

DIMDI

Deutsches Institut für Medizinische
Dokumentation und Information

**Antivirale Therapie bei Patienten mit
chronischer Hepatitis C in Deutschland.
Medizinische und ökonomische Evaluation
der initialen Kombinationstherapie
mit Interferon / Peginterferon und Ribavirin.
Band 8**

DAHTA  DIMDI

Health Technology Assessment

Schriftenreihe des DIMDI

Herausgeber:

**Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des
Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information
(DAHTA@DIMDI)**

Dr. med. Hans-Peter Dauben

Dr. med. Alric Rüther

Dr. med. Frank Warda



In der Schriftenreihe „Health Technology Assessment“ der Deutschen Agentur für Health Technology Assessment des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DAHTA@DIMDI) werden Forschungsbeiträge, Untersuchungen, Umfragen usw. als Diskussionsbeiträge im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit und Soziale Sicherung veröffentlicht. Die Verantwortung für den Inhalt obliegt den jeweiligen Autoren bzw. der jeweiligen Autorin / Autor.

Band 8

Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des
Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information
(DAHTA@DIMDI)

Informationssystem
Health Technology Assessment (HTA)
in der Bundesrepublik Deutschland

**Antivirale Therapie bei Patienten mit chronischer
Hepatitis C in Deutschland.
Medizinische und ökonomische Evaluation der
initialen Kombinationstherapie mit
Interferon / Peginterferon und Ribavirin.**

**Uwe Siebert, Gaby Sroczynski
unter Mitwirkung
der German Hepatitis C Model (GEHMO) Group
und des
HTA-Expertenpanels für Hepatitis C**

ISBN 3-89906-726-6

1. Auflage 2003

© DAHTA@DIMDI. Alle Rechte, auch die des Nachdrucks von Auszügen, der photomechanischen Wiedergabe und der Übersetzung, vorbehalten.

DIMDI

Waisenhausgasse 36-38a

50676 Köln

Telefon: 0221 / 4724-1

Telefax: 0221 / 4724-444

Druck: Medicombooks.de, Niebüll

Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

Bibliographic information published by Die Deutsche Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek lists this publication in the Deutsche Nationalbibliografie; detailed bibliographic data are available in the Internet at <http://dnb.ddb.de>.

Vorbemerkungen

Die Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DAHTA@DIMDI) hat Herrn Uwe Siebert, MPH, MSc mit der Erstellung dieses HTA-Berichts beauftragt.

Nach einer Überarbeitung und einem Begutachtungsverfahren wurde diese Arbeit im November 2003 veröffentlicht.

Das interne Gutachten, eine inhaltliche und eine formale Kontrolle der Arbeit, wurde von Mitarbeitern von DAHTA@DIMDI durchgeführt.

Es erfolgten zwei externe Begutachtungen: zum einen durch Dr. med. Christian Gawlik, Leiter des Referats „Medizinische Fragen der Zulassung“, Bundesversicherungsamt und zum anderen durch Prof. Dr. Michael P. Manns, Direktor der Abteilung Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie des Zentrums Innere Medizin der Medizinischen Hochschule Hannover.

Die Gutachter tragen keinerlei Verantwortung für den Inhalt des Berichts.

Die Erstellung, Begutachtung und Überarbeitung des Berichts erfolgte auf der Grundlage standardisierter Arbeitsanweisungen. Für alle an der Erstellung beteiligten Personen bestanden keine finanziellen oder sonstigen Interessenkonflikte.

Die Basis der Finanzierung des Gesamtberichts bildet der gesetzliche Auftrag nach Artikel 19 des GKV-Gesundheitsreformgesetzes 2000 und erfolgte durch die Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DAHTA@DIMDI) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit und Soziale Sicherung.

Inhaltsverzeichnis

1	Gesundheitspolitischer Hintergrund	1
2	Zusammenfassung	2
	2.1 Einleitung	2
	2.2 Fragestellung.....	2
	2.3 Methodik	2
	2.4 Ergebnisse	2
	2.5 Diskussion.....	3
	2.6 Schlussfolgerung.....	4
3	Kurzfassung	5
	3.1 Einleitung	5
	3.2 Fragestellung.....	5
	3.3 Medizinische und ökonomische Bewertung.....	5
	3.3.1 Methodik	5
	3.3.2 Ergebnisse	6
	3.3.3 Diskussion.....	7
	3.4 Entscheidungsanalytische Bewertung.....	8
	3.4.1 Methodik	8
	3.4.2 Ergebnisse	8
	3.4.3 Diskussion.....	9
	3.5 Ethische Bewertung / Soziale Aspekte	11
	3.5.1 Methodik	11
	3.6 Zusammenfassende Diskussion aller Ergebnisse	11
	3.7 Schlussfolgerung.....	13
4	Hauptdokument	15
	4.1 Einleitung	15
	4.1.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund	15
	4.1.2 Medizinischer und gesundheitsökonomischer Hintergrund	16
	4.2 Fragestellung.....	32
	4.2.1 Abgrenzung der Forschungsfragen und Evaluation	32
	4.2.2 Formulierung der Forschungsfragen.....	33
	4.3 Medizinische und ökonomische Bewertung.....	33
	4.3.1 Methodik	33
	4.3.2 Ergebnisse	40
	4.3.3 Ergebnisse der systematischen Literatursichtung.....	40
	4.3.4 Medizinische Effektivität.....	46
	4.3.5 Kosteneffektivität der Kombinationstherapien	49
	4.3.6 Diskussion.....	50
	4.4 Entscheidungsanalytische Bewertung.....	52
	4.4.1 Methodik	52
	4.4.2 Software.....	64
	4.4.3 Ergebnisse	64
	4.4.4 Diskussion.....	83
	4.5 Ethische Bewertung / Soziale Aspekte	87
	4.5.1 Methodik	87
	4.6 Zusammenfassende Diskussion aller Ergebnisse	87
	4.7 Schlussfolgerung.....	91
5	Literaturverzeichnis	93
	5.1 Verwendete Literatur.....	93
	5.2 Bewertete Literatur.....	109
	5.3 Ausgeschlossene Literatur	111
6	Dokumente	116
	6.1 Dokumente der Literatursuche	116
	6.2 Checklisten zur Beurteilung der methodischen Qualität der Studien.....	118
	6.3 Eingeschlossene medizinische Studien.....	141
	6.4 Extrahierte Merkmale und Ergebnisparameter aus den berücksichtigten gesundheitsökonomischen Studien	144
	6.5 Expertenpanel und Kooperation	156

7	Anhang	159
	7.1 Abkürzungsverzeichnis.....	159
	7.2 Glossar	161
	7.3 Tabellenverzeichnis.....	165
	7.4 Abbildungsverzeichnis.....	X

1 Gesundheitspolitischer Hintergrund

Das Robert Koch-Institut schätzte für Deutschland die Prävalenz von Infektionen mit dem Hepatitis C Virus (HCV) auf 0.5% und die HCV-Inzidenz auf mindestens 5.000 Neuinfektionen pro Jahr.¹⁸⁵⁻¹⁸⁷ Die Gesamtzahl der HCV-Infizierten in Deutschland wird auf mindestens 400.000 geschätzt. Eine HCV-Infektion verläuft in mehr als 80 % der Fälle chronisch.⁴ Etwa ein Fünftel dieser Patienten entwickeln in einem Zeitraum von etwa 20 Jahren eine kompensierte Leberzirrhose,^{13; 72; 126; 141; 162; 233} die mit einem erhöhten Risiko für Ösophagusvarizenblutungen, Aszites und hepatischer Enzephalopathie, sowie der Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) einhergeht. Jede dieser Folgeerkrankungen birgt ein sehr hohes Mortalitätsrisiko und eine Lebertransplantation ist für viele dieser Patienten die einzige lebensverlängernde Maßnahme. Der Bedarf an Lebertransplantationen steigt zunehmend. Etwa 30 % des Bedarf an Lebertransplantationen wird auf Hepatitis C bedingte Folgeerkrankungen zurückgeführt.^{13; 246} In Deutschland werden derzeit 650-700 Lebertransplantationen jährlich durchgeführt.³⁵

Trotz sinkender HCV-Inzidenzraten in den meisten industriell entwickelten Ländern bleiben die Prävalenzraten jedoch hoch und infolge der langsamen Erkrankungsprogression wird der Gipfel Hepatitis C-bedingter Erkrankungen erst in etwa 10 Jahren erwartet.²⁰

In der europäischen Richtlinie der European Association for the Study of the Liver (EASL) von 1999 wurde bislang für therapienaive (nicht vorbehandelte) Patienten mit chronischer Hepatitis C (CHC) und erhöhten Transaminasenwerte die antivirale Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin als Standardtherapie zur Viruselimination empfohlen. Bei Kontraindikation gegen Ribavirin wurde eine Interferon-Monotherapie empfohlen.¹³ Mittlerweile wurde eine neue Therapiestrategie in Deutschland zugelassen, die Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon (Peginterferon) und Ribavirin. Diese Therapie verspricht eine höhere medizinische Wirksamkeit,^{101; 155} ist aber auch teurer. Fortschritte in der Erhöhung der Effektivität antiviraler Therapien bei chronischer Hepatitis C können das Progressionsrisiko zu fortgeschrittenen Stadien der Lebererkrankung und die Inzidenz des Leberzellkarzinoms reduzieren und damit auch zu einer Reduktion der krankheitsbedingten Mortalität beitragen.

Gleichzeitig bestehen jedoch kontroverse Meinungen zu Nutzen und Kosten einer antiviralen Therapie HCV-infizierter Patienten, ohne dass bisher in Deutschland eine umfassende und dem aktuellen Stand entsprechende wissenschaftliche Auseinandersetzung mit diesem Thema im Sinne eines Health Technology Assessment-Berichts (HTA-Berichts) erfolgt ist. In einem HTA-Bericht, der vom National Institute for Clinical Excellence (NICE) in Auftrag gegeben wurde, wurde zwar die Kombinations-therapie mit Interferon α und Ribavirin evaluiert, die ökonomische Analyse bezieht sich dabei aber auf lokale Kostendaten aus Großbritannien. Die neue Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin ist in dem Bericht des NICE noch nicht berücksichtigt.²⁰⁴

2 Zusammenfassung

2.1 Einleitung

Das Robert Koch-Institut schätzte für Deutschland die Prävalenz von Infektionen mit dem Hepatitis C Virus (HCV) auf 0,5 % und die HCV-Inzidenz auf mindestens 5.000 Neuinfektionen pro Jahr.¹⁸⁷ Eine HCV-Infektion verläuft in mehr als 80 % der Fälle chronisch.⁴ Etwa ein Fünftel dieser Patienten entwickeln in einem Zeitraum von etwa 20 Jahren eine kompensierte Leberzirrhose,^{13; 72; 126; 141; 162; 233} die mit einem erhöhten Risiko für verschiedene Folgeerkrankungen mit hohem Mortalitätsrisiko einhergeht. Derzeit stehen verschiedene antivirale Therapieansätze zur Verfügung, die sich bezüglich Effektivität und Kosten unterscheiden. Insbesondere wurde in Deutschland jüngst die Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin zugelassen, die eine höhere medizinische Wirksamkeit verspricht,^{101; 155} aber auch teurer ist als die derzeitige Standardtherapie mit Interferon und Ribavirin.

Bisher ist in Deutschland noch keine umfassende und dem aktuellen Stand entsprechende wissenschaftliche Auseinandersetzung mit diesem Thema im Sinne eines HTA-Berichts erfolgt.

2.2 Fragestellung

Gegenstand des vorliegenden HTA-Berichts ist die systematische Evaluation der medizinischen Effektivität und der Kosteneffektivität der antiviralen Kombinationstherapien mit Interferon plus Ribavirin und Peginterferon plus Ribavirin bei therapienaiven Patienten mit chronischer Hepatitis C.

2.3 Methodik

Es wurde eine systematische Literaturrecherche zur medizinischen Effektivität und Kosteneffektivität von Kombinationstherapien mit Interferon plus Ribavirin und Peginterferon plus Ribavirin durchgeführt (bis Dezember 2002). Die Literatur wurde nach Vorgaben und mit den Instrumenten der German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care systematisch selektiert, bewertet und die Ergebnisse in einer qualitativen Synthese dargestellt.

Eine modifizierte Version des German Hepatitis C Model (GEHMO) wurde verwendet, um 20-Jahresrisiken von Hepatitis C-bedingten Lebererkrankungen, Lebenserwartung, qualitätskorrigierte Lebenserwartung (QALE), Lebenszeitkosten und das inkrementelle Kosten-Nutzwert-Verhältnis (IKNV) für die untersuchten Therapiestrategien zu bestimmen. GEHMO ist ein entscheidungsanalytisches Markov-Modell, das basierend auf einem publizierten und validierten Markov-Modell zur Progression von Hepatitis C für den Kontext des deutschen Versorgungssystems entwickelt wurde.

2.4 Ergebnisse

Nach systematischer Literatursichtung wurden insgesamt 20 Literaturstellen in die systematische Bewertung eingeschlossen. Darunter bezogen sich 14 Dokumente auf die medizinische Effektivität (2 HTA-Berichte, 1 systematisches Cochrane Review, 2 Metaanalysen und 9 randomisierte kontrollierte Studien (RCT)). Die eingeschlossenen Studien zeigten signifikant höhere Langzeitsprechraten („Sustained Virological Response“-Raten (SVRs) für die Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin im Vergleich zur Interferon-Monotherapie

(38-54 % versus 11-21 %) bei einer Behandlungsdauer von 48 Wochen. Analog waren die SVRs für Peginterferon plus Ribavirin (54-61 %) gegenüber Interferon plus Ribavirin bei einer Behandlungsdauer von je 48 Wochen signifikant erhöht. Für den Vergleich Peginterferon plus Ribavirin versus Interferon plus Ribavirin ergab eine Metaanalyse ein gepooltes relatives Risiko (RR) für die Zielgröße „keine SVR“ von 0,83 (95 %KI im „Fixed Effects“-Modell (FEM): 0,76-0,91). Das bedeutet, dass Peginterferon plus Ribavirin gegenüber Interferon plus Ribavirin die Fälle ohne SVR um 17 % reduziert.

Zur Kosteneffektivität der Kombinationstherapien mit Interferon und Ribavirin wurden insgesamt 7 ökonomische Evaluationen (1 HTA-Bericht und 6 Kosteneffektivitätsstudien) identifiziert. Im Recherchezeitraum wurde keine publizierte Studie zur Kosteneffektivität der Kombinationstherapien mit Peginterferon und Ribavirin identifiziert. Die inkrementelle Kosteneffektivität variierte je nach Diskontierung, Therapiedauer, Alter und Histologie beträchtlich. In allen Studien wurde jedoch die Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin im Vergleich zur Interferon-Monotherapie als kosteneffektiv bewertet.

In der entscheidungsanalytischen Modellierung für therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C und erhöhten Transaminasenwerten erzielten die antiviralen Therapien gegenüber der Unterlassung einer antiviralen Therapie einen Gewinn an Lebenserwartung von 1,1 Jahren für die Interferon-Monotherapie, von 2,9 Jahren für die Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin und von 4,6 Jahren für die Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin. Eine antivirale Therapie verringert das 20-Jahresrisiko, an einer Lebererkrankung zu sterben, je nach Strategie um 12 % bis 46 %. Im Vergleich zur Unterlassung einer antiviralen Therapie erzielte eine Interferon-Monotherapie ein diskontiertes IKNV von 5.300 € / QALY. Im Vergleich zur Interferon-Monotherapie lag das IKEV für Interferon plus Ribavirin bei 11.600 € / QALY und für Peginterferon plus Ribavirin bei 9.800 € / QALY. Die Modellergebnisse zeigten sich über eine breite Variation der relevanten Modellparameter hinweg robust.

2.5 Diskussion

Basierend auf der internationalen medizinischen und gesundheitsökonomischen Evidenz sowie einer auf den deutschen Versorgungskontext abgestellten Entscheidungsanalyse für therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C und erhöhten Transaminasenwerten sind alle untersuchten antiviralen Therapien im Vergleich zur Unterlassung einer solchen Therapie als medizinisch effektiv und kosteneffektiv einzustufen. Die Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin ist in ihrer medizinischen Effektivität den anderen Strategien überlegen und zudem im Vergleich zu akzeptierten Maßnahmen aus anderen medizinischen Bereichen als kosteneffektiv zu bewerten.

Dieser HTA-Bericht unterliegt einigen Limitationen. Die Wirksamkeit der antiviralen Therapien wurde vorwiegend in klinischen Studien mit kurzem Zeithorizont und dem Surrogatendpunkt SVR untersucht, von primärer Bedeutung für den Patienten sind aber Langzeitmorbidity, -lebensqualität und -mortalität. Die ökonomischen Evaluationen sind limitiert in ihrer Übertragbarkeit auf andere Länder und Gesundheitssysteme mit unterschiedlicher Versorgungsstruktur sowie klinischer Praxis. Aus diesem Grund wurde eine entscheidungsanalytische Modellierung für einen lebenslangen Zeithorizont und den deutschen Versorgungskontext durchgeführt. Diese Modellierung besitzt naturgemäß Limitationen aufgrund von Annahmen und Unsicherheiten in den Modellparametern. Eine weitere Veränderung von Annahmen und Parametern in Sensitivitäts- und Szenarioanalysen hatte jedoch weitgehend keine Änderung in dem Entscheidungsergebnis zur Folge und wies auf die Robustheit der Ergebnisse hin.

Forschungsbedarf besteht hinsichtlich klinischer Studien zur Erkrankungsprogression und zu Langzeiteffekten der antiviralen Therapie bei chronischer Hepatitis C als auch bezüglich der

Evaluation von Effektivität und Kosteneffektivität der antiviralen Therapie bei besonderen Patientengruppen. Für solche Analysen oder für Aktualisierungen bei hinzukommender Evidenz kann das GEHMO eingesetzt werden.

2.6 Schlussfolgerung

Aufgrund der internationalen Evidenzlage und der Ergebnisse aus einer klinischen und gesundheitsökonomischen Entscheidungsanalyse mit dem German Hepatitis C Model (GEHMO) ergeben sich folgende Schlussfolgerungen für therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C und erhöhten Transaminasenwerten:

- Die Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin besitzt bezüglich der Sustained Virological Response eine höhere Wirksamkeit als die Interferon-Monotherapie und die Kombinationstherapie mit Interferon plus Ribavirin.
- Auch bezüglich der Lebenserwartung und der qualitätskorrigierten Lebenserwartung (QALE, in qualitätskorrigierten Lebensjahren (QALYs)) ist eine Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin den anderen antiviralen Strategien sowie einer Unterlassung einer antiviralen Therapie überlegen.
- Die Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin ist unter den untersuchten Alternativen die teuerste Therapieform. Das gilt sowohl für die Kosten der antiviralen Arzneimittel als auch für die Lebenszeitkosten, die zusätzlich die Kosten für die Versorgung der durch die chronische Hepatitis C bedingten fortgeschrittenen Lebererkrankung und die damit verbundenen Komplikationen einschließen.
- Die Kombinationstherapie ist im Vergleich zu akzeptierten Maßnahmen aus anderen medizinischen Bereichen als kosteneffektiv zu bewerten und damit sowohl unter medizinischen als auch unter ökonomischen Gesichtspunkten für den Einsatz bei therapienaiven Patienten mit chronischer Hepatitis C und erhöhten Transaminasenwerten zu empfehlen.
- Für andere als die in diesem HTA-Bericht untersuchte Zielpopulationen oder Länder können die Ergebnisse nicht ohne weiteres übertragen werden. Forschungsbedarf besteht insbesondere für Patienten mit persistent normalen Transaminasenwerten, Patienten mit besonders leichtem Grad der Lebererkrankung, im Rahmen eines systematischen Screenings entdeckten Patienten, vorbehandelten Patienten nach Nichtansprechen (Non-Responder) oder Rückfall (Relapser) oder Patienten mit besonderem Risiko- oder Komorbiditätsprofil (z.B. HIV / HCV-Koinfektion, Hämophilie, intravenöser (i.v.) Drogenkonsum).
- Forschungsbedarf besteht ferner bezüglich der Langzeitprognose mit und ohne antivirale Therapie in Abhängigkeit individueller Prognosefaktoren sowie der Verordnungstreue (Compliance), Effektivität und dem Risiko schwerer unerwünschter Arzneimittelwirkungen unter Routinebedingungen.
- In jedem Fall sind die entsprechenden absoluten und relativen Kontraindikationen zu berücksichtigen und die Entscheidung muss in jedem Einzelfall unter ärztlicher Beratung und nach Abwägung der individuellen Prognosefaktoren, des zu erwartenden medizinischen Nutzens, möglicher Nebenwirkungen und den Präferenzen des einzelnen Patienten getroffen werden.

3 Kurzfassung

3.1 Einleitung

Das Robert Koch-Institut schätzte für Deutschland die Prävalenz von Infektionen mit dem Hepatitis C Virus (HCV) auf 0,5 % und die HCV-Inzidenz auf mindestens 5.000 Neuinfektionen pro Jahr.¹⁸⁷ Eine HCV-Infektion verläuft in mehr als 80 % der Fälle chronisch.⁴ Etwa ein Fünftel dieser Patienten entwickeln in einem Zeitraum von etwa 20 Jahren eine kompensierte Leberzirrhose,^{13; 72; 126; 141; 162; 233} die mit einem erhöhten Risiko für verschiedene Folgeerkrankungen mit hohem Mortalitätsrisiko einhergeht.

In der europäischen Richtlinie der European Association for the Study of the Liver (EASL) von 1999 wurde bislang für therapienaive (nicht vorbehandelte) Patienten mit chronischer Hepatitis C und persistent erhöhten Transaminasenwerten die antivirale Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin als Standardtherapie zur Viruselimination empfohlen. Bei Kontraindikation gegen Ribavirin wird eine Interferon-Monotherapie empfohlen.¹³ Mittlerweile wurde eine neue Therapiestrategie in Deutschland zugelassen, die Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon (Peginterferon) und Ribavirin. Diese Therapie verspricht eine höhere medizinische Wirksamkeit.^{101; 155} Fortschritte in der Erhöhung der Effektivität antiviraler Therapien bei chronischer Hepatitis C können das Progressionsrisiko zu fortgeschrittenen Stadien der Lebererkrankung und die Inzidenz des Leberzellkarzinoms reduzieren und damit auch zu einer Reduktion der krankheitsbedingten Mortalität beitragen.

Gleichzeitig existieren jedoch kontroverse Meinungen zu Nutzen und Kosten einer antiviralen Therapie HCV-infizierter Patienten, ohne dass bisher in Deutschland eine umfassende und dem aktuellen Stand entsprechende wissenschaftliche Auseinandersetzung mit diesem Thema im Sinne eines HTA-Berichts erfolgt ist.

Es gilt also, eine systematische und transparente Abwägung des medizinischen Nutzens und der zusätzlichen Kosten für die antivirale Therapie von Patienten mit chronischer Hepatitis C und der hierdurch erwarteten Einsparungen bei der Behandlung von Folgezuständen zu erreichen.

3.2 Fragestellung

Gegenstand des vorliegenden HTA-Berichts ist die systematische Evaluation der medizinischen Effektivität und der Kosteneffektivität der antiviralen Kombinationstherapien mit Interferon plus Ribavirin bzw. Peginterferon plus Ribavirin bei therapienaiven Patienten mit chronischer Hepatitis C und erhöhten Transaminasenwerten unter Berücksichtigung der aktuellen Datenlage.

3.3 Medizinische und ökonomische Bewertung

3.3.1 Methodik

Eine systematische Literaturrecherche zur Effektivität und Kosteneffektivität von Kombinationstherapien mit Interferon bzw. Peginterferon und Ribavirin wurde in den Datenbanken MEDLINE, PreMEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, Best Evidence, DARE, NHS EED, EconLit, Health Services Research Projects in Progress (HSRPROJ), Health Services / Technology Assessment (HSTAT), International Health Technology Assessment (IHTA), Catalog Online (CATLINE), sowie Science Citation Index (Science Citation Index

Expanded, Social Science Citation Index and Arts & Humanities Citation Index) durchgeführt. Ferner wurden die Referenzlisten der Publikationen auf relevante Beiträge gesichtet. Die systematische Recherche wurde zeitlich auf die Jahre 1990 bis 2002 eingeschränkt und umfasste Dokumente in englischer oder deutscher Sprache. Es wurde eine Freitextsuche mit Schlagwörtern und deren Verknüpfungen mit AND / OR-Operatoren durchgeführt. Die Literatur wurde nach Vorgaben der German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care systematisch selektiert, anhand von Checklisten bewertet und die Ergebnisse in einer qualitativen Synthese dargestellt.¹⁵⁰ Für die Durchführung dieses Health Technology Assessments wurde außerdem ein interdisziplinäres Expertenpanel zur wissenschaftlichen Beratung der Autoren des vorliegenden Berichts eingerichtet („HTA-Expertenpanel für Hepatitis C“). Mitglieder dieses Panels wurden bezüglich unveröffentlichter Daten, Informationen und neuer Studien zum Thema befragt.

Für Therapieansätze, für die nicht bereits publizierte gepoolte Daten vorlagen, wurden Metaanalysen mit dem Endpunkt „keine SVR“ durchgeführt. Dabei wurde das „Random Effects“-Modell (REM) verwendet und bei Homogenität zusätzlich das „Fixed Effects“-Modell (FEM) eingesetzt.

3.3.2 Ergebnisse

Nach systematischer Literatursichtung wurden insgesamt 20 Literaturstellen in die systematische Bewertung eingeschlossen. Zur medizinischen Effektivität der Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin im Vergleich zur Interferon-Monotherapie wurden 2 HTA-Berichte,^{106; 204} 1 systematisches Cochrane Review,¹³⁶ 2 Metaanalysen^{135; 165} und 7 randomisierte kontrollierte klinische Studien (RCTs)^{24; 56; 142; 154; 163; 178; 184} berücksichtigt. Zur medizinischen Effektivität der Kombinationstherapie mit Peginterferon plus Ribavirin im Vergleich zur konventionellen Kombinationstherapie wurden 2 publizierte randomisierte Multizenterstudien identifiziert.^{101; 155}

Die eingeschlossenen Studien zeigten signifikant höhere Raten einer Sustained Virological Response (SVR) für die Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin im Vergleich zur Interferon-Monotherapie (38-54 % versus 11-21 %). In Metaanalysen wurden SVRs von 32-41 % für Interferon plus Ribavirin versus 8-16 % für die Interferon-Monotherapie berichtet. Für Peginterferon in Kombination mit Ribavirin lag in einem RCT die SVR bei 54 % versus 47 % (p-Wert = 0,01) für die Standardkombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin.¹⁵⁵ Ein weiteres RCT ergab eine SVR von 56 % versus 44 % (p-Wert < 0,001) für Interferon plus Ribavirin.¹⁰¹ Eine dieser Studien berichtete für die Subgruppe der Patienten, die mit einer Dosis von $\geq 10,6$ mg Ribavirin pro kg Körpergewicht behandelt wurden, eine SVR von 61 % für Peginterferon plus Ribavirin versus 48 % für das konventionelle Interferon in Kombination mit Ribavirin.¹⁵⁵ Das gepoolte relative Risiko für die Zielgröße „keine SVR“ bei Peginterferon plus Ribavirin versus Interferon plus Ribavirin lag sowohl im REM als auch im FEM bei 0,83 (95 %KI im FEM: 0,76-0,91). Das bedeutet, dass Peginterferon plus Ribavirin gegenüber Interferon plus Ribavirin die Fälle ohne SVR um 17 % reduziert.

Zur Kosteneffektivität der Kombinationstherapien mit Interferon und Ribavirin wurden insgesamt 7 Studien darunter 1 HTA-Bericht²⁰⁴ und 6 Zeitschriftenpublikationen^{50; 189; 203; 228; 249; 258} identifiziert. Im Recherchezeitraum (bis Dezember 2002) konnten keine Publikationen in Form von Zeitschriftenartikeln oder HTA-Berichten zur Kosteneffektivität der Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin identifiziert werden. Die inkrementelle Kosteneffektivität variierte je nach Diskontierung, Therapiedauer der Kombinationstherapie sowie Alter und Histologie der Population beträchtlich, was einen Vergleich der inkrementellen Kosteneffektivität erschwerte. In allen Analysen war jedoch die Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin im Vergleich zur Interferon-Monotherapie als kosteneffektiv einzuschätzen.

3.3.3 Diskussion

Es wurde eine systematische Evaluation der medizinischen Effektivität und der Kosteneffektivität von antiviralen Kombinationstherapien mit Interferon bzw. Peginterferon und Ribavirin bei therapienaiven Patienten mit chronischer Hepatitis C anhand von Vorgaben und mit den Instrumenten der German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care durchgeführt.

Mehrere RCTs sowie 2 Metaanalysen klinischer Studien und 2 HTA-Berichte zeigten die Überlegenheit der Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin im Vergleich zur Interferon-Monotherapie bezüglich der medizinischen Effektivität (38-54 % versus 11-21 % für die Langzeitanprechraten bei einer Therapiedauer von jeweils 48 Wochen). In Metaanalysen wurden Langzeitanprechraten von 32-41 % für Interferon in Kombination mit Ribavirin und von 8-16 % für die Interferon-Monotherapie berichtet.

2 randomisierte klinische Multizenterstudien ergaben eine höhere medizinische Effektivität für die neue Kombinationstherapie mit Peginterferon plus Ribavirin im Vergleich zu Interferon plus Ribavirin. Die SVRs bei einer Therapiedauer von jeweils 48 Wochen lagen für Peginterferon plus Ribavirin bei 54-56 % versus 44-47 % für Interferon plus Ribavirin. Eine Metaanalyse dieser beiden Studien erbrachte, dass Peginterferon plus Ribavirin gegenüber Interferon plus Ribavirin die Fälle ohne SVR um 17 % reduziert. Für Patienten, die mit einer Dosis von $\geq 10,6$ mg Ribavirin pro kg Körpergewicht behandelt wurden, lag die SVR von Peginterferon plus Ribavirin bei 61 %.

In allen internationalen Kosteneffektivitätsstudien wurde die Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin im Vergleich zur Interferon-Monotherapie als kosteneffektiv eingeschätzt. Das inkrementelle Kosten-Nutzwert-Verhältnis variierte je nach Diskontierung, Therapiedauer der Kombinationstherapie sowie der Verteilung von Alter und Histologie in der Studienpopulation. Zur Kosteneffektivität der Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin lagen zum Zeitpunkt der Recherche keine publizierten Studien vor.

Basierend auf der internationalen medizinischen Evidenz sind alle untersuchten antiviralen Therapien im Vergleich zur Unterlassung einer solchen Therapie als medizinisch effektiv einzustufen. Die Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin ist in ihrer medizinischen Effektivität den anderen antiviralen Therapiestrategien überlegen. Sie ist damit unter medizinischen Gesichtspunkten für den Einsatz bei therapienaiven Patienten mit chronischer Hepatitis C zu empfehlen. Basierend auf der internationalen gesundheitsökonomischen Evidenz ist sowohl die Interferon-Monotherapie als auch die Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin im Vergleich zur Unterlassung einer antiviralen Therapie als medizinisch effektiv und kosteneffektiv einzustufen. Die Frage nach der Kosteneffektivität der Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin konnte im Rahmen der qualitativen Bewertung aufgrund fehlender Daten in der Literatur nicht beantwortet werden. Dazu war eine eigene entscheidungsanalytische Modellierung im Rahmen dieses HTA-Berichts erforderlich, die in den Abschnitten weiter unten besprochen wird.

Forschungsbedarf besteht bezüglich klinischer Studien zur Erkrankungsprogression und zur Langzeiteffektivität der antiviralen Kombinationstherapie bei chronischer Hepatitis C sowie zur Kosteneffektivität der Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin innerhalb des deutschen Versorgungskontexts. Ferner steht die Beurteilung der Verordnungstreue (Compliance), der damit verbundenen Effektivität der antiviralen Therapie und der Arzneimittelsicherheit in der Routineversorgung außerhalb klinischer Studien aus.

In jedem Fall sind im Rahmen der ärztlichen Betreuung die entsprechenden absoluten und relativen Kontraindikationen zu berücksichtigen und die Entscheidung muss unter ärztlicher

Beratung und nach Abwägung der individuellen Prognosefaktoren, des zu erwartenden medizinischen Nutzens sowie möglicher Nebenwirkungen getroffen werden.

3.4 Entscheidungsanalytische Bewertung

3.4.1 Methodik

Eine systematische Literaturrecherche zur Effektivität und Kosteneffektivität von Kombinationstherapien mit Interferon bzw. Peginterferon und Ribavirin wurde wie im Kapitel „Medizinische und ökonomische Bewertung“ dargestellt durchgeführt. Zusätzlich wurde eine modifizierte Version des German Hepatitis C Model (GEHMO) eingesetzt, um die medizinischen und gesundheitsökonomischen Langzeiteffekte verschiedener antiviraler Therapiestrategien systematisch und explizit zu analysieren. GEHMO ist ein entscheidungsanalytisches Markov-Modell, das auf einem publizierten und validierten Markov-Modell zur natürlichen Progression (natural history of disease) von chronischer Hepatitis C^{34; 251} basiert und für den Kontext des deutschen Versorgungssystems entwickelt wurde. Die Entwicklung des entscheidungsanalytischen Modells wurde von der German Hepatitis C Model Group durchgeführt; dabei erfolgte die Anpassung des Modells für den natürlichen Krankheitsverlauf an den deutschen Kontext in enger Kooperation mit den Entwicklern des amerikanischen Markov-Modells (Arbeitsgruppe Prof. John Wong, Tufts University School of Medicine, Boston, USA).

GEHMO beinhaltet sowohl deutsche Lebensqualitätsdaten als auch deutsche ökonomische Daten für den Bereich Hepatitis C. Daten der Modellparameter zur Erkrankungsprogression und medizinischen Effektivität der antiviralen Therapien wurden der Literatur entnommen. In der Analyse wurde ein lebenslanger Zeithorizont verwendet.

Die folgenden Therapiestrategien wurden im Rahmen der Entscheidungsanalyse untersucht:

- Keine antivirale Therapie.
- Monotherapie mit Interferon α für 48 Wochen.
- Standardkombinationstherapie mit Interferon α plus Ribavirin für 48 Wochen.
- Neue Kombinationstherapie mit Peginterferon α plus Ribavirin für 48 Wochen.

Outcomes der Entscheidungsanalyse waren Risiken für die Inzidenz von Hepatitis C-bedingten Lebererkrankungen, Lebenserwartung, qualitätskorrigierte Lebenserwartung, Lebenszeitkosten und das diskontierte inkrementelle Kosten-Nutzwert-Verhältnis (IKNV) der jeweiligen Strategie. Die Analyse erfolgte unter der gesamtgesellschaftlichen Perspektive. Gesundheitseffekte und Kosten wurden mit einer Rate von jährlich 3 % diskontiert.

Die Charakteristika für die Basisfallanalyse wurden einer deutschen Querschnittsstudie^{212; 213} entnommen: Durchschnittsalter 40 Jahre, 52 % Männer, 19 % Zirrhose-Prävalenz und 69 % Anteil Genotyp 1. In Sensitivitäts- und Szenarioanalysen wurden Modellparameter, -struktur sowie die untersuchten Therapiestrategien variiert, um die Robustheit der Ergebnisse bei veränderten Modellannahmen zu prüfen.

3.4.2 Ergebnisse

In der entscheidungsanalytischen Modellierung erzielten die antiviralen Therapien gegenüber der Unterlassung einer antiviralen Therapie einen Gewinn an Lebenserwartung von 1,1 Jahren für eine Interferon-Monotherapie, von 2,9 Jahren für die Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin und von 4,6 Jahren für die Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin.

Die entsprechenden undiskontierten Gewinne an qualitätskorrigierter Lebenserwartung gegenüber keiner Therapie betragen 1,2 QALY für die Interferon-Monotherapie, 3,0 QALY für Interferon plus Ribavirin und 4,8 QALY für Peginterferon plus Ribavirin. Eine antivirale Therapie verringert das 20-Jahresrisiko, an einer Lebererkrankung zu sterben, je nach Strategie um 12 % bis 46 %.

Eine Interferon-Monotherapie kostete im Vergleich zu keiner Therapie nach Diskontierung 2.800 € und erzielte dabei einen medizinischen Nutzen von 0,53 QALY. Das entspricht einem IKNV von etwa 5.300 € pro zusätzlichem QALY (€ / QALY). Die Standardkombinationstherapie verursachte im Vergleich zur Interferon-Monotherapie zusätzliche Kosten von rund 9.000 € bei einem Gewinn von 0,78 QALY. Daraus resultiert ein IKNV von ca. 11.600 € / QALY. Eine Kombinationstherapie mit Peginterferon plus Ribavirin kostete im Vergleich zur Interferon-Monotherapie 14.900 € mehr bei einem Gewinn von 1,53 QALY. Das IKNV beträgt etwa 9.800 € / QALY. Nach dem utilitaristischen Prinzip der gesamtgesellschaftlichen Nutzenmaximierung ist die Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin die medizinisch effektivste und kosteneffektivste Therapie unter den untersuchten Therapiestrategien.

Die Modellergebnisse zeigten sich bei breiter Variation der relevanten Modellparameter robust. Selbst bei einer Reduktion der SVR auf 50 % blieb die Kombinationstherapie mit Peginterferon plus Ribavirin im Vergleich zu allen anderen Strategien am effektivsten. Die antivirale Therapie mit Peginterferon und Ribavirin blieb die medizinisch überlegene Therapie und kosteneffektiv bei einer Variation des Anteils von Patienten mit einer kompensierten Zirrhose zwischen 0 % und 52 % (Konfidenzintervall aus Kjaergard et al.^{135; 136}) oder der Variation des männlichen Geschlechteranteils zwischen 20 % und 100 % (Konfidenzintervall aus Kjaergard et al.^{135; 136}), sowie bei einer Erhöhung des mittleren Körpergewichts um 20 %. Die Progressionsrate der milden Hepatitis C zu einer kompensierten Zirrhose hatte einen deutlichen Einfluss auf das diskontierte IKNV der antiviralen Kombinationstherapie. Die antivirale Therapie mit Peginterferon und Ribavirin blieb jedoch die medizinisch überlegene Therapie und im Vergleich zur Interferon-Monotherapie mit einem IKNV von 21.150 € / QALY auch noch kosteneffektiv, wenn die 20-Jahresinzidenz einer Leberzirrhose auf 7 % reduziert wurde, wie es in gemeindebezogenen Studien mit einem hohen Anteil an Patienten mit normalen Transaminasenwerten gefunden wurde.¹⁰⁰

Auch in einer konservativen Extremwertanalyse („Worst Case“ Szenario), das eine möglichst pessimistischen Einschätzung bezüglich der neuen Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin geben sollte, war die Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin bezüglich der medizinischen Effektivität den anderen Therapieformen überlegen und im Vergleich zur Interferon-Monotherapie mit einem IKNV von 27.300 € / QALY noch als kosteneffektiv einzuschätzen.

3.4.3 Diskussion

Um die Forschungsfragen dieses HTA-Berichts für den deutschen Kontext, einen lebenslangen Zeithorizont und die neue Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin beantworten zu können, wurde GEHMO erweitert und mit gepoolten internationalen Daten zur Effektivität und deutschen Daten zu Lebensqualität und Kosten versehen.

In der entscheidungsanalytischen Modellierung zeigte sich gegenüber der Unterlassung einer antiviralen Therapie je nach therapeutischer Strategie ein Gewinn an Lebenserwartung zwischen 1,1 und 4,6 Jahren.

Eine Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin kostete im Durchschnitt rund 8.600 € mehr als die Standardkombinationstherapie. Durch die Einsparung von Kosten durch

eine effektivere Vermeidung späterer Leberkomplikationen und deren Behandlung kostet diese neuere Kombinationstherapie im Vergleich zur Standardkombinationstherapie über die gesamte Lebenszeit netto nur noch 3.600 € mehr.

Ausgehend vom utilitaristischen Prinzip ist die neue Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin bei höchster medizinischer Effektivität sowie einem IKNV von 9.800 € / QALY unter medizinischen *und* gesundheitsökonomischen Gesichtspunkten die Strategie der Wahl. Sie ist die effektivste unter den untersuchten Strategien und sie ist im Vergleich zu anderen anerkannten medizinischen Verfahren wie der Hämodialyse²⁴² oder der koronare Bypassoperation²⁵³ (IKNV etwa 50.000 bis 60.000 € / QALY) als kosteneffektiv zu bewerten.

Diese Studie unterliegt einigen Limitationen, Annahmen und Unsicherheiten. Aufgrund von fehlenden Langzeitstudien zur Erkrankungsprogression und zu medizinischer Effektivität antiviraler Therapien unterliegen die in der Entscheidungsanalyse berücksichtigten Parameter einer relativen Unsicherheit. In Sensitivitätsanalysen wurden diese einer breiten Variation unterworfen, was jedoch weitgehend keine Änderung in dem entscheidungsanalytischen Ergebnis zur Folge hatte.

Die Progressionsraten haben einen wesentlichen Einfluss auf die Lebenserwartung mit und ohne Therapie und somit auch auf das IKNV. Für unterschiedliche Studientypen werden unterschiedliche Progressionsraten²⁰¹ sowie verschiedene Anteile von Patienten mit erhöhten Transaminasenwerten^{74; 100} berichtet. Die Zielpopulation unserer Studie waren Patienten mit erhöhten Transaminasenwerten, d.h. mit einem im Durchschnitt erhöhten Risiko der Fibroseprogression.¹⁵⁷ Diese Patienten werden am besten durch Studien in hepatologischen Zentren repräsentiert. Im Gegensatz dazu berücksichtigen gemeindebezogene Studien zu einem großen Anteil Patienten mit normalen Transaminasenwerten, sowie auch i.v. Drogenkonsumenten und Patienten mit akuter Hepatitis C. In einer Sensitivitätsanalyse konnte jedoch gezeigt werden, dass selbst bei einer 20-Jahresinzidenz für eine kompensierte Zirrhose von nur 7 %, ¹⁰⁰ die dem Parameter für die gemeindebezogenen Studien entspricht, das diskontierte IKNV der antiviralen Therapie mit Peginterferon und Ribavirin versus einer Therapie mit Interferon-Monotherapie mit 21.150 € / QALY noch als kosteneffektiv einzuschätzen war.

Nicht alle Patienten mit einer HCV-Infektion entwickeln progressive Lebererkrankungen und eine antivirale Therapie kann erhebliche Nebenwirkungen bedingen. Unabhängig von Kostenaspekten sind deshalb vor der Entscheidung für eine antivirale Therapie der klinische Nutzen und die Risiken in Abhängigkeit von den demographischen und klinischen Merkmalen des einzelnen Patienten und dessen Präferenzen abzuwägen. Es gehört zur Aufgabe des betreuenden Arztes, den Patienten in dieser Entscheidung zu beraten und zu unterstützen.

Eine weitere Limitation liegt in der Natur der Aktualität und den derzeit noch geringen publizierten Daten zur Evidenz der medizinischen Effektivität von Kombinationstherapien mit Peginterferon und Ribavirin. Da jedoch die derzeit publizierten randomisierten klinischen Multizenterstudien fast identische Ergebnisse ergaben, ist allerdings von einem robusten Effektschätzer für die medizinischen Effektivität von Kombinationstherapien mit Peginterferon und Ribavirin auszugehen. Auch haben die im Rahmen dieser Studie durchgeführten Sensitivitätsanalysen gezeigt, dass die entscheidungsanalytischen Ergebnisse selbst bei Variation der medizinischen Effektivität der neuen Kombinationstherapie über einen weiten Bereich robust bleiben. Um bei Vorliegen neuer Daten eine sofortige Aktualisierung des IKNV der neuen Kombinationstherapie zu erhalten, wurde eine Matrix entwickelt, die die Kosteneffektivität der antiviralen Therapie in Abhängigkeit zukünftiger Effektivität und Arzneimittelpreise ausdrückt. Der entscheidungsanalytische Ansatz bietet hiermit den Vorteil einer länger anhaltenden Evidenz der Aussage.

Die ökonomische Analyse unterschätzt erkrankungsbedingte Kosten aus mehreren Gründen. Erstens wurden keine Fixkosten und keine Produktivitätsausfallkosten berücksichtigt. Zweitens

wurden keine Kosten für zukünftige Leberbiopsien und weitere Therapien für Nichtansprecher (Nonresponder) bezüglich der jeweiligen antiviralen Therapie berücksichtigt. Drittens wurde weder eine Reduktion in der Inzidenz des hepatozellulären Karzinoms bei Nichtansprechern, noch eine histologische Normalisation bei Patienten mit Ansprechen (Responder) auf die antivirale Therapie berücksichtigt. Die Unterschätzung der krankheitsbedingten Kosten führt zu einer Überschätzung des IKNV, d.h. zu konservativen Ergebnissen.

Als ernste Limitation ist anzusehen, dass die Studienberichte der klinischen Studien nur bedingt Daten zur Arzneimittelsicherheit und den teils ernsten Nebenwirkungen der antiviralen Therapie berichten. Im Rahmen der entscheidungsanalytischen Modellierung konnten allerdings die Nebenwirkungseffekte der antiviralen Therapien über empirisch erhobene Lebensqualitätsverluste abgebildet werden. Weitere Studien zu schweren unerwünschten Ereignissen können die Evidenzlage und damit die Datengrundlage für diese Modellierung verbessern.

Unsere Analyse basierte auf den Patientencharakteristika aus einer deutschen Querschnittsstudie bei HCV-Patienten und berücksichtigte ökonomische Daten, die an deutsche Empfehlungen und Praxismuster gebunden sind. Andere Länder können in klinisch-epidemiologischen Parametern sowie auch in ihrer Praxis zur Behandlung von HCV-Patienten variieren. Die Ergebnisse dieses HTA-Berichts sind damit nicht ohne Anpassungen an den Kontext eines anderen Landes oder Gesundheitssystems übertragbar.

Zukünftiger Forschungsbedarf besteht im Bereich der Identifikation der Krankheitsentwicklung mit und ohne antivirale Therapie chronisch erkrankter HCV-Patienten. Langzeitstudien zum Krankheitsverlauf, zur medizinischen Effektivität und prospektive Studien mit Erhebung aktueller Behandlungskosten dienen ebenso der Erhärtung der Evidenz wie weitere klinische Studien zur medizinischen Effektivität der neuen antiviralen Therapien mit optimierten Algorithmen zur Dosierung, Behandlungsdauer und Behandlungsabbruch. Zur Wirksamkeit der untersuchten Therapien liegen derzeit keine Studien vor, die als Endpunkt die Mortalität und Morbidität gewählt haben. Die bisherigen Studien beruhen auf der Annahme, dass die SVR als valider und relevanter Surrogatendpunkt gelten kann. Nach Ansicht der Autoren sind jedoch weitere Studien erforderlich, um dies zu bestätigen.

3.5 Ethische Bewertung / Soziale Aspekte

3.5.1 Methodik

Ethische Bewertungen erfolgten explizit im Rahmen der Entscheidungsanalyse. Diese basiert auf dem ethischen Prinzip des Utilitarismus. Ferner wurden ethische Aspekte im Abschnitt Zusammenfassende Diskussion aller Ergebnisse diskutiert.

Soziale Aspekte wurden implizit durch die Berücksichtigung demographischer und ökonomischer Dimensionen im Rahmen der Entscheidungsanalyse berücksichtigt.

3.6 Zusammenfassende Diskussion aller Ergebnisse

In diesem HTA-Bericht wurde eine systematische Evaluation der medizinischen Effektivität und der Kosteneffektivität von antiviralen Kombinationstherapien mit Interferon plus Ribavirin bzw. Peginterferon plus Ribavirin bei therapienaiven Patienten mit chronischer Hepatitis C anhand von Vorgaben und mit den Instrumenten der German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care durchgeführt. Zusätzlich wurde das German Hepatiterweitert und eingesetzt, um 20-Jahresrisiken von Hepatitis C-bedingten Lebererkrankungen, Lebenserwartung, qualitätskorrigierte Lebenserwartung, Lebenszeitkosten und das diskontierte inkrementelle Kostennutzwertverhältnis für die untersuchten Therapiestrategien zu bestimmen.

Basierend auf internationaler Evidenz und einer eigenen entscheidungsanalytischen Evaluation für den deutschen Versorgungskontext sind alle untersuchten antiviralen Therapien für therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C und erhöhten Transaminasenwerten im Vergleich zur Unterlassung einer antiviralen Therapie als medizinisch effektiv und kosteneffektiv einzustufen. Die Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin ist in ihrer medizinischen Effektivität den anderen Strategien überlegen und zudem im Vergleich zu anderen akzeptierten Maßnahmen in anderen medizinischen Bereichen als kosteneffektiv zu bewerten. Sie ist damit sowohl unter medizinischen als auch unter ökonomischen Gesichtspunkten für den Einsatz bei therapienaiven Patienten mit chronischer Hepatitis C zu empfehlen.

Bei der Bewertung der Originalstudien wirkt sich limitierend aus, dass Ergebnisse zu schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen unter antiviraler Therapie in den identifizierten Publikationen und Studienberichten häufig nicht denselben Stellenwert bekommen wie die Daten zu den Endpunkten der Wirksamkeit. Die systematische Zusammenführung und Evaluation aller existierenden Daten zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen ist ein dringender Forschungsbedarf.

Auch die im Rahmen dieses HTA-Berichts durchgeführte entscheidungsanalytische Modellierung unterliegt einigen Limitationen, Annahmen und Unsicherheiten. Aufgrund von fehlenden Langzeitstudien zur Erkrankungsprogression und zur medizinischen Effektivität antiviraler Therapien unterliegen die in der Entscheidungsanalyse berücksichtigten Parameter einer relativen Unsicherheit. In Sensitivitätsanalysen wurden diese einer breiten Variation unterworfen, was weitgehend keine Änderung in dem entscheidungsanalytischen Ergebnis zur Folge hatte. Zukünftige Studienergebnisse zur medizinischen Effektivität der antiviralen Therapie mit Peginterferon und Ribavirin als auch zum Erkrankungsverlauf sollten in der Zukunft ebenso berücksichtigt werden wie Änderungen in der Preisgestaltung antiviraler Medikamente.

Die Zielpopulation dieses HTA-Berichts waren therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C und erhöhten Transaminasenwerten. Dabei basierte die Evidenz auf einer Fallmischung an Patienten mit unterschiedlichen biochemisch und histologisch definierten Schweregraden. Aus diesem Grund können aus dem vorliegenden Bericht keine Schlussfolgerungen für Patienten mit persistent normalen Transaminasenwerten oder für Subgruppen mit besonders leichtem oder schwerem Grad der Lebererkrankung abgeleitet werden. Ferner macht dieser Bericht keine Aussage zu Wirksamkeit oder Kosteneffektivität eines systematischen HCV-Screenings oder einer antiviralen Therapie in einer systematisch bzw. vollständig gescreenten Population. Auch können die Ergebnisse des vorliegenden HTA-Berichts nicht ohne weitere Analysen auf diese speziellen Patientenpopulationen oder Situationen übertragen werden.

Die Bestimmung der Wirksamkeit und der Notwendigkeit einer antiviralen Therapie bei Patienten mit normalen Transaminasenwerten, besonders geringgradiger histologischer Ausprägung, bestimmter Risiko- und Komorbiditätsprofile (z.B. HIV, i.v. Drogenkonsum, Hämophilie) und solchen, die durch systematisches Screening identifiziert wurden, gehört zum zukünftigen Forschungsbedarf.

Die bisherigen Studien beruhen auf der Annahme, dass der Surrogatendpunkt Sustained Virological Response als gesicherter Indikator für eine langandauernde Reduktion der zukünftigen Morbidität und Langzeitmortalität gelten kann. Auch wenn dieses plausibel und wahrscheinlich erscheint, so sind nach Ansicht der Autoren jedoch weitere Studien erforderlich, um diese Annahme zu bestätigen.

Forschungsbedarf besteht ferner im Bereich der Untersuchung der Krankheitsentwicklung ohne antivirale Therapie in Abhängigkeit prognostischer Faktoren. Langzeitstudien zum natürlichen Krankheitsverlauf, zur medizinischen Effektivität verschiedener Therapieansätze und prospektive Studien mit Erhebung aktueller Behandlungskosten dienen ebenso einer Erhärtung

der Evidenz wie weitere Daten zur medizinischen Effektivität der neuen antiviralen Therapien. Zur Wirksamkeit der untersuchten Therapien liegen derzeit keine Studien vor, die als Endpunkt die Mortalität und Morbidität gewählt haben.

Im vorliegenden HTA-Bericht konnten auf der Ebene des Individuums die durch die antivirale Therapie bedingten Gewinne bezüglich Morbidität (20-Jahresrisiken), Lebenserwartung (in Jahren) und qualitätskorrigierter Lebenserwartung (in QALYs) bestimmt und die Kosteneffektivität als Kostennutzwertverhältnis (in € / QALY) ermittelt werden. Um zusätzlich die für Public Health und Bedarfsplanung notwendigen absoluten Zahlen für den Kontext des deutschen Versorgungssystems für die nächsten Jahre bzw. Jahrzehnte voraussagen zu können, ist die Entwicklung eines populationsbasierten „Health Policy“-Modells erforderlich. Anhand eines solchen Modells könnten für die Kohorte aller in Deutschland prävalenten und inzidenten HCV-Patienten zukünftiger Jahre aggregierte Maßzahlen berechnet werden, wie beispielsweise die aufgrund von Hepatitis C erwartete Anzahl der Zirrhosefälle, der Komplikationen, der Leberkarzinomfälle, des nationalen Lebertransplantationsbedarfs, der durch Hepatitis C bedingten Todesfälle und der durch Hepatitis C verlorenen Lebensjahre und QALYs. Ferner könnten anhand eines populationsbasierten „Hepatitis C Policy“-Modells die sektorspezifischen Gesamtkosten für Deutschland in den nächsten Jahren geschätzt werden, die aufgrund der chronischen Hepatitis C, ihrer medikamentösen Therapie bzw. der Versorgung der Folgekomplikationen zu erwarten sind. Aufgrund der hohen und aktuellen Public Health Relevanz der Hepatitis C wird die zügige Entwicklung eines solchen Modells empfohlen.

Schließlich sind im Rahmen einer umfassenden Bewertung einer Medizintechnologie ethische Aspekte zu berücksichtigen. Die in dieser Arbeit durchgeführte Entscheidungsanalyse basiert auf dem ethischen Prinzip des Utilitarismus. Unter diesem Ansatz ist diejenige Alternative als die optimale auszuwählen, die den durchschnittlichen Nutzen in der Gesellschaft maximiert.^{237;}
²³⁸ Orientiert man sich aber an den Kriterien der Verteilungsgerechtigkeit,^{103; 159; 182} so könnte argumentiert werden, dass die Ressourcen statt für eine antivirale Hepatitis C Therapie besser an anderer Stelle im Gesundheitssystem (z.B. zur kostenintensiven Behandlung von Patienten in Lebensgefahr) eingesetzt werden, selbst wenn dies bei einem ungünstigeren Kosten-Effektivitäts-Verhältnis geschehen würde.¹⁶⁰

Dies zeigt, dass den formalen Analysetechniken und Modellierungen im Entscheidungsprozess nur eine unterstützende Funktion zukommen sollte. Insbesondere ist es Aufgabe des betreuenden Arztes, vor der Entscheidung für eine antivirale Therapie zusammen mit dem Patienten den zu erwartenden klinischen Nutzen und die Risiken in Abhängigkeit von den demographischen und klinischen Merkmalen des einzelnen Patienten und dessen Präferenzen abzuwägen.

3.7 Schlussfolgerung

Basierend auf den Ergebnissen der evaluierten internationalen Studien sind antivirale Kombinationstherapien mit pegyliertem oder nicht pegyliertem Interferon und Ribavirin als medizinisch effektiv zu bewerten und der Interferon-Monotherapie bezüglich der Effektivität überlegen.

Mit Hilfe eines entscheidungsanalytischen Modells für den deutschen Kontext konnte gezeigt werden, dass die Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin zwar die erwarteten Behandlungs- und damit auch die Lebenszeitkosten weiter erhöht, aber mit einem inkrementellen Kosten-Nutzwert-Verhältnis von 9.800 € / QALY im Vergleich zu akzeptierten Verfahren in anderen medizinischen Bereichen als kosteneffektiv zu bewerten ist.

Aus den genannten Gründen ist der Einsatz der Kombinationstherapie mit Peginterferon plus Ribavirin sowohl unter klinischen als auch unter ökonomischen Gesichtspunkten für die initiale

Behandlung von Patienten mit chronischer Hepatitis C und erhöhten Transaminasenwerten zu empfehlen, die damit den bisherigen Standard mit Interferon und Ribavirin ablösen wird. In jedem Fall sind die entsprechenden absoluten und relativen Kontraindikationen zu berücksichtigen und die Entscheidung, ob und wie antiviral zu behandeln ist, muss in jedem Einzelfall unter ärztlicher Beratung nach Berücksichtigung der individuellen Prognosefaktoren und nach Abwägung des medizinischen Nutzens, möglicher Nebenwirkungen und den Patientenpräferenzen getroffen werden.

Für andere Populationen als die in diesem HTA-Bericht untersuchte Zielpopulation können die Ergebnisse variieren und es können dafür keine Schlussfolgerungen gezogen werden. Dies betrifft u.a. Patienten mit persistent normalen Transaminasenwerten, Patienten mit besonders leichtem Grad der Lebererkrankung, im Rahmen eines systematischen Screenings entdeckten Patienten, vorbehandelten Patienten nach Nichtansprechen (Non-Responder) oder Rückfall (Relapser) oder Patienten mit besonderem Risiko- oder Komorbiditätsprofil (z.B. HIV / HCV-Koinfektion, Hämophilie, i.v. Drogenkonsum). Sobald weitere Daten für diese Populationen vorliegen, ist das entscheidungsanalytische Modell an die entsprechenden Fragestellungen anzupassen.

4 Hauptdokument

4.1 Einleitung

4.1.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund

Das Robert Koch-Institut schätzte für Deutschland die Prävalenz von Infektionen mit dem Hepatitis C Virus (HCV) auf 0,5 % und die HCV-Inzidenz auf mindestens 5.000 Neuinfektionen pro Jahr.¹⁸⁷ Im deutschen Bundesgesundheitsurvey 1998 wurde in 6748 Blutserumproben einer näherungsweise repräsentativen Stichprobe der Erwachsenenbevölkerung durch HCV-Antikörperbestimmungen eine Prävalenz von 0,4 % festgestellt.^{185; 186} Basierend auf diesen Daten und unter Berücksichtigung der Tatsache, dass bestimmte Risikogruppen wie z.B. Hospitalisierte und i.v. Drogenkonsumenten unterrepräsentiert waren, wurde die Gesamtzahl der HCV-Infizierten in Deutschland auf mindestens 400.000 geschätzt.

Eine HCV-Infektion verläuft in mehr als 80 % der Fälle chronisch.⁴ Etwa ein Fünftel dieser Patienten entwickeln in einem Zeitraum von ca. 20 Jahren eine kompensierte Leberzirrhose,^{13; 72; 126; 141; 162; 233} die mit einem erhöhten Risiko für Ösophagusvarizenblutungen, Aszites und hepatischer Enzephalopathie, sowie der Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) einhergeht. Jede dieser Folgeerkrankungen birgt ein sehr hohes Mortalitätsrisiko und eine Lebertransplantation ist für viele dieser Patienten die einzige lebensverlängernde Maßnahme.

Der Bedarf an Lebertransplantationen steigt zunehmend. Etwa 30 % des Bedarfs an Lebertransplantationen wird auf Hepatitis C-bedingte Folgeerkrankungen zurückgeführt.^{13; 246} In Deutschland werden derzeit 650-700 Lebertransplantationen jährlich durchgeführt.³⁵ Der aktuelle Bedarf wird nicht ausreichend durch die zur Verfügung stehenden Organe abgedeckt.

Trotz sinkender HCV-Inzidenzraten in den meisten industriell entwickelten Ländern bleiben die Prävalenzraten jedoch hoch und infolge der langsamen Erkrankungsprogression wird der Gipfel Hepatitis C bedingter Erkrankungen erst in 10 Jahren erwartet.²⁰

In der europäischen Richtlinie der European Association for the Study of the Liver (EASL) von 1999 wurde bislang für therapienaive (nicht vorbehandelte) Patienten mit chronischer Hepatitis C und persistent erhöhten Transaminasenwerten die antivirale Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin als Standardtherapie zur Viruselimination empfohlen. Bei Kontraindikation gegen Ribavirin wird eine Interferon-Monotherapie empfohlen.¹³

Mittlerweile wurde eine neue Therapiestrategie in Deutschland zugelassen, die Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon (Peginterferon) und Ribavirin. Diese Therapie verspricht eine höhere medizinische Wirksamkeit.^{101; 155}

Fortschritte in der Erhöhung der Effektivität antiviraler Therapien bei chronischer Hepatitis C können das Progressionsrisiko zu fortgeschrittenen Stadien der Lebererkrankung und die Inzidenz des Leberzellkarzinoms reduzieren und damit auch zu einer Reduktion der krankheitsbedingten Mortalität beitragen.

Gleichzeitig bestehen jedoch kontroverse Meinungen zu Nutzen und Kosten einer antiviralen Therapie HCV-infizierter Patienten, ohne dass bisher in Deutschland oder einem anderen Land eine umfassende und dem aktuellen Stand entsprechende wissenschaftliche Auseinandersetzung mit diesem Thema im Sinne eines Health Technology Assessment (HTA) Berichts erfolgt ist. In einem früheren HTA-Bericht, der vom National Institute for Clinical Excellence (NICE) in Auftrag gegeben wurde, wurde zwar die Kombinationstherapie mit Interferon α und Ribavirin evaluiert, die ökonomische Analyse bezieht sich dabei aber auf lokale

Kostendaten aus Großbritannien; die neue Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin wurde in dem o.g. Bericht noch nicht berücksichtigt.²⁰⁴

Eine ökonomische Relevanz ergibt sich einerseits hinsichtlich der hohen Therapiekosten. So schätzten Steimann et al.²²⁶ die Medikamentenkosten für eine 48-wöchige Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin auf ca. 40.000 DM (ca. 20.500 €) und pegylierte Interferone sind teurer als das bisher verwendete nichtpegylierte Interferon. Die Kosten wurden von Steimann et al. in der Publikation allerdings nur grob überschlagen und es wurde keine formale ökonomische Analyse durchgeführt. Auch wurden in dieser Überschlagsrechnung die in den Leitlinien¹³ empfohlenen Therapieabbruchkriterien nicht einbezogen, deren Berücksichtigung in der Realität zu niedrigeren Kosten führt.

Auf der anderen Seite liegt in der Kombinationstherapie ein großes Einsparpotenzial in der Vermeidung von Folgekosten, die durch die Therapie der HCV-bedingten Folgeerkrankungen anfallen.

Die abwägende Beurteilung des medizinischen Nutzens, dem Einsatz zusätzlich eingesetzter Ressourcen für die antivirale Therapie bei therapienaiven Patienten mit chronischer Hepatitis C und die hierdurch erwarteten Einsparungen bei der Behandlung von Folgezuständen sind Gegenstand dieses HTA-Berichts.

Neben der antiviralen Kombinationstherapie gibt es weitere, sich z.T. in der Experimentierphase befindliche Therapieansätze und adjuvante Heilmittel. Diese sind nicht Gegenstand des vorliegenden Berichts. Ferner gibt es neben den therapienaiven Patientenpopulationen mit gleichzeitiger eindeutiger Indikation für eine antivirale Kombinationstherapie weitere besondere Patientenpopulationen, für die in den bisherigen europäischen Leitlinien entweder verschiedene oder unspezifische bzw. überhaupt keine Therapieoptionen angegeben werden.¹³ Zu diesen Patientenpopulationen gehören antiviral vorbehandelte Patienten mit Therapieversagen oder Rückfall und spezifische Patientengruppen wie beispielsweise HCV / HIV-Koinfizierte, (ehemalige) i.v. Drogenkonsumenten oder Patienten mit anderen absoluten bzw. relativen Kontraindikationen für eine antivirale Kombinationstherapie. Die systematische Evaluation dieser besonderen Patientengruppen sind ebenfalls nicht Bestandteil dieses HTA-Berichts.

4.1.2 Medizinischer und gesundheitsökonomischer Hintergrund

4.1.2.1 Beschreibung des Krankheitsbilds

4.1.2.1.1 Definition und Klassifikation

Der Begriff der Hepatitis bezeichnet eine Entzündung der Leber und wird abgeleitet von „Hepar“, dem griechischen Wort für Leber.

Die HCV-Infektion führt zur entzündlichen Erkrankung der Leber (Virushepatitis). Das HCV ist ein einsträngiges, sphärisches RNA-Virus aus der Familie der Flaviviren. In der Terminologie wird die akute von der chronischen Hepatitis C unterschieden. Die Inkubationszeit beträgt in der Regel 2-26 Wochen. Eine akute HCV-Infektion verläuft in der Regel asymptomatisch oder mit milden Symptomen. Virus-RNA im Blutserum und fluktuierende Transaminasenwerte sind nachzuweisen. Sind HCV-RNA und fluktuierende Transaminasenwerte auch nach mehr als 6 Monaten noch im Blutserum nachzuweisen, liegt per definitionem eine chronische Hepatitis C vor, die in der Regel zunächst mit milder Symptomatik verläuft.

4.1.2.1.2 Epidemiologie und Public Health Relevanz

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) schätzte die globale Prävalenz chronischer Hepatitis C auf etwa 3 %.^{245; 246} Weltweit sind hiervon 170 Millionen Menschen betroffen mit 3,9 Millionen in den USA^{5; 11} und etwa 3-5 Millionen in Westeuropa.¹³ Die mittlere jährliche Inzidenzrate symptomatischer HCV-Infektionen wurde auf 1-3 pro 100.000 Menschen geschätzt.¹³

In Europa haben Blutuntersuchungen bei Blutspendern HCV-Prävalenzen zwischen 0,23 % (Skandinavien) und 1,15 % (Italien) gezeigt.¹⁹⁷ In Deutschland wurde die Anti-HCV-Prävalenz in der Gesamtbevölkerung auf 0,5 % und die jährliche Rate an Neuinfektionen auf mindestens 5000 Fälle geschätzt.^{185; 187} Im Bundesgesundheitsurvey 1998 wurde Blutserum von 6748 Teilnehmern im Alter von 18 bis 79 Jahren auf Anti-HCV-Antikörper untersucht; es ergab sich eine Prävalenz von 0,4 %.¹⁸⁶ Diese Untersuchungspopulation enthielt keine hospitalisierten und inhaftierten Personen. Bestimmte Risikogruppen wie i.v. Drogenkonsumenten waren unterrepräsentiert. Diese Tatsachen berücksichtigend wurde eine Gesamtzahl von mindestens 400.000 HCV-Infizierten in Deutschland hochgerechnet. Eine weitere Studie von Palitzsch et al.,¹⁷¹ die 5312 Erwachsene im Alter von 18 bis 70 Jahren aus verschiedenen Städten Deutschlands auf Anti-HCV-Antikörper im Blutserum untersuchte, berichtete eine Anti-HCV-Prävalenz von 0,63 % (95% Konfidenzintervall: 0,42-0,84 %) in der deutschen erwachsenen Allgemeinbevölkerung.

Die Inzidenzrate der HCV-Infektionen ist in entwickelten Ländern in den letzten Jahren gesunken, was weitgehend auf a) die Einführung des Screeningtests auf HCV-Antikörper für Blutprodukte seit 1991 und später auch der HCV-RNA-Testsysteme und b) allgemeine Vorsichtsmaßnahmen zur Reduktion der Transmission zurückzuführen ist.¹³ Bei vielen „Risikogruppen“ (Transfusionsempfänger, Organtransplantierte, Hämophilie, Dialysepatienten) waren die Präventionsmaßnahmen sehr erfolgreich. Bei den i.v. Drogenkonsumenten hingegen waren sie in vielen Industrieländern ohne durchschlagenden Effekt geblieben. Die HCV-Prävalenz blieb in den meisten Ländern unverändert hoch.

Es wurde geschätzt, dass in industrialisierten Ländern:^{13; 246}

- 20 % der Fälle akuter Hepatitis,
- 70-85 % der Fälle chronischer Hepatitis,
- 40 % der Fälle kompensierter Leberzirrhose,
- 60 % der Fälle hepatozellulären Karzinoms und
- 30 % der Fälle von Lebertransplantationen

auf das HCV zurückzuführen sind.

Sowohl HCC-Inzidenz als auch Mortalität aufgrund von chronischer Hepatitis C-bedingter Lebererkrankungen nehmen deutlich zu.⁸⁰ In den USA sind die berichteten Fälle von hepatozellulären Karzinomen in den letzten 20 Jahren um 60-70 % gestiegen.⁸⁰ In Großbritannien ist die Mortalitätsrate assoziiert mit primären Leberkarzinomen von 1979 bis 1994 um 40 % in der Gruppe der Männer und um 130 % in der Gruppe der Frauen gestiegen,²³⁰ in Frankreich verdoppelte sich die Rate zwischen 1985 und 1994.⁶⁸ In Deutschland wird eine jährliche HCC-Inzidenz von 1,6-3,6 pro 100.000 angegeben.¹⁸⁰ Die Mortalitätsrate aufgrund eines Leberzellkarzinoms ist in Deutschland in den letzten 10 Jahren um ein Drittel gestiegen,¹² was z.T. jedoch wahrscheinlich multifaktoriell (tatsächliche Zunahme der Mortalitätsrate, verbesserte Diagnostik, Änderung der Kodierungsgewohnheiten) bedingt sein kann. Eine retrospektive epidemiologische Studie in Deutschland berichtete, dass der Anteil Hepatitis C-bedingter Leberkarzinomfälle signifikant ($p < 0,04$) von 31,0 % (1990-1995) auf 44,6 % (1996-

2001) zunahm, während die Hepatitis B-bedingten Fälle abnahmen und die Anzahl aufgrund von Alkoholismus bedingten Leberkarzinomfälle gleich blieb.⁸⁷

Die Nachfrage nach einer Lebertransplantation, die den einzigen Ausweg für Lebererkrankungen im Endstadium darstellt, ist steigend. In den USA verdoppelte sich zwischen 1988 und 1994 sowohl die Anzahl der Lebertransplantate als auch die der Transplantationszentren.⁶⁷ In Großbritannien ist die Warteliste für Lebertransplantationen um ca. 400 % seit 1989 gestiegen.^{8; 9} In Deutschland wurde die aktuelle Anzahl von Lebertransplantationen auf 650-700 pro Jahr geschätzt.³⁵ Der Bedarf liegt jedoch deutlich darüber.⁹⁷

Die Langzeitresultate von Lebertransplantationen sind jedoch mäßig. Für Deutschland wurde von 1-Jahres- bis 9-Jahres-Überlebensraten von 83 % für Patienten mit einer durch Hepatitis C bedingten Lebertransplantation berichtet.³⁵ Eine HCV-Reinfektion nach einer Lebertransplantation ist in der Regel die Hauptursache eines Leberversagens oder der Notwendigkeit einer Retransplantation.⁴⁰ Einige Studien berichteten Raten von 41 % bis 88 % für das Wiederauftreten einer chronischen Hepatitis C^{35; 94; 105; 255} und einer erneute Entwicklung einer Leberzirrhose in 8-30 % der Fälle innerhalb von 5-7 Jahren.²³ Die European Association of Science for the Liver (EASL) berichtet von einer Entwicklungsrate chronischer Hepatitis C in 45 % und von schweren Leberläsionen in 5 % der Fälle innerhalb von 3 Jahren nach Lebertransplantation, eine kompensierte Leberzirrhose wurde in 10 % der Fälle innerhalb von 5 Jahren nach Transplantation angegeben.¹³

Aktuelle Projektionen für die USA geben für das Jahr 2008 Erhöhungen in der Nachfrage nach Lebertransplantationen um 528 %, der spezifischen Mortalität durch Lebererkrankungen um 223 %, der Anzahl dekomensierter Lebererkrankungen um 279 %, der Anzahl hepatozellulärer Karzinoma um 68 % und der Anzahl kompensierter Leberzirrhosen um 61 % an.⁶² Wong et al.²⁴⁷ projizierten in Modellrechnungen für die USA für die Jahre 2010 bis 2019 eine Zahl von 165.900 Todesfällen durch chronische Lebererkrankungen und eine Zahl von 27.200 Todesfällen durch hepatozelluläre Karzinoma.

Obleich Public Health Initiativen die Hepatitis C-Inzidenz erfolgreich reduzieren konnten, ist aufgrund der großen Anzahl von bereits infizierten Patienten in den nächsten 10 Jahren nicht mit einer Reduktion der Morbidität und der Mortalität zu rechnen.

