

Pharmacogenomics-Bias - Systematische Verzerrungen in Studienergebnissen durch genetische Heterogenität

Uwe Siebert, Vera Zietemann, Gaby Sroczynski

Schriftenreihe
Health Technology Assessment (HTA)
in der Bundesrepublik Deutschland

**Pharmacogenomics-Bias -
Systematische Verzerrungen in Studienergebnissen
durch genetische Heterogenität**

Uwe Siebert, Vera Zietemann, Gaby Sroczynski

**Department of Public Health, Medical Decision Making and Health Technology Assessment,
UMIT - University for Health Sciences, Medical Informatics and Technology, Hall i. T., Austria**

Wir bitten um Beachtung

Die HTA-Berichte des DIMDI durchlaufen ein unabhängiges, grundsätzlich anonymisiertes Gutachterverfahren. Potentielle Interessenkonflikte bezüglich der HTA-Berichte werden dem DIMDI von den Autoren und den Gutachtern offen gelegt.

Die Literaturlauswahl erfolgt nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin. Die zugrunde liegende Literatur erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Für eine bessere Lesbarkeit wird im vorliegenden Bericht bei der Angabe von Personenbezeichnungen nur die männliche Sprachform verwendet.

Dieser HTA-Bericht ist publiziert in der DAHTA-Datenbank des DIMDI und in der elektronischen Zeitschrift GMS Health Technology Assessment (www.egms.de). Hier werden Forschungsbeiträge, Untersuchungen, Umfragen usw. als Diskussionsbeiträge im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit veröffentlicht. Die Verantwortung für den Inhalt obliegt den jeweiligen Autoren.

Die Erstellung des HTA-Berichts erfolgte aufgrund des gesetzlichen Auftrags nach Artikel 19 des GKV-Gesundheitsreformgesetzes 2000. Der vorliegende HTA-Bericht wurde mit Mitteln des Bundes finanziert.

Herausgegeben vom

Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI)

Das DIMDI ist ein Institut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG)

Kontakt

DAHTA@DIMDI

Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des
Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information

Waisenhausgasse 36-38a

50676 Köln

Telefon: +49 221 / 4724 - 525

Telefax: +49 221 / 4724 - 340

dahta@dimdi.de

www.dimdi.de

Schriftenreihe Health Technology Assessment, Bd. 63

ISSN: 1864-9645

1. Auflage 2008

Inhaltsverzeichnis

1 Verzeichnisse	III
1.1 Tabellenverzeichnis	III
1.2 Abbildungsverzeichnis	III
1.3 Abkürzungsverzeichnis	IV
2 Zusammenfassung	1
2.1 Hintergrund	1
2.2 Ziel	1
2.3 Methoden	1
2.4 Ergebnisse	1
2.5 Schlussfolgerungen	1
3 Abstract	2
3.1 Background	2
3.2 Objective	2
3.3 Methods	2
3.4 Results	2
3.5 Conclusions	2
4 Kurzfassung	3
4.1 Hintergrund	3
4.2 Fragestellung	3
4.3 Methoden	4
4.4 Ergebnisse	4
4.4.1 Publierte Studien	4
4.4.2 Generische Simulationsstudie	5
4.4.3 Klinisches Beispiel	5
4.5 Schlussfolgerungen und Empfehlungen	6
5 Summary	7
5.1 Background	7
5.2 Objective	7
5.3 Methods	7
5.4 Results	7
5.5 Conclusions	7
6 Hauptdokument	8
6.1 Wissenschaftlicher und methodischer Hintergrund	8
6.1.1 Definitionen von Heterogenität im Kontext des PGX-Bias	9
6.1.1.1 Heterogenität in der natürlichen Erkrankungsprogression (HP)	10
6.1.1.2 Heterogenität in der Behandlungswirksamkeit (HW)	10
6.1.1.3 Kombinierte Heterogenität (HP & HW)	10
6.2 Forschungsfragen	10
6.3 Methoden	11
6.3.1 Überblick	11
6.3.2 Quellen und Literaturrecherche	11
6.3.3 Systematische Literaturselektion sowie Ein- und Ausschlusskriterien	11
6.3.4 Kurzbeschreibung der einzelnen Studien und Bewertung der Studienqualität	12
6.3.5 Datenextraktion und qualitative Synthese	12
6.3.6 Quantitative Simulation des PGX-Bias	13
6.3.6.1 Übergreifendes Konzept	13
6.3.6.2 Einfache Markov-Modelle	13

6.3.6.3	Studiendesign und Simulations-Framework	15
6.3.6.4	Operationalisierung des PGX-Bias.....	16
6.3.6.5	Wichtige Annahmen des Simulationsmodells.....	16
6.3.6.6	Basisfallanalyse und Sensitivitätsanalysen	17
6.3.7	Klinisches Anwendungsbeispiel: Lipidsenkung bei koronarer Herzkrankheit (KHK).....	19
6.3.7.1	Überblick	19
6.3.7.2	Medizinischer Hintergrund.....	19
6.3.7.3	Genetische Hintergrundinformation.....	20
6.3.7.4	Heterogenität in der Erkrankungsprogression und Behandlungswirksamkeit.....	20
6.3.7.5	Entscheidungsanalytisches Modell	21
6.4	Ergebnisse.....	23
6.4.1	Literaturrecherche und eingeschlossene Literatur	23
6.4.2	Kurzbeschreibungen der eingeschlossenen Studien	24
6.4.3	Simulationsergebnisse	30
6.4.4	Klinisches Beispiel	45
6.5	Diskussion.....	45
6.6	Vergleich der eingeschlossenen publizierten Studien mit der eigenen Simulationsstudie	53
6.7	Ethische Bewertung, soziale und juristische Aspekte	54
6.8	Schlussfolgerungen und Empfehlungen	55
7	Literaturverzeichnis	56
7.1	Verwendete Literatur	56
7.2	Eingeschlossene Studien	60
8	Anhang	61
8.1	Details zur Literaturrecherche.....	61
8.1.1	Schlagworte	61
8.1.2	Datenbanken.....	61
8.1.3	Suchstrategie	62
8.2	Technischer Anhang zum Simulationsmodell	64
9	Danksagung	67

1 Verzeichnisse

1.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Basisfallwerte und Wertebereich für die Sensitivitätsanalyse für alle Modellparameter ...	19
Tabelle 2:	Modellparameter für das klinische Beispiel KHK.....	23
Tabelle 3:	Zusammenfassung der Methoden der eingeschlossenen Studien	28
Tabelle 4:	Zusammenfassung der Ergebnisse der eingeschlossenen Studien	29
Tabelle 5:	Ergebnisse der Basisfallanalyse für 60-jährige Männer, Szenario 1 bis 3.....	30
Tabelle 6:	Ergebnisse der univariaten Sensitivitätsanalysen mit Basisfallwert und Bereichen für die Sensitivitätsanalysen	40
Tabelle 7:	Abfrageergebnisse der Literaturrecherche in MEDLINE.....	62
Tabelle 8:	Abfrageergebnisse der Literaturrecherche in EMBASE.....	62
Tabelle 9:	Abfrageergebnisse der Literaturrecherche in CINAHL.....	63
Tabelle 10:	Abfrageergebnisse der Literaturrecherche auf Cochrane (CDSR, CDR, DARE, NEED).....	63
Tabelle 11:	Abfrageergebnisse der Literaturrecherche in weiteren Datenbanken.....	63

1.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Nicht-adjustiertes und adjustiertes Modell (G+: Heterogenitätsfaktor liegt vor, G-: Heterogenitätsfaktor liegt nicht vor).....	15
Abbildung 2:	Vereinfachte Darstellung des KHK-Modells, adjustiert für genetische Heterogenität	21
Abbildung 3:	Einweg-Sensitivitätsanalyse für den Parameter Alter (graue vertikale Linie markiert den Basisfall).....	32
Abbildung 4:	Einweg-Sensitivitätsanalyse für den Parameter Prävalenz von schwachen Respondern/Nonrespondern (G-) (graue vertikale Linie markiert den Basisfall).....	33
Abbildung 5:	Einweg-Sensitivitätsanalyse für den Parameter jährliche Progressionswahrscheinlichkeit (graue vertikale Linie markiert den Basisfall).....	34
Abbildung 6:	Einweg-Sensitivitätsanalyse für den Parameter krankheitsspezifische Mortalität (graue vertikale Linie markiert den Basisfall)	34
Abbildung 7:	Einweg-Sensitivitätsanalyse für den Parameter Behandlungswirksamkeit (relative Risikoreduktion). Bei einem gegebenen Anteil von Nonrespondern von 15 % kann die durchschnittliche Wirksamkeit einen Wert von 85 % nicht übersteigen (graue vertikale Linie markiert den Basisfall).	35
Abbildung 8:	Einweg-Sensitivitätsanalyse für den Parameter Wirksamkeit (relative Risikoreduktion), wenn die Annahme getroffen wird, dass es keine Hintergrundmortalität durch andere Ursachen gibt und ein unendlicher Zeithorizont vorliegt.....	36
Abbildung 9:	Einweg-Sensitivitätsanalyse für den Parameter Heterogenität in der Behandlungswirksamkeit (Wirksamkeitsquotient)	37
Abbildung 10:	Einweg-Sensitivitätsanalyse für den Parameter Heterogenität in der Progression (Progressionsquotient).....	38
Abbildung 11:	Tornadodiagramm für jedes der drei Szenarien.....	39
Abbildung 12:	Zweiweg-Sensitivitätsanalyse für die Parameter Prävalenz von Nonrespondern (G-) und Behandlungswirksamkeit für alle drei Szenarien	42

Fortsetzung: Abbildungsverzeichnis

Abbildung 13: Konturdiagramm für eine Dreiweg-Sensitivitätsanalyse für die Parameter Prävalenz von G-, HP und HW, jeweils dargestellt für die drei Szenarien (Basisfallwerte: Prävalenz (G-) = 0,15, HW = ∞ , HP = 1).....	44
Abbildung 14: Selektives Überleben bei unendlicher Heterogenität in der Behandlungswirksamkeit (HW = $+\infty$) und keiner Heterogenität in der Progression (HP = 1) in Szenario 1: a) ohne Behandlung; b) mit Behandlung.....	48

1.3 Abkürzungsverzeichnis

CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CETP	Cholesteryl-Ester-Transfer-Protein
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DNA	Deoxyribonucleic acid
HDL	High density lipoprotein
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
HP	Heterogenität in der natürlichen Krankheitsprogression
HPV	Humaner Papillomavirus
HR	Hazard Ratio
HTA	Health Technology Assessment
HW	Heterogenität in der Behandlungswirksamkeit
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	Low density lipoprotein
LYG	Life-years gained; dt.: gewonnene Lebensjahre
MI	Myokardinfarkt
MLD	Mittlerer Lumendurchmesser
PGX-Bias	Pharmacogenomics-Bias
QALY	Qualitätskorrigiertes Lebensjahr
REGRESS	REGression GRowth Evaluation Statin Study
RRR	Relative Risikoreduktion
SBU	Swedish Council on Technology Assessment in Health Care
TA-SWISS	The Swiss Centre for Technology Assessment
VLDL	Very low density lipoprotein
WHO	World Health Organisation; dt.: Weltgesundheitsorganisation

2 Zusammenfassung

2.1 Hintergrund

Pharmakogenomik ist die Wissenschaft, die sich mit germinalen genetischen Variationen und mit deren Einfluss auf das Antwortverhalten auf pharmakologische Substanzen beschäftigt.

In Entscheidungsanalysen zu Arzneimitteltherapien chronischer Erkrankungen müssen die Krankheitsprogression und Behandlungsresponse über den Zeithorizont klinischer oder epidemiologischer Studien hinaus modelliert werden. In vielen dieser Modelle wurde die Progression und Arzneimittelereffekt uniform für alle Patienten angesetzt und eine Heterogenität in der Progression und pharmakogenomische Effekte wurden häufig nicht berücksichtigt.

2.2 Ziel

Ziel dieses HTA-Berichts ist eine systematische Evaluation des Pharmacogenomics-Bias (PGX-Bias). Insbesondere sollen Existenz, Richtung und Größe einer Verzerrung in entscheidungsanalytischen Modellierungen basierend auf klinischen Studien bewertet werden.

2.3 Methoden

Es wurde eine systematische Literaturrecherche in den einschlägigen Datenbanken zum Einfluss genetischer Heterogenität auf die Validität von Studienergebnissen bzw. das Vorliegen eines PGX-Bias durchgeführt. Die eingeschlossenen Studien wurden in systematischen Kurzbeschreibungen und Evidenztabelle zusammengefasst.

Zur validen Untersuchung eines PGX-Bias sollte bei Mangel an publizierten Studienergebnissen eine eigene entscheidungsanalytische Simulation durchgeführt werden, die sowohl die genetisch bedingte Heterogenität in der natürlichen Krankheitsprogression (HP) als auch die genetisch bedingte Heterogenität in der Behandlungswirksamkeit (HW) untersucht. Es wurden zwei einfache Markov-Modelle entwickelt, von denen eines für die genetische Heterogenität adjustiert und das andere nicht. Der PGX-Bias wurde als prozentuale Abweichung der behandlungsbedingten zusätzlichen Lebensjahre (LYG) im nicht-adjustierten Modell vom adjustierten Modell definiert.

In einem klinischen Beispiel wurde der PGX-Bias für die lipidsenkende Therapie mit Pravastin bei Patienten mit koronarer Atherosklerose ermittelt und dazu der Einfluss des Taq1B-Polymorphismus auf die Progression und Behandlungswahrscheinlichkeit basierend auf den Ergebnissen der REGRESS-DNA-Substudie ins Modell integriert.

2.4 Ergebnisse

Es wurden vier publizierte Studien identifiziert, die sich systematisch mit einem Heterogenitätsbias beschäftigen. Alle vier Studien deuten übereinstimmend auf das Potenzial eines Heterogenitätsbias hin, jedoch untersuchte keine dieser Studien explizit den Effekt von genetischer Heterogenität. Aus diesem Grund erfolgte eine eigene Simulationsstudie für diese Fragestellung.

Die im Rahmen dieses HTA-Berichts eigens durchgeführte Simulation zeigt, dass ein rein HW-basierter Bias negativ (konservativ) ist und ein rein HP-basierter Bias positiv (liberal) ist. Für viele typische Szenarien ist der PGX-Bias kleiner als 10 %. Im Fall einer kombinierten Heterogenität (HP und HW), ist es wahrscheinlich, dass der Gesamtbias durch die HP-Komponente bestimmt wird. Der PGX-Bias erreicht positive Werte von über 100 %, wenn der Anteil der schnell progredierenden Patienten und starken Behandlungsrespondern niedrig ist.

Im klinischen KHK-Beispiel (KHK = Koronare Herzkrankheit) mit Pravastatinbehandlung überschätzte das nicht-adjustierte Modell den wahren Effekt der Pravastatinbehandlung in gewonnenen Lebensjahren um + 5,5 % (1,07 LYG vs. 0,99 LYG für 56 Jahre alte Männer).

2.5 Schlussfolgerungen

In diesem HTA-Bericht konnte der PGX-Bias, der durch die Heterogenität in der Behandlungswahrscheinlichkeit und die Heterogenität in der Progression verursacht ist, als Funktion der Charakteristika von Patienten, chronischer Krankheit und Therapie dargestellt werden. Liegen beide Heterogenitätskomponenten vor, was in den meisten realistischen Situationen der Fall sein wird, so führt die Nichtberücksichtigung dieser Heterogenität zur Überschätzung des Behandlungseffekts.

3 Abstract

3.1 Background

Decision analyses of drug treatments in chronic diseases require modeling the progression of disease and treatment response beyond the time horizon of clinical or epidemiological studies. In many such models, progression and drug effect have been applied uniformly to all patients; heterogeneity in progression, including pharmacogenomic effects, has been ignored.

3.2 Objective

We sought to systematically evaluate the existence, direction and relative magnitude of a pharmacogenomics bias (PGX-Bias) resulting from failure to adjust for genetic heterogeneity in both treatment response (HT) and heterogeneity in progression of disease (HP) in decision-analytic studies based on clinical study data.

3.3 Methods

We performed a systematic literature search in electronic databases for studies regarding the effect of genetic heterogeneity on the validity of study results. Included studies have been summarized in evidence tables.

In the case of lacking evidence from published studies we sought to perform our own simulation considering both HT and HP. We constructed two simple Markov models with three basic health states (early-stage disease, late-stage disease, dead), one adjusting and the other not adjusting for genetic heterogeneity. Adjustment was done by creating different disease states for presence (G+) and absence (G-) of a dichotomous genetic factor. We compared the life expectancy gains attributable to treatment resulting from both models and defined pharmacogenomics bias as percent deviation of treatment-related life expectancy gains in the unadjusted model from those in the adjusted model. We calculated the bias as a function of underlying model parameters to create generic results.

We then applied our model to lipid-lowering therapy with pravastatin in patients with coronary atherosclerosis, incorporating the influence of two Taq1B polymorphism variants (B1 and B2) on progression and drug efficacy as reported in the DNA substudy of the REGRESS trial.

3.4 Results

We found four studies that systematically evaluated heterogeneity bias. All of them indicated that there is a potential of heterogeneity bias. However, none of these studies explicitly investigated the effect of genetic heterogeneity. Therefore, we performed our own simulation study.

Our generic simulation showed that a purely HT-related bias is negative (conservative) and a purely HP-related bias is positive (liberal). For many typical scenarios, the absolute bias is smaller than 10 %. In case of joint HP and HT, the overall bias is likely triggered by the HP component and reaches positive values > 100 % if fractions of „fast progressors" and „strong treatment responders" are low.

In the clinical example with pravastatin therapy, the unadjusted model overestimated the true life-years gained (LYG) by 5.5 % (1.07 LYG vs. 0.99 LYG for 56-year-old men).

3.5 Conclusions

We have been able to predict the pharmacogenomics bias jointly caused by heterogeneity in progression of disease and heterogeneity in treatment response as a function of characteristics of patients, chronic disease, and treatment. In the case of joint presence of both types of heterogeneity, models ignoring this heterogeneity may generate results that overestimate the treatment benefit.

4 Kurzfassung

4.1 Hintergrund

Die Reaktion von Personen auf Medikamente ist ein komplexes Phänomen, das durch viele verschiedene Gene beeinflusst wird. Pharmakogenomik ist die Wissenschaft, die sich mit germinalen genetischen Variationen und mit deren Einfluss auf das Antwortverhalten auf pharmakologische Substanzen beschäftigt.

Zur Schätzung der Langzeiteffektivität einer medikamentösen Behandlung während der Lebenszeit der Patienten werden im Rahmen von HTA üblicherweise entscheidungsanalytische Modelle herangezogen, bei chronischen Erkrankungen meistens Markov-Modelle. Diese dienen u. a. dazu, in sinnvoller und plausibler Weise die Behandlungseffekte, die in klinischen Studien mit kurzem Zeithorizont beobachtet wurden, über den Zeithorizont der klinischen Studien hinaus zu extrapolieren. Dabei werden sowohl Erkrankungsinzidenz und -progression, als auch Mortalität betrachtet. In vielen dieser Modelle wird die Wirksamkeit der pharmakologischen Substanzen über die relative Risikoreduktion (RRR), bezüglich Mortalität oder Erkrankungsprogression modelliert. Diese Langzeiteffekte werden häufig aus klinischen Studien mit kurzem Zeithorizont geschätzt und auf den Langzeithorizont übertragen. Die Übergangswahrscheinlichkeiten der verschiedenen Zustände in entscheidungsanalytischen Modellen hängen von individuellen genetischen und klinischen Charakteristika, dem Verhaltensprofil, dem aktuellen Gesundheitszustand und der Behandlung des Patienten ab. Die genetischen Faktoren sind jedoch in den meisten Fällen unbekannt und Hinweise auf pharmakogenetische Effekte sind sehr limitiert. Daher war es bislang nur selten möglich, genetische Heterogenität in diese Modelle zu integrieren. Stattdessen wird mangels Evidenz klassischerweise eine einheitliche (uniforme) Wirksamkeit der Medikamente (z. B. auf Krankheitsprogression oder Mortalität) für alle behandelten Patienten angenommen; eine mögliche Heterogenität in der Behandlungseffektivität in Abhängigkeit von der genetischen Ausstattung wird meist ignoriert. Oft nehmen diese Modellierungen sogar explizit an, dass alle Personen in einem bestimmten Gesundheitszustand homogen in Bezug auf ihre absoluten oder relativen klinischen Vorteile oder Risiken sind, die durch die Behandlung entstehen.

Neueste Untersuchungen in der Pharmakogenomik zweifeln diese Annahme der uniformen Risikoreduktion bei unterschiedlichen Patienten an. Es konnte gezeigt werden, dass bei vielen Erkrankungen genetische Faktoren – ob bekannt oder unbekannt – die Wirksamkeit der Medikamente und/oder die Wahrscheinlichkeit für Nebenwirkungen beeinflussen. Wenn also Modelle ignorieren, dass die genetische Heterogenität einen Einfluss auf die Behandlungsantwort ausübt, dann kann dies zu einem verzerrten Ergebnis führen. Die Richtung und Größe dieses Pharmacogenomics-Bias (PGX-Bias) ist von vielen Parametern abhängig, die den Krankheitsprozess beeinflussen.

Ziel dieses HTA-Berichts ist deshalb eine systematische Evaluation des PGX-Bias. Insbesondere sollen Existenz, Richtung und Größe einer Verzerrung in entscheidungsanalytischen Modellierungen basierend auf klinischen Studien bewertet werden.

4.2 Fragestellung

Dieser HTA-Bericht befasst sich mit der übergreifenden Fragestellung:

- Welche Rolle spielen genetische Heterogenität und PGX-Bias bei der Beurteilung systematischer Verzerrungen von Ergebnissen im Rahmen von HTA?

Im Folgenden werden die konkreten Forschungsfragen des vorliegenden HTA-Berichts formuliert und abgegrenzt.

- Welchen Einfluss hat ein PGX-Bias bei der Beurteilung von Studienergebnissen (aus klinischen Studien und entscheidungsanalytischen Simulationen)?
- Führt die genetische Heterogenität zu systematischen Verzerrungen von Studienergebnissen?
- Wie sind Richtung und Größe einer Verzerrung in entscheidungsanalytischen Modellierungen basierend auf klinischen Studien zu bewerten?
- Welche Simulationsmodelle liegen zu der Fragestellung vor?

Die Untersuchungen beziehen sich auf chronische und progressive Erkrankungen, bei denen ein genetischer Faktor (genetische Ausstattung) die Erkrankungsprogression, die Behandlungswirksamkeit oder beides beeinflussen kann. Die theoretischen Überlegungen und Simulationen sollen anhand eines konkreten klinischen Beispiels veranschaulicht und überprüft werden.

4.3 Methoden

Es wurde eine systematische Literaturrecherche in den einschlägigen Datenbanken zu klinischen Studien, HTA-Berichten und klinischen und/oder gesundheitsökonomischen entscheidungsanalytischen Modellierungsstudien durchgeführt, die den Aspekt des Einflusses genetischer Heterogenität auf die Validität von Studienergebnissen bzw. das Vorliegen eines PGX-Bias verursacht durch Nichtberücksichtigung der genetischen Heterogenität der Studienpopulation untersuchen.

Es erfolgte eine systematische und standardisierte Kurzbeschreibung der wesentlichen Inhalte der eingeschlossenen Studien. Dabei werden die folgenden Aspekte betrachtet: Fragestellung/Zielsetzung der Studie, Heterogenitätsfaktor/Modellparameter, Definition des Bias, verwendete Modelle, klinische Beispiele, Ergebnisse und Schlussfolgerungen der Autoren.

Die wichtigsten Daten der medizinischen, ökonomischen und methodischen Dokumente wurden systematisch extrahiert und in Anlehnung an die DIMDI-Instrumente in zwei Evidenztabelle systematisch zusammengestellt. Die Kategorien der Evidenztabelle Methoden sind Autor, Jahr, Fragestellung/Zielsetzung, Kontext, Analysetechnik, Heterogenitätsfaktor, Definition des Bias, Modelltyp und klinische Anwendung. Die Kategorien der Evidenztabelle Ergebnisse sind: Autor, Jahr, Existenz des Bias sowie seine Richtung und seine Größe, Autorschlussfolgerungen und eigener Kommentar.

Zur validen Untersuchung eines PGX-Bias sollte bei Mangel an publizierten Studienergebnissen eine eigene entscheidungsanalytische Simulation durchgeführt werden, die sowohl die genetisch bedingte Heterogenität in der Krankheitsprogression als auch die genetische bedingte Heterogenität in der Behandlungswirksamkeit untersucht.

Es werden zwei einfache Markov-Modelle mit drei Gesundheitszuständen (frühes Stadium, spätes Stadium, Tod) entwickelt, von denen eines für die genetische Heterogenität adjustiert und das andere nicht. Die Adjustierung erfolgte über den Einsatz verschiedener Krankheitszustände, für das Vorliegen (G+) und das Fehlen (G-) eines dichotomen genetischen Faktors. Die durch eine Intervention entstehenden Gewinne an Lebenserwartung, die die beiden Modelle liefern, werden dann miteinander verglichen. Die relative Abweichung der Ergebnisse des nicht-adjustierten Modells von den Ergebnissen des adjustierten wird als PGX-Bias definiert.

