial

surgery procedures which accounts for a proportion of 80.5 percent of all surgery procedures. These results agree with findings in the literature that recurrence treatments account for about 20% [49-53] of all surgery treatments for varicose veins.

In the Base Case scenario, ClosureFast is dominant compared to surgery, since it is cost-saving while being equally effective. This is a conservative estimation, since other studies report a higher effectiveness of ClosureFast [33]. Our findings are supported by the results of the NICE model which also reported dominance of ClosureFast [44]. To our knowledge, there is only one other BIA [75] (for the Ontario setting) which analyses the budget impact of radiofrequency ablation. In contrast to our Base Case analysis, the authors conclude that the introduction of radiofrequency ablation leads to additional costs [75]. A cost-effectiveness study, conducted by Gohel et al., estimated less costs for RFA compared to stripping but also inferior outcomes [76]. In contrast to our analysis, Gohel et al. used effectiveness data of ClosurePlus for their model and only took recurrences over a time horizon of three months into account [76].

The evaluation was conducted from the perspective of the SHI in Germany. Hence, indirect costs of work loss were not included in the analysis. Considering the shorter time to resume work after RFA treatment compared with surgery [18,32,62], cost savings of introducing ClosureFast into the general benefit catalogue of the SHI should be even higher from a social perspective.

This study has some limitations, especially due to a lack of solid data in the literature. The lack of evidence of several key input parameters (in particular expert opinion for the treatment setting) resulted in high uncertainty regarding the outcomes of the model. In addition, there is only limited evidence regarding the effectiveness of treatments for varicose veins in preventing recurrences in the short term and particularly in the long term. Randomized RCTs with high number of patients are missing. Due to the insufficient power, the RCTs [18,36,64,65], which were conducted in this indication could not show any statistical differences in recurrence rates between different RFA and surgery. Therefore, there is urgent need of high quality RCTs.

In general, due to the specialty of the reimbursement system in Germany, the results of this model are not directly transferable to foreign settings. Furthermore, as described earlier, the treatment strategies differ from foreign settings. For instance, surgery is still the dominant treatment strategy in Germany and EVLA plays no role. However, the model structure allows for incorporating EVLA into the analysis and can be adapted to other settings.

Conclusions

The analysis suggests that the introduction of ClosureFast for patients with varicose veins is cost-saving compared to the status quo in the German SHI setting. Even though the procedure ClosureFast is more expensive in an outpatient setting, cost savings occur due to a substitution of outpatient for inpatient treatments. However, the results scatter in the sensitivity analyses due to limited evidence of some key input parameters.

Abbreviations

BIA: Budget impact analysis; EVLA: Endovenous laser ablation; PSA: Probabilistic sensitivity analysis; RFA: Radiofrequency ablation; UGFS: Ultrasound guided foam sclerotherapy; SHI: Statutory health insurance.

Competing interests

The study is financially supported by Covidien.

Authors' contributions

AK has constructed the Markov model in Microsoft Excel. AK and AP gathered the necessary data as well as analyzed and interpreted the results. AK and AP have also written the manuscript. JMS and JH have revised the manuscript for important intellectual content. All authors have read and approved the final manuscript.