4.1.2.1.3 Klinik und natürlicher Verlauf der Erkrankung

Hepatitis C ist eine sehr langsam progredient verlaufende Erkrankung.^{4; 199} Die akute Phase der HCV-Infektion verläuft in der Regel milde und nur wenige Patienten entwickeln Symptome. Bei ungefähr 25 % der Patienten mit akuter Hepatitis C werden eine Gelbsucht oder andere Symptome, die klinisch nicht von Symptomen anderer Virushepatitiden zu unterscheiden sind, sichtbar. Es wird geschätzt, dass etwa 15-25 % der HCV-Infizierten spontan eine Viruselimination erfahren und viele HCV-Infizierte einen asymptomatischen Krankheitsverlauf mit anhaltend normalen Konzentrationen der Alanin-Transaminasen (ALT) und einer benignen Leber-Histologie aufweisen.^{4; 13}

Mehr als 80 % der HCV-Infizierten entwickeln jedoch eine chronische Hepatitis C,²⁴⁶ die zu schweren chronischen Leberfolgeerkrankungen führen kann. Die Mehrzahl der Patienten zeigen erhöhte Transaminasen-Konzentrationen (1,5 bis 10-fach höher als normal), die über die Zeit stark fluktuieren und zeitweilig normal sein können.¹²⁵ Ein Drittel der Patienten haben durchgehend normale Transaminasenwerte trotz kontinuierlich fortschreitender Leberschädigung.²⁵ Viele der Patienten entwickeln gar keine Symptome. Wenn Symptome entwickelt werden, dann sind diese meist unspezifisch, mild und vorübergehend. Von Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Juckreiz und Schmerzen im rechten oberen Quadrant des Abdomens wird am häufigsten berichtet.

In der Literatur wird überwiegend angegeben, dass etwa 20 % der Patienten mit chronischer Hepatitis C im Laufe von 10-20 Jahren eine kompensierte Leberzirrhose entwickeln.^{13; 72; 126; 141;}

^{162; 233} Das tatsächliche Risiko und die Dauer bis zur Entwicklung einer Leberzirrhose werden in Fachkreisen jedoch kontrovers diskutiert. In einer kürzlich publizierten systematischen Übersichtsarbeit mit einer Reihe von Metaanalysen wird je nach Studiendesign und untersuchter HCV-Population von einer großen Variation in den berechneten 20-Jahresrisiken für eine Zirrhoseentwicklung berichtet; sie reicht von 4 % bis 24 %.¹⁰⁰ Ferner korreliert die Erkrankungsprogression mit mehreren Faktoren und das Risiko, eine Leberzirrhose zu entwickeln, steigt mit folgenden Merkmalen.^{157; 176}

- Alter bei HCV-Infektion über 40 Jahre.
- Hoher Alkoholkonsum.
- Anhaltende HCV-Virämie.
- Erhöhte Transaminasenwerte.
- Koinfektion mit HIV.
- Männliches Geschlecht.

Die häufigsten Komplikationen einer dekompensierten Leberzirrhose sind Leberversagen, Aszites, Blutungen aus Ösophagus- und Fundusvarizen und die hepatische Enzephalopathie aufgrund von Leberfunktionsstörungen. Jede dieser Komplikationen geht mit einem hohen Mortalitätsrisiko einher und führt zwangsläufig zu der Notwendigkeit einer Lebertransplantation. Di Bisceglie⁷⁰ berichtete eine 5- und 10-Jahres-Überlebensrate von 91 % und 79 % für Patienten mit einer kompensierten Zirrhose. Für Patienten mit einer dekompensierten Leberzirrhose hingegen sinkt die Überlebensrate auf etwa 50 %.⁹³

Zudem ist eine Leberzirrhose assoziiert mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms. Von den HCV-infizierten Patienten mit einer Leberzirrhose entwickeln etwa 1-4 % pro Jahr ein hepatozelluläres Karzinom.¹³

4.1.2.1.4 Pathologie und Ätiologie

4.1.2.1.4.1 Virologie

Das HCV ist ein einsträngiges, umhülltes RNA-Virus aus der Familie der Flaviviridae, mit einer Replikationsrate von etwa 1000 Trillionen Kopien pro Tag. Die Mutationsrate der Gene, die für die Kapselproteine E1 und E2 kodieren, ist sehr hoch. Dies führt zu einer heterogenen Population von HCV-Varianten (Quasispezies) in einem Individuum, was es dem Immunsystem erschwert langlebig effektive HCV-Antikörper zu produzieren.^{4; 48} Das HCV kann basierend auf seine Nukleinsäuresequenzen in 6 verschiedene Genotypen und mehr als 50 Subtypen unterteilt werden.^{152; 218; 261} In Europa und den USA finden sich eher die Genotypen 1, 2 und 3, und in Afrika der Genotyp 4.

4.1.2.1.4.2 HCV-Infektion und -Transmission

Das HCV verbreitet sich überwiegend parenteral über das Blut. Eine nicht-parenterale Transmission (z.B. sexueller Verkehr mit HCV-Infizierten) ist jedoch nicht ausgeschlossen. Die Hauptübertragungswege sind:^{130; 246}

- Kontaminierte Blutprodukte, Organspenden.
- Kontaminiertes Spritzbesteck bei i.v. injizierenden Drogenkonsumenten.
- Nosokomiale Infektionen (z.B. Hämodialyse, chirurgische Operationen).

- Vertikale Mutter-Kind-Transmission.

Die HCV-Inzidenz (Neuinfektion) durch kontaminierte Blutprodukte konnte vor allem durch die Einführung von HCV-Antikörper-Tests bei Blutprodukten seit 1991 auf nahezu 0 % reduziert werden. Koerner et al.¹³⁸ geben ein Risiko für HCV-Transmission in 4,9 Fällen pro 100.000 Blutspenden in Deutschland an.

Ebenso ist eine sexuelle und vertikale Übertragung eher selten. Die Prävalenz von HCV-Infektionen in stabilen homo- oder heterosexuellen Partnerschaften ist sehr gering, höhere Prävalenzen wurden für Personen mit häufigem Partnerwechsel angegeben.¹⁵³ Die sexuelle Übertragungsrate variiert in Abhängigkeit von „Hochrisikopraktiken“ und Anzahl neuer Sexualpartner. Es wurde eine höhere HCV-Prävalenz bei heterosexuellen Personen, die eine Klinik für sexuell übertragende Erkrankungen konsultierten, männlichen homosexuellen Personen, Prostituierten und bei Partnern von i.v. Drogenkonsumenten angegeben.¹⁶⁸ Die Prävalenz vertikaler HCV-Transmission zwischen Mutter und Kind wird auf etwa 5 % oder weniger geschätzt.¹⁵³ Allerdings ist ein erhöhtes Risiko bei HIV-infizierten Frauen mit einer hohen HCV-Virämie oder einer HIV-Koinfektion zu beobachten.^{75; 153; 200}

Von einzelnen Fällen von HCV-Übertragungen durch Tätowierungen und Piercing (kontaminiertes Werkzeug) wurden ebenso berichtet. Bei bis zu 40 % aller HCV-infizierten Patienten ist der Übertragungsweg jedoch unklar.¹⁵³

Tabelle 1: Prävalenz der Hepatitis C Virus (HCV)-Antikörper stratifiziert nach Populationssubgruppen.

Subgruppe	Prävalenz HCV-Antikörper (%)	Referenz
Allgemeinbevölkerung	0,4-0,6	^{185; 186}
Hämophilie	87	240
i.v. Drogenkonsum	74-94	161; 222E; 223; 240E
Polytransfusion	18	240
Transplantation	17	240
Hämodialyse	8	240
Prostitution*	1,4	240
Heterosexueller Kontakt*	2-6	116-118
Homosexueller Kontakt*	4-15	116-118
Medizinisches Personal	0,6-1,6	196; 240
Blutspender	0,12	138

*Übertragung durch i.v. Drogenkonsum nicht auszuschließen.

4.1.2.1.4.3 Pathogenese

Das HCV ist ausschließlich für Menschen und Schimpansen infektiös. Es wurde in Hepatozyten und hämatopoetischen Zellen gefunden, proliferiert jedoch im Allgemeinen in den Hepatozyten. Reife Viren werden von Hepatozyten freigesetzt und gelangen über den Blutkreislauf zurück zur Leber, wo sie weitere Hepatozyten infizieren können. Eine extrahepatische Proliferation wird kontrovers diskutiert, jedoch stützt die beobachtete HCV-Reinfektion nach einer Lebertransplantation und diverse extrahepatische Erkrankungen assoziiert mit einer HCV-Infektion die These einer möglichen extrahepatischen HCV-Proliferation. Die direkte Zytotoxizität durch HCV spielt eine eher untergeordnete Rolle. Hauptursache der Leberzellläsionen sind insbesondere die vom Immunsystem produzierten Makrophagen und T-Lymphozyten, die virusbeladene Zellen lysieren.

4.1.2.1.5 Diagnostik

4.1.2.1.5.1 Molekularbiologische und biochemische Testverfahren

Serologische Marker dienen zur Identifikation einer HCV-Infektion lange bevor klinische Symptome auftreten. 1 bis 2 Wochen nach einer HCV-Exposition ist die HCV-RNA im Blutserum nachweisbar,^{2; 92} die Transaminasen-Konzentrationen steigen an und 3-6 Wochen nach der Exposition können HCV-Antikörper nachgewiesen werden.^{3; 25; 187}

Zu den allgemein üblichen serologischen Testverfahren zur Diagnose einer HCV-Infektion gehören Enzyme-Linked-Immuno-Sorbent-Assays (ELISA), Recombinant-Immuno-Blot-Assay (RIBA) und die direkte Viruslastmessung mit dem Verfahren der Polymerase Chain Reaction (PCR).

Der ELISA-Test ist eine reproduzierbare, leicht handhabbare und kostengünstige Methode zur Detektion von HCV-Antikörpern, die sich als Standardverfahren zum initialen HCV-Screening eignet.¹¹ Die Sensitivität von ELISA-Testverfahren der zweiten Generation liegt zwischen 92 % und 95 %.^{112; 149} Die ELISA der dritten Generation erhöht die Sensitivität nochmals auf 97-99 %¹¹² und engten das diagnostische Fenster auf 7-8 Wochen nach Infektion ein.¹⁸⁶ ELISA enthält HCV-Antigene, die an ein spezifisches Enzym gebunden sind. HCV-Antikörper im Blutserum binden an diese Antigene, bewirken eine biochemische Reaktion und können auf diese Weise kolorimetrisch nachgewiesen werden. Bei positiven ELISA-Testergebnissen sollte sich ein Test zum Nachweis von HCV-RNA anschließen. Ist dieser negativ, sollte ein Antikörper-Bestätigungstest (z.B. RIBA-Test) durchgeführt werden.¹⁴⁹ Bei immunsupprimierten Patienten ist ein direkter HCV-RNA-Test mittels Nukleinsäure-Amplifikations-Technik (NAT) empfohlen, da bei diesen Patienten falsch-negative Ergebnisse häufiger auftreten (zwischen 2,5 und 10,5 % der Fälle).¹⁸⁶

Das direkte HCV-RNA-Testverfahren mittels NAT schließt das diagnostische Fenster, das die Zeit zwischen HCV-Infektion und der HCV-Antikörper-Produktion umschließt. Es ermöglicht eine frühzeitige Entdeckung einer Infektion mit HCV bei geringer Virämie (100-1000 RNA Kopien / ml) und unterscheidet zwischen akuter und chronischer Infektion einerseits sowie einer abgelaufenen Infektion andererseits.¹⁸⁶ Die Testkosten sind jedoch hoch und die Durchführung anfällig hinsichtlich technischer Fehler und Kontaminationen.^{61; 260} In einem 1999 durchgeführten europaweiten Ringversuch wurden dennoch 92 % der HCV-RNA-negativen und 96 % der HCV-RNA-positiven Seren korrekt durch die Labore identifiziert.¹⁸⁶

Die HCV-RNA-Konzentration im Blutserum korreliert mit der Rate der Virusproliferation in der Leber und gilt als prognostischer Indikator für die Progression zur chronischen Erkrankung.

Die Transaminasen-Konzentration ist bei den meisten HCV-infizierten Patienten erhöht, kann jedoch über die Zeit hinweg stark fluktuieren und zeitweilig normal sein, so dass eine Einzelmessung keinen reliablen diagnostischen Test darstellt. Außerdem bleibt die Transaminasen-Konzentration bei etwa 1/3 der HCV-Infizierten persistent im Normbereich. Die Transaminasen-Konzentration korreliert nur unzureichend mit der histologischen Aktivität oder dem Schweregrad von Lebererkrankungen.¹¹³

4.1.2.1.5.2 Histologische Indikatoren

Die Leberbiopsie gilt als Goldstandard zur Diagnose der Hepatitis C.¹⁴⁹ Jedoch ist eine Leberhistologie eines HCV-Infizierten in der akuten Phase nicht zu unterscheiden von Patienten mit einer Hepatitis A oder B. Aus diesem Grund ist eine Leberbiopsie eher zur Diagnose einer chronischen Hepatitis C zu empfehlen.

Die histologische Einteilung in Grade der Entzündungsaktivität und Stadien der Fibrose, die in den meisten histologischen Scores^{27; 128; 137} angewandt wird, korreliert sehr gut mit der Progressionsrate zur dekompensierten Leberzirrhose und dem Risiko der damit assoziierten Lebererkrankungen. Die Graduierung dient zur Beschreibung der Intensität nekroinflammatorischer Aktivität, während die Stadieneinteilung als Maß für die Fibrose / Zirrhose und die architektonische Gewebeveränderung eingesetzt wird:

- Portaler, periportaler und intraazinärer histologischer Entzündungs-Aktivitäts-Index, unterschiedliche Formen der Leberzellveränderungen und Nekrosen.
- Grad der Fibrose, Präsenz oder Nichtvorhandensein einer Zirrhose.

Die numerischen Indizes bilden so eine semiquantitative Synthese der beobachteten histologischen Merkmale.

Es gibt 4 verschiedene Grade und Stadien:

1. Minimal.
2. Mild.
3. Moderat.
4. Schwerwiegend.

In Tabelle 2 wird die Klassifikation nach Knodell aufgelistet.

Tabelle 2: Histologischer Aktivitätsindex nach Knodell (HAI nach Knodell).

Index	I Periportal + / - (Brücken)-Nekrose	II Intralobuläre Degeneration und fokale Nekrose	III Portale Entzündung	IV Fibrose
0	Keine.	Keine.	Keine portale Entzündung.	Keine Fibrose.
1	Mild, teilweise nekrotisch.	Mild	Mild	Fibrotisch portale Expansion.
3	Moderat, teilweise nekrotisch (< 50 % portales Gewebe involviert).	Moderat (1/3 – 2/3 der Lobi und Nodi involviert).	Moderat (erhöhte Anzahl inflammatorischer Zellen in 1/3 – 2/3 des Portaltrakts).	Brücken-Fibrose (portal-portal oder portal-zentral).
4	Deutlich, teilweise nekrotisch (> 50 % portales Gewebe involviert).	Deutlich (> 2/3 der Lobi und Nodi involviert).	Deutlich (Hohe Dichte inflammatorischer Zellen in > 2/3 des Portaltrakts).	Zirrhose.
5	Moderat, teilweise nekrotisch plus Brücken-Nekrose.			
6	Deutlich, teilweise nekrotisch plus Brücken-Nekrose.			
10	Multilobuläre Nekrose.			

4.1.2.1.6 Therapie

4.1.2.1.6.1 Standardtherapie

Als Standardtherapie für die initiale antivirale Behandlung von Patienten mit chronischer Hepatitis C und erhöhten Transaminasenwerten wurde bislang eine Behandlung mit Interferon

in Kombination mit Ribavirin empfohlen, wenn keine Kontraindikation für Ribavirin besteht.¹³ Zur Beschreibung der Kontraindikationen siehe den Abschnitt „Wirkstoffe antiviraler Therapien“.

Bei Patienten mit persistent normalen Transaminasenwerten wird derzeit außerhalb von klinischen Studien keine antivirale Therapie empfohlen, sondern es wird ein Monitoring mit Nachuntersuchungen alle 4-6 Monate nahe gelegt.¹³

4.1.2.1.6.2 Therapie bei Kontraindikationen

Bei Kontraindikation für Ribavirin wird eine Interferon-Monotherapie empfohlen.¹³ Eine antivirale Therapie sollte durch den Arzt nach eingehender Untersuchung und Beratung eingeleitet werden und erfolgt in der Regel ambulant. Eine stationäre Aufnahme ist nur bei Auftreten von Komplikationen notwendig.

4.1.2.1.6.3 Definition eines Therapieerfolgs

Ziel einer antiviralen Therapie ist die dauerhafte Elimination des Virus aus dem Blutserum, assoziiert mit einer Normalisierung der Aminotransferasen-Konzentration und einer Verbesserung der Leberhistologie. Das Ansprechen des Patienten auf die antivirale Therapie kann durch verschiedene klinische, biochemische und virologische Parameter (Surrogatmarker) evaluiert werden. Änderungen in diesen Parametern können kurzweilig oder dauerhaft sein und zu verschiedenen Definitionen eines therapeutischen Ansprechens (Response) führen. Die National Institutes of Health Consensus Development Conference¹⁴⁷ etablierte die folgenden Definitionen eines Therapieansprechens. Eine biochemische Response ist definiert durch die Normalisierung der Serum Transaminasen-Konzentrationen, während eine virologische Response durch ein negatives Ergebnis der HCV-RNA-PCR definiert ist. Das Ansprechen auf die Therapie wird folgendermaßen unterteilt:

1. Non-Response: Kein Ansprechen auf die Therapie oder initiales Ansprechen auf die Therapie mit anschließendem Rückfall vor Therapieende (Break-Through Phänomen). Definiert durch persistente bzw. wiederkehrende abnormale Aminotransaminasen-Konzentrationen oder nachweisbare HCV-RNA im Blutserum vor dem Therapieende.
2. Response bei Therapieende: Im Englischen „End of Treatment Response“ (ETR), definiert durch einen negativen Testbefund zum Nachweis HCV-RNA am Ende der Therapie.
3. SVR: Die „Sustained Virological Response“ ist durch eine dauerhafte Elimination des Virus, definiert als keine Virusnachweisbarkeit 6 Monate nach Therapieende, gekennzeichnet. Die entsprechenden Erfolgsraten antiviraler Therapien werden als Raten einer Sustained Virological Response angegeben (dauerhafte virologische Ansprechraten).
4. Als Rückfall (Relapse) wird ein initiales Therapieansprechen mit anschließend wiederkehrendem Rezidiv nach Beendigung der Therapie definiert.

Ein anhaltendes virologisches Therapieansprechen führt unmittelbar zu einem klinischem Nutzen wie zu reduzierter Infektiosität¹⁸¹ und einer Reduktion der Leberzellentzündung,^{220; 241; 257; 262} was zu geringeren Erkrankungsprogressionsraten und Mortalitätsraten führen könnte. Studien unterstützen die Annahme einer verringerten oder fehlenden Progression zur Leberzirrhose bei anhaltender Viruseradikation und weisen auf ein verringertes Leberzellkarzinomrisiko hin.^{220; 257} In Langzeitstudien wurde beobachtet, dass 90-100 % der HCV-Patienten mit einem dauerhaften Therapieansprechen in der weiteren Nachbeobachtungsperiode (Follow-Up) von bis zu 10 Jahren virusnegativ blieben.^{51; 143; 158; 217}

4.1.2.1.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In mehrere Studien zur Lebensqualität von Patienten mit einer chronischen Hepatitis C wurde eine deutliche Reduktion der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQOL) festgestellt. Carithers et al.⁵³ berichteten, dass Patienten mit einer chronischen Hepatitis C im Vergleich zur Normalpopulation eine signifikant geringere Lebensqualität in allen Subskalen des standardisierten Lebensqualitätsfragebogens Short-Form 36 (SF-36) erzielten. Im Vergleich zu Diabetes-Patienten erzielten chronische HCV-Patienten einen geringeren Wert in den SF-36 Subskalen „Vitalität“, „Soziale Funktionsfähigkeit“ sowie „Körperlicher Schmerz“. Die Studien von Foster et al.⁹⁹ und Bonkovsky et al.⁴³ bestätigten ebenfalls eine Reduktion der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf allen SF-36 Subskalen.

Eine erfolgreiche antivirale Therapie zeigte sich als wirksam, die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu verbessern. Die Studien von Hunt et al.,¹²⁷ Bonkovsky et al.,⁴³ und Ware et al.²³⁶ berichten über eine signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten, die auf eine antivirale Monotherapie mit Interferon α erfolgreich ansprachen im Vergleich zu Patienten, bei denen die Therapie ohne Erfolg verlief (Non-Responder). Die beobachteten Verbesserungen wurden hauptsächlich in den SF-36 Subskalen „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“, „Vitalität“ und „Soziale Funktionsfähigkeit“ gefunden und zum Teil auch in bestimmten erkrankungsspezifischen Merkmalen festgestellt. Eine weitere Studie, die mittels SF-36 und Fatigue Severity Scale (FFS) die Lebensqualität von Patienten mit chronischer Hepatitis C untersuchte, die entweder mit Interferon- oder mit Peginterferon-Monotherapie behandelt wurden, bestätigte diese Ergebnisse und fand darüber hinaus auch für Patienten mit Fibrose oder Zirrhose eine behandlungsbedingte Verbesserung der Lebensqualität.³⁹

Während einer antiviralen Therapie mit Interferon allein oder in Kombination mit Ribavirin wurde eine Abnahme der gesundheitsbezogenen Lebensqualität beobachtet. Nach Beendigung der Therapie kehrten die Messwerte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität jedoch wieder auf ihren Ausgangsstand zurück bzw. verbesserten sich signifikant im Vergleich zum Ausgangsstand.^{170; 236} Kombinationstherapien mit Ribavirin zeigten im Vergleich zur Interferon-Monotherapie eine etwas stärkere Reduktion der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.^{170; 236} Bernstein et al.³⁹ berichteten für die Peginterferon-Monotherapie im Vergleich zur Interferon-Monotherapie über eine etwas geringere Reduktion der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Darüber hinaus konnten die Autoren feststellen, dass der „Müdigkeit“-Score und der Gesamtscore für „Mentales Befinden“ und „Physisches Befinden“ eine signifikante Assoziation mit dem frühen Therapieabbruch (innerhalb der ersten 24 Wochen) aufweist.

Jedoch konnten Neary et al.¹⁷⁰ zeigen, dass die Kombinationstherapie eine stärkere Verbesserung in den SF-36 Subskalen „Vitalität“, „Soziale und körperliche Funktionsfähigkeit“ und „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ als die Interferon-Monotherapie bewirkten. Darüber hinaus berichteten McHutchison et al.¹⁶⁴ bei erfolgreich Therapierten (Sustained Responder) von einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf normale Lebensqualitätswerte in den Subskalen „Körperliche Funktionsfähigkeit“, „Soziale Funktionsfähigkeit“ sowie Verbesserungen in den Punkten „Funktionalität im Arbeitsleben“ und „Produktivität“. Bei Patienten, die nicht erfolgreich auf die Therapie ansprachen, wurden hingegen keine dieser Änderungen festgestellt. Die Autoren stellten weiterhin fest, dass die klinischen Parameter Viruslast, Aminotransferase-Konzentration und Leberhistologie Verbesserungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität prädizieren.

4.1.2.1.8 Sozioökonomische Aspekte

Eine ökonomische Relevanz der chronischen Hepatitis C ergibt sich sowohl hinsichtlich der hohen Kosten für die Behandlung der durch Hepatitis C-bedingten Folgeerkrankungen als auch

aus volkswirtschaftlicher Sicht durch den Produktivitätsverlust, da die höchste Prävalenz diagnostizierter HCV-Erkrankungen in der dritten bis fünften Lebensdekade, dem produktivstem Lebensabschnitt, auftreten.^{116; 207}

Progrediert eine chronische Hepatitis C zu schwergradigen Lebererkrankungen, fallen hohe Kosten für die Behandlung dieser Stadien an. Die Behandlung eines hepatozellulären Karzinoms kostet in den USA im Durchschnitt 40.000 US\$, Komplikationen aufgrund einer dekompensierten Zirrhose etwa 60.000 US\$ und eine Lebertransplantation annähernd 270.000 US\$.²⁴⁹ Nach einer Studie von Greiner betragen 1993 in Deutschland die Kosten für eine Lebertransplantation über 200.000 DM für das erste Jahr und ca. 15.000 DM für die Folgejahre.¹¹¹ Die Progression der chronischen Hepatitis C geht jedoch sehr langsam vor sich und nicht jeder Patient erfährt schwergradige Lebererkrankungen. In aktuellen Modellprognosen für die USA wird von Gesamtlebenszeitkosten von durchschnittlich ca. 25.000 US\$ für einen nicht antiviral behandelten Patienten mit chronischer Hepatitis C berichtet.²⁴⁹

In Deutschland wurden die direkten Kosten für Leistungen aufgrund chronischer Leberkrankheiten und -zirrhose für 1994 auf ca. 1,9 Mrd. DM geschätzt. Zusätzlich wurden 152 Mio. DM direkte Kosten für Virushepatitiden angegeben. Basierend auf der Annahme, dass 40 % der Fälle kompensierter Zirrhosen durch eine chronische Hepatitis C bedingt sind,^{13; 246} bedeutet dies einen sehr hohen Hepatitis C-bedingten Ressourcenverbrauch in Deutschland.

Die Gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) registrierten 1993 in Deutschland insgesamt ca. 1 Mio. Arbeitsunfähigkeitstage (AU-Tage) durch chronische Leberkrankheit und -zirrhose verursacht. Die Bevölkerung in den ost- und westdeutschen Bundesländern unterscheidet sich hinsichtlich der Häufigkeit und Dauer der Arbeitsunfähigkeit. Für AOK-Mitglieder lag sie 1994 im Westen bei 68 Tagen und im Osten bei 105 Tagen. Beide Werte übersteigen den Gesamtdurchschnitt um ein Mehrfaches. Etwa 1,5 % aller Frühberentungen bei Männern und 0,8 % bei Frauen wurden 1995 wegen chronischer Leberkrankheit und -zirrhose ausgesprochen.¹² Im Jahr 2000 wurden von der gesetzlichen Rentenversicherung (GRV) 417 stationäre medizinische und sonstige Leistungen zur Rehabilitation wegen chronischer Hepatitis B oder C erbracht.¹⁵

4.1.2.2 Beschreibung der Technologie

4.1.2.2.1 Wirkstoffe antiviraler Therapien

4.1.2.2.1.1 Interferone und Peginterferone

Interferone sind Zytokine, die von körpereigenen Leukozyten und Fibroblasten als Reaktion auf eine Virusinfektion produziert werden. Sie besitzen einen antiviralen, einen antiproliferativen und einen immunmodulatorischen Effekt.¹⁷⁴

Für die Therapie der chronischen Hepatitis C wurden folgende Interferone untersucht: Interferon α -2a (IFN α -2a), Interferon α -2b (IFN α -2b), lymphoblastoides Interferon α (IFN α -n1) und Konsensus-Interferon α . Bei dem lymphoblastoiden Interferon handelt es sich um ein Gemisch natürlicher α -Interferon-Subtypen, das Konsensus-Interferon ist ein gentechnisch verändertes α -Interferon, das mit dem Ziel maximaler biologischer Aktivität die Eigenschaften mehrerer α -Interferon-Subtypen verbindet.

Durch die Bindung eines α -Interferons an Polyethylenglykol (PEG) wurde das Depot-Interferon (pegyliertes Interferon α) entwickelt, das durch den weitgehend inerten Trägerstoff PEG eine im Vergleich zum unmodifizierten Interferon wesentlich verlängerte Halbwertszeit besitzt.

Es wurden bislang 2 verschiedene Arten von pegyliertem Interferon α entwickelt: Peginterferon α -2a ist ein an einem verzweigt-kettigen Methoxy-PEG (Molekulargewicht: 40kDa) gebundenes Interferon α ; Peginterferon α -2b ist ein an einem linearen PEG (12 kDa) kovalent gebundenes Interferon α .^{108; 148; 263} Die beiden pegylierten Interferone unterscheiden sich bezüglich ihrer Pharmakokinetik, und -dynamik sowie in ihrer Dosierung.²⁶²

Häufig auftretende Nebenwirkungen von Interferonen sind grippeähnliche Symptome, Müdigkeit, Kopfschmerzen und Fieber.^{78; 153} Schwere Nebenwirkungen wie depressive Verstimmungen bis hin zu Suizidversuchen können ebenso vereinzelt auftreten.

Eine Behandlung mit Interferon α ist kontraindiziert bei Patienten mit:^{78; 88; 90; 121; 124; 153; 256}

- Kardiovaskulären oder pulmonalen Erkrankungen.
- Autoimmunerkrankungen.
- Chronischer Niereninsuffizienz.
- Präexistenten Depressionen.
- Persistentem Drogenkonsum.
- Alkoholismus.
- HIV-, HBV-, HDV-Koinfektion.
- Schweregradiger dekompensierter Leberzirrhose.
- Schlechter Verordnungstreue (Compliance).

4.1.2.2.1.2 Ribavirin

Ribavirin ist ein synthetisches Guanosin-Analog mit virostatistischer Aktivität gegen ein breites Spektrum von DNA- und RNA-Viren.¹⁷² Ribavirin allein hat keinen Effekt auf die HCV-Viruslast, obgleich eine vorübergehende Reduktion der Aminotransferasen-Konzentration und eine Verbesserung der Leberhistologie in 30-50 % der Patienten beobachtet wurde.^{42; 71; 77} Ribavirin könnte so den Effekt von Interferonen verstärken sowie immunmodulatorisch und immunsuppressiv wirken.

Eine der häufigsten Nebenwirkungen von Ribavirin ist die hämolytische Anämie, die zu einer Verschlechterung koronarer Herzerkrankungen führen kann.^{42; 71; 77} Ein Absinken der Hämoglobin-Konzentration erfolgt normalerweise innerhalb der ersten 2 bis 6 Wochen der Therapie. Aus diesem Grund sind zusätzliche Blutuntersuchungen vor und während einer antiviralen Kombinationstherapie erforderlich.

Weiterhin haben Tierversuche mit verschiedenen Spezies signifikante teratogene und embryotoxische Wirkungen von Ribavirin angezeigt.^{163; 178} Ein Schwangerschaftstest vor Beginn und fortführend monatlich während einer antiviralen Therapie mit Ribavirin bis 6 Monate nach ihrer Beendigung wird ebenso empfohlen wie eine effektive Kontrazeption.¹⁹⁵

Eine Therapie mit Ribavirin ist kontraindiziert bei:^{89; 123; 153}

- Schwangerschaft.
- Niereninsuffizienz im Endstadium.
- Anämie.
- Hämoglobinopathien.
- Präexistenten bzw. hohem Risiko für kardiovaskuläre und koronare Herzerkrankungen.

- Persistentem Drogenkonsum.
- Alkoholismus.
- HIV-, HBV-, HDV-Koinfektion.
- Schlechter Verordnungstreue (Compliance).

4.1.2.2.2 Zulassung und Dosierung in Deutschland

4.1.2.2.2.1 Monotherapien

Die Monotherapie mit Interferon α oder Peginterferon α ist hauptsächlich indiziert im Fall einer Intoleranz oder einer Kontraindikation gegenüber Ribavirin.^{88; 90; 121; 124; 256} In Deutschland sind zurzeit 2 α -Interferone für die antivirale Monotherapie bei Patienten mit chronischer Hepatitis C zugelassen, dies sind Interferon α -2a (Roferon®, Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen; Zulassungsdatum: April 1996 (Pers. Mitteilung Dr. Cord Jensen, Hoffmann-La Roche AG, 30.7.2003) und Interferon α -2b (IntronA®; Essex Pharma GmbH, München; Zulassungsdatum: September 1991).^{83; 88} Die beiden Interferone unterscheiden sich nur in einer Aminosäure. Pharmakokinetische Untersuchungen haben ergeben, dass die Aktivität beider Interferone ähnlich ist.^{88; 121} Ebenso zugelassen für die antivirale Monotherapie bei chronischer Hepatitis C ist das Konsensus-Interferon Alfacon-1 (Inferax®, Yamanouchi Pharma GmbH, Heidelberg; Zulassungsdatum: Februar 1999).^{82; 256} Unter den pegylierten Interferonen ist in Deutschland derzeit für die antivirale Monotherapie für Erwachsene mit chronischer Hepatitis C das Peginterferon α -2b (PegIntron®, Essex Pharma, München; Zulassungsdatum: Mai 2000)^{85; 90} und das Peginterferon α -2a (Pegasys®, Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen; Zulassungsdatum: Juni 2002)^{86; 124} zugelassen.

Die empfohlene Dosierung von Interferon α -2a ist eine subkutane Injektion mit 3-6 Millionen Einheiten 3-mal wöchentlich.¹²¹ Die empfohlene Dosierung von Interferon α -2b ist eine subkutane Injektion mit 3 Millionen Einheiten 3-mal wöchentlich.⁸⁸ Die Dosierung des Konsensus-Interferons Alfacon-1 ist 9 μ g 3-mal wöchentlich subkutan injiziert.²⁵⁶ Die Dosierung von Peginterferon α -2b wird vom Hersteller mit einer subkutanen Gabe von 1,0-1,5 μ g pro kg Körpergewicht pro Woche angegeben.⁹⁰ Die Dosierung von Peginterferon α -2a beträgt nach Herstellerangaben für die Monotherapie 1-mal wöchentlich 180 μ g subkutan.¹²⁴

4.1.2.2.2.2 Kombinationstherapien

In Deutschland ist derzeit die Kombinationstherapie mit Interferon α -2b (Intron A®; Essex Pharma, München; Zulassungsdatum: März 2000) und Ribavirin (Rebetol®, Essex Pharma, München, Zulassungsdatum: Mai 1999)^{84; 89} sowie die Kombinationstherapie mit Interferon α -2a (Roferon®; Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen, Zulassungsdatum: Juni 2000) (Pers. Mitteilung Dr. Cord Jensen Hoffmann-La Roche AG) und Ribavirin (Copegus®, Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen, Zulassungsdatum: November 2002) für die antivirale Kombinationstherapie von Patienten mit chronischer Hepatitis C zugelassen.¹²³ Das Interferon Alfacon-1 ist in Deutschland derzeit nicht für die antivirale Kombinationstherapie mit Ribavirin zugelassen.

Ferner ist in Deutschland die Kombinationstherapie mit Peginterferon α -2b (PegIntron®; Essex Pharma, München; Zulassungsdatum: Mai 2000) oder Peginterferon α -2a (Pegasys®, Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen, Zulassungsdatum: Juni 2002) und Ribavirin für die antivirale Kombinationstherapie von Patienten mit chronischer Hepatitis C zugelassen.

Die empfohlene Dosierung von Interferon α -2b ist eine subkutane Injektion mit 3 Millionen Einheiten 3-mal wöchentlich.⁸⁸ Die Dosierung von Peginterferon α -2b in Kombinationstherapien wird vom Hersteller mit 1,5 Mikrogramm pro kg Körpergewicht pro Woche angegeben.⁹⁰ Die Dosierung von Ribavirin in Kombination mit pegyliertem und nicht pegyliertem Interferon α -2b basiert auf dem Körpergewicht des Patienten und wird wie folgt angegeben.⁸⁹

- 800 mg / Tag bei einem Körpergewicht unter 65 kg.
- 1000 mg / Tag bei einem Körpergewicht von 65-85 kg.
- 1200 mg / Tag bei einem Körpergewicht über 85 kg.

Die empfohlene Dosierung von Interferon α -2a ist eine subkutane Injektion mit 3-6 Millionen Einheiten 3-mal wöchentlich.¹²¹ Die Dosierung von Peginterferon α -2a in der Kombinationstherapie mit Ribavirin beträgt nach Herstellerangaben 180 μ g / Woche.¹²⁴ Die Dosierung von Ribavirin in Kombination mit pegyliertem und nicht pegyliertem Interferon α -2a basiert auf dem Körpergewicht des Patienten und wird wie folgt angegeben:¹²³

- 1000 mg / Tag bei einem Körpergewicht unter 75 kg.
- 1200 mg / Tag bei einem Körpergewicht von 75 kg oder darüber.

4.1.2.2.3 Effektivität antiviraler Therapien mit Interferon allein oder in Kombination mit Ribavirin

4.1.2.2.3.1 Interferon-Monotherapie

Die Interferon-Monotherapie war lange Zeit die einzige Option zur antiviralen Therapie bei chronischer Hepatitis C. Die unterschiedlichen Interferone wiesen eine ähnliche Wirksamkeit auf.¹¹ Etwa 40 % HCV-infizierter therapienaiver Patienten erzielen eine Virusreduktion unterhalb der Nachweisgrenze nach 48 Wochen Interferon-Monotherapie. Die Langzeitwirksamkeit ist jedoch limitiert. Zahlreiche Studien berichten von einem Rückfall bei Patienten, die nach Therapieende HCV-negativ waren. Lediglich 10-20 % der Patienten sprechen langfristig auf die Interferon-Monotherapie an.^{52; 135; 136; 144; 177; 231; 232}

Pegyliertes Interferon α hat eine höhere Halbwertszeit und therapeutische Aktivität. Eine antivirale Monotherapie mit Peginterferon zeigte höhere Ansprechraten als konventionelle Interferon-Monotherapien. Die SVRs der Monotherapie mit Peginterferon α liegen im Bereich von 29-39 %.^{101; 115; 183; 234; 263}

4.1.2.2.3.2 Kombinationstherapie mit Interferon / Peginterferon und Ribavirin

Eine Kombination von Interferon mit Ribavirin führt zu höheren SVRs als die Monotherapie mit Interferon. In mehreren unabhängigen randomisiert kontrollierten klinischen Studien (RCTs), die eine antivirale Therapie mit Interferon in Kombination mit Ribavirin im Vergleich zu Interferon allein in therapienaiven Patienten untersuchten, wurden SVRs zwischen 38 % und 43 % berichtet.^{142; 163; 178; 184} Eine kürzlich publizierte Metaanalyse¹³⁵ von Kjaergard et al. und ein Cochrane Review¹³⁶ ergaben eine gepoolte SVR von 37 % für die Kombinationstherapie von Interferon und Ribavirin. Im Cochrane Review wird für die Kombinationstherapie von Interferon und Ribavirin versus der Interferon-Monotherapie ein gepooltes relatives Risiko von 0,74 für das Outcome „keine SVR“ angegeben.¹³⁶ Zusätzlich wurde eine Verbesserung der Leberhistologie erreicht. Die Kombinationstherapie mit Ribavirin erzielte im Vergleich zu Interferon allein eine Reduktion von 2,6 versus 1,9 Einheiten des „Knodell-Scores“.^{163; 178}

Auch bei Patienten, die nach einer früheren Interferon-Monotherapie ein Rezidiv entwickelten, wurde eine SVR von 30-49 % mit einer Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin erzielt.^{32; 63; 135; 136; 156} Für nicht auf die antivirale Therapie ansprechende Patienten (Nonresponder) wurde in Metaanalysen eine dauerhafte virologische Ansprechrate von 14-15 % angegeben.^{60; 135; 136}

Eine im Jahr 2001 publizierte randomisierte multizentrische Studie belegte die Überlegenheit der Kombinationstherapie mit Peginterferon α -2b plus Ribavirin gegenüber der Kombinationstherapie mit nicht pegyliertem Interferon α -2b plus Ribavirin.¹⁵⁵ Diese Studie zeigte für die Kombinationstherapie mit Peginterferon α -2b plus Ribavirin eine SVR von 54 % bei therapienaiven Patienten mit chronischer Hepatitis C im Studienarm mit einer Behandlungsdauer von 48 Wochen und einer Dosierung von 1,5 μ g / kg / Woche Peginterferon α -2b plus 800 mg / Tag Ribavirin. Eine Post-hoc-Analyse für eine körperegewichtabhängige Dosierung von Ribavirin ($\geq 10,6$ mg / kg / Tag) erbrachte für die Kombinationstherapie mit Peginterferon α -2b plus Ribavirin über 48 Wochen eine SVR von 61 %.¹⁵⁵ Eine 2002 veröffentlichte weitere multizentrische klinische Studie¹⁰¹ zur Kombinationstherapie mit Peginterferon α -2a und Ribavirin zeigte eine erhöhte Wirksamkeit der Kombinationstherapie mit Peginterferon α -2a plus Ribavirin (SVR 56 %) gegenüber der Monotherapie mit Peginterferon α -2a (SVR 39 %) und gegenüber der Kombinationstherapie mit nicht pegyliertem Interferon α -2b plus Ribavirin (SVR 45 %). Weitere, bislang nicht im Volltext veröffentlichte Studienergebnisse^{1; 96; 102; 114} sprechen ebenfalls für die bessere Wirksamkeit von Peginterferon α -2a plus Ribavirin gegenüber der Peginterferon-Monotherapie und der Therapie mit Interferon plus Ribavirin.

Faktoren, die mit einer SVR auf eine Kombinationstherapie positiv assoziiert sind, ähneln denen der Interferon-Monotherapie:¹⁷⁸

- Alter unter 40 Jahre.
- Geringe Viruslast vor Therapiebeginn (< 3,5 Millionen Kopien / ml).
- HCV-Genotyp 2 oder 3.
- Abwesenheit einer Leberzirrhose oder -fibrose vor Therapiebeginn.
- Weibliches Geschlecht.

4.1.2.3 Gesundheitsökonomische Aspekte

Die antivirale Behandlung einer chronischen Hepatitis C ist kostenintensiv und der größte Anteil der Therapiekosten ist für die antiviralen Medikamente (Interferone und Ribavirin) aufzuwenden. Shepherd et al.²⁰⁴ berichteten von Kosten in Höhe von £ 4.422 für 24 Wochen Behandlung mit einer Kombinationstherapie – die Kosten für ärztliche Überwachung nicht eingeschlossen. Für die USA wurden Kosten angegeben von 2.900 US\$ für 48 Wochen Therapie mit Interferon allein und 12.300 US\$ in Kombination mit Ribavirin, basierend auf mittleren Großhandelspreisen, Kosten für ärztliches Monitoring und therapieassoziierten weiteren Leistungen.²⁴⁹ Steimann et al.²²⁶ schätzten die reinen Medikamentenkosten für 48 Wochen Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin auf etwa 40.000 DM (ca. 20.500 €). Die Kosten für Ribavirin in dieser Überschlagsrechnung entstammen den deutschen Arzneimittelpreisen von 1999, die Kosten für Interferon wurden der Roten Liste 1999 entnommen. Ambulante ärztliche Versorgung und Laborkosten für durchgeführte Tests wurden in dieser Berechnung nicht berücksichtigt. Da die Kosten für Peginterferon höher sind als für Interferon, ist mit deutlich höheren Arzneimittelgesamtkosten bei einer Therapie mit Peginterferon plus Ribavirin zu rechnen.

Allerdings sind neben den Therapiekosten ebenso die Kosten zu berücksichtigen, die bei Auftreten von erkrankungsbegleitenden Komplikationen durch eine dekompensierte Zirrhose und deren Komplikationen zu erwarten sind. Eine antivirale Therapie mit Interferon allein oder in Kombination mit Ribavirin reduziert die Erkrankungsprogression mit zunehmender therapeutischer Effektivität. Dies führt zu Kosteneinsparungen durch die Verhinderung von schweren Lebererkrankungen und ihrer Behandlung.

Gesundheitsökonomische Studien aus den USA^{33; 34; 134; 250} berichteten für 6 bzw. 12 Monate Interferon-Monotherapie ein diskontiertes IKNV im Bereich von 1.900-2.900 US\$ bzw. 3.700 US\$ pro gewonnenem qualitätskorrigiertem Lebensjahr (QALY) für therapienaive Patienten mit einem mittleren Alter von 40 Jahren. Shiell et al. 1999 berichteten für Australien ein diskontiertes IKNV für 6 bzw. 12 Monate Interferon-Monotherapie von 5.600 und 6.500 australische Dollar pro QALY (Aus\$ / QALY).²⁰⁵

Aktuelle ökonomische Studien aus den USA und Europa zur Kosteneffektivität der Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin^{50; 189; 203; 204; 228; 249; 258} als initiale Therapie für Patienten mit chronischer Hepatitis C zeigten, dass diese im Vergleich zur Interferon-Monotherapie kosteneffektiv sind. Auch ein kürzlich publizierter HTA-Bericht²⁰⁴ konnte die Kosteneffektivität einer antiviralen Behandlung mit Interferon in Kombination mit Ribavirin zeigen.

Auch für Patienten, die nach einer früheren Interferon-Monotherapie einen Rückfall erlitten, wurde eine antivirale Therapie mit Interferon in Kombination mit Ribavirin als kosteneffektiv bewertet.^{49; 252}

Zur Kosteneffektivität der Kombinationstherapie von Peginterferon und Ribavirin lagen bis zum Abschluss der systematischen Literatursuche (Dezember 2002) keine publizierten Ergebnisse in Form von Fachzeitschriftartikeln, systematischen Übersichtsarbeiten oder HTA-Berichten mit Expertengutachten (Peer-Review) vor.

4.1.2.4 Expertenmeinungen und Empfehlungen

Auf der europäischen Konsensuskonferenz (EASL) im Jahre 1999 wurden folgende Empfehlungen für die antivirale Behandlung der chronischen Hepatitis C ausgesprochen:¹³

Eine antivirale Behandlung HCV-infizierter therapienaiver Patienten mit chronischer Hepatitis C wird mit einer Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin empfohlen, wenn keine Kontraindikation vorliegt. Die Therapiedauer ist abhängig von dem HCV-Genotyp und der Viruslast. Patienten mit Genotyp 2 oder 3 sollten unabhängig von der Viruslast die Kombinationstherapie für 6 Monate einnehmen. Patienten mit Genotyp 1 und einer HCV-RNA-Konzentration von mehr als 2 Millionen Kopien / ml sollten 12 Monate therapiert werden. Patienten mit Genotyp 1 und einer HCV-RNA-Konzentration von weniger als 2 Millionen Kopien / ml sollten 6 Monate therapiert werden. Die antivirale Therapie sollte nach 6 Monaten abgebrochen werden, wenn es zu keinem virologischen Ansprechen (Response) kommt. Bei Kontraindikation für Ribavirin wird eine Interferon-Monotherapie für 12 Monate in einer Dosierung von 3 Millionen Einheiten Interferon 3-mal wöchentlich empfohlen. Die Therapie sollte hier nach 3 Monaten abgebrochen werden, wenn es bis zu diesem Zeitpunkt zu keinem virologischen Ansprechen gekommen ist.

Dieser Algorithmus wird auch in den 2001 in der Fachzeitschrift *Gut* veröffentlichten britischen Leitlinien empfohlen.⁴⁵

Die Empfehlungen, Patienten mit Genotyp 1 für 6 Monate zu therapieren falls die Viruslast niedrig ist, wurde jedoch in einer Studie von Poynard et al.¹⁷⁸ als inadäquat eingestuft. Poynard et al. zeigten, dass 71 % dieser Patienten nach 12 Monaten Therapie eine SVR erzielen,

während bei einer Therapiedauer von 6 Monaten nur 53 % der Patienten dauerhaft ansprechen. Ebenso wurde die auf 6 Monate beschränkte Therapie von Patienten mit Genotyp 2 oder 3 als inadäquat bezeichnet, da unter den Patienten mit extensiver Fibrose 80 % eine SVR erzielen, wenn sie 12 Monate behandelt werden. Bei der empfohlenen Therapiedauer von 6 Monaten sind dies nur 65 %.

Poynard et al.¹⁷⁸ schlagen folgende Behandlungsstrategie vor: Eine Kombinationstherapie sollte generell 6 Monate lang durchgeführt werden. Die Konzentration der Viruslast nach 6 Monaten antiviraler Therapie entscheidet dann über die Fortsetzung oder Beendigung der Therapie. Patienten mit nachweisbarer HCV-RNA nach 6 Monaten antiviraler Therapie sollten die Therapie abbrechen. Bei Patienten mit nicht-nachweisbarer HCV-RNA entscheidet die Anzahl benigner Faktoren über die Therapiedauer. Weniger als 4 benigne Faktoren begünstigen eine Therapiedauer von 12 Monaten, während 4 oder 5 benigne Faktoren für eine Therapiedauer von 6 Monaten sprechen.

In einem HTA-Bericht im Auftrag von National Institute for Clinical Excellence (NICE) wurde die Kombinationstherapie von Interferon α mit Ribavirin als medizinisch effektiv und gesundheitsökonomisch effizient für therapienaive und rückfällige Patienten mit chronischer Hepatitis C eingestuft.²⁰⁴ Eine wiederholte antivirale Behandlung von Nonrespondern nach einer Interferon-Monotherapie mit einer Kombinationstherapie wird als nicht kosteneffektiv eingestuft. Die Empfehlung für die Dauer der antiviralen Therapie folgt der von Poynard. Die kosteneffektivste Option war die antivirale Behandlung für 6 Monate und für weitere 6 Monate bei virusnegativen Patienten mit nur 1-2 benignen Faktoren.

In der jüngst publizierten internationalen Konsensuskonferenz der National Institutes of Health (NIH) 2002 wurden die folgenden neuen Empfehlungen für die antivirale Behandlung der chronischen Hepatitis C ausgesprochen:^{16; 17; 202}

Eine antivirale Behandlung HCV-infizierter therapienaiver Patienten mit chronischer Hepatitis C wird mit einer Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin empfohlen, wenn keine Kontraindikation vorliegt. Bei therapienaiven CHC-Patienten mit HCV-Genotyp 2 oder 3 kann eine Therapie mit nicht pegyliertem Interferon und Ribavirin empfohlen werden. Die Therapiedauer ist abhängig von dem HCV-Genotyp. Patienten mit Genotyp 2 oder 3 sollten die Kombinationstherapie für 6 Monate unabhängig von einer frühen virologischen Response durchführen. Patienten mit Genotyp 1 sollten 12 Monate therapiert werden. Die antivirale Therapie sollte bei Patienten mit Genotyp 1 nach 3 Monaten abgebrochen werden, wenn es zu keinem frühen virologischen Ansprechen kommt. Ein frühes virologisches Ansprechen liegt definitionsgemäß dann vor, wenn ein negativer HCV-RNA Test vorliegt oder HCV-RNA-Reduktion um mindestens 2 logarithmische Stufen der Ausgangsviruslast innerhalb der ersten 12 Wochen beobachtet wird. Die empfohlene tägliche Dosierung von Ribavirin wird für Patienten mit Genotyp 2 oder 3 mit 800 mg und bei Patienten mit Genotyp 1 mit 1000-1200 mg angegeben.

Neue europäische oder deutsche Empfehlungen zur Therapie der chronischen Hepatitis C lagen zum Zeitpunkt der Erstellung dieses HTA-Berichts nicht vor.

4.1.2.5 Lebenszyklus der Technologie

Der Lebenszyklus einer medizinischen Technologie gliedert sich in verschiedene Entwicklungsphasen. Sie erstrecken sich von einem experimentellen Stadium über die Einführung der Technologie, die Akzeptanz und den Einsatz der Technologie hin zu einer Phase ihres Niedergangs oder ihrer Stabilisierung auf einem bestimmten Niveau.

Bei der Beurteilung einer Technologie ist ihr gegenwärtiger Stand im Lebenszyklus der von besonderer Bedeutung, da mit zunehmendem Voranschreiten im Lebenszyklus zum einen die

zur Evaluation verfügbaren Daten, deren Qualität sowie durch die zunehmende Erfahrung der Anwender die Stabilität der Daten zunehmen, gleichzeitig jedoch der mögliche Einfluss einer Technologiefolgenabschätzung auf die rationale Verbreitung und Anwendung der Technologie abnimmt.¹⁴⁵

Das Forschungsfeld der antiviralen Therapie ist von Schnelllebigkeit durch die ständige Verbesserung der Therapiemöglichkeiten und den medizinischen Fortschritt geprägt. Dies zeigt sich auch in der rapiden Entwicklung verschiedener antiviraler Therapieschemata für die Behandlung der chronischen Hepatitis C. Mitte bis Ende der 90er Jahre sind Interferon-Monotherapien zur Behandlung der chronischen Hepatitis C eingeführt worden. Schon wenige Jahre später wurde die Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin eingeführt und seit 1999 auch in den europäischen Leitlinien der "EASL International Consensus Conference on Hepatitis C" als Standardtherapie empfohlen.¹³ In den Jahren 2000-2002 wurden schließlich Kombinationstherapien mit Peginterferon und Ribavirin in Deutschland zugelassen. Dabei handelte es sich eher um Weiterentwicklungen wie z.B. die Kombination verschiedener Medikamente oder um Verbesserungen in der biochemisch-pharmakologischen Kinetik (pharmakologisches Design), als um Neuentwicklungen bezüglich des Wirkprinzips.

In Deutschland lässt sich die antivirale Therapie bei chronischer Hepatitis C aufgrund der gleichzeitigen Zulassung von verschiedenen (Peg-)Interferonen und Ribavirin in die Phasen „Einführung der Technologie“ (Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin) über „Akzeptanz“ (Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin als Standard etabliert) bis hin zu „Niedergang der Technologie“ (Interferon-Monotherapie nur noch bei Kontraindikation gegenüber Ribavirin) einteilen.

4.2 Fragestellung

Im Folgenden werden die konkreten Forschungsfragen des vorliegenden Health Technology Assessments formuliert und abgegrenzt.

4.2.1 Abgrenzung der Forschungsfragen und Evaluation

Die vor kurzem erteilte Zulassung der Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin in Deutschland hat eine Überarbeitung des bisher einzigen HTA-Berichts (NICE)²⁰⁴ zur Evaluation der antiviralen Therapie bei chronischer Hepatitis C notwendig gemacht.

Im vorliegenden HTA-Bericht wurde auf den europäischen Konsensus-Empfehlungen¹³ und dem HTA-Bericht im Auftrag von NICE, die beide eine Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin als Standardtherapie für die antivirale Behandlung von Patienten mit chronischer Hepatitis C empfehlen, aufgebaut. Auf eine erneute qualitative Deskription und Bewertung der internationalen Literatur zur Effektivität und Kosteneffektivität der Monotherapie wurde deshalb verzichtet. Die qualitative Deskription und Bewertung der internationalen medizinischen und gesundheitsökonomischen Ergebnisse zu den Kombinationstherapien wurde unter Verwendung des von der German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care entwickelten Instrumentariums komplett neu durchgeführt.¹⁵⁰

Um valide Ergebnisse für den spezifischen Kontext des deutschen Gesundheitssystems zu erhalten, wurde zusätzlich zur qualitativen Beschreibung und Bewertung der internationalen Ergebnisse eine detaillierte quantitative entscheidungsanalytische Modellierung unter Hinzuziehung deutscher Daten durchgeführt. Um ein für Deutschland möglichst umfassendes Bild zu erhalten, wurden im Rahmen der medizinischen und gesundheitsökonomischen Entscheidungsanalyse die Interferon-Monotherapie, die Standardkombinationstherapie Interferon plus Ribavirin und die neue Kombinationstherapie mit Peginterferon plus Ribavirin evaluiert.

Die vollständige systematische Evaluation der verschiedenen Therapieschemata wurde auf therapienaive Patienten mit einer chronischen Hepatitis C beschränkt. Die Evidenz zur Effektivität und Kosteneffektivität der verschiedenen antiviralen Therapiestrategien bei antiviral vorbehandelte Patienten mit Therapieversagen oder Rückfall wurde im Hintergrundkapitel („Kombinationstherapie mit Interferon / Peginterferon und Ribavirin“) kurz dargestellt.

Neben der antiviralen Kombinationstherapie gibt es weitere, sich z.T. in der Experimentierphase befindliche Therapieansätze und adjuvante Heilmittel. Diese sind nicht Gegenstand des vorliegenden HTA-Berichts.

4.2.2 Formulierung der Forschungsfragen

Die folgenden Forschungsfragen beziehen sich auf therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C und erhöhten Transaminasenwerten.

1. Wie verhält sich die medizinische Effektivität bezüglich des Outcomes SVR in einem Vergleich der untersuchten antiviralen Therapien?
2. Wie verhält sich die medizinische Effektivität bezüglich der folgenden Langzeitoutcomes in einem Vergleich der untersuchten antiviralen Therapien?
 - Kompensierte Zirrhose.
 - Dekompensierte Zirrhose.
 - Leberzellkarzinome.
 - Notwendige Lebertransplantationen.
 - Krankheitsspezifische Mortalität.
 - Gesamtmortalität.
 - Qualitätskorrigierte Lebenserwartung (in QALYs).
3. Wie verhält sich die Kosteneffektivität der untersuchten antiviralen Therapien im Vergleich?
4. Welche der untersuchten antiviralen Therapien ist innerhalb des deutschen Versorgungssystems unter Berücksichtigung der medizinischen Evidenz und der Kosteneffektivität als zukünftige Standardtherapie zu empfehlen?

4.3 Medizinische und ökonomische Bewertung

4.3.1 Methodik

4.3.1.1 Quellen und Recherchen

4.3.1.1.1 Literaturdatenbanken

Folgende Datenbanken wurden im Rahmen der systematischen Literaturrecherche durchsucht: MEDLINE, PreMEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, Best Evidence, NHS HTA databases (DARE, NHS EED, HTA), EconLit, Health Services Research Projects in Progress (HSRPROJ), Health Services / Technology Assessment (HSTAT), International Health Technology Assessment (IHTA), Catalog Online (CATLINE), sowie Science Citation Index (Science Citation Index Expanded, Social Science Citation Index and Arts & Humanities Citation Index). Die genutzten Datenbanken mit den jeweils berücksichtigten Jahrgängen sind in Dokument 1 (Anhang unter „Dokumente der Literatursuche“) aufgeführt.

Die systematische Recherche wurde zeitlich auf die Jahre 1990 bis 2002 eingeschränkt und umfasste Dokumente in englischer oder deutscher Sprache. Es wurde eine Freitextsuche mit Schlagwörtern und deren Verknüpfungen mit AND / OR-Operatoren durchgeführt. Dokumente, die nach dem 31.12.2002 veröffentlicht wurden, sind im vorliegenden Bericht nicht berücksichtigt.

Die systematische Suche erfolgte nach folgenden Themengruppen unterteilt:

- A. Medizinische Effektivität antiviraler Kombinationstherapien für therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C.
- B. Entscheidungsanalytische Modelle zur medizinischen Effektivität und Kosteneffektivität antiviraler Therapien für Patienten mit chronischer Hepatitis C.

Die genauen Suchstrategien zur Literaturrecherche in diesen Gruppen wurden in Dokument 1a (Anhang unter „Dokumente der Literatursuche“) dokumentiert.

Hintergrundinformationen wurden aus Übersichtsarbeiten, Metaanalysen, HTA-Berichten und, wo erforderlich, einzelnen zusätzlichen Primärstudien zu folgenden Themenbereichen erhoben:

- Krankheitsbild.
- Hepatitis C in Deutschland: Epidemiologie, aktueller Standard der Diagnostik und Therapie.
- Wirkungsmechanismen antiviraler Medikamente.
- Antivirale Monotherapien.
- Alternative antivirale Kombinationstherapien.
- Antivirale Therapie von Problemsubgruppen.

4.3.1.1.2 HTA-Berichte und Übersichtsarbeiten

Die in Tabelle 3 aufgeführten internationalen Einrichtungen wurden nach themenrelevanten HTA-Berichten und Übersichtsarbeiten durchsucht.

Tabelle 3: Publikationsliste internationaler Einrichtungen.

Internationale Einrichtung	Internetseite
Agency for Health Care Research and Quality (AHRQ)	http://www.ahrq.gov
Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA)	http://www.ccohta.ca
Cochrane Library	http://www.cochrane.org
Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI)	http://www.dimdi.de
Emergency Care Research Institute (ECRI)	http://www.ecri.org
HSTAT Health Services of the National Library of Medicine	http://text.nlm.nih.gov
Minnesota Health Technology Advisory Committee (HTAC)	http://www.health.state.mn.us
National Coordinating Center for Health Technology Assessment (NCCHTA)	http://www.ncchta.org
National Horizon Scanning Center (NHSC)	http://www.hsra.org.uk/horizon

(Fortsetzung Tabelle 3)

National Institute for Clinical Excellence (NICE).	http://www.nice.org.uk
New Zealand Health Technology Assessment (NZHTA)	http://nzhta.chmeds.ac.nz
NHS Center for Reviews and Dissemination Databases (NHS)	http://agatha.york.ac.uk/htahp.htm
Health Technology Assessment. A national R&D programme for the NHS	http://www.hta.nhsweb.nhs.uk

4.3.1.1.3 Internetseiten, Kongressberichte und Richtlinien

Die in Tabelle 4 aufgeführten Internetseiten wurden nach relevanter (Hintergrund-) Information und epidemiologischen Daten, sowie Leitlinien und Empfehlungen durchsucht. Ferner wurden die Referenzlisten der Publikationen auf relevante Beiträge gesichtet.

Tabelle 4: Internetseiten der berücksichtigten Institutionen.

Berücksichtigte Institution	Internetadresse
Gesundheitsberichterstattung Deutschland	http://www.gbe-bund.de
Robert Koch-Institut	http://www.rki.de
Statistisches Bundesamt	http://www.StaBu.de
Weltgesundheitsorganisation	http://www.who.int
Leitlinien In-Fo der ÄZQ	http://www.leitlinien.de
Hep-Net - Kompetenznetz Hepatitis	http://www.kompetenznetz-hepatitis.de
Hepatitis Centrale	http://www.hepatitis-c.de
HepNet - The Hepatitis Information Network	http://www.hepnet.com
HIV and Hepatitis	http://www.hivandhepatitis.com/hepc
Leberforum	http://www.lef.org

4.3.1.1.4 Kooperation mit Einrichtungen

Mit folgenden Einrichtungen / Gruppierungen bestand eine projektbezogene Kooperation:

- Robert Koch-Institut, Berlin.
- Cochrane Hepato-Biliary Group, Copenhagen Trial Unit, Centre for Clinical Intervention Research, Copenhagen, Denmark.
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Bonn.
- Hep-Net – Kompetenznetz Hepatitis (gefördert vom Bundesministerium für Bildung und Forschung), <http://www.kompetenznetz-hepatitis.de>.
- German Hepatitis C Model (GEHMO) Group, siehe Abbildung 17.

4.3.1.1.5 Expertenkontakte

Für die Durchführung dieses HTA-Berichts wurde ein interdisziplinäres Expertenpanel zur wissenschaftlichen Beratung der Autoren des vorliegenden Berichts eingerichtet („HTA-Expertenpanel für Hepatitis C“). Mitglieder dieses Panels wurden bezüglich unveröffentlichter Daten, Informationen und neuer Studien zum Thema befragt oder wirkten bei der Erstellung des HTA-Berichts im Rahmen methodischer, analytischer oder organisatorischer Teilaufgaben mit. Tabelle 5 führt die Mitglieder des Panels und die zugehörigen Aufgabenbereiche auf.

Tabelle 5: HTA-Expertenpanel für Hepatitis C.

Experte / Expertin	Institution
<i>Epidemiologie, Gesundheitsberichterstattung</i>	
Prof. Dr. Bärbel M. Kurth	Abteilung für Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung, Robert Koch-Institut, Berlin
Dr. Hannelore K. Neuhauser, MPH	Abteilung für Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung, Robert Koch-Institut, Berlin
<i>Infektionsepidemiologie</i>	
PD Dr. Klaus Stark	Abteilung für Infektionsepidemiologie, Robert Koch-Institut, Berlin
Dr. Nikolai Mühlberger, MPH	Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München
<i>Klinik</i>	
PD Dr. Siegbert Rossol	Abteilung Innere Medizin - Gastroenterologie, Stadtkrankenhaus Rüsselsheim, Universität Mainz
Prof. Dr. Michael P. Manns	Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Medizinische Hochschule Hannover
Prof. Dr. Stefan Zeuzem	Klinik für Innere Medizin II, Universitätskliniken des Saarlandes, Homburg / Saar
Dr. Jürgen K. Rockstroh	Medizinische Klinik und Poliklinik I der Universität Bonn
PD Dr. Markus Sagmeister	Abteilung für Innere Medizin, Landeskrankenhaus Feldkirch, Österreich
Dr. Michael Corzilius, MPH	HIV-Ambulanz, II. Med. Klinik, Christian-Albrechts-Universität Kiel
<i>Cochrane Collaboration</i>	
Dr. Lise L. Kjaergard, MD	Senior Wissenschaftlerin in der Cochrane Hepato-Biliary Group, Copenhagen Trial Unit, Centre for Clinical Intervention Research H:S Rigshospitalet, Københavener Universitetsklinik, København, Dänemark
Dr. Christian Gluud, MD	Direktor der Cochrane Hepato-Biliary Group, Copenhagen Trial Unit, Centre for Clinical Intervention Research H:S Rigshospitalet, Københavener Universitetsklinik, København, Dänemark
<i>Gesundheitsökonomie</i>	
Prof. Dr. Jürgen Wasem	Alfried Krupp von Bohlen und Halbach-Stiftungslehrstuhl für Medizinmanagement, Universität Duisburg-Essen
Dr. Pamela Aidelsburger, MPH	Alfried Krupp von Bohlen und Halbach-Stiftungslehrstuhl für Medizinmanagement, Universität Duisburg-Essen
<i>Pharmakoökonomie</i>	
Dr. rer. nat. Eva-Susanne Dietrich	Leiterin Referat Arzneimittel, Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Köln
<i>Lebensqualität, Nutzwerte</i>	
PD Dr. Ulrike Ravens-Sieberer, MPH	Epidemiologische Forschungsgruppe Kinder- und Jugendgesundheit, Robert Koch-Institut, Berlin
Dipl.-Psych. Michael Erhart	Epidemiologische Forschungsgruppe Kinder- und Jugendgesundheit, Robert Koch-Institut, Berlin
Prof. Dr. Monika Bullinger	Abteilung für Medizinische Psychologie, Universitätskrankenhaus Hamburg-Eppendorf, Universität Hamburg
Dr. Wolfgang Greiner	Institut für Versicherungsbetriebslehre, Universität Hannover
Prof. Dr. Graf v. der Schulenburg	Institut für Versicherungsbetriebslehre, Universität Hannover
<i>HTA-Methoden</i>	
Dr. Matthias Perleth, MPH	AOK-Bundesverband, Stabsbereich Medizin, Dependence Berlin
Donald Husereau, B.Sc.Pharm., M.Sc.	Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment, Ottawa, ON, Canada

(Fortsetzung Tabelle 5)

<i>Public Health</i>	
PD Dr. Manfred Wildner, MPH	Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit und Bayerischer Forschungs- und Aktionsverbund Public Health
Dipl.-Soz. Astrid Manstetten	Bayerische Forschungs- und Koordinierungsstelle Public Health, Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie, Ludwig-Maximilians-Universität München
<i>Entscheidungsanalytische Modellierung</i>	
Prof. Dr. John B. Wong	Division of Clinical Decision Making, Informatics and Telemedicine, New England Medical Center, Tufts University School of Medicine, Boston, MA, USA
<i>Biometrie</i>	
Dr. Rolf Holle	Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitsmanagement, GSF - Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, Neuherberg
Dr. Armin Koch	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bonn
<i>Medizinische Informatik</i>	
Dr. Annette Conrads-Frank	Forschungsgruppe Health Technology Assessment und Decision Sciences, Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie, Ludwig-Maximilians Universität München
<i>Medizinische Ethik</i>	
Dr. Georg Marckmann	Institut für Ethik und Geschichte der Medizin, Tübingen
<i>Entscheidungsträger, Gesundheitspolitik</i>	
Dr. Bernhard Gibis, MPH	Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Dezernat 2, Versorgungsqualität und Sicherstellung, Berlin

4.3.1.2 Systematische Literaturselektion

Die Selektion der im Zuge der Recherche identifizierten Literatur erfolgte in 2 Arbeitsschritten.

Zunächst wurden alle gefundenen Literaturstellen in eine Literaturdatenbank (EndNote® 5.0, ISI ResearchSoft™) importiert und von den einzelnen Autoren des vorliegenden Berichts unabhängig durch Sichtung der Titel und der Kurzfassungen nach den in Tabelle 6 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien vorselektiert. Im anschließenden zweiten Schritt wurde die Vorauswahl durch Sichtung der Volltextversionen weiter eingeschränkt. Bei Diskrepanzen erfolgte ein Konsensusentscheid.

Aufgrund der ungenügenden Beschreibung der Methodik in Kurzfassungen wurden ausschließlich Volltextpublikationen in die systematische Bewertung eingeschlossen. Wo dies aus Aktualitätsgründen erforderlich war, wurden im Rahmen der Entscheidungsanalyse ergänzend Informationen aus Kurzfassungen, verfügbaren Postern, Internetseiten etc., zu denen keine Volltextpublikationen vorlagen, verwendet.

Tabelle 6: Ein- und Ausschlusskriterien der Literatursuche.

Gruppe A: Medizinische Effektivität antiviraler Kombinationstherapien für therapie-naive Patienten mit CHC.

Einschlusskriterien

RCTs, systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen auf der Basis von RCTs, sowie HTA-Berichten zur medizinischen Effektivität antiviraler Kombinationstherapien mit Interferon α plus Ribavirin bei therapie-naiven Patienten mit CHC.

RCTs, systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen auf der Basis von RCTs, sowie HTA-Berichten zur medizinischen Effektivität antiviraler Kombinationstherapien mit Peginterferon α plus Ribavirin bei therapie-naiven Patienten mit CHC.

Ausschlusskriterien

Andere Publikations- oder Studientypen als die genannten.

Einsatz der genannten antiviralen Medikamente bei anderen Erkrankungen als der CHC oder anderen Studienpopulationen als die genannte.

Bezug allein auf antivirale Monotherapien.

(Es wurden im Rahmen der systematischen Entscheidungsanalyse nur Studien zur antiviralen Monotherapie mit Interferon- α einbezogen, die einen Vergleich zwischen der antiviralen Kombinationstherapie mit Interferon α plus Ribavirin und der antiviralen Monotherapie mit Interferon- α untersuchten.)

Einsatz der genannten antiviralen Medikamente bei Kindern.

Publikationen, die keine Angaben zur Studienpopulation machen.

Keine Angabe von Daten zu den in den Einschlusskriterien beschriebenen Sachverhalten.

Gruppe B: Trialbasierte Analysen oder Entscheidungsanalysen zur Kosteneffektivität und medizinischen Effektivität antiviraler Therapien für Patienten mit chronischer Hepatitis C (CHC).

Einschlusskriterien

Trialbasierte vollständige Kosten-Effektivitäts-Analyse von antiviralen Therapien mit Interferon α allein oder in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit CHC.

Trialbasierte vollständige Kosten-Effektivitäts-Analyse von antiviralen Therapien mit Peginterferon α allein oder in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit CHC.

Entscheidungsanalyse zur medizinischen Effektivität und / oder Kosten-Effektivitäts-Analyse von antiviralen Therapien mit Interferon α allein oder in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit CHC.

Entscheidungsanalyse zur medizinischen Effektivität und / oder Kosten-Effektivitäts-Analyse von antiviralen Therapien mit Peginterferon α allein oder in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit CHC.

Ausschlusskriterien

Entscheidungsanalysen (EA), die strukturell nicht auf dem natürlichen Krankheitsverlauf der chronischen Hepatitis C basieren.

Mathematische bzw. theoretische Modelle, die keine Entscheidungsanalysen Modelle zur Effektivität und Kosteneffektivität der genannten antiviralen Therapien der chronischen Hepatitis C sind.

Entscheidungsanalysen, die sich auf den Einsatz der genannten antiviralen Medikamente bei Kindern beziehen.

Entscheidungsanalysen, die den Einsatz der genannten Medikamente als Induktionstherapien (z.B. initiale Monotherapie mit Interferon mit anschließender Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin) evaluieren.

Keine Angabe von Daten zu den in den Einschlusskriterien beschriebenen Sachverhalten.

4.3.1.3 Bewertung der Literaturstellen

RCTs (Gruppe A) zu antiviralen Kombinationstherapien mit Interferon und Ribavirin wurden mit der im Anhang (siehe im Anhang „Checklisten zur Beurteilung der methodischen Qualität von Studien“) dargestellten Checkliste 2a zur Beurteilung der methodischen Qualität von Studien zur medizinischen Effektivität bewertet. Die wichtigsten Qualitätsmerkmale wurden zur Übersicht tabellarisch für alle Studien gegenübergestellt: (1) Studie mit Publikationsjahr, (2) Verblindung, (3) Äquivalente Gruppen bei Studieneinschluss (Baseline), (4) Methode der Randomisierung, (5) Methode der Datenanalyse, (6) „Power-Berechnung“, (7) Therapie „Drop-Outs“ (Anzahl und %), (8) Lost-To-Follow-Up (Anzahl und %).

Berücksichtigte Artikel der Gruppe B zu trialbasierten Analysen oder entscheidungsanalytischen Studien zur Kosteneffektivität und medizinischen Effektivität von Kombinationstherapien mit

Interferon und Ribavirin bei therapie-naiven Patienten mit chronischer Hepatitis C wurden anhand der im Anhang unter Checklisten zur Beurteilung der methodischen Qualität von Studien“ ersichtlichen Checkliste 3 zur Beurteilung der methodischen Qualität gesundheitsökonomischer Studien bewertet. Studien der Gruppe B, zur medizinischen und gesundheitsökonomischen Effektivität von Kombinationstherapien mit Interferon und Ribavirin bei Rückfall oder Nichtansprechen der Patienten sowie von Monotherapien mit Interferon allein, waren nicht Teil der formulierten Forschungsfragen und wurden deshalb nicht dem systematischen Bewertungsprozess unterzogen. Die Daten dieser Publikationen dienten jedoch in Teilen der Hintergrundinformation für das Kapitel „Gesundheitsökonomische Aspekte“.

Auch die Literatur zu entscheidungsanalytischen Studien zur medizinischen und gesundheitsökonomischen Effektivität von Mono- bzw. Kombinationstherapien bei anderen Populationen als den oben genannten wurde nicht in die systematische Bewertung eingeschlossen. Teile der Ergebnisse dieser Publikationen dienten jedoch der Hintergrundinformation sowie zur entscheidungsanalytischen Modellierung.