Als klinisches Beispiel zur Anwendung des einfachen Modells zur Schätzung der Richtung und der Größe des PGX-Bias wird die lipidsenkende Therapie mit Pravastatin bei Patienten mit koronarer Atherosklerose herangezogen. Dabei wird der Einfluss des Taq1B-Polymorphismus auf die Progression und Behandlungswahrscheinlichkeit basierend auf den Ergebnissen der REGRESS-DNA-Substudie ins Modell integriert. Zur Vereinfachung wird dabei nicht die vollständige genetische (teils unbekannt) Ausstattung betrachtet, sondern ausschließlich ein dichotomer genetischer Faktor angenommen. Schließlich wird der Behandlungseffekt von Pravastatin untersucht, indem bei einem Modell für den genetischen Faktor adjustiert wird, während im zweiten Modell dieser genetische Faktor nicht berücksichtigt wird.

4.4 Ergebnisse

4.4.1 Publierte Studien

Basierend auf der systematischen Literaturrecherche und den Einschlusskriterien konnten vier Studien eingeschlossen werden, die sich systematisch mit einem Heterogenitätsbias beschäftigen. Darunter sind drei Studien (Kuntz & Goldie 2002, Goldie & Kuntz 2003, Zaric 2003) die als Originalartikel publiziert wurden und eine Studie, die nur als „Letter“ publiziert wurde (Steyerberg & Eijkemans 2004).

In keiner der vier Studien wurde explizit eine genetische Heterogenität untersucht, jedoch wurde in allen vier Studien der Bias durch nicht berücksichtigte zeitlich konstante Heterogenitätsfaktoren in

Modellen evaluiert, so dass die Ergebnisse zumindest zum Teil auf einen PGX-Bias übertragen werden können. Die Untersuchung der Heterogenität umfasste Heterogenität im Risiko für Erkrankungen und deren Vorstufen, Heterogenität in der Krankheitsprogression und Heterogenität in der Behandlungswirksamkeit. Alle vier Studien deuten übereinstimmend auf das Potenzial eines Heterogenitätsbias hin, jedoch untersuchte keine dieser Studien explizit den Effekt von genetischer Heterogenität noch wurden in den publizierten Studien beide Komponenten (Heterogenität in der Krankheitsprogression und Heterogenität in der Behandlungswirksamkeit) eines PGX-Bias gleichzeitig untersucht. Aus diesem Grund erfolgte eine eigene Simulationsstudie für diese Fragestellung.

Ein systematischer HTA-Bericht des Swiss Centre for Technology Assessment (TA-SWISS) zum Thema Pharmakogenetik und Pharmakogenomik von 2004 enthielt keine spezifischen Aussagen zu der Frage welche Rolle genetische oder anderweitige Heterogenität und PGX-Bias bei der Beurteilung von systematischen Verzerrungen von Ergebnissen im Rahmen von HTA spielt und ob dazu Simulationsergebnisse vorliegen. Aus diesem Grund wurde dieser Bericht von der weiteren Bewertung ausgeschlossen.

4.4.2 Generische Simulationsstudie

Die im Rahmen dieses HTA-Berichts eigens durchgeführte Simulation zeigt, dass ein rein HW-basierter Bias negativ (konservativ) und ein rein HP-basierter Bias positiv (liberal) ist. Für viele typische Szenarien ist der PGX-Bias kleiner als 10 %. Im Fall einer kombinierten Heterogenität (HP und HW), ist es wahrscheinlich, dass der Gesamtbias durch die HP-Komponente bestimmt wird. Der PGX-Bias erreicht positive Werte von über 100 %, wenn der Anteil der schnell progredierenden Patienten und starken Behandlungsrespondern niedrig ist.

4.4.3 Klinisches Beispiel

Im klinischen KHK-Beispiel mit Pravastatinbehandlung überschätzte das nicht-adjustierte Modell den wahren Effekt der Pravastatinbehandlung in gewonnenen Lebensjahren (LYG). Basierend auf der Markov-Modellierung beträgt der PGX-Bias für das KHK-Beispiel + 5,5 %. Obwohl das Modelldesign der KHK aus Gründen der klinischen Plausibilität etwas vom einfachen allgemeinen Simulationsmodell abweicht, sind diese Ergebnisse im Einklang mit den Ergebnissen der gemeinsamen Simulation von Heterogenität in Progression und Behandlungswirksamkeit.

4.5 Schlussfolgerungen und Empfehlungen

- Es liegen nur wenige publizierte Studien zur Untersuchung von Heterogenitätseffekten bei der Bewertung von medizinischen Interventionen vor. Diese Studien deuten übereinstimmend auf das Potenzial eines Heterogenitätsbias hin, jedoch untersuchte keine dieser Studien explizit den Effekt von genetischer Heterogenität noch wurden in den publizierten Studien beide Komponenten (Progression und Behandlungswirksamkeit) eines PGX-Bias gleichzeitig untersucht.
- In diesem HTA-Bericht wurde ein eigenes generisches Modell für die systematische Untersuchung eines PGX-Bias im Rahmen der Bewertung medizinischer Interventionen bei chronischen progredienten Erkrankungen entwickelt.
- Die Simulationsergebnisse zeigen, dass die Ergebnisse von entscheidungsanalytischen Modellierungen verzerrt sein können, wenn eine Heterogenität in der Behandlungswirksamkeit oder eine Heterogenität in der Progression oder eine Kombination aus beidem vorliegt und in den Modellen nicht adäquat für diese Heterogenitätskomponenten adjustiert wird.
- In plausiblen Szenarien ist der PGX-Bias bei reiner Heterogenität in der Behandlungswirksamkeit negativ, d. h. in nicht-adjustierten Modellen wird die wahre Behandlungswirksamkeit unterschätzt.
- Im Gegensatz dazu ist der PGX-Bias bei reiner Heterogenität in der Progression positiv, d. h. in nicht-adjustierten Modellen wird die wahre Behandlungswirksamkeit überschätzt.
- Wenn eine Heterogenität sowohl in der Behandlungswirksamkeit als auch in der Progression vorliegt, dann wird der gesamte Bias vermutlich durch die Komponenten der Heterogenität in der Progression bestimmt.
- Für viele plausible Szenarien und Parameterwerte ist der PGX-Bias kleiner als 10 %. Für die üblicherweise angetroffenen Situationen, in denen der mit der schnelleren Progression assoziierte Genotyp auch mit einem stärkeren Behandlungsgewinn assoziiert ist, gilt das Folgende: wenn sowohl Heterogenität in der Behandlungswirksamkeit als auch Heterogenität in der Progression vorliegen und wenn zudem die initiale Prävalenz von schwachen Respondern hoch ist, dann ist mit einem substantiellen PGX-Bias zu rechnen, d. h. nicht-adjustierte Modelle überschätzen sehr wahrscheinlich die durch die Behandlung gewonnenen Lebensjahre (LYG).
- Es sei abschließend darauf hingewiesen, dass entscheidungsanalytische Modellierungen basierend auf klinischen Studien mit kurzen Zeithorizonten lediglich evidenzbasierte Hinweise über den Langzeiteffekt von Interventionen liefern können bis diese durch randomisierte klinische Studien mit langen Zeithorizonten bestätigt oder widerlegt werden.

5 Summary

5.1 Background

Decision analyses of drug treatments in chronic diseases require modeling the progression of disease and treatment response beyond the time horizon of clinical or epidemiological studies. In many such models, progression and drug effect have been applied uniformly to all patients; heterogeneity in progression, including pharmacogenomic effects, has been ignored.

5.2 Objective

We sought to systematically evaluate the existence, direction and relative magnitude of a pharmacogenomics bias (PGX-Bias) resulting from failure to adjust for genetic heterogeneity in both treatment response (HT) and heterogeneity in progression of disease (HP) in decision-analytic studies based on clinical study data.

5.3 Methods

We performed a systematic literature search in electronic databases for studies regarding the effect of genetic heterogeneity on the validity of study results. Included studies have been summarized in evidence tables.

In the case of lacking evidence from published studies we sought to perform our own simulation considering both HT and HP. We constructed two simple Markov models with three basic health states (early-stage disease, late-stage disease, dead), one adjusting and the other not adjusting for genetic heterogeneity. Adjustment was done by creating different disease states for presence (G+) and absence (G-) of a dichotomous genetic factor. We compared the life expectancy gains attributable to treatment resulting from both models and defined pharmacogenomics bias as percent deviation of treatment-related life expectancy gains in the unadjusted model from those in the adjusted model. We calculated the bias as a function of underlying model parameters to create generic results.

We then applied our model to lipid-lowering therapy with pravastatin in patients with coronary atherosclerosis, incorporating the influence of two Taq1B polymorphism variants (B1 and B2) on progression and drug efficacy as reported in the DNA substudy of the REGRESS trial.

5.4 Results

We found four studies that systematically evaluated heterogeneity bias. All of them indicated that there is a potential of heterogeneity bias. However, none of these studies explicitly investigated the effect of genetic heterogeneity. Therefore we performed our own simulation study.

Our generic simulation showed that a purely HT-related bias is negative (conservative) and a purely HP-related bias is positive (liberal). For many typical scenarios, the absolute bias is smaller than 10 %. In case of joint HP and HT, the overall bias is likely triggered by the HP component and reaches positive values > 100 % if fractions of „fast progressors“ and „strong treatment responders“ are low.

In the clinical example with pravastatin therapy, the unadjusted model overestimated the true life-years gained (LYG) by 5.5 % (1.07 LYG vs. 0.99 LYG for 56-year-old men).

5.5 Conclusions

We have been able to predict the pharmacogenomics bias jointly caused by heterogeneity in progression of disease and heterogeneity in treatment response as a function of characteristics of patients, chronic disease, and treatment. In the case of joint presence of both types of heterogeneity, models ignoring this heterogeneity may generate results that overestimate the treatment benefit.

6 Hauptdokument

6.1 Wissenschaftlicher und methodischer Hintergrund

Die Reaktion von Personen auf Medikamente, sei es nun positiv oder negativ, ist ein komplexes Phänomen, das durch viele verschiedene Gene beeinflusst wird (Evans & Relling 1999). Viele häufig verordnete Medikamente weisen zum Teil erhebliche interindividuelle Unterschiede ihrer therapeutischen Wirkung und ihrer Nebenwirkungen auf, die nicht mit bekannten Einflussfaktoren wie Alter, Körpermasse, Nieren- oder Leberfunktion erklärt werden können. So sind beispielsweise Betablocker, Statine und Antidepressiva überhaupt nur bei 25 bis 60 % der Patienten wirksam. Als Ursache mancher dieser Unterschiede konnten bereits vererbte genetische Merkmale identifiziert werden (Anonymous 2005).

Die Pharmakogenetik (engl. pharmacogenetics) befasst sich mit dem Einfluss der unterschiedlichen genetischen Ausstattung von Patienten auf die Wirkung von Arzneimitteln. Sie erlaubt Vorhersagen über die individuelle Wirkung eines Arzneimittels, was eine näher an den individuellen Bedarf eines Patienten angepasste Dosierung ermöglicht und relative Überdosierungen vermeiden hilft. Genetische Variabilität beeinflusst die Wirkung von Arzneimitteln von der Absorption bis zur vollständigen Elimination (Evans & McLeod 2003). Ziel der pharmakogenetischen Forschung ist es, die genetische Variabilität der Arzneimittelwirkungen auf breiter Basis aufzuschlüsseln, um diese Erkenntnisse für die Arzneimittelentwicklung und zur Individualisierung der Pharmakotherapie einzusetzen. In der Pharmakogenetik wird je nach Häufigkeit des Auftretens zwischen genetischen Polymorphismen und seltenen genetischen Varianten unterschieden. Als Polymorphismen werden solche auf einem Gen determinierten Merkmale bezeichnet, die in mindestens zwei Genotypen auftreten und deren Allelhäufigkeit mindestens 1 % beträgt. Bei einer Häufigkeit von < 1 % spricht man von seltenen genetischen Varianten (Anonymous 2005).

Bei Pharmakogenomik (engl. pharmacogenomics) handelt es sich um eine Wissenschaft, die sich mit germinalen genetischen Variationen und mit deren Einfluss auf das Antwortverhalten auf pharmakologische Substanzen beschäftigt. Pharmakogenomik untersucht, inwieweit diese Variationen genutzt werden können, um die Antwort von Patienten auf bestimmte Medikamente vorherzusagen (Evans & Johnson 2001). Mit Hilfe der Pharmakogenomik wird u. a. eine individualisierte Arzneimitteltherapie („Individualisierte Medizin“ oder „Personalisierte Medizin“) angestrebt, bei der Patienten das für ihr Genmaterial maßgeschneiderte Medikament in der vorhergesagt wirksamen Dosierung erhalten. Große Relevanz in diesem Zusammenhang hat der Genotyp des Patienten. Bestimmte Mutationen oder Polymorphismen in Genen, die für Enzyme codieren, die wiederum unter anderem Medikamente verstoffwechseln, können dazu führen, dass Medikamente schneller, langsamer oder gar nicht abgebaut werden. Das kann zum Nichtwirken des Medikaments führen oder zu Nebenwirkungen, die im schlimmsten Fall den Tod des Patienten verursachen können. Einer Schätzung nach sterben in Deutschland jährlich etwa 17.000 Menschen wegen solcher Nebenwirkungen. Der Ansatz der Pharmakogenomik birgt aber auch ethische und rechtliche Probleme hinsichtlich des Umgangs mit belastenden genetischen Informationen und mit dem Datenschutz. Das Langzeitpotential der Pharmakogenomik liegt darin, Erkrankte anhand biologischer Mechanismen zu stratifizieren und präventive sowie therapeutische Ansätze zu entwickeln, die auf genetischen Risikofaktoren basieren (Kalow et al. 2005; Evans & McLeod 2003; Guttmacher & Collins 2002).

In diesem Sinn befassen sich beide Gebiete, die Pharmakogenetik wie die Pharmakogenomik, mit dem Einfluss der Erbanlagen (Genom) auf die Wirkung von Arzneimitteln. Gelegentlich werden die Begriffe auch gleichbedeutend verwendet, meist aber wird zwischen der Pharmakogenomik als Anwendung einer DNA-basierten Genotypisierung mit dem Ziel, pharmazeutische Substanzen gezielt für spezifische Populationen zu entwickeln, und der Pharmakogenetik als Studium der genetischen Variationen, die zu einem unterschiedlichen Ansprechen von Individuen auf Arzneimittel führen, unterschieden (WHO 2008).

Wurden anfangs hauptsächlich genetische Unterschiede bei den Arzneimittel abbauenden Enzymen entdeckt, so sind heute auch Polymorphismen und genetische Varianten für andere wirkungsrelevante Prozesse wie Absorption und Verteilung sowie für Transportproteine und Rezeptoren der Arzneimittel

bekannt. Auf diese Weise haben genetische Merkmale einen Einfluss auf die Pharmakokinetik und auch die Pharmakodynamik sehr vieler Arzneimittel (Anonymous 2005).

Zur Schätzung der Langzeiteffektivität einer medikamentösen Behandlung während der Lebenszeit der Patienten werden im Rahmen von HTA üblicherweise entscheidungsanalytische Modelle herangezogen, bei chronischen Erkrankungen meist Markov-Modelle. Diese dienen u. a. dazu, in sinnvoller und plausibler Weise die Behandlungseffekte, die in klinischen Studien mit kurzem Zeithorizont beobachtet wurden, über den Zeithorizont der klinischen Studien hinaus zu extrapolieren. Dabei werden sowohl Erkrankungsinzidenz und -progression, als auch Mortalität betrachtet (Beck & Pauker 1983; Sonnenberg & Beck 1993; Kuntz & Weinstein 2001). In vielen dieser Modelle wird die Wirksamkeit der pharmakologischen Substanzen über die relative Risikoreduktion (RRR), bezüglich Mortalität oder Erkrankungsprogression modelliert. Diese Langzeiteffekte werden oft aus klinischen Studien mit kurzem Zeithorizont geschätzt und auf den Langzeithorizont übertragen.

In einem Markov-Modell durchläuft eine hypothetische Patientenkohorte sich gegenseitig ausschließende Gesundheitszustände, die durch klinische Erkrankungsstadien und Behandlungsstrategien definiert werden. Die Übergangswahrscheinlichkeiten der verschiedenen Zustände hängen von individuellen genetischen und klinischen Charakteristika, dem Verhaltensprofil, dem aktuellen Gesundheitszustand und der Behandlung des Patienten ab. Die genetischen Faktoren sind jedoch in den meisten Fällen unbekannt und Hinweise auf pharmakogenetische Effekte sehr limitiert. Daher war es bislang nur selten möglich, genetische Heterogenität in diese Modelle zu integrieren. Stattdessen wird mangels Evidenz klassischerweise eine einheitliche (uniforme) Wirksamkeit der Medikamente (z. B. auf Krankheitsprogression oder Mortalität) für alle behandelten Patienten angenommen; eine mögliche Heterogenität in der Behandlungseffektivität in Abhängigkeit von der genetischen Ausstattung wird meistens ignoriert. Oft nehmen diese Modellierungen sogar explizit an, dass alle Personen in einem bestimmten Gesundheitszustand homogen in Bezug auf ihre absoluten oder relativen klinischen Vorteile oder Risiken sind, die durch die Behandlung entstehen.

Neueste Untersuchungen in der Pharmakogenomik zweifeln diese Annahme der uniformen Risikoreduktion bei unterschiedlichen Patienten an. Es konnte gezeigt werden, dass bei vielen Erkrankungen genetische Faktoren – ob bekannt oder unbekannt – die Wirksamkeit der Medikamente und/oder die Wahrscheinlichkeit für Nebenwirkungen beeinflussen (Price Evans 1993; Weber 1997; Guttmacher & Collins 2002). Wenn also Modelle ignorieren, dass die genetische Heterogenität einen Einfluss auf die Behandlungsantwort ausübt, dann kann dies zu einem verzerrten Ergebnis führen. Die Richtung und Größe dieses Pharmacogenomics-Bias (PGX-Bias) ist von vielen Parametern abhängig, die den Krankheitsprozess beeinflussen.

Ziel dieses HTA-Berichts ist deshalb eine systematische Evaluation des PGX-Bias. Insbesondere sollen Existenz, Richtung und Größe einer Verzerrung in entscheidungsanalytischen Modellierungen basierend auf klinischen Studien bewertet werden.

Neben einem systematischen Bias spielt auch der Zufallsfehler in klinischen Studien eine Rolle bei der Beurteilung von Fehlermöglichkeiten. Der vorliegende HTA-Bericht befasst sich ausschließlich mit dem Aspekt des systematischen Bias.

6.1.1 Definitionen von Heterogenität im Kontext des PGX-Bias

Der PGX-Bias setzt sich aus zwei Hauptkomponenten zusammen. Bei einer Komponente handelt es sich um den Effekt, den die genetische Heterogenität auf die Behandlungswirksamkeit ausübt. Bei der anderen Komponente handelt es sich um den Effekt, den die genetische Heterogenität auf die Erkrankungsprogression ausübt. Der Grund für diese zweiseitige Betrachtung liegt darin, dass genetische Faktoren, die die Behandlungswirksamkeit beeinflussen, ebenfalls Einflussfaktoren für die Krankheitsprogression sein können. Im Folgenden werden diese beiden Komponenten näher erläutert. Ein klinisches Beispiel wird im Anschluss an die Modellbeschreibungen geliefert.

6.1.1.1 Heterogenität in der natürlichen Erkrankungsprogression (HP)

Wenn die Progressionsrate, d. h. die Geschwindigkeit des Übergangs von einem früheren zu einem späteren Stadium bei unbehandelten Patienten von der genetischen Ausstattung abhängt, so bezeichnen wir dieses Phänomen als Heterogenität in der natürlichen Erkrankungsprogression (HP). Wenn dieses Phänomen bei fehlender Adjustierung für diese Heterogenitätskomponente in statistischen Analysen und Modellierungen zu einem verzerrten Ergebnis führt, dann bezeichnen wir diesen Bias im Folgenden als Bias durch Heterogenität in der Progression (engl. Heterogeneity in Progression Bias), kurz als HP-Bias.

6.1.1.2 Heterogenität in der Behandlungswirksamkeit (HW)

Wenn die Wahrscheinlichkeit für ein Antwortverhalten auf eine Behandlung von der genetischen Ausstattung abhängt, so bezeichnen wir dieses Phänomen als Heterogenität in der Behandlungswirksamkeit (HW). Wenn dieses Phänomen bei fehlender Adjustierung für diese Heterogenitätskomponente zu einem verzerrten Ergebnis führt, dann bezeichnen wir diesen Bias im Folgenden als Bias durch Heterogenität in der Wirksamkeit (engl. Heterogeneity in Treatment Effect Bias), kurz als HW-Bias.

6.1.1.3 Kombinierte Heterogenität (HP & HW)

Wenn ein genetischer Faktor sowohl die Erkrankungsprogression bei unbehandelten Patienten als auch die Wirksamkeit eines Medikaments beeinflusst, so bezeichnen wir dieses Phänomen als Kombinierte Heterogenität in Progression und Behandlungswirksamkeit (HP & HW). Wenn die Nichtberücksichtigung dieses Phänomens zu einem verzerrten Ergebnis führt, so bezeichnen wir diesen Fehler als gemeinsamen Bias (Joint Bias).

6.2 Forschungsfragen

Dieser HTA-Bericht befasst sich mit der übergreifenden Fragestellung:

- Welche Rolle spielen genetische Heterogenität und PGX-Bias bei der Beurteilung systematischer Verzerrungen von Ergebnissen im Rahmen von HTA?

Im Folgenden werden die konkreten Forschungsfragen des vorliegenden HTA-Berichts formuliert und abgegrenzt.

- Welchen Einfluss hat ein PGX-Bias bei der Beurteilung von Studienergebnissen (aus klinischen Studien und entscheidungsanalytischen Simulationen)?
- Führt die genetische Heterogenität zu systematischen Verzerrungen von Studienergebnissen?
- Wie sind Richtung und Größe einer Verzerrung in entscheidungsanalytischen Modellierungen basierend auf klinischen Studien zu bewerten?
- Welche Simulationsmodelle liegen zu der Fragestellung vor?

Die Untersuchungen beziehen sich auf chronische und progressive Erkrankungen, bei denen ein genetischer Faktor (genetische Ausstattung) die Erkrankungsprogression, die Behandlungswirksamkeit oder beides beeinflussen kann. Die theoretischen Überlegungen und Simulationen sollen anhand eines konkreten klinischen Beispiels veranschaulicht und überprüft werden.

6.3 Methoden

6.3.1 Überblick

Zur Beantwortung der Forschungsfragen wird in den folgenden Schritten vorgegangen:

1. Systematische Literaturrecherche und Einschluss relevanter Studien
2. Qualitative Synthese der eingeschlossenen Literatur in Evidenztabelle
3. Durchführung einer eigenen Simulation zur Bestimmung des PGX-Bias
4. Veranschaulichung und Überprüfung der Simulationsergebnisse an einem realen klinischen Beispiel
5. Vergleich der eingeschlossenen Studien mit der eigenen Simulationsstudie
6. Ableitung von Schlussfolgerungen und Empfehlungen

6.3.2 Quellen und Literaturrecherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche zu klinischen Studien, HTA-Berichten und klinischen und/oder gesundheitsökonomischen entscheidungsanalytischen Modellierungsstudien durchgeführt, die den Aspekt des Einflusses genetischer Heterogenität auf die Validität von Studienergebnissen bzw. das Vorliegen eines PGX-Bias verursacht durch Nichtberücksichtigung der genetischen Heterogenität der Studienpopulation untersuchen.

Hierzu wurden die relevanten Datenbanken durchsucht: MEDLINE, PreMEDLINE, EMBASE, CINAHL, EconLit, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Database of Reviews of Effects, NHS HTA-Datenbanken (DARE, NHS EED, HTA), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU). Die Suche wurde ergänzt in: Health Services/Technology Assessment (HSTAT), International Health Technology Assessment (IHTA), Science Citation Index (Science Citation Index Expanded, Social Science Citation Index and Arts & Humanities Citation Index).

Die systematische Recherche wurde zeitlich nicht eingeschränkt und umfasste Dokumente in englischer oder deutscher Sprache. Es wurde eine Freitextsuche mit Schlagwörtern und deren Verknüpfungen mit AND/OR/NOT-Operatoren durchgeführt.

In der Suche wurden u. a. die folgenden Schlagwörter verwendet: pharmacogenomics, pharmacogenetics, heterogeneity, progression, efficacy, bias, distortion, error in modeling.

Die Recherche wurde um Referenzen aus relevanten Reviews und den identifizierten Originalpublikationen sowie einer Expertenbefragung ergänzt.

6.3.3 Systematische Literaturselektion sowie Ein- und Ausschlusskriterien

Die Selektion der im Zuge der Recherche identifizierten Literatur erfolgte in zwei Arbeitsschritten. Zunächst wurden alle gefundenen Literaturstellen in eine Literaturdatenbank (EndNote® 9, ISI ResearchSoft™, Stamford, Conn., USA) importiert und von den einzelnen Autoren des vorliegenden Berichts unabhängig durch Sichtung der Titel und Abstracts nach den 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 Abstracts wurden ausschließlich Volltextpublikationen in die systematische Bewertung eingeschlossen.

Da der Fokus dieses HTA-Berichts auf den methodischen Aspekten liegt, erfolgte eine manuelle Sichtung nach Titel und Abstracts aufgrund methodischer Relevanz. Dabei wurden Dokumente aus verschiedenen Bereichen (medizinisch, ökonomisch, methodisch etc.) eingeschlossen. Studien, die keine methodischen Aspekte der Pharmakogenetik oder Pharmakogenomik berichteten, sondern

Beispiele für das Bestehen einer genetischen Heterogenität bei verschiedenen Erkrankungen beschrieben, wurden ausgeschlossen.