References

1. Kluess HG, Noppeneya T, Breu FX, Ehresmann U, Gerlach HE, Hermanns HJ, Nüllen H, Pannier F, Salzmann G, Schimmelpfennig L, Schmedt CG, Steckmeier B, Stenger D: Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Krampfadererkrankung. *Phlebologie* 2010, 39:271–289.
2. London NJ, Nash R: ABC of arterial and venous disease. Varicose veins. *BMJ* 2000, 320:1391–1394.
3. Bradbury A, Evans C, Allan P, Lee A, Ruckley CV, Fowkes FG: What are the symptoms of varicose veins? Edinburgh vein study cross sectional population survey. *BMJ* 1999, 318:353–356.
4. Campbell B: Varicose veins and their management. *BMJ* 2006, 333:287–292.
5. Butler CM, Coleridge Smith PD: Microcirculatory aspects of venous ulceration. *J Dermatol Surg Oncol* 1994, 20:474–480.
6. Coleridge Smith PD: Pathogenesis of chronic venous insufficiency and possible effects of compression and pentoxifylline. *Yale J Biol Med* 1993, 66:47–59.
7. Callam MJ: Epidemiology of varicose veins. *Br J Surg* 1994, 81:167–173.
8. Evans CJ, Fowkes FG, Ruckley CV, Lee AJ: Prevalence of varicose veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population: Edinburgh Vein Study. *J Epidemiol Community Health* 1999, 53:149–153.
9. Carpentier PH, Maricq HR, Biro C, Ponçot-Makinen CO, Franco A: Prevalence, risk factors, and clinical patterns of chronic venous disorders of lower limbs: a population-based study in France. *J Vasc Surg* 2004, 40:650–659.
10. Robertson L, Evans C, Fowkes FGR: Epidemiology of chronic venous disease. *Phlebology* 2008, 23:103–111.
11. Widmer LK, Stähelin HB, Nissen C, Da Silva A: Venen-, Arterien-Krankheiten, koronare Herzkrankheit bei Berufstätigen. Prospektiv-epidemiologische Untersuchung. *Basler Studien I-III*. Bern: Huber; 1981.
12. Fischer H: Venenleiden - Eine repräsentative Untersuchung in der Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland (Tübinger Studie). München: Urban & Schwarzenberg; 1981.
13. Rabe E, Pannier-Fischer F, Bromen K, Schuldt K, Stang A, Poncar C, Wittenhorst B, Bock E, Weber S, Jöckel K: Bonner Venenstudie der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie. Epidemiologische Untersuchung zur Frage der Häufigkeit und Ausprägung von chronischen Venenkrankheiten in der städtischen und ländlichen Wohnbevölkerung. *Phlebologie* 2003, 32:1–14.
14. Brand FN, Dannenberg AL, Abbott RD, Kannel WB: The epidemiology of varicose veins: the Framingham Study. *Am J Prev Med* 1988, 4:96–101.

15. Mäkivaara LA, Jukkola TM, Sisto T, Luukkaala T, Hakama M, Laurikka JO: Incidence of varicose veins in Finland. *Vasa* 2004, 33:159–163.
16. German Federal Statistical Office: Cost of illness accounts 2008. <http://www.gbe-bund.de>.
17. Göckeritz O: Current standards and recent progress in minimally invasive phlebo surgery. *J Cutan Aesthet Surg* 2012, 5:104–114.
18. Rasmussen LH, Lawaetz M, Bjoern L, Vennits B, Blemings A, Eklof B: Randomized clinical trial comparing endovenous laser ablation, radiofrequency ablation, foam sclerotherapy and surgical stripping for great saphenous varicose veins. *Br J Surg* 2011, 98:1079–1087.
19. Nuijten MJC, Mittendorf T, Persson U: Practical issues in handling data input and uncertainty in a budget impact analysis. *Eur J Health Econ* 2011, 12:231–241.
20. Murad MH, Coto-Yglesias F, Zumaeta-Garcia M, Elamin MB, Duggirala MK, Erwin PJ, Montori VM, Gloviczki P: A systematic review and meta-analysis of the treatments of varicose veins. *J Vasc Surg* 2011, 53:49S–65S.
21. Dwerryhouse S, Davies B, Harradine K, Earnshaw JJ: Stripping the long saphenous vein reduces the rate of reoperation for recurrent varicose veins: five-year results of a randomized trial. *J Vasc Surg* 1999, 29:589–592.
22. Durkin MT, Turton EP, Wijesinghe LD, Scott DJ, Berridge DC: Long saphenous vein stripping and quality of life – a randomised trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001, 21:545–549.
23. MacKenzie RK, Paisley A, Allan PL, Lee AJ, Ruckley CV, Bradbury AW: The effect of long saphenous vein stripping on quality of life. *J Vasc Surg* 2002, 35:1197–1203.
24. Critchley G, Handa A, Maw A, Harvey A, Harvey, Corbett CR: Complications of varicose vein surgery. *Ann R Coll Surg Engl* 1997, 79:105–110.
25. Michaels JA, Campbell WB, Brazier JE, Macintyre JB, Palfreyman SJ, Ratcliffe J, Rigby K: Randomised clinical trial, observational study and assessment of cost-effectiveness of the treatment of varicose veins (REACTIV trial). *Health Technol Assess* 2006, 10:1–196. iii-iv.
26. Rabe E, Gerlach HE, Breu FX, Guggenbichler S, Stücker M, Pannier F: Leitlinie: Sklerosierungsbehandlung der Varikose. *Phlebologie* 2012, 41:206–213.
27. Hobbs JT: Surgery and sclerotherapy in the treatment of varicose veins. *Arch Surg* 1974, 109:793–796.
28. Rutgers PH, Kitslar PJEHM: Randomized trial of stripping versus high ligation combined with sclerotherapy in the treatment of the incompetent greater saphenous vein. *Am J Surg* 1994, 168:311–315.