Die Bewertung der inhaltlich-methodischen Qualität der Studien anhand der hierfür entwickelten Kriterienkataloge erfolgte zunächst durch die Autoren (U.S. und G.S.) jeweils unabhängig voneinander. Im daran anschließenden Vergleich der Ergebnisse wurden Diskrepanzen in einer Diskussion ausgeräumt.

Die für alle Katalogkriterien erhaltenen Punktwerte dienten als Basis zur Beurteilung der Studienqualität. Anhand einzelner Punktwerte konnte die Erfüllung einzelner Kriterien, anhand von Summenscores das Abschneiden in bewertungsrelevanten Teilbereichen sowie die Gesamtqualität beurteilt werden. Aufgrund der unbekanntenen statistischen Eigenschaften der Summenscores kommt den Summenscores nur deskriptive und abschätzende Bedeutung zu.

4.3.1.4 Datenextraktion

Die wichtigsten Daten der medizinischen und ökonomischen Dokumente wurden systematisch extrahiert und im Sinne einer Datenbank zusammengestellt. Für die ökonomischen Studien wurde dafür die vorgegebene Datenbankstruktur des gesundheitsökonomischen Panels der German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care verwendet.^{150; 209} Da für die medizinische Effektivität solche Vorgaben aus der Arbeitsgruppe nicht bestehen, wurde hier für die eingeschlossenen Primärstudien (RCTs) eine Datenbank mit den folgenden Merkmalen generiert:

- Autor.
- Jahr.
- Land.
- Studientyp.
- Fragestellung.
- Studienpopulation.
- Vergleichene Therapien (Arzneimittel, Dosierung, Applikationsart, Dauer).
- Ergebnisse (insbesondere SVRs).
- Kommentar.

Wo erforderlich, wurden aus Literaturangaben relative Häufigkeiten und deren 95%-Konfidenzintervalle nach der Methode von Fleiss berechnet.⁹⁸

4.3.1.5 Qualitative Synthese

Auf der Basis der extrahierten Parameter der eingeschlossenen medizinischen und gesundheitsökonomischen Studien wurden die Merkmale und Ergebnisse der Einzelstudien in einer qualitativen Synthese entsprechend den gestellten Forschungsfragen als tabellarische Synopsis zusammengestellt.

Für die Studien zur medizinischen Effektivität wurden die kompletten im vorigen Schritt der Datenextraktion beschriebenen Merkmale dargestellt.

Für die ökonomischen Evaluationen wurde die Synopsis auf folgende Merkmale verdichtet:

- Studie.
- Land.
- Währung.
- Jahr.
- Diskontrate.
- Therapiedauer.
- Alter.
- Histologie.
- Inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (IKEV, in € / Lebensjahr).
- IKNV (in € / QALY).

4.3.1.6 Quantitative Synthese

Es wurde eine Metaanalyse für die Studien zur medizinischen Effektivität der antiviralen Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin durchgeführt. Es wurde auf Heterogenität getestet und die Ergebnisse der Metaanalysen wurden als „Forest Plots“ dargestellt. Als Effektschätzer wurde entsprechend den Standards der Cochrane Collaboration⁵⁸ das relative Risiko (RR) für die Zielgröße „keine SVR“ verwendet und mit 95%-Konfidenzintervallen (95%KI) dargestellt. Dabei wurden sowohl die Ergebnisse des Random Effects Modells (REM) als auch des Fixed Effects Modells (FEM) berichtet. Hierzu wurden Daten zur medizinischen Effektivität, den SVRs aus den berücksichtigten klinischen Studien herangezogen.

4.3.2 Ergebnisse

4.3.3 Ergebnisse der systematischen Literatursichtung

4.3.3.1 Ergebnisse der Literaturselektion

Insgesamt wurden nach systematischer Selektion 20 Literaturstellen (13 Gruppe A, 6 Gruppe B, 1 Gruppe A+B, siehe Tabelle 6), die die beschriebenen Einschlusskriterien erfüllten, berücksichtigt. In Tabelle 7 ist eine Übersicht der Anzahl aufgenommener Literaturstellen nach Themengruppen unterteilt angegeben. Ein HTA-Bericht wurde in beiden Gruppen aufgeführt, da er sowohl medizinische als auch gesundheitsökonomische Daten enthielt.

Tabelle 7: Anzahl, Publikationsart und Gruppenzugehörigkeit eingeschlossener Literatur.

Gruppe	Literaturstellen insgesamt	HTA-Berichte, Systematische Übersichtsarbeiten	Metaanalysen	Zeitschriftenartikel
A	14	3	2	9
B	7	1	–	6

Gruppe A: Medizinische Effektivität antiviraler Kombinationstherapien für therapie-naive Patienten mit chronischer Hepatitis C. Gruppe B: Trialbasierte Analysen oder Entscheidungsanalysen zur Kosteneffektivität und medizinischen Effektivität antiviraler Therapien für Patienten mit chronischer Hepatitis C.

Von den in der Literatursuche identifizierten 52 Studien zur medizinischen Effektivität der antiviralen Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin bei chronischer Hepatitis C wurden insgesamt 38 Studien, die nicht den Einschlusskriterien entsprachen, ausgeschlossen. Darunter waren 1 Editorial,³⁸ 7 Studien,^{64; 109; 120; 167; 173; 193; 198} die keine Evaluation der medizinischen Effektivität der initialen antiviralen Kombinationstherapie bei chronischer Hepatitis C berichteten, 10 Studien,^{7; 29; 31; 37; 44; 46; 55; 169; 191; 206} die über antivirale Kombinationstherapien bei bereits vorbehandelten Patienten (Non-Responder / Relapser) mit chronischer Hepatitis C berichteten, 6 Studien,^{81; 166; 175; 188; 194; 235} die vorselektierte Subpopulationen untersuchten (z.B. Genotyp 4, ausschließlich milde Hepatitis C), 5 Studien,^{21; 28; 91; 131; 264} die molekularbiologische oder pharmakokinetische Forschungsergebnisse präsentierten und 9 Studien,^{30; 36; 41; 47; 54; 73; 95; 129; 188} die ein schwer vergleichbares Studiendesign (z.B. Induktionstherapie) hatten (siehe Abschnitt „Ausgeschlossene Literatur“).

Von den in der Literatursuche identifizierten 17 Studien zur Kosteneffektivität der initialen antiviralen Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin bei chronischer Hepatitis C wurden insgesamt 10 Studien, die nicht den Einschlusskriterien entsprachen, ausgeschlossen. Darunter waren 2 Studien,^{6; 254} die nichts über das Thema der antiviralen Kombinationstherapie bei chronischer Hepatitis C berichteten, 3 Editorials^{133; 140; 248} sowie 5 Studien,^{14; 65; 79; 139; 227} die keine vollständigen Kosteneffektivitätsstudien darstellten (siehe Abschnitt „Ausgeschlossene Literatur“).

4.3.3.2 Literaturbewertung

4.3.3.2.1 Bewertung der eingeschlossenen medizinischen Studien

In Tabelle 8 wird eine Übersicht über die Studienqualität der eingeschlossenen RCTs gegeben. Keine dieser Studien wurde aufgrund von Qualitätsmängeln von der weiteren Ergebnissynthese ausgeschlossen.

Tabelle 8: Methodische Qualität der eingeschlossenen RCTs.

Studie Jahr	Verblindung	Äquivalente Gruppen zu Baseline	Methode der Randomisierung	Methode der Datenanalyse	Power-Berechnung	Therapie-Drop-Outs n (%)	Lost to Follow-Up n (%)
Chemello et al. (1995).	Pg	Ja	K.A.	K.A.	K.A.	0	0
Lai et al. (1996).	Pg	Ja	K.A.	K.A.	K.A.	1 von 21 (4,8)	1 (4,8) (verstarb durch Verkehrsunfall).

(Fortsetzung Tabelle 8)

Reichard et al. (1998).	Pt, Pg	Ja	Blockrandomisierung (verschlossene Umschläge) von der zentralen Apotheke	ITT	Angegeben	7 von 100 (7,0)	3 (3)
McHutchison et al. (1998).	Pg	Ja	Balancierte Randomisierung	ITT (modifiziert)*	Angegeben	119 von 912 (13,0)	K.A.
Poynard et al. (1998).	Pt, Pg	Ja	Zentrale Randomisierung, balanciert und stratifiziert	ITT (modifiziert)*, in Sensitivitätsanalysen: ITT, PPT.	Angegeben	159 von 832 (19,1)	Pt. ohne HCV-RNA Follow-Up wurden als Non-Responder klassifiziert.
Barbaro et al. (2000).	Inv	Ja	Blockrandomisierung, computergeneriert vom Studienkoordinationszentrum	ITT	Angegeben	40 von 428 (9,3)	20 (4,7)
Mangia et al. (2001).	Pg	Ja	k.A.	ITT	K.A.	18 von 192 (9,4)	0
Manns et al. (2001).	open label	Ja	Blockrandomisierung, computergeneriert von unabhängigem zentralen Randomisierungszentrum, balanciert und stratifiziert	ITT (modifiziert)*	Angegeben	40 von 1530 (2,6)	K.A.
Fried et al. (2002).	open label (PegINF α -2a: Pt, Inv)	Ja	Blockrandomisierung	ITT (modifiziert)*	K.A.	Woche 1-48: 312 von 1121 (27,8). Anmerkung: diese Zahl enthält auch die Kategorie „Therapieabbruch aufgrund unzureichender Response“	Woche 1-48: 15 von 1121 (1,3); Woche 49-72: 39 (3,5); darunter 3 Todesfälle (Todesursachen: hypertensive Herzerkrankung, Ertrinken, Leberkrebs. Alle 3 Pt. verstarben nach Behandlg.sende. Die Todesfälle wurden als nicht im Zusammenhang mit der Behandlung stehend bewertet).

k.A.: keine Angabe; Pt: Patienten; Pg: Pathologe; Inv: Investigator; ITT: intention-to-treat; PPT: per-protocol

* Die modifizierte ITT-Analyse basierte auf der Menge aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

4.3.3.2 Bewertung der eingeschlossenen ökonomischen Studien

Eine detaillierte Übersicht der Einzelergebnisse der Qualitätsbewertung gesundheitsökonomischer Studien wird in Tabelle 9 gegeben. In den Spalten wurden die Punktwerte für jedes der 56 Bewertungskriterien studienweise aufgelistet (siehe dazu auch Checkliste 3 „Methodische Qualität“ im Abschnitt „Checklisten zur Beurteilung der methodischen Qualität der Studien“). Zeilenweise wurde der durchschnittliche prozentuale Erfüllungsgrad der einzelnen

Bewertungskriterien (% der maximalen Punktzahl) ermittelt. Bei allen Prozentberechnungen wurden nicht relevante Items aus dem Nenner ausgeschlossen.

Die Einzelanalyse der Qualitätskriterien im Querschnitt aller Studien ergibt eine Variationsbreite des Erfüllungsgrads von 0 % bis 100 %. Konsistent nicht erfüllt wurden die Kriterien bezüglich:

- Durchführung von Sensitivitätsanalysen für die relevanten strukturellen Elemente (Kriterium 44).

Durchschnittlich unbefriedigend erfüllt (< 40 %) wurden die Qualitätskriterien bezüglich:

- Einsetzen und Berichten von adäquaten statistischen Inferenzmethoden für stochastische Daten (Kriterium 47).
- Diskussion von Richtung und Größe des Einflusses struktureller Modellannahmen auf das Ergebnis (Kriterium 50).
- Diskussion wichtiger ethischer Verteilungsfragen (Kriterium 53).

Vollständig von allen Studien erfüllt wurden dagegen, soweit relevant, die Bewertungskriterien bezüglich:

- Präzise Formulierung der Fragestellung (Kriterium 1).
- Darstellung des medizinischen und ökonomischen Problemkontexts (Kriterium 2).
- Hinreichende Beschreibung aller in die Studie einbezogenen Technologien (Kriterium 3).
- Vergleich aller im Rahmen der Fragestellung relevanten Technologien (Kriterium 4).
- Begründung der Auswahl der Vergleichstechnologien (Kriterium 5).
- Angabe des Typs der gesundheitsökonomischen Evaluation (Kriterium 8).
- Untersuchung sowohl von Kosten als auch von Gesundheitseffekten (Kriterium 9).
- Wahl und Angabe adäquater Datenquellen für die Pfadwahrscheinlichkeiten in entscheidungsanalytischen Modellen (Kriterium 14).
- Berücksichtigung aller für die gewählte Perspektive und den gewählten Zeithorizont relevanter Gesundheitszustände (Kriterium 15).
- Bewertung der verschiedenen Gesundheitszustände mit Präferenzen sowie Wahl und Angabe geeigneter Methoden und Messinstrumente (Kriterium 19).
- Wahl und Angabe adäquater Datenquellen für die Bewertungsdaten für die Gesundheitszustände (Kriterium 20).
- Ausreichende Belegung der Evidenz der Gesundheitseffekte (Kriterium 21).
- Adäquate Diskontierung zukünftige Gesundheitseffekte und Kosten (Kriterium 31).
- Angabe der Diskontraten (Kriterium 33).
- Angabe einer sinnvollen Maßzahl für die Relation zwischen Kosten und Gesundheitseffekt (Kriterium 38).
- Ableitung von Schlussfolgerungen aus den berichteten Daten / Ergebnissen in konsistenter Weise (Kriterium 55).
- Antwort auf die Fragestellung basierend auf Wissensstand und Studienergebnissen (Kriterium 56).

Tabelle 9: Einzelergebnisse der inhaltlich-qualitativen Bewertung evaluierter ökonomischer Studien, sortiert nach Erscheinungsdatum.

Qualitätskriterien	Younossi et al. (1999).	Wong et al. (2000).	Buti et al. (2000).	Shepherd et al. (2000).	Sennfält et al. (2001).	Sag- meister et al. (2001).	Stein et al. (2002).	% der max. Punkt- zahl	% der max. Summe Punkt- zahl
Fragestellung									
1	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	100	
2	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	100	
Summe	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0		100
Evaluationsrahmen									
3	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	100	
4	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	100	
5	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	100	
6	1,0	1,0	0,5	0,5	1,0	1,0	1,0	86	
7	1,0	1,0	1,0	0,5	1,0	1,0	1,0	93	
8	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	100	
9	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	100	
10	1,0	1,0	1,0	0,0	1,0	1,0	1,0	86	
Summe	8,0	8,0	7,5	6,0	8,0	8,0	8,0		96
Analysemethoden und Modellierung									
11	0,5	1,0	0,5	0,5	1,0	0,5	0,5	64	
12	1,0	1,0	0,5	0,5	1,0	1,0	1,0	86	
13	1,0	1,0	1,0	0,5	1,0	0,0	0,5	71	
14	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	100	
Summe	3,5	4,0	3,0	2,5	4,0	2,5	3,0		80
Gesundheitseffekte									
15	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	100	
16	1,0	1,0	1,0	1,0	0,5	1,0	1,0	93	
17	n.r.	n.r.	0,5	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	50	
18	0,5	1,0	n.r.	1,0	1,0	n.r.	n.r.	88	
19	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	100	
20	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	100	
21	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	100	
Summe	5,5	6,0	5,5	6,0	5,5	5,0	5,0		90
Kosten									
22	1,0	1,0	0,5	1,0	1,0	0,0	0,5	71	
23	0,5	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	93	
24	1,0	1,0	0,5	1,0	1,0	0,5	0,5	79	
25	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	0,5	1,0	93	
26	1,0	1,0	1,0	0,5	0,5	1,0	0,5	79	
27	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	
28	1,0	1,0	1,0	1,0	0,5	1,0	1,0	93	
29	n.r.	n.r.	1,0	n.r.	0,5	0,5	n.r.	67	
30	0,5	1,0	n.r.	0,5	0,5	0,0	1,0	58	
Summe	6,0	7,0	6,0	6,0	6,0	4,5	5,5		79
Diskontierung									
31	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	100	
32	1,0	1,0	1,0	0,0	0,0	1,0	0,5	64	
33	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	100	
34	1,0	1,0	1,0	0,0	1,0	0,0	0,0	57	
Summe	4,0	4,0	4,0	2,0	3,0	3,0	2,5		80

(Fortsetzung Tabelle 9)

Ergebnispräsentation								
35	1,0	1,0	n.r.	0,5	0,5	0,5	0,5	67
36	1,0	1,0	0,5	0,5	0,0	1,0	1,0	71
37	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	0,5	1,0	93
38	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	100
39	0,0	1,0	1,0	0,0	0,0	1,0	0,0	43
40	1,0	1,0	1,0	0,0	0,0	1,0	1,0	71
41	0,0	1,0	0,0	1,0	1,0	0,0	0,0	43
Summe	5,0	7,0	4,5	4,0	3,5	5,0	4,5	70
Behandlung von Unsicherheiten								
42	1,0	1,0	1,0	0,0	0,5	1,0	1,0	79
43	0,5	1,0	1,0	0,0	0,0	1,0	0,0	50
44	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0
45	1,0	0,5	1,0	n.r.	1,0	0,5	0,5	75
46	0,5	1,0	0,5	n.r.	0,5	0,5	0,5	58
47	0,5	1,0	0,0	n.r.	0,0	0,5	0,0	33
Summe	3,5	4,5	3,5	0,0	2,0	3,5	2,0	49
Diskussion								
48	0,5	0,5	0,5	1,0	1,0	0,0	1,0	64
49	0,5	1,0	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	57
50	0,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	7
51	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,0	0,5	43
52	0,0	1,0	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	50
53	0,0	0,5	0,0	0,5	0,5	0,0	0,0	21
54	1,0	0,0	1,0	1,0	1,0	1,0	0,0	71
Summe	3,0	3,5	3,0	4,0	4,0	2,0	2,5	45
Schlussfolgerungen								
55	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	100
56	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	100
Summe	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	100
Summe Gesamt	42,5	48,0	41,0	34,5	40,0	37,5	37,0	

Tabelle 10 aggregiert die Einzelitems der 11 im Qualitätskatalog festgelegten Bewertungsdimensionen und fasst diese studienweise (Spalten) zu einem prozentualen Qualitätsscore zusammen. Dabei werden alle Bewertungsdimensionen, ungeachtet der Anzahl ihrer Einzelitems, gleich gewichtet. Zusätzlich wurde der prozentuale Erfüllungsgrad der einzelnen Bewertungsdimensionen im Mittel aller Studien berechnet (Zeilen).

Der durchschnittliche Qualitätsscore beträgt 76 % mit einer Standardabweichung von 21 % und einer Spannweite von 69 % bis 91 %. Die höchsten Gesamtscores bezüglich der methodisch-inhaltlichen Qualität wurden für die Studien von Wong et al. (2000) mit 91 %, Younossi et al. (1999) mit 80 % und Buti et al. (2000) mit 79 % berechnet.

Die Variationsbreite des durchschnittlichen Erfüllungsgrads der Qualitätsdimensionen reicht von 45 % bis 100 %. Deutliche Schwächen hinsichtlich der methodisch-inhaltlichen Qualität lassen sich im Durchschnitt in folgenden Bereichen erkennen (in Klammern der durchschnittliche prozentuale Erfüllungsgrad):

- Behandlung von Unsicherheiten (49 %) - die Variationsbreite über die Studien hinweg liegt zwischen 0 % und 79 %.
 - Diskussion (45 %) - die Variationsbreite über die Studien hinweg liegt zwischen 7 % und 64 %.
- Eine hohe methodisch-inhaltliche Qualität findet sich dagegen in den Bereichen:
- Fragestellung (100 %).
 - Schlussfolgerung (100 %).

- Gesundheitseffekte (90 %) – die Variationsbreite über die Studien hinweg liegt zwischen 50 % und 100 %.
- Evaluationsrahmen (96 %) – die Variationsbreite über die Studien hinweg liegt zwischen 86 % und 100 %.

Tabelle 10: Prozentuale Erfüllung der Qualitätskriterien und Summenscore evaluierter ökonomischer Studien, sortiert nach Erscheinungsdatum.

Qualitätskriterien	Younossi et al. (1999).	Wong et al. (2000).	Buti et al. (2000).	Shepherd et al. (2001).	Sennfält et al. (2001).	Sagmeister et al. (2001).	Stein et al. (2002).	Mittelwert
Fragestellung	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
Evaluationsrahmen	100 %	100 %	94 %	75%	100%	100%	100%	96 %
Analysemethoden und Modellierung	88 %	100 %	75 %	63%	100%	63%	75%	80 %
Gesundheitseffekte	92 %	100 %	92 %	100%	92%	100%	100%	96 %
Kosten	86 %	100 %	86 %	86%	75%	56%	69%	80 %
Diskontierung	100 %	100 %	100 %	50%	75%	75%	63%	80 %
Ergebnispräsentation	71 %	100 %	75 %	57%	50%	71%	64%	70 %
Behandlung von Unsicherheiten	58 %	75 %	58 %	0%	33%	58%	33%	45 %
Diskussion	43 %	50 %	43 %	57%	57%	29%	36%	45 %
Schlussfolgerungen	100 %	100 %	100 %	100%	100%	100%	100%	100 %
Qualitätsscore	80 %	91 %	79 %	69%	74%	71%	71%	76 %

4.3.4 Medizinische Effektivität

Für die Bewertung der medizinischen Effektivität wurden 14 Dokumente eingeschlossen. Auf den Vergleich der Kombinationstherapie mit Interferon plus Ribavirin zur Interferon-Monotherapie bezogen sich 7 RCTs,^{24; 56; 142; 154; 163; 178; 184} 2 Metaanalysen,^{135; 165} 1 systematisches Cochrane Review,¹³⁶ sowie 2 HTA-Berichte,^{106; 204} von denen einer im Berichtsanhang die Ergebnisse einer Metaanalyse angab. Eine weitere Publikation von Poynard et al.¹⁷⁹ wurde als Kontextdokument für die Metaanalyse von McHutchison & Poynard¹⁶⁵ herangezogen.

2 publizierte Studien zur medizinischen Effektivität der Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin im Vergleich zur konventionellen Kombinationstherapie wurden identifiziert.^{101; 155} In 1 weiteren bisher nicht als Volltext publizierten RCT^{114; 122} zur medizinischen Effektivität der Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin wurden verschiedene Dosierungen von Ribavirin (800 mg versus 1000 / 1200 mg) und die Behandlungsdauer von 24 Wochen versus 48 Wochen untersucht. Diese Studie wurde nicht in die formale Bewertung dieses HTA-Berichts aufgenommen, da sie nicht im Volltext publiziert vorlag und zudem nicht den Vergleich mit der konventionellen Kombinationstherapie als Kontrollgruppe durchführte.

Tabelle 11 bis Tabelle 13 geben eine Übersicht über die in den Studien berichteten SVRs der jeweiligen Therapiestrategie im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Die RCTs wurden SVRs von 38-54 % für die Kombinationstherapie Interferon plus Ribavirin und von 11-21 % für die Interferon-Monotherapie bei einer Therapiedauer von jeweils 48 Wochen angegeben. Bei einer Therapiedauer von 24 Wochen werden SVRs von 31-47 % für die Kombinationstherapie Interferon plus Ribavirin und von 6-18 % für die Interferon-Monotherapie angegeben.

Tabelle 11: SVRs für Interferon plus Ribavirin versus Interferon-Monotherapie - Primärstudien (sortiert nach Behandlungsdauer und Veröffentlichungsjahr).

Studie	N	Dauer [Wochen]	SVR [%] (95% Konfidenzintervall)	
			Interferon + Ribavirin	Interferon + Placebo
Lai et al. (1996).	40	48	48 (26-70)*	11 (2-35)*
McHutchison et al. (1998).	912	48	38 (32-45)	13 (9-17)
Poynard et al. (1998).	832	48	43 (37-49)	19 (15-24)
Mangia et al. (2001).	192	48	54 (44-64)	21 (13-29)
Chemello et al. (1995).	45	24	47 (22-73)*	K.A.
McHutchison et al. (1998).	912	24	31 (25-37)	6 (3-9)*
Poynard et al. (1998).	832	24	35 (29-41)	19 (15-24)
Reichard et al. (1998).	100	24	36 (23-51)*	18 (9-32)*
Barbaro et al. (2000).	428	24	43 (36-50)*	17 (13-23)*

SVR: Sustained Virological Response Rate; d.h. virusnegativ 6 Monate nach Therapieende.

* Eigene Berechnung des 95%-Konfidenzintervall aus Angaben in der Publikation.

K.A.: keine Angabe.

In Metaanalysen wurden SVRs von 32-41 % für Interferon in Kombination mit Ribavirin und von 8-16 % für die Interferon-Monotherapie berichtet.

Tabelle 12: SVRs für Interferon plus Ribavirin versus Interferon allein - Metaanalysen.

Studie	N	Dauer [Wochen]	SVR [%] (95% Konfidenzintervall)		Effektschätzer für keine SVR
			IFN + Ribavirin	IFN + Placebo	
McHutchison & Poynard (1999), Poynard et al. (2000).	1744	48	41 (36-45)	16 (13-19)	RR 0,71 (0,65-0,77)*
Shepherd et al. (2000).	648	24	32 (27-37)	8 (5-11)	OR 0,20 (0,38-0,11)
Kjaergard et al. (2001), Kjaergard et al. (2002).	2311	24-48	37 (34-40)	13 (11-16)*	RR 0,74 (0,70-0,78)

SVR: Sustained Virological Response Rate; d.h. virusnegativ 6 Monate nach Therapieende; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; k.A.: keine Angabe; * Eigene Berechnungen aus den anderen Werten in dieser Tabelle. Konfidenzintervalle wurden, wo nicht angegeben, von den Autoren berechnet.

Manns et al.¹⁵⁵ berichten SVRs von 54 % für Peginterferon in Kombination mit Ribavirin und von 47 % für das konventionelle Interferon in Kombination mit Ribavirin bei einer Therapiedauer von jeweils 48 Wochen. In der Subgruppe der Patienten, die mit einer Dosis von $\geq 10,6$ mg Ribavirin pro kg Körpergewicht behandelt wurden, konnte eine SVR von 61 % für Peginterferon in Kombination mit Ribavirin versus 48 % für das konventionelle Interferon in Kombination mit Ribavirin beobachtet werden. Fried et al.¹⁰¹ berichten eine SVR von 56% für Peginterferon in Kombination mit Ribavirin und von 44% für das konventionelle Interferon in Kombination mit Ribavirin bei einer Therapiedauer von jeweils 48 Wochen.

Tabelle 13: SVR für Peginterferon plus Ribavirin versus Interferon plus Ribavirin.

Studie	N*	Dauer [Wochen]	SVR [%] (95% Konfidenzintervall)		p-Wert
			Peginterferon + Ribavirin	Interferon + Ribavirin	
Manns et al. (2001).	1016	48	54 (49-58)*	47 (42-51) [†]	0,002 [§]
Fried et al. (2002).	897	48	56 (51-61)*	44 (39-49) [†]	< 0,001 [§]

* Die Fallzahlen beziehen sich ausschließlich auf die in der Tabelle aufgeführten Therapiegruppen.

[†] Eigene Berechnung des 95%-Konfidenzintervall aus Angaben in der Publikation.

[§] Eigene Berechnung des p-Werts aus Angaben in der Publikation.

SVR: Sustained Virological Response Rate; d.h. virusnegativ 6 Monate nach Therapieende.

Ein fallzahlgewichtetes Poolen dieser beiden Studien erbrachte eine SVR von 55 % für Peginterferon in Kombination mit Ribavirin und von 46 % für Interferon plus Ribavirin. Das gepoolte relative Risiko für die Zielgröße „keine SVR“ bei Peginterferon plus Ribavirin versus Interferon plus Ribavirin lag sowohl im Random Effects Modell (REM) als auch im Fixed Effects Modell (FEM) bei 0,83 (95%KI im FEM: 0,76-0,91). Das bedeutet, dass Peginterferon plus Ribavirin gegenüber Interferon plus Ribavirin die Fälle ohne SVR um 17 % reduziert. Die Ergebnisse sind Tabelle 14 zu entnehmen. Im Test auf Heterogenität der Studien konnte keine statistisch signifikante Heterogenität festgestellt werden ($p = 0,29$), allerdings ist die statistische „Power“ eines Heterogenitätstests bei nur 2 Studien sehr begrenzt. Da allerdings beide statistische Modelle (FEM und REM) dieselben gepoolten Effektschätzer erbrachten, ist von einem robusten Ergebnis auszugehen. Abbildung 1 stellt den Forest Plot für die beiden statistischen Modelle dar.

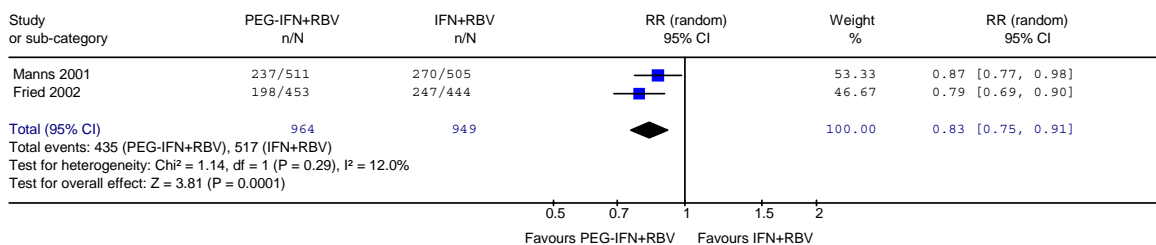
Tabelle 14: Metaanalyse: Gepoolte Sustained Virological Response Rate (SVR) und relatives Risiko für keine SVR für Peginterferon plus Ribavirin versus Interferon plus Ribavirin.

Modell	N	Dauer [Wochen]	SVR [%] (95% Konfidenzintervall)		Effektschätzer für keine SVR Interferon + Ribavirin vs. Interferon + Placebo
			Peginterferon + Ribavirin	Interferon + Ribavirin	
Random Effects Modell	1913	48	55 (52-58)	46 (42-49)	RR 0,83 (0,75-0,91)
Fixed Effects Modell	1913	48	55 (52-58)	46 (42-49)	RR 0,83 (0,76-0,91)

Abbildung 1: Metaanalyse: Forest Plot und gepooltes relatives Risiko für keine SVR für Peginterferon plus Ribavirin versus Interferon plus Ribavirin mit a) Random Effects Modell und b) Fixed Effects Modell.

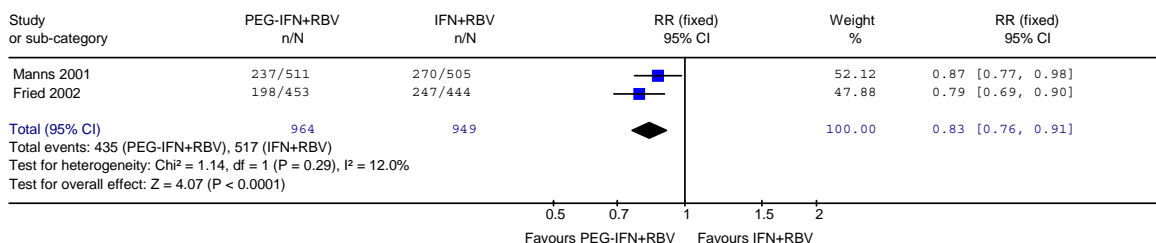
a) Random Effects Modell

Review: Antivirale Kombinationstherapie bei chronischer Hepatitis C (Version 01)
 Comparison: 01 PEG-IFN+RBV vs. IFN+RBV
 Outcome: 02 Risiko für keine SVR



b) Fixed Effects Modell

Review: Antivirale Kombinationstherapie bei chronischer Hepatitis C (Version 01)
 Comparison: 01 PEG-IFN+RBV vs. IFN+RBV
 Outcome: 02 Risiko für keine SVR



SVR: Sustained Virological Response Rate, d.h. virusnegativ 6 Monate nach Therapieende; RR: Relatives Risiko; PEG IFN: Peginterferon; IFN: Interferon; RBV: Ribavirin

4.3.5 Kosteneffektivität der Kombinationstherapien

4.3.5.1 Internationale Studien zur Kosteneffektivität der Kombinationstherapien mit Interferon / Peginterferon und Ribavirin

Zur Kosteneffektivität der Kombinationstherapien mit Interferon und Ribavirin wurden 7 Studien, darunter 1 HTA-Bericht²⁰⁴ und 6 Zeitschriftenartikel,^{50; 189; 203; 228; 249; 258} die eine vollständige Kosten-Effektivitäts-Analyse durchführten, identifiziert. Es konnten keine Publikationen in Form von Zeitschriftenartikel oder HTA-Berichten zur Kosteneffektivität der Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin identifiziert werden.

In Tabelle 15 werden die in den ökonomischen Studien angegebenen IKNVs von Kombinationstherapien mit Interferon und Ribavirin im Vergleich zur Interferon-Monotherapie (48 Wochen) dargestellt. Das IKNV variierte je nach Diskontierung, Therapiedauer der Kombinationstherapie sowie Alter und Histologie der Population. Ein direkter Vergleich der inkrementellen Kosteneffektivität ist aus diesen Gründen nur schwer möglich. In allen Analysen ist jedoch die Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin im Vergleich zu 48 Wochen Interferon-Monotherapie als kosteneffektiv einzuschätzen, wenn der in der Literatur weitgehend akzeptierte Grenzwert von 50.000 US\$ / QALY als Maß gewählt wird.¹⁰⁴

Tabelle 15: Diskontiertes inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (IKEV) und diskontiertes inkrementelles Kosten-Nutzen-Verhältnis (IKNV) für die Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin (24 oder 48 Wochen) vs. Monotherapie mit Interferon (48 Wochen) bei therapienaiven chronischen Hepatitis C-Virus-Patienten (sortiert nach Histologie und Erscheinungsdatum).

Studie	Land	Währung Jahr	Diskont- rate [%]	Therapie dauer [Wo.]	Alter [Jahre]	Histologie	IKEV [Kosten / LJ]	IKNV [Kosten / QALY]
Wong et al. 2000a ²⁴⁹	USA	US\$ 1999	3	24	40	Mild	n.a.	7.000
Buti et al. 2000 ⁵⁰	Spanien	€ 1998	3	48	30	Mild	2.984	1.325
			3	48	45	Mild	8.515	2.558
			3	48	60	Mild	36.171	5.581
Stein et al. 2002 ²²⁸	UK	£ 1998/9	6	48*	n.a.	Mild	n.a.	5.900
Wong et al. 2000 ²⁴⁹	USA	US\$ 1999	3	24	40	Mod	n.a.	2.600
Buti et al. 2000 ⁵⁰	Spanien	€ 1998	3	48	30	Mod	880	578
			3	48	45	Mod	2.172	1.172
			3	48	60	Mod	7.575	2.885
Stein et al. 2002 ²²⁸	UK	£ 1998/9	6	48*	n.a.	Mod	n.a.	2.735
Wong et al. 2000 ²⁴⁹	USA	US\$ 1999	3	24	40	Zirr	n.a.	2.600
Younossi et al. 1999 ²⁵⁸	USA	US\$ 1998	3	24	45	Mild + Mod	n.a.	KS
Sagmeister et al. 2001 ¹⁸⁹	Schweiz	€ 1998	3	48	42	Mild+Mod / G1	n.a.	7.135
			3	48	42	Mild+Mod / G-n1	n.a.	3.565
			3	24	42	Mild+Mod / G1	n.a.	13.464
			3	24	42	Mild+Mod / G-n1	n.a.	KS
Wong et al. 2000 ²⁴⁹	USA	US\$ 1999	3	24	40	Mild+Mod+Zirr	n.a.	5.400
			3	48	40	Mild+Mod+Zirr	n.a.	7.700

(Fortsetzung Tabelle 15)

Shepherd et al. 2000 ²⁰⁴	UK	£	6	24	n.a.	CHC	10.086	6.839
		n.a.	6	48	n.a.	CHC	n.a.	16.180
Stein et al. 2002 ²²⁸	UK	£	6	48*	n.a.	CHC	n.a.	3.485
Stein et al. 2002 ²²⁸	UK	£	6	48	n.a.	CHC / G-1	n.a.	8.626
		1998/9	6	24	n.a.	CHC / G-non-1	n.a.	872
Wong et al. 2000 ²⁴⁹	USA	US\$	3	24	40	Mild+Mod+Zirr / G-1	n.a.	11.600
		1999	3	24	40	Mild+Mod+Zirr / G-n1	n.a.	KS
Sennfält et al. 2001 ²⁰³	Schwe- den	US\$	3	24	43	Mild+Mod+Zirr / G-1	6.800	1.400
		n.a.	3	48	43	Mild+Mod+Zirr / G-1	21.900	6.000
			3	24	43	Mild+Mod+Zirr /	KS	KS
			3	48	43	G-n1 Mild+Mod+Zirr / G-n1	5.200	1.800

LJ: Lebensjahr, QALY: qualitätsadjustiertes Lebensjahr, n.a.: nicht angegeben, CHC: chronische Hepatitis C, Mild: milde CHC, Mod: moderate CHC, Zirr: kompensierte Zirrhose, G-1: Genotyp 1, G-n1: alle Genotypen außer Genotyp 1, KS: kostensparend (dominant). *Therapiedauer für Genotyp 1 (andere Genotypen 24 Wochen).

4.3.6 Diskussion

Es wurde eine systematische Literaturrecherche zu internationalen Studien zur medizinischen Effektivität und Kosteneffektivität der Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin und der Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin bei therapienaiven Patienten mit chronischer Hepatitis C durchgeführt. Die Literaturselektion und systematische Bewertung der identifizierten Studien erfolgte anhand der Vorgaben und mit den Instrumenten der German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care.

Mehrere RCTs und Metaanalysen klinischer Studien zeigten die höhere Effektivität der Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin im Vergleich zur Interferon-Monotherapie. Es wurden SVRs von 38-54 % für die Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin und von 11-21 % für die Interferon-Monotherapie bei einer Therapiedauer von jeweils 48 Wochen angegeben. Bei einer Therapiedauer von 24 Wochen lagen die SVRs für die Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin bei 31-47 % und für die Interferon-Monotherapie bei 6-18 %. In Metaanalysen wurden SVRs von 32-41 % für die Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin und von 8-16 % für die Interferon-Monotherapie ermittelt. Aufgrund der guten Datenlage basierend auf multiplen RCTs und verschiedenen Metaanalysen ist von einer hohen Evidenz bezüglich der Wirksamkeit der Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin auszugehen.

Die Evidenz einer höheren medizinischen Effektivität der neuen Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin im Vergleich zur Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin wurde durch 2 randomisierte klinische Multizenterstudien gegeben. Es wurden SVRs von 54-56 % für Peginterferon plus Ribavirin versus 44-47 % für Interferon plus Ribavirin bei einer Therapiedauer von jeweils 48 Wochen berichtet. In einer dieser Studien wurde in der Subgruppe der Patienten, die mit einer Dosis von $\geq 10,6$ mg Ribavirin pro kg Körpergewicht behandelt wurden, eine SVR von 61 % für Peginterferon plus Ribavirin versus 48 % für Interferon plus Ribavirin beobachtet.

Ein fallzahlgewichtetes Poolen der beiden Studien für Peginterferon plus Ribavirin erbrachte eine SVR von 55 % für Peginterferon in Kombination mit Ribavirin und von 46 % für Interferon plus Ribavirin. Das gepoolte relative Risiko für die Zielgröße „keine SVR“ bei Peginterferon plus Ribavirin versus Interferon plus Ribavirin lag bei 0,83 (95%KI im FEM: 0,76-0,91). Das bedeutet, dass Peginterferon plus Ribavirin gegenüber Interferon plus Ribavirin die Fälle ohne

SVR um 17 % reduziert. Mit nur 2 RCTs bzw. einer im Rahmen dieses HTA-Berichts durchgeführten Metaanalyse ist die Evidenz für eine medizinische Überlegenheit der Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin gegenüber der Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin zwar gegeben, jedoch sollte diese durch weitere unabhängige Studien gefestigt werden.

Es ist anzumerken, dass neben der Tatsache, dass es nicht bei allen antiviral behandelten Patienten zu einer SVR kommt, auch ohne antivirale Behandlung nicht alle Patienten eine progressive Lebererkrankungen entwickeln. Zusammen mit der Tatsache, dass es unter antiviraler Therapie zu erheblichen Nebenwirkungen kommen kann, bedeutet das, dass viele Patienten unter antiviraler Therapie mehr oder weniger starke Nebenwirkungen erleiden, ohne dafür einen klinischen Nutzen zu erhalten. Sei das nun, weil sie keine SVR erzielen und es bei ihnen trotz der Behandlung zu den schweren Komplikationen einer progredienten Lebererkrankung kommt, oder sei es, weil sie (mit oder ohne SVR) die Nebenwirkungen in Kauf nehmen müssen, aber ohne Behandlung aufgrund einer (nicht vorhersehbaren) langsamen Progression bis zu einem Tod aus anderer Ursache niemals schwerere Symptome aufgrund der Lebererkrankung erlebt hätten. Da es also um eine Abwägung zwischen möglichem medizinischen Nutzen und möglichem medizinischen Schaden geht, ist es von vorrangiger Bedeutung, sowohl zur Wirksamkeit als auch zu schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen Daten zu generieren. Gerade aber über die unerwünschten Arzneimittelwirkungen wird in den klinischen Studien häufig nicht so systematisch, explizit und vollständig berichtet wie über die Endpunkte der Wirksamkeit. Hier besteht ein großer Handlungsbedarf in der Zukunft. Insbesondere besteht Forschungsbedarf bezüglich der Durchführung von prospektiven Studien zur Arzneimittelsicherheit unter Routinebedingungen mit großen Fallzahlen, um zu diesem für die Patienten relevanten Aspekt eine bessere Evidenzlage zu schaffen.

In die identifizierten klinischen Studien wurden – wo dazu genauere Angaben gemacht wurden – weitgehend Patienten mit erhöhten Transaminasenwerten eingeschlossen. Das ist die Population, für die auch in den bisherigen europäischen Empfehlungen¹³ die antivirale Therapie empfohlen wird. Bei Patienten mit persistent normalen Transaminasenwerten wird derzeit außerhalb von klinischen Studien keine antivirale Therapie empfohlen; vielmehr wird ein Monitoring mit Nachuntersuchungen alle 4-6 Monate nahe gelegt.¹³ Die Bestimmung der Wirksamkeit und der Notwendigkeit einer antiviralen Therapie bei dieser Patientengruppe gehört zum zukünftigen Forschungsbedarf. Dazu bedarf es sowohl der Ergebnisse zur Wirksamkeit bezüglich des Surrogatparameters SVR aus RCTs als auch der Resultate von epidemiologischen Langzeitbeobachtungsstudien zur Krankheitsprogression bei unbehandelten Patienten dieser Gruppe.

In den internationalen Kosteneffektivitätsstudien wurde die Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin im Vergleich zur Interferon-Monotherapie als kosteneffektiv eingeschätzt. Das IKNV variierte jedoch je nach Diskontierung, Therapiedauer der Kombinationstherapie sowie nach Alter und Histologie der Population. Da sich sowohl epidemiologisch-klinische als auch ökonomische Parameter zwischen den verschiedenen Ländern und Deutschland unterscheiden können, kann ohne eine weitergehende differenzierte Prüfung nicht von einer einfachen Übertragbarkeit dieser Ergebnisse auf den Kontext des deutschen Gesundheitssystems ausgegangen werden.^{76; 145; 244} Für eine Anpassung der Daten an den deutschen Kontext ist eine entscheidungsanalytische Modellierung erforderlich, die im Rahmen dieses HTA-Berichts durchgeführt wurde und über deren Ergebnisse im Abschnitt „Entscheidungsanalytische Bewertung“ berichtet wird.

Zur Evaluation der neuen Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin konnte im Recherchezeitraum (bis Dezember 2002) keine als Volltext publizierte Kosteneffektivitätsstudie identifiziert werden. Aus diesem Grund konnte aufgrund der internationalen Literatur keine

Aussage zur Kosteneffektivität der neuen Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin gemacht werden. Die Beantwortung dieser Frage erforderte also unabhängig von einer oben genannten Übertragbarkeitsproblematik die Durchführung einer eigenen Kosteneffektivitätsstudie im Rahmen dieses HTA-Berichts (siehe Abschnitt „Entscheidungsanalytische Bewertung“).

Forschungsbedarf besteht im Bereich der Untersuchung der Krankheitsentwicklung und der Langzeitprognose mit und ohne antivirale Therapie chronisch erkrankter Hepatitis C Patienten. Langzeitstudien zum Krankheitsverlauf und prospektive Studien zur medizinischen Effektivität und Arzneimittelsicherheit unter Routinebedingungen sowie aktuellen Behandlungskosten bzw. in der Zukunft verbrauchten Ressourcen erscheinen ebenso sinnvoll und notwendig wie die Erhebung weiterer evidenzbasierter Daten zur medizinischen Wirksamkeit der neuen antiviralen Therapien im Rahmen weiterer RCTs. Ferner steht die Beurteilung der Verordnungstreue (Compliance), der damit verbundenen Effektivität der antiviralen Therapie und der Arzneimittelsicherheit in der Routineversorgung außerhalb klinischer Studien aus.

Zur Wirksamkeit der untersuchten Therapien liegen derzeit keine Studien vor, die als Endpunkt die Mortalität und die Morbidität gewählt haben. Die bisherigen Studien beruhen auf 2 wesentlichen, empirisch nicht hinreichend bewiesenen Annahmen, nämlich (1) dass Patienten mit chronischer Hepatitis C, positivem HCV-Nachweis und erhöhten Leberwerten aufgrund der zu erwartenden Progression eine kürzere Lebenserwartung bzw. einen aufgrund von HCV-bedingten Folgeerkrankungen reduzierten Erwartungswert bezüglich der zukünftigen Lebensqualität besitzen und (2) dass eine im Rahmen einer SVR erzielte Virusfreiheit die Auftretenswahrscheinlichkeit von HCV-bedingten Folgeerkrankungen reduziert und damit die Lebenserwartung bzw. die zukünftige Lebensqualität erhöht wird. Nach Ansicht der Autoren sind weitere Langzeitstudien erforderlich, um diese Annahmen zu prüfen.

4.4 Entscheidungsanalytische Bewertung

4.4.1 Methodik

4.4.1.1 German Hepatitis C Model (GEHMO)

Zur Ermittlung von Langzeitoutcomes wie die 20-Jahresrisiken klinischer Ereignisse, Langzeitmorbidität, Lebenserwartung, qualitätskorrigierte Lebenserwartung und Langzeitkosten wurde eine medizinische und ökonomische Entscheidungsanalyse durchgeführt. Hierbei konnte von den Autoren auf das jüngst entwickelte German Hepatitis C Model (GEHMO) zurückgegriffen werden,²¹⁶ das basierend auf einem publizierten und validierten Markov-Modell zur Progression von Hepatitis C^{34; 251} für den Kontext des deutschen Versorgungssystems entwickelt wurde. Die Modellentwicklung und die Anpassung an den deutschen Kontext wurden von der German Hepatitis C Model Group durchgeführt (siehe Abschnitt „German Hepatitis C Model (GEHMO) Group“). Dabei bestand eine enge Kooperation mit den Entwicklern des amerikanischen Markov-Modells (Arbeitsgruppe Prof. John Wong, Tufts University School of Medicine, Boston, USA).

Von den Autoren dieses HTA-Berichts wurde eine Version des GEHMO entwickelt, die es ermöglichte, als Modellparameter gepoolte Daten zu SVRs und relativen Risiken mit 95%-Konfidenzintervallen zu verwenden, wie sie klassischerweise in publizierten Metaanalysen dichotomer Outcomes angegeben werden. Damit konnte erreicht werden, dass die Modellparameter für die Effektivität auf eine breite und gesicherte Evidenzbasis gestellt werden konnten, die Unsicherheit bezüglich der Modellparameter verringert, und eine systematische Evaluation der Heterogenität entsprechend metaanalytischer Verfahren ermöglicht wurde.

Da ein HTA-Bericht die Berücksichtigung einer möglichst umfassenden Evidenz und die Integration möglichst vieler hochwertiger Studienergebnisse erfordert, wurden die Parameter für das im Rahmen dieses HTA-Berichts entwickelten entscheidungsanalytischen Modells aus Metaanalysen methodisch hochwertiger RCTs entnommen, denen in der Hierarchie der wissenschaftlichen Evidenz der höchsten Evidenzebene zugeordnet wird.^{19; 59}

4.4.1.2 Markov-Modellierung

Der Verlauf der chronischen Hepatitis C mit und ohne antivirale Behandlung wurde anhand von GEHMO mit einem Markov-Modell abgebildet. Markov-Modelle stellen eine Form von entscheidungsanalytischen Modellen dar. Ein Markov-Modell enthält verschiedene a priori festgesetzte Gesundheitszustände (Markov-Zustände), die von einer hypothetischen Kohorte von Patienten durchlaufen werden können. Dabei wird die Zeit in feste Zeitintervalle (Markov-Zyklen), z.B. Jahresintervalle, eingeteilt. Nach jedem Zyklus können die Mitglieder der Kohorte mit bestimmten Übergangswahrscheinlichkeiten entweder in andere Gesundheitszustände übertreten, im aktuellen Gesundheitszustand verweilen oder an der untersuchten Krankheit oder anderen Ursachen sterben. In einem Markov-Modell hängen die Übergangswahrscheinlichkeiten einzig und allein vom momentanen Gesundheitszustand ab (Markov-Annahme).^{26; 221}

In der so genannten Markov-Spur werden für die Patientenkohorte pro Zyklus die Effektivität (klinische Ereignisse, Lebensjahre, QALYs) und die angefallenen Kosten festgehalten. Die Erwartungswerte für Kosten und medizinische Effektivität ergeben sich durch Aufsummierung der zyklenspezifischen Werte über den gesamten Zeithorizont der Analyse und können für die verschiedenen evaluierten medizinischen Technologien gegenübergestellt werden. Aus dem Quotienten der Kostendifferenz (inkrementelle Kosten) und der Effektivitätsdifferenz (inkrementelle Effektivität) ergibt sich dann das Kosten-Effektivitäts-Verhältnis einer Technologie im Vergleich zu einer anderen.²¹¹ Aber auch für die rein klinische Entscheidungsanalyse zur Abwägung von Lebensdauer und Lebensqualität eignet sich der Einsatz von Markov-Modellen.²¹⁰

Markov-Modelle sind als entscheidungsanalytische Methode anzuwenden, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:²¹⁹

- Das Entscheidungsproblem beinhaltet zeitveränderliche Risiken oder Kosten.
- Der Zeitpunkt des Eintretens eines bestimmten Ereignisses (Time-To-Event) spielt eine Rolle.
- Relevante Ereignisse können mehrmals auftreten.

Insbesondere die ersten beiden Kriterien sind im Falle der chronischen Hepatitis C erfüllt und bedingen damit die Verwendung eines Markov-Modells zur Analyse der vorliegenden Forschungsfragen.

Das im Rahmen dieses HTA-Berichts entwickelte und eingesetzte Markov-Modell wird weiter unten im Detail beschrieben (siehe Kapitel „Beschreibung der Modellstruktur des GEHMO“).

4.4.1.3 Therapiestrategien

In der Basisfallanalyse wurden die folgenden therapeutischen Strategien miteinander verglichen:

- Keine antivirale Therapie.
- Monotherapie mit Interferon α 3x3 MU / Woche für 48 Wochen.

- Standardkombinationstherapie mit Interferon α 3x3 MU / Woche plus Ribavirin (≤ 75 kg: 1000 mg / Tag; > 75 kg: 1200 mg / Tag) für 48 Wochen.
- Neue Kombinationstherapie mit Peginterferon α plus Ribavirin mit der folgenden Dosierung: (a) Peginterferon α -2a 180 μ g / Woche plus Ribavirin (≤ 75 kg: 1000 mg / Tag; > 75 kg: 1200 mg / Tag) für 48 Wochen oder (b) Peginterferon α -2b 1,5 μ g / kg Körpergewicht plus Ribavirin mit einer körpergewichtsbasierten Dosierung von Ribavirin (< 65 kg: 800 mg / Tag; 65-85 kg: 1000 mg / Tag; > 85 kg: 1200 mg / Tag) für 48 Wochen.

Bei der Monotherapie wird die antivirale Therapie nach 12 Wochen abgebrochen, wenn zu diesem Zeitpunkt ein positiver Virustest vorliegt. Bei den Kombinationstherapien wird die Behandlung nach 24 Wochen abgebrochen, wenn zu diesem Zeitpunkt ein positiver Virustest vorliegt.

In Sensitivitäts- und Szenarioanalysen wurden Modellparameter, -struktur und die untersuchten Therapiestrategien variiert, um die Robustheit der Ergebnisse bei veränderten Modellannahmen zu prüfen.

4.4.1.4 Zielgrößen der Entscheidungsanalyse

Das Modell wurde sowohl zur Evaluation der medizinischen Langzeiteffektivität (Fragestellung 2 dieses HTA-Berichts) als auch zur Berechnung der Kosteneffektivität der untersuchten antiviralen Therapien (Fragestellung 3) eingesetzt.

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

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

Vor der Berechnung der inkrementellen medizinischen Effekte und der Kosten für jede Therapiestrategie wurden Strategien aufgrund von Dominanz und erweiterter Dominanz eliminiert. Unter Dominanz versteht man den Fall, dass eine Strategie weniger effektiv und teurer ist als eine andere Therapie. Unter erweiterter Dominanz versteht man, dass eine Strategie weniger effektiv und teurer ist als eine gewichtete Linearkombination zweier anderer Strategien bzw. dass die Kosteneffektivität einer Strategie mit höheren Kosten besser ist als die einer Strategie mit geringeren Kosten. In diesem Fall dominiert die teurere Strategie die weniger teure und letztere ist für die weiteren Analysen zu eliminieren.

Nach der Elimination der dominierten und erweitert dominierten Strategien wurde das IKEV jeder Strategie ermittelt als inkrementelle diskontierte Kosten (in €) dividiert durch inkrementelle diskontierte Restlebenserwartung (in life-years saved, LYS). Die Inkremente sind dabei immer zu verstehen als Differenz zwischen dem Ergebnis einer bestimmten Strategie und dem Ergebnis der bezüglich der Effektivität nächstschlechteren Strategie. Das IKEV in € pro gewonnene Lebensjahre (€ / LYS) ist zu interpretieren als die Kosten, die für eine Erhöhung der Lebenserwartung um ein zusätzliches Lebensjahr aufgebracht werden müssen.

Das IKNV jeder Strategie wurde ermittelt als Quotient von inkrementellen diskontierten Kosten und inkrementeller diskontierter qualitätskorrigierter Lebenserwartung. Das IKNV in € / QALY ist zu interpretieren als die Kosten, die für eine Erhöhung der qualitätskorrigierten Lebenserwartung um 1 QALY aufgebracht werden müssen.

4.4.1.5 Perspektive

Diese Analyse nimmt die gesamtgesellschaftliche Perspektive ein.

Da in der gesundheitsökonomischen Evaluation eine Kosten-Nutzwert-Analyse durchgeführt wurde, wurden zur Vermeidung der Doppelzählungsproblematik ausschließlich direkte Kosten berücksichtigt. Gemäß den Empfehlungen zum Referenzfall von Kosten-Nutzwert-Analysen^{110;}²⁴³ wird davon ausgegangen, dass der Nenner des IKNV, also die inkrementellen QALYs, bereits das Lebensqualitätselement Arbeitsfähigkeit beinhalten. Um eine Doppelzählung der Effekte der verschiedenen untersuchten antiviralen Behandlungsstrategien auf die Arbeitsfähigkeit zu vermeiden, wurden deshalb indirekte Kosten (Produktivitätsausfall) nicht zusätzlich im Zähler des IKNV, den Kosten, berücksichtigt.

4.4.1.6 Diskontierung

Kosten und medizinische Effektivität wurden mit einer jährlichen Rate von 3 % diskontiert.^{110; 243} Die Diskontrate wurde im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse zwischen 0 % und 10 % variiert.

4.4.1.7 Gesellschaftliche Zahlungsbereitschaft

Für Deutschland ist nach Kenntnis der Autoren kein Schwellenwert für die Kosteneffektivität medizinischer Technologien im Sinne einer gesellschaftlichen Zahlungsbereitschaft publiziert.^{237; 239} Dies wurde in einem Survey bestätigt, bei dem 30 deutsche Experten aus dem Bereich der Gesundheitsökonomie befragt wurden (Survey im Jahr 2001, durchgeführt von einem der Autoren, U.S.). Aus diesem Grund ist die Kosteneffektivität einer Technologie anhand der berichteten Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse von jedem Entscheidungsträger selbst im jeweiligen Kontext zu beurteilen.^{104; 145}

Im Rahmen des vorliegenden HTA-Berichts wurde im Sinne einer Arbeitsdefinition eine Technologie dann als kosteneffektiv bezeichnet, wenn das IKNV unter 50.000 € / QALY lag.¹⁰⁴ Diese Definition erfolgte in Anlehnung an internationale Literatur zu Technologien, die auch in Deutschland einen gesellschaftlich akzeptierten Stellenwert besitzen, wie beispielsweise die Hämodialyse²⁴² oder die koronare Bypassoperation.²⁵³

4.4.1.8 Beschreibung der Modellstruktur des GEHMO

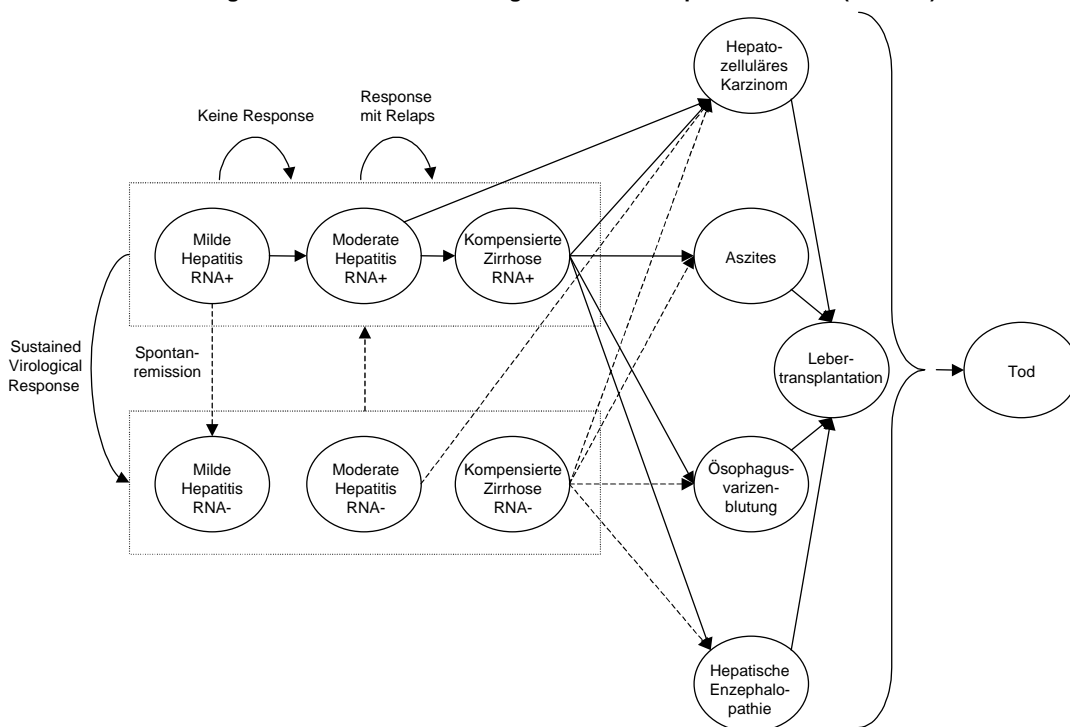
GEHMO ist ein entscheidungsanalytisches Markov-Modell, in dem eine hypothetische Kohorte von Patienten mit milder chronischer Hepatitis C, moderater chronischer Hepatitis C oder kompensierter Zirrhose basierend auf Leberhistologie, virologischem Status (HCV-Virus nachweisbar oder nicht), sowie klinischen Charakteristika einschließlich Symptomen einer dekompensierten Leberzirrhose, die entsprechenden Gesundheitszustände durchläuft (Abbildung 2).

Die Leberhistologie wurde durch den modifizierten histologischen Aktivitätsindex nach Knodell^{66;}¹³⁷ definiert. Bei nicht existenter Zirrhose indizierte eine periportale Entzündung von 0-1 nachdem HAI-Index von Knodell eine milde chronische Hepatitis und eine periportale Entzündung nach HAI-Index von 3-10 eine moderate chronische Hepatitis. Unabhängig von dem Entzündungsgrad, indizierte ein Fibrose-Index nach Knodell von 4 eine chronische Hepatitis mit Zirrhose.

Als Gesundheitszustände einer dekompensierten Leberzirrhose wurden im GEHMO die Zustände Aszites, hepatische Enzephalopathie, Ösophagusvarizenblutungen und das hepatozelluläre Karzinom verwendet (s. Abbildung 2). Als Folge einer Dekompensation wurde die Lebertransplantation als Gesundheitszustand mit in das Modell aufgenommen. Die Gesundheitszustände hepatische Enzephalopathie, Ösophagusvarizenblutungen und

Lebertransplantation wurden in Zustände für das erste Jahr und die Folgejahre dieser Komplikationen unterschieden. Aszites wurde in diuretisch-sensitiven und in diuretisch-refraktären Aszites unterteilt. Patienten können aufgrund einer Lebererkrankung oder aufgrund einer anderen Ursache als Funktion von Alter und Geschlecht sterben oder sie können in ihrem Gesundheitszustand verweilen, zu einem anderen Gesundheitszustand progredieren oder regredieren. Wird ein Patient virusnegativ, verringert sich die Wahrscheinlichkeit einer Progression zu einem schlechteren Gesundheitszustand (gestrichelte Linien in Abbildung 2).

Abbildung 2: Vereinfachte Darstellung des German Hepatitis C Model (GEHMO).



Gestrichelte Linien stellen Übergänge mit reduzierter Wahrscheinlichkeit dar.

4.4.1.9 Parameter des Entscheidungsmodells

4.4.1.9.1 Übergangswahrscheinlichkeiten

Die Wahrscheinlichkeiten der histologischen Progression, klinischen Dekompensation (nach Art der Dekompensation), Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms, Lebertransplantation, und Mortalität wurden aus der medizinischen Literatur bzw. den Publikationen von Wong et al.^{34; 249; 251} entnommen. Alle Daten wurden deutschen klinischen und infektionsepidemiologischen Experten zur Prüfung der Übertragbarkeit auf deutsche Verhältnisse vorgelegt. Die jährliche Wahrscheinlichkeit einer Lebertransplantation bei dekompensierter Zirrhose wurde für den deutschen Versorgungskontext auf 2,2 % reduziert, um die im Verhältnis zur USA (3,1 %) geringere Lebertransplantationsrate per capita in Deutschland abzubilden. Dieser für Deutschland eingesetzte Wert stimmt mit anderen europäischen Schätzungen überein.^{8; 9; 97} Tabelle 16 gibt eine Übersicht über die verwendeten jährlichen Übergangswahrscheinlichkeiten.

Tabelle 16: Übergangswahrscheinlichkeiten im GEHMO.

Zustand vor Übergang	Zustand nach Übergang	Jährl. Wahrscheinlichkeit	Referenzen
Milde CHC	Virusnegativ (spontane Remission)	0,002	259
	Moderate CHC	0,041	162; 229; 233
Moderate CHC	Kompensierte Zirrhose	0,073	162; 229; 233
	Hepatozelluläres Karzinom	0,001	93
Kompensierte Zirrhose	Diuretisch-sensitiver Aszites	0,025	93
	Ösophagusvarizenblutung	0,011	93
	Hepatische Enzephalopathie	0,004	93
	Hepatozelluläres Karzinom	0,015	93
Diuretisch-sensitiver Aszites	Diuretisch-refraktärer Aszites	0,067	93; 190
	Tod durch Lebererkrankung	0,110	190
Diuretisch-refraktärer Aszites	Tod durch Lebererkrankung	0,330	190
Ösophagusvarizenblutung (1. Jahr)	Tod durch Lebererkrankung	0,400	10
Ösophagusvarizenblutung (Folgejahre)	Tod durch Lebererkrankung	0,130	10
Hepatische Enzephalopathie (1. Jahr)	Tod durch Lebererkrankung	0,680	57
Hepatische Enzephalopathie (Folgejahre)	Tod durch Lebererkrankung	0,400	57
Hepatozelluläres Karzinom	Tod durch Lebererkrankung	0,860	34
Lebertransplantation (1. Jahr)	Tod durch Lebererkrankung	0,210	22; 67; 132
Lebertransplantation (Folgejahre)	Tod durch Lebererkrankung	0,057	22; 67; 132
Dekompensierte Zirrhose (Aszites, Ösophagusvarizenblutung, hepatische Enzephalopathie)	Lebertransplantation	0,022	35; 69; 97

CHC: chronische Hepatitis C

4.4.1.9.2 Demographische und klinische Spezifikation der Zielpopulation

Um den deutschen Kontext abzubilden, wurden demographische, laborchemische und klinische Parameter des Modells aus Originaldaten eines Surveys bei chronisch HCV-Infizierten^{212; 213} ermittelt, das in der HCV-Ambulanz des Universitätsklinikums Mannheim durchgeführt wurde. Diese Studie erfasste per retrospektiver Recherche der Patientenakten (Vollerfassung) und Interviews (Antwortrate: 81,7 %) alle konsekutiven Patienten mit chronischer Hepatitis C (n = 426), die im Zeitraum November 2000 bis Januar 2001 in dieser Ambulanz ärztlich betreut wurden. Aufgrund des 3-monatigen Intervalls wurde die in dieser Ambulanz versorgte Patientenpopulation weitgehend vollständig erfasst, da dieses Intervall die routinemäßige Einbestellung der Ambulanzpatienten abdeckte. Diese Studienpopulation eignete sich besonders zur Abbildung der allgemeinen Patientenpopulation, weil die HCV-Ambulanz im Gegensatz zu vielen anderen hepatologischen Abteilungen die Patientenpopulation der niedergelassenen Ärzte der Region einschloss und sich nicht nur schwerpunktmäßig der besonders schwierigen Fälle annahm. Die demographischen, laborchemischen und klinischen Parameter wurden dabei sowohl zum aktuellen Untersuchungszeitpunkt als auch retrospektiv zum Zeitpunkt der HCV-Diagnose erfasst.

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

- Durchschnittsalter: 40 Jahre.
- Geschlecht männlich 52 %.
- Zirrhose: 19 %.
- Genotyp 1: 69 %.

- Viruslast > 2 Millionen Kopien / ml: 35 %.

- Durchschnittliches Körpergewicht: 79,0 kg für Männer und 66,4 kg für Frauen.

Ferner wurde aus der Verteilung der Körpergewichtsdaten die in Tabelle 17 dargestellte kategoriale Körpergewichtsverteilung deutscher Männer und Frauen generiert, die für die Modellierung der Kosten von antiviralen Arzneimitteln mit körpergewichtsabhängiger Dosierung verwendet wurde.

Tabelle 17: Körpergewichtsverteilung deutscher Männer und Frauen mit Hepatitis C-Virusinfektion (gerundete Werte) (Survey Uni.-Krankenhaus Mannheim²¹²⁻²¹⁴).

Gewichtsklasse	Männer (%)	Frauen (%)
< 75	34,7	79,6
≥ 75	65,3	20,4
< 65	6,0	46,1
65-85	70,1	50,7
> 85	24,0	3,3

Für die Modellierung der Hintergrundsterblichkeit wurden die altersspezifischen Sterberaten deutscher Männer und Frauen des Statistischen Bundesamts 1997-1999 herangezogen.²²⁴

4.4.1.9.3 Effektivitätsdaten der antiviralen Therapien

Zur Berechnung der Effektivitätsdaten der Interferon-Monotherapie sowie der Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin wurden die Daten der Metaanalyse von Kjaergard et al. 2001¹³⁵ und eines Cochrane Reviews der Cochrane Hepato-Biliary Group¹³⁶ herangezogen. Die Autoren dieser Publikationen wurden kontaktiert, um zusätzliche unveröffentlichte Daten zur Verfügung zu stellen.

Die Berechnung der Effektivitätsdaten der Interferon-Monotherapie erfolgte über die Angabe des relativen Risikos für das Outcome „keine SVR“ (RRNoSVR) bzw. für das Outcome „keine Response am Ende der Therapie“ (RRNoVRETR) bezogen auf die Kombinationstherapie Interferon plus Ribavirin versus Interferon-Monotherapie:

$$1) \text{SVRMono} = 100 \% - ((100 \% - \text{SVRKombi}) / \text{RRNoSVR})$$

$$2) \text{VRETRMono} = 100 \% - ((100 \% - \text{VRETRKombi}) / \text{RRNoVRETR})$$

$$3) \text{VRStopMono} = 100 \% - ((100 \% - \text{VRStopKombi}) / \text{RRNoVRStop})$$

mit SVR für prozentuale SVR, Mono für Interferon-Monotherapie, Kombi für Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin, RRNoSVR für relatives Risiko für keine SVR (6 Monate nach Therapieende), RRNoVRETR für relatives Risiko für kein virologisches Ansprechen am Ende der Therapie und RRNoVRStop für relatives Risiko für kein virologisches Ansprechen nach 12 bzw. 24 Wochen Therapie.

Für die Berechnung der Ansprechraten bei 24 Wochen wurden gepoolte Daten einer Subgruppenanalyse mit 24 Wochen Behandlungsdauer verwendet. Die Daten hierzu wurden von der Cochrane Hepato-Biliary Group zur Verfügung gestellt. Dabei wurde auf eine konsistente Parameterbesetzung im Modell geachtet ($\text{VRStop} \geq \text{VRETR}$). Folgender Rechenalgorithmus wurde verwendet:

$$4) \text{VRStop} = \text{MAX}(\text{VRETR}[\text{Stratum 24 Wochen}], \text{VRETR})$$

Für die Kombinationstherapie mit Peginterferon plus Ribavirin wurden die Daten zur Effektivität aus den publizierten randomisierten Multizenterstudien von Manns et al. (2001)¹⁵⁵ und Fried et al. (2002)¹⁰¹ herangezogen. Die Autoren wurden außerdem zu zusätzlichen unveröffentlichten

Daten befragt. In der Basisfallanalyse wurden aus der Studie von Manns et al. entsprechend der Zulassung der körperegewichtabhängigen Dosierung von Ribavirin in Deutschland die Angaben zur Effektivität aus der Subgruppe der Patienten, die mit einer Dosis von $\geq 10,6$ mg Ribavirin pro kg Körpergewicht behandelt wurden, herangezogen.¹⁵⁵ Die virologische Ansprechrate nach 24 Wochen Therapie (VRStop) wurde basierend auf der „Breakthrough“-Rate von 4,5 % zwischen der 24. und 48. Therapiewoche ermittelt. Die Daten hierzu wurden von den Autoren der Studie Manns et al. zur Verfügung gestellt.

Tabelle 18 gibt eine Gesamtübersicht über die im Modell berücksichtigten Parameter der medizinischen Kurzzeiteffektivität, d.h. die virologischen Ansprechraten der Therapien bzw. deren relativer Risiken.

Tabelle 18: Effektivitätsdaten antiviraler Therapien im Markov-Modell (entsprechend den primären Zielgrößen der Originalstudien sind in dieser Tabelle immer nur entweder die absoluten oder die relativen Größen angegeben).

Antivirale Behandlung	VRStop	RRNoVRStop	VRETR	RRNoVRETR	SVR	RRNoSVR	Referenz
Interferon 3x3 MU / Woche*		0,68*		0,72*		0,74*	135; 136
Interferon 3x3 MU / Woche + Ribavirin 1000-1200 mg / Tag	55 %		54 %		37 %		135; 136
Peginterferon 1,5 µg / kg bzw. 180 µg / Woche + Ribavirin 800-1200 mg / Tag	72 %**		69 %		58 %		101; 155

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

VRETR: Virological Response Rate am Ende der Therapie (End Of Treatment).

SVR: Sustained Virological Response Rate.

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

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

RRNoSVR: Relatives Risiko für keine Sustained Virological Response.

* Die Berechnung der Effektivitätsdaten der Interferon-Monotherapie erfolgte über die Angabe des relativen Risikos für kein Langzeitansprechen (RRNoSVR) bzw. für kein Ansprechen am Ende der Therapie (RRNoVRETR) bezogen auf die Kombinationstherapie Interferon plus Ribavirin versus Interferon-Monotherapie.

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

4.4.1.9.4 Lebensqualitätsdaten

Die Lebensqualitätsdaten wurden aus der Studie von Siebert et al. (2001)²¹²⁻²¹⁴ bezogen. In einer Querschnittsstudie wurden 418 deutsche Patienten mit chronischer Hepatitis C in standardisierten Interviews zu ihrer Lebensqualität befragt mit den Instrumenten „Torrance“-transformierte visuelle Analogskala (VAS), Standard Gamble (SG), Time Trade-Off (TTO), EuroQoL (EQ-5D) und dem Short-Form 36 (SF-36). Es wurden für die einzelnen Gesundheitszustände spezifische Nutzwerte mit einer multivariaten Regressionsanalyse berechnet. Für die Basisfallanalyse wurden die Lebensqualitätsdaten der transformierten visuellen Analogskala eingesetzt, EuroQoL-Daten und Hepatologen-Schätzungen aus der Literatur³⁴ gingen in Sensitivitätsanalysen mit ein. Aufgrund der Teratogenität von Ribavirin wurde die Lebensqualität über einen Zeitraum von 4 Wochen um 25 % reduziert, um der Verminderung der Lebensqualität durch eine Abortio einer ungeplanten Schwangerschaft Rechnung zu tragen.²⁴⁹ In Tabelle 19 sind die im Modell verwendeten Nutzwerte aufgeführt.