6.3.4 Kurzbeschreibung der einzelnen Studien und Bewertung der Studienqualität

Es erfolgte eine systematische und standardisierte Kurzbeschreibung der wesentlichen Inhalte der eingeschlossenen Studien. Dabei werden die folgenden Aspekte betrachtet:

- Fragestellung/Zielsetzung der Studie
- Heterogenitätsfaktor/Modellparameter
- Definition des Bias
- Verwendete Modelle
- Klinische Beispiele
- Ergebnisse
- Schlussfolgerungen der Autoren

6.3.5 Datenextraktion und qualitative Synthese

Die wichtigsten Daten der medizinischen, ökonomischen und methodischen Dokumente wurden systematisch extrahiert und in Evidenztabelle zusammengestellt. Hierfür wurde in Anlehnung an die Instrumente der German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care erarbeitete und des gesundheitsökonomischen Panels der German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care (Lühmann et al. 1999, Siebert et al. 1999) eine Evidenztabelle mit den folgenden Merkmalen generiert:

Evidenztabelle Methoden:

- Autor, Jahr
- Fragestellung/Zielsetzung
- Kontext
- Analysetechnik
- Heterogenitätsfaktor
- Definition des Bias
- Modelltyp
- Klinische Anwendung

Evidenztabelle Ergebnisse:

- Autor, Jahr
- Existenz eines Bias
- Richtung des Bias
- Größe des Bias
- Autorenschlussfolgerungen
- Eigener Kommentar

6.3.6 Quantitative Simulation des PGX-Bias

Zur validen Untersuchung eines PGX-Bias sollte bei Mangel an publizierten Studienergebnissen eine eigene entscheidungsanalytische Simulation durchgeführt werden, die sowohl die genetisch bedingte Heterogenität in der Krankheitsprogression als auch die genetische bedingte Heterogenität in der Behandlungswirksamkeit untersucht.

6.3.6.1 Übergreifendes Konzept

Die Untersuchungen dieses HTA-Berichts beziehen sich auf chronische und progressive Erkrankungen, bei denen ein genetischer Faktor die Erkrankungsprogression, die Behandlungswirksamkeit oder beides beeinflussen kann.

Es werden zwei einfache Markov-Modelle entwickelt, wobei in einem Modell für das Vorhandensein dieses genetischen Faktors adjustiert wird, im anderen Modell dagegen nicht adjustiert wird. Die durch eine Intervention entstehenden Gewinne an Lebenserwartung, die die beiden Modelle liefern, werden dann miteinander verglichen. Die relative Abweichung der Ergebnisse des nicht-adjustierten Modells von den Ergebnissen des adjustierten Modells wird als PGX-Bias definiert.

Als klinisches Beispiel zur Anwendung unseres einfachen Modells zur Schätzung der Richtung und der Größe des PGX-Bias wird die lipidsenkende Pravastatintherapie bei Patienten mit koronarer Atherosklerose herangezogen. Es wird der Behandlungseffekt von Pravastatin untersucht, indem bei einem Modell für einen genetischen Faktor adjustiert wird, der sowohl die Progression von koronarer Atherosklerose als auch die Wirksamkeit von Pravastatin beeinflusst, während im zweiten Modell dieser genetische Faktor nicht berücksichtigt wird.

6.3.6.2 Einfache Markov-Modelle

Wir verwenden für unsere Simulationen ein einfaches, allgemeines Markov-Modell mit einem lebenslangen Zeithorizont für eine chronische, progressive Erkrankung mit drei grundlegenden Gesundheitszuständen: einem frühen Erkrankungsstadium, einem späten Erkrankungsstadium und dem Tod. Allgemeines Modell bedeutet in diesem Zusammenhang, dass dieses Modell nicht für eine spezifische einzelne Erkrankung entwickelt wurde, sondern der vereinfachten Abbildung von chronischen, progressiven Erkrankungen im Allgemeinen dient.

Wir gehen von einem biallelischen Polymorphismus, d. h. einem Gen mit den beiden Allelen (Ausprägungen) A1 und A2 aus. Für einen solchen biallelischen Polymorphismus gibt es drei Genotypen: A1A1, A1A0 und A0A0. Wir nehmen weiterhin an, dass sich der Polymorphismus im Hardy-Weinberg-Gleichgewicht (HWE) befindet, was die Risikoabschätzung mittels Assoziationsstudien ermöglicht. Zur Vereinfachung gehen wir von einem dominanten Verhalten des Gens (z. B. auf Responderstatus und Progression) aus und fassen die Genotypen zu den Gruppen bzw. dem dichotomen „genetischen Faktor“ G mit den Ausprägungen G+ und G- zusammen. Dabei steht G+ für „Anwesenheit des genetischen Faktors“, d. h. Träger des A1-Allels (also A1A1 oder A1A0), und G- steht für die „Abwesenheit des genetischen Faktors“, d. h. Nicht-Träger des A1-Allels (A0A0). Zusammenfassend wird also davon ausgegangen, dass es sich bei dem Heterogenitätsfaktor um einen genetischen Faktor mit dichotomer Ausprägung handelt, der sowohl die natürliche Progression als auch Behandlungswirksamkeit beeinflusst. Es wird ferner von einer chronisch-progredienten Erkrankung ausgegangen, bei der eine Regression oder Genesung nicht möglich ist.

Im Folgenden werden die beiden Ausprägungen des genetischen Faktors, die im Modell verwendet werden, definiert.

I) Auswirkung der Heterogenität auf die Erkrankungsprogression (HP)

Bezüglich der Progression werden die genetischen Ausprägungen gegliedert in:

- „Schlechte Ausprägung“ des genetischen Faktors mit Vorhandensein des Allels
- „Gute Ausprägung“ des genetischen Faktors mit Abwesenheit des Allels (G-)

G+ wird willkürlich als „schlecht“ für die natürliche Progression der Erkrankung definiert, im Sinn, dass unbehandelte Personen mit G+ schneller vom frühen Erkrankungsstadium in das späte Stadium überwechseln, als dies bei Personen ohne diesen genetischen Faktor (G-) der Fall ist.

II) Auswirkung der Heterogenität auf die Behandlungswirksamkeit (HW)

Die beiden genetischen Ausprägungen werden zudem danach gegliedert, ob sie

- mit einem größeren (oder - im Fall von fehlender Heterogenität – einem gleichen) relativen Behandlungsvorteil assoziiert sind (definiert als starke Responder), oder
- ob sie zu einer geringeren Behandlungsantwort führen (schwache Responder).

Dabei wird als möglich angenommen, dass die Behandlung a) die Progression vom frühen zum späten Stadium, b) die krankheitsspezifische Mortalität oder c) beide Risiken reduzieren kann. In Extremfällen könnten schwache Responder 0 % relative Risikoreduktion (RRR) und starke Responder 100 % relative Risikoreduktion (RRR) erfahren.

III) Kombinierte Auswirkung der Heterogenität (HP & HW)

In der Realität ist der bezüglich der Progression „schlechte Genotyp“ (G+) in den meisten Fällen mit einem starken Responder assoziiert, d. h. die RRR auf Grund von medikamentöser Behandlung ist größer bei Individuen mit schneller Erkrankungsprogression als bei Patienten mit langsamer Progression. Dennoch wurde im Rahmen unserer Simulationen auch der umgekehrte Fall berücksichtigt, nämlich dass der „gute Genotyp“ (G-), also der Genotyp der Patienten mit der langsamen Krankheitsprogression, mit einem starken Responseverhalten bezüglich der Behandlung assoziiert ist.

Um den Bias zu untersuchen, der durch die Heterogenität hervorgerufen werden könnte, haben wir zwei Versionen des Modells entworfen.

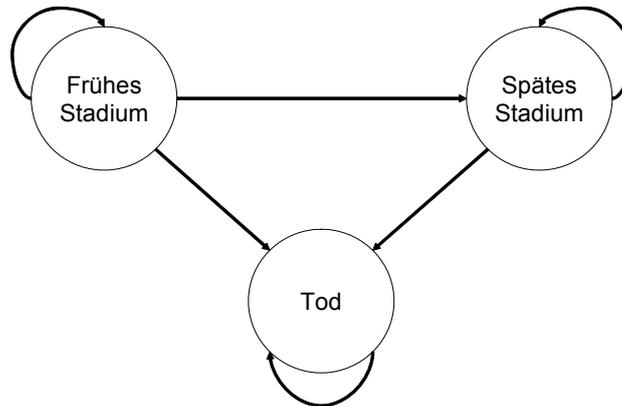
Im nicht-adjustierten Modell (Abbildung 1a) wird für keine Heterogenität adjustiert. Für die Progression von einem frühen zu einem späten Erkrankungsstadium wird eine einheitliche und konstante durchschnittliche Wahrscheinlichkeit für die gesamte Patientenpopulation benutzt. Ebenso wird eine einheitliche und konstante durchschnittliche Behandlungswirksamkeit für die gesamte behandelte Population angenommen. Die Behandlungswirksamkeit wird dabei ausgedrückt als der Anteil der Patienten, die erfolgreich behandelt wurden, wobei eine Reduktion der Progression, eine Reduktion der Mortalität oder eine Reduktion beider Risiken berücksichtigt wird. Das nicht-adjustierte Modell beinhaltet nur die drei grundlegenden Markov-Zustände frühes Erkrankungsstadium, spätes Erkrankungsstadium und Tod.

Im adjustierten Modell (Abbildung 1b) werden verschiedene genetische Ausprägungen berücksichtigt, wobei diese sowohl die Progression der Erkrankung bei Abwesenheit von Behandlung (HP) als auch die Wirksamkeit der Behandlung (HW) beeinflussen. Das adjustierte Modell beinhaltet separate Markov-Zustände für die beiden genetischen Gruppen G+ und G-. Dies ermöglicht es, genotypspezifische Progressionswahrscheinlichkeiten und genotypspezifische Behandlungswirksamkeiten zu berücksichtigen. Bei unbehandelten Patienten wird vereinfachend angenommen, dass die krankheitsstadiumspezifische Mortalität nicht vom genetischen Faktor abhängt. Bei behandelten Patienten wird dagegen davon ausgegangen, dass der genetische Faktor die Mortalität über die genotypspezifische Behandlungswirksamkeit beeinflusst. Daher besitzt das adjustierte Markov-Modell fünf Markov-Zustände: 1) frühes Erkrankungsstadium bei G+, 2) frühes Erkrankungsstadium bei G-, 3) spätes Erkrankungsstadium bei G+, 4) spätes Erkrankungsstadium bei G- und 5) Tod. Die Möglichkeiten

verschiedener Genotypen im adjustierten Modell spiegeln die Tatsache wieder, dass im adjustierten Modell HP und HW Berücksichtigung finden.

Es wird angenommen, dass bei Divergenz der Ergebnisse aus den beiden Modellen das adjustierte Modell die Realität besser abbildet und damit die wahren Ergebnisse liefert, während das nicht-adjustierte Modell verzerrte Schätzungen hervorbringt.

a) Nicht-adjustiertes Modell



a) Adjustiertes Modell

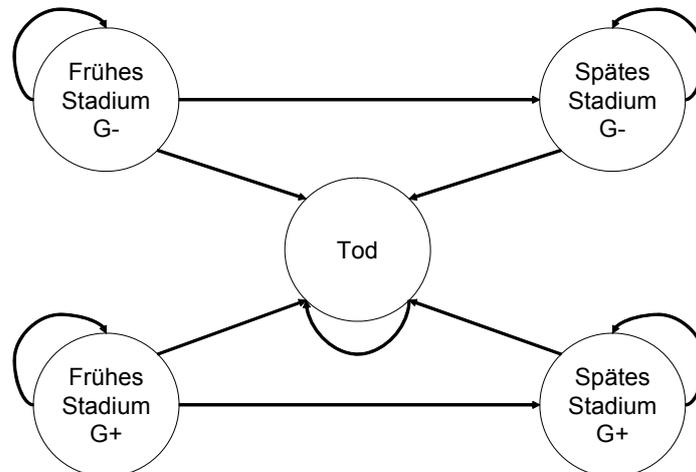


Abbildung 1: Nicht-adjustiertes und adjustiertes Modell (G+: Heterogenitätsfaktor liegt vor, G-: Heterogenitätsfaktor liegt nicht vor).

6.3.6.3 Studiendesign und Simulations-Framework

Als interessierende Zielgröße und Outputparameter der Markov-Modell-Simulation wurde die Restlebenserwartung gewählt und dementsprechend ein lebenslanger Zeithorizont verwendet. Die Zykluslänge beträgt ein Jahr. Es werden drei verschiedene Szenarien mit folgenden Annahmen analysiert:

Szenario 1

Die Behandlung reduziert die krankheitsspezifische Mortalität ohne die Progression zu beeinflussen.

Szenario 2

Die Behandlung reduziert die Progression vom frühen zum späten Erkrankungsstadium ohne direkt die stadiumsspezifische Mortalität zu beeinflussen.

Szenario 3

Die Behandlung reduziert sowohl die Erkrankungsprogression als auch direkt die krankheits-spezifische Mortalität in den beiden Erkrankungsstadien.

6.3.6.4 Operationalisierung des PGX-Bias

Für jedes der drei Szenarien wird das folgende Vorgehen gewählt:

Es wird der Gewinn an Lebenserwartung ermittelt, der durch die Behandlung entsteht. Dies entspricht der Differenz der Lebenserwartung mit vs. ohne Behandlung. Diese Berechnung wird einmal mit dem nicht-adjustierten Modell ($\Delta LE_{\text{unadjustiert}}$) und einmal mit dem adjustierten Modell ($\Delta LE_{\text{adjustiert}}$) durchgeführt.

Der PGX-Bias wird definiert als die relative Abweichung (in %) des Zugewinns an Lebenserwartung durch die Behandlung im nicht-adjustierten Modell von dem entsprechenden Wert im adjustierten Modell.

$$\text{PGX-Bias} = [(\Delta LE_{\text{unadjustiert}} - \Delta LE_{\text{adjustiert}}) / \Delta LE_{\text{adjustiert}}] * 100 \%$$

Beide Modelle, das nicht-adjustierte und das adjustierte, besitzen eine Vielzahl von Parametern (s. hierzu Abschnitt 6.3.6.6) und die Ergebnisse werden in Bezug auf den Gewinn an Lebenserwartung in Abhängigkeit von der Behandlung miteinander verglichen. Diese Analysen werden für alle drei Szenarien durchgeführt. Im Anschluss werden die Modellparameter über einen großen Wertebereich variiert, um ihren Einfluss auf den möglichen Bias zu evaluieren (Sensitivitätsanalyse).

6.3.6.5 Wichtige Annahmen des Simulationsmodells

Um die Analysen überschaubar und interpretierbar zu halten, wurden im Modell mehrere vereinfachende Annahmen gemacht:

- Der Erkrankungsprozess kann durch zwei Erkrankungsstadien angenähert werden, dem frühen und dem späten Erkrankungsstadium. Die Erkrankung ist chronisch und progressiv bei allen Patienten, d. h. es gibt weder Genesung noch Remission.
- Es wird ausschließlich ein dichotomer genetischer Faktor betrachtet, der die natürliche Progression oder die Behandlungswirksamkeit (relative Risikoreduktion = RRR) oder beides beeinflussen kann.
- Genotypspezifische Übergangswahrscheinlichkeiten und genotypspezifische Wirksamkeiten sind konstant und variieren nicht über die Zeit oder mit dem Alter der Patienten.
- Durchschnittliche alters- und geschlechtsspezifische Mortalitätsraten (Hintergrundsterblichkeit) basieren auf amtlichen Sterbetafeln. Die krankheitsspezifische Mortalität wird ausgedrückt als die Sterbewahrscheinlichkeit, die durch die Krankheit verursacht wird; diese ist im späten Erkrankungsstadium größer als im frühen Erkrankungsstadium. Bedingt für Alter und Erkrankungsstadium, ist die krankheitsspezifische Mortalität unabhängig von der Zeit seit Erkrankungsbeginn oder Progression (Übergang ins späte Erkrankungsstadium).
- Sofern die Behandlung das Mortalitätsrisiko reduziert, dann ist die RRR im frühen und im späten Erkrankungsstadium gleich.
- Es wird davon ausgegangen, dass die durchschnittlichen Modellparameter, die im nicht-adjustierten Modell verwendet werden, wie in den meisten Fällen üblich aus klinischen Studien mit kurzem bis mittlerem Beobachtungszeitraum gewonnen wurden und keine wieder-

holten Endpunktmessungen vorliegen. Daher ist es nicht sehr wahrscheinlich, dass mögliche Änderungen in der Wirksamkeit der Behandlung oder der Progression im zeitlichen Verlauf erkannt werden können. Auf die Anwendung von zeitabhängigen Daten bei klinischen Studien wird in der Diskussion dieses Berichts näher eingegangen.

6.3.6.6 Basisfallanalyse und Sensitivitätsanalysen

Um den reinen Effekt der Heterogenität in der Behandlungswirksamkeit (HW) untersuchen zu können, wird in der Basisfallanalyse von der Abwesenheit einer Heterogenität in der Erkrankungsprogression (HP) ausgegangen. D. h. bei unbehandelten Personen ist die Progression unabhängig vom Genotyp. Diese Bedingung wird in den Sensitivitätsanalysen variiert.

Um zu untersuchen, ob und in welchen Situationen (z. B. bestimmte Parameterbereiche) das Fehlen einer Adjustierung für genetische Heterogenität einen schwerwiegenden Bias bewirkt, wird ein dreistufiges Verfahren gewählt.

Im ersten Schritt werden die Parameter eines hypothetischen aber realistischen Basisfalls definiert, für den dann der PGX-Bias bestimmt wird. Dies gibt einen ersten Anhaltspunkt für Existenz, Richtung und Größe eines PGX-Bias für ein solches hypothetisches Szenario.

In zweiten Schritt wird für jeden Modellparameter über einen breiten Wertebereich eine Einweg-Sensitivitätsanalyse durchgeführt, um potenziell einflussreiche Parameter zu identifizieren und vorzuselektieren.

Im dritten Schritt wird eine Mehrweg-Sensitivitätsanalyse durchgeführt, die sowohl HP und HW als auch zusätzlich die Parameter untersucht, die im zweiten Schritt (Einweg-Sensitivitätsanalysen) den größten Einfluss zeigten.

Im Folgenden werden die einzelnen Parameter, auf denen das Modell basiert, erläutert. In Tabelle 1 sind alle Parameterwerte für die Basisfallanalyse und die Wertebereiche für die Sensitivitätsanalyse angegeben.

1. Alter bei Behandlungsbeginn: im Basisfall wird von 60 Jahren ausgegangen, bei der Sensitivitätsanalyse liegt der Wertebereich zwischen Null und 80 Jahren. Der breite Bereich wurde gewählt, um das Modell bezüglich interner Plausibilität beurteilen zu können.
2. Anfängliche Prävalenz von Patienten mit G- (schwache Responder): im hypothetischen Basisfall wird davon ausgegangen, dass 15 % der neu diagnostizierten Patienten der Ausprägung G- des genetischen Faktors angehören und somit schwache Responder sind. Dies entspricht im HWE einer Allelhäufigkeit von 39 % für den genetischen Faktor G-. In der Sensitivitätsanalyse wird für die Prävalenz schwache Responder ein Wertebereich von 0 % bis 70 % untersucht (Allelhäufigkeiten von 0 % bis 84 % für den genetischen Faktor G-).
3. Gesamte jährliche Progressionswahrscheinlichkeit vom frühen zum späten Erkrankungsstadium (gewichteter Durchschnitt beider Genotyppopulationen): im Basisfall wird diese Progressionswahrscheinlichkeit auf 5 % gesetzt: In der Sensitivitätsanalyse wird der gesamte Wahrscheinlichkeitsraum untersucht.
4. Jährliche krankheitsspezifische Mortalität für Patienten im frühen oder späten Stadium: Im Basisfall wird eine Mortalität von 3 % für Erkrankte im frühen Stadium und von 14 % für Erkrankte im späten Stadium angesetzt. In der Sensitivitätsanalyse werden beide Werte (Basisfallwerte für frühes und spätes Stadium, d. h. 3 % bzw. 14 %) jeweils mit dem gleichen Faktor multipliziert, wobei dieser Faktor über einen Bereich von 0,2 und 5 variiert wird. Dies entspricht in den Sensitivitätsanalysen einem Wertebereich von 0,6 % bis 15 % für die krankheitsspezifische Mortalität im Frühstadium und von 2,8 % bis 70 % für die krankheitsspezifische Mortalität im Spätstadium.
5. Durchschnittliche Wirksamkeit der Behandlung für die gesamte Population, d. h. die prozentuale Risikoreduktion, die durch die Behandlung bewirkt wird (gewichteter Durchschnitt beider Genotyppopulationen). Abhängig vom betrachteten Szenario gilt die Risikoreduktion für die krankheitsspezifische Mortalität oder für die Erkrankungsprogression oder für beides: Im Basisfall wird ein Wert von 30 % verwendet. In der Sensitivitätsanalyse ein Bereich von 0 % bis 85 %.

6. Die Heterogenität in der Behandlungswirksamkeit wird definiert als Quotient der Behandlungswirksamkeiten der beiden Genotypen (= Wirksamkeitsquotient HW). Betrachtet man beispielsweise Szenario 1, so wird der Wirksamkeitsquotient HW berechnet aus der prozentualen Mortalitätsreduktion bei Personen mit G+ dividiert durch die prozentuale Mortalitätsreduktion bei Personen mit G-. Der Basisfall untersucht die Situation, in der es nur Responder und Nonresponder gibt, d. h. nur Patienten mit G+ sprechen auf die Behandlung an, während bei Patienten mit G- keinerlei Risikoreduktion durch die Behandlung erzielt wird. Unter dieser Basisfallannahme hat der Wirksamkeitsquotient den Wert plus unendlich ($+\infty$). In der Sensitivitätsanalyse wird diese Situation erweitert und der Wirksamkeitsquotient wird zwischen Null und unendlich variiert. Dies umfasst auch die Situation, dass keine Heterogenität bezüglich der Behandlungswirksamkeit existiert (d. h. Wirksamkeitsquotient HW = 1) und die (eher seltenen) Situationen, in denen bei den langsam progredierenden (G-) Patienten eine höhere Behandlungswirksamkeit zu erzielen ist als bei den schnell progredierenden (G+)-Patienten (d. h. Wirksamkeitsquotient HW < 1).
7. Die Heterogenität in der Progression der Erkrankung wird definiert als Quotient der jährlichen Progressionswahrscheinlichkeiten der beiden Genotypen (= Progressionsquotient HP). Der Progressionsquotient HP wird berechnet aus der jährlichen Progressionswahrscheinlichkeit von Personen mit G+ dividiert durch die jährliche Progressionswahrscheinlichkeit von Personen mit G-. Da G+ als der Genotyp (Ausprägung des genetischen Faktors) definiert ist, der zu einer schnelleren Progression führt, reicht der theoretische Wertebereich des Progressionsquotienten von eins bis plus unendlich ($+\infty$). Im Basisfall wird allein der Effekt der Heterogenität für die Behandlungswirksamkeit untersucht und davon ausgegangen, dass keine Heterogenität für die Progression vorliegt (d. h. HP = 1). In der Sensitivitätsanalyse werden beide Formen der Heterogenität untersucht und für die Heterogenität der Progression der gesamte Wertebereich evaluiert (d. h. von eins bis $+\infty$).

Im adjustierten Modell werden genotypspezifische Progressionswahrscheinlichkeiten bei Abwesenheit von Behandlung als Funktion der anfänglichen Prävalenz von G-, der gesamten jährlichen Progressionswahrscheinlichkeit (gewichteter Durchschnitt beider genetischer Gruppen) und der Heterogenität in der Progression (Progressionsquotient) ausgedrückt.

Für die Szenarien, in denen die Behandlung einen Einfluss auf die Progression besitzt (Szenario 2 und 3), ist die genotypspezifische Progression unter Behandlung eine Funktion der natürlichen genotypspezifischen Progression (d. h. ohne Behandlung, s. vorheriger Punkt), der gesamten Progressionsreduktion (gewichteter Durchschnitt beider genetischer Gruppen) und der Heterogenität in der Wirksamkeit (Wirksamkeitsquotient). Folglich hängt die genotypspezifische Progression bei behandelten Patienten sowohl von der Heterogenität in der Progression (Progressionsquotient) als auch von der Heterogenität in der Wirksamkeit des Medikaments (Wirksamkeitsquotient) ab.

Für die Szenarien, in denen die Behandlung einen Einfluss auf die Mortalität besitzt (Szenario 1 und 3), errechnet sich die genotypspezifische Mortalität unter Behandlung als Funktion der Mortalität ohne Behandlung, der gesamten behandlungsbedingten Mortalitätsreduktion (gewichteter Durchschnitt beider genetischer Gruppen) und der Heterogenität in der behandlungsbedingten Mortalitätsreduktion (Wirksamkeitsquotient).

Die Formeln für diese Berechnungen und deren Herleitung sind im Anhang (Abschnitt 8.2) detailliert beschrieben.

Tabelle 1: Basisfallwerte und Wertebereich für die Sensitivitätsanalyse für alle Modellparameter

Parameter	Basisfall-analyse	Sensitivitäts-analyse (Wertebereich)
Alter (in Jahren)	60	0 bis 80
Anfängliche Prävalenz von schwachen Respondern (%)	15	0 bis 70
Jährliche Progressionswahrscheinlichkeit vom frühen zum späten Stadium (%)	5	0 bis 100
Jährliche krankheitsspezifische Mortalität (Multiplikator für Basisfallwerte) ¹	1	0,2 bis 5
Behandlungswirksamkeit (Reduktion der Mortalität und/oder Progression in %) ²	30	0 bis 85
Heterogenität in der Behandlungswirksamkeit HW (Wirksamkeitsquotient) ³	$+\infty$	0 bis $+\infty$
Heterogenität in der Progression HP (Progressionsquotient) ⁴	1	1 bis $+\infty$

¹ Basisfallwerte für die gesamte jährliche krankheitsspezifische Mortalität sind 3 % für das frühe Erkrankungsstadium und 14 % für das späte Erkrankungsstadium. In der Sensitivitätsanalyse werden beide Werte mit dem gleichen Faktor multipliziert, der zwischen 0,2 und 5 variiert wird.