29. Ceulen RPM, Bullens-Goessens YIJM, de Pi-VAN Venne SJA, Nelemans PJ, Veraart JCJM, Sommer A: Outcomes and side effects of duplex-guided sclerotherapy in the treatment of great saphenous veins with 1% versus 3% polidocanol foam: results of a randomized controlled trial with 1-year follow-up. *Dermatol Surg* 2007, 33:276–281.
30. Hamel-Desnos C, Desnos P, Wollmann J, Ouvry P, Mako S, Allaert F: Evaluation of the efficacy of polidocanol in the form of foam compared with liquid form in sclerotherapy of the greater saphenous vein: initial results. *Dermatol Surg* 2003, 29:1170–5.
31. Rabe E, Otto J, Schliephake D, Pannier F: Efficacy and safety of great saphenous vein sclerotherapy using standardised polidocanol foam (ESAF): a randomised controlled multicentre clinical trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008, 35:238–245.
32. Luebke T, Brunkwall J: Systematic review and meta-analysis of endovenous radiofrequency obliteration, endovenous laser therapy, and foam sclerotherapy for primary varicosis. *J Cardiovasc Surg* 2008, 49:213–233.
33. van den Bos R, Arends L, Kockaert M, Neumann M, Nijsten T: Endovenous therapies of lower extremity varicosities: a meta-analysis. *J Vasc Surg* 2009, 49:230–239.
34. Rautio T, Ohinmaa A, Perälä J, Ohtonen P, Heikkinen T, Wiik H, Karjalainen P, Haukipuro K, Juvonen T: Endovenous obliteration versus conventional stripping operation in the treatment of primary varicose veins: a randomized controlled trial with comparison of the costs. *J Vasc Surg* 2002, 35:958–965.
35. Lurie F, Creton D, Eklof B, Kabnick LS, Kistner RL, Pichot O, Schuller-Petrovic S, Sessa C: Prospective randomized study of endovenous radiofrequency obliteration (closure procedure) versus ligation and stripping in a selected patient population (EVOLVE Study). *J Vasc Surg* 2003, 38:207–214.
36. Perälä J, Rautio T, Biancari F, Ohtonen P, Wiik H, Heikkinen T, Juvonen T: Radiofrequency endovenous obliteration versus stripping of the long saphenous vein in the management of primary varicose veins: 3-year outcome of a randomized study. *Ann Vasc Surg* 2005, 19:669–672.
37. Colli R, Modugno P, Revelli L, Alberti V, Flore R, Santoliquido A: Termoablazione con radiofrequenza della vena grande safena versus stripping. Studio preliminare. [Endoluminal radiofrequency ablation of the great saphenous vein versus stripping. A preliminary study.]. *Minerva Chir* 2005, 60:481–486.
38. Hinchliffe RJ, Ubhi J, Beech A, Ellison J, Braithwaite BD: A prospective randomised controlled trial of VNUS closure versus surgery for the treatment of recurrent long saphenous varicose veins. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006, 31:212–218.
39. Rasmussen LH, Bjoern L, Lawaetz M, Lawaetz B, Blemings A, Eklöf B: Randomised clinical trial comparing endovenous laser ablation with stripping of the great saphenous