Tabelle 19: Nutzwerte im Markov-Modell basierend auf der German Quality of Life Study.

Gesundheitszustand	Nutzwert	Quelle
Milde chronische Hepatitis C	0,95	German Quality of Life Study ²¹²⁻²¹⁴
Moderate chronische Hepatitis C	0,92	German Quality of Life Study ²¹²⁻²¹⁴
Kompensierte Zirrhose	0,89	German Quality of Life Study ²¹²⁻²¹⁴
Dekompensierte Zirrhose	0,81	German Quality of Life Study ²¹²⁻²¹⁴
Hepatozelluläres Karzinom	0,81	German Quality of Life Study ²¹²⁻²¹⁴
Lebertransplantation	0,86	German Quality of Life Study ²¹²⁻²¹⁴
Tod	0,00	German Quality of Life Study ²¹²⁻²¹⁴

(Fortsetzung Tabelle 19)

Relativer Nutzwert für viruspositiver Status	0,98	German Quality of Life Study ²¹²⁻²¹⁴
Relativer Nutzwert für Interferon + Ribavirin	0,95	German Quality of Life Study ²¹²⁻²¹⁴
Relativer Nutzwert für Peginterferon + Ribavirin	0,90	German Quality of Life Study ²¹²⁻²¹⁴

4.4.1.9.5 Kosten

Für die Berechnungen der direkten Kosten für den jeweiligen Gesundheitszustand im Modell wurde die GEHMO-Kostendatenbank verwendet.²¹⁵ Die GEHMO-Kostendatenbank wurde von der GEHMO Health Economics Group unter Federführung von Prof. Dr. J. Wasem (damals Lehrstuhl für Allgemeine Betriebswirtschaftslehre und Gesundheitsmanagement, Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald) in Zusammenarbeit mit den Autoren dieses HTA-Berichts entwickelt.

Diese Datenbank beinhaltet Mengengerüste, Preisgerüste und Kosten zu Maßnahmen der ambulanten und stationären Versorgung, diagnostischen Tests, Medikamenten und ärztlichen Untersuchungen. Die Häufigkeit der ambulanten Arztbesuche und durchgeführten Labortests während der antiviralen Therapie wurden dem Konsensus eines hierfür eingerichteten 15-köpfiges Expertenpanels entnommen, das zu diesen Punkten per Fragebogen und in einem Expertenworkshop befragt wurde (siehe „Expertenpanel und Kooperation“). Diese Erhebung wurde ergänzt durch eine Patientenbefragung zu ökonomischen Daten (n = 196), die als Substudie im Rahmen einer deutschen Lebensqualitätsstudie bei konsekutiven Patienten mit chronischer Hepatitis C in der HCV-Ambulanz des Universitätskrankenhauses Mannheim (Zeitraum November 2000 bis Januar 2001) unter Routinebedingungen durchgeführt wurde.²¹²⁻²¹⁴

Alle Kosten mit Ausnahme der antiviralen Arzneimittel wurden in DM für das Indexjahr 2000 berechnet und in Euro (€) mit dem fixen Konversionsfaktor (1 € entspricht 1,95583 DM) umgerechnet. In Tabelle 20 sind die direkten jährlichen Kosten für die Behandlung Hepatitis C-bedingter Erkrankungen aufgeführt. Da verschiedene Preise der neueren antiviralen Arzneimittel erst kürzlich vorlagen, wurden der Einheitlichkeit halber alle Preise antiviraler Arzneimittel aus dem Jahr 2002 verwendet.

Berücksichtigte Kostenarten:

Es wurden direkte medizinische und direkte nicht-medizinische Kosten berücksichtigt. Die direkten medizinischen Kosten wurden sowohl über Experteninterviews als auch ergänzend über die Patientenbefragung ermittelt. Die berücksichtigten direkten nicht-medizinischen Kosten (z.B. Schwangerschaftsverhütung) wurden über den Patientensurvey ermittelt.

Die Ressourcenverbräuche im Rahmen der Studie wurden in weiten Bereichen über modifizierte administrierte Preise als Substitute für reale Ressourcenverbräuche angenähert.

Bei der Evaluation medizinischer Leistungen ist aus theoretischer Sicht auf die langfristigen Grenzkosten der medizinischen Leistungserbringung abzustellen. Wie zumeist praktiziert, werden in dieser Studie die Durchschnittskosten als Schätzer für die langfristigen Grenzkosten verwendet. Implizit wird daher davon ausgegangen, dass sich die leistungserbringenden Einrichtungen im Betriebsoptimum befinden.

Basisjahr und Berücksichtigung der Inflation:

Grundsätzlich wird auf die Kostensituation des Jahres 2000 abgestellt. Für die Kosten der Lebertransplantation lagen Daten einer Studie für das Jahr 1993 vor,¹¹¹ diese wurden unter Verwendung des gesundheitssystemspezifischen Preisindex für die Bundesrepublik auf das Jahr 2000 hochgerechnet.²²⁵ Letzterer lag zum Zeitpunkt der Kostenaufbereitung nur bis 1997 vor, daher wird die mittlere Zuwachsrate zwischen 1991 (Referenzjahr) und 1997 verwendet und bis 2000 hochgerechnet. Da verschiedene Preise der neueren antiviralen Arzneimittel erst

kürzlich vorlagen, wurden der Einheitlichkeit halber alle Preise antiviraler Arzneimittel aus dem Jahr 2002 verwendet.¹⁸

Quellen für die Bestimmung der Mengengerüste:

Angaben zu Mengen stammen zum einen aus dem europäischen Konsensdokument „Europäischer Konsens zu Hepatitis C“,¹³ das insbesondere Daten zur Versorgungspraxis bei den beiden Therapieschemata lieferte. Da keine deutschen Originalstudien zu Kosten bei Hepatitis C und ihrer Folgeerkrankungen in der Literatur vorlagen, wurde für die Erfassung vornehmlich direkter medizinischer Kosten ein Fragenkatalog zur Vorlage vor einem Expertenpanel niedergelassener und klinischer Experten entwickelt, für insbesondere nicht-medizinische Kosten ein Fragenkatalog für Patienten. Die Fragen an das Expertenpanel sollten einen Datensatz zu Mengen bei direkten medizinischen und nicht-medizinischen Kosten liefern. Der Patientenfragebogen sollte direkte nicht-medizinische Kosten auf der Patientenebene erfassen. Aus den Angaben der Experten und Patienten wurden Mengengerüste spezifisch für jeden Zustand und jede Einzelleistung gebildet. Die errechneten Werte wurden monetär bewertet und führten zu den Kosten für jede aufgeführte Einzelleistung in den spezifischen Zuständen.

Therapiedauer:

Bei Patienten unter Interferon-Monotherapie wurde nach der 12. Woche bzw. unter Kombinationstherapie nach der 24. Therapiewoche die Therapie abgebrochen, wenn zu diesen Zeitpunkten HCV-Positivität vorlag. Dies entspricht den Empfehlungen der EASL.¹³

Arzneimittelpreise:

Die Medikamentenkosten für die antivirale Therapie wurden im Modell wie folgt berechnet: Es wurde für jede therapeutische Strategie ein Mittelwert der Arzneimittelpreise für die in Deutschland zugelassenen Arzneimittel zugrunde gelegt. Herangezogen wurden die Preise der Roten Liste 2002¹⁸ für die jeweilige Packungsgröße, die einem Monatsverbrauch des jeweiligen Arzneimittels entspricht (Tabelle 21 und Tabelle 22). Für die Interferon-Monotherapie wurde der Mittelwert der Preise für die zur Monotherapie zugelassenen Interferone Interferon α -2a, Interferon α -2b und Interferon Alfacon-1 berechnet. Für die Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin wurden jeweils die Preise der für diese Therapieform zugelassenen Interferone α -2a und α -2b sowie der zugelassenen Ribavirine gemittelt. Für die Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin wurden jeweils die Preise der zugelassenen Peginterferone α -2a und α -2b sowie der zugelassenen Ribavirine gemittelt. Es wurden jeweils die in den jeweiligen Arzneimittelbeipackzetteln empfohlenen Dosierungen verwendet. Gemäß den deutschen Empfehlungen für pharmakoökonomische Analysen mit gesellschaftlicher Perspektive¹¹⁹ wurden die Preise der Roten Liste mit 5 % Krankenkassenrabatt für den Anteil der in der GKV Versicherten (89,5 %) belegt.

Für weitere Arzneimittel enthält die GEHMO-Datenbank die Apothekenverkaufspreise der Roten Liste 2000 (Stand: Oktober 1999) jeweils für die größte frei verkäufliche Packungsgröße (max. N3, keine Anstaltspackung (AP)). Es wurde ein Durchschnitt der 3 teuersten und 3 billigsten Präparate verwendet, falls mehrere Hersteller Präparate mit dem gleichen Wirkstoff und der gleichen Darreichungsform anbieten. Es wurde ebenfalls 5 % Krankenkassenrabatt abgezogen. Falls nicht studienseitig vorgegeben, wurde die in der Roten Liste empfohlene mittlere Tagesdosis angenommen.

Bestimmung weiterer Preise:

Aufgrund der in einigen Bereichen nach wie vor unterschiedlichen Preise zwischen alten und neuen Bundesländern wurden die verwendeten Preise als mit Einwohnerzahlen gewichtetes Mittel errechnet. Wegen der im ambulanten Bereich deutlich höheren Preise bei

Privatversicherten wurde für die gesellschaftliche Perspektive ein gewichtetes Mittel aus GKV- und PKV-Preisen (differenziert nach den Rechtskreisen Ost- und Westdeutschland) ermittelt.

In der GKV ergeben sich die Preise aus dem Produkt der für die einzelnen Leistungen anzusetzenden Punktzahlen nach dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) und einem Punktwert in deutschen Pfennigen. Für die Privatversicherten findet die Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) Anwendung. Hier sind die Punktzahlen mit einem nach neuen und alten Bundesländern durch Rechtsverordnung differenzierten Punktwert zu bewerten.

Bestimmung der Kosten von Lebertransplantationen:

Bezüglich der Kosten von Lebertransplantationen wurde auf eine Arbeit von Greiner¹¹¹ von 1999 innerhalb des deutschen Versorgungssystems zurückgegriffen, der Daten aus dem Jahr 1993 zugrunde lagen. Es handelt sich um Durchschnittskosten einer Stichprobe von 60 Lebertransplantationen aus der Perspektive des Krankenhauses unter der Annahme einer monistischen Finanzierung.

Empfängnisverhütung und Schwangerschaftsabbrüche:

Ribavirin hat sich in Studien mit verschiedenen Tierspezies als teratogen herausgestellt. Für Interferon liegen keine derartigen Ergebnisse vor. Es wurde angenommen, dass gemäß der ärztlichen Empfehlungen Patienten, die selbst bzw. deren Partner mit einer antiviralen Therapie therapiert wurden, während einer antiviralen Therapie und im Fall einer Kombinationstherapie mit Ribavirin bis zu 6 Monate nach Therapieende hormonelle Kontrazeptiva und Kondome verwenden. Für Frauen unter 50 Jahre wurde ein qualitativer Schwangerschaftstest vor Therapiebeginn sowie im Fall einer Kombinationstherapie mit Ribavirin jeden Monat bis 6 Monate nach Therapieende berechnet. Basierend auf einer Studie¹⁵¹ wurde eine Schwangerschaftsabbruchrate von 1,2 % bei mit Ribavirin behandelten Patienten bzw. deren Partnerinnen angenommen.

Tabelle 20: Jährliche direkte Kosten Hepatitis C-bedingter Erkrankungen. Daten aus der German Hepatitis C Economic Database.

Gesundheitszustand	Jährliche Kosten (€)	Quelle
Milde chronische Hepatitis C	127	German Hepatitis C Economic Database ²¹⁵
Moderate chronische Hepatitis C	130	German Hepatitis C Economic Database ²¹⁵
Kompensierte Zirrhose	673	German Hepatitis C Economic Database ²¹⁵
Diuretisch-sensitiver Aszites	1.914	German Hepatitis C Economic Database ²¹⁵
Diuretisch-refraktärer Aszites	12.534	German Hepatitis C Economic Database ²¹⁵
Hepatische Enzephalopathie (erstes Jahr)	7.738	German Hepatitis C Economic Database ²¹⁵
Hepatische Enzephalopathie (Folgejahre)	2.793	German Hepatitis C Economic Database ²¹⁵
Ösophagusvarizenblutung (erstes Jahr)	12.314	German Hepatitis C Economic Database ²¹⁵
Ösophagusvarizenblutung (Folgejahre)	3.385	German Hepatitis C Economic Database ²¹⁵
Hepatozelluläres Karzinom	17.244	German Hepatitis C Economic Database ²¹⁵
Lebertransplantation (erstes Jahr)	117.303	German Hepatitis C Economic Database ²¹⁵
Lebertransplantation (Folgejahre)	16.965	German Hepatitis C Economic Database ²¹⁵

Tabelle 21: Arzneimittelpreise für die antivirale Therapie der Hepatitis C.

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

Quelle: Rote Liste 2002.¹⁸

Tabelle 22: Preise antiviraler Arzneimittel pro Einheit im Modell.

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

* Es wurde der Mittelwert der Arzneimittelpreise für die in Deutschland zugelassenen Arzneimittel für das Jahr 2002 entsprechend der Roten Liste zugrunde gelegt¹⁸. Es wurden Monatspackungen herangezogen und 5 %-Krankenkassenrabatt für den Anteil der in der GKV Versicherten angesetzt. MU: 1 Million Einheiten.

4.4.1.10 Validierung des entscheidungsanalytischen Modells

Es erfolgte eine technische Validierung (Tests, Debugging), eine interne und eine externe Validierung des entscheidungsanalytischen Modells. Die technische Validierung diente dem Debugging und dem Test des entwickelten Softwareprogramms auf Fehlerfreiheit. Die interne Validierung diente zum Abgleich der vom Modell prädizierten Ergebnisse und den dem Modell zugrunde liegenden Daten. In der externen Validierung wurden die vom Modell prädizierten Ergebnisse externen Daten gegenübergestellt, die nicht für die Modellentwicklung herangezogen wurden.

4.4.1.11 Sensitivitäts- und Szenarioanalysen

Für alle Modellparameter wurden univariate und teils multivariate Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Dabei orientierten sich die Spannweiten der variierten Parameter an den 95%-Konfidenzintervallen oder den in der Literatur publizierten Spannweiten, soweit diese vorlagen. Kosten wurden halbiert und verdoppelt, um den oberen und unteren Grenzwert der Sensitivitätsanalysen festzulegen. Das Alter bei Therapiebeginn wurde zwischen 20 und 70 Jahren und die jährliche Diskontrate von 0 % bis 10 % variiert. Weitere univariate Sensitivitätsanalysen zu den demografischen und klinischen Modellparametern betrafen Histologie, Geschlecht, mittleres Körpergewicht, die Effektivität der Therapiestrategien und die Kosten der antiviralen Therapien und der Folgeerkrankungen. Multivariate Analysen wurden für die Wahrscheinlichkeiten der histologischen und der klinischen Progression durchgeführt.

Ein besonderer Stellenwert im Rahmen der Sensitivitätsanalysen wurde der Untersuchung verschiedener Annahmen zur Progression der chronischen Hepatitis C eingeräumt. Über die Geschwindigkeit der natürlichen Progression wurde in jüngster Zeit kontrovers berichtet und diskutiert.¹⁰⁰ Aus diesem Grund wurde diesem Thema im vorliegenden HTA-Bericht sehr kritisch Rechnung getragen, indem zusätzlich zur Basisfallanalyse extrem konservative Sensitivitätsanalysen mit sehr niedrigen Progressionsraten durchgeführt wurden. Diese Sensitivitätsanalysen wurden 2-mal durchgeführt: Das erste Mal unter der Basisfallannahme, dass chronische Hepatitis C Patienten mit Virusnachweis im Vergleich zu Patienten nach Viruselimination eine um 2 % reduzierte Lebensqualität aufweisen, und das zweite Mal unter der Annahme, dass ein HCV-Nachweis für sich genommen nicht mit einer reduzierten Lebensqualität assoziiert ist.

Zusätzlich wurden Szenarioanalysen durchgeführt, in denen univariate bzw. multivariate Parameter- und strukturelle Modell- und Therapievariationen zu Medikamentendosierung, Therapiedauer und SVRs eingesetzt wurden. So wurde die Dosierung für Interferon auf 3x5 MU / Woche basierend auf der historischen Dosierung in Deutschland modifiziert und die Therapiedauer basierend auf den Empfehlungen der EASL von 1999¹³ und den britischen klinischen Leitlinien von 2001⁴⁵ in Abhängigkeit von Genotyp und Viruslast modelliert (48 Wochen Therapie nur für Patienten mit Genotyp 1 und Viruslast über 2 Millionen Kopien / ml, wenn sie nach 24 Wochen Therapie keine nachweisbare HCV-RNA zeigen). Weitere Szenarien

betrafen die Berücksichtigung von Therapieabbrüchen und Dosisreduktionen sowie die Modellierung von extremen Annahmen bezüglich der SVRs.

Schließlich wurde in einer Zweiwegsensitivitätsanalyse zur SVR der neuen Kombinationstherapie und den Arzneimittelkosten von Peginterferon und Ribavirin eine Matrix erstellt, die es bei zukünftiger neuer Evidenzlage schnell erlauben soll, eine Aktualisierung vorzunehmen und einen aktualisierten Wert des Kosten-Nutzwert-Verhältnisses dieser Therapie aus der Matrix abzulesen. Die Erstellung dieser Matrix ging insbesondere auf den Rat eines Mitglieds des HTA-Expertenpanels aus der Kassenärztlichen Bundesvereinigung zurück (Dr. Bernhard Gibis, Dezernat 2, Versorgungsqualität und Sicherstellung, KBV, Berlin) und sollte die Zukunftssicherheit und weitere Verwendbarkeit des vorliegenden HTA-Berichts auch bei neuer Evidenzlage zu Wirksamkeit und / oder Kosten der untersuchten oder neuer antiviraler Therapien sicherstellen.

Die Parameter der Sensitivitätsanalysen und Szenarioanalysen werden im Abschnitt „Sensitivitäts- und Szenarioanalysen“ detailliert beschrieben.

4.4.2 Software

Die entscheidungsanalytischen Berechnungen wurden mit DATA Professional, (TreeAge Software Inc., Williamstown, MA, USA) durchgeführt. Für die Metaanalyse wurde die Review Manager Software RevMan 4.2.1 (The Cochrane Collaboration) eingesetzt. Alle weiteren statistischen Analysen wurden mit SAS Version 8.1 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) und SPSS Version 10 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt. Für epidemiologische Berechnungen zu aggregierten Maßzahlen wurde zusätzlich die Software EpiCalc 2000 Version 1.02 eingesetzt.¹⁰⁷

4.4.3 Ergebnisse

4.4.3.1 Validierung des entscheidungsanalytischen Modells

Die technische Validierung zeigte für verschiedene Routinetests (z.B. Verwendung von 0 % SVR bei allen Therapiestrategien) die erwarteten Ergebnisse.

In der internen Validierung wurden die eingesetzten Daten vom Modell exakt wiedergegeben (z.B. SVRs, Progressionsinzidenzen, Hintergrundmortalität).

Ferner erfolgte eine externe Validierung des entscheidungsanalytischen Modells und der Modellparameter anhand veröffentlichter epidemiologischer Daten aus der Literatur, die nicht für die Modellentwicklung herangezogen wurden. Die Modellprädiktion der 20-Jahresinzidenz für die Entwicklung einer kompensierten Zirrhose unter der Annahme, dass alle HCV-Patienten eine milde chronische Hepatitis C aufweisen, lag bei 28 %. In der Literatur wurde von einer spontanen HCV-Remission von 31 % bei akut HCV-Infizierten berichtet.⁵ Berücksichtigt man diese spontane Remissionsrate und bezieht die Zirrhosefälle auf einen Nenner, der alle akuten HCV-Infektionen einschließt, so prädizierte das entscheidungsanalytische Modell, dass 19 % der Patienten mit initialer HCV-Infektion eine Zirrhose innerhalb von 20 Jahren entwickeln werden. Das ist konsistent mit externen und unabhängigen, d.h. nicht im Modell verwendeten, publizierten Zahlen aus prospektiven Studien. So berichteten Alter & Seef eine Inzidenz der Leberzirrhose von 20 %⁴ in einem Zeitraum von 20 Jahren nach der initialen HCV-Infektion. Liang et al. gaben ebenfalls eine Inzidenz in Langzeitstudien von 20 % an mit einer Spannweite von 8 % bis 24 %.¹⁴⁶

4.4.3.2 Effektivität der antiviralen Therapie

Das Modell wurde zur Ermittlung klinischer Langzeitoutcomes unter den 4 verschiedenen therapeutischen Strategien eingesetzt. Es wurden die 20-Jahresrisiken (kumulativen Inzidenzen) für das Auftreten der folgenden Ereignisse berechnet:

- Kompensierte Leberzirrhose (unter den Personen mit milder und moderater chronischer Hepatitis C)
- Dekompensierte Leberzirrhose, d.h. Leberkomplikationen wie Aszites, Enzephalopathie, oder Ösophagusvarizenblutung.
- Hepatozelluläres Karzinom.
- Erste Lebertransplantation (keine Berücksichtigungen der Retransplantationen).
- Tod durch Lebererkrankung.

In Tabelle 23 sind die 20-Jahresrisiken für diese Ereignisse für jede der 4 untersuchten Strategien dargestellt. Mit zunehmender Effektivität der antiviralen Therapie lässt sich das 20-Jahresrisiko zunehmend reduzieren. Vergleicht man die Risiken ohne antivirale Therapie mit den Risiken unter der effektivsten Therapie, Peginterferon plus Ribavirin, so ergibt sich für jedes der aufgeführten Ereignisse etwa eine Halbierung des jeweiligen 20-Jahresrisikos.

Ferner wurden die Lebenserwartung und die qualitätskorrigierte Lebenserwartung für alle 4 Strategien errechnet. Tabelle 23 zeigt diese Ergebnisse für die Basisfallanalyse. Diese Werte sind undiskontiert und stellen deshalb rein klinische Outcomes dar, d.h. Maße der klinischen Effektivität der einzelnen Therapieoptionen.

Gegenüber der Unterlassung einer antiviralen Therapie beträgt der Gewinn an Lebenserwartung für eine Interferon-Monotherapie 1,1 Jahre. Für die Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin war die Lebenserwartung um 2,9 Jahre erhöht und für die Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin um 4,6 Jahre. Die entsprechenden undiskontierten Gewinne an qualitätskorrigierter Lebenserwartung gegenüber keiner antiviralen Therapie betragen 1,2 QALYs für die Interferon-Monotherapie, 3,0 QALYs für Interferon plus Ribavirin und 4,8 QALYs für Peginterferon plus Ribavirin. Eine antivirale Therapie verringert das 20-Jahresrisiko, an einer Lebererkrankung zu sterben, je nach Strategie um 12 % bis 46 %.

Tabelle 23: 20-Jahresrisiko für klinische Ereignisse, Lebenserwartung und qualitätskorrigierte Lebenserwartung (undiskontiert). Die Werte sind gerundet dargestellt.

	Keine antivirale Therapie	Interferon	Interferon + Ribavirin	Peginterferon + Ribavirin
20-Jahresrisiko (%)				
Kompensierte Zirrhose nach milder oder moderater Hepatitis C ¹	50,8	43,4	32,2	21,2
Kompensierte Zirrhose nach milder Hepatitis C ²	27,6	23,7	17,5	11,5
Kompensierte Zirrhose nach initialer Hepatitis C ³	19,1	16,4	12,1	8,0
Dekompensierte Zirrhose	21,7	19,1	15,2	11,3
Hepatozelluläres Karzinom	8,7	7,7	6,3	4,9
Lebertransplantation ⁴	2,2	1,9	1,5	1,1
Tod durch Lebererkrankung	22,7	20,1	16,1	12,2
Lebenserwartung (Jahre)	28,3	29,5	31,2	32,9
Qualitätskorrigierte Lebenserwartung (QALY)	25,3	26,5	28,3	30,0

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

² Bezieht sich ausschließlich auf die Risikopopulation milde Hepatitis C.

³ Umgerechnet auf den Nenner der Risikopopulation initiale Hepatitis C (beinhaltet akute Hepatitis C).

⁴ Keine Retransplantationen berücksichtigt.

4.4.3.3 Kosten und Kosteneffektivität

In Tabelle 24 werden für die Basisfallanalyse die absoluten undiskontierten Therapiekosten sowie die Lebenszeitkosten für jedes Therapieschema dargestellt. Es wurde eine Kostenreduktion durch Therapieabbruch bei Nichtansprechen der antiviralen Therapie nach 12 bzw. 24 Wochen (Stopkriterium) berücksichtigt. Die Kombinationstherapien sind im Vergleich zur Monotherapie um ein Vielfaches teurer. Eine Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin kostet im Durchschnitt rund 8.600 € mehr als die Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin. Davon werden aber durch die wirksamere Vermeidung späterer Leberkomplikationen und deren Behandlung Kosten von ca. 5.000 € eingespart, so dass die Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin im Vergleich zur Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin über die gesamte Lebenszeit nur etwa um 3.600 € höhere Nettokosten verursacht.

Tabelle 24: Undiskontierte Therapiekosten und Lebenszeitkosten in € (Basisfallanalyse).

Kosten für	Keine antivirale Therapie	Interferon	Interferon + Ribavirin	Peginterferon + Ribavirin
Antivirale Medikamente		3.598	15.040	23.555
Initiation der Therapie*		596	627	654
Ambulante Visiten + Labortest [†]		282	355	382
Sonstiges [‡]		153	410	437
Gesamt Therapiekosten		4.630	16.433	25.028
Gesamt Lebenszeitkosten	26.923	28.228	34.946	38.578

* Einschließlich prätherapeutische diagnostische Tests (Schwangerschaftstest, quantitativer HCV-RNA Test, thyroid-stimulierendes Hormon, Thyroxin, Leberbiopsie) und stationäre Therapieeinleitung.

[†] Einschließlich ambulante ärztliche Visiten und Labortests für Routinevisiten, periodische Tests (qualitativer HCV-RNA Test, thyroid-stimulierendes Hormon, Thyroxin).

[‡] Einschließlich therapiebegleitende Schwangerschaftstest, Kondome, hormonelle Kontrazeption und Abortio.

Gemäß den Standards in ökonomischen Evaluationen wurde eine Diskontierung durchgeführt, d.h. die in der Zukunft anfallenden Kosten wurden schwächer gewichtet als die unmittelbar in der Gegenwart anfallenden Kosten. Ebenso wurde mit den klinischen Outcomes verfahren. Tabelle 25 zeigt die Ergebnisse für die Basisfallanalyse, bei der von einer jährlichen Diskontrate von 3 % ausgegangen wird. Die antiviralen Kombinationstherapien verursachen im Vergleich zu Interferon-Monotherapien deutlich höhere diskontierte Kosten, erzielen jedoch auch eine höhere Effektivität, die sich ausdrückt im Gewinn an diskontierter Lebenserwartung und qualitätskorrigierter Lebenserwartung. Die Ergebnisse aus Tabelle 25 sind in Abbildung 3 veranschaulicht, die die so genannte „Cost-Effectiveness Frontier“ darstellt. Geht man nach dem inkrementellen Prinzip vor, d.h. berücksichtigt man den Zugewinn an Effektivität und den zugehörigen Anstieg der Kosten, so ergibt sich folgende Betrachtung:

- Verglichen mit einem Vorgehen ohne antivirale Therapie verursacht eine Interferon-Monotherapie nach Diskontierung erwartete zusätzliche Kosten von ca. 2.800 € und erzielt dabei einen medizinischen Nutzen von 0,53 QALYs. Dies entspricht einem IKNV von etwa 5.300 € pro zusätzlichem QALY (€ / QALY).
- Will man von diesem Ausgangspunkt aus die Effektivität um eine weitere Stufe erhöhen und behandelt die Patienten anstelle der Interferon-Monotherapie mit der Standardkombinationstherapie, so verursacht dies nach Diskontierung zusätzliche (inkrementelle) Kosten von rund 9.000 € bei einer inkrementellen Effektivität von 0,78 QALYs. Daraus resultiert ein IKNV von ca. 11.600 € / QALY.
- Behandelt man die Patienten anstelle der Interferon-Monotherapie mit Peginterferon plus Ribavirin, so verursacht dies nach Diskontierung inkrementelle Kosten von rund 14.900 € bei einer inkrementellen Effektivität von 1,53 QALYs. Daraus resultiert ein IKNV von ca. 9.800 € /

QALY (alle genannten Zahlen stellen Ergebnisse dar, die sich bei Verwendung der exakten, ungerundeten Werte ergeben; Tabelle 25 gibt die gerundeten Ergebnisse an).

Es wird deutlich, dass die Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin zwar teurer ist als die konventionelle Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin, jedoch im Vergleich nicht nur eine bessere Effektivität, sondern auch eine bessere Kosteneffektivität aufweist. Das bedeutet, dass – ausgehend von der Interferon-Monotherapie – mit Peginterferon plus Ribavirin für einen bestimmten vorgegebenen monetären Betrag mehr QALYs erzielt werden können als mit Interferon plus Ribavirin. Folglich wird Interferon plus Ribavirin dominiert und ist als nicht kosteneffektive Strategie zu eliminieren. Diese Tatsache ist in Abbildung 3 daran zu erkennen, dass die Steigung der Verbindungslinie zwischen Interferon-Monotherapie und Interferon plus Ribavirin größer (d.h. ungünstiger) ist als die Steigung der Verbindungslinie zwischen Interferon plus Ribavirin und Peginterferon plus Ribavirin.

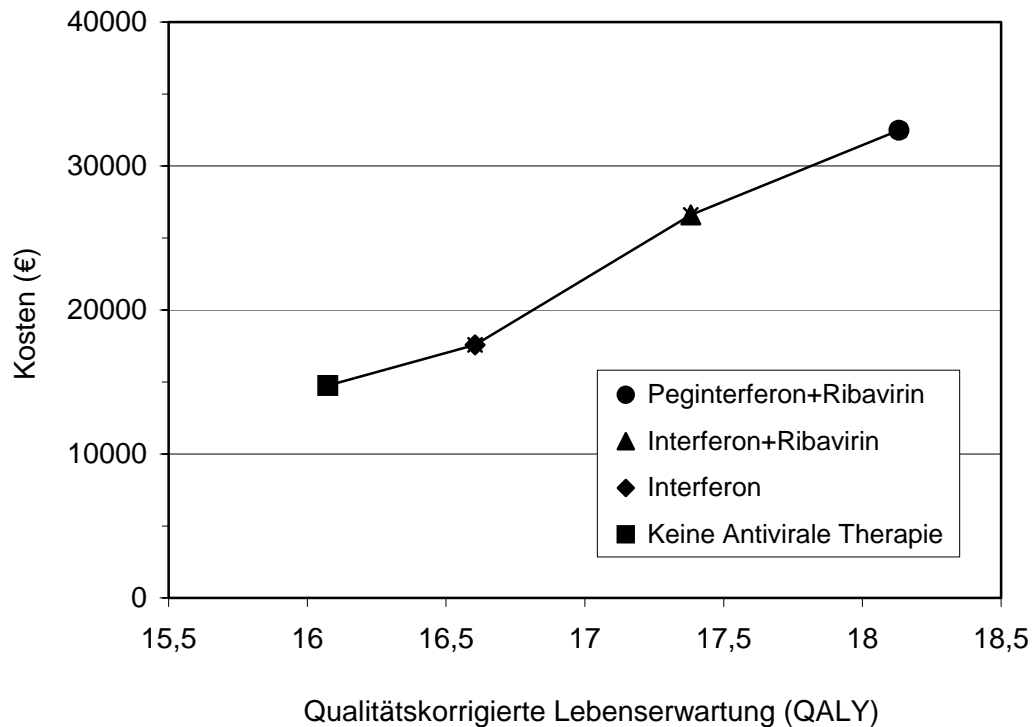
Folgt man dem utilitaristischen Prinzip, d.h. der gesamtgesellschaftlichen Nutzenmaximierung, so ist die Strategie mit der höchsten Effektivität auszuwählen, deren IKNV gleichzeitig noch unter der Schwelle der gesellschaftlichen Zahlungsbereitschaft liegt. Im vorliegenden Falle liegen alle Strategien weit unter 50.000 € / QALY. Damit ist die Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin unter medizinischen *und* gesundheitsökonomischen Gesichtspunkten die Strategie der Wahl. Sie ist sowohl die medizinisch effektivste Strategie unter den untersuchten Strategien und ist zudem als kosteneffektiv zu bewerten.

Tabelle 25: Basisfallanalyse: Absolute und inkrementelle diskontierte Kosten und Effektivität, diskontierte inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (IKEV) und diskontierte inkrementelle Kosten-Nutzen-Verhältnis (IKNV) für die untersuchten Behandlungsstrategien bei einer jährlichen Diskontrate von 3 % (gerundete Werte).

	Keine antivirale Therapie	Interferon (vs. keine Therapie)	Interferon + Ribavirin (vs. Interferon)	Peginterferon + Ribavirin (vs. Interferon)
Kosten (€)	14.800	17.600	26.600	32.500
Inkrementelle Kosten (€)	–	2.800	(9.000)	14.900
Lebenserwartung (Jahre)	17,97	18,45	19,19	19,90
Inkrementelle Lebenserwartung (Jahre)	–	0,48	(0,73)	1,45
IKEV (€ / Jahre)	–	5.800	(12.300)	10.300
Qualitätskorrigierte Lebenserwartung (QALY)	16,07	16,60	17,38	18,13
Inkrementelle qualitätskorrigierte Lebenserwartung (QALY)	–	0,53	(0,78)	1,53
IKNV (€ / QALY)	–	5.300	(11.600)	9.800

Da jeweils bezogen auf einen Vergleich mit der Interferon-Monotherapie das IKEV und IKNV für Peginterferon + Ribavirin günstiger sind als die entsprechenden inkrementellen Verhältnisse für Interferon + Ribavirin, wird die Strategie Interferon + Ribavirin dominiert (erweiterte Dominanz). Aus diesem Grund beziehen sich in der Tabelle das IKEV und das IKNV für Peginterferon + Ribavirin auf einen Vergleich mit der Interferon-Monotherapie. Inkrementelle Werte einer dominierten Strategie sind in runden Klammern dargestellt. IKEV: inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis; IKNV: inkrementelles Kosten-Nutzwert-Verhältnis.

Abbildung 3: Basisfallanalyse: Diskontierte Kosten und Effektivität (Cost-Effectiveness Frontier).



4.4.3.4 Sensitivitäts- und Szenarioanalysen

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Sensitivitäts- und zusätzlichen Szenarioanalysen beschrieben bzw. in Tabellen oder in Grafiken dargestellt.

In den Sensitivitätsanalysen wurden Modellparameter variiert, um (1) Unsicherheiten der Modellanalysen zu evaluieren, (2) die Richtung und Stärke des Einflusses möglicher Parameterunsicherheiten auf die Analyseergebnisse zu untersuchen und (3) zukünftigen Forschungsbedarf zu identifizieren.

In unterschiedlichen Szenarioanalysen wurden strukturelle Annahmen des Modells, sowie Annahmen zu Dosierung, Therapiedauer und SVRs variiert, um ihren Einfluss auf die Analyseergebnisse und den Entscheidungsausgang zu evaluieren.

4.4.3.4.1 Sensitivitätsanalysen

Die Modellergebnisse zeigten sich über eine breite Variation der relevanten Modellparameter hinweg robust. Bei einer Reduktion der absoluten SVR der Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin auf 50 % oder bei einer Erhöhung der absoluten SVR der Standardkombinationstherapie auf 50 % blieb die Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin die medizinisch überlegene Strategie und zudem kosteneffektiv.

In Abbildung 4 ist die Sensitivitätsanalyse für die Diskontrate dargestellt. Das IKNV nimmt mit steigender Diskontrate zu, es bleibt jedoch selbst bei der von manchen Autoren verwendeten Diskontrate von 5 % deutlich unterhalb von 50.000 € / QALY.

Abbildung 4: Effekt der Diskontierung auf das IKNV.

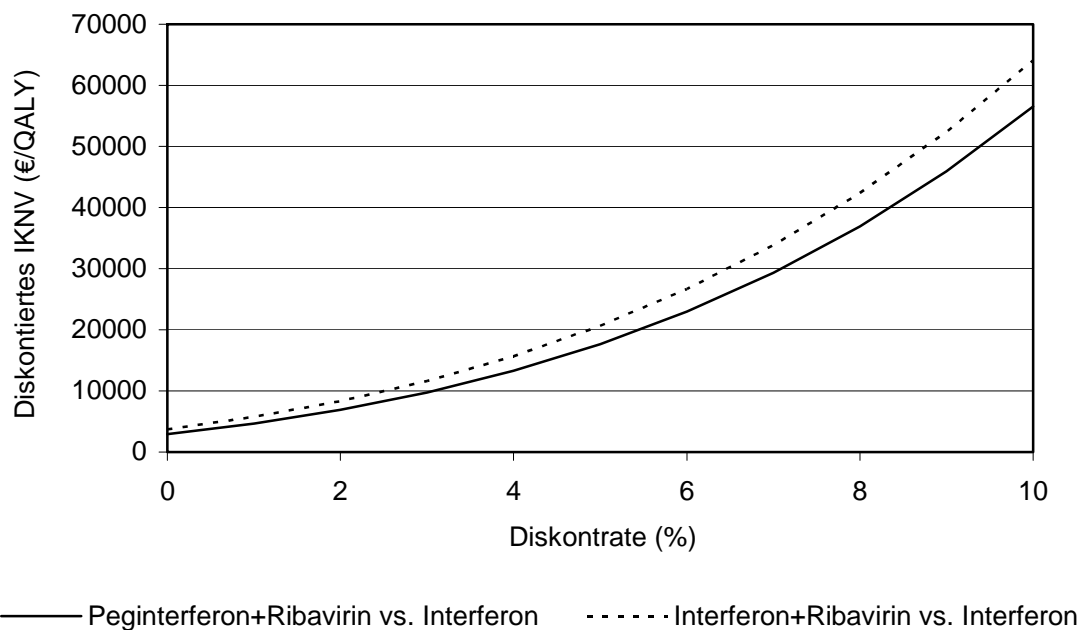
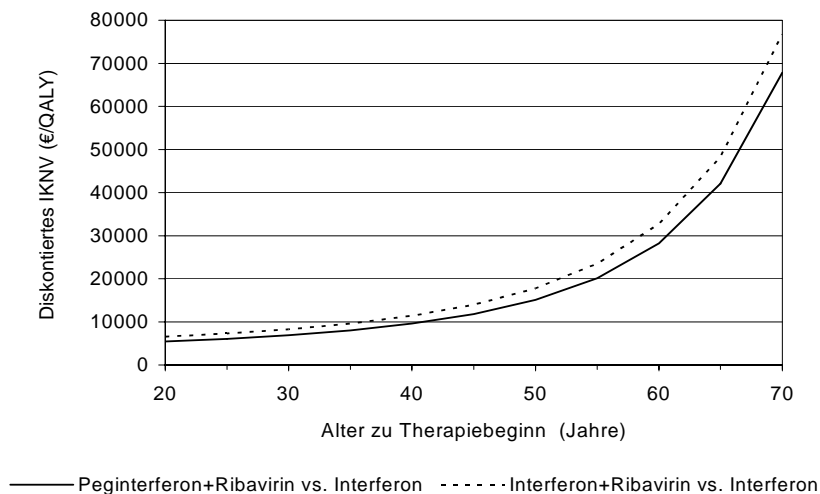


Abbildung 5 zeigt den Einfluss des Alters bei Therapiebeginn auf das IKNV der jeweiligen Strategie. Es wird deutlich, dass erst bei einem Alter oberhalb von 65-67 Jahren zu Therapiebeginn das IKNV über 50.000 € / QALY steigt.

Abbildung 5: Einfluss des Alters zu Therapiebeginn auf das IKNV.



Die antivirale Therapie mit Peginterferon und Ribavirin bleibt die medizinisch überlegene Therapie und kosteneffektiv selbst bei einer Variation des Anteils von Patienten mit einer kompensierten Zirrhose von 0 % bis 52 % (Konfidenzintervall aus Cochrane Review¹³⁶) oder der Variation des Anteils von männlichen Patienten von 20 % bis 100 % [Konfidenzintervall aus Cochrane Review¹³⁶], sowie bei einer Erhöhung des mittleren Körpergewichts um 20 %.

In der Sensitivitätsanalyse für die natürliche Progression der chronischen Hepatitis C wurde die Geschwindigkeit der Progression als kumulative Inzidenz einer kompensierten Zirrrose innerhalb von 20 Jahren nach initialer Hepatitis C angegeben. In einem konservativen Szenario wurde das Markov-Modell mit einem Bias gegen die antiviralen Therapien versehen, indem für die 20-Jahresinzidenz einer kompensierten Zirrrose anstelle des Basisfallwerts von 19 % (siehe „Validierung des entscheidungsanalytischen Modells“) ein Wert von 7 % eingesetzt wurde. Dieser Wert stammt aus einer Metaanalyse, die sich auf ausschließlich gemeindebezogene Studien bezog.¹⁰⁰ Da in der zugrunde liegenden Studienpopulation 38 % der Patienten normale Leberwerte besaßen, und für diese Patienten von einer geringeren Progression auszugehen ist als für die in diesem Bericht untersuchte Zielpopulation von Patienten mit erhöhten Leberwerten, kann die Zirrroseinzidenz von 7 % in 20 Jahren als extrem konservative untere Grenze der Progression angesehen werden.

In dieser Sensitivitätsanalyse für die Progression war Peginterferon und Ribavirin die effektivste der untersuchten Strategien. Die Analyse mit Verwendung dieses unteren Grenzwerts der Progression ergab ein diskontiertes IKNV der antiviralen Therapie mit Peginterferon und Ribavirin versus einer Interferon-Monotherapie von etwa 21.100 € / QALY.

In einer weiteren Sensitivitätsanalyse wurde die Progression wie beschrieben variiert, aber zusätzlich wurde die mit dem HCV-Virusnachweis assoziierte relative Nutzwertreduktion von 2 % auf 0 % gesetzt, so dass eine Viruselimination für sich allein nicht mit einer Lebensqualitätsverbesserung gekoppelt wurde. Auch in dieser Sensitivitätsanalyse war die Therapie mit Peginterferon und Ribavirin die effektivste Strategie. Das diskontierte IKNV bei 20-Jahreszirrroseinzidenz von 7 % betrug in dieser Analyse 26.200 € / QALY. Damit ist die Therapie mit Peginterferon und Ribavirin selbst unter extrem konservativen Annahmen als kosteneffektiv einzustufen. In Abbildung 6 wird der Einfluss der natürlichen Progression auf das diskontierte IKNV der antiviralen Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie dargestellt.

Abbildung 6: Einfluss der Progression auf das IKNV der antiviralen Kombinationstherapie unter der Annahme, dass eine Viruselimination für sich genommen keine direkte Nutzwerthöhung bringt. Die Progression wurde als 20-Jahresinzidenz der kompensierten Leberzirrhose in der Risikopopulation initial HVC-infizierter Patienten (beinhaltet akute Hepatitis C) angegeben.

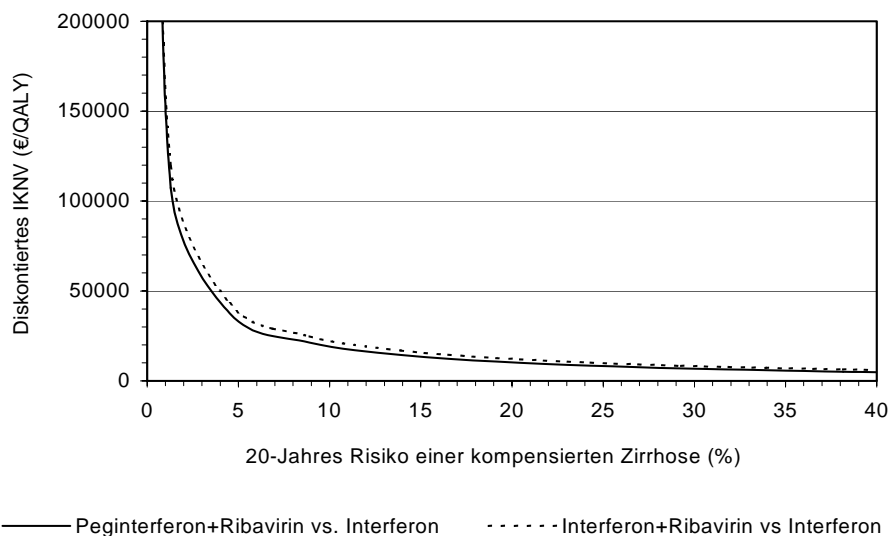
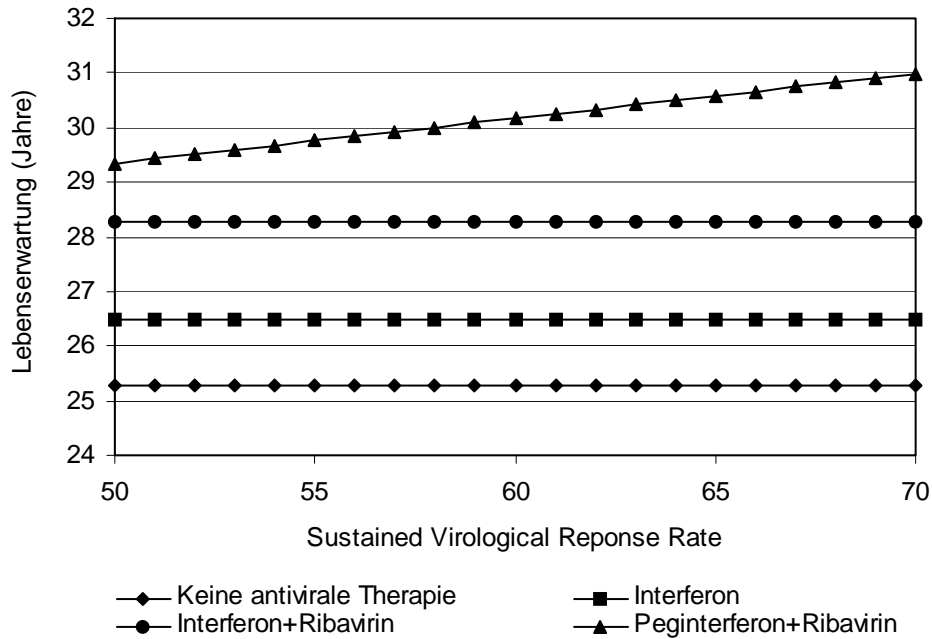


Abbildung 7 stellt eine Einwegsensitivitätsanalyse dar für den Einfluss der Effektivität der Kombinationstherapie mit Peginterferon plus Ribavirin. Auf der Rechtsachse wird die SVR

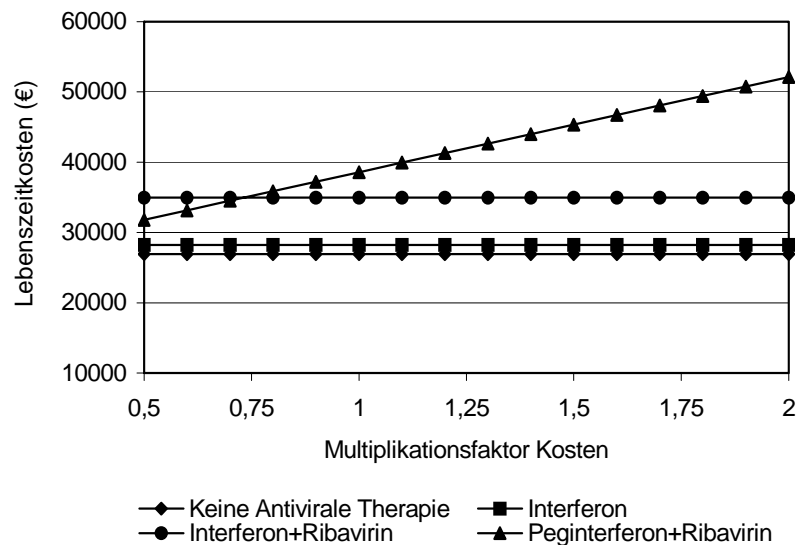
dieser Therapie mit einem Multiplikationsfaktor erhöht bzw. erniedrigt. Es wird der Einfluss dieser relativen Effektivitätsvariation auf die undiskontierte Lebenserwartung (Hochachse) untersucht. Selbst bei einer Reduktion der SVR auf einen Absolutwert von 50 % bleibt die Kombinationstherapie mit Peginterferon plus Ribavirin im Vergleich zu allen anderen Strategien am effektivsten.

Abbildung 7: Einfluss der SVR der Kombinationstherapie Peginterferon plus Ribavirin auf die undiskontierte Lebenserwartung.



Entsprechend wird in Abbildung 8 der Einfluss der Kosten des sich am kürzesten auf dem Markt befindenden antiviralen Arzneimittels Peginterferon auf die undiskontierten Lebenszeitkosten (Hochachse) dargestellt. Auf der Rechtsachse ist ein Multiplikationsfaktor abgetragen, der die Kosten für Peginterferon relativ erhöht bzw. erniedrigt. Auch hier zeigt sich ein robustes Ergebnis. Erst ab einer relativen Reduktion der Peginterferonkosten um mehr als 20 % können gegenüber der Standardkombination Gesamtkosten eingespart werden.

Abbildung 8: Einfluss der Kosten für Peginterferon auf die undiskontierten Lebenszeitkosten (Multiplikationsfaktor Kosten gegenüber Basisfallanalyse).



4.4.3.4.2 Szenarioanalysen

Für folgende Szenarien wurden getrennte Analysen durchgeführt:

- Therapieabbruch und Dosisreduktion.
- Historische Dosierung Interferon in Deutschland (3X5 MU / Woche).
- Körpergewichtsbasierte Dosierungsempfehlung für Ribavirin (800, 1000, 1200 mg / Tag) für die Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin.
- Therapiedauer in Abhängigkeit von Genotyp und Viruslast (EASL 1999).
- Höhere SVR (47 %) Interferon plus Ribavirin.
- Niedrigere SVR (55 %) Peginterferon plus Ribavirin.
- „Worst Case“-Szenario (pessimistische Extremwertanalyse)

Die einzelnen Szenarien und ihre Ergebnisse werden im Folgenden beschrieben und wenn sinnvoll grafisch dargestellt.

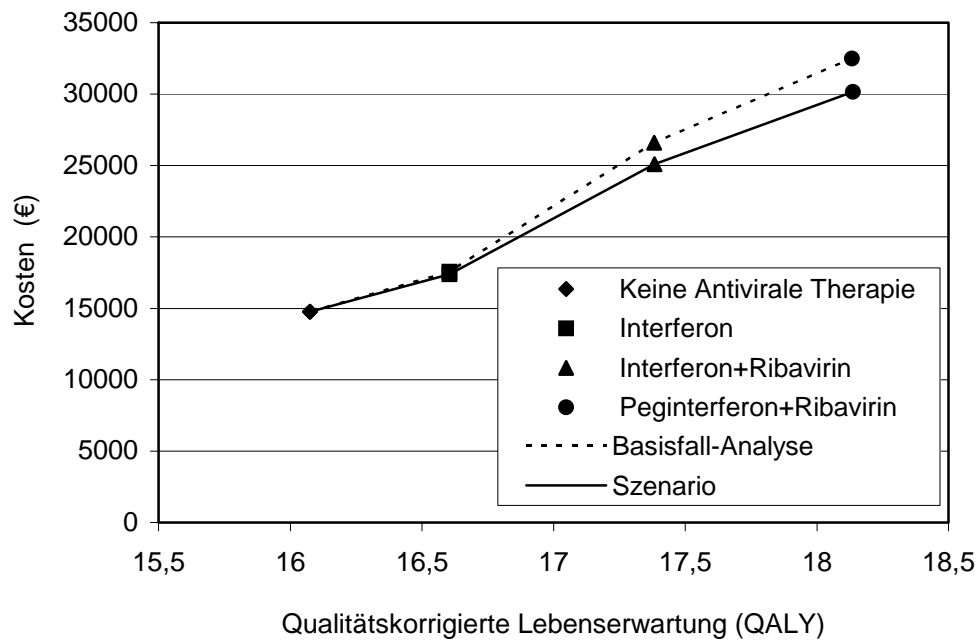
Tabelle 26 gibt eine Übersicht zu undiskontierten Kosten, Lebenserwartung und qualitäts-adjustierter Lebenserwartung sowie zum diskontierten IKNV der Szenarien.

Therapieabbruch und Dosisreduktion

Neben dem Therapieabbruchkriterium (nachweisbare HCV-RNA nach 12 bzw. 24 Wochen Therapie) werden in dieser Analyse Kostenreduktionen durch einen Therapieabbruch und durch Dosisreduktion aus individuellen Gründen (z.B. Nebenwirkungen) berücksichtigt. Unter der Annahme einer gleich bleibenden Effektivität der Therapien wurde ein Kostenreduktionsfaktor eingesetzt. Aufgrund der höheren Nebenwirkungsrate bei Kombinationstherapien mit Ribavirin wurde eine Reduktion von 5 % für Kombinationstherapien und von 2,5 % für eine Interferon-Monotherapie angenommen.

Verglichen mit den Ergebnissen der Basisfallanalyse werden bei diesem Szenario unter Annahme gleich bleibender Effektivität undiskontierte Lebenszeitkosten von 190 €, 1.500 €, 2.300 € für eine Interferon-Monotherapie, Interferon plus Ribavirin und Peginterferon plus Ribavirin eingespart. Peginterferon plus Ribavirin bleibt die medizinisch effektivste Therapie und kosteneffektiv (Abbildung 9).

Abbildung 9: Therapieabbruch und Dosisreduktion: Diskontierte Kosten und Effektivität (Cost-Effectiveness Frontier).

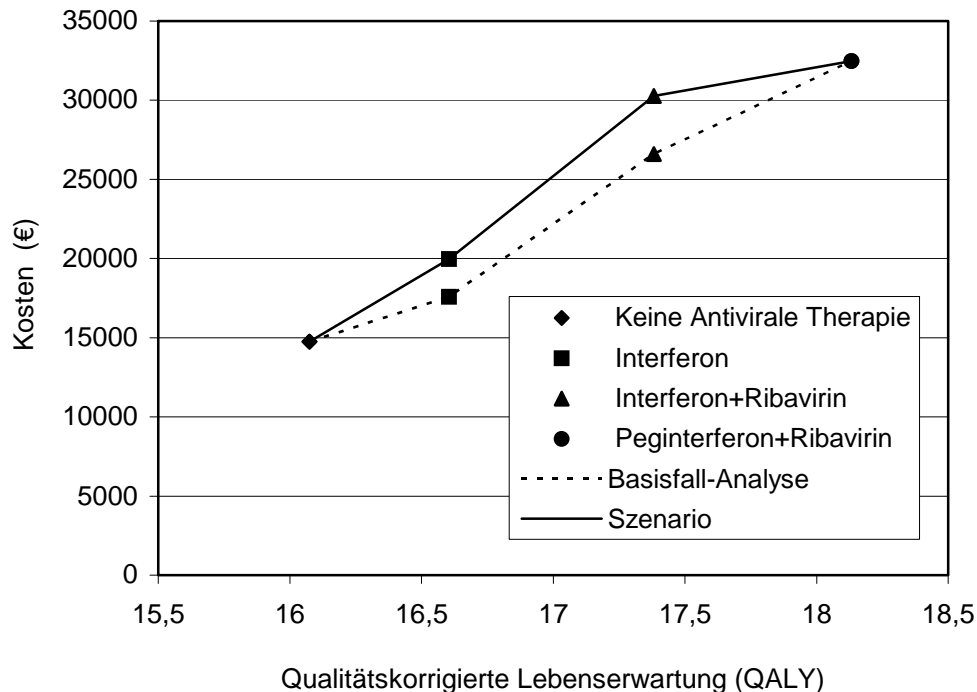


Historische Dosierung von Interferon in Deutschland

Historisch begründet wird in Deutschland von einigen Klinikern Interferon in einer Dosierung von 5 Millionen Untereinheiten (MU) anstelle von 3 MU praktiziert. Diese Analyse berücksichtigt die Kostenerhöhung infolge der Dosierung bei der Interferon-Monotherapie und der Kombinationstherapie mit Interferon plus Ribavirin.

Bei gleich bleibender Effektivität werden in diesem Szenario gegenüber dem Basisfallszenario die Lebenszeitkosten für die Interferon-Monotherapie um 2.400 € und für Interferon plus Ribavirin um 3.700 € erhöht. Die undiskontierten Lebenszeitkosten liegen für Interferon plus Ribavirin höher als für Peginterferon plus Ribavirin (Tabelle 26). Nach Diskontierung kostet Peginterferon plus Ribavirin nur geringfügig mehr als Interferon plus Ribavirin, erzielt jedoch deutlich mehr QALYs (Abbildung 10).

Abbildung 10: Dosierung Interferon (3 x 5 MU): Diskontierte Kosten und Effektivität (Cost-Effectiveness Frontier).



Körpergewichtsbasierte Dosierungsempfehlung für Ribavirin (800, 1000, 1200 mg / Tag)

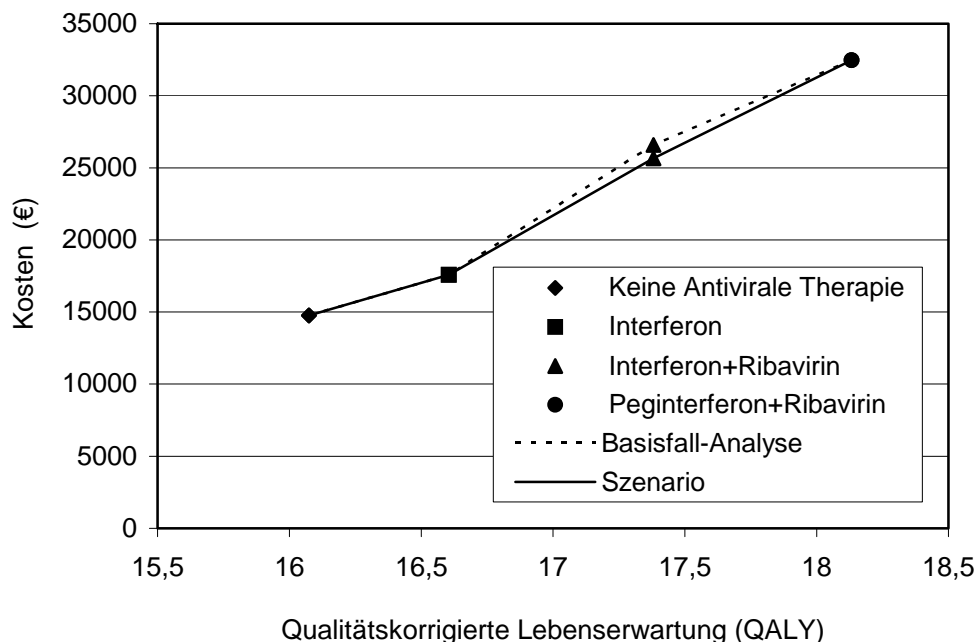
Diese Analyse berücksichtigt eine aktuelle Empfehlung für eine körpergewichtsbasierte Dosierung von Ribavirin in der Kombinationstherapie mit Interferon oder mit Peginterferon^{89; 90}:

- Unter 65 kg Körpergewicht 800 mg / Tag.
- 65 bis 85 kg Körpergewicht 1000 mg / Tag.
- Über 85 kg Körpergewicht 1200 mg / Tag.

Da die Effektivitätsdaten aus der Metaanalyse von Kjaergard et al. 2001¹³⁵ bzw. des Cochrane Reviews¹³⁶ diese Dosierung nicht widerspiegeln, wurde in der Basisfallanalyse die traditionelle Dosierung von 1000 mg / Tag für Patienten mit weniger als 75 kg Körpergewicht und 1200 mg / Tag für Patienten mit 75 kg Körpergewicht und darüber eingesetzt.

Die undiskontierten Lebenszeitkosten für Interferon plus Ribavirin werden im Vergleich zur Basisfallanalyse um ca. 1000 € reduziert. Peginterferon plus Ribavirin bleibt die medizinisch effektivere Therapie und ist weiterhin kosteneffektiv. Das diskontierte IKNV von Peginterferon plus Ribavirin versus Interferon plus Ribavirin liegt bei 9.100 € / QALY.

Abbildung 11: Körpergewichtsbasierte Dosierung Ribavirin (800, 1000, 1200 mg / kg): Diskontierte Kosten und Effektivität (Cost-Effectiveness Frontier).



Therapiedauer in Abhängigkeit von Genotyp und Viruslast (EASL 1999)

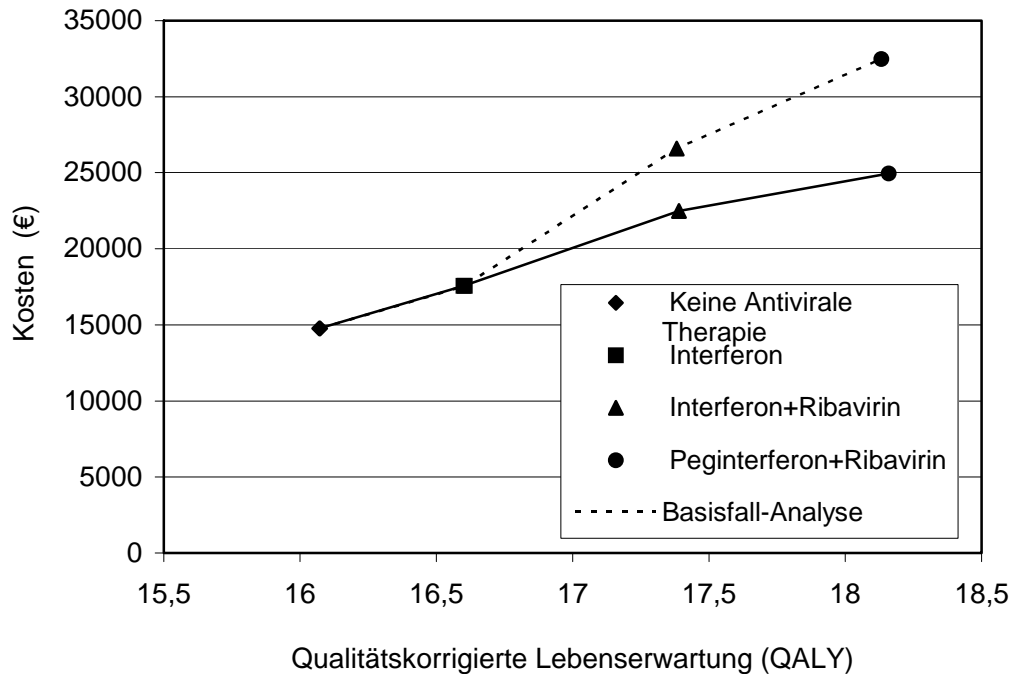
Die europäische Leitlinie für die antivirale Behandlung von chronischen Hepatitis C Patienten gibt die folgende Therapiedauer basierend auf Genotyp und Viruslast vor:¹³

- Eine Interferon-Monotherapie sollte insgesamt 12 Monate durchgeführt werden, wenn nach 3 Monaten HCV-RNA nicht mehr nachweisbar ist.
- Eine Kombinationstherapie mit Ribavirin wird in Patienten mit Genotyp 1 und einer Viruslast unter 2 Millionen Kopien / ml sowie für Patienten mit anderen Genotypen unabhängig von der Viruslast insgesamt 6 Monate durchgeführt.
- Eine Kombinationstherapie mit Ribavirin wird in Patienten mit Genotyp 1 und einer Viruslast von mehr als 2 Millionen Kopien / ml insgesamt 12 Monate durchgeführt, wenn nach 6 Monaten Therapie HCV-RNA nicht mehr nachweisbar ist.

Da die Effektivitätsdaten aus der Metaanalyse Genotyp und Viruslast nicht widerspiegeln, wurde in der Basisfallanalyse für alle Therapiestrategien eine Behandlungsdauer von insgesamt 12 Monaten für Patienten mit nicht-nachweisbarer HCV-RNA nach 3 bzw. 6 Monaten angenommen. In einem Sensitivitäts-Szenario wurden bei gleich bleibender Effektivität die EASL-Kriterien für die Therapiedauer berücksichtigt.¹³

Die undiskontierten Lebenszeitkosten für Interferon plus Ribavirin bzw. Peginterferon plus Ribavirin reduzieren sich gegenüber der Basisfallanalyse um 4.100 € bzw. 7.500 €. In diesem Szenario werden sowohl die Interferon-Monotherapie als auch die Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin dominiert und das IKNV reduziert sich gegenüber der Basisfallanalyse deutlich auf 4.900 € / QALY.

Abbildung 12: Therapiedauer nach EASL-Kriterien: Diskontierte Kosten und Effektivität (Cost-Effectiveness Frontier).

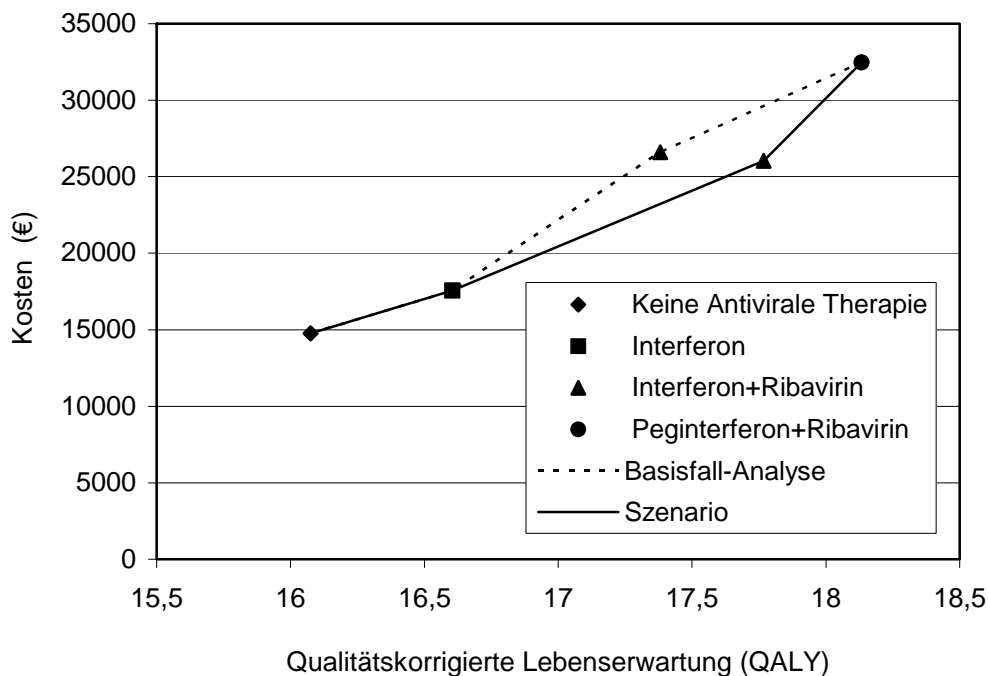


Höhere SVR (47 %) der Therapie mit Interferon plus Ribavirin

Die SVR-Rate von 37 % aus der Metaanalyse der Cochrane Review^{135; 136} ist vergleichsweise niedrig.¹⁵⁵ Da Studien mit 24 Wochen Therapiedauer mit Studien über 48 Wochen Therapie gepoolt wurden, ist eine niedrigere Effektivität aufgrund geringerer Therapiedauer nicht auszuschließen. In einer Szenarioanalyse wurde aus diesen Gründen die SVR der Therapie mit Interferon plus Ribavirin auf 47 % erhöht, was die höchste SVR aus den berücksichtigten Studien darstellt (Angabe aus Manns et al. (2001)¹⁵⁵).

Im Vergleich zur Basisfallanalyse erhöht sich die undiskontierte Lebenserwartung von Interferon plus Ribavirin um insgesamt 0,83 Jahre, die undiskontierten Lebenszeitkosten verringern sich um 1.700 €. In Abbildung 13 ist durch die größere Steigung der Linearverbindungen zwischen Interferon plus Ribavirin und Peginterferon plus Ribavirin deutlich sichtbar, dass in diesem Szenario für ein mit Peginterferon plus Ribavirin zusätzlich gewonnenes QALY vergleichsweise mehr Kosten aufzuwenden sind als im Basisfallszenario.

Abbildung 13: Höhere SVR Interferon plus Ribavirin (47 % versus 37 %): Diskontierte Kosten und Effektivität (Cost-Effectiveness Frontier).



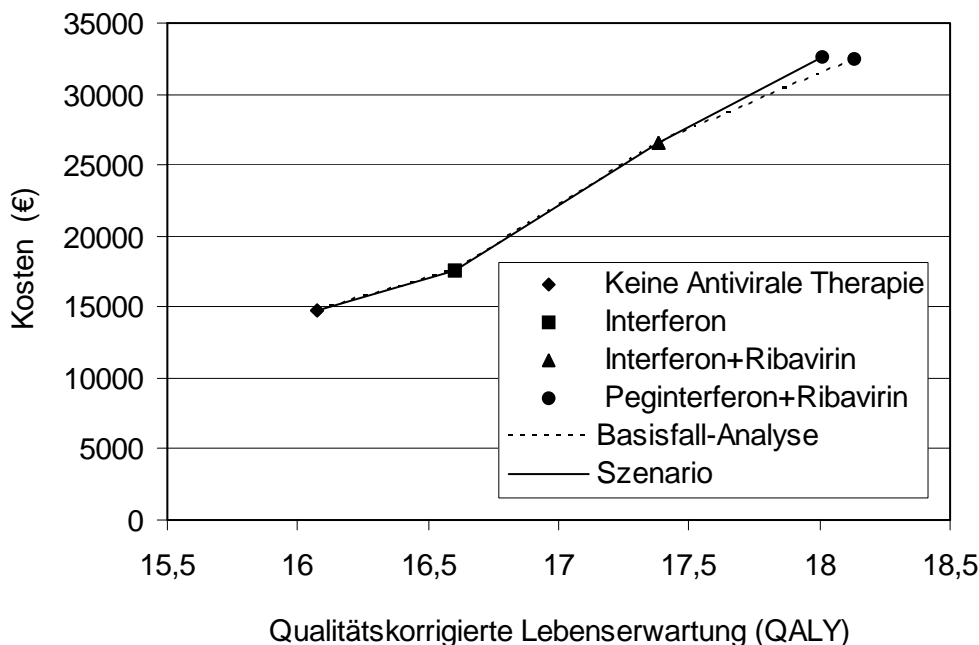
Niedrigere SVR Peginterferon plus Ribavirin (gemittelte SVR: 55 % statt 59 %)

In der Basisfallanalyse wurde die neue körperlsgewichts-basierte Dosierung von Ribavirin (800, 1000, 1200 mg / Tag) berücksichtigt. Entsprechend wurde die in der Publikation von Manns et al. (2001)¹⁵⁵ angegebene post-hoc aus einer Subpopulation von Patienten mit einer Ribavirin-Dosierung von mehr als 10,6 mg Ribavirin pro kg Körpergewicht berechnete SVR-Rate von 61 % herangezogen und mit der von Fried et al. (2002) berichteten SVR von 56% gemittelt, was eine SVR von etwa 58,5 % ergab.

Im Gegensatz dazu wurde im vorliegenden Szenario konservativer vorgegangen und die in der Publikation von Manns et al.¹⁵⁵ angegebene vergleichsweise geringere SVR-Rate der Primäranalyse von 54 % für alle Patienten mit der berichteten SVR von 56 % von Fried et al. gepoolt. Die so errechnete gepoolte SVR von 55 % wurde in dieses konservative Szenario eingesetzt.

Die undiskontierte Lebenserwartung bei einer Therapie mit Peginterferon plus Ribavirin wird dadurch im Vergleich zur Basisfallanalyse um 0,27 Jahre reduziert, die Lebenszeitkosten um ca. 460 € erhöht. Die in Abbildung 14 gegenüber dem Basisfall erhöhte Steigung der Linie zwischen Interferon plus Ribavirin einerseits und Peginterferon plus Ribavirin andererseits verdeutlicht, dass in diesem konservativen Szenario vergleichsweise mehr Kosten pro gewonnenes QALY entstehen. Gleichwohl bleibt Peginterferon plus Ribavirin im Vergleich zu den anderen Therapiestrategien die medizinisch effektivste Therapie und ist dabei selbst in diesem Szenario als kosteneffektiv zu bewerten.

Abbildung 14: Niedrigere SVR Peginterferon plus Ribavirin (55 % versus 59 %): Diskontierte Kosten und Effektivität (Cost-Effectiveness Frontier).



„Worst Case“-Szenario

Ein „Worst Case“-Szenario wurde in Form einer Extremwertanalyse untersucht, um eine möglichst konservative (pessimistische) Einschätzung bezüglich der neuen Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin geben zu können. Da die Variation der Effektivitätsdaten für die Kombinationstherapien den größten Einfluss auf das IKNV hatten, wurde als „Worst Case“ eine SVR-Rate von 47 % für Interferon plus Ribavirin und von 55 % für Peginterferon plus Ribavirin eingesetzt.