² Angewendet auf die krankheitsspezifische Mortalität bei Szenario 1, auf die Progression bei Szenario 2 oder auf beide bei Szenario 3.

³ Bei HW = 1 (d. h. keine Heterogenität in der Behandlungswirksamkeit) ist der Bias gleich Null. Bei HW = $+\infty$ ist das Medikament nur bei Respondern wirksam und bei Nonrespondern ist die Behandlungswirksamkeit gleich Null.

⁴ Der Wert HP = 1 im Basisfall steht für die Situation, dass keine Heterogenität in der Erkrankungsprogression existiert, d. h. beide Genotypen haben im unbehandelten Fall die gleichen Progressionsgeschwindigkeit.

6.3.7 Klinisches Anwendungsbeispiel: Lipidsenkung bei koronarer Herzkrankheit (KHK)

6.3.7.1 Überblick

Für Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und erhöhten Blutlipidwerten stehen cholesterinsenkende Therapien zur Verfügung. Dies ist ein Beispiel für eine Erkrankung und ihre Behandlung, bei der ein spezifisches Gen vorliegt, das sowohl die natürliche Progression als auch die Behandlungswirksamkeit beeinflusst. D. h. es existiert sowohl Heterogenität in der natürlichen Progression als auch Heterogenität in der Behandlungswirksamkeit.

Dieses Beispiel spiegelt die Situation wider, die in der theoretischen Simulation modelliert wird: es wird eine kontinuierliche Behandlung über einen längeren Zeitraum benötigt und die Erkrankungsprogression kann über ein einfaches Modell mit zwei Stadien in der Krankheitsgeschichte näherungsweise abgebildet werden. KHK ohne eine Vorgeschichte von Myokardinfarkt (Kein MI) repräsentiert das frühe Erkrankungsstadium. Wenn dann eine Herzerkrankung auftritt, stellt diese eine gute Näherung für eine Krankheitsprogression und eine klinische Manifestation der Erkrankung dar. Das Stadium nach einem Herzinfarkt (Post-MI) repräsentiert somit das späte Erkrankungsstadium. Dieses späte Stadium charakterisiert Patienten mit klinisch manifester Erkrankung und die krankheitsspezifische Mortalität ist bei Patienten Post-MI höher als bei Patienten im Stadium Kein MI.

6.3.7.2 Medizinischer Hintergrund

Patienten mit klinisch manifester KHK gehören zur Risikopopulation für kardiovaskuläre Ereignisse wie Myokardinfarkt (MI), Schlaganfall oder Tod durch kardiovaskuläre Ursache. Eine der Behandlungsmethoden, die zur Vermeidung von diesen Endpunkten herangezogen wird ist die cholesterinsenkende medikamentöse Therapie. Es wurde gezeigt, dass diese Behandlung die Progression von koronarer Atherosklerose verzögert (Jukema et al. 1995; MAAS Investigators 1994), dass die Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen reduziert wird (Scandinavian Simvastatin Survival Study Group 1994; LaRosa et al. 1999) und die Gesamtmortalität bei Patienten mit KHK verringert wird (Scandinavian Simvastatin Survival Study Group 1994; LaRosa et al. 1999). Allerdings konnten die Medikamente in einer randomisierten klinischen Studie bei einem Zehntel der Studienpopulation das Auftreten von MI nicht verhindern (Jukema et al. 1995; Libby & Aikawa 2002). Es wurde beschrieben, dass genetische Faktoren einen Einfluss auf die Behandlungsantwort bei cholesterinsenkenden Strategien ausüben (Kuivenhoven et al. 1998).

6.3.7.3 Genetische Hintergrundinformation

Das Cholesteryl-Ester-Transfer-Protein (CETP) spielt eine zentrale Rolle im Metabolismus des HDL-Cholesterin (High Density Lipoprotein Cholesterol). HDL-Lipoproteine fangen zwar weitestgehend überschüssiges Cholesterin ab, ein Teil wird aber an LDL- (Low Density Lipoprotein) und VLDL-Cholesterin (Very Low Density Lipoprotein Cholesterol) zurückgegeben. CETP vermittelt in diesem Kreislauf und das Protein bewirkt eine Nettoabnahme von HDL- und eine Nettozunahme von LDL- und VLDL-Cholesterin (Yen et al. 1989; Tall 1995). Durch diesen Mechanismus fördert CEPT die atherogenen Effekte von LDL und VLDL, während es die protektiven Effekte des HDL auf die Empfänglichkeit für Atherosklerose und für MI durch dessen Reduktion vermindert (Agellon et al. 1991; Hayek et al. 1992; Hannuksela et al. 1994; McPherson et al. 1991; Kuivenhoven et al. 1997; Miller et al. 1977; Gordon & Rifkind 1989). CEPT trägt somit zur Atherogenese und zur Progression von KHK bei (Bhatnagar et al. 1993; Föger et al. 1995).

Es wurden mehrere Polymorphismen in den Genen identifiziert, die für CETP kodieren (Bruce et al. 1998; Corbes et al. 2000). Eine dieser genetischen Variationen ist TaqIB, von dem die zwei Varianten (Allele) B1 und B2 vorliegen (Hannuksela et al. 1994; Freeman et al. 1994). Das B1-Allel wurde mit höheren CETP-Plasmakonzentrationen und gleichzeitig geringeren HDL-Cholesterinkonzentrationen in Verbindung gebracht (Hannuksela et al. 1994; Kuivenhoven et al. 1997; Freeman et al. 1994; Bu et al. 1994). Im Anwendungsbeispiel wird vereinfachend von einem dominanten Verhalten des Gens auf Responderstatus und Progression ausgegangen, so dass die beiden Genotypen B1B1 und B1B2 bzgl. dieses Verhaltens zusammengefasst werden. Es wird also von einem dichotomen „genetischen Faktor“ ausgegangen mit B1-Trägern (B1+) und Nicht-B1-Trägern (B1-). B1-Träger umfassen die Genotypen B1B1 und B1B2, während Nicht-B1-Träger für den Genotyp B2B2 stehen.

6.3.7.4 Heterogenität in der Erkrankungsprogression und Behandlungswirksamkeit

In der Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS) (Jukema et al. 1995), einer randomisierten placebokontrollierten multizentrischen Studie, wurde die Wirksamkeit des lipidsenkenden Medikaments Pravastatin bei 885 Männern mit angiographisch abgesicherter koronarer Atherosklerose untersucht. In einer DNA-Subgruppenanalyse (n = 807) von REGRESS erfolgte eine Stratifikation nach CETP-Genotypen bezüglich des TaqIB-Polymorphismus. In dieser Substudie wurde gezeigt, dass die Progression der Atherosklerose und die Behandlungswirksamkeit von Pravastatin davon abhängig sind, welche der beiden TaqIB-Varianten vorliegt (Kuivenhoven et al. 1998). Die koronare Atherosklerose schritt bei B1-Trägern (B1+), die Placebo erhielten, schneller voran als bei Patienten ohne B1 (B1-), die ebenfalls Placebo erhielten. Es wurde entsprechend auch ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit B1-Allel (B1+) im Vergleich zu Patienten ohne B1-Allel (B1-) während des Beobachtungszeitraums von zwei Jahren gefunden. Dies deutet auf eine Heterogenität in der natürlichen Progression von KHK (bei Abwesenheit einer Behandlung) hin.

Die DNA-Subgruppenstudie zeigte zudem, dass Pravastatin die Progression von koronarer Atherosklerose nur bei B1-Trägern (B1+) verlangsamt, nicht aber bei den Patienten, die kein B1-Allel besitzen (B1-). Dies deutet auf einen extremen Fall von Heterogenität in der Behandlungswirksamkeit hin, denn das Medikament ist nur bei Patienten mit einem spezifischen Genotyp (in diesem Fall B1-Träger) wirksam, während es bei Nicht-B1-Trägern keine Wirksamkeit besitzt.

In diesem klinischen Beispiel liegt somit sowohl eine genetische Heterogenität in der natürlichen Erkrankungsprogression (bei unbehandelten Patienten) als auch eine genetische Heterogenität in der Behandlungswirksamkeit vor.

In entscheidungsanalytischen Modellierungen, die den kontinuierlichen Effekt von lipidsenkenden Medikamenten simulieren, sollten demnach die CETP-Genotypen berücksichtigt werden und zwar auch dort, wo CETP nicht Fokus der Evaluation ist (Ganz et al. 2000; Avorn et al. 2002; Cook et al. 2004). Nur wenn solche Modelle die CETP-Genotypen berücksichtigen und für deren Heterogenität adjustieren, kann ein PGX-Bias in den Ergebnissen vermieden werden.

6.3.7.5 Entscheidungsanalytisches Modell

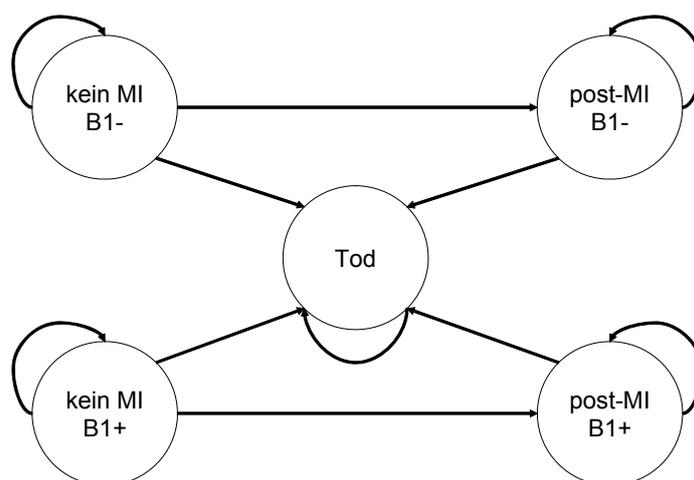
Obwohl wir uns um ein möglichst einfaches Modell für das klinische Beispiel der KHK bemühten, das weitgehend auf dem oben vorgestellten allgemeinen Drei-Zustands-Markov-Modell basiert, mussten mehrere Modifikationen an diesem Modell und dessen zugrunde liegenden Annahmen vorgenommen werden. Nur so kann der Effekt der genetischen Heterogenität auf die cholesterinsenkende Behandlung bei KHK möglichst wirklichkeitstreu demonstriert werden.

Die Charakteristika der Patientenkohorte, die in diesem KHK-Modell analysiert wird, wurden so gewählt, dass diese Patientenkohorte die Studienpopulation der oben beschriebenen Studienpopulation der REGRESS-Studie widerspiegelt. Als Kohorte wurden männliche Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 56 Jahren gewählt, die mindestens eine koronare Arterienstenose (> 50 % Durchmesserstenose in der Angiographie) und einen normalen bis moderat erhöhten Serumcholesterinspiegel (d. h. zwischen 4 und 8 mmol/l bzw. 155 und 310 mg/dl) aufweisen.

Obwohl für eine detaillierte Analyse der cholesterinsenkenden Behandlung unterschiedliche und multiple Endpunkte wie MI, Schlaganfall, Angina pectoris und auch wiederkehrende Ereignisse zu berücksichtigen wären (Goldman et al. 1989; Goldman et al. 1991; Goldman et al. 1992; Grover et al. 1998; Coukell & Wilde 1998; Prosser et al. 2000; Tsevat et al. 2001; Blake et al. 2002; Avorn et al. 2002; Siebert 2002; Grover et al. 2003), wurde für diesen HTA-Bericht ein vereinfachter Ansatz gewählt, in dem die Progression durch ein frühes und ein spätes Erkrankungsstadium charakterisiert wird, um den durch unsere Simulation evaluierten PGX-Bias möglichst gut illustrieren zu können. Da der Schwerpunkt auf der Untersuchung des CETP-Genotyps liegt, wird angenommen, dass die Risikokohorte in Bezug auf alle anderen Risikofaktoren homogen ist.

In diesem vereinfachten KHK-Modell beginnen alle Patienten im Markov-Zustand Kein MI, d. h. alle Patienten sind anfänglich im frühen Erkrankungsstadium. Patienten können dann im Laufe der Zeit progredieren und einen MI erleiden, d. h. sie wechseln in den Markov-Zustand Post-MI, das späte Erkrankungsstadium, über. In jedem Markov-Zustand können die Patienten aus krankheitspezifischen oder anderen Ursachen versterben. Es wurde wie auch in den allgemeinen Simulationen ein lebenslanger analytischer Zeithorizont zugrunde gelegt.

Abbildung 2 stellt das adjustierte Modell der KHK dar.



Alle Patienten haben zu Beginn der Simulation bereits eine KHK, aber keinen MI. Die Markov-Zustände Kein MI bzw. Post-MI repräsentieren Patienten, die entweder in ihrer Krankheitsgeschichte keinen MI bzw. die bereits einen MI erlitten haben. Das Ereignis MI stellt einen Marker für die Progression bzw. für die Schwere der Erkrankung dar. Für die Adjustierung des Modells bezüglich der beiden CETP-Varianten werden die beiden Gesundheitszustände verdoppelt, so dass B1-Träger (B1+) und Nicht-B1-Träger (B1-) getrennt modelliert werden können. B1-Träger (B1+) haben unbehandelt eine höhere Wahrscheinlichkeit der Progression der Atherosklerose und ein damit verbundenes erhöhtes MI-Risiko. Ausschließlich B1-Träger (B1+) profitieren von einer lipidsenkenden Behandlung.

Abbildung 2: Vereinfachte Darstellung des KHK-Modells, adjustiert für genetische Heterogenität.

CETP = Cholesteryl-Ester-Transfer-Protein. KHK = Koronare Herzkrankheit. MI = Myokardinfarkt.

Bei der Untersuchung der Richtung und der Größe des PGX-Bias wird der Fokus auf das MI-Risiko gelegt, d. h. auf die Übergangswahrscheinlichkeit vom Zustand Kein MI zum Zustand Post-MI. Das gesamte jährliche MI-Risiko (d. h. gewichteter Durchschnitt beider genetischer Gruppen) wurde aus den publizierten REGRESS-Daten ermittelt (Jukema et al. 1995; Kuivenhoven et al. 1998) und es wird angenommen, dass dieses Risiko innerhalb der genetischen Subgruppen über die Zeit hinweg konstant bleibt. Da CETP-genotypspezifische Mortalitätsdaten für Patienten in einem späten Erkrankungsstadium fehlen, wurden im Modell keine Mortalitätsunterschiede nach einem MI in Abhängigkeit vom CETP-Genotyp berücksichtigt.

Die Parameter der durchschnittlichen MI-Rate und der durchschnittlichen Behandlungswirksamkeit basieren auf der REGRESS-Studie. Die Heterogenität in der Erkrankungsprogression und die Heterogenität in der Wirksamkeit von Pravastatin wurden aus Daten der REGRESS-DNA-Subgruppenanalyse ermittelt (Kuivenhoven et al. 1998). Da die Zahl der MI innerhalb der Placebogruppen für die beiden genetischen Gruppen sehr klein war, konnte keine stabile Risikorate bestimmt werden. Statt MI dienten daher die durch Angiographie erhaltenen durchschnittlichen Abnahmen des mittleren Lumendurchmessers (MLD) um den Progressionsquotienten zu approximieren. Im Durchschnitt war bei B1-Trägern (B1+) die mittlere Abnahme des MLD 2,4-fach höher als in der Gruppe der Nicht-B1-Träger (B1-), d. h. der Progressionsquotient hat in diesem Beispiel den Wert 2,4. Der Wirksamkeitsquotient, berechnet als Quotienten zwischen der Wirksamkeit von B1+ vs. B1-, ist plus unendlich ($+\infty$), da bei Patienten, denen das B1-Allel fehlt (Nonresponder, B1-), die Pravastatinbehandlung weder die angiographisch bestimmte Progression noch das MI-Risiko signifikant reduziert hat. Der klinische Vorteil, der für die cholesterinsenkende Therapie in der gesamten Studienpopulation gezeigt wurde, war in diesem Fall ausschließlich B1-Trägern (B1+) (B1+) zuzuschreiben.

In Tabelle 2 sind alle Modellparameter für das Beispiel der KHK aufgelistet. Die Daten basieren überwiegend auf der REGRESS-Studie (Jukema et al. 1995) und der REGRESS-DNA-Studie (Kuivenhoven et al. 1998). Die anfängliche Prävalenz von Nonrespondern (B1-) wird nach der REGRESS-DNA-Studie auf 16 % festgelegt. Diese Prozentzahl stimmt mit anderen Studien überein, die an einer kaukasischen Bevölkerung durchgeführt wurden (Hannuksela et al. 1994; Freeman et al. 1994; Drayna & Lawn 1987). Zudem wird berichtet, dass sich die Genotypfrequenzen im Hardy-Weinberg-Gleichgewicht (HWE) befunden haben. Es wird daher davon ausgegangen, dass sich die REGRESS-Kohorte genetisch nicht wesentlich von anderen Kohorten unterscheidet.

Das jährliche Gesamtrisiko für nicht-tödlichen MI liegt bei 1,3 % (Jukema et al. 1995). Die Gesamtwirksamkeit von Pravastatin bezüglich der Verhinderung von nicht-tödlichen MI ist nach den REGRESS-Daten 40 % (Jukema et al. 1995). Eine vergleichbare Wirksamkeit wurde für kardiale Mortalität (38 %) und allgemeine kardiovaskuläre Ereignisse (36 %) beobachtet (Jukema et al. 1995). Daher wird von einem stabilen und ähnlichen Wirksamkeitsmuster bei verschiedenen Endpunkten ausgegangen (Jukema et al. 1995). Die krankheitsspezifische jährliche Mortalität in einem frühen Erkrankungsstadium (Kein MI) beträgt 0,6 % (Jukema et al. 1995) und wird zur alters- und geschlechtsspezifischen Mortalität der allgemeinen Bevölkerung hinzugefügt. Dagegen werden für die Berechnung der jährlichen Mortalität im Erkrankungsstadium Post-MI Mortalitäts-Hazard-Ratios verwendet (HR = 4,5), die von alters- und geschlechtsspezifischen Langzeitmortalitätsdaten bei Patienten nach MI abgeleitet wurden (Friedman 2001).

Tabelle 2: Modellparameter für das klinische Beispiel KHK

Parameter	Parameterwerte	Quelle
Alter bei Behandlungsbeginn	56 Jahre*	Jukema et al. (1995)
Anfängliche Prävalenz von Nonrespondern (B1-)	16 %	Kuivenhofen et al. (1998)
Jährliche Progressionswahrscheinlichkeit vom frühen zum späten Stadium (Risiko für nicht-tödlichen Myokardinfarkt)	1,3 %	Abgeleitet von Jukema et al. (1995)
<i>Jährliche krankheitsspezifische Mortalität</i>		
Frühes Stadium (Kein MI)	0,6 %	Abgeleitet von Jukema et al. (1995)
Spätes Stadium (Post-MI), Hazard Ratio	4,5	Abgeleitet von Friedman (2001)
Heterogenität in der Progression HP (Progressionsquotient B1+ vs. B1-)	2,4	Kuivenhofen et al (1998)
Heterogenität in der Behandlungswirksamkeit HW (Wirksamkeitsquotient B1+ vs. B1-)	$+\infty$ (d. h. es gibt keine Behandlungswirksamkeit bei Nonrespondern)	Kuivenhofen et al. (1998)
<i>Durchschnittliche Behandlungswirksamkeit</i>		
Relative Reduktion des jährlichen Progressionsrisikos (nicht-tödlicher MI)	40 %	Jukema et al. (1995)
Relative Reduktion des jährlichen kardialen Mortalitätsrisikos	38 %	Jukema et al. (1995)

* Mittleres Alter in der REGRESS-Studie

HP = Heterogenität in der natürlichen Krankheitsprogression. HW = Heterogenität in der Behandlungswirksamkeit.

KHK = Koronare Herzkrankheit. MI = Myokardinfarkt.

6.4 Ergebnisse

6.4.1 Literaturrecherche und eingeschlossene Literatur

Die Ergebnisse der elektronischen Literaturrecherche mit der Kombination der Suchbegriffe und jeweiligen Trefferanzahl sind im Anhang 8.1.3 in Tabelle 7 bis Tabelle 11 dargestellt. Es ergaben sich nach Ausschluss von Mehrfachtreffern insgesamt 356 Treffer. Davon wurden nach Sichtung von Titel und Abstract 60 Dokumente im Volltext geprüft.

Davon konnten vier Studien eingeschlossen werden, die sich systematisch mit einem PGX- bzw. Heterogenitätsbias beschäftigen. Darunter sind drei Studien (Kuntz & Goldie 2002, Goldie & Kuntz 2003, Zaric 2003) die als Originalartikel publiziert wurden und eine Studie, die nur als „Letter“ publiziert wurde (Steyerberg & Eijkemans 2004). Da es sich bei diesem „Letter“ um ein aussagekräftiges Dokument mit eigener Analyse handelt, wurde der „Letter“ ebenfalls in die weitere Bewertung mit eingeschlossen.

Es wurde auch ein HTA-Bericht zum Thema Pharmakogenetik und Pharmakogenomik gefunden, der TA-SWISS-Bericht von Rippe und Kollegen (Rippe et al. 2004). Er geht ausführlich auf Stellungnahmen zu dem Forschungsgebiet an sich ein und liefert einen umfangreichen Überblick zu ökonomischen, ethischen und juristischen Gesichtspunkten. Bei der Bewertung aus medizinischer Sicht weisen die Autoren des TA-SWISS-Berichts darauf hin, dass sich die meisten Erkenntnisse auf retrospektive klinische Studien stützen, die jedoch mit einer Reihe von Problemen behaftet sind. Ob die Pharmakogenomikforschung einen Einfluss auf die Beurteilung von Studienergebnissen besitzt, wird im TA-SWISS-Bericht nicht systematisch untersucht. Auch wird in diesem Bericht nicht auf einen PGX-Bias eingegangen. Darum wurde der Bericht von einer weiteren Bewertung ausgeschlossen, kann aber als ergänzendes Dokument zum vorliegenden HTA-Bericht verwendet werden.

6.4.2 Kurzbeschreibungen der eingeschlossenen Studien

Es folgen die systematischen Kurzbeschreibungen der eingeschlossenen Studien.

Kuntz KM, Goldie SJ.

Assessing the sensitivity of decision-analytic results to unobserved markers of risk: defining the effects of heterogeneity bias. *Medical Decision Making* 2002;22(3):218-27.

Kuntz und Goldie untersuchten in einer Simulationsstudie einen möglichen Bias in entscheidungsanalytischen Modellierungen, der dadurch entstehen kann, dass die Heterogenität bezüglich eines Krankheitsrisikos (Inzidenz) durch nicht beobachtete Faktoren in Markov-Modellen nicht berücksichtigt wird. Ziel der Studie war die Untersuchung des Einflusses eines Heterogenitätsbias auf die Ergebnisse von entscheidungsanalytischen Modellen im Kontext der Krankheitsprävention.

Es wurde der Einfluss eines Heterogenitätsfaktors für das Risiko, eine chronische Erkrankung zu bekommen, analysiert. Es wurde ein dichotomer Heterogenitätsfaktor untersucht, für den angenommen wurde, dass er im zeitlichen Verlauf konstant bleibt.

Der Heterogenitätsbias wird definiert als prozentuale Abweichung eines interventionsbedingten Gewinns an Lebenserwartung in einem Modell, das nicht für die Heterogenitätsfaktoren adjustiert im Vergleich zu einem Modell, das für diese Heterogenitätsfaktoren adjustiert.

Die Autorinnen entwickelten zwei einfache Markov-Modelle mit den Gesundheitszuständen gesund, erkrankt und tot. In einem Modell wurde für den Heterogenitätsfaktor adjustiert und im anderen nicht. In den Simulationen wurde der Bias in Abhängigkeit von den Parametern Alter, Erkrankungsrisiko, Prävalenz des Heterogenitätsfaktors, krankheitsspezifische Mortalität und Wirksamkeit der Behandlung dargestellt.

Die theoretischen Überlegungen wurden an einem „Real World“-Beispiel veranschaulicht. Dabei wurde die Modellierung der Effektivität der Zervixkarzinomfrüherkennung gewählt, bei der das Risiko für durch die Früherkennung aufdeckbare Krebsvorstufen vom Vorliegen einer Infektion mit dem humanen Papillomavirus (HPV) abhängt.

Die Simulationsergebnisse zeigen, dass die Nichtberücksichtigung der Heterogenität zu einem Bias führen kann, der positiv ist, d. h. bei Nichtberücksichtigung der Heterogenität wird ein der Effekt der Früherkennungsmaßnahme überschätzt. Die Größe des Bias variierte je nach Modellparameter zwischen 0 % und über 100 %. In einem plausiblen Basisfall lag der Bias bei + 39 % und im klinischen Beispiel Zervixkarzinomfrüherkennung bei + 27 %.

Die Autorinnen ziehen den Schluss, dass die Nichtberücksichtigung von nicht beobachteten Heterogenitätsfaktoren für das Krankheitsrisiko in entscheidungsanalytischen Modellen zu einem Bias führen kann. Entscheidungsanalytiker sollten sich dessen bewusst sein und ein Verständnis für verschiedene Biastypen sowie deren Größen entwickeln.

Goldie SJ, Kuntz KM.

A potential error in evaluating cancer screening: a comparison of 2 approaches for modeling underlying disease progression. *Medical Decision Making* 2003;23(3):232-241.