- vein: clinical outcome and recurrence after 2 years. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010, 39:630–635.
40. Pronk P, Gauw SA, Mooij MC, Gaastra MTW, Lawson JA, van Goethem AR, van Vlijmen-van Keulen CJ: Randomised controlled trial comparing sapheno-femoral ligation and stripping of the great saphenous vein with endovenous laser ablation (980 nm) using local tumescent anaesthesia: one year results. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010, 40:649–656.
 41. Darwood RJ, Theivacumar N, Dellagrammaticas D, Mavor AID, Gough MJ: Randomized clinical trial comparing endovenous laser ablation with surgery for the treatment of primary great saphenous varicose veins. *Br J Surg* 2008, 95:294–301.
 42. Carradice D, Mekako AI, Mazari FAK, Samuel N, Hatfield J, Chetter IC: Clinical and technical outcomes from a randomized clinical trial of endovenous laser ablation compared with conventional surgery for great saphenous varicose veins. *Br J Surg* 2011, 98:1117–1123.
 43. 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. *Val Health* 2007, 10:336–347.
 44. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (Ed): Varicose veins in the legs. The diagnosis and management of varicose veins. <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=download&o=62743>.
 45. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (Ed): Varicose Veins. Appendices A-O. <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=download&o=62751>.
 46. German Federal Statistical Office: Mortality data 2009/2011. <https://www.genesis.destatis.de/genesis/online>.
 47. German Federal Statistical Office: DRG statistics (hospital statistics based on case flat rates) 2011. <http://www.destatis.de>.
 48. German Federal Statistical Office: Number of members and jointly insured family members of the statutory health insurance. <http://www.gbe-bund.de>.
 49. Fischer R, Chandler JG, Stenger D, Puhan MA, de Maeseneer MG, Schimmelpfennig L: Patient characteristics and physician-determined variables affecting saphenofemoral reflux recurrence after ligation and stripping of the great saphenous vein. *J Vasc Surg* 2006, 43:81–87.
 50. Pavei P, Vecchiato M, Spreafico G, Giraldi E, Ferrini M, Baccaglini U, Ancona E: Natural history of recurrent varices undergoing reintervention: a retrospective study. *Dermatol Surg* 2008, 34:1676–1682.

51. van Rij AM, Jiang P, Solomon C, Christie RA, Hill GB: Recurrence after varicose vein surgery: a prospective long-term clinical study with duplex ultrasound scanning and air plethysmography. *J Vasc Surg* 2003, 38:935–943.
52. Bradbury AW, Stonebridge PA, Callam MJ, Walker AJ, Allan PL, Beggs I, Ruckley CV: Recurrent varicose veins: assessment of the saphenofemoral junction. *Br J Surg* 1994, 81:373–375.
53. Darke SG: The morphology of recurrent varicose veins. *Eur J Vasc Surg* 1992, 6:512–517.
54. Rabe E, Bauersachs RM, Pannier F, List SM: Venenerkrankungen der Beine. [Venous disease of the lower extremities.]. Berlin: Robert-Koch-Inst; 2009.
55. Noppeney T, Nüllen H: Die Rezidivvarikose – Was ist das? *Gefäßchirurgie* 2005, 10:424–427.
56. van Groenendael L, van der Vliet JA, Flinkenflögel L, Roovers EA, van Sterkenburg SMM, Reijnen MMPJ: Treatment of recurrent varicose veins of the great saphenous vein by conventional surgery and endovenous laser ablation. *J Vasc Surg* 2009, 50:1106–1113.
57. Campbell WB, Vijay Kumar A, Collin TW, Allington KL, Michaels JA: The outcome of varicose vein surgery at 10 years: clinical findings, symptoms and patient satisfaction. *Ann R Coll Surg Engl* 2003, 85:52–57.
58. Winterborn RJ, Foy C, Earnshaw JJ: Causes of varicose vein recurrence: late results of a randomized controlled trial of stripping the long saphenous vein. *J Vasc Surg* 2004, 40:634–639.
59. Chiesa R, Marone EM, Limoni C, Volontè M, Petrini O: Chronic venous disorders: correlation between visible signs, symptoms, and presence of functional disease. *J Vasc Surg* 2007, 46:322–330.
60. Brar R, Nordon IM, Hinchliffe RJ, Loftus IM, Thompson MM: Surgical management of varicose veins: meta-analysis. *Vascular* 2010, 18:205–220.
61. Nesbitt C, Eifell RK, Coyne P, Badri H, Bhattacharya V, Stansby G: Endovenous ablation (radiofrequency and laser) and foam sclerotherapy versus conventional surgery for great saphenous vein varices. *Cochrane Database Syst Rev* 2011. CD005624.
62. Siribumrungwong B, Noorit P, Wilasrusmee C, Attia J, Thakkestian A: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials comparing endovenous ablation and surgical intervention in patients with varicose vein. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012, 44:214–223.
63. Belcaro G, Nicolaidis AN, Ricci A, Dugall M, Errichi BM, Vasdekis S, Christopoulos D: Endovascular sclerotherapy, surgery, and surgery plus sclerotherapy in superficial