Die undiskontierte Lebenserwartung bei der Therapie mit Interferon plus Ribavirin ist vergleichsweise zur Basisfallanalyse um 0,83 Jahre höher, während sie bei der Therapie mit Peginterferon plus Ribavirin um 0,27 Jahre niedriger als im Basisfall liegt.

Abbildung 15 zeigt, dass in der pessimistischen Extremwertanalyse im Vergleich zur Basisfallanalyse die Therapie mit Interferon plus Ribavirin nicht mehr dominiert wurde und deutlich mehr Kosten für weniger qualitätskorrigierte Lebenserwartung aufgewendet werden müssen, um den Schritt von der konventionellen Kombinationstherapie mit Interferon plus Ribavirin zur Kombinationstherapie mit Peginterferon plus Ribavirin zu machen. Mit einem IKNV von ca. 27.300 € / QALY bleibt Peginterferon plus Ribavirin selbst in der pessimistischen Extremwertanalyse kosteneffektiv und stellt die Therapiestrategie mit der größten Effektivität dar.

Abbildung 15: „Worst Case“-Szenario (Extremwertanalyse): Diskontierte Kosten und Effektivität (Cost-Effectiveness Frontier).

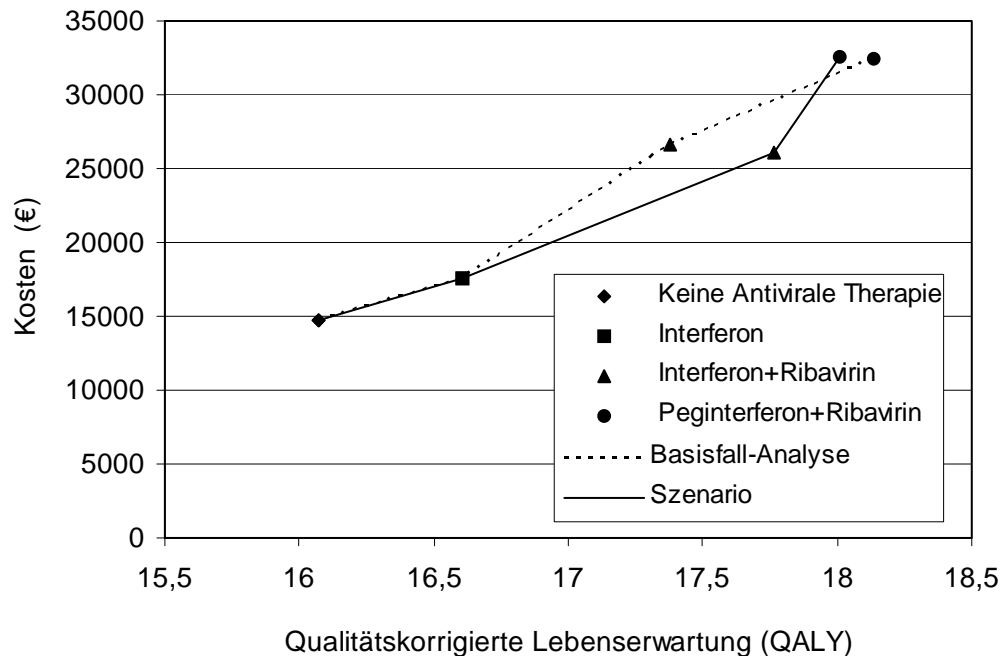


Tabelle 26 gibt eine Übersicht über die Ergebnisse der einzelnen Szenarien.

Es zeigte sich eine

- Reduktion des IKNV von Peginterferon plus Ribavirin bei einer Reduktion der inkrementellen Kosten durch Variation von Therapiedauer und Dosierungen.
- Erhöhung des IKNV von Peginterferon plus Ribavirin bei einer Erhöhung der inkrementellen Kosten oder einer Reduktion der inkrementellen Effektivität durch Variation von Dosierungen und Effektivitätsdaten.

In allen Fällen war Peginterferon plus Ribavirin im Vergleich zu den anderen Therapien effektiver und teurer. Ferner blieb das IKNV von Peginterferon plus Ribavirin in allen Szenarien einschließlich der pessimistischen Extremwertanalyse deutlich unter dem Schwellenwert von 50.000 € / QALY.

Tabelle 26 Übersicht Szenarien: Undiskontierte Kosten, undiskontierte Lebenserwartung, undiskontierte qualitätskorrigierte Lebenserwartung (QALE) und diskontiertes inkrementelles Kosten-Nutzwert-Verhältnis (IKNV).

Szenario / Outcomes	Keine antivirale Therapie	Interferon	Interferon + Ribavirin	Peginterferon + Ribavirin
Basisfallanalyse				
Kosten (€)	26.923	28.228	34.946	38.578
Lebenserwartung (Jahre)	28,3	29,5	31,2	32,9
QALE (QALY)	25,3	26,5	28,3	30,0
IKNV(€ / QALY)		5.300	(11.600)	9.800
Therapiedauer (EASL 1999)				
Kosten (€)	26.923	28.228	30.827	31.041
Lebenserwartung (Jahre)	28,33	29,47	31,22	32,92
QALE (QALY)	25,28	26,48	28,29	30,04
IKNV(€ / QALY)		(5.309)	(6.241)	4.894
Therapieabbruch + Dosisreduktion				
Kosten (€)	26.923	28.039	33.449	36.248
Lebenserwartung (Jahre)	28,33	29,47	31,22	32,92
QALE (QALY)	25,28	26,48	28,29	30,05
IKNV(€ / QALY)		4.953	(9.906)	8.333
3 x 5 MU Interferon				
Kosten (€)	26.923	30.627	38.629	38.578
Lebenserwartung (Jahre)	28,33	29,47	31,22	32,92
QALE (QALY)	25,28	26,48	28,29	30,04
IKNV(€ / QALY)		(9.837)	(13.262)	8.610
Dosierung Ribavirin (< 65 kg /800 mg, 65-85 kg / 1000 mg, > 85 kg / 1200 mg pro Tag)				
Kosten (€)	26.923	28.228	33.994	38.578
Lebenserwartung (Jahre)	28,33	29,47	31,22	32,92
QALE (QALY)	25,28	26,48	28,29	30,04
IKNV(€ / QALY)		5.309	(10.386)	9.754
55 % SVR Peginterferon + Ribavirin				
Kosten (€)	26.923	28.228	34.946	39.040
Lebenserwartung (Jahre)	28,33	29,47	31,22	32,65
QALE (QALY)	25,28	26,48	28,29	29,76
IKNV(€ / QALY)		5.309	(11.609)	10.698
47 % SVR Interferon + Ribavirin				
Kosten (€)	26.923	28.228	33.282	38.578
Lebenserwartung (Jahre)	28,33	29,47	32,05	32,92
QALE (QALY)	25,28	26,48	29,16	30,04
IKNV(€ / QALY)		5.309	7.277	17.631
„Worst Case“				
Kosten (€)	26.923	28.228	33.282	39.040
Lebenserwartung (Jahre)	28,33	29,47	32,05	32,65
QALE (QALY)	25,28	26,48	29,16	29,76
IKNV(€ / QALY)		5.309	7.277	27.260

Die Szenarien sind nach aufsteigendem IKNV von Peginterferon plus Ribavirin sortiert; die Basisfallanalyse wurde zum Vergleich als erste in der Tabelle aufgelistet. Erweitert dominierte Strategien sind in runden Klammern angegeben. Das IKNV wurde bezogen auf die nächste weniger-effektive, nicht dominante Strategie. Die Werte sind gerundet dargestellt.

Zusammenfassend zeigen sich die Ergebnisse robust hinsichtlich der folgenden Aussagen:

Die Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin:

- Die Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin ist die teuerste aller untersuchten Strategien.

- Die Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin ist unter allen Strategien diejenige mit der höchsten medizinischen Effektivität ist und
- Die Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin ist als kosteneffektiv zu bewerten.

Die Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin ist die Strategie, zu der es derzeit noch die wenigsten Studienergebnisse gibt und für die weitere Studienergebnisse in der nahen Zukunft erwartet werden. Daher wurde eine Matrix entwickelt, die es bei zukünftiger neuer Evidenzlage schnell erlauben soll, einen aktualisierten Wert des IKNV dieser Therapie abzulesen (Tabelle 27). Folgende 2 zentrale Parameter werden für diese Aktualisierung benötigt:

- Arzneimittelkosten für Peginterferon und Ribavirin und
- SVR-Rate der Kombinationstherapie Peginterferon plus Ribavirin.

Der erste Parameter kann sich in der Zukunft durch Preismodifikationen am Arzneimittelmarkt oder durch die Zulassung weiterer pegylierter Interferone verändern. Der zweite Parameter kann sich ändern, wenn weitere Studienergebnisse zur Kombinationstherapie mit Peginterferon plus Ribavirin vorliegen oder neuere Substanzen eine verbesserte Effektivität im Sinne der SVR aufweisen.

Die Matrix ist wie folgt anzuwenden: Entsprechend des relativen Faktors für die Arzneimittelkosten für Peginterferon und Ribavirin wird die Zeile der Tabelle bestimmt. Gemäß der SVR der Kombinationstherapie Peginterferon plus Ribavirin wird die Spalte der Tabelle bestimmt. Die sich aus der definierten Zeile und Spalte ergebende Zelle der Tabelle enthält den neuen Aktualisierungswert des IKNV von Peginterferon plus Ribavirin versus Interferon plus Ribavirin. Bei sehr extremen Verhältnissen kann es theoretisch dazu kommen, dass die Kombinationstherapie mit Peginterferon plus Ribavirin dominiert wird (weniger effektiv, aber teurer als die Standardkombinationstherapie) oder kostensparend ist (effektiver und billiger als die Standardkombinationstherapie). Beide Fälle sind als sehr unwahrscheinlich einzustufen. In Tabelle 27 repräsentieren die weißen Felder Situationen, in denen unter Annahme eines Schwellenwerts von 50.000 € / QALY die Kombinationstherapie mit Peginterferon plus Ribavirin als kosteneffektiv einzustufen wäre. Die grau unterlegten Felder stellen Situationen dar, in denen man diese Therapie als nicht kosteneffektiv bewerten würde. Es ist zu beachten, dass diese Matrix nur den direkten Vergleich zwischen Peginterferon plus Ribavirin versus Interferon plus Ribavirin abbildet und keine Dominanz im Rahmen des Vergleichs aller untersuchten 4 Strategien berücksichtigt. Deshalb sind die Werte der Matrix nicht direkt mit den Ergebnissen der oben dargestellten Basisfallanalyse (Tabelle 25) zu vergleichen.

Tabelle 27: Einfluss der SVR und der Kosten für Peginterferon plus Ribavirin auf das IKNV von Peginterferon plus Ribavirin versus Interferon plus Ribavirin.

Faktor Kosten	Diskontiertes inkrementelles Kosten-Nutzwert-Verhältnis (€ / QALY)																	
	SVR Peginterferon + Ribavirin																	
	40%	42%	44%	46%	47%	48%	50%	52%	54%	56%	58%	60%	61%	62%	64%	66%	68%	70%
2,0	226214	121626	83521	63796	57117	51736	43601	37742	33322	29868	27096	24820	23829	22919	21308	19924	18723	17671
1,9	211340	113564	77940	59499	53256	48225	40620	35143	31010	27781	25189	23062	22135	21285	19778	18485	17362	16378
1,8	196467	105501	72359	55203	49394	44714	37638	32543	28698	25694	23283	21304	20442	19651	18249	17045	16001	15086
1,7	181593	97438	66778	50906	45532	41203	34657	29943	26386	23607	21376	19545	18748	18016	16719	15606	14640	13793
1,6	166719	89376	61197	46610	41671	37692	31676	27343	24074	21520	19470	17787	17054	16382	15190	14167	13278	12500
1,5	151845	81313	55616	42313	37809	34181	28694	24743	21762	19433	17563	16029	15360	14747	13660	12727	11917	11208
1,4	136971	73251	50034	38017	33948	30670	25713	22144	19451	17346	15657	14271	13667	13113	12131	11288	10556	9915
1,3	122098	65188	44453	33720	30086	27158	22732	19544	17139	15259	13751	12512	11973	11478	10601	9848	9195	8622
1,2	107224	57125	38872	29424	26225	23647	19750	16944	14827	13172	11844	10754	10279	9844	9072	8409	7834	7330
1,1	92350	49063	33291	25127	22363	20136	16769	14344	12515	11085	9938	8996	8586	8209	7542	6970	6472	6037
1,0	77476	41000	27710	20831	18502	16625	13788	11744	10203	8998	8031	7238	6892	6575	6013	5530	5111	4744
0,9	62602	32937	22129	16534	14640	13114	10806	9145	7891	6911	6125	5479	5198	4940	4483	4091	3750	3452
0,8	47728	24875	16548	12238	10779	9603	7825	6545	5579	4824	4218	3721	3505	3306	2954	2651	2389	2159
0,7	32855	16812	10967	7941	6917	6092	4844	3945	3267	2737	2312	1963	1811	1671	1424	1212	1028	866
0,6	17981	8749	5386	3645	3055	2580	1862	1345	955	650	406	205	117	37	KS	KS	KS	KS
0,5	3107	687	KS	KS	KS	KS	KS	KS	KS	KS	KS	KS	KS	KS	KS	KS	KS	KS

SVR: Sustained Virological Response Rate, IKNV: inkrementelles Kosten-Nutzwert-Verhältnis, KS: kostensparend (dominante Situation: Peginterferon + Ribavirin ist effektiver und verursacht weniger Kosten als Interferon + Ribavirin). Weiße bzw. grau unterlegte Felder repräsentieren Situationen, in denen die Kombinationstherapie mit Peginterferon plus Ribavirin kosteneffektiv bzw. nicht kosteneffektiv ist. Dabei wurde ein Schwellenwert von 50.000 € / QALY zugrunde gelegt.

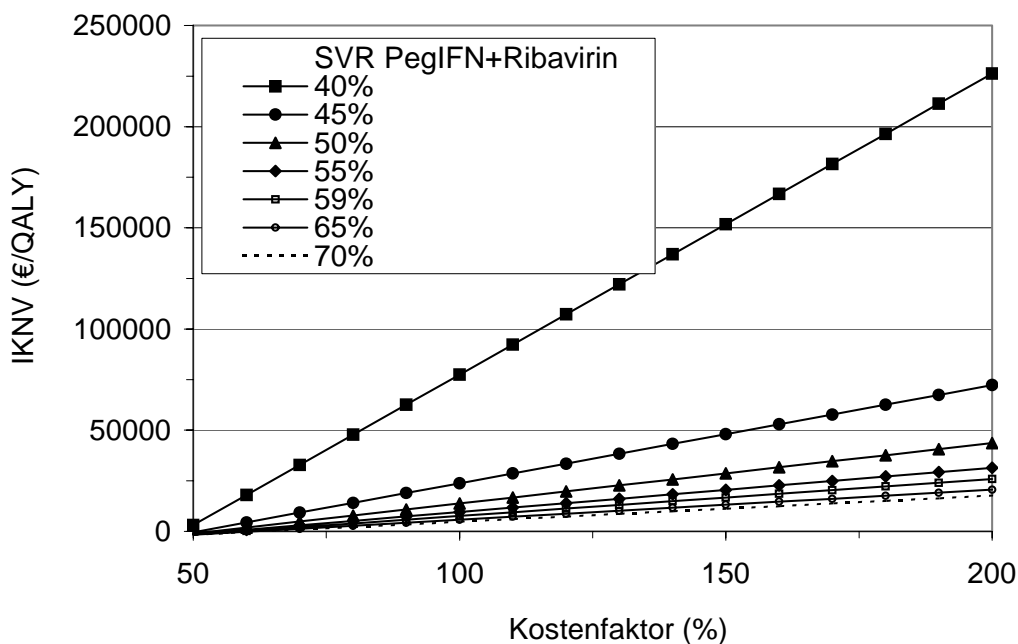
Ähnlich wie in Tabelle 27 wird in Abbildung 16 in Form einer Zweiwegsensitivitätsanalyse der Einfluss der Kosten und der SVR der antiviralen Therapie auf das IKNV von Peginterferon plus Ribavirin versus Interferon plus Ribavirin dargestellt. Es wurden die Gesamtkosten der Kombinationstherapie für Peginterferon und Ribavirin variiert. Die SVR wurde zwischen 40 % und 70 % und für einige der relevanten Szenarien dazwischen gewählt. Die Gesamtkosten für die Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin wurden halbiert (50 %) und verdoppelt (200 %), um so die Kosteneffektivität auch eines zukünftigen hypothetischen antiviralen Arzneimittels in Abhängigkeit der Effektivität und der Kosten dieses Arzneimittels darzustellen. Es sind u.a. insbesondere die folgenden speziellen Szenarien als eigene Kurven abgebildet:

- die Basisfallanalyse unter Verwendung der Ergebnisse der Post-hoc-Analyse für Subgruppen mit einer Ribavirin-Dosierung von über 10,6 mg / kg / Tag aus der klinischen Studie von Manns et al.155 gemittelt mit den Ergebnissen aus der Studie von Fried et al.101 (gemittelte SVR = 59 %) und
- das konservative Szenario mit Verwendung einer reduzierten SVR aus der Primäranalyse derselben Studie gemittelt mit der SVR aus der Studie von Fried et al. (gemittelte SVR = 55 %).

Das Schaubild zeigt, dass die Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin gegenüber einer Therapie mit Interferon und Ribavirin selbst bei doppelt so hohen Kosten für die antiviralen Arzneimittel in einem weiten Bereich der variierten SVR kosteneffektiv bleibt. Erst wenn die SVR von Peginterferon plus Ribavirin deutlich unter 50 % sinkt, besteht die Situation, dass

höhere Arzneimittelkosten dazu führen könnten, das die Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin einen angenommenen Schwellenwert von 50.000 € / QALY überschreitet und nicht mehr kosteneffektiv ist.

Abbildung 16: Zweiwegsensitivitätsanalyse: Einfluss der Peginterferon-Kosten und der SVR von Peginterferon plus Ribavirin auf das IKNV von Peginterferon plus Ribavirin versus Interferon plus Ribavirin.



SVR: Sustained Virological Response Rate, IKNV: inkrementelles Kosten-Nutzwert-Verhältnis, PegIFN: Peginterferon, KS: kostensparend (dominante Situation: Peginterferon + Ribavirin ist effektiver und verursacht weniger Kosten als Interferon + Ribavirin). Weiße bzw. grau unterlegte Felder repräsentieren Situationen, in denen die Kombinationstherapie mit Peginterferon plus Ribavirin kosteneffektiv bzw. nicht kosteneffektiv ist. Dabei wurde ein Schwellenwert von 50.000 € / QALY zugrunde gelegt.

4.4.4 Diskussion

Im Rahmen dieses HTA-Berichts wurde ein entscheidungsanalytisches Modell entwickelt, um die internationale Evidenz zur Wirksamkeit antiviraler Therapieformen bei Patienten mit chronischer Hepatitis C zu integrieren und miteinander zu vergleichen und die medizinischen und die gesundheitsökonomischen Langzeitkonsequenzen dieser Therapiestrategien für den Kontext des deutschen Gesundheitssystems zu evaluieren.

In der Entscheidungsanalyse zeigte sich gegenüber der Unterlassung einer antiviralen Therapie ein Gewinn an Lebenserwartung bei einer Interferon-Monotherapie von 1,1 Jahren, bei der Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin von 2,9 Jahren und bei der Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin von 4,6 Jahren. Die entsprechenden Werte für die qualitätskorrigierte Lebenserwartung betragen 1,2 QALYs für die Interferon-Monotherapie, 3,0 QALYs für Interferon plus Ribavirin und 4,8 QALYs für Peginterferon plus Ribavirin. Die neue Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin zeigte sich damit der Standardkombinationstherapie in ihrer medizinischen Effektivität überlegen. Eine antivirale Therapie verringerte das 20-Jahresrisiko, an einer Lebererkrankung zu sterben, je nach Therapiestrategie um 12 % bis 46 %.

Die Kosten für eine Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin beliefen sich im Durchschnitt auf rund 8.600 € mehr als die Therapie mit Interferon und Ribavirin. Durch die Einsparung von Kosten bedingt durch die effektivere Vermeidung späterer Leberkomplikationen und deren Behandlung kostete die neue Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin über die gesamte Lebenszeit jedoch nur noch 3.600 € mehr als die Standardkombinationstherapie.

Ausgehend vom utilitaristischen Prinzip ist die neue Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin bei höchster medizinischer Effektivität und einem IKNV von 9.800 € / QALY unter medizinischen *und* gesundheitsökonomischen Gesichtspunkten die Strategie der Wahl. Sie ist die effektivste unter den untersuchten Strategien und im Vergleich zu anderen anerkannten medizinischen Verfahren wie die Hämodialyse²⁴² oder die koronare Bypassoperation²⁵³ (IKNV etwa 50.000 bis 60.000 €/QALY) als kosteneffektiv zu bewerten.

Diese entscheidungsanalytische Studie unterliegt einigen Limitationen, Annahmen und Unsicherheiten. Aufgrund von fehlenden Langzeitstudien zur Erkrankungsprogression und medizinischer Effektivität antiviraler Therapien unterliegen die in der Entscheidungsanalyse berücksichtigten Parameter einer relativen Unsicherheit. In Sensitivitätsanalysen wurden diese einer breiten Variation unterworfen, was jedoch weitgehend keine Änderung in dem entscheidungsanalytischen Ergebnis zur Folge hatte.

Insbesondere die Progressionsraten der Patienten mit chronischer Hepatitis C werden kontrovers diskutiert und haben einen maßgeblichen Einfluss auf die Lebenserwartung mit und ohne antivirale Therapie und damit auch auf die inkrementelle Effektivität und Kosteneffektivität der verschiedenen antiviralen Therapiestrategien. Für unterschiedliche epidemiologische Studientypen wurden von verschiedenen Progressionsraten berichtet,²⁰¹ was mitunter darauf zurückzuführen ist, dass sich diese Studien hinsichtlich des Anteils der Patienten mit erhöhten Transaminasenwerten unterscheiden,^{74; 100} die wiederum mit einem höheren Risiko der Fibroseprogression bzw. der Inzidenz einer Leberzirrhose und den damit verbundenen Komplikationsrisiken assoziiert sind.¹⁵⁷ Ein kürzlich veröffentlichtes Review (n = 57 Studien) zum Erkrankungsverlauf bei Hepatitis C¹⁰⁰ klassifizierte die Studien in 4 Kategorien bezüglich des Studiendesigns und berechnete mittels Regressionsanalyse gepoolte Schätzer für die Progression in jeder dieser 4 Kategorien. So betrug das 20-Jahresrisiko, eine Zirrhose zu entwickeln, bei Transfusionskohorten 24 %, bei Studien in hepatologischen Zentren 22 %, bei gemeindebezogenen Kohortenstudien 7 % und in Studien bei Blutspendern 4 %. Durch ein Adjustieren für demographische und klinische Charakteristika wurde in diesen Metaanalysen nur ein Teil der Heterogenität erklärt. Es wurde diskutiert, ob ein Selektionsfehler das hohe Risiko für eine Zirrhose bei Transfusionsinfizierten als auch das geringe Risiko bei Blutspendern erklären könnte.⁷⁴ Die Zielpopulation unserer Studie waren Patienten mit erhöhten Transaminasenwerten; sie werden am besten durch Studien in hepatologischen Zentren repräsentiert. Im Gegensatz dazu berücksichtigen gemeindebezogene Studien zumeist Patienten mit normalen Transaminasenwerten, zu einem großen Teil auch i.v. Drogenkonsumenten und Patienten mit akuter Hepatitis C. In einer Sensitivitätsanalyse konnte jedoch gezeigt werden, dass selbst bei einer 20-Jahresinzidenz für eine kompensierte Zirrhose von nur 7 %¹⁰⁰ das diskontierte IKNV der antiviralen Therapie mit Peginterferon und Ribavirin versus einer Therapie mit Interferon-Monotherapie mit 21.150 € / QALY noch als kosteneffektiv einzuschätzen ist. Für die in diesem HTA-Bericht untersuchte Zielpopulation von Patienten mit bereits erhöhten Transaminasenwerten stellt diese einen sehr konservativen Eckwert dar, da in der oben genannten Kategorie der gemeindebezogenen Studien nur 62 % der Patienten erhöhte Transaminasenwerten besaßen.¹⁰⁰ Bei einer Zielpopulation wie sie diesem Bericht zugrunde liegt, in der 100 % der Patienten erhöhte Transaminasenwerten haben, ist von einer höheren Zirrhoseinzidenz auszugehen. Das bedeutet, dass die antivirale Therapie mit einer höheren inkrementellen Effektivität (z.B. Gewinn an Lebensjahren) und einer besseren

Kosteneffektivität assoziiert ist, als sich aus einer Analyse unter Verwendung der Parameter aus den gemeindebezogenen Studien herleiten lässt.

Salomon et al. wendeten basierend auf Daten des Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) empirische Kalibrierungstechniken zur Projektion der HCV-Epidemiologie in USA an¹⁹² und kamen dabei zu verschiedenen Modellen mit einer guten statistischen Anpassung (Fit). Das Modell mit der besten statistischen Anpassung (Fit) prädizierte für Frauen, die sich mit 25 Jahren infizierten, ein 50-Jahresrisiko für Zirrhose von weniger als 30 %. Ein anderes Modell mit ebenfalls guter Anpassung ergab für dieselbe Population einer Lebenszeitinzidenz von etwa 75 %. Im Gegensatz zu unserer Studie modellierten Salomon et al.¹⁹² jedoch den Verlauf einer akuten HCV-Infektion, was die in der Praxis beobachteten Inzidenzen unterschätzt, da Patienten häufig erst viele Jahre nach der (oft grippeähnlich verlaufenden) akuten Infektion als chronische Hepatitis C-Patienten identifiziert werden.

Forschungsbedarf besteht insbesondere für gemeindebasierte Hepatitis C-Progressionsstudien, die wertvolle Informationen für zukünftige populationsbasierte Modellierungen geben können. Diese können weiterhin Aufschluss über die zirrrosefreien Überlebenskurven für Patienten in früherem Stadium wie beispielsweise akuter Hepatitis C oder für Patienten, die durch HCV-Screening identifiziert wurden, geben.

Als wichtiges Fazit ist festzuhalten, dass die antivirale Kombinationstherapie auch bei der Zugrundelegung der geringeren Zirrhoseinzidenzen aus gemeindebezogenen Studien immer noch effektiv und kosteneffektiv ist. Allerdings kann diese Aussage nicht auf Patienten mit akuter Hepatitis C übertragen werden, ohne dafür eigene Modellrechnungen durchzuführen. Ebenso können unsere Ergebnisse aus diesem HTA-Bericht nicht auf Populationen übertragen werden, in denen ein systematisches Screening für HCV stattfindet, wodurch die Patienten sehr früh im Progressionsverlauf identifiziert werden können. Auch dürfen unsere Ergebnisse nicht für Patienten mit normalen Transaminasenwerten generalisiert werden. Für alle 3 Gruppen, Patienten mit akuter Hepatitis C, Patienten mit normalen Transaminasenwerten und Populationen, in denen systematisches Screening stattfindet, müsste das entscheidungsanalytische Modell mit neuen Parametern besetzt werden, um die Effektivität und die Kosteneffektivität der antiviralen Therapiestrategien zu bestimmen. Das waren nicht die Aufgabe und das Ziel dieses HTA-Berichts. Es bedeutet aber einen wichtigen zukünftigen Forschungsbedarf und einen wichtigen zukünftigen Einsatzbereich des GEHMO, sobald zu den genannten Fragestellungen bessere Daten vorliegen.

Nicht alle Patienten mit einer HCV-Infektion entwickeln progressive Lebererkrankungen und eine antivirale Therapie kann zu erheblichen Nebenwirkungen führen. Unabhängig von der ökonomischen Komponente sind deshalb vor der Entscheidung für eine antivirale Therapie der im Einzelfall erwartete klinische Nutzen und die Risiken in Abhängigkeit von den demographischen und klinischen Merkmalen des einzelnen Patienten sowie dessen Präferenzen abzuwägen. Den Patienten in dieser Entscheidung zu beraten und zu unterstützen gehört zu den Aufgaben des betreuenden Arztes.

Eine weitere Limitation liegt in der Natur der Aktualität sowie den noch geringen publizierten Daten zur Evidenz der medizinischen Effektivität von Kombinationstherapien mit Peginterferon und Ribavirin. Da jedoch die derzeit publizierten randomisierten klinischen Multizenterstudien fast von identischen Ergebnissen berichteten, ist zumindest was die Situation in klinischen Studien betrifft von einem robusten Effektschätzer für die medizinische Wirksamkeit der Kombinationstherapien mit Peginterferon und Ribavirin auszugehen. Die Evidenz der in die entscheidungsanalytische Modellierung eingegangenen Daten zur Effektivität basiert auf den beiden derzeit einzigen publizierten Studien zur Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin. Es sind weitere klinische Studien zu diesem Sachverhalt in der Durchführung, deren

Ergebnisse zu berücksichtigen sind. Forschungsbedarf besteht insbesondere in der Bestimmung von Effektivitätsdaten im Rahmen der Routineversorgung. Es ist nicht auszuschließen, dass die SVR aufgrund reduzierter Verordnungstreue (Compliance) im klinischen Alltag niedriger ausfällt als in der artifiziellen Umgebung einer kontrollierten klinischen Studie. Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen haben jedoch gezeigt, dass die entscheidungsanalytischen Ergebnisse selbst bei der Variation der medizinischen Effektivität der Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin über einen weiten Bereich robust bleiben. Zusätzlich wurde eine Matrix entwickelt, die es erlaubt, eine Aktualisierung des IKNV der neuen Kombinationstherapie zu erhalten, wenn neuere Studien in der nahen Zukunft veränderte medizinische Effektivitätsdaten aufweisen bzw. der Arzneimittelpreis für Peginterferon oder Ribavirin sich ändert bzw. wenn ein neues Arzneimittel zur Behandlung der chronischen Hepatitis C auf den Markt kommt. Die entscheidungsanalytische Modellierung bietet hiermit den Vorteil einer länger anhaltenden und jederzeit aktualisierbaren Evidenz der Aussagen.

Die in diesem HTA-Bericht durchgeführte ökonomische Analyse unterschätzt erkrankungsbedingte Kosten aus mehreren Gründen: Erstens wurden variable Kosten (die Kosten, einen zusätzlichen erkrankten Patienten zu behandeln) und keine Fixkosten (administrative Personal-, Raum- und Wartungskosten) berücksichtigt. Zweitens wurden keine Produktivitätsausfallkosten in die Analyse eingeschlossen. Das gilt zwar aufgrund der Doppelzählungsproblematik im Rahmen des Kosten-Effektivitäts-Ansatzes als gerechtfertigt,^{110;}²⁴³ allerdings werden die absoluten volkswirtschaftlichen Kosten auf diese Weise unterschätzt. Drittens wurden keine Kosten für zukünftige Leberbiopsien und weitere Therapien bei Nichtansprechern auf antivirale Therapie berücksichtigt. Viertens wurde weder eine Reduktion in der Inzidenz des hepatozellulären Karzinoms bei Nichtansprechern, noch eine histologische Verbesserung bei Ansprechen auf eine Therapie berücksichtigt. Die Unterschätzung der krankheitsbedingten Kosten führt zu einer Unterschätzung des Einsparungspotentials durch eine effektivere antivirale Therapie und damit zu einer Überschätzung des IKNV. Unsere Analyse ist in diesem Sinne als konservativ anzusehen.

Als ernste Limitation ist anzusehen, dass die Berichte der klinischen Studien nur bedingt von Daten zur Arzneimittelsicherheit und den teils ernstesten Nebenwirkungen der antiviralen Therapie berichten. Prospektive Registerstudien zur Arzneimittelsicherheit mit großen Fallzahlen unter Routinebedingungen sind notwendig, um zu diesem Aspekt, der insbesondere auch die Lebensqualität betrifft, eine bessere Evidenzlage zu schaffen. Durch den Einsatz des entscheidungsanalytischen Modells und die Berücksichtigung empirischer Lebensqualitätsdaten aus dem deutschen Lebensqualitäts-Survey, in dem auch Nebenwirkungseffekte erfasst wurden, konnte dieser Aspekt in diesem HTA-Bericht berücksichtigt werden. Sobald eine robustere Datenbasis zu den Nebenwirkungen der antiviralen Kombinationstherapien vorliegt, sollten diese explizit im Rahmen einer Aktualisierungsanalyse ins Modell integriert werden, um auch diesen extrem wichtigen Aspekt systematisch und quantitativ zu untersuchen. Eine Stärke der Methode der entscheidungsanalytischen Modellierung liegt in der Möglichkeit, Effektivitätsdaten sowie Daten zu Arzneimittelsicherheit und Nebenwirkungen systematisch und transparent zusammenzuführen.

Die vorliegende Analyse berücksichtigt das durchschnittliche Alter, die Geschlechtsverteilung und die Histologie aus einer Querschnittsstudie zur Lebensqualität bei deutschen HCV-Patienten sowie berücksichtigte ökonomische Daten, die an deutsche Empfehlungen und Praxismuster gebunden sind. Andere Länder können sowohl in klinisch-epidemiologischen Parametern als auch in ihrer Praxis zur Behandlung von Patienten mit chronischer Hepatitis C variieren. Die Ergebnisse dieses HTA-Berichts sind damit nicht ohne Anpassungen an den Kontext eines anderen Lands oder Gesundheitssystems übertragbar.

Zukünftiger Forschungsbedarf besteht im Bereich der systematischen Untersuchung der Krankheitsentwicklung mit und ohne antivirale Therapie chronisch erkrankter Hepatitis C Patienten. Langzeitstudien zum natürlichen Krankheitsverlauf und prospektive Studien unter Erhebung aktueller Behandlungskosten sind ebenso von Vorteil wie weitere evidenzbasierte Daten zur medizinischen Effektivität und den Nebenwirkungen der neuen antiviralen Therapien unter Routinebedingungen. Zur Wirksamkeit der untersuchten Therapien liegen derzeit keine Studien vor, die als Endpunkt die Mortalität oder die Morbidität gewählt haben. Die bisherigen Studien beruhen auf der Annahme, dass die SVR als gesicherter Surrogatendpunkt gelten kann. Nach Ansicht der Autoren sind jedoch weitere Studien erforderlich, um dies zu bestätigen. Da für viele Patienten allerdings zum jetzigen Zeitpunkt therapeutische Entscheidungen getroffen werden müssen, ist bis zum Vorliegen empirischer Langzeitdaten auf die Ergebnisse entscheidungsanalytischer Modellierungen zurückzugreifen, um für die Patienten optimale und gesellschaftlich vertretbare Entscheidungen treffen zu können.

4.5 Ethische Bewertung / Soziale Aspekte

4.5.1 Methodik

Ethische Bewertungen erfolgten explizit im Rahmen der Entscheidungsanalyse. Diese basiert auf dem ethischen Prinzip des Utilitarismus.

Soziale Aspekte wurden implizit durch die Berücksichtigung demographischer und ökonomischer Dimensionen im Rahmen der Entscheidungsanalyse berücksichtigt.

4.6 Zusammenfassende Diskussion aller Ergebnisse

In diesem HTA-Bericht wurde eine systematische Evaluation der medizinischen Effektivität und der Kosteneffektivität der antiviralen Kombinationstherapien mit Interferon plus Ribavirin bzw. Peginterferon plus Ribavirin bei therapienaiven Patienten mit chronischer Hepatitis C und erhöhten Transaminasenwerten durchgeführt. Diese Untersuchung erfolgte anhand der Vorgaben der Deutschen Agentur für Health Technology Assessment beim Deutschen Institut für Medizinische Information und Dokumentation (DAHTA@DIMDI) mit den von der German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care für diesen Zweck entwickelten Instrumenten. Zusätzlich wurde eine modifizierte Version des German Hepatitis C Model (GEHMO) verwendet, um 20-Jahresrisiken von Hepatitis C-bedingten Lebererkrankungen, Lebenserwartung, qualitätskorrigierte Lebenserwartung, Lebenszeitkosten und das diskontierte inkrementelle Kosten-Nutzwert-Verhältnis (IKNV) für die untersuchten Therapiestrategien zu bestimmen.

Mehrere RCTs sowie Metaanalysen klinischer Studien zeigten die höhere Effektivität der Kombinationstherapien mit Interferon und Ribavirin im Vergleich zur Interferon-Monotherapie. Die SVR-Raten bei einer Therapiedauer von 48 Wochen lagen für die Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin bei 32-54 %, gefolgt von einer SVR von 8-21 % für die Interferon-Monotherapie. Eine im Rahmen dieses HTAs durchgeführte Metaanalyse zweier randomisierter klinischer Multizenterstudien ergab eine SVR von 55 % für Peginterferon in Kombination mit Ribavirin und von 46 % für Interferon plus Ribavirin. Das gepoolte relative Risiko für die Zielgröße „keine SVR“ bei Peginterferon plus Ribavirin versus Interferon plus Ribavirin lag bei 0,83 (95%KI im FEM: 0,76-0,91), d.h. durch die Kombinationstherapie mit Peginterferon plus Ribavirin werden gegenüber einer Behandlung mit Interferon plus Ribavirin die Fälle ohne SVR um 17 % reduziert.

In allen internationalen Kosteneffektivitätsstudien wurde die Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin im Vergleich zur Interferon-Monotherapie als kosteneffektiv eingeschätzt. Das

IKNV variierte jedoch je nach Diskontierung, Therapiedauer der Kombinationstherapie sowie Alter und Histologie der Population.

In der entscheidungsanalytischen Modellierung zeigte sich gegenüber der Unterlassung einer antiviralen Therapie ein Gewinn an Lebenserwartung bei einer Interferon-Monotherapie von 1,1 Jahren, bei der Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin von 2,9 Jahren und bei der Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin von 4,6 Jahren. Die entsprechenden Werte für die qualitätskorrigierte Lebenserwartung betragen 1,2 QALYs für die Interferon-Monotherapie, 3,0 QALYs für Interferon plus Ribavirin und 4,8 QALYs für Peginterferon plus Ribavirin. Die neue Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin zeigte sich damit der Standardkombinationstherapie in ihrer medizinischen Effektivität überlegen. Eine antivirale Therapie verringerte das 20-Jahresrisiko, an einer Lebererkrankung zu sterben, je nach Therapiestrategie um 12 % bis 46 %.

Die Kosten für die Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin lagen im Durchschnitt um rund 8.600 € über den Kosten der Therapie mit Interferon und Ribavirin. Durch die Einsparung von Folgekosten verringerte sich dieser Unterschied bei der Lebenszeitbetrachtung auf 3.600 €.

Basierend auf dem utilitaristischen Prinzip der durchschnittlichen Nutzenmaximierung ist die neue Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin bei höchster medizinischer Effektivität und einem IKNV von 9.800 € / QALY unter medizinischen *und* gesundheitsökonomischen Gesichtspunkten die Strategie der Wahl. Sie ist die effektivste unter den untersuchten Strategien und sie ist als kosteneffektiv zu bewerten.

Im Vergleich zu anderen akzeptierten medizinischen Verfahren wie einer Hämodialyse²⁴² oder einer koronaren Bypassoperation²⁵³ mit einem Kosten-Nutzwert-Verhältnis von 50.000 bis 60.000 € / QALY ist die Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin eine vergleichsweise kosteneffektive Technologie. Würden 60.000 € für die antivirale Therapie der chronischen Hepatitis C ausgegeben werden, könnten mit der neuen Kombinationstherapie im deutschen Versorgungssystem bei der dieser Analyse zugrunde gelegten Patientenpopulation über 6 gesunde Lebensjahre erzielt werden. Im Vergleich würde etwa ein gesundes Lebensjahr mit dem Verfahren der Bypassoperation erzielt werden.

Diese Betrachtungen und Analysen dieses HTA-Berichts unterliegen verschiedenen Limitationen, die in den Diskussionen der einzelnen Abschnitte ausführlich dargelegt wurden (siehe dazu die Diskussionsabschnitte).

Zusammenfassend bestehen die größten Limitationen in den folgenden Punkten:

- Mit bislang nur 2 RCTs für die neue Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin ist die Evidenz für diese Therapie zwar gegeben, sollte aber durch weitere Studien noch auf eine breitere Basis gestellt werden. Insbesondere sind die Aspekte des optimalen Abbruchkriteriums, der optimalen Dauer und der optimalen Dosis zu klären.
- Die SVR ist ein Surrogatoutcome. RCTs mit den Endpunkten Morbidität und Mortalität würden einen Beobachtungszeitraum von Dekaden benötigen und wären ethisch schwer zu rechtfertigen und zudem nicht praktikabel, da viele der randomisierten Patienten im Laufe der Jahre den durch die Randomisierung zugeordneten Arm verlassen würden. Das ist eine der typischen Situationen, in denen eine entscheidungsanalytische Modellierung unerlässlich zur Unterstützung der Entscheidungsfindung ist.²⁰⁸
- Ein wichtiger Aspekt antiviraler Therapien sind schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Über sie wird in den Publikationen und Studienberichten leider häufig nicht so systematisch und transparent berichtet wie über die Daten zu den Endpunkten der Wirksamkeit.

- Die vorliegenden Wirksamkeitsdaten stammen aus kontrollierten klinischen Studien, die nicht die Situation der klinischen Routineversorgung widerspiegeln. Es ist beispielsweise nicht auszuschließen, dass die SVR aufgrund reduzierter Verordnungstreue (Compliance) im klinischen Alltag niedriger ausfällt als in der künstlichen Umgebung einer kontrollierten klinischen Studie. Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen haben allerdings gezeigt, dass die entscheidungsanalytischen Ergebnisse selbst bei der Variation der medizinischen Effektivität der Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin über einen weiten Bereich robust bleiben.
- Es wurden verschiedene Kosten-Effektivitäts-Analysen in verschiedenen Ländern durchgeführt, die allerdings nicht ohne weiteres auf den deutschen Kontext übertragbar sind. Zu diesem Zweck wurde eine eigene Entscheidungsanalyse mit dem validierten GEHMO durchgeführt, das für aggregierte Parameter (z.B. gepoolte SVRs, gepoolte relative Risiken) aus Metaanalysen und systematischen Übersichtsarbeiten der Cochrane Collaboration angepasst wurde.
- Wie jede Modellierung unterliegt diese Entscheidungsanalyse Limitationen, Annahmen und Unsicherheiten. Diese wurden in Sensitivitäts- und Szenarioanalysen systematisch analysiert.
- Einer der wichtigsten dieser Unsicherheitsfaktoren bei Patienten mit chronischer Hepatitis C sind die Progressionsraten bzw. die Inzidenz der Leberzirrhose und deren Komplikationen. Diese Parameter werden kontrovers diskutiert und es sind Langzeitstudien mit einem Beobachtungszeitraum von 20-30 Jahren oder mehr erforderlich, um die Langzeitmorbidity und -mortalität der chronischen Hepatitis C bei unbehandelten Patienten beurteilen zu können. Der Einfluss der Progressionsraten auf den Effekt von Effektivität und Kosteneffektivität wurde in systematischen Sensitivitätsanalysen basierend auf detaillierten epidemiologischen Studien untersucht. Selbst unter konservativen Annahmen wie einer 20-Jahresinzidenz für eine Leberzirrhose von 7 %, wie sie in gemeindenbasierten Studien mit einem hohen Anteil an Patienten mit normalen Transaminasenwerten gefunden wurde, war die Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin die effektivste unter den untersuchten Therapiestrategien und war zudem als kosteneffektiv zu bewerten.
- Da in der gesundheitsökonomischen Evaluation eine Kosten-Nutzwert-Analyse durchgeführt wurde, wurden zur Vermeidung der Doppelzählungsproblematik ausschließlich direkte Kosten berücksichtigt. Dies entspricht zwar den Empfehlungen zum Referenzfall von Kosten-Nutzwert-Analysen,^{110; 243} allerdings gibt es den Einwand, dass die QALYs die indirekten Kosten nicht im Produktionszusammenhang darstellen und marktgerecht monetär bewerten. Will man aus diesem Grund zusätzlich eine Messung und monetäre Bewertung des volkswirtschaftlichen Produktionsausfalls durchführen, sollten auch indirekten Kosten berücksichtigt und dargestellt werden. Zu den durch Hepatitis C verursachten Kosten durch Produktivitätsausfall in Deutschland lagen den Autoren aber keine Daten vor. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die chronische Hepatitis C zu erheblichen Produktivitätsausfällen durch Arbeitsunfähigkeit, Berentung und frühzeitigen Tod führt. So registrierte beispielsweise die Allgemeine Ortskrankenkasse (AOK) im Jahre 1998 bei den ca. 11 Mio. Pflichtmitgliedern 15.000 durch Virushepatitiden bedingte Arbeitsunfähigkeitstage und knapp 300.000 Arbeitsunfähigkeitstage aufgrund von chronischer Leberkrankheit und Zirrhose (International Classification of Diseases, ICD 571).¹⁷¹ Zwar lässt sich der Anteil der chronischen Hepatitis C an diesen Werten nicht genau beziffern, allerdings ist davon auszugehen, dass dieser erheblich ist, da Schätzungen zufolge in Europa etwa 40 % der Fälle mit kompensierter Leberzirrhose durch Hepatitis C verursacht sind.¹³ Insgesamt kommt damit der Hepatitis C und deren erfolgreicher Behandlung über das Kosten-Nutzwert-Verhältnis hinaus aus makroökonomischer Sicht eine hohe volkswirtschaftliche Relevanz zu.

- Die Ergebnisse dieser Studie beziehen sich ausschließlich auf den Kontext des deutschen Gesundheitssystems und die Zielpopulation dieses HTA-Berichts, den therapie-naiven Patienten mit chronischer Hepatitis C und erhöhten Transaminasenwerten.
- Um Aussagen für weitere Populationen bzw. Forschungsfragen machen zu können, die nicht Bestandteil dieses HTA-Berichts waren, sind unter Berücksichtigung der entsprechenden Daten und Annahmen eigene Entscheidungsanalysen durchzuführen, für die das GEHMO eingesetzt werden kann.
- Es wird von den Autoren explizit betont, dass die Ergebnisse dieses HTA-Berichts nicht ohne weitere Analysen auf folgende Populationen übertragbar sind: Populationen, die einem systematischen Screening unterzogen werden; Patienten mit normalen Transaminasenwerten; Patienten mit antiviraler Vorbehandlung und Nichtansprechen oder Rückfall; Patienten mit relevanten Koerkrankungen wie HIV-Infektion, HBV-Infektion, Hämophilie, i.v. Drogenabusus, etc.

Die Zielpopulation dieses HTA-Berichts waren therapie-naive Patienten mit chronischer Hepatitis C und erhöhten Transaminasenwerten. Dabei basierte die Evidenz auf einer Fallmischung an Patienten mit unterschiedlichen biochemisch und histologisch definierten Schweregraden. Aus diesem Grund können aus dem vorliegenden Bericht keine Schlussfolgerungen für Patienten mit persistent normalen Transaminasenwerten oder für Subgruppen mit besonders leichtem oder schwerem Grad der Lebererkrankung abgeleitet werden. Die Bestimmung der Wirksamkeit und der Notwendigkeit einer antiviralen Therapie bei Patienten mit normalen Transaminasenwerten, besonders geringgradiger histologischer Ausprägung, bestimmter Risiko- und Komorbiditätsprofile (z.B. HIV, i.v. Drogenkonsum, Hämophilie) und solchen, die durch systematisches Screening identifiziert wurden, gehört zum zukünftigen Forschungsbedarf.

Die bisherigen Studien beruhen auf der Annahme, dass der Surrogatendpunkt SVR als gesicherter Indikator für eine langandauernde Reduktion der zukünftigen Morbidität und Langzeitmortalität gelten kann. Auch wenn dieses plausibel und wahrscheinlich erscheint, so sind nach Ansicht der Autoren jedoch weitere Studien erforderlich, um diese Annahme zu bestätigen.

Forschungsbedarf besteht ferner im Bereich der Untersuchung der Krankheitsentwicklung ohne antivirale Therapie in Abhängigkeit prognostischer Faktoren. Langzeitstudien zum natürlichen Krankheitsverlauf, zur medizinischen Effektivität verschiedener Therapieansätze und prospektive Studien unter Erhebung aktueller Behandlungskosten dienen ebenso einer Erhärtung der Evidenz wie weitere Daten zur medizinischen Effektivität der neuen antiviralen Therapien. Zur Wirksamkeit der untersuchten Therapien liegen derzeit keine Studien vor, die als Endpunkt die Mortalität und die Morbidität gewählt haben.

Im vorliegenden HTA-Bericht konnten auf der Ebene des Individuums die durch die antivirale Therapie bedingten Gewinne bezüglich Morbidität (20-Jahresrisiken), Lebenserwartung (in Jahren) und qualitätskorrigierter Lebenserwartung (in QALYs) bestimmt und die Kosteneffektivität als Kosten-Nutzwert-Verhältnis (in € / QALY) ermittelt werden. Um zusätzlich die für Public Health und Bedarfsplanung notwendigen absoluten Zahlen für den Kontext des deutschen Versorgungssystems für die nächsten Jahre bzw. Jahrzehnte voraussagen zu können, ist die Entwicklung eines populationsbasierten „Health Policy“-Modells erforderlich. Anhand eines solchen Modells könnten für die Kohorte aller in Deutschland prävalenten und inzidenten HCV-Patienten zukünftiger Jahre aggregierte Maßzahlen berechnet werden, wie beispielsweise die aufgrund von Hepatitis C erwartete Anzahl der Zirrhosefälle, der Komplikationen, der Leberkarzinomfälle, des nationalen Lebertransplantationsbedarfs, der durch Hepatitis C bedingten Todesfälle und der durch Hepatitis C verlorenen Lebensjahre und QALYs. Ferner könnten anhand eines populationsbasierten „Hepatitis C Policy“-Modells die

sektorspezifischen Gesamtkosten für Deutschland in den nächsten Jahren geschätzt werden, die aufgrund der chronischen Hepatitis C, ihrer medikamentösen Therapie bzw. der Versorgung der Folgekomplikationen zu erwarten sind. Aufgrund der hohen und aktuellen Public Health Relevanz der Hepatitis C wird die zügige Entwicklung eines solchen Modells empfohlen.

Schließlich sind im Rahmen einer umfassenden Bewertung einer Medizintechnologie ethische Aspekte zu berücksichtigen. Die im Rahmen dieses HTA-Berichts durchgeführte Entscheidungsanalyse basiert auf dem ethischen Prinzip des Utilitarismus. Unter diesem Ansatz ist diejenige Alternative als die optimale auszuwählen, die den durchschnittlichen Nutzen in der Population bzw. den Erwartungswert für einen einzelnen Patienten maximiert.^{103; 159; 160; 237; 238} Das erfordert erstens, dass die qualitätskorrigierte Lebenserwartung als kombiniertes Outcome von Lebensdauer und -qualität die Präferenzen der Betroffenen gut widerspiegelt. Die Präferenzen und das Risikoverhalten der einzelnen Patienten können diesbezüglich allerdings durchaus verschieden sein. Zweitens kann es unter der utilitaristischen Prämisse dazu kommen, dass die erfolgreichste Strategie (hier Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin) bestimmten Patienten, die unbehandelt nicht nennenswert progrediert wären, Schaden durch ernste Nebenwirkungen zufügt. Dafür würden andere Patienten von der antiviralen Therapie profitieren und geheilt werden, die unbehandelt möglicherweise vorzeitig gestorben wären. Dieser Konflikt kann allerdings aufgelöst werden, wenn man berücksichtigt, dass die betroffenen Patienten vor einer Therapieentscheidung nicht wissen, zu welcher Gruppe sie gehören und damit ein Diskriminierungsargument entfällt. Diese Sichtweise wurde von Rawls als „Schleier der Unwissenheit“ bezeichnet.¹⁸² Der dritte Aspekt betrifft die Ressourcenallokation. Nach dem utilitaristischen Ansatz sind dort Ressourcen einzusetzen, wo am meisten zusätzliche QALYs zu erzielen sind.¹⁵⁹ Berücksichtigt man das Konzept der Steuerung von Ressourcenallokation unter Kosten-Effektivitäts-Gesichtspunkten²³⁹ und geht von validen „League Tables“²³⁷ aus, so ist die Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin als Therapie der Wahl zu bewerten. Man kann allerdings ausgehend von einer sich eher auf die Verteilungsgerechtigkeit ausgerichtete ethischen Prämisse argumentieren, dass der Großteil der Patienten mit chronischer Hepatitis C auch ohne Behandlung noch eine vergleichsweise hohe Lebenserwartung hat, wenn man dies etwa mit akut lebensbedrohlichen Krankheiten vergleicht. Diese Argumentation kann dazu führen, dass die Ressourcen statt für eine antivirale Hepatitis C Therapie an anderer Stelle im Gesundheitssystem zur kostenintensiven Behandlung von Patienten in Lebensgefahr eingesetzt werden, auch wenn das IKEV dort ein Ungünstigeres wäre.¹⁶⁰ Diese ethischen Überlegungen zeigen, dass der Entscheidungsanalyse bezüglich des Entscheidungsprozesses nur eine unterstützende Funktion zukommen sollte und weder die ärztlichen noch die gesundheitspolitischen Entscheidungen ausschließlich auf Grundlage der Kosteneffektivität getroffen werden sollten. Insbesondere ist es Aufgabe des betreuenden Arztes, vor der Entscheidung für eine antivirale Therapie zusammen mit dem Patienten den zu erwartenden klinischen Nutzen und die Risiken in Abhängigkeit von den demographischen und klinischen Merkmalen des einzelnen Patienten sowie dessen Präferenzen abzuwägen.

4.7 Schlussfolgerung

- Die Ergebnisse der evaluierten internationalen Studien zeigten anhand einer Vielzahl von randomisierten klinischen Studien, verschiedener Metaanalysen und HTA-Berichte die medizinische Überlegenheit der Standardkombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin gegenüber der Monotherapie mit Interferon allein bei therapienaiven Patienten mit chronischer Hepatitis C und erhöhten Transaminasenwerten. 2 jüngst erschienene Studien zur neuen Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin weisen auf eine weitere Steigerung der Wirksamkeit beim Einsatz dieser Therapie hin. Mit Hilfe eines entscheidungsanalytischen Modells konnte gezeigt werden, dass dies zu einer deutlichen

Reduktion in der Inzidenz von Hepatitis C-bedingten Komplikationen und Lebererkrankungen, einer Verlängerung der Lebenserwartung und einer Verbesserung der qualitätskorrigierten Lebenserwartung führt.

- Verschiedene u.a. europäische Studien belegten die erhöhten Kosten der Standardkombinationstherapie im Vergleich mit der Interferon-Monotherapie, aber auch die Kosteneffektivität der Standardkombinationstherapie. Diese Tatsache konnte anhand des German Hepatitis C Model (GEHMO) zum ersten Mal auch für den deutschen Kontext bestätigt werden. Ferner wurde mittels des Einsatzes von GEHMO gezeigt, dass die Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin zwar die erwarteten Behandlungs- und damit auch die Lebenszeitkosten weiter erhöht, aber mit einem diskontierten inkrementellen Kosten-Nutzwert-Verhältnis von 9.800 € / QALY im Vergleich zu akzeptierten Verfahren in anderen medizinischen Bereichen als kosteneffektiv zu bewerten ist.
- Aus den genannten Gründen ist der Einsatz der Kombinationstherapie mit Peginterferon plus Ribavirin sowohl unter medizinischen als auch unter ökonomischen Gesichtspunkten für die initiale Behandlung von Patienten mit chronischer Hepatitis C zu empfehlen, die damit den bisherigen Standard mit Interferon und Ribavirin ablösen wird. Dabei sind die entsprechenden absoluten und relativen Kontraindikationen zu berücksichtigen sowie muss die Entscheidung in jedem Einzelfall unter ärztlicher Beratung nach Abwägung des zu erwartenden medizinischen Nutzens sowie möglicher Nebenwirkungen in Abhängigkeit individueller Prognosefaktoren und Patientenpräferenzen getroffen werden.
- Für andere als die in diesem HTA-Bericht untersuchte Zielpopulation therapienaiver Patienten können die Ergebnisse variieren und es können dafür keine Schlussfolgerungen gezogen werden. Hierzu sind weitergehende Studien zur medizinischen Effektivität und zu Forschungsvorhaben zum Krankheitsverlauf notwendig, die aufgrund der hohen Public Health Relevanz des Problems in der nahen Zukunft durchgeführt werden sollen.
- Insbesondere besteht Forschungsbedarf bezüglich der Effektivität und der unerwünschten Arzneimittelwirkungen der antiviralen Therapien in der Routineversorgung, der Langzeiteffektivität antiviraler Therapien bei vorbehandelten Patienten nach Nichtansprechen oder Rückfall und bezüglich der Kosteneffektivität der Behandlung dieser Patientengruppen innerhalb des deutschen Versorgungskontexts. Auch die Themen Effektivität und Kosteneffektivität bei besonderen Patientengruppen wie z.B. Patienten mit HIV / HCV-Koinfektion, Hämophilie, i.v. Drogenkonsumenten, Patienten mit relativen Kontraindikationen, Patienten mit histologisch milder Erkrankung und normalen Transaminasenwerten oder Patienten, die im Rahmen eines systematischen Screenings identifiziert wurden, befinden sich derzeit noch im Forschungsstadium.
- Für weitere Analysen oder Aktualisierungen im Rahmen des deutschen Gesundheitssystems kann das GEHMO eingesetzt werden. Das ist insbesondere der Fall, falls neue Evidenz zur Effektivität der Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin veröffentlicht wird, sich die Preise verändern oder sich neue Strategien bezüglich Dosierung, Abbruchkriterien oder Gesamtdauer der Therapie ergeben.

5 Literaturverzeichnis

5.1 Verwendete Literatur

1. Afdhal N, Flamm S, Imperial J, Malet PF, Tong M, Campagna J, Pappas SC: Pegylated (40 kDa) interferon alfa-2a (PEGASYS (R)) in combination with ribavirin, mycophenolate mofetil (CellCept (R)), amantadine, or amantadine plus ribavirin in patients that did not respond to Rebetron (R) therapy: A preliminary report of a randomized, multicenter study. In: *Gastroenterology* 120 (2001) 5, 1963.
2. Alter H: Clinical, virological and epidemiological basis for the treatment of chronic non-A, non-B hepatitis. In: *J Hepatol* 11 Suppl. 1 (1990), S. 19-25.
3. Alter H, Purcell R, Shih J: Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis. In: *N Engl J Med* 321 (1989), S. 1494-1500.
4. Alter H, Seeff L: Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: a perspective on long-term outcome. In: *Semin Liver Dis* 20 (2000) 1, S. 17-35.
5. Alter M, Kruskon-Moran D, Nainan O, McQuillan G, Gao F, Moyer L, Kaslow R, Margolis H: The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States 1988 through 1994. In: *N Engl J Med* 341 (1999), S. 556-562.
6. Amaraa R, Mareckova H, Urbanek P, Fucikova T: Production of interleukins 10 and 12 by activated peripheral blood monocytes/macrophages in patients suffering from chronic hepatitis C virus infection with respect to the response to interferon and ribavirin treatment. In: *Immunology* 83 (2002) 3, S. 209-214.
7. Andreone P, Gramenzi A, Cursaro C, Sbolli G, Fiorino S, Di Giammarino L, Miniero R, D'Errico A, Gasbarrini G, Bernardi M: Interferon-alpha plus ribavirin in chronic hepatitis C resistant to previous interferon-alpha course: results of a randomized multicenter trial. In: *Journal of Hepatology* 30 (1999) 5, S. 788-793.
8. Anonymous: European Liver Transplant Registry: ELTR Up-dating 30/06/1994. 1994.
9. Anonymous: Eurotransplant Foundation: Annual Report 1994. Eurotransplant Foundation Leiden (1994), Persijn G, Cohen B, 1994,
10. Anonymous: Sclerotherapy for male alcoholic cirrhotic patients who have bled from esophageal varices: results of a randomized, multicenter clinical trial. The Veterans Affairs Cooperative Variceal Sclerotherapy Group. In: *Hepatology* 20 (1994) 3, S. 618-625.
11. Anonymous: National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel Statement: Management of Hepatitis C. In: *Hepatology* 26 (1997) Suppl.1, S. 2S-10S.
12. Anonymous: Gesundheitsbericht für Deutschland: chronische Leberkrankheit - und Zirrhose. 5.22, Springer Verlag, Berlin, 1998,
13. Anonymous: EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. European Association for the Study of the Liver, Paris, 1999.
14. Anonymous: Interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C. In: *Medical Letter on Drugs & Therapeutics* 41 (1999) 1054, S. 53-54.
15. Anonymous: VDR Statistik Rehabilitation. Band 138 (Jahr 2000): <http://www.vdr.de> (31.12.2002).

16. Anonymous: National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C 2002 (June 10-12, 2002). In: *Gastroenterology* 123 (2002) 6, S. 2082-2099.
17. Anonymous: Recommendations from the National Institutes of Health consensus development conference statement: management of hepatitis C: 2002. In: *Hepatology* 36 (2002) 5, S. 1039.
18. Anonymous: Rote Liste: Arzneimittelverzeichnis für Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen und bestimmter Medizinprodukte). 2002: <http://www.rote-liste.de> (31.12.2002)
19. Antes G: EBM praktizieren. Wie erhalte ich Antwort auf meine Fragen? MMV, München, 1998, S. 19-26.
20. Armstrong G, Alter M, McQuillan G, Margolis H: The past incidence of hepatitis C virus infection: implications for the future burden of chronic liver disease in the United States. In: *Hepatology* 31 (2000) 3, S. 777-782.
21. Asahina Y, Izumi N, Uchihara M, Noguchi O, Tsuchiya K, Hamano K, Kanazawa N, Itakura J, Miyake S, Sakai T: A potent antiviral effect on hepatitis C viral dynamics in serum and peripheral blood mononuclear cells during combination therapy with high-dose daily interferon alfa plus ribavirin and intravenous twice-daily treatment with interferon beta. In: *Hepatology* 34 (2001) 2, S. 377-384.
22. Ascher N, Lake J, Emond J, Roberts J: Liver transplantation for hepatitis C virus-related cirrhosis. In: *Hepatology* 20(Suppl.) (1994) 1 Pt 2, 24S-27S.
23. Bahr M, Böker K, Manns M: Hepatitis C und Lebertransplantation. In: *Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz* 44 (2001), S. 572-577.
24. Barbaro G, Di Lorenzo G, Soldini M, Giancaspro G, Pellicelli A, Grisorio B, Barbarini G: Evaluation of long-term efficacy of interferon alpha-2b and ribavirin in combination in naive patients with chronic hepatitis C: an Italian multicenter experience. Ribavirin-Interferon in Chronic Hepatitis Italian Group Investigators. In: *Journal of Hepatology* 33 (2000) 3, S. 448-455.
25. Barrera J, Bruguera M, Ercilla M, Gil C, Celis R, Gil M, del Valle Onorato M, Rodes J, Ordinas A: Persistent hepatitis C viremia after acute self-limiting posttransfusion hepatitis C. In: *Hepatology* 21 (1995) 3, S. 639-644.
26. Beck JR, Pauker SG: The Markov process in medical prognosis. In: *Medical Decision Making* 3 (1983), S. 419-458.
27. Bedossa P, Poynard T: An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. In: *Hepatology* 24 (1996) 2, S. 289-293.
28. Bekkering FC, Brouwer JT, Hansen BE, Schalm SW: Hepatitis C viral kinetics in difficult to treat patients receiving high dose interferon and ribavirin. In: *Journal of Hepatology* 34 (2001) 3, S. 435-440.
29. Bell H, Hellum K, Harthug S, Myrvang B, Ritland S, Maeland A, von der Lippe B, Bjoro K, Skaug K, Gutigard BG, Raknerud N, Simmonds P: Treatment with interferon-alpha2a alone or interferon-alpha2a plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C previously treated with interferon-alpha2a. CONSTRUCT Group. In: *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 34 (1999) 2, S. 194-198.
30. Bellobuono A, Mondazzi L, Tempini S, Chiodo F, Magliano E, Furione L, Ideo G: Early addition of ribavirin to interferon in chronic hepatitis C not responsive to interferon monotherapy. In: *Journal of Hepatology* 33 (2000) 3, S. 463-468.

31. Bellobuono A, Mondazzi L, Tempini S, Silini E, Vicari F, Ideo G: Ribavirin and interferon-alpha combination therapy vs interferon-alpha alone in the retreatment of chronic hepatitis C: a randomized clinical trial. In: *Journal of Viral Hepatitis* 4 (1997) 3, S. 185-191.
32. Bellobuono A, Mondazzi L, Tempini S, Silini E, Vicari F, Ideo G: Ribavirin and interferon-alpha combination therapy vs interferon-alpha alone in the retreatment of chronic hepatitis C: a randomized clinical trial. In: *Journal of Viral Hepatitis* 4 (1997) 3, S. 185-191.
33. Bennett WG, Inoue Y, Beck JR, Wong JB, Pauker SG, Davis GL: Estimates of the cost-effectiveness of a single course of interferon-alpha 2b in patients with histologically mild chronic hepatitis C [see comments]. In: *Ann Intern Med* 127 (1997) 10, S. 855-865.
34. Bennett WG, Inoue Y, Beck JR, Wong JB, Pauker SG, Davis GL: Estimates of the cost-effectiveness of a single course of interferon-alpha 2b in patients with histologically mild chronic hepatitis C. In: *Annals of Internal Medicine* 127 (1997) 10, S. 855-865.
35. Berg J, Bechstein W, Mueller A, Neuhaus P, Hopf U: Lebertransplantation. In: *Internist (Berl)* 39 (1998), S. 1237-1245.
36. Berg T, Hoffmann RM, Teuber G, Leifeld L, Lafrenz M, Baumgarten R, Spengler U, Zeuzem S, Pape GR, Hopf U: Efficacy of a short-term ribavirin plus interferon alpha combination therapy followed by interferon alpha alone in previously untreated patients with chronic hepatitis C: a randomized multicenter trial. In: *Liver* 20 (2000) 6, S. 427-436.
37. Berg T, Kaul T, Naumann U, Wiedenmann B, Hopf U: [Effect of ribavirin on dynamics of hepatitis C viremia in interferon alpha-treated patients with response or no response]. In: *Zeitschrift für Gastroenterologie* 38 (2000) 11, S. 881-886.
38. Bergmann JF: [Opinion on interferon-ribavirin association in the primary treatment of chronic hepatitis C]. In: *Presse Medicale* 28 (1999) 2, S. 77-78.
39. Bernstein D, Kleinman L, Barker C, Revicki D, Green J: Relationship of Health-Related Quality of Life to Treatment Adherence and Sustained Response in Chronic Hepatitis C Patients. In: *Hepatology* 35 (2002), S. 704-708.
40. Bizollon T: Pilot Study of the combination of interferon alfa and ribavirin as therapy of recurrent hepatitis C after liver transplantation. In: *Hepatology* 26 (1997), S. 500-504.
41. Bjoro K, Bell H, Hellum KB, Skaug K, Raknerud N, Sandvei P, Doskeland B, Maeland A, Lund-Tonnesen S, Myrvang B: Effect of combined interferon-alpha induction therapy and ribavirin on chronic hepatitis C virus infection: a randomized multicentre study. In: *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 37 (2002) 2, S. 226-232.
42. Bodenheimer H, Jr, Lindsay K, Davis G, Lewis J, Thung S, Seeff L: Tolerance and efficacy of oral ribavirin treatment of chronic hepatitis C: a multicenter trial. In: *Hepatology* 26 (1997) 2, S. 473-477.
43. Bonkovsky H, Woolley J: Reduction of health-related quality of life in chronic hepatitis C and improvement with interferon therapy. The Consensus Interferon Study Group. In: *Hepatology* 29 (1999) 1, S. 264-270.
44. Bonkovsky HL, Stefanczyk D, McNeal K, Banner BF, Liu Q, Zucker GM, Israel J, Stagiass J, Colker J: Comparative effects of different doses of ribavirin plus interferon-alpha2b for therapy of chronic hepatitis C: results of a controlled, randomized trial. In: *Digestive Diseases & Sciences* 46 (2001) 10, S. 2051-2059.
45. Booth JCL, O'Grady J, Neuberger J, on behalf of the Royal College of Physicians of L, the British Society of G: Clinical guidelines on the management of hepatitis C. In: *Gut* 49 (2001) Suppl. I, I1-I21.

46. Brillanti S, Garson J, Foli M, Whitby K, Deaville R, Masci C, Miglioli M, Barbara L: A pilot study of combination therapy with ribavirin plus interferon alfa for interferon alfa-resistant chronic hepatitis C. In: *Gastroenterology* 107 (1994) 3, S. 812-817.
47. Brouwer JT, Hansen BE, Niesters HG, Schalm SW: Early prediction of response in interferon monotherapy and in interferon-ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C: HCV RNA at 4 weeks versus ALT. In: *Journal of Hepatology* 30 (1999) 2, S. 192-198.
48. Bukh J, Apgar C: Five new or recently discovered (GBV-A) virus species are indigenous to New World monkeys and may constitute a separate genus of the Flaviviridae. In: *Virology* 229 (1997) 2, S. 429-436.
49. Buti M, Casado M, Fosbrook L, Esteban R: Cost-Effectiveness of Combination Therapy for Relapsers with Chronic Hepatitis C in Spain. In: *Journal of Hepatology - Suppl.* 30 (1999) SUPPL. NO. 1, S. 138.
50. Buti M, Casado M, Fosbrook L, Wong J, Esteban R: Cost-effectiveness of combination therapy for naive patients with chronic hepatitis C. In: *Journal of Hepatology* 33 (2000) 4, S. 651-658.
51. Camma C, Di Marco V, Lo Iacono O, Almasio P, Giunta M, Fuschi P, Vaccaro A, Fabiano C, Magrin S, Di Stefano R, Bonura C, Pagliaro L, Craxi A: Long-term course of interferon-treated chronic hepatitis C. In: *J Hepatol* 28 (1998) 4, S. 531-537.
52. Carithers R, Jr, Emerson S: Therapy of hepatitis C: meta-analysis of interferon alfa-2b trials. In: *Hepatology* 26 (1997) 3 Suppl. 1, 83S-88S.
53. Carithers R, Jr, Sugano D, Bayliss M: Health assessment for chronic HCV infection: results of quality of life. In: *Digestive Diseases & Sciences* 41 (1996) 12 Suppl., 75S-80S.
54. Carlsson T, Weiland O, Reichard O: Viral kinetics and treatment response in patients with hepatitis C during induction and standard interferon therapy in combination with ribavirin. In: *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 37 (2002) 10, S. 1228-1234.
55. Cavalletto L, Chemello L, Donada C, Casarin P, Belussi F, Bernardinello E, Marino F, Pontisso P, Gatta A, Alberti A: The pattern of response to interferon alpha (alpha-IFN) predicts sustained response to a 6-month alpha-IFN and ribavirin retreatment for chronic hepatitis C. TVVH Study Group. In: *Journal of Hepatology* 33 (2000) 1, S. 128-134.
56. Chemello L, Cavalletto L, Bernardinello E, Guido M, Pontisso P, Alberti A: The effect of interferon alfa and ribavirin combination therapy in naive patients with chronic hepatitis C. In: *Journal of Hepatology* 23 (1995) Suppl. 2, S. 8-12.
57. Christensen E, Krintel JJ, Hansen SM, Johansen JK, Juhl E: Prognosis after the first episode of gastrointestinal bleeding or coma in cirrhosis. Survival and prognostic factors. In: *Scand J Gastroenterol* 24 (1989) 8, S. 999-1006.
58. Cochrane Collaboration: Cochrane Collaboration open learning material for reviewers. Version 1.1, 2002: <http://www.cochrane-net.org/openlearning/html/mod11-4.htm> (31.12.2002).
59. Cooke I: *Finding the evidence.* 10, Ballieres, London, 1996,
60. Cummings KJ, Lee SM, West ES, Cid-Ruzafa J, Fein SG, Aoki Y, Sulkowski MS, Goodman SN: Interferon and ribavirin vs interferon alone in the re-treatment of chronic hepatitis C previously nonresponsive to interferon: A meta-analysis of randomized trials. In: *Jama* 285 (2001) 2, S. 193-199.
61. Damen M, Cuyper H: Detection of hepatitis C virus RNA: application to diagnostics and research. In: *Current Studies in Hematology & Blood Transfusion* (1998) 62, S. 76-101.