Goldie und Kuntz veranschaulichten in einer Simulationsstudie einen möglichen Bias in entscheidungsanalytischen Modellierungen von Krebsfrüherkennungsmaßnahmen, der dadurch entstehen kann, dass im Modell für Heterogenitätsfaktoren für bestimmte Übergangswahrscheinlichkeiten stratifiziert bzw. nicht stratifiziert wird.

Es wurde der Einfluss der Adjustierung für einen Heterogenitätsfaktor für die Entstehung präkanzeröser Läsionen und die Progression von der präkanzerösen Läsion zur Krebserkrankung im Modell analysiert. Als Heterogenitätsfaktor wurde die (dichotome) Personenvorgeschichte bezüglich einer früheren präkanzerösen Läsion untersucht.

Es wurden zweierlei Biasmaße definiert und evaluiert; dies waren die absolute und die prozentuale Abweichung eines früherkennungsbedingten Gewinns an Lebenserwartung in einem Modell, das

komplett für den Heterogenitätsfaktor adjustiert im Vergleich zu einem Modell, das für diese Heterogenitätsfaktoren nur teilweise adjustiert.

Die Autorinnen entwickelten zwei Markov-Modelle mit den Gesundheitszuständen krankheitsfrei, präkanzeröse Läsion, Krebserkrankung und tot. In beiden Modellen wurden für den Heterogenitätsfaktor präkanzeröse Läsion in der Patientengeschichte stratumspezifische Übergangswahrscheinlichkeiten für die Entstehung präkanzeröser Läsionen verwendet. Aber nur in einem Modell wurde zusätzlich für den Heterogenitätsfaktor bei der Festlegung der Progression von der Krebsvorstufe zur Krebserkrankung stratifiziert. In beiden Modellen wurde die Zehn-Jahres-Krebsinzidenz ermittelt und zur Modellkalibrierung verwendet. Die Kalibrierung diente der Bestimmung von Progressionsrisiken im Modell. In den Simulationen wurde der Bias in Abhängigkeit von den Parametern Risiko für eine präkanzeröse Läsion, Wahrscheinlichkeit der Progression von der präkanzerösen Läsion zur Krebserkrankung, relatives Risiko für die Progression bei Patienten mit und ohne Geschichte einer präkanzerösen Läsion und dem Screeningintervall dargestellt.

Als klinisches Beispiel wird die Früherkennung des Analkarzinoms bei homosexuellen Männern verwendet.

Die Simulationsergebnisse zeigen, dass in Krebsfrüherkennungsmodellen, die einer Kalibrierung unterzogen werden, eine Stratifizierung der Patientenvorgeschichte bei der Berechnung der Progressionsrisiken zu einem Bias führen kann. In der stratifizierten Modellierung ergab sich für das Früherkennungsprogramm eine (nicht-plausible) niedrigere Restlebenserwartung als ohne Früherkennung. Dieses offensichtlich falsche Ergebnis wurde damit erklärt, dass die Stratifizierung für den Heterogenitätsfaktor dann zu einem Bias führen kann, wenn dies im Kalibrierungsprozess zu unterschiedlichen Progressionen führen kann. In der Basisfallanalyse wurde ein absoluter Bias von 6,3 inkrementellen Lebensmonaten ermittelt. Der relative Bias betrug 60 %. Die Größe des Bias variierte mit Veränderung der untersuchten Modellparameter.

Die Autorinnen folgern, dass bei der Berücksichtigung von Heterogenitätsfaktoren in Modellen durch Stratifizierung vorsichtig bestimmt werden muss, welche Parameter in einer Kalibrierung stratumspezifisch und welche nicht stratumspezifisch ermittelt werden sollen. Die Autorinnen sehen ihren Beitrag als Hinweis auf versteckte Fallen im Rahmen von Krankheitsmodellierungen.

Zaric GS.

The impact of ignoring population heterogeneity when Markov models are used in cost-effectiveness analysis. *Medical Decision Making* 2003;23(5):379-396.

Zaric untersuchte den Einfluss von vereinfachenden Annahmen bezüglich der Heterogenität eines Erkrankungsrisikos auf die Ergebnisse von Kosteneffektivitätsstudien mit Markov-Modellen.

Es wurde der Einfluss eines Heterogenitätsfaktors für ein Erkrankungsrisiko untersucht. In verschiedenen Szenarien wurde ein dichotomer zeitlich konstanter Heterogenitätsfaktor untersucht. Es wurde kein expliziter Bias definiert. Implizit liegt dann ein Bias vor, wenn das Kosteneffektivitätsverhältnis des adjustierten und nicht-adjustierten Modells nicht übereinstimmen.

Für verschiedene Szenarien werden jeweils die Ergebnisse von den zwei Markov-Modellen verglichen. Im ersten Modell wird der Heterogenitätsfaktor nicht berücksichtigt und die Modellparameter werden mit Durchschnittswerten der Parameter besetzt (gepoolte Methode). Im zweiten Modell wird der Heterogenitätsfaktor berücksichtigt. Es werden separate Modelle für die Risikogruppen gebildet, deren Modellparameter mit risikogruppenspezifischen Werten besetzt und deren Ergebnisse dann anschließend zu einem gewichteten Mittelwert zusammengefasst werden (getrennte Methode). Die getrennte Methode steht für die wahren Werte.

Der Autor beginnt seine Analysen mit zwei einfachen Markov-Modellen, die die Gesundheitszustände gesund, erkrankt und tot besitzen und für eine chronische Krankheit entwickelt wurden (keine Remission bzw. Heilung der Krankheit möglich). In einem zweiten Schritt wird der Ansatz erweitert und es wird eine Heilung zugelassen. In einer zusätzlichen Erweiterung wird ein Modell mit mehreren Markov-Zuständen für die Progressionsstufen verwendet.

In den Simulationen wurde der Bias in Abhängigkeit von einer großen Anzahl an Parametern durchgeführt, darunter verschiedene Übergangswahrscheinlichkeiten für Inzidenz, Remission, Mortalität, Risikofaktorprävalenz, Interventionswirksamkeit, Lebensqualitätsindizes, Interventionskosten und Diskontierungsrate. Es wurden fünf Interventionen mit verschiedenen Merkmalen verglichen: Intervention 1 reduziert die Erkrankungswahrscheinlichkeit bei allen Risikogruppen, Intervention 2 verringert die Erkrankungswahrscheinlichkeit in der Hochrisikogruppe, Intervention 3 reduziert die Erkrankungswahrscheinlichkeit in der Niedrigrisikogruppe, Intervention 4 verringert die Prävalenz des Risikofaktors und Intervention 5 reduziert die Mortalität bei den Erkrankten.

Die Analyse der Markov-Modelle erfolgte mit Hilfe eines Gleichungssystems und Matrixalgebra, was nur dadurch möglich war, dass alle Übergangswahrscheinlichkeiten über die Zeit konstant gehalten wurden. Als Ergebnisse wurden Gesundheitseffekte, Kosten und die inkrementelle Kosteneffektivität untersucht. Es erfolgte keine Veranschaulichung durch ein klinisches Beispiel.

Die Simulationsergebnisse zeigen, dass die Nichtberücksichtigung der Heterogenität zu einem Bias bezüglich des Kosteneffektivitätsverhältnisses führen kann. Je nach Intervention und Modellparametern kann dieser Bias in beide Richtungen gehen, also zur Über- oder Unterschätzung des Kosteneffektivitätsverhältnisses führen. Zaric diskutiert die Implikationen eines solchen Bias im Kontext der Anwendung von Ligatabelle (engl. league tables) bei der Ressourcenallokation.

Die besondere Bedeutung dieser Arbeit liegt in der Tatsache, dass mit Hilfe der Matrixalgebra allgemeingültige mathematische Bedingungen für die Modellparameter abgeleitet werden können, unter denen ein Bias negativ, Null oder positiv ist.

Der Autor kommt zu dem Schluss, dass bei der Nichtberücksichtigung von Heterogenität in Kosteneffektivitätsstudien mit Markov-Modellen verschiedene Bias bei der Berechnung und Interpretation von Kosteneffektivitätsverhältnissen auftreten können. Typ und Größe des Bias hängen von Intervention und Modellparameter ab, so dass die Ableitung eines allgemeinen Korrekturterms schwierig ist.

Steyerberg EW, Eijkemans MJ.

Heterogeneity bias: the difference between adjusted and unadjusted effects. Medical Decision Making 2004;24(1):102-124.

Diese Veröffentlichung ist ein Kommentar, der sich zum Teil auf die Publikation von Kuntz und Goldie (Kuntz & Goldie 2002) bezieht. In diesem Kommentar gehen Steyerberg und Eijkemans auf die Gründe ein, warum adjustierte und nicht-adjustierte Modelle zu unterschiedlichen Ergebnissen führen können.

Dabei beziehen sich die Autoren zunächst (im Gegensatz zu den drei oben besprochenen Publikationen) nicht auf die Berücksichtigung von Heterogenität in entscheidungsanalytischen Markov-Modellen, sondern auf die Adjustierung für Kovariablen in statistischen Regressionsmodellen wie logistischer, Cox- oder linearer Regression.

Ausgangspunkt des Kommentars ist die Tatsache, dass im Rahmen von randomisierten klinischen Studien adjustierte und nicht-adjustierte Regressionsmodelle selbst bei komplett über die Studienarme balancierten Kovariablen zu unterschiedlichen Ergebnissen führen können. Es wird angeführt, dass dies bei der logistischen und der Cox-Regression der Fall sein kann, nicht aber bei der linearen Regression.

Die Autoren veranschaulichen ihre Überlegungen an einem hypothetischen Beispiel einer randomisierten klinischen Studie. Sie wählen als Studienendpunkt die Mortalität und als Kovariable das Geschlecht, das einen direkten Einfluss auf die Mortalität hat. Es wird gezeigt, wie die Anwendung eines adjustierten Effektschätzers (Odds Ratio) in einem nicht-adjustierten Modell zu einem Bias führt.

In einem zweiten Schritt demonstrieren die Autoren anhand des entscheidungsanalytischen Markov-Modells von Kuntz und Goldie (Kuntz & Goldie 2002) ihre Überlegungen. Sie zeigen, dass sich der Bias des nicht-adjustierten Modells (im Vergleich zum adjustierten Modell) von 39 % auf 5 % reduziert, wenn man im nicht-adjustierten Modell einen nicht-adjustierten anstatt eines adjustierten Effektschätzers anwendet.

Die Autoren folgern, dass ein großer Teil eines Heterogenitätsbias dadurch zustande kommen kann, dass ein adjustierter Effektschätzer in einem nicht-adjustierten Modell angewandt wird. Sie ziehen

weiterhin den Schluss, dass dieser Bias größtenteils auf den Unterschied zwischen adjustiertem und nicht-adjustiertem relativen Effektschätzer in einem nicht-linearen Modell zurückzuführen ist. Schließlich wird kurz dargelegt, dass ein Heterogenitätsbias eher durch eine Extrapolation über den Zeithorizont der empirischen Daten bedingt ist als durch ein intrinsisches Problem der entscheidungsanalytischen Modelle.

Tabelle 3: Zusammenfassung der Methoden der eingeschlossenen Studien

Autor Jahr	Fragestellung / Zielsetzung	Kontext	Analyse-technik	Heterogenitätsfaktor	Definition des Bias	Modelltyp	Klinische Anwendung
Kuntz & Goldie (2002)	Untersuchung des Einflusses eines Heterogenitätsbias durch Nichtberücksichtigung von Risikoheterogenität auf die Ergebnisse entscheidungsanalytischer Modellierungen im Kontext der Krankheitsprävention.	Krankheitsprävention	Simulationsstudie	Erkrankungsrisiko (Inzidenz)	Relative Abweichung der Lebenserwartungsgewinne	Markov-Modell	Effektivität der Zervixkarzinomfrüherkennung mit Heterogenitätsfaktor HPV-Infektion
Goldie & Kuntz (2003)	Untersuchung eines Bias in entscheidungsanalytischen Modellierungen von Krebsfrüherkennungsmaßnahmen, der dadurch entstehen kann, dass im Modell für Heterogenitätsfaktoren für bestimmte Übergangswahrscheinlichkeiten stratifiziert bzw. nicht stratifiziert wird.	Krebsfrüherkennung	Simulationsstudie	Risiko für die Entwicklung von präkanzerösen Läsionen und Risiko für die Progression zur Krebserkrankung	Absolute und relative Abweichung der Lebenserwartungsgewinne	Markov-Modell	Effektivität der Früherkennung des Analkarzinoms bei homosexuellen Männern mit Heterogenitätsfaktor frühere präkanzeröse Läsion
Zaric (2003)	Untersuchung des Impacts von vereinfachenden Annahmen bezüglich der Heterogenität eines Erkrankungsrisikos auf die Ergebnisse von Kosteneffektivitätsstudien mit Markov-Modellen bei verschiedenen präventiven und therapeutischen Interventionen.	Krankheitsprävention und Therapie	Matrixalgebraischer Ansatz	Erkrankungsrisiko (Inzidenz)	Implizit: Ungleichheit zwischen adjustierten und nicht-adjustierten Modellergebnissen zum inkrementellen Kosteneffektivitätsverhältnis	Markov-Modell	Keine
Steyerberg & Eijkemans (2004)	Untersuchung der Gründe, warum adjustierte und nicht-adjustierte Modelle zu unterschiedlichen Ergebnissen führen können.	Kein spezifischer Kontext	Regressionsanalyse und Simulationsstudie	Mortalitätsrisiko	Absolute und relative Abweichung von Mortalität/Lebenserwartungsgewinnen	Regressions- und Markov Modell	Keine spezielle

HPV = Humaner Papillomavirus.

Tabelle 4: Zusammenfassung der Ergebnisse der eingeschlossenen Studien

Autor Jahr	Existenz eines Bias	Richtung des Bias	Größe des Bias	Autorenschlussfolgerungen	Eigener Kommentar
Kuntz & Goldie (2002)	Ja	Positiv	Basisfall: + 39 % Klin. Bsp.: + 27 % Sensitivitätsanalysen: 0 % bis über 100 %	Nichtberücksichtigung von nicht beobachteten Heterogenitätsfaktoren für das Krankheitsrisiko in entscheidungsanalytischen Modellen zu einem Bias führen kann. Entscheidungsanalytiker sollten sich dessen bewusst sein und ein Verständnis für verschiedene Biastypen und deren Größen entwickeln.	Nur ein Risikofaktor für Erkrankungsrisiko berücksichtigt. Keine Berücksichtigung der Krankheitsprogression und der Behandlungswirksamkeit. Kein Bezug zur auf Pharmakogenetik. Nur ein Heterogenitätstyp berücksichtigt.
Goldie & Kuntz (2003)	Ja	Negativ	Basisfall: absoluter Bias 6,3 Lebensmonate, relativer Bias 60 %. Sensitivitätsanalysen: Bias abhängig von Modellparametern.	Bei Berücksichtigung von Heterogenitätsfaktoren in Modellen durch Stratifizierung sollte vorsichtig bestimmt werden, welche Parameter in einer Kalibrierung stratumspezifisch und welche nicht stratumspezifisch ermittelt werden sollen. Die Autorinnen sehen ihren Beitrag als Hinweis auf versteckte Fallen im Rahmen von Krankheitsmodellierungen.	Nur ein Risikofaktor für Erkrankungsrisiko und Progression berücksichtigt. Keine Berücksichtigung der Behandlungswirksamkeit. Aussagen beziehen sich nur auf kalibrierte Modelle. Kein Bezug zur auf Pharmakogenetik. Nur ein Heterogenitätstyp berücksichtigt.
Zaric (2003)	Ja	Positiv oder negativ	Hängt von Intervention und Modellparameter ab	Bei Nichtberücksichtigung von Heterogenität in Kosteneffektivitätsstudien mit Markov-Modellen können verschiedene Bias bei der Berechnung und Interpretation von Kosteneffektivitätsverhältnissen auftreten. Typ und Größe des Bias hängen von Intervention und Modellparameter ab, so dass die Ableitung eines allgemeinen Korrekturterms schwierig ist.	Verwendung von Diskontierung. Es werden mathematische Bedingungen für den Bias abgeleitet. Kein Bezug zur Pharmakogenetik. Nur ein Heterogenitätstyp berücksichtigt.
Steyerberg & Eijkemans (2004)	Ja	Positiv	Statt 39 % wie in Kuntz & Goldie (2002) nur 3 %	Ein Heterogenitätsbias kann zum großen Teil dadurch bedingt sein, dass in einem nichtlinearen Modell ein adjustierter Effektschätzer im nicht-adjustierten Modell angewandt wird. Ein Heterogenitätsbias ist eher durch eine Extrapolation über den Zeithorizont der empirischen Daten bedingt als durch ein intrinsisches Problem der entscheidungsanalytischen Modelle.	Übertragung von Einsichten und Adjustierungskonzepten aus Regressionsmodellen auf den Kontext von Markov-Modellen. Kein spezifisch pharmakogenetischer Bezug. Nur ein Heterogenitätstyp berücksichtigt.

In keiner der vier Studien wurde explizit eine genetische Heterogenität untersucht, jedoch wurde in allen vier Studien der Bias durch nicht berücksichtigte zeitlich konstante Heterogenitätsfaktoren in Modellen evaluiert, so dass die Ergebnisse zumindest zum Teil auf einen PGX-Bias übertragen werden können. Die Untersuchung der Heterogenität umfasste Heterogenität im Risiko für Erkrankungen und deren Vorstufen, Heterogenität in der Krankheitsprogression und Heterogenität in der Behandlungswirksamkeit. Allerdings untersuchte keine der eingeschlossenen Studien den vollen Einfluss des PGX-Bias, der gleichzeitig die Heterogenität in der Krankheitsprogression und die Heterogenität in der Behandlungswirksamkeit umfasst. Aus diesem Grund erfolgte eine eigene Simulationsstudie für diese Fragestellung.

6.4.3 Simulationsergebnisse

Einige Kommentare und zusätzliche Erklärungen werden bereits mit den Ergebnissen in diesem Abschnitt gegeben, damit die Thematik besser verständlich wird. Die allgemeine Diskussion folgt im Anschluss an den Ergebnisteil.

Basisfallanalysen - allgemeine Simulationen

Für die Basisfallanalyse wurden die folgenden Annahmen getroffen (s. auch Tabelle 1):

Modelliert wurden 60-jährige männliche Patienten. Die Heterogenität der Wirksamkeit ist maximal ($HW = +\infty$), was bedeutet, dass Personen mit G- als Nonresponder zu sehen sind. Es wird im Basisfall davon ausgegangen, dass keine Heterogenität in der Progression bei unbehandelten Personen vorliegt ($HP = 1$).

Die Ergebnisse der Basisfallanalyse mit den Szenarien 1 bis 3 sind in Tabelle 5 dargestellt. Unter der Annahme, dass die Behandlung nur die krankheitsspezifische Mortalität reduziert (Szenario 1), ist der errechnete Gewinn an Lebenserwartung durch die Behandlung im nicht-adjustierten Modell 1,56 Jahre und im adjustierten 1,61 Jahre (gerundete Werte). Der errechnete PGX-Bias beträgt somit -2,9 % (absolute Differenz: 0,05 Jahre). Dies bedeutet, dass bei fehlender Berücksichtigung bzw. Adjustierung der Heterogenität im entscheidungsanalytischen Modell der wahre Behandlungseffekt um 2,9 % unterschätzt wird. Wird nur die Reduktion der Progression durch die Behandlung angenommen (Szenario 2), so beträgt der PGX-Bias -1,6 % (absolute Differenz: 0,01 Jahre). Wird dagegen davon ausgegangen, dass die Behandlung sowohl die krankheitsspezifische Mortalität als auch die Progression reduziert (Szenario 3), dann ist der PGX-Bias -2,0 % (absolute Differenz: 0,04 Jahre).

Tabelle 5: Ergebnisse der Basisfallanalyse für 60-jährige Männer, Szenario 1 bis 3

Szenario	$\Delta LE_{\text{adjustiert}}$ (LYG)	$\Delta LE_{\text{unadjustiert}}$ (LYG)	PGX-Bias (%)
1. Reduktion der krankheitsspezifischen Mortalität	1,61	1,56	-2,9
2. Reduktion der Progression	0,64	0,63	-1,6
3. Reduktion von Mortalität und Progression	2,21	2,17	-2,0

ΔLE = Differenz in der Lebenserwartung mit Behandlung vs. ohne Behandlung. LYG = Gewonnene Lebensjahre (engl. life-years gained). PGX-Bias = „Pharmacogenomics-Bias“.

Es ist zu beachten, dass der Bias geringer ist, wenn die Behandlung sowohl Progression als auch krankheitsspezifische Mortalität reduziert (Szenario 3), als wenn die Behandlung nur die krankheitsspezifische Mortalität reduziert (Szenario 1). Dieses Phänomen kann durch das Zusammenspiel von selektivem Überleben der Behandlungsresponder und der altersspezifischen Hintergrundmortalität durch andere Ursachen erklärt werden (s. hierzu folgenden Abschnitt).

Der Effekt der Hintergrundmortalität auf den PGX-Bias

Im Basisfall wird der Fokus auf die Heterogenität in der Behandlungswirksamkeit gelegt. Responder haben eine geringere Mortalität als Nonresponder, daher steigt der Anteil der Responder in der Kohorte über die Zeit an. In Folge steigt der wahre mittlere Behandlungseffekt über die Zeit, wodurch das negative Vorzeichen des PGX-Bias, d. h. die Unterschätzung der Behandlung bei fehlender Adjustierung, erklärt wird. Dieser Selektionsprozess und demnach die Größe des Bias ist durch die Lebenserwartung der Kohortenmitglieder beschränkt.

Das Vorhandensein von altersspezifischer Hintergrundmortalität ist ferner die Ursache, warum der PGX-Bias in Szenario 3 geringer ausfällt als in Szenario 1. Verglichen mit Szenario 1 beinhaltet Szenario 3 eine zusätzliche Behandlungswirksamkeit während der Progression, d. h. durch die Behandlung wandern insgesamt weniger Patienten vom frühen in das späte Stadium und somit wird die Geschwindigkeit des Selektionsprozesses reduziert, was wiederum eine Reduktion des PGX-Bias zur Folge hat.

Würde man in einer hypothetischen Simulation die Hintergrundmortalität eliminieren, so würde der Selektionsprozess über eine längere Zeitperiode stattfinden und der PGX-Bias hätte für Szenario 1 den Wert -6,1 %, für Szenario 2 den Wert -4,0 % und für Szenario 3 den Wert -7,6 %. In dieser hypothetischen Simulation wäre wie erwartet der PGX in Szenario 3 größer als in Szenario 1 (was in der Basisfallanalyse durch die Modellierung der Hintergrundmortalität nicht der Fall war). Dies demonstriert, dass bei Abwesenheit von Hintergrundmortalität in allen drei Szenarien genügend Zeit zur Verfügung steht, dass die Heterogenität in der Behandlungswirksamkeit ihre verzerrende Wirkung entwickeln kann. Die Rangfolge des Bias in den drei Szenarien erfolgt dann in der Reihenfolge, die man intuitiv erwarten würde.

Zusammenfassend wird festgestellt, dass in Anwesenheit von Heterogenität in Behandlungswirksamkeit und der Abwesenheit von Heterogenität in Progression das Phänomen des selektiven Überlebens verantwortlich für den PGX-Bias ist und dass die Hintergrundmortalität durch die Begrenzung dieses Selektionseffekts zu der unerwarteten Reihenfolge der Größe des PGX-Bias unter den drei Szenarien führt.

Sensitivitätsanalysen bei der allgemeinen Simulation

Im Folgenden erfolgt bei der Beschreibung der Größe des Bias der Bezug auf den absoluten Wert, so wird z. B. ein Bias von -10 % als 'größer' bezeichnet als ein Bias von -5 %. Ebenso ist ein Bias von +20 % größer als ein Bias von +10 %.

Zunächst wird jeweils ein kurzer Überblick über die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu den verschiedenen Modellparametern gegeben; diesem folgen erklärende Anmerkungen und Interpretationen. Bei der Betrachtung der Abbildungen zu den Sensitivitätsanalysen ist unbedingt darauf zu achten, dass die Skalierung des PGX-Bias auf der Hochachse von Abbildung zu Abbildung geändert wurde, um die Unterschiede zwischen den Szenarien deutlicher zu machen. Einige Parameter haben aber absolut betrachtet wesentlich mehr Einfluss auf den PGX-Bias als andere, was in den Tornadodiagrammen (s. Abbildung 11) zum Ausdruck kommt.

Einweg-Sensitivitätsanalysen

In den univariaten Sensitivitätsanalysen (Einweg-Sensitivitätsanalysen) wurde der Einfluss der einzelnen Modellparameter auf Richtung und Größe des PGX-Bias untersucht, indem alle Modellparameter getrennt voneinander über einen plausiblen Wertebereich variiert wurden. Für die Modellparameter, die unabhängig von der genetischen Ausstattung und somit von der Heterogenität sind, sind die Ergebnisse der univariaten Sensitivitätsanalyse grafisch in Abbildung 3 bis Abbildung 8 dargestellt (für Anwesenheit von Heterogenität in der Behandlungswirksamkeit; die Abwesenheit der Heterogenität in der Progression). Danach erfolgen zwei Sensitivitätsanalysen für die beiden Parameter, die die Heterogenität der genetischen Ausstattung darstellen (HP und HW, Abbildung 9 und Abbildung 10). In jeder Abbildung sind jeweils für alle drei Szenarien die Werte für den PGX-Bias präsentiert. Schließlich werden für jedes Szenario mit Hilfe eines Tornadodiagramms die Einflüsse der

einzelnen Modellparameter grafisch gegenübergestellt, um die einflussreichsten Parameter zu identifizieren (s. die drei Tornadodiagramme in Abbildung 11a bis c). In allen Abbildungen ist der Basisfallwert für den jeweiligen Parameter als graue vertikale Linie eingezeichnet.