- venous incompetence: a randomized, 10-year follow-up trial—final results. *Angiology* 2000, 51:529–534.
64. Lurie F, Creton D, Eklof B, Kabnick LS, Kistner RL, Pichot O, Sessa C, Schuller-Petrovic S: Prospective randomised study of endovenous radiofrequency obliteration (closure) versus ligation and vein stripping (EVOLVEs): twoyear follow-up. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005, 29:67–73.
 65. Helmy ElKaffas K, ElKashef O, ElBaz W: Great saphenous vein radiofrequency ablation versus standard stripping in the management of primary varicose veins—a randomized clinical trial. *Angiology* 2011, 62:49–54.
 66. Shadid N, Ceulen R, Nelemans P, Dirksen C, Veraart J, Schurink GW, van Neer P, vd Kley J, de Haan E, Sommer A: Randomized clinical trial of ultrasound-guided foam sclerotherapy versus surgery for the incompetent great saphenous vein. *Br J Surg* 2012, 99:1062–1070.
 67. Braun S, Prenzler A, Mittendorf T, von der Schulenburg JM: Bewertung von Ressourcenverbräuchen im deutschen Gesundheitswesen aus Sicht der Gesetzlichen Krankenversicherung [Appraisal of valuation of resource use in the German healthcare system from the perspective of the statutory health insurance]. *Gesundheitswesen* 2009, 71:19–23.
 68. Prenzler A, Zeidler J, Braun S, von der Schulenburg JM: Bewertung von Ressourcen im Gesundheitswesen aus der Perspektive der deutschen Sozialversicherung [Assessment of health care resources from the viewpoint of the German social insurance system]. *PharmacoEconomics German Research Articles* 2010, 8:47–66.
 69. InEK GmbH – Institute for the Hospital Remuneration System: Diagnosis Related Group-Catalogue 2012. Düsseldorf: Dt. Krankenhaus-Verl.-Ges; 2011.
 70. InEK GmbH – Institute for the Hospital Remuneration System: G-DRG Definition Handbook, Version 2012. Düsseldorf: Dt. Krankenhaus-Verl.-Ges; 2011.
 71. National Association of Statutory Health Insurance Physicians: Uniform Value Scale 2012. <http://www.kbv.de>.
 72. Kemper C, Sauer K, Glaeske G: Barmer-GEK-Heil- und Hilfsmittel-Report. Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse, vol. 16. Asgard: Sankt Augustin; 2012.
 73. Institute for Quality and Efficiency in Health Care: Working Paper on Cost Estimation in health economic evaluations. https://www.iqwig.de/download/Working_Paper_Cost_Estimation.pdf.
 74. Nüllen H, Noppeney T: Ambulante Varizenoperation. *Phlebologie* 2011, 40:61–66.
 75. Medical Advisory Secretariat: Endovascular radiofrequency ablation for varicose veins: an evidence-based analysis. http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/maas/tech/reviews/pdf/rev_rfa_vv_20110216.pdf.

76. Gohel MS, Epstein DM, Davies AH: Cost-effectiveness of traditional and endovenous treatments for varicose veins. *Br J Surg* 2010, 97:1815–1823.

Supplementary Material

The files in the supplementary material provide additional information on reported recurrence rates of varicose veins after interventional treatment (Table S1), the development of SHI prices of interventional treatments for varicose veins (Table S2), a detailed summary and description of all relevant input parameters for the scenario (Table S3) and the probabilistic sensitivity analysis (Table S4) as well as the results of the one-way sensitivity analyses (Table S5).