62. Davis G: Projecting the future healthcare burden from hepatitis C in the United States. In: *Hepatology* 28 (1998) 4, 390A.
63. Davis G, McHutchison J, Poynard T, Esteban-Mur R, Albrecht J, Cort S, Ling M, Garaud J: Durability of viral response to interferon alone or in combination with oral ribavirin in patients with chronic hepatitis C. In: *Hepatology* 30 (1999) 4(Pt 2), 303A.
64. de Ledinghen V, Trimoulet P, Winnock M, Foucher J, Bourliere M, Desmorat H, Canva V, Capron D, Levy S, Mion F, Mannant PR, Chene G, Fleury H, Couzigou P, Bernard PH, French Multicenter Study G: Daily or three times a week interferon alfa-2b in combination with ribavirin or interferon alone for the treatment of patients with chronic hepatitis C. In: *Journal of Hepatology* 36 (2002) 5, S. 672-680.
65. Delwaide J: Economic evaluation of chronic hepatitis C treatment by interferon-ribavirin combination therapy in Belgium. In: *Acta Gastroenterologica Belgica* 65 (2002) 4, S. 233-236.
66. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ: Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading, and staging. In: *Hepatology* 19 (1994), S. 1513-1520.
67. Detre K, Belle S, Lombardero M: Liver transplantation for chronic viral hepatitis. In: *Viral Hepatitis Rev* 2 (1996), S. 219-228.
68. Deuffle S: Trends in primary cancer. In: *Lancet* 351 (1998), S. 214-215.
69. Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO): Zahlen und Daten: Gespendete und transplantierte Organe 1992-2000.
70. Di Bisceglie A: Hepatitis C and hepatocellular carcinoma. In: *Hepatology* 26 (1997) Suppl.1, S. 34s-38s.
71. Di Bisceglie A, Conjeevaram H, Fried M, Sallie R, Park Y, Yurdaydin C, Swain M, Kleiner D, Mahaney K, Hoofnagle J: Ribavirin as therapy for chronic hepatitis C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. In: *Ann Int Med* 123 (1995) 12, S. 897-903.
72. Di Bisceglie A, Goodman Z, Ishak K, Hoofnagle J, Melpolder J, Alter H: Long-term clinical and histopathological follow-up of chronic posttransfusion hepatitis. In: *Hepatology* 14 (1991) 6, S. 969-974.
73. Di Marco V, Ferraro D, Almasio P, Vaccaro A, Parisi P, Cappello M, Cino N, Di Stefano R, Craxi A: Early viral clearance and sustained response in chronic hepatitis C: a controlled trial of interferon and ribavirin after high-dose interferon induction. In: *Journal of Viral Hepatitis* 9 (2002) 5, S. 354-359.
74. Dore G, Freeman A, Law M, Kaldor J: Is severe liver disease a common outcome for people with chronic hepatitis C? In: *J Gastroenterol Hepatol* 17 (2002) 4, S. 423-430.
75. Dore G, Kaldor J, McCaughan G: Systematic review of role of polymerase chain reaction in defining infectiousness among people infected with hepatitis C virus. In: *BMJ* 315 (1997) 7104, S. 333-337.
76. Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, W. TG: *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 2nd, Oxford University Press, New York, 1997.
77. Dusheiko G: Ribavirin treatment for patients with chronic hepatitis C: results of a placebo-controlled study. In: *J Hepatol* 25 (1996), S. 591-598.
78. Dusheiko G: Side effects of alpha interferon in chronic hepatitis C. In: *Hepatology* 26 (1997) Suppl.1, S. 112s-121s.
79. Dusheiko G, Barnes E, Webster G, Whalley S: The science, economics, and effectiveness of combination therapy for hepatitis C. In: *Gut* 47 (2000) 2, S. 159-161.

80. El Serag H, Mason A: Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. In: *N Engl J Med* 340 (1999), S. 745-750.
81. el-Zayadi A, Selim O, Haddad S, Simmonds P, Hamdy H, Badran HM, Shawky S: Combination treatment of interferon alpha-2b and ribavirin in comparison to interferon monotherapy in treatment of chronic hepatitis C genotype 4 patients. In: *Italian Journal of Gastroenterology & Hepatology* 31 (1999) 6, S. 472-475.
82. EMEA: Zulassung: Infergen. CPMC / 2384 / 98. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 1998: <http://www.eudra.org> (31.12.2002).
83. EMEA: Zulassung: IntronA. CPMC / 2672 / 99. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 1999: <http://www.eudra.org> (31.12.2002).
84. EMEA: Zulassung: Rebetol. CPMC / 871 / 99. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 1999: <http://www.eudra.org> (31.12.2002).
85. EMEA: Zulassung: PegIntron. CPMC / 244 / 00. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 2000: <http://www.eudra.org> (31.12.2002).
86. EMEA: Zulassung: Pegasys. CPMC / 1996 / 02. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 2002: <http://www.eudra.org> (31.12.2002).
87. Erhardt A, Theobald I, Petry W, Röhrborn A, Heintges T, Wettstein M, Häussinger D: Hepatozelluläres Karzinom. Steigende Inzidenz der Hepatitis-C-bedingten Fälle einer Universitätsklinik in Deutschland. In: *Dtsch Med Wochenschr* 127 (2002), S. 2665-2668.
88. Essex Pharma: Fachinformation: IntronA. 1999.
89. Essex Pharma: Fachinformation: Rebetol. 1999.
90. Essex Pharma: Fachinformation: PegIntron. 2000.
91. Fang SH, Lai MY, Hwang LH, Yang PM, Chen PJ, Chiang BL, Chen DS: Ribavirin enhances interferon-gamma levels in patients with chronic hepatitis C treated with interferon-alpha. In: *Journal of Biomedical Science* 8 (2001) 6, S. 484-491.
92. Farci P, Alter H, Wong D, Miller R, Shih J, Jett B, Purcell R: A long-term study of hepatitis C virus replication in non-A, non-B hepatitis. In: *N Engl J Med* 325 (1991) 2, S. 98-104.
93. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, Nevens F, Solinas A, Mura D, Brouwer J, Thomas H, Njapoum C, Casarin C, Bonetti P, Fuschi P, Basho J, Tocco A, Bhalla A, Galassini R, Noventa F, Schalm S, Realdi G: Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. In: *Gastroenterology* 112 (1997) 2, S. 463-472.
94. Feray C, Samuel D, Thiers V, Gigou M, Pichon F, Bismuth A, Reynes M, Maisonneuve P, Bismuth H, Brechot C: Reinfection of liver graft by hepatitis C virus after liver transplantation. In: *J Clin Invest* 89 (1992) 4, S. 1361-1365.
95. Ferenci P, Brunner H, Nachbaur K, Datz C, Gschwantler M, Hofer H, Stauber R, Hackl F, Jessner W, Rosenbeiger M, Munda-Steindl P, Hegenbarth K, Gangl A, Vogel W, Australian Hepatitis Study G: Combination of interferon induction therapy and ribavirin in chronic hepatitis C. In: *Hepatology* 34 (2001) 5, S. 1006-1011.
96. Ferenci P, Shiffman ML, Fried MW, Sulkowski MS, Haeussinger D, Zarski JP, Goncales F, Jensen DM, Bonino F, Dhumeaux D, Blotner S, Hoffman J, Oliveto J: Early prediction of response to 40 kDa peginterferon alfa-2a (PEGASYS (R)) plus ribavirin (RBV) in patients with chronic hepatitis C (CHC). In: *Hepatology* 34 (2001) 4, S. 716.

97. Fischer-Fröhlich CL: Die Situation der Organtransplantation in der Bundesrepublik Deutschland und im europäischen Ausland aus medizinischer Sicht - eine Bestandsaufnahme. In Landeszentrale für politische Bildung Baden-Württemberg: Organentnahme und Transplantation - im Spannungsfeld zwischen Ethik und Gesetz. Bad Urach / Stuttgart, 1997, S. 7-28.
98. Fleiss JL: Statistical Methods for Rates and Proportions. 2nd, John Wiley & Sons, New York, 1981,
99. Foster G, Goldin R, Thomas H: Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. In: Hepatology 27 (1998) 1, S. 209-212.
100. Freeman A, Dore G, Law M, Thorpe M, Von Overbeck J, Lloyd A, Marinos G, Kaldor J: Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. In: Hepatology 34 (2001) 4, S. 809-816.
101. Fried M, Shiffman M, Reddy R, Smith C, Marino G, Goncales F, Haeussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J: Peginterferon Alfa-2a plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Infection. In: N Engl J Med 347 (2002) 13, S. 975-982.
102. Fried MW, Shiffman ML, Reddy RK, Smith C, Marino G, Goncales F, Haeussinger D, Diago M, Carosi G, Zarski JP, Hoffman J, Yu J: Pegylated (40 kDa) interferon alfa-2a (PEGASYS (R)) in combination with ribavirin: Efficacy and safety results from a phase III, randomized, actively-controlled, multicenter study. In: Gastroenterology 120 (2001) 5, S. 289.
103. Gandjour A, Lauterbach KW: Allokationsproblematik im Kontext beschränkter finanzieller Ressourcen. In: Internist 40 (1999) 3, S. 255-259.
104. Gandjour A, Lauterbach KW: Zur Wirtschaftlichkeit von Qualitätsverbesserungsmaßnahmen im Gesundheitswesen. In: Medizinische Klinik 97 (2002) 8, S. 499-502.
105. Gane E, Portmann B, Naoumov N, Smith H, Underhill J, Donaldson P, Maertens G, Williams R: Long-term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. In: N Engl J Med 334 (1996) 13, S. 815-820.
106. Gebo K, Jenckes M, Chander G, Torbenson M, Ghanem K, Herlong H, Sulkowski M, El-Kamary S, Harris K, Guedelhoefer O, Bass E: Management of Chronic Hepatitis C. [Evidence report / technology assessment no. 60]. Publ no. 02-E030, Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville (MD), 2002, S. 336.
107. Gilman J, Myatt M: EpiCalc 2000 (computer program). 1998.
108. Glue P, Fang J, Rouzier-Panis R, Raffanel C, Sabo R, Gupta S, Salfi M, Jacobs S: Pegylated interferon-alpha2b: pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and preliminary efficacy data. In: Clin Pharmacol Ther 68 (2000), S. 556-567.
109. Glue P, Rouzier-Panis R, Raffanel C, Sabo R, Gupta SK, Salfi M, Jacobs S, Clement RP: A dose-ranging study of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin in chronic hepatitis C. The Hepatitis C Intervention Therapy Group. In: Hepatology 32 (2000) 3, S. 647-653.
110. Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC: Cost-Effectiveness in Health and Medicine. Oxford University Press, New York, 1996,
111. Greiner W: Ökonomische Evaluation von Gesundheitsleistungen: Fragestellungen, Methoden und Grenzen dargestellt am Beispiel der Transplantationsmedizin. Nomos-Verlags-Gesellschaft, Baden-Baden, 1999,

112. Gretch D: Diagnostic tests for hepatitis C. In: *Hepatology* 26 (1997) Suppl.1, S. 43s-47s.
113. Haber M, West A, Haber A: Relationship of aminotransferases to liver histological status in chronic hepatitis C. In: *Am J Gastroenterol* 90 (1995), S. 1250-1257.
114. Hadziyannis SJ, Cheinquer H, Morgan T, Diago M, Jensen DM, Sette H, Ramadori G, Bodenheimer HC, Zarski JP, Lee SD, Roberts P, Ackrill AM: Prospective evaluation of early virological response associated with 40 kDa peginterferon alfa-2a (PEGASYS (R)) plus ribavirin therapy from a phase III, randomized, double-blind study examining the effects of treatment duration and ribavirin dosing. In: *Hepatology* 34 (2001) 4, S. 624.
115. Heathcote E, Shiffman M, Cooksley W, Dusheiko G, Lee S, Balart L, Reindollar R, Reddy R, Wright T, Lin A, Hoffman J, De Pamphilis J: Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. In: *N Engl J Med* 343 (2000) 23, S. 1673-1680.
116. Heintges T, Erhardt A, Niederau C, Häussinger D: Epidemiologie und Übertragungswege. In: Häussinger D, Niederau C: *Hepatitis C*. Blackwell-Wissenschaftsverlag, Berlin, Wien, 2001, S. 385.
117. Heintges T, Niederau C, Niederau M, Stremmel W: [Epidemiology and clinical aspects of chronic viral hepatitis]. In: *Z Gastroenterol* 31, Suppl. 5 (1993), S. 42-45.
118. Heintges T, Wands J: Hepatitis C virus: epidemiology and transmission. In: *Hepatology* 26 (1997) 3, S. 521-526.
119. Hessel F, Kohlmann T, Krauth C, Novy R, Seitz R, Siebert U, Wasem J: Gesundheitsökonomische Evaluation in der Rehabilitation. In: *Verband Deutscher Rentenversicherungsträger (Hrsg.): Förderschwerpunkt "Rehabilitationswissenschaften". Empfehlungen der Arbeitsgruppen "Generische Methoden", "Routinedaten" und "Reha-Ökonomie"*. In: *DRV-Schriften Bd. 16* (1999), S. 106-246.
120. Hoffmann RM, Berg T, Teuber G, Prummer O, Leifeld L, Jung MC, Spengler U, Zeuzem S, Hopf U, Pape GR: Interferon-antibodies and the breakthrough phenomenon during ribavirin / interferon-alpha combination therapy and interferon-alpha monotherapy of patients with chronic hepatitis C. In: *Zeitschrift für Gastroenterologie* 37 (1999) 8, S. 715-723.
121. Hoffmann-La Roche: Fachinformation: Roferon. 2001.
122. Hoffmann-La Roche: Description: Pegasys. 2002.
123. Hoffmann-La Roche: Fachinformation: Copegus. 2002.
124. Hoffmann-La Roche: Fachinformation: Pegasys. 2002.
125. Hoofnagle J, di Bisceglie A: The treatment of chronic viral hepatitis. In: *N Engl J Med* 336 (1997) 5, S. 347-356.
126. Hopf U, Moller B, Kuther D, Stemerowicz R, Lobeck H, Ludtke-Handjery A, Walter E, Blum H, Roggendorf M, Deinhardt F: Long-term follow-up of posttransfusion and sporadic chronic hepatitis non-A, non-B and frequency of circulating antibodies to hepatitis C virus (HCV). In: *J Hepatol* 10 (1990) 1, S. 69-76.
127. Hunt C, Dominitz J, Bute B, Waters B, Blasi U, Williams D: Effect of interferon-alpha treatment of chronic hepatitis C on health-related quality of life. In: *Digestive Diseases & Sciences* 42 (1997) 12, S. 2482-2486.
128. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, Denk H, Desmet V, Korb G, MacSween R, et al.: Histological grading and staging of chronic hepatitis. In: *J Hepatol* 22 (1995) 6, S. 696-699.

129. Kakumu S, Yoshioka K, Wakita T, Ishikawa T, Takayanagi M, Higashi Y: A pilot study of ribavirin and interferon beta for the treatment of chronic hepatitis C. In: *Gastroenterology* 105 (1993) 2, S. 507-512.
130. Kaur S: Performance characteristics of a large scale screening programme for viral hepatitis and risk factors associated with exposure to viral hepatitis B and C. In: *Hepatology* 24 (1996), S. 979-986.
131. Khakoo S, Glue P, Grellier L, Wells B, Bell A, Dash C, Murray-Lyon I, Lypnyj D, Flannery B, Walters K, Dusheiko GM: Ribavirin and interferon alfa-2b in chronic hepatitis C: assessment of possible pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions. In: *British Journal of Clinical Pharmacology* 46 (1998) 6, S. 563-570.
132. Kilpe V, Krakauer H, Wren R: An analysis of liver transplant experience from 37 transplant centers as reported to Medicare. In: *Transplantation* 56 (1993) 3, S. 554-561.
133. Kim W, Poterucha J, Gross J, Jr: Cost-effectiveness of interferon alfa 2b and ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C. In: *Hepatology* 31 (2000) 3, S. 807-808.
134. Kim W, Poterucha J, Hermans J, Therneau T, Dickson E, Evans R, Gross J, Jr: Cost-effectiveness of 6 and 12 months of interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. In: *Annals of Internal Medicine* 127 (1997), S. 866-874.
135. Kjaergard L, Krogsgaard K, Gluud C: Interferon alfa with or without ribavirin for chronic hepatitis C: systematic review of randomised trials. In: *BMJ* 323 (2001) 7322, S. 1151-1155.
136. Kjaergard L, Krogsgaard K, Gluud C: Ribavirin with or without alpha interferon versus no intervention, placebo or alpha interferon for chronic hepatitis C (Cochrane Review). In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2002), S. 1.
137. Knodell R, Ishak K, Black W, Chen T, Craig R, Kaplowitz N, Kiernan T, Wollman J: Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. In: *Hepatology* 1 (1981) 5, S. 431-435.
138. Koerner K, Cardoso M, Dengler T, Kerowgan M, Kubanek B: Estimated risk of transmission of hepatitis C virus by blood transfusion. In: *Vox Sanguinis* 74 (1998) 4, S. 213-216.
139. Koff R: Combination therapy in naive patients with chronic hepatitis C: more value for the money. In: *Journal of Hepatology* 33 (2000) 4, S. 664-666.
140. Koff R: Outcomes and costs of care in hepatitis C: combination therapy scores again. In: *American Journal of Gastroenterology* 95 (2000) 6, S. 1392-1393.
141. Koretz R, Abbey H, Coleman E, Gitnick G: Non-A, non-B post-transfusion hepatitis. Looking back in the second decade. In: *Ann Int Med* 119 (1993) 2, S. 110-115.
142. Lai M, Kao J, Yang P, Wang J, Chen P, Chan K, Chu J, Chen D: Long-term efficacy of ribavirin plus interferon alfa in the treatment of chronic hepatitis C. In: *Gastroenterology* 111 (1996) 5, S. 1307-1312.
143. Lau D, Kleiner D, Ghany M, Park Y, Schmid P, Hoofnagle J: 10-year follow-up after interferon-alfa therapy for chronic hepatitis C. In: *Hepatology* 28 (1998) 4, S. 1121-1127.
144. Lee W: Therapy of hepatitis C: interferon alfa-2a trials. In: *Hepatology* 26 (1997) 3 Suppl. 1, S. 89S-95S.
145. Leidl R: Der Effizienz auf der Spur: Eine Einführung in die ökonomische Evaluation. In: Schwartz FW, Badura B, Leidl R, Raspe H, Siegrist J: *Das Public Health Buch: Gesundheit und Gesundheitswesen*. Urban & Schwarzenberg, 1998, S. 346-369.

146. Liang TJ, Rehermann B, Seeff LB, Hoofnagle JH: Pathogenesis, natural history, treatment, and prevention of hepatitis C. In: *Ann Intern Med* 132 (2000) 4, S. 296-305.
147. Lindsay K: Therapy of hepatitis C: overview. In: *Hepatology* 26 (1997) 3 Suppl. 1, S. 71S-77S.
148. Lindsay K, Trepo C, Heintges T, Shiffman M, Gordon S, Hoefs J, Schiff E, Goodman Z, Laughlin M, Yao R, Albrecht J: A randomised double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. In: *Hepatology* 34 (2001), S. 395-403.
149. Lok A, Gunaratnam N: Diagnosis of hepatitis C. In: *Hepatology* 26 (1997), Suppl.1, S. 48s-56s.
150. Lühmann D, Siebert U, Droste S, von der Leyen U, Perleth M: Konzeption zur Anpassung und Erstellung von Technologiebewertungen in der deutschen Arbeitsgruppe Verfahrensbewertung in der Medizin. In: *Toolkit. Informationsmaterial für Verfasser von HTA-Berichten*. Hannover, 1999.
151. Maddrey WC: Safety of combination interferon alfa-2b / ribavirin therapy in chronic hepatitis C-relapsed and treatment-naive patients. In: *Seminars in Liver Disease* 19 Suppl. 1 (1999), S. 67-75.
152. Mahaney K, Tedeschi V, Maertens G, Di Bisceglie A, Vergalla J, Hoofnagle J, Sallie R: Genotypic analysis of hepatitis C virus in American patients. In: *Hepatology* 20 (1994), S. 1405-1411.
153. Maier K-P: *Akute und chronische Hepatitis C. Epidemiologie-Diagnostik-Therapie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2002, S. 131.
154. Mangia A, Villani MR, Minerva N, Leandro G, Bacca D, Cela M, Carretta V, Attino V, Ventrella F, Giangaspero A, Andriulli A: Efficacy of 5 MU of interferon in combination with ribavirin for naive patients with chronic hepatitis C virus: a randomized controlled trial. In: *Journal of Hepatology* 34 (2001) 3, S. 441-446.
155. Manns M, McHutchison J, Gordon S, Rustgi V, Shiffman M, Reindollar R, Goodman Z, Koury K, Harvey J, Albrecht JK, and the International Hepatitis Interventional Therapy Group: Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. In: *Lancet* 358 (2001) 9286, S. 958-965.
156. Marcellin P: Combination therapy for chronic hepatitis C. In: *Ital J Gastroenterol Hepatol* 31 (1999) 2, S. 135-136.
157. Marcellin P, Asselah T, Boyer N: Fibrosis and disease progression in hepatitis C. In: *Hepatology* 36 (2002) 5 Suppl., S47-56.
158. Marcellin P, Boyer N, Gervais A, Martinot M, Pouteau M, Castelnau C, Kilani A, Areias J, Auperin A, Benhamou J, Degott C, Erlinger S: Long-term histologic improvement and loss of detectable intrahepatic HCV RNA in patients with chronic hepatitis C and sustained response to interferon-alpha therapy. In: *Ann Int Med* 127 (1997) 10, S. 875-881.
159. Marckmann G, Siebert U: Kosteneffektivität als Allokationskriterium in der Gesundheitsversorgung. In: *Zeitschrift für medizinische Ethik* 48 (2002) 2, S. 171-190.
160. Marckmann G, Siebert U: Prioritäten in der Gesundheitsversorgung - Was können wir aus den Erfahrungen in Oregon lernen? In: *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 127 (2002) 30, S. 1601-1604.
161. Matheii C, Buntinx F, Van Damme P: Seroprevalence of hepatitis C markers among intravenous drug users in western European countries; a systematic review. In: *J Viral Hepatitis* 9 (2002), S. 157-173,

162. Mattsson L: Outcome of acute symptomatic non-A, non-B hepatitis: a 13-year follow-up study of hepatitis C virus markers. In: *Liver* 13 (1993), S. 274-278.
163. McHutchison J, Gordon S, Schiff E, Shiffman M, Lee W, Rustgi V, Goodman Z, Ling M, Cort S, Albrecht J: Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. In: *N Engl J Med* 339 (1998) 21, S. 1485-1492.
164. McHutchison J, Ware J, Jr, Bayliss M, Pianko S, Albrecht J, Cort S, Yang I, Neary M, Hepatitis Interventional Therapy G: The effects of interferon alpha-2b in combination with ribavirin on health related quality of life and work productivity. In: *J Hepatol* 34 (2001) 1, S. 140-147.
165. McHutchison JG, Poynard T: Combination therapy with interferon plus ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C. In: *Seminars in Liver Disease* 19 (1999) Suppl. 1, S. 57-65.
166. McHutchison JG, Poynard T, Pianko S, Gordon SC, Reid AE, Dienstag J, Morgan T, Yao R, Albrecht J: The impact of interferon plus ribavirin on response to therapy in black patients with chronic hepatitis C. The International Hepatitis Interventional Therapy Group. In: *Gastroenterology* 119 (2000) 5, S. 1317-1323.
167. McHutchison JG, Shad JA, Gordon SC, Morgan TR, Ling MH, Garaud JJ, Albrecht JK, Dienstag JL: Predicting response to initial therapy with interferon plus ribavirin in chronic hepatitis C using serum HCV RNA results during therapy. In: *Journal of Viral Hepatitis* 8 (2001) 6, S. 414-420.
168. Memon M, Memon M: Hepatitis C: an epidemiological review. In: *J Viral Hepat* 9 (2002) S. 84-100.
169. Min AD, Jones JL, Esposito S, Lebovics E, Jacobson IM, Klion FM, Goldman IS, Geders JM, Tobias H, Bodian C, Bodenheimer HC, Jr.: Efficacy of high-dose interferon in combination with ribavirin in patients with chronic hepatitis C resistant to interferon alone. In: *American Journal of Gastroenterology* 96 (2001) 4, S. 1143-1149.
170. Neary M, Cort S, Bayliss M, Ware J, Jr: Sustained virologic response is associated with improved health-related quality of life in relapsed chronic hepatitis C patients. In: *Semin Liver Dis* 19 Suppl. 1 (1999), S. 77-85.
171. Palitzsch K, Hottentrager B, Schlottmann K, Frick E, Holstege A, Scholmerich J, Jilg W: Prevalence of antibodies against hepatitis C virus in the adult German population. In: *Eur J Gastroenterol Hepatol* 11 (1999) 11, S. 1215-1220.
172. Patterson J, Fernandez-Larson R: Molecular action of ribavirin. In: *Rev Infect Dis* 12 (1990), S. 1132-1146.
173. Perez-Alvarez R, Perez-Lopez R, Lombrana JL, Rodriguez M, Rodrigo L: Sarcoidosis in two patients with chronic hepatitis C treated with interferon, ribavirin and amantadine. In: *Journal of Viral Hepatitis* 9 (2002) 1, S. 75-79.
174. Peters M: Mechanisms of action of interferons. In: *Semin Liver Dis* 9 (1989), S. 235-239.
175. Pol S, Nalpas B, Bourliere M, Couzigou P, Tran A, Abergel A, Zarski JP, Berthelot P, Brechot C: Combination of ribavirin and interferon-alfa surpasses high doses of interferon-alfa alone in patients with genotype-1b-related chronic hepatitis C. In: *Hepatology* 31 (2000) 6, S. 1338-1344.
176. Poynard T, Bedossa P: Age and platelet count: a simple index for predicting the presence of histological lesions in patients with antibodies to hepatitis C virus. METAVIR and CLINIVIR Cooperative Study Groups. In: *J Viral Hepatitis* 4 (1997) 3, S. 199-208.

177. Poynard T, Leroy V, Cohard M, Thevenot T, Mathurin P, Opolon P, Zarski J: Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C: effects of dose and duration. In: *Hepatology* 24 (1996) 4, S. 778-789.
178. Poynard T, Marcellin P, Lee S, Niederau C, Minuk G, Ideo G, Bain V, Heathcote J, Zeuzem S, Trepo C, Albrecht J: Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). In: *Lancet* 352 (1998) 9138, S. 1426-1432.
179. Poynard T, McHutchison J, Goodman Z, Ling MH, Albrecht J: Is an "A la Carte" combination interferon alfa-2b plus ribavirin regimen possible for the first line treatment in patients with chronic hepatitis C? The ALGOVIRC Project Group. In: *Hepatology* 31 (2000) 1, S. 211-218.
180. Propst A, Propst T, Waldenberger P, Judmaier G, Vogel W: [Hepatocellular carcinoma]. In: *Schweiz Med Wochenschr* 125 (1995) 44, S. 2137-2142.
181. Rafaella R: Eradication of hepatitis C virus RNA after alfa interferon therapy. In: *Ann Int Med* 121 (1994), S. 276-277.
182. Rawls J: A theory of justice. Belknap Press of Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts, 1971.
183. Reddy R, Wright T, Pockros P, Shiffman M, Everson G, Reindollar R, Fried M, Purdum P, Jensen D, Smith C, Lee W, Boyer T, Lin A, Pedder S, DePamphilis J: Efficacy and Safety of Pegylated (40-kd) Interferon alfa-2a Compared With Interferon alfa-2a in Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C. In: *Hepatology* 33 (2001), S. 433-438.
184. Reichard O, Norkrans G, Fryden A, Braconier J, Sonnerborg A, Weiland O: Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of interferon alpha-2b with and without ribavirin for chronic hepatitis C. The Swedish Study Group. In: *Lancet* 351 (1998) 9096, S. 83-87.
185. Robert Koch Institut: Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland: Virushepatitis B und C bis zum Jahr 2001. In: *Epidemiologisches Bulletin* 44 (2002), S. 360-376.
186. Robert-Koch-Institut: Bundesgesundheitsurvey 1998-Einzelergebnisse kurz präsentiert: Zur Prävalenz von Antikörpern gegen HAV, HBV und HCV in Deutschland. In: *Epidemiologisches Bulletin* 13 (2000), S. 107.
187. Robert-Koch-Institut: Hepatitis C: Erkennung, Behandlung und Verhütung. Merkblatt für Hepatitis C-Betroffene. 2001: <http://www.rki.de/infekt/hepc/hepc.htm> (31.12.2002)
188. Rosen HR, Ribeiro RR, Weinberger L, Wolf S, Chung M, Gretch DR, Perelson AS: Early hepatitis C viral kinetics correlate with long-term outcome in patients receiving high dose induction followed by combination interferon and ribavirin therapy.[comment]. In: *Journal of Hepatology* 37 (2002) 1, S. 124-130.
189. Sagmeister M, Wong J, Mullhaupt B, Renner E: A pragmatic and cost-effective strategy of a combination therapy of interferon alpha-2b and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. In: *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 13 (2001) 5, S. 483-438.
190. Salerno F, Borroni G, Moser P, Badalamenti S, Cassara L, Maggi A, Fusini M, Cesana B: Survival and prognostic factors of cirrhotic patients with ascites: a study of 134 outpatients. In: *American Journal of Gastroenterology* 88 (1993) 4, S. 514-519.
191. Salmeron J, Ruiz-Extremera A, Torres C, Rodriguez-Ramos L, Lavin I, Quintero D, Palacios A: Interferon versus ribavirin plus interferon in chronic hepatitis C previously resistant to interferon: a randomized trial. In: *Liver* 19 (1999) 4, S. 275-280.

192. Salomon J, Weinstein M, Hammitt J, Goldie S: Empirically Calibrated Model of Hepatitis C Virus Infection in the United States. In: *Am J Epidemiol* 156 (2002) 8, S. 761-773.
193. Schalm SW: Adding ribavirin to interferon alpha-2b for chronic hepatitis C infection increased virological response and nausea. In: *Gut* 43 (1998) 5, S. 602.
194. Schalm SW, Weiland O, Hansen BE, Milella M, Lai MY, Hollander A, Michielsen PP, Bellobuono A, Chemello L, Pastore G, Chen DS, Brouwer JT: Interferon-ribavirin for chronic hepatitis C with and without cirrhosis: analysis of individual patient data of six controlled trials. Eurohep Study Group for Viral Hepatitis. In: *Gastroenterology* 117 (1999) 2, S. 408-413.
195. Schering-Plough: Rebetron package insert. In: Kenilworth, Nj (1998).
196. Schlipkoter U, Gladziwa U, Cholmakov K, Weise A, Rasshofer R, Lorbeer B, Luz N, Deinhardt F, Roggendorf M: Prevalence of hepatitis C virus infections in dialysis patients and their contacts using a second generation enzymed-linked immunosorbent assay. In: *Med Microbiol Immunol (Berl)* 181 (1992) 3, S. 173-180.
197. Schreier E, Höhne M: Hepatitis C - Epidemiologie und Prävention. In: *Bundesgesundheitsblatt* 44 (2001), S. 554-561.
198. Schulman S, Kinnman N, Lindmarker P, von Sydow M: A randomized study of alpha-interferon plus ribavirin for 6 months or 12 months for the treatment of chronic hepatitis C in patients with bleeding disorders. In: *Haemophilia* 8 (2002) 2, S. 129-135.
199. Seef L: Long-term mortality after transfusion-associated non A, non B hepatitis. In: *N Engl J Med* 327 (1992). S. 1906-1911.
200. Seeff L: The natural history of hepatitis C - a quandary. In: *Hepatology* 28 (1998) 6, S. 1710-1712.
201. Seeff LB: Natural history of chronic hepatitis C. In: *Hepatology* 36 (2002) 5 Suppl., S. S35-46.
202. Seeff LB, Hoofnagle JH: National Institutes of Health Consensus Development Conference: management of hepatitis C: 2002. In: *Hepatology* 36 (2002) 5 Suppl. 1, S. S1-2.
203. Sennfalt K, Reichard O, Hultkrantz R, Wong J, Jonsson D: Cost-effectiveness of interferon alfa-2b with and without ribavirin as therapy for chronic hepatitis C in Sweden. In: *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 36 (2001) 8, S. 870-876.
204. Shepherd J, Waugh N, Hewitson P: Combination therapy (interferon alfa and ribavirin) in the treatment of chronic hepatitis C: a rapid and systematic review. In: *Health Technology Assessment (Winchester, England)* 4 (2000) 33, S. 1-67.
205. Shiell A, Brown S, Farrell GC: Hepatitis C: an economic evaluation of extended treatment with interferon. In: *Med J Aust* 171 (1999) 4, S. 189-193.
206. Shiffman ML, Hofmann CM, Gabbay J, Luketic VA, Sterling RK, Sanyal AJ, Contos MJ, Ryan MJ, Yoshida C, Rustgi V: Treatment of chronic hepatitis C in patients who failed interferon monotherapy: effects of higher doses of interferon and ribavirin combination therapy. The Virginia Cooperative Hepatitis Treatment Group. In: *American Journal of Gastroenterology* 95 (2000) 10, S. 2928-2935.
207. Siebert U: Public Health-Relevanz und Gesundheitsökonomie der Hepatitis C in Deutschland. In: *Public Health Forum* 10 (2002) 35, S. 11.
208. Siebert U: When Should Decision-Analytic Modelling Be Used in the Economic Evaluation of Health Care? In: *European Journal of Health Economics* 4 (2003) 3 (im Druck).

209. Siebert U, Behrend C, Mühlberger N, Wasem J, Greiner W, v. d. Schulenburg J-M, Welte R, Leidl R: Entwicklung eines Kriterienkataloges zur Beschreibung und Bewertung ökonomischer Evaluationsstudien in Deutschland. In: Leidl R, v. d. Schulenburg JM, Wasem J: Ansätze und Methoden der ökonomischen Evaluation - eine internationale Perspektive. Nomos, Baden-Baden, 1999.
210. Siebert U, Kurth T: Lebensqualität als Parameter von medizinischen Entscheidungsanalysen. In: Ravens-Sieberer U, Cieza A, von Steinbüchel N, Bullinger M: Lebensqualitätsforschung und Gesundheitsökonomie in der Medizin. Ecomed, Landsberg, 2000.
211. Siebert U, Mühlberger N, Schöffski O: Formale Entscheidungsanalyse. In: Schöffski O, Graf v. d. Schulenburg J-M: Gesundheitsökonomische Evaluationen. Springer, Berlin, 2000, S. 88-120.
212. Siebert U, Ravens-Sieberer U, Greiner W, Sroczynski G, Wong J, Kuntz K, Kallinowski B, Graf vd Schulenburg J, Bullinger M, Rossol S, and the German Hepatitis C Model (GEHMO) Group: Patient-based health-related quality of life in different health stages of chronic hepatitis C. [Abstract]. In: Hepatology 44 (2001) 2, S. 222A.
213. Siebert U, Ravens-Sieberer U, Greiner W, Sroczynski G, Wong J, Kuntz K, Kallinowski B, Graf von der Schulenburg J, Bullinger M, Rossol S, German Hepatitis C Model (GEHMO) Group: Performance of Different Utility Assessment Methods in Chronic Hepatitis C Patients. [accepted]. In Kind P: EuroQoL Plenary Meeting, Discussion papers. (Proceedings of the 19th Scientific Meeting of the EuroQoL Group. September 13-14, 2000. York, UK), York, 2003, S. 18.
214. Siebert U, Sroczynski G, Ravens-Sieberer U, Greiner W, Kuntz K, Wong J, Rossol S: Health related quality of life in chronic hepatitis C patients: A comparison of different utility assessment methods. [Abstract]. 23rd Annual Meeting of the Society for Medical Decision Making, San Diego, CA, USA, (2001).
215. Siebert U, Sroczynski G, Wasem J, Aidelsburger P, Rossol S, Wong J: Costs of antiviral treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. In: Hepatology (2002).
216. Siebert U, Sroczynski G, Wasem J, Ravens-Sieberer U, Greiner W, Bellach B, Aidelsburger P, Corzillius M, Bullinger M, von der Schulenburg J, Wong J, Rossol S, and German Hepatitis C Model Group: Cost-effectiveness of interferon alfa-2b combined with ribavirin as initial treatment of chronic hepatitis C in the German Health Care System. In: Hepatology 44 (2001) 2, S. 686A.
217. Sim H: Durability of serological remission in chronic hepatitis C treated with interferon-alfa-2B. In: Am J Gastroenterol 93 (1998), S. 531-537.
218. Simmonds P, Holmes E, Cha T: Classification of hepatitis c virus into six major genotypes and a series of subtypes by phylogenetic analysis of the NS-5 region. In: J Gen Virol 74 (1993), S. 2391-2399.
219. Sloan FA: Valuing Health Care, Costs, Benefits, and Effectiveness of Pharmaceuticals and Other Medical Technologies. Cambridge University Press, Cambridge, 1995.
220. Sobesky R, Mathurin P, Charlotte F, Moussalli J, Olivi M, Vidaud M, Ratzu V, Opolon P, Poynard T: Modeling the impact of interferon alfa treatment on liver fibrosis progression in chronic hepatitis C: a dynamic view. The Multivirc Group. In: Gastroenterology 116 (1999) 2, S. 378-386.
221. Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in medical decision making: a practical guide. In: Medical Decision Making 13 (1993), S. 322-338.

222. Stark K, Muller R, Bienzle U, Guggenmoos-Holzmann I: Frontloading: a risk factor for HIV and hepatitis C virus infection among injecting drug users in Berlin. In: *Aids* 10 (1996) 3, S. 311-317.
223. Stark K, Schreier E, Muller R, Wirth D, Driesel G, Bienzle U: Prevalence and determinants of anti-HCV seropositivity and of HCV genotype among intravenous drug users in Berlin. In: *Scand J Infect Dis* 27 (1995) 4, S. 331-337.
224. Statistisches Bundesamt Deutschland: Durchschnittliche weitere Lebenserwartung 1999: <http://www.destatis.de/basis/d/bevoe/bevoetab3.htm> (31.12.2002).
225. Statistisches Bundesamt Deutschland: Preisindex für Arzt-, Krankenhaus- und sonstige Dienstleistungen für die Gesundheitspflege. 2000: <http://www.destatis.de/indicators/d/vpi002aj.htm> (31.12.2002).
226. Steimann R, Bode J: [Does combination therapy of chronic viral hepatitis C with interferon-alpha and ribavirin approach financial limits?]. In: *Versicherungsmedizin* 52 (2000) 1, S. 24-27.
227. Steimann R, Bode J: [Does combination therapy of chronic viral hepatitis C with interferon-alpha and ribavirin approach financial limits?]. In: *Versicherungsmedizin* 52 (2000) 1, S. 24-27.
228. Stein K, Rosenberg W, Wong J: Cost effectiveness of combination therapy for hepatitis C: a decision analytic model. In: *Gut* 50 (2002) 2, S. 253-258.
229. Takahashi M, Yamada G, Miyamoto R, Doi T, Endo H, Tsuji T: Natural course of chronic hepatitis C. In: *Am J Gastroenterol* 88 (1993) 2, S. 240-243.
230. Taylor-Robinson S, Foster G, Arora S, Hargreaves S, Thomas H: Increase in primary liver cancer in the UK, 1979-94. In: *Lancet* 350 (1997) 9085, S. 1142-1143.
231. Tong M, Blatt L, McHutchison J, Co R, Conrad A: Prediction of response during interferon alfa 2b therapy in chronic hepatitis C patients using viral and biochemical characteristics: a comparison. In: *Hepatology* 26 (1997) 6, S. 1640-1645.
232. Tong M, Blatt L, Resser K, Klein M, Cruickshank S, Figueroa T, Sayadzadeh K: Treatment of chronic hepatitis C virus infection with recombinant consensus interferon. In: *Journal of Interferon & Cytokine Research* 18 (1998) 2, S. 81-86.
233. Tremolada F, Casarin C, Alberti A, Drago C, Tagger A, Ribero M, Realdi G: Long-term follow-up of non-A, non-B (type C) post-transfusion hepatitis. In: *J Hepatol* 16 (1992), S. 273-281.
234. Trepo C, Lindsay K, Niederau C, Schiffman M, Gordon S, Hoefs J, Schiff E, Marcellin P, Bacon B, Fang J, Garaud J, Albrecht J, for the Hepatitis Intervention Therapy Group: Pegylated interferon alfa-2B (Peg-Intron) monotherapy is superior to interferon alfa-2B (Intron A) for the treatment of chronic hepatitis C. In: *J Hepatol* 32 (2000) Suppl. 2, S. A29.
235. Verbaan HP, Widell HE, Bondeson TL, Lindgren SC, Swedish HCVTG: High sustained response rate in patients with histologically mild (low grade and stage) chronic hepatitis C infection. A randomized, double blind, placebo controlled trial of interferon alpha-2b with and without ribavirin.[comment]. In: *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 14 (2002) 6, S. 627-633.
236. Ware J, Jr, Bayliss M, Mannocchia M, Davis G: Health-related quality of life in chronic hepatitis C: impact of disease and treatment response. The Interventional Therapy Group. In: *Hepatology* 30 (1999) 2, S. 550-555.

237. Wasem J: QALY-League Tables - ein Weg zu mehr Ergebnisorientierung im Gesundheitswesen? In: Laaser U, Schwalbe A: Das Gesundheitswesen in Deutschland: Von der Kosten- zur Nutzenorientierung. Gesundheitswissenschaftliche Analysen. Verlag Hans Jacobs, Lage, 1999, S. 105-115.
238. Wasem J, Siebert U: Gesundheitsökonomische Parameter einer Evidence-based medicine. In: Zeitschrift für Ärztliche Fortbildung und Qualitätssicherung 93 (1999) 6, S. 427-436.
239. Wasem J, Siebert U: Gesundheitsökonomische Parameter einer Evidence-based medicine. In: Zeitschrift für Ärztliche Fortbildung und Qualitätssicherung 93 (1999) 6, S. 427-436.
240. Weber B, Rabenau H, Berger A, Scheuermann E, Staszewski S, Kreuz W, Scharrer I, Schoeppe W, Doerr H: Seroprevalence of HCV, HAV, HBV, HDV, HCMV and HIV in high risk groups / Frankfurt a.M., Germany. In: Zentralbl Bakteriologie 282 (1995) 1, S. 102-112.
241. Wedemeyer H, Cornberg M, Manns M: PEG-Interferone: Bedeutung für die Therapie der Virushepatitis B und C. In: Dtsch Med Wochenschr 126 (2002), S. S68-S75.
242. Weinstein MC: High-priced technology can be good value for money. In: Annals of Internal Medicine 130 (1999) 10, S. 857-858.
243. Weinstein MC, Siegel JE, Gold MR, Kamlet MS, Russell LB: Recommendations of the Panel on Cost-effectiveness in Health and Medicine. In: JAMA 276 (1996) 15, S. 1253-1258.
244. Welte R, Leidl R: Übertragung der Ergebnisse ökonomischer Evaluationsstudien aus dem Ausland auf Deutschland: Probleme und Lösungsansätze. In: Leidl R, v. d. Schulenburg JM, Wasem J: Ansätze und Methoden der ökonomischen Evaluation - eine internationale Perspektive. Nomos, Baden-Baden, 1999, S. 171-202.
245. WHO: Weekly Epidemiological Record 1997. In: 72 (1997), S. 341-348.
246. WHO: Global Surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO Consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium. In: J Viral Hepatitis 6 (1999), S. 35-47.
247. Wong J, McQuillan G, McHutchison J, Poynard T: Estimating future hepatitis C morbidity, mortality, and costs in the United States. In: Am J Public Health 90 (2000) 10, S. 1562-1569.
248. Wong J, Nevens F: Cost-effectiveness of peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared to interferon alfa-2b plus ribavirin as initial treatment of chronic hepatitis C in Belgium. In: Acta Gastroenterologica Belgica 65 (2002) 2, S. 110-111.
249. Wong J, Poynard T, Ling M, Albrecht J, Pauker S: Cost-effectiveness of 24 or 48 weeks of interferon alpha-2b alone or with ribavirin as initial treatment of chronic hepatitis C. International Hepatitis Interventional Therapy Group. In: Am J Gastroenterol 95 (2000) 6, S. 1524-1530.
250. Wong JB: Interferon treatment for chronic hepatitis B or C infection: costs and effectiveness. In: Acta Gastroenterol Belg 61 (1998) 2, S. 238-242.
251. Wong JB, Bennett WG, Koff RS, Pauker SG: Pre-treatment evaluation of chronic hepatitis C: Risks, benefits and costs. In: JAMA 280 (1998) 24, S. 2088-2093.
252. Wong JB, Davis GL, Pauker SG: Cost effectiveness of ribavirin / interferon alfa-2b after interferon relapse in chronic hepatitis C. In: American Journal of Medicine 108 (2000) 5, S. 366-373.

253. Wong JB, Sonnenberg FA, Salem DN, Pauker SG: Myocardial revascularization for chronic stable angina. Analysis of the role of percutaneous transluminal coronary angioplasty based on data available in 1989. In: *Annals of Internal Medicine* 113 (1990) 11, S. 852-871.
254. Wright I: Monitoring depression in patients undergoing alpha-interferon and ribavirin therapy for hepatitis C. In: *Gastroenterology Nursing* 23 (2000) 6, S. 275-280.
255. Wright T, Donegan E, Hsu H, Ferrell L, Lake J, Kim M, Combs C, Fennessy S, Roberts J, Ascher N, et al: Recurrent and acquired hepatitis C viral infection in liver transplant recipients. In: *Gastroenterology* 103 (1992) 1, S. 317-322.
256. Yamanouchi: Fachinformation: Infergen. 1998.
257. Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, Arakawa Y, Ide T, Sata M, Inoue O, Yano M, Tanaka M, Fujiyama S, Nishiguchi S, Kuroki T, Imazeki F, Yokosuka O, Kinoyama S, Yamada G, Omata M: Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: National surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. In: *Ann Int Med* 131 (1999), S. 174-181.
258. Younossi Z, Singer M, McHutchison J, Shermock K: Cost effectiveness of interferon alpha2b combined with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. In: *Hepatology* 30 (1999) 5, S. 1318-1324.
259. Yousuf M, Nakano Y, Sodeyama T, Kiyosawa K: Persistence of viremia in patients with type-C chronic hepatitis during long-term follow-up. In: *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 27 (1992). S. 812-816.
260. Zaaijer H: Reliability of polymerase chain reaction for detection of hepatitis C virus. In: *Lancet* 341 (1993), S. 722-724.
261. Zein N, Persing D: Hepatitis C genotypes: current trends and future implications. In: *Mayo Clinic Proceedings* 71 (1996), S. 458-462.
262. Zeuzem S: Kombinationstherapie der chronischen Virushepatitis C. In: *Dtsch Med Wochenschr* 128 (2003), S. 370-374.
263. Zeuzem S, Feinman S, Rasenack J, Heathcote E, Lai M, Gane E, O'Grady J, Reichen J, Diago M, Lin A, Hoffman J, Brunda M: Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. In: *N Engl J Med* 343 (2000) 23, S. 1666-1672.
264. Zeuzem S, Schmidt JM, Lee JH, von Wagner M, Teuber G, Roth WK: Hepatitis C virus dynamics in vivo: effect of ribavirin and interferon alfa on viral turnover. In: *Hepatology* 28 (1998) 1, S. 245-252.

5.2 Bewertete Literatur

Die folgenden Studien wurden qualitativ bewertet bzw. in die quantitativen Analysen (Metaanalyse, Entscheidungsanalyse) eingeschlossen.

Medizinische Studien

1. Barbaro G, Di Lorenzo G, Soldini M, Giancaspro G, Pellicelli A, Grisorio B, Barbarini G: Evaluation of long-term efficacy of interferon alpha-2b and ribavirin in combination in naive patients with chronic hepatitis C: an Italian multicenter experience. Ribavirin-Interferon in Chronic Hepatitis Italian Group Investigators. In: *Journal of Hepatology* 33 (2000) 3, S. 448-455.
2. Chemello L, Cavalletto L, Bernardinello E, Guido M, Pontisso P, Alberti A: The effect of interferon alfa and ribavirin combination therapy in naive patients with chronic hepatitis C. In: *Journal of Hepatology* 23 (1995) Suppl. 2, S. 8-12.

3. Fried M, Shiffman M, Reddy R, Smith C, Marino G, Goncales F, Haeussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J: Peginterferon Alfa-2a plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Infection. In: *N Engl J Med* 347 (2002), S. 975-982.
4. Gebo K, Jenckes M, Chander G, Torbenson M, Ghanem K, Herlong H, Sulkowski M, El-Kamary S, Harris K, Guedelhofer O, Bass E: Management of Chronic Hepatitis C. [Evidence report / technology assessment no 60]. Publ no 02-E030., Agency for Healthcare Research and Quality. Rockville (MD), 2002, S. 336.
5. Kjaergard LL, Krogsgaard K, Gluud C: Interferon alfa with or without ribavirin for chronic hepatitis C: systematic review of randomised trials. In: *BMJ* 323 (2001) 7322, S. 1151-1155.
6. Kjaergard LL, Krogsgaard K, Gluud C: Ribavirin with or without alpha interferon versus no intervention, placebo or alpha interferon for chronic hepatitis C (Cochrane Review). In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2002) 1.
7. Lai MY, Kao JH, Yang PM, Wang JT, Chen PJ, Chan KW, Chu JS, Chen DS: Long-term efficacy of ribavirin plus interferon alfa in the treatment of chronic hepatitis C. In: *Gastroenterology* 111 (1996) 5, S. 1307-1312.
8. Mangia A, Villani MR, Minerva N, Leandro G, Bacca D, Cela M, Carretta V, Attino V, Ventrella F, Giangaspero A, Andriulli A: Efficacy of 5 MU of interferon in combination with ribavirin for naive patients with chronic hepatitis C virus: a randomized controlled trial. In: *Journal of Hepatology* 34 (2001) 3, S. 441-446.
9. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M, Albrecht JK: Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. In: *Lancet* 358 (2001) 9286, S. 958-965.
10. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, Goodman ZD, Ling MH, Cort S, Albrecht JK: Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. In: *New England Journal of Medicine* 339 (1998) 21, S. 1485-1492.
11. McHutchison JG, Poynard T: Combination therapy with interferon plus ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C. In: *Seminars in Liver Disease* 19 (1999) Suppl. 1, S. 57-65.
12. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, Bain V, Heathcote J, Zeuzem S, Trepo C, Albrecht J: Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). In: *Lancet* 352 (1998) 9138, S. 1426-1432.
13. Reichard O, Norkrans G, Fryden A, Braconier JH, Sonnerborg A, Weiland O: Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of interferon alpha-2b with and without ribavirin for chronic hepatitis C. The Swedish Study Group. In: *Lancet* 351 (1998); 9096: S. 83-87.
14. Shepherd J, Waugh N, Hewitson P: Combination therapy (interferon alfa and ribavirin) in the treatment of chronic hepatitis C: a rapid and systematic review. In: *Health Technology Assessment (Winchester, England)* 4 (2000) 33, S. 1-67.

Ökonomische Studien

15. Buti M, Casado M, Fosbrook L, Wong J, Esteban R: Cost-effectiveness of combination therapy for naive patients with chronic hepatitis C. In: *Journal of Hepatology* 33 (2000) 4, S. 651-658.

16. Sagmeister M, Wong J, Mullhaupt B, Renner E: A pragmatic and cost-effective strategy of a combination therapy of interferon alpha-2b and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. In: *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 13 (2001) 5, S. 483-438.
17. Sennfalt K, Reichard O, Hultkrantz R, Wong J, Jonsson D: Cost-effectiveness of interferon alfa-2b with and without ribavirin as therapy for chronic hepatitis C in Sweden. In: *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 36 (2001) 8, S. 870-876.
18. Shepherd J, Waugh N, Hewitson P: Combination therapy (interferon alfa and ribavirin) in the treatment of chronic hepatitis C: a rapid and systematic review. In: *Health Technology Assessment (Winchester, England)* 4 (2000) 33, S. 1-67.
19. Stein K, Rosenberg W, Wong J: Cost effectiveness of combination therapy for hepatitis C: a decision analytic model. In: *Gut* 50 (2002) 2, S. 253-258.
20. Wong J, Poynard T, Ling M, Albrecht J, Pauker S: Cost-effectiveness of 24 or 48 weeks of interferon alpha-2b alone or with ribavirin as initial treatment of chronic hepatitis C. International Hepatitis Interventional Therapy Group. In: *American Journal of Gastroenterology* 95 (2000) 6, S. 1524-1530.
21. Younossi Z, Singer M, McHutchison J, Shermock K: Cost effectiveness of interferon alpha2b combined with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. In: *Hepatology* 30 (1999) 5, S. 1318-1324.

Kontextdokument

1. Gebo K, Jenckes M, G. C, Torbenson MS, Ghanem KG, Herlong HF, Sulkowski MS, El-Kamary SS, Harris KA, Guedelhoefer OC, Bass EB: Management of Hepatitis C. Evidence Report / Technology Assessment. No. 60 (Prepared by the John Hopkins University Evidence-based Practice Center under Contract No 290-97-0006). AHRQ Publication No. 02-E030. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. 2002.

5.3 Ausgeschlossene Literatur

Medizinische Studien

1. Andreone P, Gramenzi A, Cursaro C, Sbolli G, Fiorino S, Di Giammarino L, Miniero R, D'Errico A, Gasbarrini G, Bernardi M: Interferon-alpha plus ribavirin in chronic hepatitis C resistant to previous interferon-alpha course: results of a randomized multicenter trial. In: *Journal of Hepatology* 30 (1999) 5, S. 788-793.
2. Asahina Y, Izumi N, Uchihara M, Noguchi O, Tsuchiya K, Hamano K, Kanazawa N, Itakura J, Miyake S, Sakai T: A potent antiviral effect on hepatitis C viral dynamics in serum and peripheral blood mononuclear cells during combination therapy with high-dose daily interferon alfa plus ribavirin and intravenous twice-daily treatment with interferon beta. In: *Hepatology* 34 (2001) 2, S. 377-384.
3. Bekkering FC, Brouwer JT, Hansen BE, Schalm SW: Hepatitis C viral kinetics in difficult to treat patients receiving high dose interferon and ribavirin. In: *Journal of Hepatology* 34 (2001) 3, S. 435-440.
4. Bell H, Hellum K, Harthug S, Myrvang B, Ritland S, Maeland A, von der Lippe B, Bjoro K, Skaug K, Gutigard BG, Raknerud N, Simmonds P: Treatment with interferon-alpha2a alone or interferon-alpha2a plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C previously treated with interferon-alpha2a. CONSTRUCT Group. In: *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 34 (1999) 2, S. 194-198.

5. Bellobuono A, Mondazzi L, Tempini S, Chiodo F, Magliano E, Furione L, Ideo G: Early addition of ribavirin to interferon in chronic hepatitis C not responsive to interferon monotherapy. In: *Journal of Hepatology* 33 (2000) 3, S. 463-468.
6. Bellobuono A, Mondazzi L, Tempini S, Silini E, Vicari F, Ideo G: Ribavirin and interferon-alpha combination therapy vs interferon-alpha alone in the retreatment of chronic hepatitis C: a randomized clinical trial. In: *Journal of Viral Hepatitis* 4 (1997) 3, S. 185-191.
7. Berg T, Hoffmann RM, Teuber G, Leifeld L, Lafrenz M, Baumgarten R, Spengler U, Zeuzem S, Pape GR, Hopf U: Efficacy of a short-term ribavirin plus interferon alpha combination therapy followed by interferon alpha alone in previously untreated patients with chronic hepatitis C: a randomized multicenter trial. In: *Liver* 20 (2000) 6, S. 427-436.
8. Berg T, Kaul T, Naumann U, Wiedenmann B, Hopf U: [Effect of ribavirin on dynamics of hepatitis C viremia in interferon alpha-treated patients with response or no response]. In: *Zeitschrift für Gastroenterologie* 38 (2000) 11, S. 881-886.
9. Bergmann JF: [Opinion on interferon-ribavirin association in the primary treatment of chronic hepatitis C]. In: *Presse Medicale* 28 (1999) 2, S. 77-78.
10. Bjoro K, Bell H, Hellum KB, Skaug K, Raknerud N, Sandvei P, Doskeland B, Maeland A, Lund-Tonnesen S, Myrvang B: Effect of combined interferon-alpha induction therapy and ribavirin on chronic hepatitis C virus infection: a randomized multicentre study. In: *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 37 (2002) 2, S. 226-232.
11. Bonkovsky HL, Stefanczyk D, McNeal K, Banner BF, Liu Q, Zucker GM, Israel J, Stagiass J, Colker J: Comparative effects of different doses of ribavirin plus interferon-alpha2b for therapy of chronic hepatitis C: results of a controlled, randomized trial. In: *Digestive Diseases & Sciences* 46 (2001) 10, S. 2051-2059.
12. Brillanti S, Garson J, Foli M, Whitby K, Deaville R, Masci C, Miglioli M, Barbara L: A pilot study of combination therapy with ribavirin plus interferon alfa for interferon alfa-resistant chronic hepatitis C. In: *Gastroenterology* 107 (1994) 3, S. 812-817.
13. Brouwer JT, Hansen BE, Niesters HG, Schalm SW: Early prediction of response in interferon monotherapy and in interferon-ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C: HCV RNA at 4 weeks versus ALT. In: *Journal of Hepatology* 30 (1999) 2, S. 192-198.
14. Carlsson T, Weiland O, Reichard O: Viral kinetics and treatment response in patients with hepatitis C during induction and standard interferon therapy in combination with ribavirin. In: *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 37 (2002) 10, S. 1228-1234.
15. Cavalletto L, Chemello L, Donada C, Casarin P, Belussi F, Bernardinello E, Marino F, Pontisso P, Gatta A, Alberti A: The pattern of response to interferon alpha (alpha-IFN) predicts sustained response to a 6-month alpha-IFN and ribavirin retreatment for chronic hepatitis C. TVVH Study Group. In: *Journal of Hepatology* 33 (2000) 1, S. 128-134.
16. de Ledinghen V, Trimoulet P, Winnock M, Foucher J, Bourliere M, Desmorat H, Canva V, Capron D, Levy S, Mion F, Mannant PR, Chene G, Fleury H, Couzigou P, Bernard PH, French Multicenter Study G: Daily or three times a week interferon alfa-2b in combination with ribavirin or interferon alone for the treatment of patients with chronic hepatitis C. In: *Journal of Hepatology* 36 (2002) 5, S. 672-680.
17. Di Marco V, Ferraro D, Almasio P, Vaccaro A, Parisi P, Cappello M, Cino N, Di Stefano R, Craxi A: Early viral clearance and sustained response in chronic hepatitis C: a controlled trial of interferon and ribavirin after high-dose interferon induction. In: *Journal of Viral Hepatitis* 9 (2002) 5, S. 354-359.

18. el-Zayadi A, Selim O, Haddad S, Simmonds P, Hamdy H, Badran HM, Shawky S: Combination treatment of interferon alpha-2b and ribavirin in comparison to interferon monotherapy in treatment of chronic hepatitis C genotype 4 patients. In: *Italian Journal of Gastroenterology & Hepatology* 31 (1999) 6, S. 472-475.
19. Fang SH, Lai MY, Hwang LH, Yang PM, Chen PJ, Chiang BL, Chen DS: Ribavirin enhances interferon-gamma levels in patients with chronic hepatitis C treated with interferon-alpha. In: *Journal of Biomedical Science* 8 (2001) 6, S. 484-491.
20. Ferenci P, Brunner H, Nachbaur K, Datz C, Gschwantler M, Hofer H, Stauber R, Hackl F, Jessner W, Rosenbeiger M, Munda-Steindl P, Hegenbarth K, Gangl A, Vogel W, The Australian Hepatitis Study G: Combination of interferon induction therapy and ribavirin in chronic hepatitis C. In: *Hepatology* 34 (2001) 5, S. 1006-1011.
21. Glue P, Rouzier-Panis R, Raffanel C, Sabo R, Gupta SK, Salfi M, Jacobs S, Clement RP: A dose-ranging study of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin in chronic hepatitis C. The Hepatitis C Intervention Therapy Group. In: *Hepatology* 32 (2000) 3, S. 647-653.
22. Hoffmann RM, Berg T, Teuber G, Prummer O, Leifeld L, Jung MC, Spengler U, Zeuzem S, Hopf U, Pape GR: Interferon-antibodies and the breakthrough phenomenon during ribavirin/interferon-alpha combination therapy and interferon-alpha monotherapy of patients with chronic hepatitis C. In: *Zeitschrift für Gastroenterologie* 37 (1999) 8, S. 715-723.
23. Kakumu S, Yoshioka K, Wakita T, Ishikawa T, Takayanagi M, Higashi Y: A pilot study of ribavirin and interferon beta for the treatment of chronic hepatitis C. In: *Gastroenterology* 105 (1993) 2, S. 507-512.
24. Khakoo S, Glue P, Grellier L, Wells B, Bell A, Dash C, Murray-Lyon I, Lypnyj D, Flannery B, Walters K, Dusheiko GM: Ribavirin and interferon alfa-2b in chronic hepatitis C: assessment of possible pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions. In: *British Journal of Clinical Pharmacology* 46 (1998) 6, S. 563-570.
25. McHutchison JG, Poynard T, Pianko S, Gordon SC, Reid AE, Dienstag J, Morgan T, Yao R, Albrecht J: The impact of interferon plus ribavirin on response to therapy in black patients with chronic hepatitis C. The International Hepatitis Interventional Therapy Group. In: *Gastroenterology* 119 (2000) 5, S. 1317-1323.
26. McHutchison JG, Shad JA, Gordon SC, Morgan TR, Ling MH, Garaud JJ, Albrecht JK, Dienstag JL: Predicting response to initial therapy with interferon plus ribavirin in chronic hepatitis C using serum HCV RNA results during therapy. In: *Journal of Viral Hepatitis* 8 (2001) 6, S. 414-420.
27. Min AD, Jones JL, Esposito S, Lebovics E, Jacobson IM, Klion FM, Goldman IS, Geders JM, Tobias H, Bodian C, Bodenheimer HC, Jr.: Efficacy of high-dose interferon in combination with ribavirin in patients with chronic hepatitis C resistant to interferon alone. In: *American Journal of Gastroenterology* 96 (2001) 4, S. 1143-1149.
28. Perez-Alvarez R, Perez-Lopez R, Lombrana JL, Rodriguez M, Rodrigo L: Sarcoidosis in two patients with chronic hepatitis C treated with interferon, ribavirin and amantadine. In: *Journal of Viral Hepatitis* 9 (2002) 1, S. 75-79.
29. Pol S, Nalpas B, Bourliere M, Couzigou P, Tran A, Abergel A, Zarski JP, Berthelot P, Brechot C: Combination of ribavirin and interferon-alfa surpasses high doses of interferon-alfa alone in patients with genotype-1b-related chronic hepatitis C. In: *Hepatology* 31 (2000) 6, S. 1338-1344.

30. Rosen HR, Ribeiro RR, Weinberger L, Wolf S, Chung M, Gretch DR, Perelson AS: Early hepatitis C viral kinetics correlate with long-term outcome in patients receiving high dose induction followed by combination interferon and ribavirin therapy.[comment]. In: *Journal of Hepatology* 37 (2002) 1, S. 124-130.
31. Salmeron J, Ruiz-Extremuera A, Torres C, Rodriguez-Ramos L, Lavin I, Quintero D, Palacios A: Interferon versus ribavirin plus interferon in chronic hepatitis C previously resistant to interferon: a randomized trial. In: *Liver* 19 (1999) 4, S. 275-280.
32. Sarrazin C, Zeuzem S: [Interferon-alpha plus ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C]. In: *Zeitschrift für Gastroenterologie* 37 (1999) 7, S. 669-674.
33. Schalm SW: Adding ribavirin to interferon alpha-2b for chronic hepatitis C infection increased virological response and nausea. In: *Gut* 43 (1998) 5, S. 602.
34. Schalm SW, Weiland O, Hansen BE, Milella M, Lai MY, Hollander A, Michielsen PP, Bellobuono A, Chemello L, Pastore G, Chen DS, Brouwer JT: Interferon-ribavirin for chronic hepatitis C with and without cirrhosis: analysis of individual patient data of six controlled trials. Eurohep Study Group for Viral Hepatitis. In: *Gastroenterology* 117 (1999) 2, S. 408-413.
35. Schulman S, Kinnman N, Lindmarker P, von Sydow M: A randomized study of alpha-interferon plus ribavirin for 6 months or 12 months for the treatment of chronic hepatitis C in patients with bleeding disorders. In: *Haemophilia* 8 (2002) 2, S. 129-135.
36. Shiffman ML, Hofmann CM, Gabbay J, Luketic VA, Sterling RK, Sanyal AJ, Contos MJ, Ryan MJ, Yoshida C, Rustgi V: Treatment of chronic hepatitis C in patients who failed interferon monotherapy: effects of higher doses of interferon and ribavirin combination therapy. The Virginia Cooperative Hepatitis Treatment Group. In: *American Journal of Gastroenterology* 95 (2000) 10, S. 2928-2935.
37. Verbaan HP, Widell HE, Bondeson TL, Lindgren SC, Swedish HCVTG: High sustained response rate in patients with histologically mild (low grade and stage) chronic hepatitis C infection. A randomized, double blind, placebo controlled trial of interferon alpha-2b with and without ribavirin.[comment]. In: *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 14 (2002) 6, S. 627-633.
38. Zeuzem S, Schmidt JM, Lee JH, von Wagner M, Teuber G, Roth WK: Hepatitis C virus dynamics in vivo: effect of ribavirin and interferon alfa on viral turnover. In: *Hepatology* 28 (1998) 1, S. 245-252.

Ökonomische Studien

1. Amaraa R, Mareckova H, Urbanek P, Fucikova T: Production of interleukins 10 and 12 by activated peripheral blood monocytes / macrophages in patients suffering from chronic hepatitis C virus infection with respect to the response to interferon and ribavirin treatment. In: *Immunology* 83 (2002), 3, S. 209-214.
2. Anonymous: Interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C. In: *Medical Letter on Drugs & Therapeutics* 41 (1999) 1054, S. 53-54.
3. Delwaide J: Economic evaluation of chronic hepatitis C treatment by interferon-ribavirin combination therapy in Belgium. In: *Acta Gastroenterologica Belgica* 65 (2002) 4, S. 233-236.
4. Dusheiko G, Barnes E, Webster G, Whalley S: The science, economics, and effectiveness of combination therapy for hepatitis C. In: *Gut* 47 (2000) 2, S. 159-161.
5. Kim W, Poterucha J, Gross J, Jr: Cost-effectiveness of interferon alfa 2b and ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C. In: *Hepatology* 31 (2000) 3, S. 807-808.

6. Koff R: Combination therapy in naive patients with chronic hepatitis C: more value for the money. In: *Journal of Hepatology* 33 (2000) 4, S. 664-666.
7. Koff R: Outcomes and costs of care in hepatitis C: combination therapy scores again. In: *American Journal of Gastroenterology* 95 (2000) 6, S. 1392-1393.
8. Steimann R, Bode J: [Does combination therapy of chronic viral hepatitis C with interferon-alpha and ribavirin approach financial limits?]. In: *Versicherungsmedizin* 52 (2000) 1, S. 24-27.
9. Wong J, Nevens F: Cost-effectiveness of peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared to interferon alfa-2b plus ribavirin as initial treatment of chronic hepatitis C in Belgium. In: *Acta Gastroenterologica Belgica* 65 (2002) 2, S. 110-111.
10. Wright I: Monitoring depression in patients undergoing alpha-interferon and ribavirin therapy for hepatitis C. In: *Gastroenterology Nursing* 23 (2000) 6, S. 275-280.

6 Dokumente

6.1 Dokumente der Literatursuche

Dokument 1: Wissenschaftliche Publikationen.

Zeitraumen: Bis Dezember 2002.

Datenbanken	Jahrgänge / Monat
PreMedline / MEDLINE	von 1966 bis 2002 / 12
EMBASE*	von 1991 bis 2002 / 12
HSRPROJ*	bis 2002 / 12
HSTAT*	bis 2002 / 12
SOMED	von 1978 bis 2002 / 12
EconLit	von 1969 bis 2002 / 12
Cochrane Library Central	Von 1948 bis 2002 / 12

*) Für Bedeutung der Abkürzungen, siehe Kapitel „Literaturdatenbanken“

Dokument 2: Datenbank-Suchstrategien.

Datenbank: PreMedline, MEDLINE

Software: Ovid

Datum der Recherche: Dezember 2002.

Rechercheschritt	Suchbegriff	Treffer
#1	interferon.ti.	30951
#2	ribavirin.ti.	1050
#3	hepatitis C.ti.	14215
#4	1 and 2 and 3	310
#5	'Randomized Controlled Trial'.pt.	174868
#6	**Ribavirin"/	1530
#7	**Hepatitis C"/dt or **Hepatitis C"/th or **Hepatitis C, Chronic"/dt or **Hepatitis C, Chronic"/th	3631
#8	6 and 7	553
#9	4 and 5 and 8	81
#10	'not respond\$.ti.	7818
#11	'non-respond\$.ti.	280
#12	nonrespond\$.ti.	375
#13	relaps\$.ti.	9584
#14	10 or 11 or 12 or 13	17598
#15	9 not 14	52
#16	Cost\$	182736
#17	"combination therapy".ti	2616
#18	(17 and 3) or 4	353
#19	18 not 14	290
#20	19 and 16	17

Anmerkung: Zeile #15 zeigt die Trefferzahl der Suche für die Literatur zur medizinische Effektivität (siehe Gruppe A in Tabelle 6), Zeile #20 zeigt die Trefferzahl der Suche für die gesundheitsökonomische Literatur (siehe Gruppe B in Tabelle 6).

Zunächst wurde eine Literaturrecherche in PreMedline und MEDLINE von 1966 bis Dezember 2002 durchgeführt. Dabei wurden 52 Literaturstellen zur medizinischen Effektivität und 17 Literaturstellen zur Kosteneffektivität der antiviralen Kombinationstherapie identifiziert. Eine weitere Suche mit analoger Suchstrategie in den Literaturdatenbanken EMBASE, HealthStar, HSRPROJ, HSTAT, SOMED, EconLit und den HTA-Datenbanken HTA, DARE, NHS, INAHTA, und COCHRANE erbrachte nach Ausschluss nicht relevanter Studien 4 zusätzliche Studien zur medizinischen Effektivität^{106; 135; 136; 204}, die in die systematische Bewertung eingeschlossen

wurden, und keine zusätzlichen Studien zur Kosteneffektivität. Via NHS wurde lediglich eine frühere Internet-Version des HTA-Berichts von Shepherd et al. (2000) gefunden, dessen Inhalte aber in dem veröffentlichten Band in Health Technology Assessment 4 (33), S. 1-67 enthalten waren. Nach der Elimination von Duplikaten gingen insgesamt 52 Dokumente in die Literaturselektion für die medizinische Effektivität ein und 17 Dokumente in die Literaturselektion für Kosteneffektivität.

Dokument 3: HTA-Berichte, Übersichtsarbeiten

Berücksichtigte Einrichtungen*	Internetadressen
HTA	http://agatha.york.ac.uk/htahp.htm
DARE	http://agatha.york.ac.uk/htahp.htm
NHS EED	http://agatha.york.ac.uk/htahp.htm
INAHTA	http://agatha.york.ac.uk/htahp.htm
COCHRANE	http://www.update-software.com/cochrane/cochrane-frame.html
CCOHTA	http://www.ccohta.ca
DIMDI	http://www.dimdi.de
ECRI	http://www.ecri.org
NCCHTA	http://www.ncchta.org
NICE	http://www.nice.org.uk

* Zur Bedeutung der Abkürzungen, siehe Kapitel „Literaturdatenbanken“.

6.2 Checklisten zur Beurteilung der methodischen Qualität der Studien

Checkliste 2a: Beurteilung der methodischen Qualität der Primärstudien, sortiert nach Erscheinungsjahr.