Für alle drei Szenarien steigt die absolute Größe des PGX-Bias mit abnehmendem Alter (Abbildung 3), mit zunehmender anfänglicher Prävalenz der Nonresponder (Abbildung 4) und mit wachsender jährlicher Progressionswahrscheinlichkeit (Abbildung 5). Wenn der Einfluss der Behandlungswirksamkeit auf die krankheitsspezifische Mortalität betrachtet wird (Szenario 1 und 3), dann erhöht sich der PGX-Bias mit steigender krankheitsspezifischer Mortalität (Abbildung 6). Wird dagegen der Einfluss der Behandlungswirksamkeit auf die Progression betrachtet (Szenario 2), dann bleibt der PGX-Bias über den gesamten Bereich der krankheitsspezifischen Mortalität fast konstant (zwischen -1 % und -2 %) (Abbildung 6). Eine Steigerung der Wirksamkeit der Behandlung von 0 % auf 57 % führt bei allen drei Szenarien zu einer Vergrößerung des PGX-Bias (Abbildung 7). Steigt die Wirksamkeit über 57 %, dann vergrößert sich der PGX-Bias nur bei Szenario 1 und 2, während er bei Szenario 3 abnimmt und bei einer durchschnittlichen Wirksamkeit von 85 % gegen Null geht (Abbildung 7). Dabei ist 85 % der maximal mögliche Wert der Behandlungswirksamkeit, wenn der Anteil der Nonresponder (d. h. Personen mit G-) 15 % beträgt.

Einige der Ergebnisse dieser univariaten Sensitivitätsanalysen verdienen besondere Beachtung und werden daher hier kurz diskutiert.

Bei zunehmendem Alter sinkt der PGX-Bias in allen drei Szenarien (Abbildung 3). Dies ist darauf zurückzuführen, dass bei einer nur noch kurzen Lebenserwartung der älteren Personen der Effekt des selektiven Überlebens, der für den HW-Bias verantwortlich ist, bei Behandlungsrespondern gedämpft wird. S. hierzu ebenfalls in der Diskussion den Abschnitt „Selektives Überleben“.

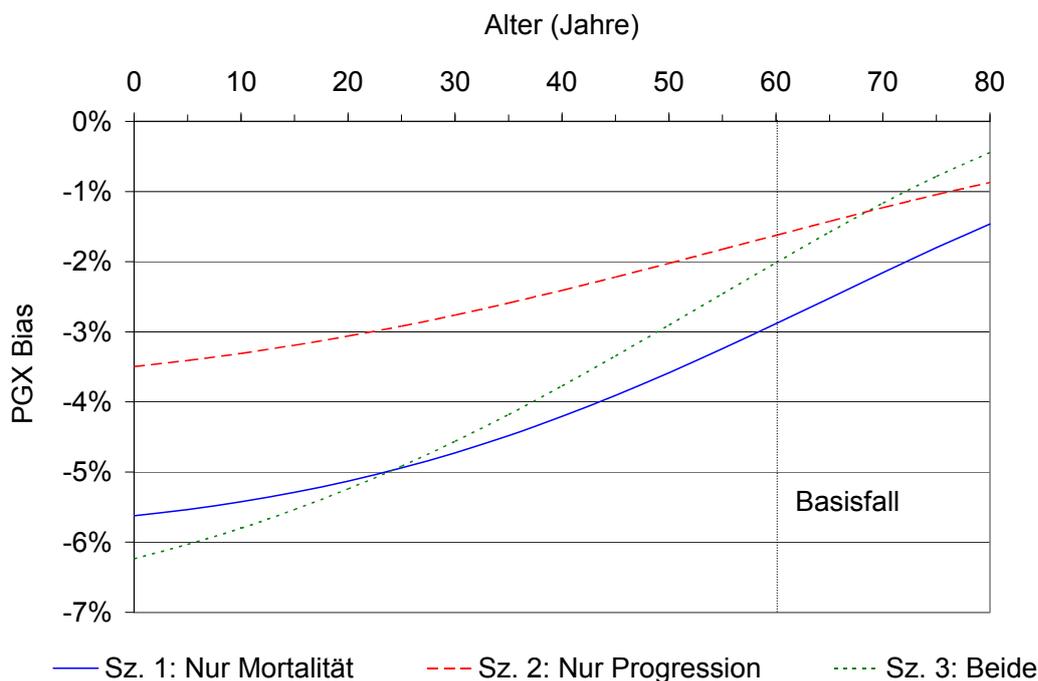


Abbildung 3: Einweg-Sensitivitätsanalyse für den Parameter Alter (graue vertikale Linie markiert den Basisfall).

PGX-Bias = Pharmacogenomics-Bias.

Bei steigendem Anteil von Nonrespondern (steigende Prävalenz von G-) vergrößert sich der PGX-Bias in allen drei Szenarien (Abbildung 4). Bei einem gegebenen Wirksamkeitsquotienten und einer gegebenen durchschnittlichen Wirksamkeit (gewichteter Durchschnitt aus beiden Genotypen) führt ein höherer Anteil von Nonrespondern zu einer größeren absoluten Wirksamkeit bei Respondern. Dadurch wird die Selektion (Anreicherung) der Responder erhöht und infolgedessen der PGX-Bias vergrößert.

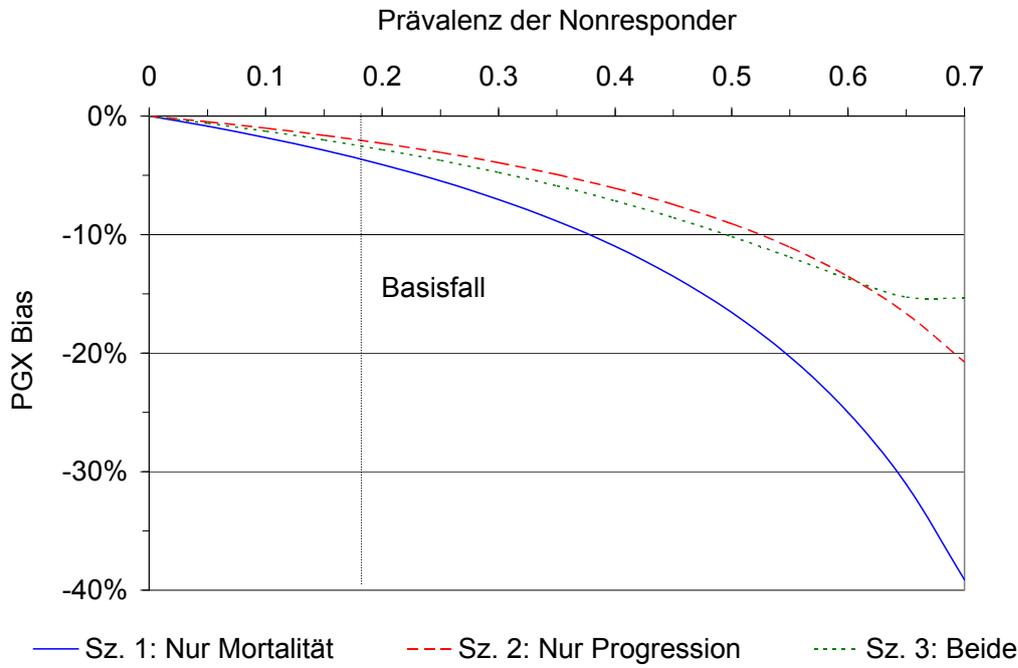


Abbildung 4: Einweg-Sensitivitätsanalyse für den Parameter Prävalenz von schwachen Respondern/Nonrespondern (G-) (graue vertikale Linie markiert den Basisfall).

PGX-Bias = Pharmacogenomics-Bias.

Der PGX-Bias korreliert positiv mit der Progression (Abbildung 5). Der durch die Heterogenität in der Behandlungswirksamkeit verursachte selektive Überlebenseffekt vergrößert sich, wenn die Progression steigt, da die Progression zum späten Erkrankungsstadium und zum Tod führt.

In einem nicht-adjustierten Modell entsteht der verzerrende Effekt der Heterogenität in der Behandlungswirksamkeit, wenn wenigstens eine geringfügige Progression vom frühen zum späten Stadium vorhanden ist. Aber sogar bei Abwesenheit einer Progression (d. h. in einem Modell, in dem nur die beiden Markov-Zustände Krankheit und Tod vorhanden sind) tritt in den Szenarien 1 und 3 auf Grund von Heterogenität in der Behandlungswirksamkeit ein PGX-Bias auf. Bei fehlender Progression fallen die Werte des PGX-Bias der Szenarien 1 und 3 zusammen und betragen -1,3 %; dieser Bias ist in diesem Fall allein durch die Selektion von Respondern durch das mortalitätsreduzierende Medikament bewirkt.

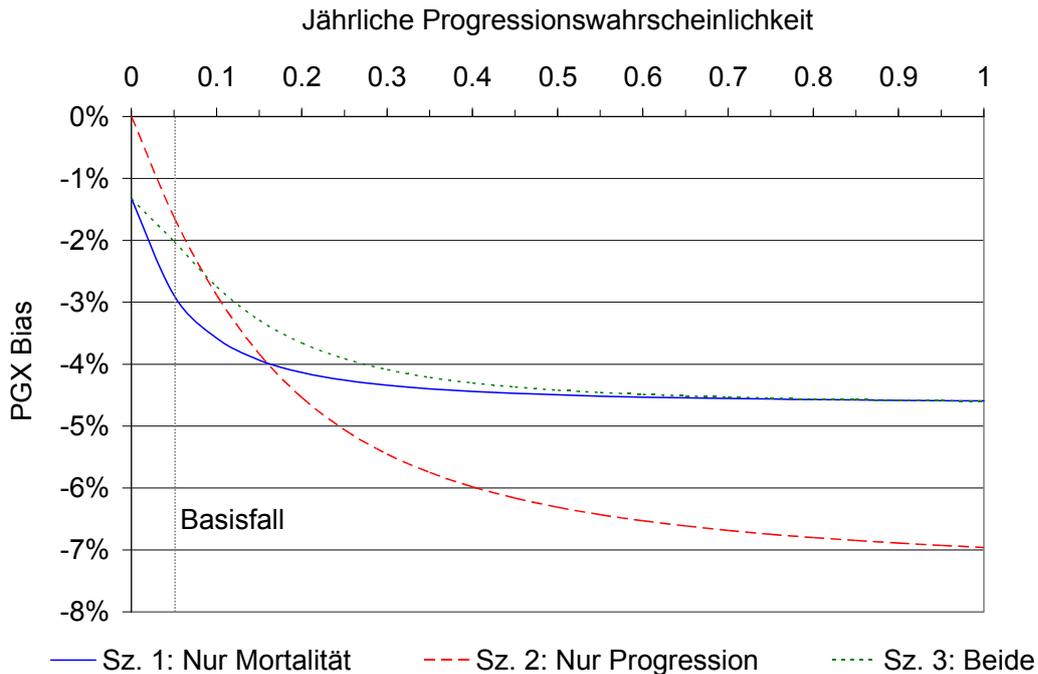


Abbildung 5: Einweg-Sensitivitätsanalyse für den Parameter jährliche Progressionswahrscheinlichkeit (graue vertikale Linie markiert den Basisfall).

PGX-Bias = Pharmacogenomics-Bias.

Der PGX-Bias steigt in Szenario 1 und 3 mit steigender krankheitsspezifischer Mortalität, da in diesen Szenarien die Behandlung einen direkten Einfluss auf die Mortalität ausübt (Abbildung 6). Dagegen bleibt in Szenario 2, in dem die Behandlung nur die Progression reduziert, der absolute Wert des PGX-Bias zwischen 1% und 2%.

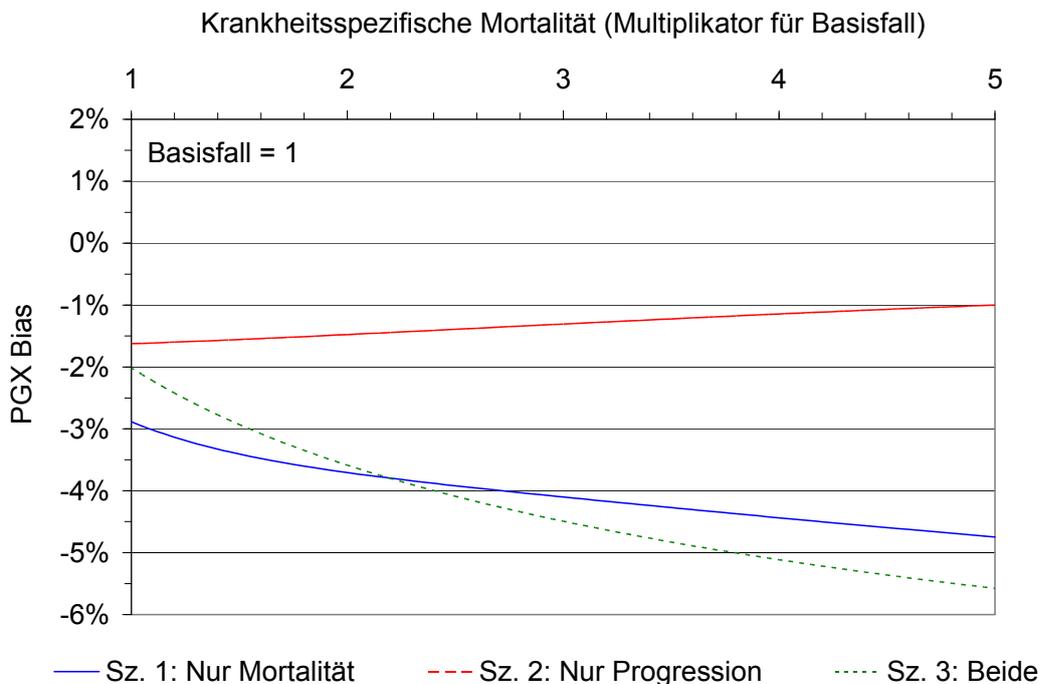


Abbildung 6: Einweg-Sensitivitätsanalyse für den Parameter krankheitsspezifische Mortalität (graue vertikale Linie markiert den Basisfall).

PGX-Bias = Pharmacogenomics-Bias.

Eine wirksamere Behandlung erhöht in den Szenarien 1 und 2 den PGX-Bias (Abbildung 7). Szenario 3 zeigt dagegen einen U-förmigen Verlauf, der durch Anwesenheit der Hintergrundmortalität erklärt werden kann. Als Beispiel sei angenommen, dass die durchschnittliche Wirksamkeit 85 % beträgt. Bei einer derart wirksamen Behandlung, die sowohl Progression als auch Mortalität beeinflusst, sterben auch im nicht-adjustierten Modell nur sehr wenige Personen an der Krankheit und eine Selektion von Behandlungsrespondern erfolgt nur äußerst langsam. Daher wird die Überlebenskurve hauptsächlich durch die Hintergrundmortalität determiniert und der sich über die gegebene Lebensspanne kumulierende PGX-Bias ist minimal. In Abbildung 8 ist dargestellt, wie der Bias sich verhalten würde, wenn die Hintergrundmortalität nicht vorhanden wäre.

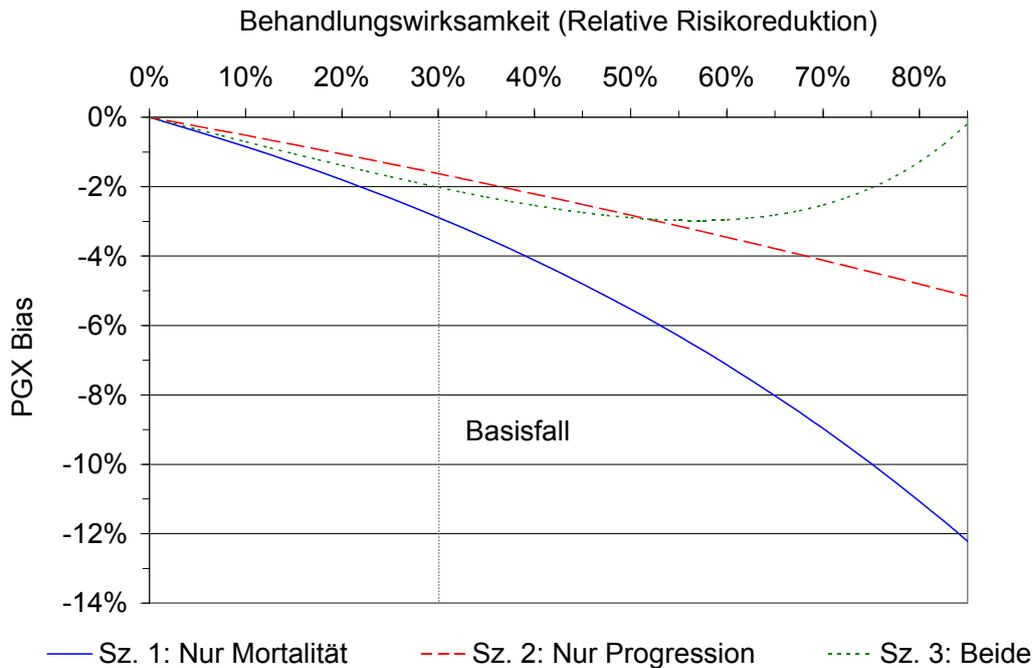


Abbildung 7: Einweg-Sensitivitätsanalyse für den Parameter Behandlungswirksamkeit (relative Risikoreduktion). Bei einem gegebenen Anteil von Nonrespondern von 15 % kann die durchschnittliche Wirksamkeit einen Wert von 85 % nicht übersteigen (graue vertikale Linie markiert den Basisfall).

PGX-Bias = Pharmacogenomics-Bias.

Nach Elimination der Hintergrundmortalität im Modell in einer hypothetischen Analyse zur Veranschaulichung zeigt die Kurve von Szenario 3 einen strengen, monotonen Abfall und verläuft für den gesamten Wirksamkeitsbereich unterhalb der Kurven von Szenario 1 und 2 (Abbildung 8). Für eine mittlere Wirksamkeit von 85 %, was 100 % Wirksamkeit bei Respondern bedeutet, würden Responder bei Szenario 1 und 3 für immer am Leben bleiben. Dies würde einen unendlichen Gewinn an behandlungsbedingter Lebenserwartung liefern und den Zähler und Nenner des PGX-Bias so dominieren, dass dieser sich dem Wert -100 % annähert (Abbildung 8).

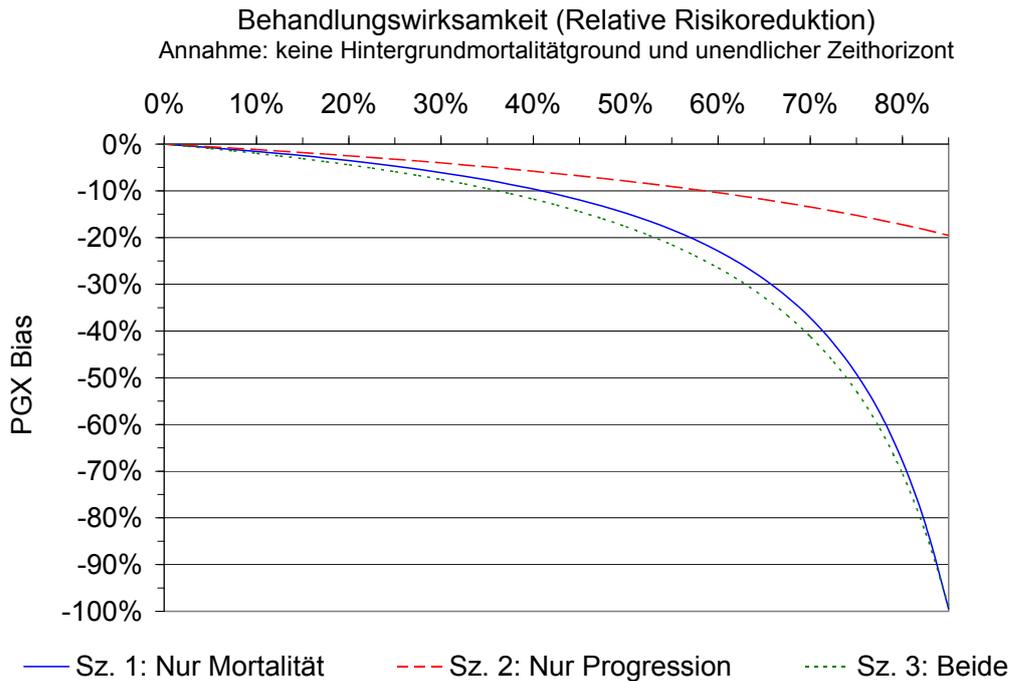


Abbildung 8: Einweg-Sensitivitätsanalyse für den Parameter Wirksamkeit (relative Risikoreduktion), wenn die Annahme getroffen wird, dass es keine Hintergrundmortalität durch andere Ursachen gibt und ein unendlicher Zeithorizont vorliegt.

Beim Vergleich dieser Abbildung mit Abbildung 7 wird deutlich, dass das Vorhandensein von Hintergrundmortalität den PGX-Bias beeinflusst.

PGX-Bias = Pharmacogenomics-Bias.

Im Folgenden wird nun auf den Kurvenverlauf des PGX-Bias bei Variation der Parameter eingegangen, die von der genetischen Ausstattung und somit der Heterogenität abhängig sind.

Wenn die Heterogenität in der Behandlungswirksamkeit von keiner Heterogenität ($HW = 1$) zu maximaler Heterogenität ($HW = +\infty$, d. h. keine Wirksamkeit bei schwachen Respondern) variiert wird, dann steigt der negative Bias von Null aus sehr rasch und monoton an und flacht dann ab (Abbildung 9).

Auch in Situationen mit $HW < 1$ (d. h., die Behandlungswirksamkeit ist bei Patienten mit G+ relativ kleiner als bei Patienten mit G-) ergibt sich ein negativer PGX-Bias (im Diagramm nicht dargestellt). Da im Basisfall HP Null ist, bestimmt ausschließlich HW die Prognose (z. B. G- sind die schwachen Responder, wenn $HW > 1$, und G+ sind die schwachen Responder, wenn $HW < 1$ ist). Daher verhält sich der PGX-Bias für HW-Werte größer oder kleiner als 1 ähnlich. Unterschiedlich ist lediglich die Interpretation der Prävalenz von G-. Für $HW > 1$ beträgt die Prävalenz für schwache Responder (G-) 15 %, wohingegen für $HW < 1$ der Anteil für schwache Responder (G+) bei 85 % liegt.

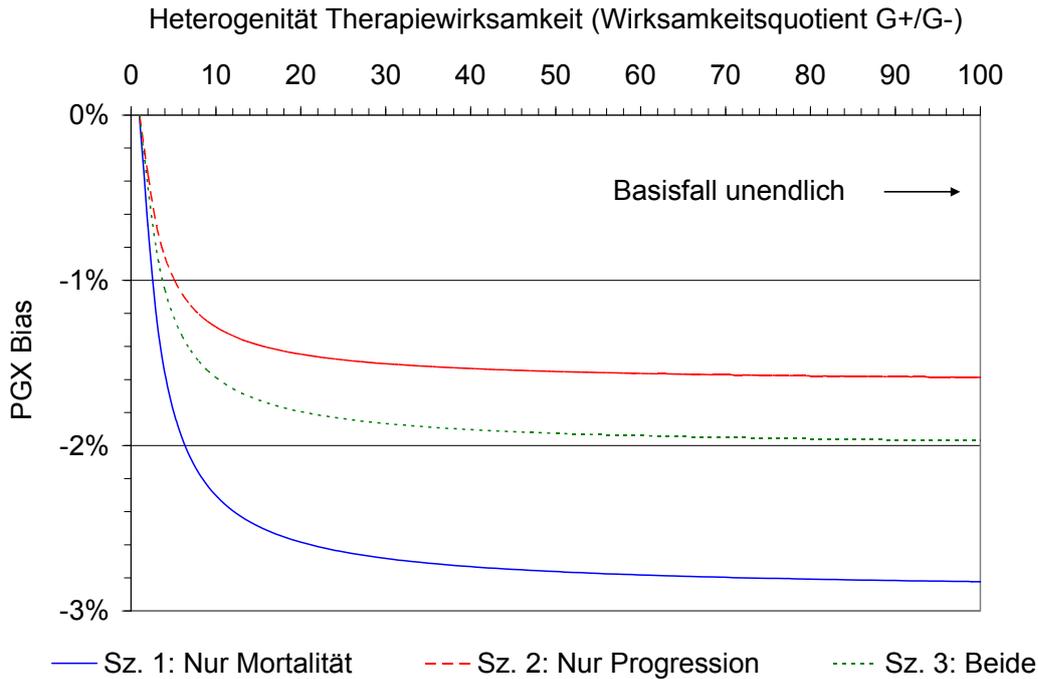


Abbildung 9: Einweg-Sensitivitätsanalyse für den Parameter Heterogenität in der Behandlungswirksamkeit (Wirksamkeitsquotient).

PGX-Bias = Pharmacogenomics-Bias.

Wenn Heterogenität in der Progression in die Basisfallanalyse integriert wird, dann sinkt mit langsam ansteigendem Anteil von Patienten mit schneller Progression monoton der negative Wert des PGX-Bias (Abbildung 10). Der durch maximale Heterogenität der Behandlungswirksamkeit (d. h. $HW = +\infty$) verursachte (negative) PGX-Bias wird bei weiterer Erhöhung des Progressionsquotienten durch die Heterogenität in der Progression überlagert und erreicht bei extremen Werten von HP einen positiven Wert von 16 %. Eine detailliertere Erläuterung dieses Phänomens erfolgt im Abschnitt Dreiweg-Sensitivitätsanalyse.