Table S1: Recurrence rates of relevant treatment options reported in RCTs

Author	Year	Length of follow-up in months (number of patients at last follow up)	Number of patients (limbs)	recurrence rate
ClosureFast vs. Surgery vs. UGFS				
Rasmussen[18]	2011	12 (ClosureFast: 106 Surgery: 97 UGFS: 107)	ClosureFast: 125 (148) Surgery: 125 (143) UGFS: 125 (145)	ClosureFast: 9/124 = 7.26% Surgery: 16/108 = 14.81% UGFS: 17/123 = 13.82% Odds ratio (ClosureFastvs Surgery): 0.45 Odds ratio (ClosureFastvs UGFS): 0.49 Odds ratio (UGFS vs Surgery): 0.92
ClosurePlus vs. Surgery				
Perälä[36]	2005	36 (ClosurePlus: 15 Surgery: 13)	ClosurePlus: 15 (15) Surgery: 13 (13)	ClosurePlus: 5/15 = 33.33% Surgery: 3/13 = 23.1% Odds ratio: 1.67
Lurie[64]	2005	24 (ClosurePlus: 36 Surgery: 29)	ClosurePlus: 43 (44) Surgery: 36 (36)	ClosurePlus: 5/36 = 13.89% Surgery: 6/29 = 20.69% Odds ratio: 0.62
Helmy Elkaffes[65]	2011	24 (ClosurePlus: 81 Surgery: 81)	ClosurePlus: 90 (90) Surgery: 90 (90)	ClosurePlus: 12/81 = 14.81% Surgery: 9/81 = 11.11% Odds ratio: 1.39
UGFS vs. Surgery				
Shadid[66]	2012	24 (UGFS: 213 Surgery: 177)	UGFS: 230 (230) Surgery: 200 (200)	UGFS: 24/213 = 11.27% Surgery: 16/177 = 9.04% Odds ratio: 1.28
Foam Sclerotherapyvs Surgery				
Belcaro[63]	2000	120	Foam Sclerotherapy: 148 Surgery: 155 Surgery: 200 (200)	Foam Sclerotherapy: 56/148 = 37.84% Surgery: 38/155 = 24.52% Odds Ratio: 1.87

Table S2: Development of SHI prices of interventional treatments for varicose veins

	Surgery		UGFS
	Inpatient*	Outpatient**	(outpatient only)**
2004	1,811.71 €	n/s	n/s
2005	1,726.92 €	n/s	n/s
2006	1,745.41 €	n/s	n/s
2007	1,821.26 €	n/s	n/s
2008	1,861.95 €	n/s	n/s
2009	2,039.82 €	638.59 €	56.35 €
2010	2,066.19 €	639.45 €	56.43 €
2011	2,074.22 €	639.45 €	56.43 €
2012	2,218.02 €	639.45 €	56.43 €
2013	n/s	645.20 €	56.93 €

* InEK GmbH – Institute for the Hospital Remuneration System: Diagnosis Related Group-Catalogue 204-2012. Düsseldorf: Dt. Krankenhaus-Verl.-Ges.; 2003-2011.

** National Association of Statutory Health Insurance Physicians: Uniform Value Scale 2009-2012. [<http://www.kbv.de>]

Table S3: Input parameters modified in the scenario analyses[#]

Parameter	Base Case	ClosureFast+	ClosureFast++	ClosureFast-	ClosureFast--
Monthly probability of recurrence after 1st and 2nd treatment					
Surgery	0.00833	0.00833	0.01326**	0.00833	0.00490***
ClosureFast	0.00833	0.00583*	0.00630**	0.00833	0.00666***
UGFS	0.00914	0.00914	0.00914	0.00914	0.00914

* Monthly recurrence rate of endovenous thermal ablation reported by NICE[45]; ** monthly recurrence rate based on Rasmussen et al[18]; *** monthly recurrence rates based on Helmy Elkaffas et al[65]

Surgery outpatient treatment ratio

2013	0.600	0.600	0.600	0.600	0.660**
2014	0.600	0.600	0.600	0.615*	0.690**
2015	0.600	0.600	0.600	0.630*	0.720**
2016	0.600	0.600	0.600	0.645*	0.750**
2017	0.600	0.600	0.600	0.660*	0.780**

* outpatient treatment ratio increases by 1.5 percent points per year; ** outpatient treatment ratio 6 percent points higher in 2013 and increases by 3 percent points per year