Checkliste 2a		Primärstudien (RCTs / Fallkontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)							
Berichtnr.		1							
Titel		Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C.							
Autoren		McHutchison J.G. et al.							
Quelle		The New England Journal of Medicine (Nov 19, 1998), Vol 339 Number 21.							
Dokumenttyp		RCT	<input checked="" type="checkbox"/>	Kohortenstudie	<input type="checkbox"/>	Fallkontrollstudie	<input type="checkbox"/>	Längsschnittstudie	<input type="checkbox"/>
		Fallserie	<input type="checkbox"/>	Andere	<input type="checkbox"/>				
Klas	A	Auswahl der Studienteilnehmer					Ja	Nein	?
QA	1.	Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Wurden die Ein- / Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3.	Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QBI	4.	Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5.	Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die „Standardnutzer“ der Intervention?					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	6.	Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	B	Zuordnung und Studienteilnahme							
QA	1.	Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Sind Interventions- / Exponierten- und Kontroll- / Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?					<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4.	Erfolgte die Randomisierung blind?					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5.	Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	C	Intervention / Exposition							
QA	1.	Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2.	Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QB	3.	Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	4.	Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5.	Bei RCTs: Wurde dokumentiert, wie die Placebos verabreicht wurden?					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	D	Studienadministration							
QB	1.	Gibt es Anhaltspunkte für ein „Overmatching“?					<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2.	Waren bei Multizenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcomemessung in den beteiligten Zentren identisch?					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3.	Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Klas	E	Outcomemessung							
I	1.	Wurden patientennahe Outcomeparameter verwendet?					<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Erfolgte die Outcomemessung verblindet?					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4.	Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	F	Drop-Outs							
QA	1.	War die Ansprechrate bei Interventions- / Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	G	Statistische Analyse							
QA	1.	Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2.	Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	3.	Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?					<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>									

Checkliste 2a		Primärstudien (RCTs / Falkontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)							
Berichtnr.		2							
Titel		Randomized trial of interferon α-2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon α-2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus.							
Autoren Quelle		Poynard T. et al. Lancet Vol. 352 October 31, 1998.							
Dokumenttyp		RCT	<input checked="" type="checkbox"/>	Kohortenstudie	<input type="checkbox"/>	Falkontrollstudie	<input type="checkbox"/>	Längsschnittstudie	<input type="checkbox"/>
		Fallserie	<input type="checkbox"/>	Andere	<input type="checkbox"/>				
Klas	A	Auswahl der Studienteilnehmer				Ja	Nein	?	
QA	1.	Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2.	Wurden die Ein- / Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	3.	Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QBI	4.	Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	5.	Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die „Standardnutzer“ der Intervention?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	6.	Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Klas B	Zuordnung und Studienteilnahme								
QA	1.	Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2.	Sind Interventions- / Exponierten- und Kontroll- / Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3.	Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QC	4.	Erfolgte die Randomisierung blind?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	5.	Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Klas C	Intervention / Exposition								
QA	1.	Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2.	Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QB	3.	Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QA	4.	Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	5.	Bei RCTs: Wurde dokumentiert, wie die Placebos verabreicht wurden?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Klas D	Studienadministration								
QB	1.	Gibt es Anhaltspunkte für ein „Overmatching“?				<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2.	Waren bei Multizenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcomemessung in den beteiligten Zentren identisch?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	3.	Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Klas E	Outcomemessung								
I	1.	Wurden patientennahe Outcomeparameter verwendet?				<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2.	Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3.	Erfolgte die Outcomemessung verblindet?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QC	4.	Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Klas F	Drop-Outs								
QA	1.	War die Ansprechrate bei Interventions- / Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2.	Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3.	Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	4.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	5.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Klas G	Statistische Analyse								
QA	1.	Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2.	Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
I	3.	Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>									

Checkliste 2a		Primärstudien (RCTs / Fall-Kontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)							
Berichtnr.		3							
Titel		Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of interferon alpha-2b with and without ribvirin for chronic hepatitis C.							
Autoren		Reichard O. et al.							
Quelle		Lancet (January 10, 1998), Vol. 351 (9096), S. 83-87.							
Dokumenttyp		RCT	<input checked="" type="checkbox"/>	Kohortenstudie	<input type="checkbox"/>	Fallkontrollstudie	<input type="checkbox"/>	Längsschnittstudie	<input type="checkbox"/>
		Fallserie	<input type="checkbox"/>	Andere	<input type="checkbox"/>				
Klas	A	Auswahl der Studienteilnehmer					Ja	Nein	?
QA	1.	Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Wurden die Ein- / Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3.	Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QBI	4.	Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5.	Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die „Standardnutzer“ der Intervention?					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	6.	Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	B	Zuordnung und Studienteilnahme							
QA	1.	Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Sind Interventions- / Exponierten- und Kontroll- / Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4.	Erfolgte die Randomisierung blind?					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5.	Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?					<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	C	Intervention / Exposition							
QA	1.	Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2.	Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QB	3.	Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	4.	Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5.	Bei RCTs: Wurde dokumentiert, wie die Placebos verabreicht wurden?					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	D	Studienadministration							
QB	1.	Gibt es Anhaltspunkte für ein „Overmatching“?					<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2.	Waren bei Multizenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcomemessung in den beteiligten Zentren identisch?					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3.	Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Klas	E	Outcomemessung							
I	1.	Wurden patientennahe Outcomeparameter verwendet?					<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Erfolgte die Outcomemessung verblindet?					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4.	Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	F	Drop-Outs							
QA	1.	War die Ansprechrate bei Interventions- / Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	G	Statistische Analyse							
QA	1.	Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2.	Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	3.	Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?					<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>									

Checkliste 2a		Primärstudien (RCTs / Fallkontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)							
Berichtnr.		4							
Titel		Efficacy of 5 MU of interferon in combination with ribavirin for naïve patients with chronic hepatitis C virus: a randomised controlled trial.							
Autoren		Mangia A. et al.							
Quelle		Journal of Hepatology 34 (2001), S. 441-446.							
Dokumenttyp		RCT	<input checked="" type="checkbox"/>	Kohortenstudie	<input type="checkbox"/>	Fallkontrollstudie	<input type="checkbox"/>	Längsschnittstudie	<input type="checkbox"/>
		Fallserie	<input type="checkbox"/>	Andere	<input type="checkbox"/>				
Klas	A	Auswahl der Studienteilnehmer				Ja	Nein	?	
QA	1.	Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2.	Wurden die Ein- / Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	3.	Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QBI	4.	Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	5.	Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die „Standardnutzer“ der Intervention?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	6.	Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Klas	B	Zuordnung und Studienteilnahme							
QA	1.	Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2.	Sind Interventions- / Exponierten- und Kontroll- / Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3.	Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QC	4.	Erfolgte die Randomisierung blind?				<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	5.	Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?				<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Klas	C	Intervention / Exposition							
QA	1.	Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2.	Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QB	3.	Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QA	4.	Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QA	5.	Bei RCTs: Wurde dokumentiert, wie die Placebos verabreicht wurden?				<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Klas	D	Studienadministration							
QB	1.	Gibt es Anhaltspunkte für ein „Overmatching“?				<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2.	Waren bei Multizenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcomemessung in den beteiligten Zentren identisch?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	3.	Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Klas	E	Outcomemessung							
I	1.	Wurden patientennahe Outcomeparameter verwendet?				<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2.	Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3.	Erfolgte die Outcomemessung verblindet?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QC	4.	Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Klas	F	Drop-Outs							
QA	1.	War die Ansprechrate bei Interventions- / Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2.	Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3.	Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	4.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	5.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Klas	G	Statistische Analyse							
QA	1.	Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2.	Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
I	3.	Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?				<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>									

Checkliste 2a		Primärstudien (RCTs / Fallkontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)							
Berichtnr.		5							
Titel		Evaluation of long-term efficacy of interferon alpha-2b and ribavirin in combination in naive patients with chronic hepatitis C. an Italian multicenter experience.							
Autoren		Barbaro G. et al.							
Quelle		Journal of Hepatology (2000), 33, S. 449-455.							
Dokumenttyp		RCT	<input checked="" type="checkbox"/>	Kohortenstudie	<input type="checkbox"/>	Fallkontrollstudie	<input type="checkbox"/>	Längsschnittstudie	<input type="checkbox"/>
		Fallserie	<input type="checkbox"/>	Andere	<input type="checkbox"/>				
Klas	A	Auswahl der Studienteilnehmer					Ja	Nein	?
QA	1.	Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Wurden die Ein- / Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3.	Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QBI	4.	Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5.	Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die „Standardnutzer“ der Intervention?					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	6.	Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	B	Zuordnung und Studienteilnahme							
QA	1.	Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Sind Interventions- / Exponierten- und Kontroll- / Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4.	Erfolgte die Randomisierung blind?					<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5.	Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?					<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	C	Intervention / Exposition							
QA	1.	Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2.	Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QB	3.	Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	4.	Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	5.	Bei RCTs: Wurde dokumentiert, wie die Placebos verabreicht wurden?					<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	D	Studienadministration							
QB	1.	Gibt es Anhaltspunkte für ein „Overmatching“?					<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2.	Waren bei Multizenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcomemessung in den beteiligten Zentren identisch?					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3.	Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Klas	E	Outcomemessung							
I	1.	Wurden patientennahe Outcomeparameter verwendet?					<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Erfolgte die Outcomemessung verblindet?					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QC	4.	Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	F	Drop-Outs							
QA	1.	War die Ansprechrate bei Interventions- / Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	G	Statistische Analyse							
QA	1.	Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2	Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	3.	Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?					<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>									

Checkliste 2a		Primärstudien (RCTs / Fallkontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)							
Berichtnr.		6							
Titel		Long-term efficacy of ribavirin plus interferon alfa in the treatment of chronic hepatitis C							
Autoren		Lai M-Y. et al.							
Quelle		Gastroenterology (1996), 111, S. 1307-1312.							
Dokumenttyp		RCT	<input checked="" type="checkbox"/>	Kohortenstudie	<input type="checkbox"/>	Fallkontrollstudie	<input type="checkbox"/>	Längsschnittstudie	<input type="checkbox"/>
		Fallserie	<input type="checkbox"/>	Andere	<input type="checkbox"/>				
Klas	A	Auswahl der Studienteilnehmer				Ja	Nein	?	
QA	1.	Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2.	Wurden die Ein- / Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	3.	Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QBI	4.	Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	5.	Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die „Standardnutzer“ der Intervention?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	6.	Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Klas	B	Zuordnung und Studienteilnahme							
QA	1.	Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2.	Sind Interventions- / Exponierten- und Kontroll- / Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3.	Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QC	4.	Erfolgte die Randomisierung blind?				<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	5.	Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?				<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Klas	C	Intervention / Exposition							
QA	1.	Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2.	Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QB	3.	Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QA	4.	Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QA	5.	Bei RCTs: Wurde dokumentiert, wie die Placebos verabreicht wurden?				<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Klas	D	Studienadministration							
QB	1.	Gibt es Anhaltspunkte für ein „Overmatching“?				<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2.	Waren bei Multizenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcomemessung in den beteiligten Zentren identisch?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QA	3.	Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Klas	E	Outcomemessung							
I	1.	Wurden patientennahe Outcomeparameter verwendet?				<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2.	Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3.	Erfolgte die Outcomemessung verblindet?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QC	4.	Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Klas	F	Drop-Outs							
QA	1.	War die Ansprechrate bei Interventions- / Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2.	Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3.	Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	4.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	5.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Klas	G	Statistische Analyse							
QA	1.	Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2.	Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
I	3.	Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>									

Checkliste 2a		Primärstudien (RCTs / Fallkontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)							
Berichtnr.		7							
Titel		The effect of interferon alfa and ribavirin combination therapy in naive patients with chronic hepatitis C.							
Autoren		Chemello L. et al.							
Quelle		Journal of hepatology (1995), 23 (Suppl. 2), S.8-12.							
Dokumenttyp		RCT	<input checked="" type="checkbox"/>	Kohortenstudie	<input type="checkbox"/>	Fallkontrollstudie	<input type="checkbox"/>	Längsschnittstudie	<input type="checkbox"/>
		Fallserie	<input type="checkbox"/>	Andere	<input type="checkbox"/>				
Klas	A	Auswahl der Studienteilnehmer				Ja	Nein	?	
QA	1.	Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2.	Wurden die Ein- / Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	3.	Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QBI	4.	Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	5.	Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die „Standardnutzer“ der Intervention?				<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	6.	Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Klas	B	Zuordnung und Studienteilnahme							
QA	1.	Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2.	Sind Interventions- / Exponierten- und Kontroll- / Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3.	Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QC	4.	Erfolgte die Randomisierung blind?				<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	5.	Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?				<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Klas	C	Intervention / Exposition							
QA	1.	Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2.	Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QB	3.	Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QA	4.	Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QA	5.	Bei RCTs: Wurde dokumentiert, wie die Placebos verabreicht wurden?				<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Klas	D	Studienadministration							
QB	1.	Gibt es Anhaltspunkte für ein „Overmatching“?				<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2.	Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcomemessung in den beteiligten Zentren identisch?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QA	3.	Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Klas	E	Outcomemessung							
I	1.	Wurden patientennahe Outcomeparameter verwendet?				<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2.	Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3.	Erfolgte die Outcomemessung verblindet?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QC	4.	Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Klas	F	Drop-Outs							
QA	1.	War die Ansprechrate bei Interventions- / Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2.	Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3.	Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	4.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	5.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Klas	G	Statistische Analyse							
QA	1.	Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?				<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2.	Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?				<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
I	3.	Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?				<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>									

Checkliste 2a		Primärstudien (RCTs / Fallkontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)							
Berichtnr.		8							
Titel		Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C. a randomised trial.							
Autoren		Manns M.P. et al.							
Quelle		Lancet (Sept. 22, 2001), Vol. 358.							
Dokumenttyp		RCT	<input checked="" type="checkbox"/>	Kohortenstudie	<input type="checkbox"/>	Fallkontrollstudie	<input type="checkbox"/>	Längsschnittstudie	<input type="checkbox"/>
		Fallserie	<input type="checkbox"/>	Andere	<input type="checkbox"/>				
Klas	A	Auswahl der Studienteilnehmer				Ja	Nein	?	
QA	1.	Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2.	Wurden die Ein- / Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	3.	Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QBI	4.	Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	5.	Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die „Standardnutzer“ der Intervention?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	6.	Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Klas	B	Zuordnung und Studienteilnahme							
QA	1.	Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2.	Sind Interventions- / Exponierten- und Kontroll- / Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3.	Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QC	4.	Erfolgte die Randomisierung blind?				<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	5.	Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Klas	C	Intervention / Exposition							
QA	1.	Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2.	Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QB	3.	Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QA	4.	Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?				<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	5.	Bei RCTs: Wurde dokumentiert, wie die Placebos verabreicht wurden?				<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Klas	D	Studienadministration							
QB	1.	Gibt es Anhaltspunkte für ein „Overmatching“?				<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2.	Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcomemessung in den beteiligten Zentren identisch?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	3.	Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Klas	E	Outcomemessung							
I	1.	Wurden patientennahe Outcomeparameter verwendet?				<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2.	Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3.	Erfolgte die Outcomemessung verblindet?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QC	4.	Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Klas	F	F Drop-Outs							
QA	1.	War die Ansprechrate bei Interventions- / Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2.	Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3.	Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	4.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	5.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Klas	G	Statistische Analyse							
QA	1.	Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2.	Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?				<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
I	3.	Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>									

Checkliste 2a		Primärstudien (RCTs / Fallkontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)							
Berichtnr.		9							
Titel		Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virusinfection.							
Autoren		Fried, M.W. et al.							
Quelle		New England Journal of Medicine, (Sept. 2002), Vol. 347, No.13.							
Dokumenttyp		RCT	<input checked="" type="checkbox"/>	Kohortenstudie	<input type="checkbox"/>	Fallkontrollstudie	<input type="checkbox"/>	Längsschnittstudie	<input type="checkbox"/>
		Fallserie	<input type="checkbox"/>	Andere	<input type="checkbox"/>				
Klas	A	Auswahl der Studienteilnehmer				Ja	Nein	?	
QA	1.	Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2.	Wurden die Ein- / Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	3.	Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QBI	4.	Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	5.	Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die „Standardnutzer“ der Intervention?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	6.	Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Klas	B	Zuordnung und Studienteilnahme							
QA	1.	Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2.	Sind Interventions- / Exponierten- und Kontroll- / Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3.	Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QC	4.	Erfolgte die Randomisierung blind?				<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	5.	Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Klas	C	Intervention / Exposition							
QA	1.	Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2.	Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QB	3.	Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QA	4.	Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	5.	Bei RCTs: Wurde dokumentiert, wie die Placebos verabreicht wurden?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Klas	D	Studienadministration							
QB	1.	Gibt es Anhaltspunkte für ein „Overmatching“?				<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2.	Waren bei Multizenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcomemessung in den beteiligten Zentren identisch?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	3.	Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Klas	E	Outcomemessung							
I	1.	Wurden patientennahe Outcomeparameter verwendet?				<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2.	Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3.	Erfolgte die Outcomemessung verblindet?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QC	4.	Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Klas	F	Drop-Outs							
QA	1.	War die Ansprechrate bei Interventions-/ Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2.	Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3.	Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	4.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	5.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Klas	G	G Statistische Analyse							
QA	1.	Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2.	Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?				<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
I	3.	Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>									

Checkliste 3: Beurteilung der methodischen Qualität gesundheitsökonomischer Studien, sortiert nach Erscheinungsjahr.

Autoren, Titel und Publikationsorgan: Younossi et al.: Cost effectiveness of interferon alpha 2b combined with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. In: Hepatology (1999), Vol. 30, No. 5.	1 = Kriterium erfüllt ½ = Kriterium teilweise erfüllt 0 = Kriterium nicht erfüllt nr = nicht relevant	1, ½, 0, nr
Fragestellung		
1. Wurde die Fragestellung präzise formuliert?		1
2. Wurden der medizinische und der ökonomische Problemkontext ausreichend dargestellt?		1
Evaluationsrahmen		
3. Wurden alle in die Studie einbezogenen Technologien hinreichend detailliert beschrieben?		1
4. Wurden alle im Rahmen der Fragestellung relevanten Technologien verglichen?		1
5. Wurde die Auswahl der Vergleichstechnologien schlüssig begründet?		1
6. Wurde die Zielpopulation klar beschrieben?		1
7. Wurde ein für die Fragestellung angemessener Zeithorizont für Kosten und Gesundheitseffekte gewählt und angegeben?		1
8. Wurde der Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation explizit genannt?		1
9. Wurden sowohl Kosten als auch Gesundheitseffekte untersucht?		1
10. Wurde die Perspektive der Untersuchung eindeutig gewählt und explizit genannt?		1
Analysemethoden und Modellierung		
11. Wurden adäquate statistische Tests / Modelle zur Analyse der Daten gewählt und hinreichend gründlich beschrieben?		½
12. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen die Modellstruktur und alle Parameter vollständig und nachvollziehbar dokumentiert (in der Publikation bzw. einem technischen Bericht)?		1
13. Wurden die relevanten Annahmen explizit formuliert?		1
14. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen adäquate Datenquellen für die Pfadwahrscheinlichkeiten gewählt und eindeutig genannt?		1
Gesundheitseffekte		
15. Wurden alle für die gewählte Perspektive sowie den gewählten Zeithorizont relevanten Gesundheitszustände berücksichtigt und explizit aufgeführt?		1
16. Wurden adäquate Quellen für die Gesundheitseffektdata gewählt und eindeutig genannt?		1
17. Wurden das epidemiologische Studiendesign und die Auswertungsmethoden adäquat gewählt und beschrieben sowie die Ergebnisse detailliert dargestellt? (falls auf einer einzelnen Studie basierend)		nr
18. Wurden angemessene Methoden zur Identifikation, Extraktion und Synthese der Effektparameter verwendet sowie detailliert beschrieben? (falls auf einer Informationssynthese basierend)		½
19. Wurden die verschiedenen Gesundheitszustände mit Präferenzen bewertet sowie dafür geeignete Methoden und Messinstrumente gewählt und angegeben?		1
20. Wurden adäquate Quellen der Bewertungsdaten für die Gesundheitszustände gewählt und eindeutig genannt?		1
21. Wurde die Evidenz der Gesundheitseffekte ausreichend belegt? (s. ggf. entsprechende Kontextdokumente)		1
Kosten		
22. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Mengengerüste hinreichend gründlich dargestellt?		1
23. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Mengengerüste gewählt sowie eindeutig genannt?		½
24. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Preisgerüste hinreichend gründlich beschrieben?		1
25. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Preise gewählt sowie eindeutig genannt?		1
26. Wurden die einbezogenen Kosten anhand der gewählten Perspektive und des gewählten Zeithorizonts schlüssig begründet sowie alle relevanten Kosten berücksichtigt?		1
27. Wurden Daten zu Produktivitätsausfallkosten (falls berücksichtigt) getrennt aufgeführt und methodisch korrekt in die Analyse einbezogen?		nr
28. Wurde die Währung genannt?		1
29. Wurden Währungskonversionen adäquat durchgeführt?		nr
30. Wurden Preisanpassungen bei Inflation oder Deflation adäquat durchgeführt?		½

Diskontierung	
31. Wurden zukünftige Gesundheitseffekte <u>und</u> Kosten adäquat diskontiert?	1
32. Wurde das Referenzjahr für die Diskontierung angegeben bzw. bei fehlender Diskontierung das Referenzjahr für die Kosten?	1
33. Wurden die Diskontraten angegeben?	1
34. Wurde die Wahl der Diskontraten bzw. der Verzicht auf eine Diskontierung plausibel begründet?	1
Ergebnispräsentation	
35. Wurden Maßnahmen zur Modellvalidierung ergriffen und beschrieben?	1
36. Wurden absolute Gesundheitseffekte sowie absolute Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?	1
37. Wurden inkrementelle Gesundheitseffekte sowie inkrementelle Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?	1
38. Wurde eine für den Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation sinnvolle Maßzahl für die Relation zwischen Kosten und Gesundheitseffekt angegeben?	1
39. Wurden reine (nicht lebensqualitätskorrigierte) klinische Effekte mitgeteilt?	0
40. Wurden die relevanten Ergebnisse in disaggregierter Form dargestellt?	1
41. Wurden populationsaggregierte Kosten und Gesundheitseffekte dargestellt?	0
Behandlung von Unsicherheiten	
42. Wurden univariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	1
43. Wurden multivariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	½
44. Wurden Sensitivitätsanalysen für die relevanten strukturellen Elemente durchgeführt?	0
45. Wurden in den Sensitivitätsanalysen realistische Werte oder Wertebereiche bzw. Strukturvarianten berücksichtigt und angegeben?	1
46. Wurden die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen hinreichend dokumentiert?	½
47. Wurden adäquate statistische Inferenzmethoden (statistische Tests, Konfidenzintervalle) für stochastische Daten eingesetzt und die Ergebnisse mitgeteilt?	½
Diskussion	
48. Wurde die Datenqualität kritisch beurteilt?	½
49. Wurden Richtung und Größe des Einflusses unsicherer oder verzerrter Parameterschätzung auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	½
50. Wurden Richtung und Größe des Einflusses struktureller Modellannahmen auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	½
51. Wurden die wesentlichen Einschränkungen und Schwächen der Studie diskutiert?	½
52. Wurden plausible Angaben zur Generalisierbarkeit der Ergebnisse gemacht?	0
53. Wurden wichtige ethische Fragen und Fragen der Verteilung diskutiert?	0
54. Wurde das Ergebnis sinnvoll im Kontext mit unabhängigen Gesundheitsprogrammen diskutiert?	1
Schlussfolgerungen	
55. Wurden in konsistenter Weise Schlussfolgerungen aus den berichteten Daten / Ergebnissen abgeleitet?	1
56. Wurde eine auf Wissensstand und Studienergebnissen basierende Antwort auf die Fragestellung gegeben?	1

Autoren, Titel und Publikationsorgan: Wong et al.: Cost-effectiveness of 24 or 48 weeks of interferon alpha-2b alone or with ribavirin as initial treatment of chronic hepatitis C. In: American Journal of Gastroenterology (2000), Vol. 95, No. 6.	1 = Kriterium erfüllt ½ = Kriterium teilweise erfüllt 0 = Kriterium nicht erfüllt nr = nicht relevant	1, ½, 0, nr
Fragestellung 1. Wurde die Fragestellung präzise formuliert? 2. Wurden der medizinische und der ökonomische Problemkontext ausreichend dargestellt?		1 1
Evaluationsrahmen 3. Wurden alle in die Studie einbezogenen Technologien hinreichend detailliert beschrieben? 4. Wurden alle im Rahmen der Fragestellung relevanten Technologien verglichen? 5. Wurde die Auswahl der Vergleichstechnologien schlüssig begründet? 6. Wurde die Zielpopulation klar beschrieben? 7. Wurde ein für die Fragestellung angemessener Zeithorizont für Kosten und Gesundheitseffekte gewählt und angegeben? 8. Wurde der Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation explizit genannt? 9. Wurden sowohl Kosten als auch Gesundheitseffekte untersucht? 10. Wurde die Perspektive der Untersuchung eindeutig gewählt und explizit genannt?		1 1 1 1 1 1 1 1 1
Analysemethoden und Modellierung 11. Wurden adäquate statistische Tests / Modelle zur Analyse der Daten gewählt und hinreichend gründlich beschrieben? 12. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen die Modellstruktur und alle Parameter vollständig und nachvollziehbar dokumentiert (in der Publikation bzw. einem technischen Bericht)? 13. Wurden die relevanten Annahmen explizit formuliert? 14. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen adäquate Datenquellen für die Pfadwahrscheinlichkeiten gewählt und eindeutig genannt?		1 1 1 1
Gesundheitseffekte 15. Wurden alle für die gewählte Perspektive und den gewählten Zeithorizont relevanten Gesundheitszustände berücksichtigt sowie explizit aufgeführt? 16. Wurden adäquate Quellen für die Gesundheitseffektdateen gewählt und eindeutig genannt? 17. Wurden das epidemiologische Studiendesign und die Auswertungsmethoden adäquat gewählt und beschrieben sowie die Ergebnisse detailliert dargestellt? (falls auf einer einzelnen Studie basierend) 18. Wurden angemessene Methoden zur Identifikation, Extraktion und Synthese der Effektparameter verwendet sowie detailliert beschrieben? (falls auf einer Informationssynthese basierend) 19. Wurden die verschiedenen Gesundheitszustände mit Präferenzen bewertet sowie dafür geeignete Methoden und Messinstrumente gewählt und angegeben? 20. Wurden adäquate Quellen der Bewertungsdaten für die Gesundheitszustände gewählt und eindeutig genannt? 21. Wurde die Evidenz der Gesundheitseffekte ausreichend belegt? (s. ggf. entsprechende Kontextdokumente)		1 1 nr 1 1 1 1 1
Kosten 22. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Mengengerüste hinreichend gründlich dargestellt? 23. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Mengengerüste gewählt sowie eindeutig genannt? 24. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Preisgerüste hinreichend gründlich beschrieben? 25. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Preise gewählt sowie eindeutig genannt? 26. Wurden die einbezogenen Kosten anhand der gewählten Perspektive und des gewählten Zeithorizonts schlüssig begründet sowie wurden alle relevanten Kosten berücksichtigt? 27. Wurden Daten zu Produktivitätsausfallskosten (falls berücksichtigt) getrennt aufgeführt und methodisch korrekt in die Analyse einbezogen? 28. Wurde die Währung genannt? 29. Wurden Währungskonversionen adäquat durchgeführt? 30. Wurden Preisanpassungen bei Inflation oder Deflation adäquat durchgeführt?		1 1 1 1 1 nr 1 nr 1

Diskontierung	
31. Wurden zukünftige Gesundheitseffekte <u>und</u> Kosten adäquat diskontiert?	1
32. Wurde das Referenzjahr für die Diskontierung angegeben bzw. bei fehlender Diskontierung das Referenzjahr für die Kosten?	1
33. Wurden die Diskontraten angegeben?	1
34. Wurde die Wahl der Diskontraten bzw. der Verzicht auf eine Diskontierung plausibel begründet?	1
Ergebnispräsentation	
35. Wurden Maßnahmen zur Modellvalidierung ergriffen und beschrieben?	1
36. Wurden absolute Gesundheitseffekte und absolute Kosten jeweils pro Kopf bestimmt sowie dargestellt?	1
37. Wurden inkrementelle Gesundheitseffekte und inkrementelle Kosten jeweils pro Kopf bestimmt sowie dargestellt?	1
38. Wurde eine für den Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation sinnvolle Maßzahl für die Relation zwischen Kosten und Gesundheitseffekt angegeben?	1
39. Wurden reine (nicht lebensqualitätskorrigierte) klinische Effekte mitgeteilt?	1
40. Wurden die relevanten Ergebnisse in disaggregierter Form dargestellt?	1
41. Wurden populationsaggregierte Kosten und Gesundheitseffekte dargestellt?	1
Behandlung von Unsicherheiten	
42. Wurden univariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	1
43. Wurden multivariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	1
44. Wurden Sensitivitätsanalysen für die relevanten strukturellen Elemente durchgeführt?	0
45. Wurden in den Sensitivitätsanalysen realistische Werte oder Wertebereiche bzw. Strukturvarianten berücksichtigt und angegeben?	½
46. Wurden die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen hinreichend dokumentiert?	1
47. Wurden adäquate statistische Inferenzmethoden (statistische Tests, Konfidenzintervalle) für stochastische Daten eingesetzt und die Ergebnisse mitgeteilt?	1
Diskussion	
48. Wurde die Datenqualität kritisch beurteilt?	½
49. Wurden Richtung und Größe des Einflusses unsicherer oder verzerrter Parameterschätzung auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	1
50. Wurden Richtung und Größe des Einflusses struktureller Modellannahmen auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	0
51. Wurden die wesentlichen Einschränkungen und Schwächen der Studie diskutiert?	½
52. Wurden plausible Angaben zur Generalisierbarkeit der Ergebnisse gemacht?	1
53. Wurden wichtige ethische und Verteilungsfragen diskutiert?	½
54. Wurde das Ergebnis sinnvoll im Kontext mit unabhängigen Gesundheitsprogrammen diskutiert?	0
Schlussfolgerungen	
55. Wurden in konsistenter Weise Schlussfolgerungen aus den berichteten Daten / Ergebnissen abgeleitet?	1
56. Wurde eine auf Wissensstand und Studienergebnissen basierende Antwort auf die Fragestellung gegeben?	1

Autoren, Titel und Publikationsorgan: Buti et al.: Cost-effectiveness of combination therapy for naive patients with chronic hepatitis C. In: Journal of Hepatology (2000), Vol. 33, No. 4.	1 = Kriterium erfüllt ½ = Kriterium teilweise erfüllt 0 = Kriterium nicht erfüllt nr = nicht relevant	1, ½, 0, nr
Fragestellung 1. Wurde die Fragestellung präzise formuliert? 2. Wurden der medizinische und der ökonomische Problemkontext ausreichend dargestellt?		1 1
Evaluationsrahmen 3. Wurden alle in die Studie einbezogenen Technologien hinreichend detailliert beschrieben? 4. Wurden alle im Rahmen der Fragestellung relevanten Technologien verglichen? 5. Wurde die Auswahl der Vergleichstechnologien schlüssig begründet? 6. Wurde die Zielpopulation klar beschrieben? 7. Wurde ein für die Fragestellung angemessener Zeithorizont für Kosten sowie Gesundheitseffekte gewählt und angegeben? 8. Wurde der Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation explizit genannt? 9. Wurden sowohl Kosten als auch Gesundheitseffekte untersucht? 10. Wurde die Perspektive der Untersuchung eindeutig gewählt und explizit genannt?		1 1 1 ½ 1 1 1 1 1
Analysemethoden und Modellierung 11. Wurden adäquate statistische Tests / Modelle zur Analyse der Daten gewählt und hinreichend gründlich beschrieben? 12. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen die Modellstruktur und alle Parameter vollständig sowie nachvollziehbar dokumentiert (in der Publikation bzw. einem technischen Bericht)? 13. Wurden die relevanten Annahmen explizit formuliert? 14. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen adäquate Datenquellen für die Pfadwahrscheinlichkeiten gewählt und eindeutig genannt?		½ ½ 1 1
Gesundheitseffekte 15. Wurden alle für die gewählte Perspektive und den gewählten Zeithorizont relevanten Gesundheitszustände berücksichtigt sowie explizit aufgeführt? 16. Wurden adäquate Quellen für die Gesundheitseffektdateen gewählt und eindeutig genannt? 17. Wurden das epidemiologische Studiendesign und die Auswertungsmethoden adäquat gewählt und beschrieben sowie die Ergebnisse detailliert dargestellt? (falls auf einer einzelnen Studie basierend) 18. Wurden angemessene Methoden zur Identifikation, Extraktion und Synthese der Effektparameter verwendet sowie detailliert beschrieben? (falls auf einer Informationssynthese basierend) 19. Wurden die verschiedenen Gesundheitszustände mit Präferenzen bewertet und dafür geeignete Methoden sowie Messinstrumente gewählt und angegeben? 20. Wurden adäquate Quellen der Bewertungsdaten für die Gesundheitszustände gewählt und eindeutig genannt? 21. Wurde die Evidenz der Gesundheitseffekte ausreichend belegt? (s. ggf. entsprechende Kontextdokumente)		1 1 ½ nr 1 1 1
Kosten 22. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Mengengerüste hinreichend gründlich dargestellt? 23. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Mengengerüste gewählt und eindeutig genannt? 24. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Preisgerüste hinreichend gründlich beschrieben? 25. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Preise gewählt und eindeutig genannt? 26. Wurden die einbezogenen Kosten anhand der gewählten Perspektive und des gewählten Zeithorizonts schlüssig begründet sowie alle relevanten Kosten berücksichtigt? 27. Wurden Daten zu Produktivitätsausfallskosten (falls berücksichtigt) getrennt aufgeführt und methodisch korrekt in die Analyse einbezogen? 28. Wurde die Währung genannt? 29. Wurden Währungskonversionen adäquat durchgeführt? 30. Wurden Preisanpassungen bei Inflation oder Deflation adäquat durchgeführt?		½ 1 ½ 1 1 nr 1 1 nr

Diskontierung	
31. Wurden zukünftige Gesundheitseffekte <u>und</u> Kosten adäquat diskontiert?	1
32. Wurde das Referenzjahr für die Diskontierung angegeben bzw. bei fehlender Diskontierung das Referenzjahr für die Kosten?	1
33. Wurden die Diskontraten angegeben?	1
34. Wurde die Wahl der Diskontraten bzw. der Verzicht auf eine Diskontierung plausibel begründet?	1
Ergebnispräsentation	
35. Wurden Maßnahmen zur Modellvalidierung ergriffen und beschrieben?	nr
36. Wurden absolute Gesundheitseffekte und absolute Kosten jeweils pro Kopf bestimmt sowie dargestellt?	½
37. Wurden inkrementelle Gesundheitseffekte und inkrementelle Kosten jeweils pro Kopf bestimmt sowie dargestellt?	1
38. Wurde eine für den Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation sinnvolle Maßzahl für die Relation zwischen Kosten und Gesundheitseffekt angegeben?	1
39. Wurden reine (nicht lebensqualitätskorrigierte) klinische Effekte berichtet?	1
40. Wurden die relevanten Ergebnisse in disaggregierter Form dargestellt?	1
41. Wurden populationsaggregierte Kosten und Gesundheitseffekte dargestellt?	0
Behandlung von Unsicherheiten	
42. Wurden univariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	1
43. Wurden multivariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	1
44. Wurden Sensitivitätsanalysen für die relevanten strukturellen Elemente durchgeführt?	0
45. Wurden in den Sensitivitätsanalysen realistische Werte oder Wertebereiche bzw. Strukturvarianten berücksichtigt und angegeben?	1
46. Wurden die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen hinreichend dokumentiert?	½
47. Wurden adäquate statistische Inferenzmethoden (statistische Tests, Konfidenzintervalle) für stochastische Daten eingesetzt und die Ergebnisse berichtet?	0
Diskussion	
48. Wurde die Datenqualität kritisch beurteilt?	½
49. Wurden Richtung und Größe des Einflusses unsicherer oder verzerrter Parameterschätzung auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	½
50. Wurden Richtung und Größe des Einflusses struktureller Modellannahmen auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	0
51. Wurden die wesentlichen Einschränkungen und Schwächen der Studie diskutiert?	½
52. Wurden plausible Angaben zur Generalisierbarkeit der Ergebnisse gemacht?	½
53. Wurden wichtige ethische und Verteilungsfragen diskutiert?	0
54. Wurde das Ergebnis sinnvoll im Kontext mit unabhängigen Gesundheitsprogrammen diskutiert?	1
Schlussfolgerungen	
55. Wurden in konsistenter Weise Schlussfolgerungen aus den berichteten Daten / Ergebnissen abgeleitet?	1
56. Wurde eine auf Wissensstand und Studienergebnissen basierende Antwort auf die Fragestellung gegeben?	1

Autoren, Titel und Publikationsorgan: Shepherd et al.: Combination therapy (interferon alfa and ribavirin) in the treatment of chronic hepatitis C: a rapid and systematic review. In: Health Technology Assessment (2000), Vol. 4, No. 33.	1 = Kriterium erfüllt ½ = Kriterium teilweise erfüllt 0 = Kriterium nicht erfüllt nr = nicht relevant	1, ½, 0, nr
Fragestellung 1. Wurde die Fragestellung präzise formuliert? 2. Wurden der medizinische und der ökonomische Problemkontext ausreichend dargestellt?		1 1
Evaluationsrahmen 3. Wurden alle in die Studie einbezogenen Technologien hinreichend detailliert beschrieben? 4. Wurden alle im Rahmen der Fragestellung relevanten Technologien verglichen? 5. Wurde die Auswahl der Vergleichstechnologien schlüssig begründet? 6. Wurde die Zielpopulation klar beschrieben? 7. Wurde ein für die Fragestellung angemessener Zeithorizont für Kosten sowie Gesundheitseffekte gewählt und angegeben? 8. Wurde der Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation explizit genannt? 9. Wurden sowohl Kosten als auch Gesundheitseffekte untersucht? 10. Wurde die Perspektive der Untersuchung eindeutig gewählt und explizit genannt?		1 1 1 ½ ½ 1 1 1 0
Analysenmethoden und Modellierung 11. Wurden adäquate statistische Tests / Modelle zur Analyse der Daten gewählt und hinreichend gründlich beschrieben? 12. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen die Modellstruktur und alle Parameter vollständig und nachvollziehbar dokumentiert (in der Publikation bzw. einem technischen Bericht)? 13. Wurden die relevanten Annahmen explizit formuliert? 14. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen adäquate Datenquellen für die Pfadwahrscheinlichkeiten gewählt und eindeutig genannt?		½ ½ ½ 1
Gesundheitseffekte 15. Wurden alle für die gewählte Perspektive und den gewählten Zeithorizont relevanten Gesundheitszustände berücksichtigt und explizit aufgeführt? 16. Wurden adäquate Quellen für die Gesundheitseffektdateen gewählt und eindeutig genannt? 17. Wurden das epidemiologische Studiendesign und die Auswertungsmethoden adäquat gewählt und beschrieben sowie die Ergebnisse detailliert dargestellt? (falls auf einer einzelnen Studie basierend) 18. Wurden angemessene Methoden zur Identifikation, Extraktion und Synthese der Effektparameter verwendet sowie detailliert beschrieben? (falls auf einer Informationssynthese basierend) 19. Wurden die verschiedenen Gesundheitszustände mit Präferenzen bewertet und dafür geeignete Methoden und Messinstrumente gewählt sowie angegeben? 20. Wurden adäquate Quellen der Bewertungsdaten für die Gesundheitszustände gewählt und eindeutig genannt? 21. Wurde die Evidenz der Gesundheitseffekte ausreichend belegt? (s. ggf. entsprechende Kontextdokumente)		1 1 nr 1 1 1 1
Kosten 22. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Mengengerüste hinreichend gründlich dargestellt? 23. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Mengengerüste gewählt und eindeutig genannt? 24. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Preisgerüste hinreichend gründlich beschrieben? 25. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Preise gewählt sowie eindeutig genannt? 26. Wurden die einbezogenen Kosten anhand der gewählten Perspektive und des gewählten Zeithorizonts schlüssig begründet sowie alle relevanten Kosten berücksichtigt? 27. Wurden Daten zu Produktivitätsausfallskosten (falls berücksichtigt) getrennt aufgeführt und methodisch korrekt in die Analyse einbezogen? 28. Wurde die Währung genannt? 29. Wurden Währungskonversionen adäquat durchgeführt? 30. Wurden Preisanpassungen bei Inflation oder Deflation adäquat durchgeführt?		1 1 1 1 1 ½ nr 1 nr ½

Diskontierung	
31. Wurden zukünftige Gesundheitseffekte <u>und</u> Kosten adäquat diskontiert?	1
32. Wurde das Referenzjahr für die Diskontierung angegeben bzw. bei fehlender Diskontierung das Referenzjahr für die Kosten?	0
33. Wurden die Diskontraten angegeben?	1
34. Wurde die Wahl der Diskontraten bzw. der Verzicht auf eine Diskontierung plausibel begründet?	0
Ergebnispräsentation	
35. Wurden Maßnahmen zur Modellvalidierung ergriffen und beschrieben?	½
36. Wurden absolute Gesundheitseffekte und absolute Kosten jeweils pro Kopf bestimmt sowie dargestellt?	½
37. Wurden inkrementelle Gesundheitseffekte und inkrementelle Kosten jeweils pro Kopf bestimmt sowie dargestellt?	1
38. Wurde eine für den Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation sinnvolle Maßzahl für die Relation zwischen Kosten und Gesundheitseffekt angegeben?	1
39. Wurden reine (nicht lebensqualitätskorrigierte) klinische Effekte mitgeteilt?	0
40. Wurden die relevanten Ergebnisse in disaggregierter Form dargestellt?	0
41. Wurden populationsaggregierte Kosten und Gesundheitseffekte dargestellt?	1
Behandlung von Unsicherheiten	
42. Wurden univariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	0
43. Wurden multivariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	0
44. Wurden Sensitivitätsanalysen für die relevanten strukturellen Elemente durchgeführt?	0
45. Wurden in den Sensitivitätsanalysen realistische Werte oder Wertebereiche bzw. Strukturvarianten berücksichtigt und angegeben?	nr
46. Wurden die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen hinreichend dokumentiert?	nr
47. Wurden adäquate statistische Inferenzmethoden (statistische Tests, Konfidenzintervalle) für stochastische Daten eingesetzt und die Ergebnisse mitgeteilt?	nr
Diskussion	
48. Wurde die Datenqualität kritisch beurteilt?	1
49. Wurden Richtung und Größe des Einflusses unsicherer oder verzerrter Parameterschätzung auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	½
50. Wurden Richtung und Größe des Einflusses struktureller Modellannahmen auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	0
51. Wurden die wesentlichen Einschränkungen und Schwächen der Studie diskutiert?	½
52. Wurden plausible Angaben zur Generalisierbarkeit der Ergebnisse gemacht?	½
53. Wurden wichtige ethische und Verteilungsfragen diskutiert?	½
54. Wurde das Ergebnis sinnvoll im Kontext mit unabhängigen Gesundheitsprogrammen diskutiert?	1
Schlussfolgerungen	
55. Wurden in konsistenter Weise Schlussfolgerungen aus den berichteten Daten / Ergebnissen abgeleitet?	1
56. Wurde eine auf Wissensstand und Studienergebnissen basierende Antwort auf die Fragestellung gegeben?	1

Autoren, Titel und Publikationsorgan: Sennfält et al.: Cost-effectiveness of interferon alfa-2b with and without ribavirin as therapy for chronic hepatitis C in Sweden. In: Scandinavian Journal of Gastroenterology Vol. 36 (2001), No. 8.	1 = Kriterium erfüllt ½ = Kriterium teilweise erfüllt 0 = Kriterium nicht erfüllt nr = nicht relevant	1, ½, 0, nr
Fragestellung		
1. Wurde die Fragestellung präzise formuliert?		1
2. Wurden der medizinische und der ökonomische Problemkontext ausreichend dargestellt?		1
Evaluationsrahmen		
3. Wurden alle in die Studie einbezogenen Technologien hinreichend detailliert beschrieben?		1
4. Wurden alle im Rahmen der Fragestellung relevanten Technologien verglichen?		1
5. Wurde die Auswahl der Vergleichstechnologien schlüssig begründet?		1
6. Wurde die Zielpopulation klar beschrieben?		1
7. Wurde ein für die Fragestellung angemessener Zeithorizont für Kosten und Gesundheitseffekte gewählt sowie angegeben?		1
8. Wurde der Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation explizit genannt?		1
9. Wurden sowohl Kosten als auch Gesundheitseffekte untersucht?		1
10. Wurde die Perspektive der Untersuchung eindeutig gewählt und explizit genannt?		1
Analysemethoden und Modellierung		
11. Wurden adäquate statistische Tests / Modelle zur Analyse der Daten gewählt und hinreichend gründlich beschrieben?		1
12. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen die Modellstruktur und alle Parameter vollständig und nachvollziehbar dokumentiert (in der Publikation bzw. einem technischen Bericht)?		1
13. Wurden die relevanten Annahmen explizit formuliert?		1
14. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen adäquate Datenquellen für die Pfadwahrscheinlichkeiten gewählt und eindeutig genannt?		1
Gesundheitseffekte		
15. Wurden alle für die gewählte Perspektive und den gewählten Zeithorizont relevanten Gesundheitszustände berücksichtigt sowie explizit aufgeführt?		1
16. Wurden adäquate Quellen für die Gesundheitseffektdateien gewählt und eindeutig genannt?		½
17. Wurden das epidemiologische Studiendesign und die Auswertungsmethoden adäquat gewählt und beschrieben sowie die Ergebnisse detailliert dargestellt? (falls auf einer einzelnen Studie basierend)		nr
18. Wurden angemessene Methoden zur Identifikation, Extraktion und Synthese der Effektparameter verwendet sowie detailliert beschrieben? (falls auf einer Informationssynthese basierend)		1
19. Wurden die verschiedenen Gesundheitszustände mit Präferenzen bewertet und dafür geeignete Methoden sowie Messinstrumente gewählt und angegeben?		1
20. Wurden adäquate Quellen der Bewertungsdaten für die Gesundheitszustände gewählt und eindeutig genannt?		1
21. Wurde die Evidenz der Gesundheitseffekte ausreichend belegt? (s. ggf. entsprechende Kontextdokumente)		1
Kosten		
22. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Mengengerüste hinreichend gründlich dargestellt?		1
23. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Mengengerüste gewählt sowie eindeutig genannt?		1
24. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Preisgerüste hinreichend gründlich beschrieben?		1
25. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Preise gewählt und eindeutig genannt?		1
26. Wurden die einbezogenen Kosten anhand der gewählten Perspektive und des gewählten Zeithorizonts schlüssig begründet sowie alle relevanten Kosten berücksichtigt?		½
27. Wurden Daten zu Produktivitätsausfallskosten (falls berücksichtigt) getrennt aufgeführt und methodisch korrekt in die Analyse einbezogen?		nr
28. Wurde die Währung genannt?		½
29. Wurden Währungskonversionen adäquat durchgeführt?		½
30. Wurden Preisanpassungen bei Inflation oder Deflation adäquat durchgeführt?		½

Diskontierung	
31. Wurden zukünftige Gesundheitseffekte <u>und</u> Kosten adäquat diskontiert?	1
32. Wurde das Referenzjahr für die Diskontierung angegeben bzw. bei fehlender Diskontierung das Referenzjahr für die Kosten?	0
33. Wurden die Diskontraten angegeben?	1
34. Wurde die Wahl der Diskontraten bzw. der Verzicht auf eine Diskontierung plausibel begründet?	1
Ergebnispräsentation	
35. Wurden Maßnahmen zur Modellvalidierung ergriffen und beschrieben?	½
36. Wurden absolute Gesundheitseffekte und absolute Kosten jeweils pro Kopf bestimmt sowie dargestellt?	0
37. Wurden inkrementelle Gesundheitseffekte und inkrementelle Kosten jeweils pro Kopf bestimmt sowie dargestellt?	1
38. Wurde eine für den Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation sinnvolle Maßzahl für die Relation zwischen Kosten und Gesundheitseffekt angegeben?	1
39. Wurden reine (nicht lebensqualitätskorrigierte) klinische Effekte berichtet?	0
40. Wurden die relevanten Ergebnisse in disaggregierter Form dargestellt?	0
41. Wurden populationsaggregierte Kosten und Gesundheitseffekte dargestellt?	1
Behandlung von Unsicherheiten	
42. Wurden univariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	½
43. Wurden multivariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	0
44. Wurden Sensitivitätsanalysen für die relevanten strukturellen Elemente durchgeführt?	0
45. Wurden in den Sensitivitätsanalysen realistische Werte oder Wertebereiche bzw. Strukturvarianten berücksichtigt und angegeben?	1
46. Wurden die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen hinreichend dokumentiert?	½
47. Wurden adäquate statistische Inferenzmethoden (statistische Tests, Konfidenzintervalle) für stochastische Daten eingesetzt und die Ergebnisse mitgeteilt?	0
Diskussion	
48. Wurde die Datenqualität kritisch beurteilt?	1
49. Wurden Richtung und Größe des Einflusses unsicherer oder verzerrter Parameterschätzung auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	½
50. Wurden Richtung und Größe des Einflusses struktureller Modellannahmen auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	0
51. Wurden die wesentlichen Einschränkungen und Schwächen der Studie diskutiert?	½
52. Wurden plausible Angaben zur Generalisierbarkeit der Ergebnisse gemacht?	½
53. Wurden wichtige ethische und Verteilungsfragen diskutiert?	½
54. Wurde das Ergebnis sinnvoll im Kontext mit unabhängigen Gesundheitsprogrammen diskutiert?	1
Schlussfolgerungen	
55. Wurden in konsistenter Weise Schlussfolgerungen aus den berichteten Daten / Ergebnissen abgeleitet?	1
56. Wurde eine auf Wissensstand und Studienergebnissen basierende Antwort auf die Fragestellung gegeben?	1

Autoren, Titel und Publikationsorgan: Sagmeister et al.: A pragmatic and cost-effective strategy of a combination therapy of interferon alpha-2b and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. In: European Journal of Gastro-enterology & Hepatology (2001) Vol. 13, No.5.	1 = Kriterium erfüllt ½ = Kriterium teilweise erfüllt 0 = Kriterium nicht erfüllt nr = nicht relevant	1, ½, 0, nr
Fragestellung 1. Wurde die Fragestellung präzise formuliert? 2. Wurden der medizinische und der ökonomische Problemkontext ausreichend dargestellt?		1 1
Evaluationsrahmen 3. Wurden alle in die Studie einbezogenen Technologien hinreichend detailliert beschrieben? 4. Wurden alle im Rahmen der Fragestellung relevanten Technologien verglichen? 5. Wurde die Auswahl der Vergleichstechnologien schlüssig begründet? 6. Wurde die Zielpopulation klar beschrieben? 7. Wurde ein für die Fragestellung angemessener Zeithorizont für Kosten und Gesundheitseffekte gewählt und angegeben? 8. Wurde der Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation explizit genannt? 9. Wurden sowohl Kosten als auch Gesundheitseffekte untersucht? 10. Wurde die Perspektive der Untersuchung eindeutig gewählt und explizit genannt?		1 1 1 1 1 1 1 1 1
Analysemethoden und Modellierung 11. Wurden adäquate statistische Tests / Modelle zur Analyse der Daten gewählt und hinreichend gründlich beschrieben? 12. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen die Modellstruktur und alle Parameter vollständig und nachvollziehbar dokumentiert (in der Publikation bzw. einem technischen Bericht)? 13. Wurden die relevanten Annahmen explizit formuliert? 14. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen adäquate Datenquellen für die Pfadwahrscheinlichkeiten gewählt und eindeutig genannt?		½ 1 0 1
Gesundheitseffekte 15. Wurden alle für die gewählte Perspektive und den gewählten Zeithorizont relevanten Gesundheitszustände berücksichtigt und explizit aufgeführt? 16. Wurden adäquate Quellen für die Gesundheitseffektdateen gewählt und eindeutig genannt? 17. Wurden das epidemiologische Studiendesign und die Auswertungsmethoden adäquat gewählt und beschrieben sowie die Ergebnisse detailliert dargestellt? (falls auf einer einzelnen Studie basierend) 18. Wurden angemessene Methoden zur Identifikation, Extraktion und Synthese der Effektparameter verwendet sowie detailliert beschrieben? (falls auf einer Informationssynthese basierend) 19. Wurden die verschiedenen Gesundheitszustände mit Präferenzen bewertet und dafür geeignete Methoden und Messinstrumente gewählt und angegeben? 20. Wurden adäquate Quellen der Bewertungsdaten für die Gesundheitszustände gewählt und eindeutig genannt? 21. Wurde die Evidenz der Gesundheitseffekte ausreichend belegt? (s. ggf. entsprechende Kontextdokumente)		1 1 nr nr 1 1 1
Kosten 22. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Mengengerüste hinreichend gründlich dargestellt? 23. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Mengengerüste gewählt und eindeutig genannt? 24. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Preisgerüste hinreichend gründlich beschrieben? 25. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Preise gewählt sowie eindeutig genannt? 26. Wurden die einbezogenen Kosten anhand der gewählten Perspektive und des gewählten Zeithorizonts schlüssig begründet sowie alle relevanten Kosten berücksichtigt? 27. Wurden Daten zu Produktivitätsausfallskosten (falls berücksichtigt) getrennt aufgeführt und methodisch korrekt in die Analyse einbezogen? 28. Wurde die Währung genannt? 29. Wurden Währungskonversionen adäquat durchgeführt? 30. Wurden Preisanpassungen bei Inflation oder Deflation adäquat durchgeführt?		0 1 ½ ½ 1 nr 1 ½ 0

Diskontierung	
31. Wurden zukünftige Gesundheitseffekte <u>und</u> Kosten adäquat diskontiert?	1
32. Wurde das Referenzjahr für die Diskontierung angegeben bzw. bei fehlender Diskontierung das Referenzjahr für die Kosten?	1
33. Wurden die Diskontraten angegeben?	1
34. Wurde die Wahl der Diskontraten bzw. der Verzicht auf eine Diskontierung plausibel begründet?	0
Ergebnispräsentation	
35. Wurden Maßnahmen zur Modellvalidierung ergriffen und beschrieben?	½
36. Wurden absolute Gesundheitseffekte und absolute Kosten jeweils pro Kopf bestimmt sowie dargestellt?	1
37. Wurden inkrementelle Gesundheitseffekte und inkrementelle Kosten jeweils pro Kopf bestimmt sowie dargestellt?	½
38. Wurde eine für den Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation sinnvolle Maßzahl für die Relation zwischen Kosten und Gesundheitseffekt angegeben?	1
39. Wurden reine (nicht lebensqualitätskorrigierte) klinische Effekte mitgeteilt?	1
40. Wurden die relevanten Ergebnisse in disaggregierter Form dargestellt?	1
41. Wurden populationsaggregierte Kosten und Gesundheitseffekte dargestellt?	0
Behandlung von Unsicherheiten	
42. Wurden univariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	1
43. Wurden multivariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	1
44. Wurden Sensitivitätsanalysen für die relevanten strukturellen Elemente durchgeführt?	0
45. Wurden in den Sensitivitätsanalysen realistische Werte oder Wertebereiche bzw. Strukturvarianten berücksichtigt und angegeben?	½
46. Wurden die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen hinreichend dokumentiert?	½
47. Wurden adäquate statistische Inferenzmethoden (statistische Tests, Konfidenzintervalle) für stochastische Daten eingesetzt sowie die Ergebnisse mitgeteilt?	½
Diskussion	
48. Wurde die Datenqualität kritisch beurteilt?	0
49. Wurden Richtung und Größe des Einflusses unsicherer oder verzerrter Parameterschätzung auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	½
50. Wurden Richtung und Größe des Einflusses struktureller Modellannahmen auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	0
51. Wurden die wesentlichen Einschränkungen und Schwächen der Studie diskutiert?	0
52. Wurden plausible Angaben zur Generalisierbarkeit der Ergebnisse gemacht?	½
53. Wurden wichtige ethische und Verteilungsfragen diskutiert?	0
54. Wurde das Ergebnis sinnvoll im Kontext mit unabhängigen Gesundheitsprogrammen diskutiert?	1
Schlussfolgerungen	
55. Wurden in konsistenter Weise Schlussfolgerungen aus den berichteten Daten / Ergebnissen abgeleitet?	1
56. Wurde eine auf Wissensstand und Studienergebnissen basierende Antwort auf die Fragestellung gegeben?	1

Autoren, Titel und Publikationsorgan: Stein et al.: Cost effectiveness of combination therapy for hepatitis C: a decision analytic model. In: Gut (2002), vol. 50, No.2.	1 = Kriterium erfüllt ½ = Kriterium teilweise erfüllt 0 = Kriterium nicht erfüllt nr = nicht relevant	1, ½, 0, nr
Fragestellung 1. Wurde die Fragestellung präzise formuliert? 2. Wurden der medizinische und der ökonomische Problemkontext ausreichend dargestellt?		1 1
Evaluationsrahmen 3. Wurden alle in die Studie einbezogenen Technologien hinreichend detailliert beschrieben? 4. Wurden alle im Rahmen der Fragestellung relevanten Technologien verglichen? 5. Wurde die Auswahl der Vergleichstechnologien schlüssig begründet? 6. Wurde die Zielpopulation klar beschrieben? 7. Wurde ein für die Fragestellung angemessener Zeithorizont für Kosten und Gesundheitseffekte gewählt sowie angegeben? 8. Wurde der Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation explizit genannt? 9. Wurden sowohl Kosten als auch Gesundheitseffekte untersucht? 10. Wurde die Perspektive der Untersuchung eindeutig gewählt und explizit genannt?		1 1 1 1 1 1 1 1 1 1
Analysemethoden und Modellierung 11. Wurden adäquate statistische Tests / Modelle zur Analyse der Daten gewählt und hinreichend gründlich beschrieben? 12. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen die Modellstruktur und alle Parameter vollständig sowie nachvollziehbar dokumentiert (in der Publikation bzw. einem technischen Bericht)? 13. Wurden die relevanten Annahmen explizit formuliert? 14. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen adäquate Datenquellen für die Pfadwahrscheinlichkeiten gewählt und eindeutig genannt?		½ 1 ½ 1
Gesundheitseffekte 15. Wurden alle für die gewählte Perspektive und den gewählten Zeithorizont relevanten Gesundheitszustände berücksichtigt sowie explizit aufgeführt? 16. Wurden adäquate Quellen für die Gesundheitseffektdata gewählt und eindeutig genannt? 17. Wurden das epidemiologische Studiendesign und die Auswertungsmethoden adäquat gewählt und beschrieben sowie die Ergebnisse detailliert dargestellt? (falls auf einer einzelnen Studie basierend) 18. Wurden angemessene Methoden zur Identifikation, Extraktion und Synthese der Effektparameter verwendet sowie detailliert beschrieben? (falls auf einer Informationssynthese basierend) 19. Wurden die verschiedenen Gesundheitszustände mit Präferenzen bewertet sowie dafür geeignete Methoden und Messinstrumente gewählt und angegeben? 20. Wurden adäquate Quellen der Bewertungsdaten für die Gesundheitszustände gewählt und eindeutig genannt? 21. Wurde die Evidenz der Gesundheitseffekte ausreichend belegt? (s. ggf. entsprechende Kontextdokumente)		1 1 nr nr 1 1 1
Kosten 22. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Mengengerüste hinreichend gründlich dargestellt? 23. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Mengengerüste gewählt und eindeutig genannt? 24. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Preisgerüste hinreichend gründlich beschrieben? 25. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Preise gewählt und eindeutig genannt? 26. Wurden die einbezogenen Kosten anhand der gewählten Perspektive und des gewählten Zeithorizonts schlüssig begründet sowie alle relevanten Kosten berücksichtigt? 27. Wurden Daten zu Produktivitätsausfallskosten (falls berücksichtigt) getrennt aufgeführt und methodisch korrekt in die Analyse einbezogen? 28. Wurde die Währung genannt? 29. Wurden Währungskonversionen adäquat durchgeführt? 30. Wurden Preisanpassungen bei Inflation oder Deflation adäquat durchgeführt?		½ 1 ½ 1 ½ nr 1 nr 1

Diskontierung	
31. Wurden zukünftige Gesundheitseffekte <u>und</u> Kosten adäquat diskontiert?	1
32. Wurde das Referenzjahr für die Diskontierung angegeben bzw. bei fehlender Diskontierung das Referenzjahr für die Kosten?	½
33. Wurden die Diskontraten angegeben?	1
34. Wurde die Wahl der Diskontraten bzw. der Verzicht auf eine Diskontierung plausibel begründet?	0
Ergebnispräsentation	
35. Wurden Maßnahmen zur Modellvalidierung ergriffen und beschrieben?	½
36. Wurden absolute Gesundheitseffekte und absolute Kosten jeweils pro Kopf bestimmt sowie dargestellt?	1
37. Wurden inkrementelle Gesundheitseffekte und inkrementelle Kosten jeweils pro Kopf bestimmt sowie dargestellt?	1
38. Wurde eine für den Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation sinnvolle Maßzahl für die Relation zwischen Kosten und Gesundheitseffekt angegeben?	1
39. Wurden reine (nicht lebensqualitäts-korrigierte) klinische Effekte mitgeteilt?	0
40. Wurden die relevanten Ergebnisse in disaggregierter Form dargestellt?	1
41. Wurden populationsaggregierte Kosten und Gesundheitseffekte dargestellt?	0
Behandlung von Unsicherheiten	
42. Wurden univariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	1
43. Wurden multivariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	0
44. Wurden Sensitivitätsanalysen für die relevanten strukturellen Elemente durchgeführt?	0
45. Wurden in den Sensitivitätsanalysen realistische Werte oder Wertebereiche bzw. Strukturvarianten berücksichtigt und angegeben?	½
46. Wurden die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen hinreichend dokumentiert?	½
47. Wurden adäquate statistische Inferenzmethoden (statistische Tests, Konfidenzintervalle) für stochastische Daten eingesetzt und die Ergebnisse berichtet?	0
Diskussion	
48. Wurde die Datenqualität kritisch beurteilt?	1
49. Wurden Richtung und Größe des Einflusses unsicherer oder verzerrter Parameterschätzung auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	½
50. Wurden Richtung und Größe des Einflusses struktureller Modellannahmen auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	0
51. Wurden die wesentlichen Einschränkungen und Schwächen der Studie diskutiert?	½
52. Wurden plausible Angaben zur Generalisierbarkeit der Ergebnisse gemacht?	½
53. Wurden wichtige ethische und Verteilungsfragen diskutiert?	0
54. Wurde das Ergebnis sinnvoll im Kontext mit unabhängigen Gesundheitsprogrammen diskutiert?	0
Schlussfolgerungen	
55. Wurden in konsistenter Weise Schlussfolgerungen aus den berichteten Daten / Ergebnissen abgeleitet?	1
56. Wurde eine auf Wissensstand und Studienergebnissen basierende Antwort auf die Fragestellung gegeben?	1

6.3 Eingeschlossene medizinische Studien

Autor Jahr Land	Studien- typ	Frage- stellung	Studien- population	Therapie	Ergebnisse	Kommentar
Chemello et al. (1995), Italien.	RCT	Vergleich von 3 verschiedenen Therapie-strategien.	HCV-RNA seropositive Männer, Interferon-naiv, Leberbiopsie, abnormale Serumamino-transferase, n = 45.	3 Gruppen: 1. Ribavirin 15 mg / kg / Tag für 6 Mo. (n=15) 2. INF α -n1 3MU 3x / Wo. für 6 Mo. (n=15) 3. INF α -n1 3 MU 3x /Wo. + Ribavirin 15 mg / kg / Tag für 6 Mo. (n=15).	SVR: (1 Jahr) 1. 0 % 2. 13 % 3. 47 %	SVR wurde in dieser Studie definiert als Normalisierung der Transaminasenwerte und Virusfreiheit 1 Jahr nach Therapieende.
Lai et al. (1996), Taiwan.	RCT	Bei Vergleich von IFN-Mono- und Kombi-nations-therapie: erzielt die Kombi-nations-therapie bessere Effektivität.	HCV-RNA seropositive Erwachsene, Interferon-naiv, Leberbiopsie, abnormale Serumamino-transferase, n = 60.	3 Gruppen: 1. INF α -2a 3MU 3x / Wo + Ribavirin 1200 mg für 24 Wo.(n=21). 2. INF α -2a 3MU 3x / Wo. für 24 Wo. (n=19). 3. Keine Therapie (n=20).	SVR: (24 Wo.) 1. 10/21 = 48 %. 2. 2/19 = 11 %. 3. K.A. SVR (96 Wo.) 1. 9/21 = 43 %. 2. 1/19 = 6%. 3. K.A.	2 Jahre Nachverfol-gung.
Reichard et al. (1998), Schweden.	RCT doppel-blind, place-bokontrolliert, multi-zen-trisch (5 Zent-ren).	Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit der Kombi-nation IFN α -2b und Ribavirin mit IFN α -2b allein.	HCV-RNA seropositive Erwachsene, Interferon-naiv, Leberbiopsie, abnormale Serumamino-transferase, n = 100.	2 Gruppen: 1. IFN α -2b 3 MU, 3x / Wo. s.c. und Ribavirin oral 1.000-1.200 mg / Tag für 24 Wo. (n = 50). 2. IFN α -2b 3 MU 3x / Wo. s.c. + Placebo oral für 24 Wo. (n = 50).	SVR: (24 Wo.) 1. 18/50 = 36 %. 2. 9/50 = 18 %. Kombinationsther-apie verbessert das virologische Langzeitergebnis bei therapienaiven HCV Patienten.	Nach-verfolgung 24 Wo. und 48 Wo. und 1 Jahr nach Therapieende.
McHutchison et al. (1998), USA.	RCT doppel-blind, place-bokontrolliert, multi-zen-trisch (44 Zent-ren).	Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Interferon allein und in Kombi-nation mit Ribavirin. Festlegung der optimalen Behand-lungs-dauer.	HCV-RNA seropositive Erwachsene, Interferon-naiv, Leberbiopsie, n = 912.	4 Gruppen: 1. IFN α -2b 3MU 3x / Wo. s.c. + Ribavirin oral 1000-1200 mg / Tag 24 Wo. (n = 228). 2. IFN α -2b 3MU 3x / Wo. s.c. + Placebo oral 24 Wo. (n = 231). 3. wie 1, 48 Wo. (n = 228). 4. wie 3, 48 Wo. (n = 225).	SVR: (24 Wo.) 1. 70/228 = 31 % (25-37 %), p < 0,001 vs. jegl. IFN. 2. 13/231 = 6 %. 3. 87/228 = 38 % (32-45 %), p < 0,001 vs. jegl. IFN. 4. 29/225 = 13 % (9-13 %). Kombinations-therapien 24 und 48 Wo. sind überlegen in Bezug auf virale und histologische Verbesserung.	-

Autor Jahr Land	Studien- typ	Frage- stellung	Studien- population	Therapie	Ergebnisse	Kommentar
Poynard et al. (1998), international.	RCT place- bokon- trolliert, multi- zent- risch, (43 Zent- ren).	Wirksam- keit und Sicherheit der Kombi- nations- therapie IFN α -2b und Ribavirin als initiale Therapie.	HCV-RNA seropositive Erwachsene, Interferon- naiv, Leberbiopsie, abnormale Serumamino- transferase, n = 832.	3 Gruppen: 1. IFN α -2b 3MU 3x / Wo. s.c. + Ribavirin oral 1000- 1200 mg / 48 Wo. (n = 277). 2. IFN α -2b 3MU 3x / Wo. s.c. + Ribavirin oral 1000- 1200 mg / Tag 24 Wo. (n = 277). 3. IFN α -2b 3MU 3x / Wo. s.c. + Placebo oral 48 Wo. (n = 278).	SVR: (24 Wo.) 1. 118/277 = 43 %. 2. 96/277 = 35 %. 3. 53/278 = 19 %. Kombinations- therapie ist effektiver als Interferon allein für 48 Wo.; 48 Wo. Kombinations- therapie effektiver als 24 Wo. Kombinations- therapie.	-
Barbaro et al. (2000), Italien.	RCT multize- ntrisch.	Bewertung der Langzeit- effektivität der Kombi- nation von IFN α -2b plus Ribavirin bei unbe- handelten italieni- schen HCV- Patienten im Vergleich mit IFN α - 2b.	HCV-RNA seropositive Erwachsene, Interferon- naiv, Leberbiopsie, abnormale Serumamino- transferase, n = 428.	2 Gruppen: 1. IFN α -2b 3 MU, 3x. / Wo. s.c. und Ribavirin oral 1000- 1200 mg / Tag für 24 Wo. (n = 213). 2. IFN α -2b 3 MU 3x / Wo. s.c. für 48 Wo. (n = 215).	SVR: (48 Wo.) 1. 37/213 = 17 %. 2. 92/215 = 43 %. Die Behandlung mit der Kombinations- therapie für 24 Wo. bietet eine größere Chance, eine SVR zu erzielen, als die Behandlung mit Monotherapie für 48 Wo.	-
Mangia et al. (2001), Italien.	RCT multize- ntrisch (9 Zent- ren).	Vergleich der Effektivität von hochdo- siertem IFN α -2b allein oder in Kombi- nation mit Ribavirin bei unbe- handelten HCV- Patienten.	HCV-RNA seropositive Erwachsene, Interferon- naiv, Leberbiopsie, abnormale Serumamino- transferase, n = 192.	2 Gruppen: 1. IFN α -2b 5 MU, 3x / Wo. s.c. und Ribavirin oral 1000- 1200 mg / Tag für 12 Mon. (n = 96). 2. IFN α -2b 5 MU 3x / Wo. s.c. für 12 Mon. (n = 96).	SVR: (6 Mon.) 1. 52/96 = 54 % (44-64 %). 2. 20/96 = 21 % (13-29 %). Die Kombination von 5 MU IFN α - 2b mit der Standard- dosierung von Ribavirin hat die höchste Sustained Response erreicht, die bisher berichtet wurde.	-

Autor Jahr Land	Studien- typ	Frage- stellung	Studien- population	Therapie	Ergebnisse	Kommentar
Manns et al. (2001), international.	RCT multize- ntrisch, (62 Zent- ren).	Vergleich von PegIFN α - 2b plus Ribavirin mit IFN α - 2b plus Ribavirin.	HCV-RNA seropositive Erwachsene, Interferon- naiv, Leberbiopsie, abnormale Serumamino- transferase, n = 1.530.	3 Gruppen: 1. PegIFN α -2b 1,5 μ g / kg / Wo. s.c. plus Ribavirin oral 800 mg / Tag für 48 Wo. (n = 511). 2. PegIFN α -2b 1,5 μ g / kg / Wo. s.c für 4 Wo., dann 0,5 μ g / kg / Wo. für 44 Wo. plus 1000- 1200 mg Ribavirin oral für 48 Wo. (n = 514). 3. IFN α -2b 3MU 3x / Wo. s.c. plus 1000-1200 mg Ribavirin oral für 48 Wo. (n = 505).	SVR: (24 Wo.) 1. 274 / 511 = 54 %. 2. 244 / 514 = 47 %. 3. 235 / 505 = 47 %. Die effektivste Therapie für die initiale Behandlung von Patienten mit chronischer Hepatitis C ist die Kombination von 1,5 μ g / kg / Wo. PegIFN α -2b mit Ribavirin. Wegen der verbesserten Responserate und der 1- wöchigen Verabreichung (von PegIFN α -2b) wird diese Thera- pie den derzeitigen Standard mit IFN α -2b plus Ribavirin ablösen.	Post-hoc- Analyse: PegIFN α -2b 1,5 μ g / kg / Wo. s.c. plus Ribavirin oral > 10,6 mg / kg / Tag für 48 Wo. (n = 188) SVR=114/188 = 61 %.
Fried et al. (2002), international.	RCT multize- ntrisch (81 Zent- ren).	Vergleich der Effektivität und der Sicherheit von PegIFN α - 2a plus Ribavirin mit IFN α - 2a plus Ribavirin und PegIFN α - 2a Mono- therapie.	HCV-RNA seropositive Erwachsene, Interferon- naiv, erhöhte Serumalanin- transferase, Leberbiopsie, n = 1.121.	3 Gruppen. 1. PegIFN α -2a 180 μ g / Wo. s.c. plus 1000-1200 mg Ribavirin / Tag oral für 48 Wo. (n = 453). 2. PegIFN α -2a 180 μ g / Wo. s.c. plus tgl. Placebo für 48 Wo. (n = 224). 3. IFN α -2b 3MU 3x / Wo. s.c. plus 1000-1200 mg Ribavirin / Tag oral für 48 Wo. (n = 444).	SVR (24 Wo.) 1. 255/453 = 56 %. 2. 66/224 = 29 %. 3. 197/444 = 44 %. PegIF α -2a plus Ribavirin war signifikant effektiver als IFN α -2b plus Ribavirin oder PegIFN α -2a Monotherapie. Die Einnahmeto- leranz war in allen Gruppen ähnlich.	-

k.A.: keine Angabe, RCT: randomised clinical trial, SVR: sustained virological response, MU: million units, PegIFN: pegyliertes Interferon, IFN: Interferon, s.c.: subkutan.

6.4 Extrahierte Merkmale und Ergebnisparameter aus den berücksichtigten gesundheitsökonomischen Studien

Sortiert nach Erscheinungsjahr; CHC: chronische Hepatitis C

Autor, Jahr, Land	Younossi et al. 1999, USA
Evaluationstyp	Kosten-Nutzwert-Studie
Perspektive	Gesundheitssystem
Alter Zielpopulation (in Jahren)	45
Setting	Markov-Kohorte, Männlich, CHC, keine Zirrhose, kein HCC.
Verglichene Alternativen	1. Keine antivirale Therapie. 2. IFN α -2b 48 Wochen. 3. IFN α -2b + Ribavirin (1000 / 1200) 24 Wochen. 4. IFN α -2b 48 Wochen, IFN + Ribavirin 24 Wochen bei Rückfall. 5. IFN α -2b 48 Wochen, IFN + Ribavirin 24 Wochen bei Rückfall und Nichtansprechen. 6. IFN α -2b + Ribavirin 48 Wo. Genotyp 1, 24 Wo. andere Genotypen)
Wirkungsdimensionen / Zeithorizont	Lebenszeit
Klinische Effektdaten	Klinische Studien, retrospektive Kohortenstudien, altersspezifische Sterberate 1992 USA.
Nutzwerte / Nutzenwerte	Hepatitis C Patienten, HUI (Mark III), 9 % Reduktion bei Therapie nach Benett et al. (1997).
Kosten: Beschreibung	Direkte Kosten. Erhebung von Mengen, Gebühren, Preise. In Kosten enthalten: Medikamente, ambulante Versorgung, Bluttests, Genotypisierung, PCR.
Mengengerüst: Beschreibung	Expertenpanelkonsensus über Art und Häufigkeit der Leistungen.
Preise: Art Quelle	Großhandelspreise 1998 USA, Gebühren. Medicare-Gebühren, DRG-Gebühren.
Währung, Bezugsjahr	US\$, 1998.
Diskontierung	Jährlich 3 % (Sensitivität 0-7 %).
Ergebnisse Kosten: Durchschnittlich Inkrementell	\$, US, 1998, 3 % Diskontrate. Strategie 1: 38.747; Strategie 2: 35.642 Strategie 3: 34.792; Strategie 4: 34.758 Strategie 5: 34.561; Strategie 6: 37.263 Strategie 6 vs. Strategie 5: \$ 2.702. Andere Strategien dominiert.
Effekte: Durchschnittlich Inkrementell	QALY, 3 % Diskontrate Strategie 1: 13,10 Strategie 2: 14,05 Strategie 3: 15,31 Strategie 4: 14,40 Strategie 5: 15,53 Strategie 6: 15,89 Strategie 6 vs. Strategie 5: 0,36 QALY. Andere Strategien dominiert.
Kosten-Effekt-Relation: Durchschnittlich Inkrementell	Nicht angegeben. \$/ QALY, 3 % Diskontrate. Strategie 6 vs. Strategie 5: \$ 7.500 / QALY. Andere Strategien dominiert.