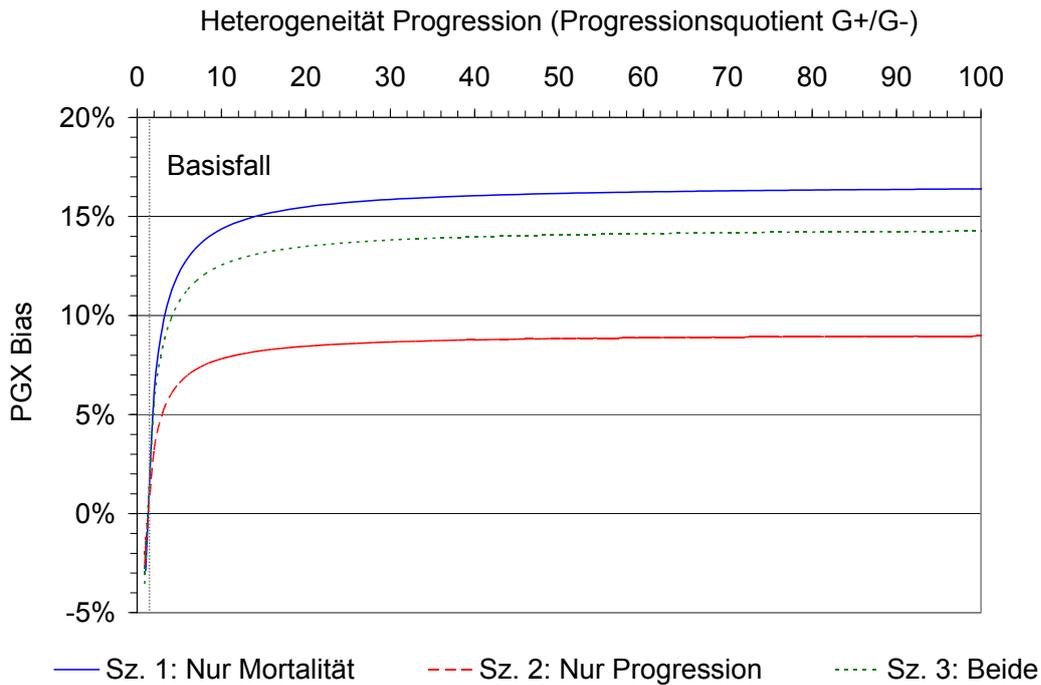
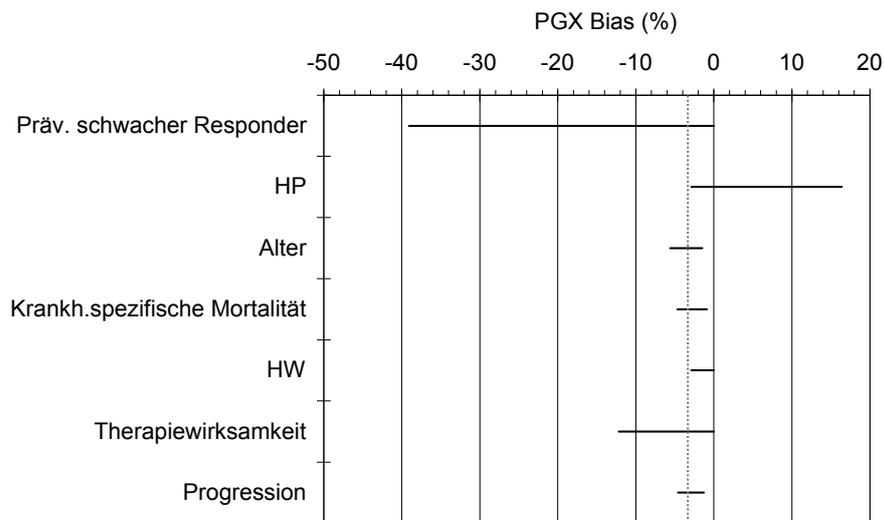


Abbildung 10: Einweg-Sensitivitätsanalyse für den Parameter Heterogenität in der Progression (Progressionsquotient)

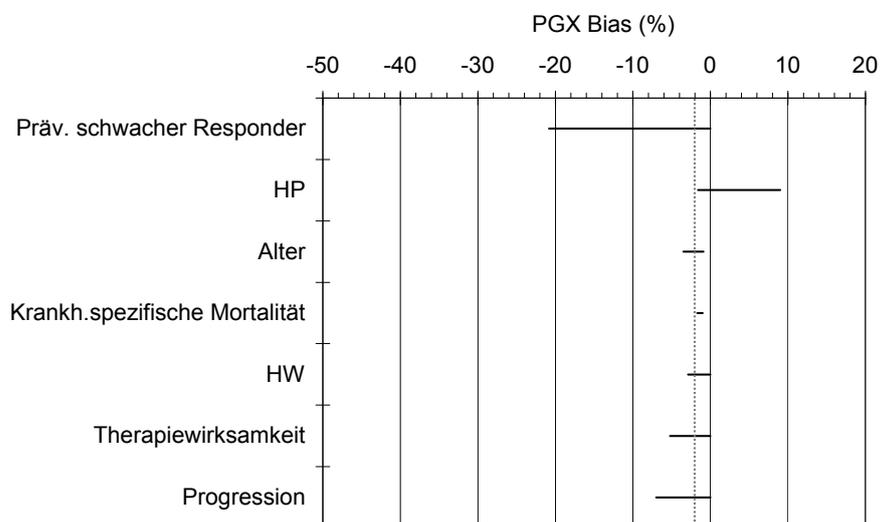
PGX-Bias = Pharmacogenomics-Bias.

Im Folgenden wird für jedes Szenario ein Tornadodiagramm dargestellt, in dem der relative Einfluss jedes Parameters innerhalb des jeweiligen Szenarios sichtbar wird (Abbildung 11a bis c). Die Tornadodiagramme zeigen, dass die Prävalenz der schwachen Responder und die Heterogenität in der Progression (HP) für alle Szenarien die Parameter mit dem größten Einfluss auf den PGX-Bias darstellen. Mit großer Heterogenität in der Progression werden PGX-Biaswerte von +10 % und größer erreicht. Beide einflussreichen Parameter stellen kein festes Charakteristikum eines Individuums oder der untersuchten Erkrankung dar. In allen drei Szenarien ist der Einfluss der Heterogenität in der Behandlungswirksamkeit (HW) im Vergleich zum Einfluss der Heterogenität in der Progression (HP) relativ klein.

a) Szenario 1: Reduktion der krankheitsspezifischen Mortalität



b) Szenario 2: Reduktion der Progression



c) Szenario 3: Reduktion sowohl der Mortalität als auch der Progression

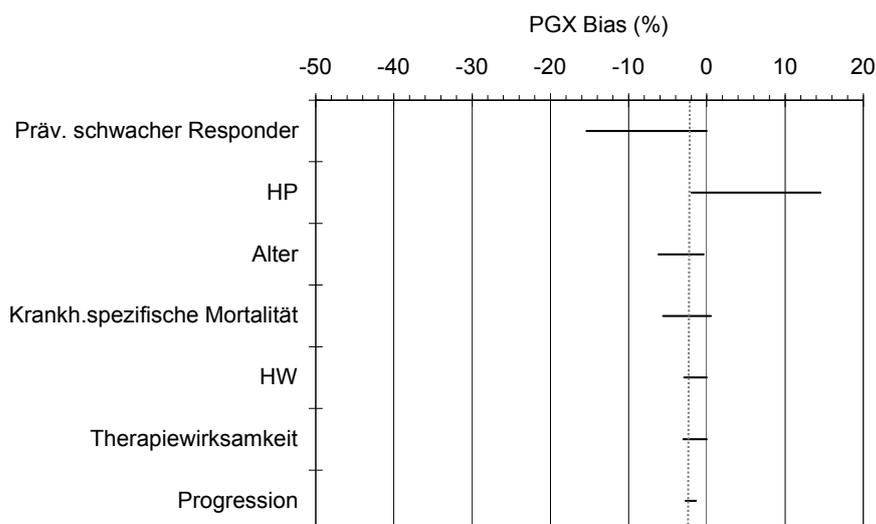


Abbildung 11: Tornadodiagramm für jedes der drei Szenarien.

Das Tornadodiagramm gibt eine Übersicht über die Ergebnisse der univariaten Sensitivitätsanalysen für die einzelnen Parameter. Die vertikale gestrichelte Linie markiert den Basisfallwert des PGX-Bias. Die horizontalen Balken markieren den überstrichenen Wertebereich des PGX-Bias für jede univariate Sensitivitätsanalyse.

HP = Heterogenität in der Progression. HW = Heterogenität in der Behandlungswirksamkeit. PGX-Bias = Pharmacogenomics-Bias.

Tabelle 6 gibt eine Zusammenfassung der Ergebnisse der univariaten Sensitivitätsanalysen und zeigt den Bereich, den der PGX-Bias für jeden Parameter und jedes Szenario umfasst.

Tabelle 6: Ergebnisse der univariaten Sensitivitätsanalysen mit Basisfallwert und Bereichen für die Sensitivitätsanalysen

Parameter	Basisfall-analyse	Sensitivitäts-analyse (Wertebereich)	PGX-Bias (%) Szenario 1	PGX-Bias (%) Szenario 2	PGX-Bias (%) Szenario 3
Alter (in Jahren)	60	0 bis 80	-5,6; -1,5	-3,5; -0,9	-6,2; -0,4
Anfängliche Prävalenz von schwachen Respondern (%)	15	0 bis 70	0; -39,1	0; -20,8	0; -15,4
Gesamte jährliche Progressionswahrscheinlichkeit vom frühen zum späten Stadium (%)	5	0 bis 100	-1,3; -4,6	0; -7,0	-1,3; -4,6
Durchschnittliche jährliche krankheitsspezifische Mortalität (Multiplikator für Basisfallwerte) ¹	1	0,2 bis 5	-0,9; -4,7	-1,7; -1,0	+0,5; -5,6
Durchschnittliche Behandlungswirksamkeit (Reduktion der Mortalität und / oder Progression in Prozent) ²	30	0 bis 85	0; -12,2	0; -5,2	0; -3,0
Heterogenität in der Behandlungswirksamkeit HW (Wirksamkeitsquotient) ³	+∞	1 bis +∞	0; -2,9	0; -2,9	0; -2,9
Heterogenität in der Progression HP (Progressionsquotient) ⁴	1	1 bis +∞	-2,9; +16,6	-1,6; +9,1	-2,0; +14,5

¹ Basisfallwerte für die jährliche krankheitsspezifische Mortalität sind 3 % für das frühe und 14 % für das späte Erkrankungsstadium. In der Sensitivitätsanalyse werden beide Werte mit dem gleichen Faktor multipliziert, der im Wertebereich zwischen 0,2 und 5 liegt.

² Angewendet auf krankheitsspezifische Mortalität bei Szenario 1, auf Progression bei Szenario 2 oder auf beide bei Szenario 3.

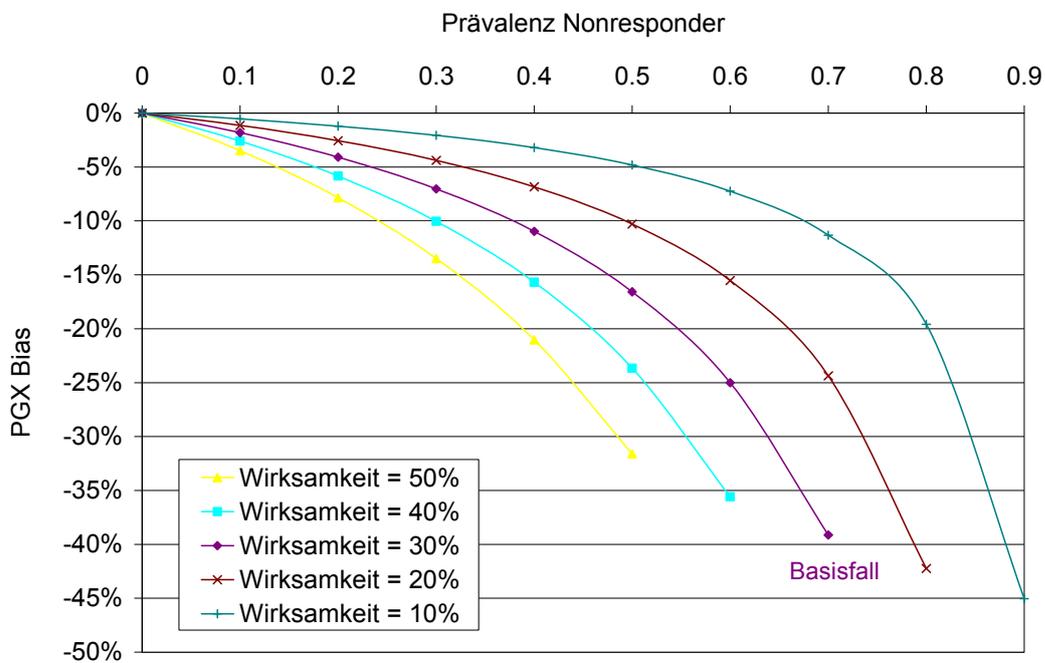
³ Bei HW = 1 (d. h. keine Heterogenität) ist der Bias gleich Null. Bei HW = +∞ ist das Medikament nur bei Respondern wirksam, dagegen ist die Behandlungswirksamkeit bei Nonrespondern gleich Null.

⁴ HP = 1 gibt an, dass keine Heterogenität in der Erkrankungsprogression existiert (z. B. sind beide Genotypen mit der gleichen Progressionsgeschwindigkeit assoziiert). PGX-Bias = Pharmacogenomics-Bias.

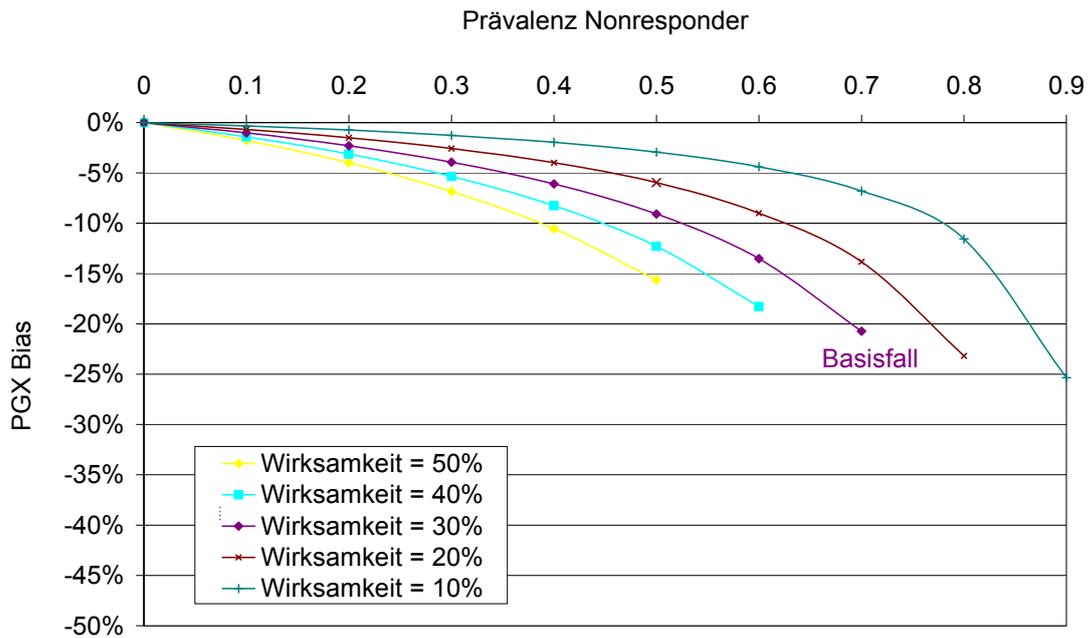
Zweiweg-Sensitivitätsanalysen

Die Interaktion zwischen den beiden einflussreichsten Parametern der univariaten Sensitivitätsanalysen, nämlich der Prävalenz der schwachen Responder (G-) und der Behandlungswirksamkeit (d. h. von zwei Parametern, die kein festes Charakteristikum eines Individuums oder der untersuchten Erkrankung darstellen) wird systematisch in Zweiweg-Sensitivitätsanalysen untersucht (Abbildung 12a bis c). Fast für den gesamten evaluierten Bereich der Prävalenz von G- kann festgestellt werden, dass der PGX-Bias mit größerer Behandlungswirksamkeit steigt. Der HW-Effekt zeigt sich in den Zweiwegsensitivitätsanalysen stärker als in den Einwegsensitivitätsanalysen. Es sei darauf hingewiesen, dass die Kurvenverläufe in den Abbildungen auf Grund der Parameterrestriktionen beschränkt sind. Im Basisfall mit einer unendlichen Heterogenität der Behandlungswirksamkeit ($HW = +\infty$) muss die Prävalenz der Responder größer oder gleich der beobachteten durchschnittlichen Behandlungswirksamkeit sein. Daher enden die Kurvenverläufe für die verschiedenen Wirksamkeiten bei unterschiedlichen Prävalenzwerten.

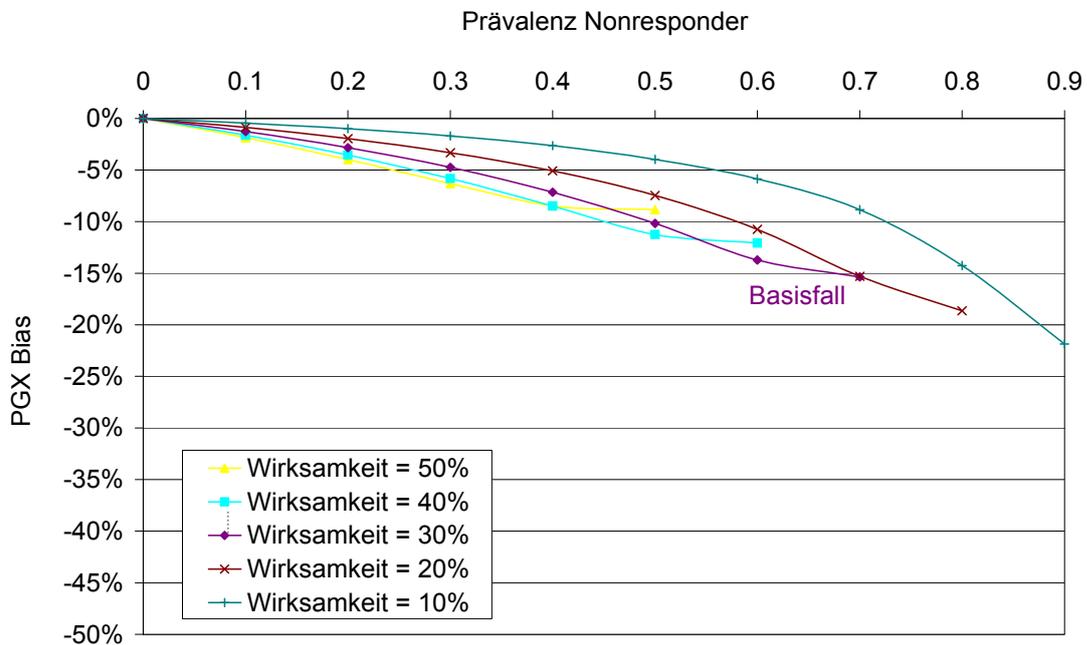
a) Szenario 1: Reduktion der krankheitsspezifischen Mortalität



b) Szenario 2: Reduktion der Progression



c) Szenario 3: Reduktion sowohl der krankheitsspezifischen Mortalität als auch der Progression



PGX-Bias = Pharmacogenomics-Bias.

Abbildung 12: Zweifweg-Sensitivitätsanalyse für die Parameter Prävalenz von Nonrespondern (G-) und Behandlungswirksamkeit für alle drei Szenarien.

Dreiweg-Sensitivitätsanalyse

Um den gemeinsamen Bias (Joint Bias) und die Interaktion der beiden Heterogenitätsformen (HP und HW) auf den PGX-Bias zu untersuchen, werden nun in Dreiweg-Sensitivitätsanalysen Richtung und Größe des PGX-Bias als Funktion der folgenden drei Parameter präsentiert: HW, HP und die Prävalenz von schwachen Respondern (Abbildung 13). Diese drei Parameter wurden deshalb ausgewählt, da zum einen die beiden Heterogenitätsmaße den Fokus dieser Simulationsstudie und des HTA-Berichts darstellen und zum anderen die Prävalenz von schwachen Respondern in den univariaten Sensitivitätsanalysen den Parameter mit dem stärksten Einfluss auf den PGX-Bias darstellt. In den Dreiweg-Sensitivitätsanalysen wird die Prävalenz von schwachen Respondern (G-) zwischen den Werten 1 %, 15 % und 50 % variiert und die Werte für HW und HP werden von eins bis zehn variiert.

Abbildung 13 zeigt die sich ergebenden Konturplots für die Dreiweg-Sensitivitätsanalysen. Dabei werden Heterogenität in der Behandlungswirksamkeit und Heterogenität in der Progression auf den Achsen aufgetragen. Bezüglich der Prävalenz erfolgen verschiedene Abbildungen für die drei Prävalenzwerte 1 %, 15 % und 50 % (verschiedene Zeilen in Abbildung 13). Die drei Szenarien sind in Abbildung 13 in den Spalten angeordnet. Markierte abgegrenzte Bereiche repräsentieren dabei jeweils unterschiedliche Größen und Richtungen des PGX-Bias, wobei die Stufen für den Bias 10 % betragen. Ein negativer Bias wird durch blau markierte Flächen gekennzeichnet (PGX-Bias < 0 %), wobei die Stärke der blauen Einfärbung die 10 %-Stufen darstellen. Ein positiver Bias im Bereich zwischen 0 % und +10 % ist durch eine weiße Fläche dargestellt ($0 < \text{PGX-Bias} \leq 10 \%$), ein positiver Bias größer 10 % ist durch eine graue Fläche dargestellt (PGX-Bias > 10 %), erneut mit unterschiedlichen Graustufen bis hin zu schwarz.

Abbildung 13 zeigt, dass der PGX-Bias nur dann negativ ist, wenn die Heterogenität der Progression (HP) sehr gering ist, d. h. Werte nahe von Eins besitzt und somit kein bzw. kaum ein Unterschied zwischen den beiden genetischen Gruppen bei der Progressionsgeschwindigkeit besteht. Für diese kleinen HP-Werte steigt der negative Bias (weg von der Null), wenn die Heterogenität in der Behandlungswirksamkeit (HW) steigt.

Bei Anwesenheit von nennenswerter HP hingegen nimmt der PGX-Bias positive Werte an und wächst mit steigendem HW in positiver Richtung.

Würde man davon ausgehen, dass nur Heterogenität in der Progression, aber keine Heterogenität in der Behandlungswirksamkeit vorliegt (HW = 1), dann liegt der PGX-Bias (bis auf die Sondersituation von Szenario 2 bei einer Prävalenz von 50 %) immer zwischen 0 % und +10 %.

Der PGX-Bias hängt dabei wesentlich von der Prävalenz der schwachen Responder (G-) ab, wobei dies weitgehend uniform für einen breiten Wertebereich von HW und HP und über die drei Szenarien hinweg gilt. Bei einer Prävalenz von 1 % liegt der absolute PGX-Bias für alle drei Szenarien zwischen -10 % und +10 %. Bei einer Prävalenz von 15 % müssen sowohl HW als auch HP mindestens Werte von fünf oder sechs besitzen und die Behandlung zudem eine Wirksamkeit auf die Mortalität haben (Szenarien 1 oder 3), damit ein PGX-Bias von mindestens 10 % auftritt. Bei dieser Prävalenz bleibt der Bias für alle drei Szenarien zwischen -10 % und +20 %. Bei einer Prävalenz von 50 % hingegen kann der PGX-Bias Werte von zwischen -20 % und +70 % annehmen, abhängig von der Konstellation der Heterogenitätsmaße und dem Szenario. In der Diskussion wird eine intuitive Erklärung für die Interaktion zwischen HP und HW bezüglich der Richtung und Größe des PGX-Bias gegeben.

Zusammenfassend lassen sich aus der Dreiweg-Sensitivitätsanalyse die folgenden Aussagen ableiten (wenn für alle anderen Parameter die Basisfallwerte angenommen werden):

1. Bei einer geringen Prävalenz von schwachen Respondern (G-) ist mit einem kleinen PGX-Bias zu rechnen.
2. Eine hohe Prävalenz von schwachen Respondern (G-) führt zu einem erheblichen positiven PGX-Bias, es sei denn, dass mindestens einer der beiden Heterogenitätstypen (HP oder HW) sehr kleine Werte besitzt (z. B. < 2).
3. Bei moderaten Prävalenzwerten für schwache Responder (wie z. B. in unserer Basisfallanalyse mit 15 %) sind sowohl ein Behandlungseffekt auf die Mortalität (d. h. Szenario 1 oder 3) als auch zumindest bei einer der beiden Heterogenitätsmaße ausgeprägte Werte notwendige Bedingung (d. h. große Unterschiede zwischen den genetischen Gruppen) für einen deutlichen PGX-Bias.