Surgery inpatient costs

2013	2,218.02 €	2,270.54 €* 2,324.30 €* 2,379.34 €* 2,435.68 €* 2,439.35 €* 2,218.02 €	2,323,06 €** 2,433,07 €** 2,548,30 €** 2,668,98 €** 2,795,37 €** 2,218.02 €	2,218.02 €	2,218.02 €
2014	2,218.02 €	2,270.54 €* 2,324.30 €* 2,379.34 €* 2,435.68 €* 2,439.35 €* 2,218.02 €	2,323,06 €** 2,433,07 €** 2,548,30 €** 2,668,98 €** 2,795,37 €** 2,218.02 €	2,218.02 €	2,218.02 €
2015	2,218.02 €	2,270.54 €* 2,324.30 €* 2,379.34 €* 2,435.68 €* 2,439.35 €* 2,218.02 €	2,323,06 €** 2,433,07 €** 2,548,30 €** 2,668,98 €** 2,795,37 €** 2,218.02 €	2,218.02 €	2,218.02 €
2016	2,218.02 €	2,270.54 €* 2,324.30 €* 2,379.34 €* 2,435.68 €* 2,439.35 €* 2,218.02 €	2,323,06 €** 2,433,07 €** 2,548,30 €** 2,668,98 €** 2,795,37 €** 2,218.02 €	2,218.02 €	2,218.02 €
2017	2,218.02 €	2,270.54 €* 2,324.30 €* 2,379.34 €* 2,435.68 €* 2,439.35 €* 2,218.02 €	2,323,06 €** 2,433,07 €** 2,548,30 €** 2,668,98 €** 2,795,37 €** 2,218.02 €	2,218.02 €	2,218.02 €

* mean annual price inflation rate 2004-2012 (2.37%); ** mean annual price inflation rate 2004-2012 times two

Surgery inpatient treatment costs

2013	639.45 €	645.20 €* 645.20 €* 645.20 €* 645.20 €* 645.20 €* 639.45 €	645.20* € 645.20* € 645.20* € 645.20* € 645.20* € 639.45 €	639.45 €	639.45 €
2014	639.45 €	645.20 €* 645.20 €* 645.20 €* 645.20 €* 645.20 €* 639.45 €	645.20* € 645.20* € 645.20* € 645.20* € 645.20* € 639.45 €	639.45 €	639.45 €
2015	639.45 €	645.20 €* 645.20 €* 645.20 €* 645.20 €* 645.20 €* 639.45 €	645.20* € 645.20* € 645.20* € 645.20* € 645.20* € 639.45 €	639.45 €	639.45 €
2016	639.45 €	645.20 €* 645.20 €* 645.20 €* 645.20 €* 645.20 €* 639.45 €	645.20* € 645.20* € 645.20* € 645.20* € 645.20* € 639.45 €	639.45 €	639.45 €

2017	639.45 €	645.20 €*	645.20* €	639.45 €	639.45 €
------	----------	-----------	-----------	----------	----------

* price based on new EBM point value (0.035363 € per point)

ClosureFast outpatient treatment ratio

2013	0.90	0.90	0.95	0.90	0.85*
2014	0.90	0.90	0.95	0.90	0.85*
2015	0.90	0.90	0.95	0.90	0.85*
2016	0.90	0.90	0.95	0.90	0.85*
2017	0.90	0.90	0.95	0.90	0.85*

* outpatient treatment ration 5 percent points lower than estimated by experts

ClosureFast inpatient costs

2013	2,218.02 €	2,270.54 €*	2,023.06 €**	2,218.02 €	2,218.02 €
2014	2,218.02 €	2,324.30 €*	2,118.87 €**	2,218.02 €	2,218.02 €
2015	2,218.02 €	2,379.34 €*	2,219.21 €**	2,218.02 €	2,218.02 €
2016	2,218.02 €	2,435.68 €*	2,324.31 €**	2,218.02 €	2,218.02 €
2017	2,218.02 €	2,493.35 €*	2,434.38 €**	2,218.02 €	2,218.02 €

* mean annual price inflation rate 2004-2012 (2,37%); ** mean annual price inflation rate 2004-2012 times two + inpatient costs of ClosureFast 300 € lower than surgery inpatient costs in 2013

ClosureFast inpatient costs

2013	1,100.00 €	1,000.00 €	900.00 €	1,300.00 €	1,50.00 €
2014	1,100.00 €	1,000.00 €	900.00 €	1,300.00 €	1,50.00 €
2015	1,100.00 €	1,000.00 €	900.00 €	1,300.00 €	1,50.00 €
2016	1,100.00 €	1,000.00 €	900.00 €	1,300.00 €	1,50.00 €
2017	1,100.00 €	1,000.00 €	900.00 €	1,300.00 €	1,50.00 €