Behandlung von Unsicherheiten	<p>Univariate und multivariate Sensitivitätsanalysen. Ergebnisse waren sensitiv gegenüber Änderungen in der Responserate von IFN / Ribavirin bei Patienten mit Genotyp 1 und bei Variation der Kosten der Kombinationstherapie. Das Kosten-Effektivitäts-Verhältnis erhöhte sich auf mehr als 50.000 \$ / QALY, wenn die Responserate auf den unteren Wert des 95 % Konfidenzintervalls reduziert wurde. Alter hatte nur geringen Effekt. Alle anderen Parameter hatten keinen Einfluss. Keine Daten von prospektiven Studien für die Modellierung erhältlich. Die meisten Daten basieren auf retrospektiven Studien. Die Responseraten sind nur von IFN α-2b, da es keine RCTs für andere Interferone versus Kombinationstherapie gibt. Indirekte Kosten wurden nicht erhoben.</p>
Autorenschlussfolgerung	<p>Kombinationstherapie und genotyp-abhängige Therapiedauer erscheinen als die kosteneffektivste Strategie zur antiviralen Behandlung von CHC.</p>
Bias / methodische Schwächen	<p>Keine Mehrwegsensitivitätsanalysen wichtiger Modellparameter durchgeführt. Dekompensationszustände Aszites, hepatische Enzephalopathie, Varizenblutungen werden zusammen als ein Gesundheitszustand „Dekompensierte Zirrhose“ modelliert.</p>

Autor, Jahr, Land	Wong et al. (2000), USA.															
Evaluationstyp	Kosten-Nutzwert-Studie															
Perspektive	Gesamtgesellschaft															
Alter Zielpopulation (in Jahren)	42,8															
Setting	Markov-Kohorte, milde, moderate CHC, Zirrhose, Trial-basierende Proportionen.															
Verglichene Alternativen	1. Keine antivirale Therapie. 2. IFN 24 Wochen. 3. IFN 48 Wochen. 4. IFN + Ribavirin 24 Wochen. 5. IFN + Ribavirin 48 Wochen.															
Wirkungsdimensionen / Zeithorizont	Lebenszeit															
Klinische Effektdaten	Literatur, RCTs (McHutchison et al.(1998), Poynard et al. (2000)), klinischer Konsensus, Panel.															
Nutzwerte / Nutzenwerte	Hepatologen Panel, Delphi Methode, SG, TTO.															
Kosten: Beschreibung	Direkte Kosten. Erhebung von Mengen, Gebühren, Preise. In Kosten enthalten: Medikamente, ambulante Versorgung, Diagnose- und Labortests, Monitoring, Schwangerschaftstests, Kondome, Schwangerschaftsabbruch.															
Mengengerüst: Beschreibung	Konsensuspanel, Literatur, Kliniker identifizierten Art und Häufigkeit der Leistung.															
Preise: Art Quelle	Großhandelspreise, Gebühren, Kosten. Physician Fee Reference, Red Book.															
Währung, Bezugsjahr	US\$, 1999.															
Diskontierung	Jährlich 3 %.															
Ergebnisse Kosten: Durchschnittlich	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 60%;"></th> <th style="width: 20%; text-align: center;">US\$, undiskontiert</th> <th style="width: 20%; text-align: center;">US\$, 3% Diskontrate</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Strategie 2:</td> <td style="text-align: center;">29.700</td> <td style="text-align: center;">16.700</td> </tr> <tr> <td>Strategie 3:</td> <td style="text-align: center;">25.800</td> <td style="text-align: center;">15.000</td> </tr> <tr> <td>Strategie 4:</td> <td style="text-align: center;">27.000</td> <td style="text-align: center;">18.300</td> </tr> <tr> <td>Strategie 5:</td> <td style="text-align: center;">28.600</td> <td style="text-align: center;">20.900</td> </tr> </tbody> </table>		US\$, undiskontiert	US\$, 3% Diskontrate	Strategie 2:	29.700	16.700	Strategie 3:	25.800	15.000	Strategie 4:	27.000	18.300	Strategie 5:	28.600	20.900
	US\$, undiskontiert	US\$, 3% Diskontrate														
Strategie 2:	29.700	16.700														
Strategie 3:	25.800	15.000														
Strategie 4:	27.000	18.300														
Strategie 5:	28.600	20.900														
Inkrementell	Undiskontiert Kombinationstherapien vs. 48 Wochen IFN 870-1400 US\$.															
Effekte: Durchschnittlich	Lebenserwartung (Jahre, keine QALY, nicht diskontiert) Strategie 2: 26,6 Strategie 3: 28,2 Strategie 4: 29,3 Strategie 5: 30,0 QALY, 3 % Diskontrate Strategie 2: 14,5 Strategie 3: 15,4 Strategie 4: 16,0 Strategie 5: 16,4															
Inkrementell	Kombinationstherapie vs. IFN 48 Wochen 1,4-2,0 LJ. Kombinationstherapie vs. IFN 48 Wochen 1,7-2,5 QALY.															
Kosten-Effekt-Relation: Durchschnittlich Inkrementell	Nicht angegeben. US\$ / QALY, 3 % Diskontrate. Inkrementell. Strategie 4 vs. 3: 5.400. Strategie 5 vs. 3: 7.700. Subgruppen: Strategie 4 vs. 3: kosteneffektiv und unter 7.300 US\$ / QALY. Strategie 5 vs. 3: kosteneffektiv.															

Behandlung von Unsicherheiten	Ergebnisse der Basisanalyse änderten sich nicht, wenn die Parameter des Modells über einen breiten Bereich variiert wurden. Die Kombinationstherapie war noch kosteneffektiv, wenn die Werte der Progressionsraten nur noch 1/3 bzw. die der SVR nur noch 1/2 so groß wie in der Basisanalyse waren. Unterschätzung der Kosten, die mit der Erkrankung einhergehen.
Autorenschlussfolgerung	24 und 48 Wo. Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin ist als initiale Therapie für Patienten mit chronischer Hepatitis C zu empfehlen. Die Therapie verringert die Inzidenz von Leberkomplikationen, erhöht die Lebenserwartung und ist kosteneffektiv.
Bias / methodische Schwächen	Nutzwerte durch Hepatologen-Panel geschätzt.

Autor, Jahr, Land	Buti et al. (2000), Spanien.																								
Evaluationstyp	Kosten-Nutzwert-Studie																								
Perspektive	Zahler (Payer)																								
Alter Zielpopulation (in Jahren)	30, 45, 60																								
Setting	Markov-Kohorte, milde und moderate CHC.																								
Verglichene Alternativen	1. Keine antivirale Therapie. 2. IFN 48 Wochen. 3. IFN + Ribavirin 24 Wochen. 4. IFN + Ribavirin 48 Wochen.																								
Wirkungsdimensionen/Zeit horizon	Lebenszeit.																								
Klinische Effektdaten	Originalmodell Benett et al. (1997), klinische Studien (Poynard et al. (1998)), retrospektive Kohortenstudien.																								
Nutzwerte / Nutzenwerte	Hepatologen-Panel Schätzungen nach Benett et al. (1997), Wong et al. (1998), SG, TTO.																								
Kosten: Beschreibung	Direkte Kosten. Erhebung von Mengen, Gebühren, Preise. In Kosten enthalten: Medikamente, ambulante Versorgung, Bluttests, PCR, Monitoring.																								
Mengengerüst: Beschreibung	Expertenpanekonsensus über Art und Häufigkeit der Leistungen.																								
Preise: Art Quelle	Großhandelspreise, Gebühren. Großhandelspreise Spanien, Spanische Datenbank SOIKOS 1999.																								
Währung, Bezugsjahr	€, 1998.																								
Diskontierung	Jährlich 3 % (Sensitivitätsanalyse 5 %).																								
Ergebnisse																									
Kosten: Durchschnittlich Inkrementell	Nicht angegeben. Nicht angegeben.																								
Effekte: Durchschnittlich Inkrementell	Nicht angegeben. Lebenserwartung (Jahre, keine QALY, nicht diskontiert). Moderate CHC (Alter zu Therapiebeginn): Strategie 3 vs. 2: 1,4J (30J.), 0,7 (45J.), 0,2 (60 J.) Strategie 4 vs. 2: 4,1J (30J.), 2,0 (45J.), 0,7 (60 J.) Milde CHC (Alter zu Therapiebeginn): Strategie 3 vs.2: 0,6J (30J.), 0,2 (45J.), 0,1 (60 J.) Strategie 4 vs.2: 1,7J (30J.), 0,7 (45J.), 0,2 (60 J.)																								
Kosten-Effekt-Relation: Durchschnittlich Inkrementell	Nicht angegeben. € / LJ, 3 % Diskontrate. Strategie 4 vs. Strategie 2: <table style="margin-left: 40px;"> <thead> <tr> <th></th> <th>Milde CHC</th> <th>Moderate CHC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>30 Jahre</td> <td>880</td> <td>2.984</td> </tr> <tr> <td>45 Jahre</td> <td>2.172</td> <td>8.515</td> </tr> <tr> <td>60 Jahre</td> <td>7.575</td> <td>36.171</td> </tr> </tbody> </table> € / QALY, 3 % Diskontrate. Strategie 4 vs. Strategie 2: <table style="margin-left: 40px;"> <thead> <tr> <th></th> <th>Milde CHC</th> <th>Moderate CHC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>30 Jahre</td> <td>578</td> <td>1.325</td> </tr> <tr> <td>45 Jahre</td> <td>1.172</td> <td>2.558</td> </tr> <tr> <td>60 Jahre</td> <td>2.885</td> <td>5.581</td> </tr> </tbody> </table>		Milde CHC	Moderate CHC	30 Jahre	880	2.984	45 Jahre	2.172	8.515	60 Jahre	7.575	36.171		Milde CHC	Moderate CHC	30 Jahre	578	1.325	45 Jahre	1.172	2.558	60 Jahre	2.885	5.581
	Milde CHC	Moderate CHC																							
30 Jahre	880	2.984																							
45 Jahre	2.172	8.515																							
60 Jahre	7.575	36.171																							
	Milde CHC	Moderate CHC																							
30 Jahre	578	1.325																							
45 Jahre	1.172	2.558																							
60 Jahre	2.885	5.581																							
Behandlung von Unsicherheiten	Univariate und multivariate Sensitivitätsanalysen. Mit zunehmendem Alter und wachsendem Anteil schlechter prognostischer Faktoren erhöht sich das Kosten-Effektivitäts-Verhältnis und 48 Wochen Kombinationstherapie wird weniger attraktiv. Die Modellergebnisse waren nicht sensitiv auf Variation des Alters oder der Progressionsraten. Bei einer Diskontrate von 5 % war die KER bei moderater CHC akzeptabel, die KER bei milder CHC erhöhte sich auf über 25.000 € / LJ. Bei Verdopplung der Kosten für die Kombinationstherapie war die KER bei moderater CHC bei einem Alter unterhalb 59J, für milde CHC bei einem Alter von unter 43J akzeptabel.																								

Autorenschlussfolgerung	Kombinationstherapie ist bei therapienaiven Patienten mit CHC die kosteneffektivste Strategie. Bei moderater CHC 12 Monate Kombinationstherapie unabhängig vom Alter und bei milder CHC ist bei jungen Patienten 12 Monate Therapie zu empfehlen. Bei Patienten mit schlechten prognostischen Faktoren und einem Alter von mehr als 55J sind 6 Monate Therapie zu empfehlen.
Bias / methodische Schwächen	Nutzwerte von Hepatologen-Panel geschätzt und nicht landesspezifisch erhoben. Keine absoluten Werte für Effekte und Kosten in Ergebnispräsentation.

Autor, Jahr, Land	Shepherd, (2000), UK.
Evaluationstyp	Kosten-Nutzwert-Studie.
Perspektive	Nicht angegeben.
Alter Zielpopulation (in Jahren)	Nicht angegeben.
Setting	Kohorte, CHC, n = 1000.
Verglichene Alternativen	1. Keine antivirale Therapie. 2. IFN 48 Wochen. 3. IFN + Ribavirin 24 Wochen. 4. IFN + Ribavirin 48 Wochen.
Wirkungsdimensionen / Zeithorizont	30 Jahre Nachverfolgung.
Klinische Effektdaten	Literatur, Metaanalyse, RCTs (Poynard et al. (2000)), klinischer Konsensuspanel.
Nutzwerte / Nutzenwerte	Hepatologen-Panel Schätzungen nach Kim et al. (1997), Wong et al. (1998).
Kosten: Beschreibung	Direkte Kosten. Erhebung von Mengen, Gebühren, Preise. In Kosten enthalten: Medikamente, ambulante Versorgung, Diagnose- und Labortests, Monitoring.
Mengengerüst: Beschreibung	Konsensuspanel, Literatur, Kliniker identifizierten Art und Häufigkeit der Leistung.
Preise: Art Quelle	Großhandelspreise, Gebühren, Kosten. BNF, Literatur, Aberdeeen Royal Hospital Trust HCV Working Group, SHPIC Costing Units, Scottish Health Service Cost.
Währung, Bezugsjahr	£, Jahr n.a.
Diskontierung	Jährlich 6 %.
Ergebnisse Kosten: Durchschnittlich	£, 6 % Diskontrate. n = 1000. Strategie 1: 2.246.702 Strategie 2: 4.220.030 Strategie 3: 5.929.690 Strategie 4: 10.174.354
Inkrementell	n = 1000 Strategie 3 vs. 2: 1.709.660 Strategie 4 vs. 2: 5.954.324 Strategie 4 vs. 3: 4.244.664 Strategie 3 vs. 1: 3.682.98
Effekte: Durchschnittlich	QALY, 6 % Diskontrate. n = 1000. Strategie 1: 13292 Strategie 2: 13528 Strategie 3: 13778 Strategie 4: 13896
Inkrementell	n = 1000 Strategie 3 vs. 2: 250 Strategie 4 vs. 2: 368 Strategie 4 vs. 3: 118 Strategie 3 vs. 4: 86
Kosten-Effekt-Relation: Durchschnittlich Inkrementell	n.a. £ / LJ, 6 % Diskontrate Strategie 2 vs. 1: 12.369 Strategie 3 vs. 2: 10.086 Strategie 4 vs. 3: 53.213 Strategie 3 vs. 1: 19.392 Rückfall: Strategie 3 vs. 2: 5.173 1-2 begünstigende Faktoren: Strategie 4 vs. 2: 17.255
	£ / QALY, 6 % Diskontrate Strategie 3. vs.2 6.839 Strategie 4. vs. 2 16.180 Strategie 4. vs. 3. 35.971 Strategie 3. vs. 1. 7.578 Rückfall: Strategie 3 vs. 2 3.502

Behandlung von Unsicherheiten	Über Sensitivitätsanalysen wurde nicht berichtet. Ungewissheit bei Daten zur 'Natural History'.
Autorenschlussfolgerung	Kombinationstherapie ist effektiv und kosteneffektiv. 6 Monate Kombinationstherapie für naive und Rückfallpatienten empfohlen. Weitere Therapie bis zu 12 Monaten abhängig von Anzahl benigner Faktoren: 1-2 Faktoren 12 Monate Therapie kosteneffektiv. Interferon-Monotherapie nur für Patienten mit Kontraindikation für Ribavirin empfohlen.
Bias / methodische Schwächen	Modellbeschreibung ist nicht vollständig nachvollziehbar. Sensitivitätsangaben von Validierung des Modells wurden nicht berichtet. Keine Angabe 30 Jahre Nachbeobachtung, keine Lebenszeit-Modellierung.

Autor, Jahr, Land	Sennfält (2001), Schweden.
Evaluationstyp	Kosten-Nutzwert-Studie.
Perspektive	(Health Care Provider).
Alter Zielpopulation (in Jahren)	43
Setting	Markov-Kohorte, milde, moderate CHC, Zirrhose, therapienaiv.
Verglichene Alternativen	1. Keine antivirale Therapie. 2. IFN 48 Wochen. 3. IFN + Ribavirin 24 Wochen. 4. IFN + Ribavirin 48 Wochen.
Wirkungsdimensionen / Zeithorizont	Lebenszeit
Klinische Effektdaten	Originalmodell Bennett et al. (1997), Wong et al. (2000); klinische Studien (Poynard et al. (1998), Hutchinson et al. (1998)), retrospektive Kohortenstudien, schwedischer Hepatologen-Panel.
Nutzwerte / Nutzenwerte	Hepatologen-Panel Schätzungen nach Wong et al. (2000) (SG, TTO).
Kosten: Beschreibung	Direkte Kosten. Erhebung von Mengen, Gebühren, Preise. In Kosten enthalten: Medikamente, ambulante Versorgung, Diagnose- und Labortests, Monitoring.
Mengengerüst: Beschreibung	Klinikerpanel identifizierten Art und Häufigkeit der Leistung
Preise: Art Quelle	Großhandelspreise, Gebühren, Kosten Großhandelspreise, Kosten von verschiedenen Health Care Provider Schweden.
Währung, Bezugsjahr	US\$, Jahr nicht angegeben.
Diskontierung	Jährlich 3 %.
Ergebnisse	
Kosten: Durchschnittlich Inkrementell	Nicht angegeben. Nicht angegeben.
Effekte: Durchschnittlich Inkrementell	Nicht angegeben. QALY, 3% Diskontrate Genotyp 1: Genotyp non-1: Strategie 3 vs. 2: 0,5 Strategie 3 oder 4 vs. 2: 2,3 Strategie 4 vs. 1: 1,1 Strategie 3 vs. 1: 4,1 Strategie 4 vs. 3: 0,6 Strategie 4 vs. 1: 1,7
Kosten-Effekt-Relation: Durchschnittlich Inkrementell	Nicht angegeben. US\$ / QALY, 3 % Diskontrate. Genotyp 1: Genotyp non-1: Strategie 3 vs. 2: 1.400 kostensparend (dominant) Strategie 4 vs. 2: 6.000 1.800 Strategie 4 vs. 3: 9.800 inferior (dominiert) Strategie 4 vs. 1: 7.300 1.900 Strategie 3 vs. 1: 5.900 200
Behandlung von Unsicherheiten	Univariate Sensitivitätsanalysen. Ergebnisse änderten sich nicht bei Variation der Übergangswahrscheinlichkeiten um 25 % oder bei Variation der Nutzwerten über einen breiten Bereich.
Autorenschlussfolgerung	Patienten mit chronischer Hepatitis und einem HCV-Genotyp 1 sollten 48 Wochen lang mit Kombinationstherapie behandelt werden, Non-1 Genotypen nur 24 Wochen lang. 24 und 48 Wochen Kombinationstherapie wird als initiale Therapie bei CHC befürwortet.
Bias / methodische Schwächen	Jahr der Kostenerhebung, Diskontierung nicht angegeben. Keine Angabe zur Währungskonversion und Kosteninflation. Keine absoluten Kosten in der Ergebnispräsentation angegeben. Nutzwerte von Hepatologen-Panel geschätzt, nicht landesspezifisch. Keine Mehrwegsensitivitätsanalysen wichtiger Modellparameter.

Autor, Jahr, Land	Sagmeister et al. (2001), Schweiz.																								
Evaluationstyp	Kosten-Nutzwert-Studie.																								
Perspektive	Gesamtgesellschaft.																								
Alter Zielpopulation (in Jahren)	42,2.																								
Setting	Markov-Kohorte, milde, moderate CHC, Proportionen basierend auf klinischer Studie.																								
Verglichene Alternativen	1. Keine antivirale Therapie. 2. IFN 48 Wochen. 3. IFN + Ribavirin 24 Wochen. 4. IFN + Ribavirin 48 Wochen. 5. IFN + Ribavirin 48 Wochen (Stop 24 Wochen wenn RNA+). Alle Strategien separat für Genotyp 1 und Genotyp non-1.																								
Wirkungsdimensionen/Zeit horizont	Lebenszeit.																								
Klinische Effektdaten	RCTs (McHutchison et al. (1998), Poynard et al. (2000)), Bundesamt für Statistik 1998.																								
Nutzwerte / Nutzenwerte	Schweizer Hepatologen-Panel, TTO.																								
Kosten: Beschreibung	Direkte Kosten. Erhebung von Mengen, Gebühren, Preise. In Kosten enthalten: Medikamente, ambulante und stationäre Versorgung, Diagnose- und Labortests, Monitoring, Kontrazeptiva.																								
Mengengerüst: Beschreibung	Schweizer Konsensuspanel, Literatur, Kliniker identifizierten Art und Häufigkeit der Leistung.																								
Preise: Art Quelle	Retail prices, Gebühren, Kosten. SASL, SEVHEP, Ärztetarif Luzern 1998.																								
Währung, Bezugsjahr	€, 1998.																								
Diskontierung	Jährlich 3% Sensitivitätsanalyse: 0-5 %.																								
Ergebnisse Kosten: Durchschnittlich	€, undiskontiert: <table style="margin-left: 40px;"> <thead> <tr> <th></th> <th>Genotyp-1</th> <th>Genotype non-1</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Strategie 1:</td> <td>28383</td> <td>19673</td> </tr> <tr> <td>Strategie 2:</td> <td>28852</td> <td>24304</td> </tr> <tr> <td>Strategie 3:</td> <td>32238</td> <td>28383</td> </tr> <tr> <td>Strategie 4:</td> <td>35994</td> <td>26970</td> </tr> <tr> <td>Strategie 5:</td> <td>32154</td> <td>25146</td> </tr> </tbody> </table>		Genotyp-1	Genotype non-1	Strategie 1:	28383	19673	Strategie 2:	28852	24304	Strategie 3:	32238	28383	Strategie 4:	35994	26970	Strategie 5:	32154	25146						
	Genotyp-1	Genotype non-1																							
Strategie 1:	28383	19673																							
Strategie 2:	28852	24304																							
Strategie 3:	32238	28383																							
Strategie 4:	35994	26970																							
Strategie 5:	32154	25146																							
Inkrementell	Nicht angegeben.																								
Effekte: Durchschnittlich	Lebenserwartung (Jahre, keine QALY, nicht diskontiert). <table style="margin-left: 40px;"> <thead> <tr> <th>Genotyp-1</th> <th>Genotype non-1</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Strategie 1: 29,09</td> <td>29,09</td> </tr> <tr> <td>Strategie 2: 29,80</td> <td>31,52</td> </tr> <tr> <td>Strategie 3: 30,56</td> <td>34,45</td> </tr> <tr> <td>Strategie 4: 31,66</td> <td>34,50</td> </tr> <tr> <td>Strategie 5: 31,61</td> <td>34,41</td> </tr> </tbody> </table> <p>QALY, 3 % Diskontrate.</p> <table style="margin-left: 40px;"> <thead> <tr> <th>Genotyp-1</th> <th>Genotype non-1</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Strategie 1: 15,32</td> <td>15,32</td> </tr> <tr> <td>Strategie 2: 15,62</td> <td>16,48</td> </tr> <tr> <td>Strategie 3: 15,95</td> <td>17,99</td> </tr> <tr> <td>Strategie 4: 16,39</td> <td>17,88</td> </tr> <tr> <td>Strategie 5: 16,44</td> <td>17,87</td> </tr> </tbody> </table>	Genotyp-1	Genotype non-1	Strategie 1: 29,09	29,09	Strategie 2: 29,80	31,52	Strategie 3: 30,56	34,45	Strategie 4: 31,66	34,50	Strategie 5: 31,61	34,41	Genotyp-1	Genotype non-1	Strategie 1: 15,32	15,32	Strategie 2: 15,62	16,48	Strategie 3: 15,95	17,99	Strategie 4: 16,39	17,88	Strategie 5: 16,44	17,87
Genotyp-1	Genotype non-1																								
Strategie 1: 29,09	29,09																								
Strategie 2: 29,80	31,52																								
Strategie 3: 30,56	34,45																								
Strategie 4: 31,66	34,50																								
Strategie 5: 31,61	34,41																								
Genotyp-1	Genotype non-1																								
Strategie 1: 15,32	15,32																								
Strategie 2: 15,62	16,48																								
Strategie 3: 15,95	17,99																								
Strategie 4: 16,39	17,88																								
Strategie 5: 16,44	17,87																								
Inkrementell	Nicht angegeben.																								
Kosten-Effekt-Relation: Durchschnittlich Inkrementell	Nicht angegeben. €/ QALY, 3 % Diskontrate, inkrementell: <table style="margin-left: 40px;"> <thead> <tr> <th></th> <th>Genotyp-1</th> <th>Genotype non-1</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Strategie 2 vs. 1:</td> <td>4886</td> <td>Alle Strategien dominiert von</td> </tr> <tr> <td>Strategie 5 vs. 2:</td> <td>7135</td> <td>24 Wo. Kombinationstherapie</td> </tr> </tbody> </table>		Genotyp-1	Genotype non-1	Strategie 2 vs. 1:	4886	Alle Strategien dominiert von	Strategie 5 vs. 2:	7135	24 Wo. Kombinationstherapie															
	Genotyp-1	Genotype non-1																							
Strategie 2 vs. 1:	4886	Alle Strategien dominiert von																							
Strategie 5 vs. 2:	7135	24 Wo. Kombinationstherapie																							

Behandlung von Unsicherheiten	Ergebnisse der Basisanalyse änderten sich nicht, wenn die Diskontrate von 0-5 % variiert, die Progressionsraten um 33 % reduziert bzw. die Langzeitkosten um 25 % reduziert oder erhöht wurden. Die Anzahl begünstigender Faktoren hatte keinen Einfluss auf das Basisanalysenergebnis.
Autorenschlussfolgerung	Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin ist als initiale Therapie für Patienten mit CHC ohne Zirrhose kosteneffektiver, wenn Genotyp und virologische Response nach 24 Wo. antiviraler Behandlung (bei Genotyp non-1) berücksichtigt werden.
Bias / methodische Schwächen	Nutzwerte von Hepatologen-Panel geschätzt, nicht landesspezifisch erhoben.

Autor, Jahr, Land	Stein et al. (2002), UK.
Evaluationstyp	Kosten-Nutzwert-Studie.
Perspektive	UK Gesundheitsorganisationen.
Alter Zielpopulation (in Jahren)	Nicht angegeben.
Setting	Markov-Kohorte, CHC, setting basierend auf 2 RCTs.
Verglichene Alternativen	1. Keine antivirale Therapie. 2. IFN 24-48 Wochen. 3. IFN + Ribavirin 24-48 Wochen. Stopp-Kriterium viruspositiv bei 12 Wochen (Interferon allein) oder 24 Wochen (Interferon + Ribavirin). Therapiedauer bei Genotyp 1 48 Wochen und bei Genotyp 2/3 24 Wochen. Alle Strategien separat für Genotyp 1 / Genotyp non-1, Geschlecht, Viruslast > 2 Mio Kopien / ml / darunter, milde Hepatitis, moderate Hepatitis, Alter < 40 / 41-50 / > 50 J.
Wirkungsdimensionen / Zeithorizont	Lebenszeit.
Klinische Effektdaten	RCT Studien (McHutchison et al. (1998), Poynard et al. (2000)), Sterbestatistik UK 1998, gepoolte Daten retrospektiver Beobachtungsstudien.
Nutzwerte / Nutzenwerte	US-Hepatologen-Panel, TTO.
Kosten: Beschreibung	Direkte Kosten. Erhebung von Mengen, Preisen. In Kosten enthalten: Medikamente, ambulante und stationäre Versorgung, Diagnose- und Labortests, Monitoring.
Mengengerüst: Beschreibung	UK-Konsensuspanel, Literatur, Kliniker identifizierten Art und Häufigkeit der Leistung.
Preise: Art Quelle	Retail prices, Gebühren, Kosten. Kosten für Transplantation aus mittleren Vertragspreisen UK 1997/8. Kosten für Behandlungen und diagnostische Tests aus Ninewells Hospital, Dundee und aus publizierten Krankenhaustarifen. Kosten der stationären Versorgung aus NHS Healthcare Resource Group Reference costs.
Währung, Bezugsjahr	Englische Pfund, 1998/9.
Diskontierung	Jährlich 6 %.
Ergebnisse Kosten: Durchschnittlich Inkrementell	£, undiskontiert. Strategie 1: 13729. Strategie 2: 14363. Strategie 3: 14456. Strategie 3 vs. 1.: 523. Strategie 3 vs. 2: 94.
Effekte: Durchschnittlich Inkrementell	QALY, 6 % Diskontrate. Strategie 1: 22,8. Strategie 2: 24,7. Strategie 3: 27,6. Strategie 3 vs. 1: 4,82. Strategie 3 vs. 2: 2,95.
Kosten-Effekt-Relation: Durchschnittlich Inkrementell	Nicht angegeben. £ / QALY, 6 % Diskontrate. Inkrementell. Strategie 3 vs. 1: 3791. Strategie 3 vs. 2: 3485. Subgruppenanalysen variieren zwischen 872 und 8626 £ / QALY.
Behandlung von Unsicherheiten	Ergebnisse der Basisanalyse änderten sich nicht, wenn die Progressionsraten oder die Kosten um 50 % reduziert bzw. erhöht wurden.
Autorenschlussfolgerung	Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin ist als Therapie für Patienten mit CHC kosteneffektiv.
Bias / methodische Schwächen	Nutzwerte von Hepatologen-Panel geschätzt, nicht landesspezifisch erhoben. Keine Mehrwegsensitivitätsanalysen wichtiger Modellparameter.

6.5 Expertenpanel und Kooperation

Für die Durchführung dieses HTA-Berichts wurde ein interdisziplinäres Expertenpanel zur wissenschaftlichen Beratung der Autoren des vorliegenden Berichts eingerichtet (siehe Tabelle 5).

Ferner bestand im Rahmen der Erstellung dieses HTA-Berichts eine Kooperation mit der German Hepatitis C Model (GEHMO) Group (Abbildung 17). Diese Arbeitsgruppe hat das German Hepatitis C Model (GEHMO) entwickelt, das von den Autoren dieses HTA-Berichts für die gegebene Fragestellung in Bezug auf Modellstruktur und -parameter modifiziert sowie zur klinischen und zur ökonomischen Entscheidungsanalyse eingesetzt wurde. Die Gruppenmitglieder wurden im Rahmen von Modellierungsfragen kontaktiert. Sie berieten die Autoren in methodischen Fragen und stellten die deutschen Modell-Datenbanken zu Epidemiologie, Lebensqualität und Kosten sowie die entsprechenden Datenbankdokumentationen zur Verfügung.

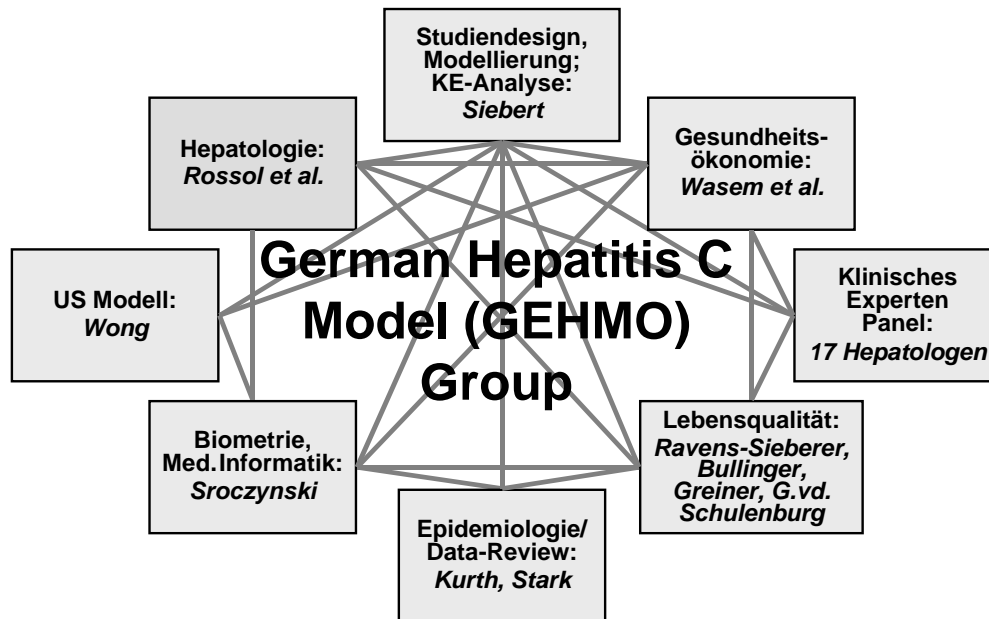
An dieser Stelle sei allen Mitgliedern des HTA-Expertenpanels für Hepatitis C und der GEHMO Group herzlich für ihren wissenschaftlichen Rat, die Kommentare zu früheren Manuskriptversionen des Berichts und die Bereitstellung von Literatur, Dokumenten oder Daten gedankt. Unser Dank geht an Donald Huseareau, B.Sc.Pharm., M.Sc. (CCOHTA - Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment, Ottawa, Ontario, Kanada) für die Durchsicht der aus den Publikationen extrahierten Daten und an Frau Dr. Hannelore K. Neuhauser, MPH (Robert Koch-Institut, Abteilung für Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung, Berlin) für die externe Überprüfung der in Text und Tabellen dargestellten Rechenergebnisse. Ferner danken wir PD Dr. Klaus Stark (Robert Koch-Institut, Abteilung für Infektionsepidemiologie, Berlin) für die Durchsicht und Prüfung des epidemiologischen Teils dieses Berichts, Frau Dr. Eva-Susanne Dietrich (Kassenärztliche Bundesvereinigung, Referat Arzneimittel, Köln) für die kritische Durchsicht bezüglich pharmakoökonomischer Aspekte, Frau Astrid Manstetten (Forschungs- und Koordinierungsstelle, Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München) bei der Unterstützung in der Endredaktion des Berichts, Dr. Armin Koch (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Bonn) für seinen wissenschaftlichen Rat bezüglich Fragen zur Biometrie und Metaanalysen und Dr. Bernhard Gibis (Kassenärztliche Bundesvereinigung, Dezernat 2, Versorgungsqualität und Sicherstellung, Berlin) für seine Beratung bezüglich gesundheitspolitischer Gesichtspunkte.

Für den Inhalt der vorliegenden Version einschließlich der darin enthaltenen Daten sind ausschließlich die Autoren dieses Berichts verantwortlich.

6.5.1.1.1 German Hepatitis C Model (GEHMO) Group

In Abbildung 17 ist die Netzwerkstruktur der einzelnen Arbeitsbereiche und -gruppen der German Hepatitis C Model Group (GEHMO) dargestellt.

Abbildung 17: Netzwerkstruktur der German Hepatitis C Model (GEHMO) Group.



Advisory Board: Dr. Mühlberger, MPH (Ludwig-Maximilians-Universität München), Dr. Gibis, MPH (Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin), PD Dr. Holle (GSF - Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, Neuherberg)

<p><u>Studiendesign, Modellentwicklung, Decision Sciences, Kosten-Effektivitäts-Analyse:</u> Uwe Siebert, MPH, MSc Bayerische Forschungs- und Koordinierungsstelle Public Health, Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie, Klinikum Großhadern, Ludwig-Maximilians Universität München Institute for Technology Assessment, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School and Harvard Center for Risk Analysis, Program on Economic Evaluation of Medical Technology, Department of Health Policy and Management, Harvard School of Public Health, Boston, USA.</p>
<p><u>Hepato-logie:</u> PD Dr. Siegbert Rossol Abteilung Innere Medizin - Gastroenterologie, Stadtkrankenhaus Rüsselsheim, Universität Mainz; Klinikum Mannheim, II. Medizinische Klinik – Gastroenterologie / Hepatologie / Infektionskrankheiten, Universitätskrankenhaus Mannheim.</p>
<p><u>Gesundheitsökonomie:</u> Prof. Dr. Jürgen Wasem; Dr. Pamela Aidelsburger MPH; Dr. Franz Hessel MPH; Dr. Florian Buchner MPH Alfried Krupp von Bohlen und Halbach-Stiftungslehrstuhl für Medizinmanagement, Universität Duisburg-Essen, Standort Essen und Lehrstuhl für Allg. BWL und Gesundheitsmanagement, Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald.</p>
<p><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität:</u> Dr. Ulrike Ravens-Sieberer, MPH; Dr. Michael Erhardt Epidemiologische Forschungsgruppe Kinder- und Jugendgesundheit, Robert Koch-Institut, Berlin. Prof. Dr. Monika Bullinger Abteilung für Medizinische Psychologie, Universitätskrankenhaus Hamburg-Eppendorf, Universität Hamburg. Prof. Dr. J.-Matthias Graf von der Schulenburg; Dr. Wolfgang Greiner Institut für Versicherungsbetriebslehre, Universität Hannover.</p>

<p><u>Epidemiologie:</u> Dr. Bärbel Maria Kurth; P.D. Dr. Klaus Stark Robert Koch-Institut, Abteilung für Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung, Berlin.</p>
<p><u>HCV / HIV Ko-Infektion:</u> Dr. Michael Corzilius, MPH II. Med. Klinik, HIV-Ambulanz, Christian-Albrechts-Universität Kiel.</p>
<p><u>Statistische Analysen und Programmierung:</u> Dipl.-Biol. Gaby Sroczynski, MPH; Dr. Annette Conrad-Franks Forschungs- und Koordinierungsstelle Bayerischer Forschungsverbund Public Health - Öffentliche Gesundheit, Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie, Ludwig-Maximilians Universität München und Harvard Center for Risk Analysis, Department of Health Policy and Management, Harvard School of Public Health, Boston, USA.</p>
<p><u>Decision Analysis, US Modell:</u> Prof. John Wong, MD, FACP Division of Clinical Decision Making, Informatics and Telemedicine, New England Medical Center, Tufts University School of Medicine, Boston.</p>
<p><u>Expertenpanel deutscher Hepatologen:</u> Dr. Ch. Antoni (II. Medizinische Klinik – Gastroenterologie / Hepatologie / Infektionskrankheiten, Universitätsklinik Mannheim); Dr. Th. Berg (Abteilung Interne Medizin – Gastroenterologie / Hepatologie, Universitätsklinik Charite, Berlin); Dr. N. Demmel (1. Chirurgische Abteilung, Städtisches Krankenhaus München-Neuperlach); Dr. D. Hüppe (Internistische Gemeinschaftspraxis, Herne); PD Dr. B. Kallinowski (IV. Medizinische Klinik, Universitätsklinik Heidelberg); PD Dr. C. Köbel (Abteilung Interne Medizin, Krankenhaus Barmherzige Brüder, Trier); Dr. Dr. M. Kraus (Med. Universitäts-Poliklinik, Universität Würzburg); Dr. S. Mauss (Gastroenterologische Schwerpunktpraxis, Düsseldorf); Dr. B. Moeller (Gastroenterologische Schwerpunktpraxis, Berlin); Prof Dr. M. K. Müller (Medizinische Klinik, Marienhospital, Osnabrück); Dr. C. Niederau (Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Essen, St. Josefs Hospital, Oberhausen); Prof. Dr. R. Raedsch (Medizinische Klinik II – Gastroenterologie / Hepatologie, St. Josef-Hospital Wiesbaden); Dr. G. Teuber (Abteilung für Gastroenterologie, Universitätsklinikum Frankfurt); Prof Dr. L. Theilmann (Medizinische Klinik, Städtische Kliniken, Pforzheim); E. Will (Gastroenterologische Schwerpunktpraxis, Mannheim); R. Zchoval (Klinik II, Klinikum Grosshadern, Universität München); A. Zipf (Gastroenterologische Schwerpunktpraxis, Mannheim)</p>
<p><u>Advisory Board der German Hepatitis C Model (GEHMO) Group:</u> PD Dr. Rolf Holle Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitsmanagement, GSF - Forschungsinstitut, Neuherberg Dr. Nikolai Mühlberger, MPH Ludwig-Maximilians-Universität München Dr. Bernhard Gibis, MPH Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin</p>

7 Anhang

7.1 Abkürzungsverzeichnis

ALT	Alanin-Transaminasen
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
AU	Arbeitsunfähigkeit
CCOHTA	Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment
CHC	Chronische Hepatitis C
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
EASL	European Association for the Study of the Liver
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ELISA	Enzyme-Linked-Immuno-Sorbent-Assays
EMA	European Agency for the Evaluation of Medical Products
ETR	End of Treatment Response
EQ-5D	EuroQoL
FEM	„Fixed Effects“-Modell
FSS	Fatigue Severity Search
GEHMO	German Hepatitis C Model Group
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOÄ	Gebührenordnung der Ärzte
GRV	Gesetzliche Rentenversicherung
HAI	Histologischer Aktivitäts-Index
HCC	Hepatozelluläres Leberkarzinom
HCV	Hepatitis C Virus
HTA	Health Technology Assessment
IARC	International Agency for Research on Cancer
ICD	International Classification of Diseases
IKEV	Inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis
IKNV	Inkrementelles Kosten-Nutzwert-Verhältnis
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
I.v.	Intravenös
ISTAHC	International Society of Technology Assessment in Health Care
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
LYS	Life-years saved
MU	Million Units / Million Einheiten (Dosierungsangaben von Interferon)
NAT	Nukleinsäure-Amplikations-Technik
NHANES	Third National Health and Nutrition Examination Survey

NICE	National Institute for Clinical Excellence
NIH	National Institutes of Health
PCR	Polymerase Chain Reaction
PEG	Polyethylenglykol
PKV	Private Krankenversicherung
QALE	Quality-adjusted Life Expectancy, dt.: qualitätskorrigierte Lebenserwartung
QALY	Quality-adjusted Life Year, dt.: qualitätskorrigiertes Lebensjahr.
REM	„Random Effects“-Modell
RCT	Randomised Clinical Trial, dt.: randomisierte klinische Studie.
RIBA	Recombinant-Immuno-Blot-Assay
RNA	Ribonucleic acid (Ribonukleinsäure)
RR	Relatives Risiko
SF-36	Short-Form 36
SG	Standard Gamble (Standardlotterie)
SVR	Sustained Virological Response Rate, dt.: dauerhafte virologische Ansprechrate, Langzeitansprechrate.
TTO	Time Trade-Off (Methode der zeitlichen Abwägung)
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	World Health Organisation, dt.: Weltgesundheitsorganisation.

7.2 Glossar

Basisfallanalyse	Analyse eines entscheidungsanalytischen Modells unter Verwendung bestimmter struktureller Annahmen und Ausprägungen für unsichere Parameter. Eine Variation dieser Parameter ist im Rahmen von > Sensitivitätsanalysen möglich, deren Ergebnisse dann mehr oder weniger vom Ergebnis der Basisfallanalyse abweichen.
Diskontierung	Rechenmethode, um Kosten und medizinischen Nutzen, die bei verschiedenen medizinischen Interventionen zu unterschiedlichen Zeitpunkten anfallen, vergleichbar zu machen. Die zukünftigen Werte für Kosten und medizinischen Nutzen werden durch Verwendung einer angemessenen > Diskontrate geringer gewichtet als Werte in der Gegenwart und in den entsprechenden Gegenwartswert (Barwert) umgerechnet.
Diskontrate	Rate, die verwendet wird, um aus zukünftigen Kosten und / oder Nutzwerten den Gegenwartswert (Barwert) zu ermitteln. Der Gegenwartswert berechnet sich folgendermaßen: $GW = K / (1+r)^n;$ GW = Gegenwartswert (Barwert), K = Kosten zum jeweiligen Zeitpunkt des Auftretens, r = jährliche Diskontrate, n = Laufzeit. Bei der Wahl der Diskontrate kann man sich an verschiedenen Größen orientieren, z.B. der Rendite langfristiger Staatspapiere oder staatlicher Vorgaben. Meist werden die Werte 3 % oder 5 % verwendet.
Dominanz	Eine Strategie wird gegenüber einer Alternativstrategie als dominant bezeichnet, wenn sie sowohl effektiver als auch kostengünstiger als die Alternativstrategie ist.
Dominanz, erweiterte	Syn.: schwache Dominanz Eine Strategie wird im Rahmen von sich gegenseitig ausschließenden Strategien als erweitert dominiert (oder schwach dominiert) bezeichnet, wenn sie weniger effektiv und teurer ist als eine Linearkombination zweier anderer Strategien.
Drop-Outs	Patienten, die während einer Studie die Studienpopulation verlassen
Effektivität, inkrementelle	Differenz zwischen der Effektivität einer Strategie und der Effektivität der Alternativstrategie.
Entscheidungsanalyse	Systematischer, expliziter und quantitativer Ansatz zur Entscheidungsfindung unter Unsicherheit. Die Wahrscheinlichkeiten der möglichen Ereignisse werden mit den Konsequenzen dieser Ereignisse dargestellt. Die Entscheidungsanalyse verwendet probabilistische Modelle (> Entscheidungsbaum, > Markov-Modell) zur Analyse von Primär- und / oder Sekundärdaten.
Gesellschaftliche Perspektive	Umfassendster Blickwinkel für eine gesundheitsökonomische Evaluation, der alle Kosten und Gesundheitseffekte in der Gesellschaft berücksichtigt, unabhängig davon, für wen die Kosten bzw. Effekte anfallen.
Gesundheitszustand	Zustand der Gesundheit eines Individuums zu einem bestimmten Zeitpunkt. Zur einfacheren Durchführung von Entscheidungsanalysen wird meist eine überschaubare Zahl von diskreten Gesundheitszuständen verwendet, die dann mit Nutzwerten besetzt werden.
Inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (IKEV)	> Kosten-Effektivitäts-Verhältnis.

Inkrementelles Kosten-Nutzwert-Verhältnis (IKNV)	> Kosten-Nutzwert-Verhältnis.
Inkrementelle Analyse	Im Gegensatz zur Analyse der durchschnittlichen Kosten und Effekte werden die im Vergleich mit der alternativen Strategie verursachten > zusätzlichen Kosten und > zusätzlichen Effekte einer medizinischen Intervention ins Verhältnis gesetzt.
Inzidenz	Die Inzidenz ist definiert als die Anzahl neuer Krankheitsfälle, die in einem bestimmten Zeitraum auftreten, bezogen auf die Bevölkerung mit gleichem Erkrankungsrisiko (Gordis (2001)).
Konfidenzintervall	Wird auch als Vertrauensintervall oder Bereichsschätzer bezeichnet. Das 95%-Konfidenzintervall ist der Bereich um einen erhobenen Punktschätzer (z.B. gemessene Sensitivität in einer Stichprobe), in dem der wahre Wert der Grundgesamtheit mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % liegt.
Kosten, inkrementelle	Die Differenz zwischen den Kosten einer Strategie und den Kosten der Alternativstrategie.
Kosten, zusätzliche	> Kosten, inkrementelle.
Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (KEV)	Der Quotient zwischen der Differenz der Kosten zweier Strategien und der Differenz der Effektivität dieser Strategien. Dabei wird die Effektivität in natürlichen Einheiten angegeben. Der Begriff wird auch häufig als Oberbegriff für > Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (KEV) und > Kosten-Nutzwert-Verhältnis (KNV) verwendet.
Kosten-Nutzwert-Verhältnis (KEV)	Der Quotient zwischen der Differenz der Kosten zweier Strategien und der Differenz der Nutzwerte dieser Strategien. Dabei werden die Nutzwerte meist als QALYs angegeben.
Markov-Annahme	Die Annahme, dass die > Übergangswahrscheinlichkeiten in > Markov-Modellen nicht von den in vorangegangenen Zyklen durchlaufenen > Gesundheitszuständen abhängen, sondern einzig und allein von den Gegebenheiten im aktuellen Zyklus („Gedächtnislosigkeit bezüglich früherer Zyklen“).
Markov-Modell	Mathematischer Modelltyp der Entscheidungsanalyse. Ein Markov-Modell enthält eine endliche Zahl von disjunkten und erschöpfenden > Gesundheitszuständen und besitzt Zeitintervalle, in denen die Übergangswahrscheinlichkeiten zwischen den Zuständen vom momentanen Zustand anhängen. Markov-Modelle sind anzuwenden, (i) wenn das Entscheidungsproblem Risiken im Zeitverlauf beinhaltet, (ii) wenn der Zeitpunkt des Auftretens eine Rolle spielt (Time-To-Event) oder (iii) wenn relevante Ereignisse mehr als einmal auftreten können. Man unterscheidet zwischen > Markov-Ketten und > Markov-Prozessen.
Metaanalyse	Eine Metaanalyse ist ein statistisches Verfahren, um die Effekte aus verschiedenen, aber vergleichbaren Studien quantitativ zusammenzufassen (Pooling). Das Ziel einer Metaanalyse ist es, durch Poolen der Daten deren statistische Aussagekraft zu erhöhen.
Non-Responder	Patienten, bei denen es unter antiviraler Therapie nicht zur Viruselimination kommt.
Nutzwert	Konzept in Ökonomie, Psychologie und Entscheidungsanalyse, das sich auf die Präferenz bezüglich bestimmter Ergebniszustände bezieht. Im Kontext der Messung gesundheitsbezogener Lebensqualität reflektieren Nutzwerte die Präferenz für verschiedene > Gesundheitszustände auf einer gemeinsamen Skala.
Outcome	Hier: Zielgröße, Ergebnisgröße

Perspektive	<p>Blickwinkel bzw. Sichtweise, aus der eine Entscheidungsanalyse bzw. eine gesundheitsökonomische Evaluation durchgeführt wird.</p> <p>Beispiele: Perspektive der Patienten, Leistungserbringer, Kostenträger, Hersteller von Arzneimitteln und medizinischen Geräten, Arbeitgeber, Gesundheitsbehörden, Gesellschaft. Die gesamtgesellschaftliche Perspektive ist die umfassendste.</p>
Prävalenz	<p>Zahl der erkrankten Personen innerhalb der Bevölkerung zu einer bestimmten Zeit, geteilt durch die Anzahl der Gesamtbevölkerung zu dieser Zeit (Gordis (2001)).</p>
Qualitätskorrigierte Lebenserwartung	<p>Engl.: Quality-Adjusted Life Expectancy.</p> <p>Lebenserwartung, die über qualitätskorrigierte Lebensjahre (QALYs) anstelle nominaler Lebensjahre berechnet wurde.</p>
Relaps	<p>Rückfall nach initialer Virusfreiheit</p>
Responder	<p>Patienten, bei denen es unter antiviraler Therapie zur Viruselimination kommt.</p>
„Response“-Rate	<p>Ansprechrate bei der antiviralen Therapie.</p>
Schwellenwertanalyse	<p>Typ der > Sensitivitätsanalyse, bei dem unsichere Einflussparameter über einen bestimmten Bereich variiert werden, um den Wert dieser Parameter zu bestimmen, für den sich die Entscheidung ändern würde.</p>
Sensitivitätsanalyse	<p>Mathematische Verfahren, die die Auswirkung von Modellannahmen auf den Entscheidungsausgang untersuchen. Dabei werden strukturelle Annahmen, Wahrscheinlichkeiten und Zustandsbewertungen über einen gewissen Bereich variiert. Wichtige Ziele der Sensitivitätsanalyse sind die Prüfung der Stabilität der Entscheidung, die Identifizierung einflussreicher Parameter und die Ermittlung von Schwellenwerten.</p> <p>Man unterscheidet einerseits zwischen > deterministischer Sensitivitätsanalyse und > probabilistischer Sensitivitätsanalyse und andererseits zwischen Einweg- und Mehrwegsensitivitätsanalyse. Sonderformen der Sensitivitätsanalyse sind die > Schwellenwertanalyse und die > Extremwertanalyse.</p>
Sensitivitätsanalyse, einfache	<p>Sensitivitätsanalyse, bei der nur eine Annahme bzw. ein Parameter variiert wird.</p>
Sensitivitätsanalyse, Einweg-	<p>> Sensitivitätsanalyse, einfache.</p>
Sensitivitätsanalyse, Mehrweg-	<p>> Sensitivitätsanalyse, multiple.</p>
Sensitivitätsanalyse, multiple	<p>Sensitivitätsanalyse, bei der 2 oder mehr Annahmen bzw. Parameter simultan variiert werden.</p>
Strategie	<p>Eine festgelegte Sequenz von Entscheidungen, die über eine bestimmte Zeit zu treffen sind. Teil der Strategie sind feste Entscheidungsregeln, die sich der zu jedem Zeitpunkt gegebenen Informationen bedienen.</p>
Sustained Virological Response Rate	<p>Langzeitansprechrate (definiert als Virusfreiheit ½ Jahr nach Ende der antiviralen Therapie)</p>
Übergangswahrscheinlichkeit	<p>Die Wahrscheinlichkeit, in einem bestimmten Zeitintervall von einem bestimmten > Gesundheitszustand in einen anderen bestimmten Gesundheitszustand zu wechseln (siehe auch > Markov-Modell).</p>
Übergangsweg	<p>Mögliche Übergänge zwischen den verschiedenen > Gesundheitszuständen in einem > Markov-Modell.</p>

Utilitarismus	Theorie sozialer Gerechtigkeit, die darauf abzielt, einen möglichst großen durchschnittlichen Wohlstand zu erreichen. Viele der entscheidungsanalytischen Verfahren beruhen auf dem utilitaristischen Prinzip und wenden dieses für das Gut Gesundheit an.
Worst-Case-Szenario (Extremwertanalyse)	Besondere Form der > Sensitivitätsanalyse. Alle unsicheren Einflussparameter werden so gewählt, dass sie sich maximal gegen eine bestimmte Strategie auswirken. Damit kann geprüft werden, ob eine Entscheidung auch unter extremen Annahmen stabil bleibt.
Zeithorizont	Zeitraum in einer Entscheidungsanalyse, über den medizinische Effekte und / oder Kosten gemessen werden.
Zykluslänge	Länge eines Zyklus innerhalb eines > Markov-Modells.

7.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Prävalenz der Hepatitis C Virus (HCV)-Antikörper stratifiziert nach Populationssubgruppen.....	20
Tabelle 2: Histologischer Aktivitätsindex nach Knodell (HAI nach Knodell).....	22
Tabelle 3: Publikationsliste internationaler Einrichtungen.....	34
Tabelle 4: Internetseiten der berücksichtigten Institutionen.....	35
Tabelle 5: HTA-Expertenpanel für Hepatitis C.....	36
Tabelle 6: Ein- und Ausschlusskriterien der Literatursuche.....	38
Tabelle 7: Anzahl, Publikationsart und Gruppenzugehörigkeit eingeschlossener Literatur.....	41
Tabelle 8: Methodische Qualität der eingeschlossenen RCTs.....	41
Tabelle 9: Einzelergebnisse der inhaltlich-qualitativen Bewertung evaluierter ökonomischer Studien, sortiert nach Erscheinungsdatum.....	44
Tabelle 10: Prozentuale Erfüllung der Qualitätskriterien und Summenscore evaluierter ökonomischer Studien, sortiert nach Erscheinungsdatum.....	46
Tabelle 11: SVRs für Interferon plus Ribavirin versus Interferon-Monotherapie - Primärstudien (sortiert nach Behandlungsdauer und Veröffentlichungsjahr).....	47
Tabelle 12: SVRs für Interferon plus Ribavirin versus Interferon allein - Metaanalysen.....	47
Tabelle 13: SVR für Peginterferon plus Ribavirin versus Interferon plus Ribavirin.....	47
Tabelle 14: Metaanalyse: Gepoolte Sustained Virological Response Rate (SVR) und relatives Risiko für keine SVR für Peginterferon plus Ribavirin versus Interferon plus Ribavirin.....	48
Tabelle 15: Diskontiertes inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (IKEV) und diskontiertes inkrementelles Kosten-Nutzen-Verhältnis (IKNV) für die Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin (24 oder 48 Wochen) vs. Monotherapie mit Interferon (48 Wochen) bei therapienaiven chronischen Hepatitis C-Virus-Patienten (sortiert nach Histologie und Erscheinungsdatum).....	49
Tabelle 16: Übergangswahrscheinlichkeiten im GEHMO.....	57
Tabelle 17: Körpergewichtsverteilung deutscher Männer und Frauen mit Hepatitis C- Virusinfektion (gerundete Werte) (Survey Uni.-Krankenhaus Mannheim ²¹²⁻²¹⁴). ...	58
Tabelle 18: Effektivitätsdaten antiviraler Therapien im Markov-Modell (entsprechend den primären Zielgrößen der Originalstudien sind in dieser Tabelle immer nur ent- weder die absoluten oder die relativen Größen angegeben).....	59
Tabelle 19: Nutzwerte im Markov-Modell basierend auf der German Quality of Life Study. ...	59
Tabelle 20: Jährliche direkte Kosten Hepatitis C-bedingter Erkrankungen. Daten aus der German Hepatitis C Economic Database.....	62
Tabelle 21: Arzneimittelpreise für die antivirale Therapie der Hepatitis C.....	62
Tabelle 22: Preise antiviraler Arzneimittel pro Einheit im Modell.....	63
Tabelle 23: 20-Jahresrisiko für klinische Ereignisse, Lebenserwartung und qualitätskorri- gierte Lebenserwartung (undiskontiert). Die Werte sind gerundet dargestellt.....	65
Tabelle 24: Undiskontierte Therapiekosten und Lebenszeitkosten in € (Basisfallanalyse).	66
Tabelle 25: Basisfallanalyse: Absolute und inkrementelle diskontierte Kosten und Effektivität, diskontierte inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (IKEV) und diskon- tierte inkrementelle Kosten-Nutzen-Verhältnis (IKNV) für die untersuchten Behandlungsstrategien bei einer jährlichen Diskontrate von 3 % (gerundete Werte).....	67
Tabelle 26 Übersicht Szenarien: Undiskontierte Kosten, undiskontierte Lebenserwartung, undiskontierte qualitätskorrigierte Lebenserwartung (QALE) und diskontiertes inkrementelles Kosten-Nutzwert-Verhältnis (IKNV).....	80
Tabelle 27: Einfluss der SVR und der Kosten für Peginterferon plus Ribavirin auf das IKNV von Peginterferon plus Ribavirin versus Interferon plus Ribavirin.....	82

7.4 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Metaanalyse: Forest Plot und gepooltes relatives Risiko für keine SVR für Peginterferon plus Ribavirin versus Interferon plus Ribavirin mit a) Random Effects Modell und b) Fixed Effects Modell.	48
Abbildung 2: Vereinfachte Darstellung des German Hepatitis C Model (GEHMO).	56
Abbildung 3: Basisfallanalyse: Diskontierte Kosten und Effektivität (Cost-Effectiveness Frontier).	68
Abbildung 4: Effekt der Diskontierung auf das IKNV.	69
Abbildung 5: Einfluss des Alters zu Therapiebeginn auf das IKNV.	69
Abbildung 6: Einfluss der Progression auf das IKNV der antiviralen Kombinationstherapie unter der Annahme, dass eine Viruselimination für sich genommen keine direkte Nutzwerthöhung bringt. Die Progression wurde als 20-Jahresinzidenz der kompensierten Leberzirrhose in der Risikopopulation initial HVC-infizierter Patienten (beinhaltet akute Hepatitis C) angegeben.	70
Abbildung 7: Einfluss der SVR der Kombinationstherapie Peginterferon plus Ribavirin auf die undiskontierte Lebenserwartung.	71
Abbildung 8: Einfluss der Kosten für Peginterferon auf die undiskontierten Lebenszeitkosten (Multiplikationsfaktor Kosten gegenüber Basisfallanalyse).	72
Abbildung 9: Therapieabbruch und Dosisreduktion: Diskontierte Kosten und Effektivität (Cost-Effectiveness Frontier).	73
Abbildung 10: Dosierung Interferon (3 x 5 MU): Diskontierte Kosten und Effektivität (Cost-Effectiveness Frontier).	74
Abbildung 11: Körpergewichtsbasierte Dosierung Ribavirin (800, 1000, 1200 mg / kg): Diskontierte Kosten und Effektivität (Cost-Effectiveness Frontier).	75
Abbildung 12: Therapiedauer nach EASL-Kriterien: Diskontierte Kosten und Effektivität (Cost-Effectiveness Frontier).	76
Abbildung 13: Höhere SVR Interferon plus Ribavirin (47 % versus 37 %): Diskontierte Kosten und Effektivität (Cost-Effectiveness Frontier).	77
Abbildung 14: Niedrigere SVR Peginterferon plus Ribavirin (55 % versus 59 %): Diskontierte Kosten und Effektivität (Cost-Effectiveness Frontier).	78
Abbildung 15: „Worst Case“-Szenario (Extremwertanalyse): Diskontierte Kosten und Effektivität (Cost-Effectiveness Frontier).	79
Abbildung 16: Zweiwegsensitivitätsanalyse: Einfluss der Peginterferon-Kosten und der SVR von Peginterferon plus Ribavirin auf das IKNV von Peginterferon plus Ribavirin versus Interferon plus Ribavirin.	83
Abbildung 17: Netzwerkstruktur der German Hepatitis C Model (GEHMO) Group.	157

Uwe Siebert, M.P.H., M.Sc.

Master of Public Health, ist Geschäftsführer der Bayerischen Forschungs- und Koordinierungsstelle Public Health am IBE - Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie der Universität München und als Senior Decision Scientist affiliert am Institute for Technology Assessment, Harvard Medical School, Boston, USA



Sein methodischer Forschungsschwerpunkt ist die Anwendung entscheidungsorientierter Methoden (Decision Sciences) in den Bereichen Evidence-based Medicine (EbM), Health Technology Assessment und Gesundheitsökonomie. Die inhaltlichen Schwerpunkte liegen in den Bereichen kardiovaskuläre Erkrankungen, Infektionskrankheiten, neurologische Erkrankungen und Krebsfrüherkennung.

Gaby Sroczynski, M.P.H.

Master of Public Health ist Gesundheitswissenschaftlerin und derzeit tätig an der Bayerischen Forschungs- und Koordinierungsstelle Public Health am IBE, Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie der Universität München.



Zuvor forschte sie für 3 Jahre am Harvard Center for Risk Analysis, Harvard School of Public Health, Boston, USA. Ihre wissenschaftlichen Interessen liegen in den Bereichen Health Technology Assessment und quantitative Methoden in der Evidenz-basierten Medizin, wie Metaanalysen, entscheidungsanalytische Modellierungen und Kosten-Effektivitätsanalysen. Ihre derzeitigen Forschungsschwerpunkte sind Zervixkrebsfrüherkennung, antivirale Therapie bei chronischer Hepatitis C, HIV-Resistenztests und Morbus Parkinson.

Health Technology Assessment bei DAHTA

Die systematische Bewertung medizinischer Prozesse und Verfahren, Health Technology Assessment (HTA), ist ein wesentliches Instrument für die gesundheitspolitische Entscheidungsfindung. HTA wird als Werkzeug gesundheitspolitischer Beratung seit Mitte der 90er Jahre in der deutschen Gesundheitspolitik eingesetzt.

Die Integration von HTA als Mittel zur Qualitätssicherung im deutschen Gesundheitswesen führte Ende des Jahres 2000 zur Einrichtung der Deutschen Agentur für HTA des DIMDI (DAHTA@DIMDI). Zu ihren Aufgaben gehören die Entwicklung und die Bereitstellung von Informationssystemen, speziellen Datenbanken und HTA-Berichten.

Im Rahmen der Forschungsförderung durch das DIMDI werden HTA-Berichte erstellt, die nicht nur eine wissenschaftliche Grundlage zu medizinischen Aspekten aus Forschung und klinischem Alltag liefern, sondern auch Stellung nehmen zu relevanten ökonomischen, sozialen, ethischen und juristischen Zusammenhängen. Notwendige Voraussetzungen für die Qualität und Aktualität der Berichte sind anerkannte Standards für die Bewertung wissenschaftlicher Texte.

Vorrang haben Themen, für die gesundheitspolitischer Entscheidungsbedarf besteht. Die Inhalte der HTA-Berichte beziehen sich auf folgende Aspekte:

- Experimentelle Wirksamkeit (efficacy)
- Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen (effectiveness)
- Vergleichende Bewertung der Wirksamkeit (comparative effectiveness)
- Gesundheitsökonomische Bewertung (efficiency)
- Soziale, rechtliche und ethische Implikationen

Die Themenfindung und die Prioritätensetzung für die zu erstellenden Arbeiten werden durch ein Kuratorium in einem mehrstufigen Verfahren festgelegt. Die Zusammensetzung des Kuratoriums bildet einen repräsentativen Querschnitt durch die Selbstverwaltung des deutschen Gesundheitssystems, ergänzt durch Verbraucher- bzw. Patientenvertreter sowie Vertreter aus der Industrie als Beobachter. Basis der Themenfindung ist eine Themensammlung, die für eine standardisierte Eingabe von Themenvorschlägen öffentlich zugänglich ist (<http://www.dimdi.de> – HTA – Themensammlung).

Wie erhält man die Berichte?

Eine elektronische (kostenlose Version des Berichts als pdf-Dokument ist über unsere Internetseite erhältlich (<http://www.dimdi.de/hta/veroeffentlichungen/datenbank>).

Die Buchversion eines Berichts ist über den Buchhandel oder direkt beim DIMDI für jeweils 20 € zzgl. Versandkosten (Inland: 4 €; Ausland: 6 €) bestellbar: dahta@dimdi.de

Zusätzlich finden Sie in der INAHTA-Datenbank Übersetzungen der Zusammen- sowie der Kurzfassung fremdsprachiger HTA-Berichte.

An Ihren Fragen oder Anregungen zu dem vorliegenden Bericht sind die Autoren sehr interessiert. Wir leiten sie gerne an die Autoren weiter und stellen bei Interesse einen Kontakt her.

Unsere Adresse lautet:

Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
Im Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DAHTA@DIMDI)
Waisenhausgasse 36 – 38 a
50676 Köln
Tel.: 0221 4724 1
Fax.: 0221 4724 44
E-Mail: dahta@dimdi.de

Gremien von DAHTA@DIMDI

Kuratorium „Bewertung medizinischer Verfahren“ (Health Technology Assessment) beim Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (Stand: 30.01.2004)

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Koordinierungsausschuss• Ausschuss Krankenhaus• Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen• Bundesausschuss der Zahnärzte und Krankenkassen• Bundesärztekammer• Kassenärztliche Bundesvereinigung• Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung• Deutscher Pflegerat• Deutsche Krankenhausgesellschaft | <ul style="list-style-type: none">• Spitzenverbände der Krankenkassen• Verband der privaten Krankenversicherung• Bundesarbeitsgemeinschaft der PatientInnenstellen und –initiativen• Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlich medizinischen Fachgesellschaften• Wissenschaftlicher Beirat „Health Technology Assessment“ beim DIMDI |
|--|---|

Ständige Gäste sind ein Vertreter / eine Vertreterin folgender Institutionen:

- Bundesverband Medizintechnologie e.V.
- Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.
- Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Wissenschaftlicher Beirat Health Technology Assessment (HTA) beim Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (Stand: 30.01.2004)

Vorsitzender: Prof. Dr. Christian Ohmann

Wissenschaftlicher Fachberater der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlich medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Universität Düsseldorf

Prof. Dr. Matthias Schrappe

Wissenschaftlicher Fachberater für Methodik

Dr. Regina Kunz

Wissenschaftliche Vertreterin des Koordinierungsausschuss

Dr. Antonius Helou

Wissenschaftlicher Vertreter des Ausschuss Krankenhaus

Dr. Paul Rheinberger

Wissenschaftlicher Vertreter des Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen

Petra Corvin

Wissenschaftliche Vertreterin des Bundesausschuss der Zahnärzte und Krankenkassen

Prof. Dr. Walter Lehmacher

Wissenschaftlicher Fachberater für Biometrie / Statistik

Prof. Dr. Stefan Felder

Wissenschaftlicher Fachberater für Gesundheitsökonomie

Prof. Dr. Reinhard Busse

Wissenschaftlicher Fachberater für Gesundheitssystemforschung (Public Health)

Dr. Dittmar Padeken

Wissenschaftlicher Fachberater für Medizintechnik

Prof. Dr. Ulrich Jaehde

Wissenschaftlicher Fachberater für Pharmazie

Prof. Dr. Detlef Heidemann

Wissenschaftlicher Fachberater für die Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde

Bis jetzt als Buch erschienene HTA-Berichte

In der Schriftenreihe von DAHTA@DIMDI sind bisher erschienen:

Bd. 1, 2. Auflage

Stellenwert von Ultraschallverfahren im Rahmen der Osteoporoseversorgung.
Früherkennung des Frakturrisikos.

Bd. 2

Methoden der Metaanalyse von diagnostischen Genauigkeitsstudien.

Bd. 3

Bewertung unterschiedlicher Hygienekonzepte zur Kontrolle von MRSA
(Methicillin-resistente Staphylococcus aureus).

Bd. 4

Medizinische Effektivität beim Einsatz von GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten in der Therapie
von akuten Koronarsyndromen.

Bd. 5

Bewertung der Möglichkeiten und Verfahren zur Aufbereitung medizinischer Einwegprodukte.

Bd. 6

Gesundheitsökonomische „Kurz-HTA-Berichte“.
Eine systematische Übersichtsarbeit zur Methodik und Implementation.

Bd. 7

Glycoprotein IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten in der Therapie akuter koronarer Syndrome.
Ein gesundheitsökonomischer HTA-Bericht.

Bd. 8

Antivirale Therapie bei Patienten mit chronischer Hepatitis C in Deutschland.
Medizinische und ökonomische Evaluation der initialen Kombinationstherapie mit Interferon /
Peginterferon und Ribavirin.

Bd. 9

Methoden zur Erfassung ethischer Aspekte und gesellschaftlicher Wertvorstellungen in Kurz-
HTA-Berichten. Eine internationale Bestandsaufnahme.

Die folgenden Berichte sind in der Schriftenreihe HTA des DIMDI mit Arbeiten der Medizinischen Hochschule Hannover entstanden.

Bd. 1: Bestandsaufnahme, Bewertung und Vorbereitung der Implementation einer Datensammlung.

Bd. 2: Die Evaluation von Rückenschulprogrammen als medizinische Technologie.

Bd. 3: Das Mammographiescreening als Verfahren zur Brustkrebsfrüherkennung.

Bd. 4: Biochemisches Screening für fetale Chromosomenanomalien und Neuralrohrdefekte. Eine Verfahrensbewertung.

Bd. 5: PSA-Screening beim Prostatakarzinom.

Bd. 6: Verfahrensbewertung der Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) in der Diagnostik des Mammakarzinoms.

Bd. 7: Minimal-invasive Therapie der benignen Prostatahyperplasie (BPH-Syndrom).

Bd. 8: Evaluation präoperativer Routinediagnostik (Röntgenthorax, EKG, Labor) vor elektiven Eingriffen bei Erwachsenen.

Bd. 9: Ansätze und Methoden der ökonomischen Evaluation – eine internationale Perspektive.

Bd. 10: Stenting versus Ballondilatation bei koronarer Herzkrankheit.

Bd. 11: Bewertung von Verfahren zur Diagnostik der akuten Sinusitis maxillaris bei Erwachsenen.

Bd. 12: Spezifische Hyposensibilisierung mit Allergenextrakten bei extrinsischem Asthma bronchiale und Insektengiftallergie.

Bd. 13: Die Rolle der Osteodensitometrie im Rahmen der Primär-, Sekundär- und Tertiärprävention / Therapie der Osteoporose.

Bd. 14: Evaluation arthroskopischer Operationen bei akuten und degenerativen Meniskusläsionen.

Bd. 15: Die Evaluation von Stroke Units als medizinische Technologie.

Bd. 16: Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation zur Therapie des metastasierenden Mammakarzinoms.

Bd. 17: Vergleichende Effektivität und Differentialindikation von Ballondilatation (PTCA) versus Bypasschirurgie bei Ein-

und Mehrgefäßerkrankungen der Herzkranzgefäße.

Bd. 18: Hüftgelenkendoprothetik bei Osteoarthrose. Eine Verfahrensbewertung.

Bd. 19: PSA-Screening beim Prostatakarzinom - Systematischer gesundheitsökonomischer Review. Entwicklung und Anwendung eines Instrumentariums zur systematischen Beschreibung und Bewertung gesundheitsökonomischer Studien.

Bd. 20: Ökonomische Evaluationen der Positronen-Emissions-Tomographie. Ein gesundheitsökonomischer HTA-Bericht.

Bd. 21: Die Wertigkeit der Stressechokardiographie in der Primärdiagnostik der koronaren Herzkrankheit.

Bd. 22: Operative Eingriffe an der lumbalen Wirbelsäule bei Bandscheibenbedingten Rücken- und Beinschmerzen. Eine Verfahrensbewertung.

Bd. 23: Die Verwendung des Excimer Lasers in der refraktiven Augenchirurgie.

Bd. 24: Positronen-Emissions-Tomographie. Systematische Übersichten zur Wirksamkeit bei ausgewählten Indikationen.

Bd. 25: Das Schlafapnoe-Syndrom. Eine systematische Übersichtsarbeit zur Diagnostik, Therapie und Kosteneffizienz.

Bd. 26: Wertigkeit des Einsatzes der intravaskulären Ultraschallbildgebung (IVUS) im Rahmen von diagnostischen und therapeutischen Herzkatheteruntersuchungen. Medizinische Effektivität.

Bd. 27: Wertigkeit des Einsatzes der intravaskulären Ultraschallbildgebung (IVUS) im Rahmen von diagnostischen und therapeutischen Herzkatheteruntersuchungen. Ein gesundheitsökonomischer HTA-Bericht.

Bd. 28: Wertigkeit des Einsatzes der genotypischen und phänotypischen Resistenzbestimmung im Rahmen der Behandlung von HIV-infizierten Patienten. Systematisches Review und entscheidungsanalytische Modellierung zur medizinischen Effektivität und Kosteneffektivität.

Bd. 29: Verfahrensbewertung der CT-Angiographie, MR-Angiographie, Doppler-

Sonographie und Szintigraphie bei der Diagnose von Nierenarterienstenosen.