Market shares

2013-2017	Base Case	Base Case	Base Case	Base Case	Base Case; but ClosureFast takes 2.5 percent points of UGFS market shares in the first year
-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	---

Volume increase of the market

2013-2017	Base Case	Base Case	Base Case	Base Case	Due to the introduction of ClosureFast the volume of the market increases by 0.5 percent points every year
-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	--

BaseCase values were maintained for all other input parameters

Table S4: Means, standard errors and distributions of input parameters varied in the probabilistic sensitivity analysis

	Mean	Standard error	Distribution
Initial intervention population			
2013-2017	261,263	2,500	normal
Monthly survival probability			
	0.99944	0.0001	normal
Monthly probability of recurrence after initial and 2nd interventional treatment			
Surgery	0.008331	0.00164	beta
ClosureFast	0.008331	0.00176	beta
UGFS	0.009141	0.00105	beta
Probability of requiring top-up treatment after initial and 2nd interventional treatment			
Surgery	0.05000	0.00021	uniform
ClosureFast	0.05000	0.00021	uniform
UGFS	0.20000	0.00333	uniform
Probability of receiving 2nd interventional treatment			
	0.75000	0.02083	uniform
Weighted mean of in- and outpatient interventional treatment costs (per procedure)			
Surgery	1,270.88 €	190.63 €	gamma
ClosureFast	1,211.80 €	181.77 €	gamma
UGFS	56.43 €	8.46 €	gamma
Monthly costs of compression therapy			
	11.45 €	1.14 €	gamma
ClosureFast market uptake (in percent points)			
2013	0.10000	0.00083	uniform
2014-2017	0.05000	0.00021	uniform

Table S5: Results of one-way sensitivity analysis

	Input values			Results (Difference: "World with ClosureFast" - World without ClosureFast")		
	Base Case	+ 10%	- 10 %	Base Case	+ 10 %	- 10 %
Monthly probability of recurrence after initial and 2nd interventional treatment						
Surgery	0.00833	0.00916	0.00750	-19,064,444.42 €	-22,282,156.75 €	-15,786,833.71 €
ClosureFast	0.00833	0.00916	0.00750	-19,064,444.42 €	-16,130,411.04 €	-22,067,844.93 €
UGFS	0.00914	0.01006	0.00823	-19,064,444.42 €	-19,079,598.44 €	-19,048,601.24 €
Probability of requiring top-up treatment after initial and 2nd interventional treatment						
Surgery	0.05000	0.05500	0.04500	-19,064,444.42 €	-19,155,492.09 €	-18,973,396.75 €
ClosureFast	0.05000	0.05500	0.04500	-19,064,444.42 €	-18,973,396.75 €	-19,155,492.09 €
UGFS	0.20000	0.22000	0.18000	-19,064,444.42 €	-19,064,444.42 €	-19,064,444.42 €
Probability of receiving 2nd interventional treatment						
	0.75000	0.82500	0.67500	-19,064,444.42 €	-19,427,438.71 €	-18,701,450.12 €
Inpatient costs of interventional treatment (per procedure)						
Surgery	2,218.02 €	2,439.82 €	1,996.22 €	-19,064,444.42 €	-47,695,355.52 €	9,566,466.69 €
ClosureFast	2,218.02 €	2,439.82 €	1,996.22 €	-19,064,444.42 €	-11,906,716.64 €	-26,222,172.19 €
Outpatient costs of interventional treatment (per procedure)						
Surgery	639.45 €	703.40 €	575.51 €	-19,064,444.42 €	-31,445,796.61 €	-6,683,092.22 €
ClosureFast	1,100.00 €	1,210.00 €	990.00 €	-19,064,444.42 €	12,883,646.67 €	-51,012,535.50 €
UGFS	56.43 €	62.07 €	50.78 €	-19,064,444.42 €	-19,064,444.42 €	-19,064,444.42 €
Proportion of outpatient treatments						
Surgery	0.60000	0.66000	0.54000	-19,064,444.42 €	11,500,570.05 €	-49,629,458.88 €
ClosureFast	0.90000	0.99000	0.81000	-19,064,444.42 €	-51,535,903.32 €	13,407,014.49 €
Monthly costs of compression therapy						
	11.45 €	12.59 €	10.30 €	-19,064,444.42 €	-19,064,444.42 €	-19,064,444.42 €