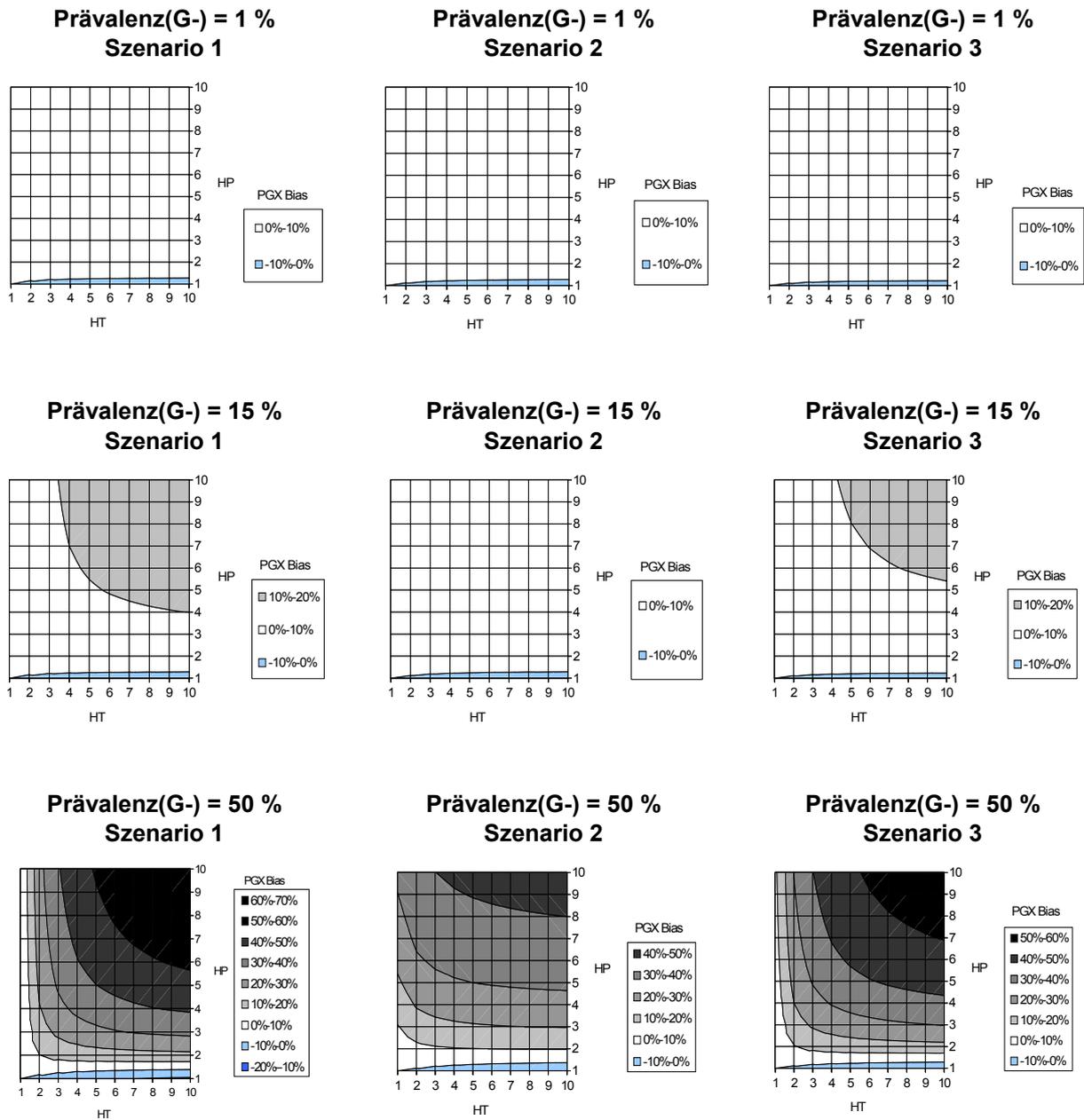


Abbildung 13: Konturdiagramm für eine Dreiweg-Sensitivitätsanalyse für die Parameter Prävalenz von G-, HP und HW, jeweils dargestellt für die drei Szenarien (Basisfallwerte: Prävalenz (G-) = 0,15, HW = ∞, HP = 1).

Unterteilte Bereiche stellen PGX-Bias mit unterschiedlicher Größe und Richtung dar, wobei die Werte in Stufen von 10 % aufgeteilt sind. Blaue Bereiche markieren negative Biaswerte, graue positive Biaswerte. Weiße Bereiche repräsentieren positive Bereiche mit Biaswerten kleiner als 10 %.

Basisfallwerte: Alter = 60 Jahre, jährliche Progressionswahrscheinlichkeit = 0,05, Wirksamkeit = 30 %, krankheitsspezifische Mortalität = 1 x Baselinewert.

HP = Heterogenität in der natürlichen Progression (heterogeneity in progression). HT = Heterogenität in der Behandlungswirksamkeit (heterogeneity in treatment effect). PGX-Bias = Pharmacogenomics-Bias.

6.4.4 Klinisches Beispiel

Um die allgemeinen (hypothetischen) Analysen an einem klinischen Fallbeispiel zu veranschaulichen und zu überprüfen, wurde mittels eines einfachen Markov-Modells der PGX-Bias bei der Modellierung des Effekts einer lipidsenkenden Therapie mit Pravastatin auf die Lebenserwartung bei Patienten mit KHK ermittelt.

Dazu wurden die Ergebnisse eines für den CETP-Polymorphismus adjustierten Modells mit einem nicht-adjustierten Modell verglichen und der PGX-Bias für das nicht-adjustierte Modell berechnet. Diese Analyse sollte nicht als umfassende Entscheidungsanalyse für die Effekte lipidsenkender Medikamente bei KHK verstanden werden. Sie erlaubt jedoch zu untersuchen, wie sich die Richtung und Größe des PGX-Bias in einem angewandten Beispiel im Vergleich zu den Ergebnissen und Schlussfolgerungen aus den hypothetischen Simulationen verhält.

In diesem klinischen Beispiel liegt ein gemeinsamer PGX-Bias durch Heterogenität in der Progression und in der Behandlungswirksamkeit vor (Joint Bias). Für den Vergleich mit den allgemeinen Simulationen ist entscheidend, dass im KHK-Modell eine Prävalenz von Nonrespondern (G-) von 16 % und das Vorliegen des Szenarios 3 (Behandlungseffekt auf Progression und Mortalität) angenommen wurden. Ferner zeigten die publizierten Daten für das KHK-Modell, dass von einer extremen Heterogenität in der Behandlungswirksamkeit auszugehen ist ($HW = +\infty$), d. h. bei den Patienten mit G- hat Pravastatin praktisch keinen Behandlungseffekt.

Basierend auf der Markov-Modellierung beträgt der PGX-Bias für das KHK-Beispiel +5,5 %, wenn die Parameterwerte angewendet werden, die in Tabelle 2 aufgelistet sind. Würde man annehmen, dass Heterogenität ausschließlich in der Progression existiert (d. h. bei $HW = 1$), dann wäre der Bias +0,6 %. Würde man hingegen annehmen, dass Heterogenität ausschließlich in der Behandlungswirksamkeit besteht (d. h. bei $HP = 1$ und $HW = +\infty$) dann wäre der Bias -1,4 %. Obwohl das Modelldesign der KHK aus Gründen der klinischen Plausibilität etwas vom einfachen allgemeinen Simulationsmodell abweicht, sind diese Ergebnisse im Einklang mit den Ergebnissen der simultanen Simulation von Heterogenität in Progression und Behandlungswirksamkeit, wie sie in Abbildung 13 dargestellt sind.

Dieses Beispiel illustriert insbesondere deutlich, dass der PGX-Bias, der bei gemeinsamer Heterogenität in der Progression und der Behandlungswirksamkeit auftritt (Joint Bias, in diesem Beispiel +5,5 %), außerhalb des Intervalls liegen kann, das man erhält, wenn man von einem gegenseitigen Ausschluss der Heterogenitäten ausgeht (d. h. wenn entweder nur der eine oder nur der andere Bias vorkommt, in diesem Beispiel zwischen -1,4 % und +0,6 %). Die gemeinsame Heterogenität in Progression und Behandlungswirksamkeit kann also einen beachtlichen positiven PGX-Bias hervorbringen, und zwar sogar dann, wenn jeder einzelne Bias für sich allein nur klein oder negativ sein sollte. Wenn also die Heterogenität in der Progression nicht ausgeschlossen werden kann, dann besteht die Gefahr, dass bei Nichtberücksichtigung dieser Heterogenität die Behandlungswirksamkeit anhand des Entscheidungsmodells deutlich überschätzt werden kann.

6.5 Diskussion

In diesem HTA-Bericht wurde ein generisches Simulationsdesign entwickelt und vorgestellt, anhand dessen sich Existenz, Richtung und Größe eines potenziellen PGX-Bias abschätzen lassen, der bei der Nichtberücksichtigung von genetischer Heterogenität in entscheidungsanalytischen Modellierungen von Therapieeffekten entstehen kann.

Die im Rahmen dieses HTA-Berichts durchgeführten Simulationen führen unter der Basisfallannahme, d. h. bei maximalen HW-Werten ($HW = +\infty$) und bei Abwesenheit der Heterogenität in der Progression ($HP = 1$) zu einem negativen PGX-Bias bei allen drei evaluierten Szenarien. Wenn es keine Heterogenität in der Progression gibt, bleibt der Bias bei einem lebenslangen Zeithorizont für fast alle untersuchten Situationen negativ. Dies hat eine Unterschätzung der wahren Behandlungswirksamkeit (d. h. Gewinn an Lebenserwartung) zur Folge, wenn keine Adjustierung für genetische Heterogenität in der Behandlungswirksamkeit durchgeführt wird. Der absolute Wert des PGX-Bias war für viele plausible Szenarien und Parameterwerte kleiner als 10 %. Der PGX-Bias nimmt nur dann größere

Werte an, wenn die Prävalenz von Nonrespondern und / oder die Behandlungswirksamkeit unter den Respondern relativ groß ist.

Im Anschluss an die Basisfallanalyse wurden im Rahmen von Sensitivitätsanalysen die simulierten Situationen ausgedehnt. Als Möglichkeiten wurden eine gemeinsame Heterogenität in Progression und Behandlungswirksamkeit und zudem eine Behandlungsantwort auch bei schwachen Respondern (G-) zugelassen. Der negative Bias, der durch die Heterogenität in der Behandlungswirksamkeit bewirkt wird, wird bereits durch eine moderate Heterogenität in der Progression ausgeglichen, wenn die für die genetische Heterogenität verantwortliche genetische Ausstattung sowohl mit einer schnellen Progression als auch mit einer hohen Behandlungswirksamkeit assoziiert ist. Trotz des negativen Bias, der durch die alleinige Heterogenität in der Behandlungswirksamkeit hervorgerufen wird, kann eine starke Heterogenität in der Progression insgesamt sogar zu einem beachtlichen positiven PGX-Bias führen. Ein positiver Bias bedeutet dann eine Überschätzung der Wirksamkeit.

Diese Ergebnisse wurden durch die Anwendung des klinischen Beispiels bestätigt.

Wenn bei entscheidungsanalytischen Modellierungen eine genetische Heterogenität nur in der Behandlungswirksamkeit existiert und diese in der Analyse nicht berücksichtigt wird, so führt dies für gewöhnlich zu einem negativem PGX-Bias und somit zu konservativen Ergebnissen. Wenn aber eine Heterogenität in der Progression nicht ausgeschlossen werden kann, so dürfen die Analytiker nicht von einem konservativen Ergebnis ausgehen. Tatsächlich ist die Koexistenz von Heterogenität in der Progression ein sogar häufiges und typisches Phänomen, wenn sich die Behandlungswirksamkeit bei verschiedenen genetischen Subpopulationen unterschiedlich auswirkt. Wenn eine genetische Variante mit einer erhöhten Progression assoziiert ist, dann wird dies oft durch das Medikament repariert, z. B. indem ein Rezeptor für diese genetische Variante blockiert wird. In diesen Fällen wird der Behandlungseffekt bei Personen, deren Gene mit der schnellen Progression assoziiert sind größer sein als bei den anderen Personen. In extremen Fällen kann dies dazu führen, dass die Behandlung den genetischen Defekt in Patienten mit dem schlechten Genstatus (G+) zu einem großen Ausmaß repariert, während das Medikament bei Patienten ohne diesen schlechten Genstatus gar keine Auswirkungen hat (da nichts repariert werden kann). In diesen Situationen hebt die Behandlung größtenteils die genetischen Unterschiede in der natürlichen Progression auf, die Heterogenität in der Behandlungswirksamkeit ($HW = \text{Wirksamkeit bei G+} / \text{Wirksamkeit bei G-}$) wird damit extrem groß oder sogar unendlich.

Das vorgestellte Fallbeispiel der KHK repräsentiert genau eine derartige Situation, d. h. bei Nichtberücksichtigung der genetischen Heterogenität wird die Behandlungswirksamkeit überschätzt und die Verzerrung führt zu einem nicht-konservativen Ergebnis. Dies unterstreicht die Bedeutsamkeit, dass die gemeinsame Heterogenität (HW und HP) in entscheidungsanalytischen Modellen berücksichtigt werden muss, um dem pharmakogenomischen Effekt Rechnung zu tragen.

Es existieren mehrere Beispiele, bei denen genetische Heterogenität eine Rolle spielt und bei denen in entscheidungsanalytischen Modellen hierfür adjustiert werden sollte (Turner et al. 2001, Cusin et al. 2002, Joos & Sandford 2002; Kurland et al. 2002; Rogers et al. 2002; Serretti et al. 2003; Cadman & O'Connor 2003; Siffert 2003; Turner & Boerwinkle 2003). Da das Wissen zur Pharmakogenomik ständig wächst, werden immer mehr spezifische genetische Polymorphismen identifiziert und ihre Effekte auf den Krankheitsverlauf und die Behandlung aufgedeckt.

In diesem HTA-Bericht wurde als ein klinisches Beispiel der realen Welt der PGX-Bias bei der Ermittlung des Effekts von lipidsenkender Therapie auf Patienten mit KHK untersucht. Bei Männern mit KHK ist der TaqIB-Polymorphismus des CETP-Gens mit der Progression der Erkrankung und mit einem Myokardinfarktrisiko assoziiert. Zusätzlich sagt dieser genetische Marker die Response auf die Pravastatinbehandlung voraus. Wenn die genetische Heterogenität des CETP-Gens, die sowohl das Myokardinfarktrisiko als auch die Antwort auf lipidsenkende Medikamente beeinflusst, in einer entscheidungsanalytischen Modellierung nicht berücksichtigt wird, beträgt der gesamte PGX-Bias den positiven Wert +5,5 %. Obwohl auf Grund der Heterogenität in der Wirksamkeit ein negativer Bias zu erwarten ist ($HW = +\infty$), generiert die Koexistenz der beachtlichen Heterogenität in der Progression ($HP = +2,4$) einen positiven „Joint-Bias“. Dies führt zu einem nicht-konservativen PGX-Bias, was als ernstzunehmende Limitation von modellbasierten Studien, die die allgemeine Behandlungswirk-

samkeit und Erkrankungsprogression an Hand von kurzzeitlichen klinischen Studien extrapolieren, zu interpretieren ist.

Ein anderes Beispiel für einen möglichen pharmakogenomischen Bias ist der Einfluss der Herceptinbehandlung bei HER2-positiven Frauen mit metastasiertem Brustkrebs. Die Brustkrebsbehandlung mit Trastuzumab (Herceptin), einem humanisierten monoklonalen Antikörper gegen den HER2-Rezeptor, ist mit der HER2-Überexpression verknüpft, d. h. HER2-positive Frauen sind gute Responder für Trastuzumab. Diese Reaktion korreliert mit einer schlechten klinischen Prognose (d. h. mit einer schnellen Progression) und dient als Marker für die Ansprechbarkeit auf die Trastuzumabtherapie, entweder allein oder in Kombination mit einer Chemotherapie (Goldenberg 1999; Baselga et al. 1998). Eine kürzlich durchgeführte Entscheidungsanalyse zu HER2-Tests und Trastuzumabtherapie (Elkin et al. 2004) hat bereits die genetische Heterogenität mit berücksichtigt, indem Patientinnen mit und ohne HER2-Überexpression getrennt modelliert wurden. Daher ist diese Analyse weniger gefährdet, einen PGX-Bias zu enthalten.

Diese beiden Beispiele unterstreichen, was bereits vorher diskutiert worden ist: gemeinsame genetische Heterogenität kann dann auftreten, wenn eine spezifische genetische Mutation eine erhöhte Progression oder ein erhöhtes Risiko verursacht und die Behandlung weitestgehend die genetischen Unterschiede aufhebt, die bei unbehandelten Patienten beobachtet werden.

Selektives Überleben

Nachdem die Richtung und Größe des PGX-Bias in verschiedenen Szenarien dargestellt wurden, soll an dieser Stelle kurz auf die intuitiven Erklärungen dieser Ergebnisse eingegangen werden.

Ein allein auf HW basierender PGX-Bias (in Abwesenheit von HP), kann durch das Phänomen des selektiven (differentiellen) Überlebens von Behandlungsrespondern erklärt werden. So haben z. B. Personen mit G- (dem schlechten Behandlungsgen) eine geringere oder sogar gar keine Verringerung der Mortalität durch die Behandlung. Daher sterben diese Personen früher und verlassen die Patientenkohorte schneller als Personen mit G+ (dem guten Behandlungsgen). Über die Zeit steigt somit kontinuierlich der relative Anteil der starken Responder (G+) in der Behandlungskohorte. In anderen Worten: dies führt zu einer Anreicherung von Respondern (s. hierzu Abbildung 14). Die wahre durchschnittliche Behandlungswirksamkeit nimmt bedingt durch den Gesundheitszustand daher letztendlich über die Zeit zu. Wenn die genetische Heterogenität unberücksichtigt bleibt und eine konstante Behandlungswirksamkeit, wie sie kurzzeitliche klinische Studien liefern, angenommen wird, dann führt ein nicht-adjustiertes Modell zu Ergebnissen, die die wahre Behandlungswirksamkeit und damit die Restlebenserwartungsgewinne in der behandelten Kohorte unterschätzen (negativer PGX-Bias).

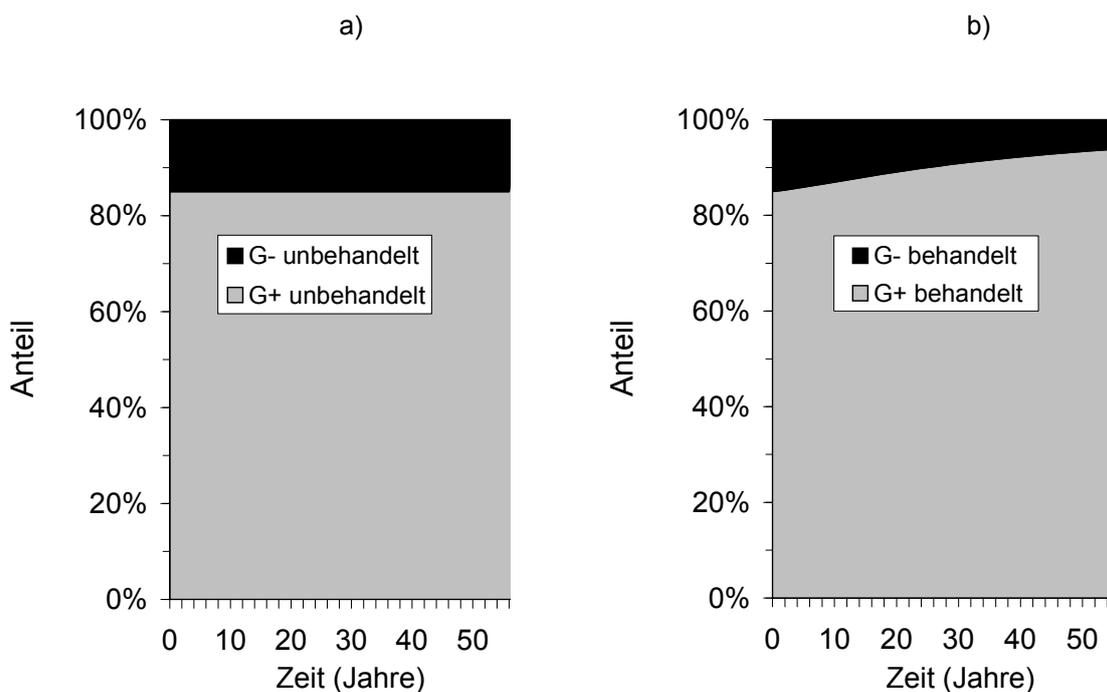


Abbildung 14: Selektives Überleben bei unendlicher Heterogenität in der Behandlungswirksamkeit ($HW = +\infty$) und keiner Heterogenität in der Progression ($HP = 1$) in Szenario 1: a) ohne Behandlung; b) mit Behandlung.

Ein Bias, der sich ausschließlich aus Heterogenität in der Progression (in Abwesenheit von HW) ergibt, kann durch das selektive Überleben von Personen mit langsamer Progression und der Annahme einer multiplikativen Behandlungswirksamkeit erklärt werden und wurde ausführlich in früheren, im Rahmen dieses HTA-Berichts identifizierten Studien diskutiert (Kuntz & Goldie 2002; Zaric 2003). Personen mit G+ haben eine höhere Progressionsrate und wechseln daher schneller vom frühen zum späten Erkrankungsstadium als Personen mit G-. Da ein spätes Erkrankungsstadium mit einer höheren Mortalität assoziiert ist als ein frühes Stadium, sterben Personen mit G+ schneller als Personen mit G-. Infolgedessen steigt der relative Anteil von Personen mit dem guten Progressionsgen G- (langsame Progression) in der Kohorte über die Zeit (Anreicherung von Personen mit langsamer Progression).

Ein Modell, das für HP adjustiert, führt über die Zeit zu einem höheren relativen Anteil von Patienten mit einem frühen Erkrankungsstadium als dies in einem nicht-adjustierten Modell der Fall ist.

Unter der Annahme, dass

1. bei unbehandelten Patienten die absolute Mortalität im späten Erkrankungsstadium größer ist als im frühen Erkrankungsstadium, und dass
2. die behandlungsbedingte relative Mortalitätsreduktion im frühen und späten Erkrankungsstadium ähnlich groß sind,

ist der Gewinn an absoluter Lebenserwartung durch die Behandlung bei Patienten mit spätem Erkrankungsstadium höher als bei Patienten im frühen Stadium. Da in einem nicht-adjustierten Modell der Anteil von Patienten im späten Stadium im Laufe der Zeit mehr und mehr überschätzt wird, wird auch der absolute Behandlungseffekt in gewonnenen Lebensjahren überschätzt und somit entsteht ein Bias zugunsten der Behandlung, d. h. es kommt zu einem nicht-konservativen (positiven) PGX-Bias.

Wenn HW und HP gleichzeitig vorliegen, kommt es zur Interaktion zwischen den entsprechenden Selektionseffekten und ihrem Einfluss auf den gesamten PGX-Bias (s. hierzu Abbildung 13). Insbesondere hängt der Effekt von HW auf den gesamten PGX-Bias von der Größe von HP ab. Für HP-Werte nahe bei Eins (d. h. bei vernachlässigbar kleiner HP) wird der gesamte PGX-Bias

hauptsächlich durch die HW-Komponente determiniert und ist daher negativ. Mit steigendem HW steigt der gesamte PGX-Bias in negativer Richtung. Im Gegensatz dazu ist der gesamte PGX-Bias bei großen HP-Werten positiv und eine steigende HW-Komponente führt zu einer weiteren Erhöhung des gesamten PGX-Bias in positiver Richtung. Der positive Effekt von HW auf den gesamten PGX-Bias bei großen HP-Werten mag zunächst nicht eingängig erscheinen, kann aber durch die spezifischen Selektionseffekte erklärt werden.

Nimmt man z. B. einen sehr hohen HP-Wert an, so treten Personen mit G+ schnell in das späte Erkrankungsstadium ein und sterben früh. Im Gegensatz dazu bleiben Personen mit G- länger im frühen Stadium und überleben länger. Infolgedessen wird die Kohorte schnell weitgehend aus Patienten mit G- bestehen. In einer solchen Kohorte hängt die wahre durchschnittliche Gesamtbehandlungswirksamkeit von der genotypspezifischen Behandlungswirksamkeit der G--Patienten ab, da diese Patienten den überwiegenden Anteil der verbliebenen Kohorte stellen. Die Behandlungswirksamkeit bei Patienten mit G+ ist sozusagen nutzlos, da sie sehr schnell progredieren und sowieso früh sterben werden. Bei vorgegebener beobachteter durchschnittlicher Gesamtbehandlungswirksamkeit führt ein größerer HW-Wert in Wahrheit (d. h. im adjustierten Modell) zu einer kleineren Behandlungswirksamkeit bei G--Patienten und somit zu einer kleineren durchschnittlichen Gesamtbehandlungswirksamkeit. Hierzu sei ein Extremfall betrachtet: ein HW-Wert von unendlich hat zur Folge, dass in einer ausschließlich aus G--Patienten bestehenden Kohorte in Wahrheit überhaupt keine Behandlungswirksamkeit mehr greifen kann. Da im Gegensatz zum adjustierten Modell das nicht-adjustierte Modell die Abnahme der durchschnittlichen Gesamtbehandlungswirksamkeit über die Zeit auf Grund von selektivem Überleben von G--Patienten nicht berücksichtigt, überschätzt das nicht-adjustierte Modell den Effekt der Behandlung auf die Lebenserwartung, was einem positiven PGX-Bias entspricht. Dieser positive PGX-Bias steigt mit steigendem HW, da ein größerer HW-Wert eine geringere Wirksamkeit bei G--Patienten bedeutet. Mit anderen Worten, wenn HP groß ist, werden die Patienten mit schneller Progression, die jedoch ebenfalls Behandlungsresponder (G+) sind, schnell eliminiert, so dass nur noch Patienten mit langsamer Progression in der Kohorte zurückbleiben, die nicht auf die Behandlung antworten. Dies führt dazu, dass nicht nur HW davon abgehalten wird, einen negativen Bias zu erzeugen, sondern dass eine vorhandene HW sogar noch zur Vergrößerung des auf Grund von HP bereits positiven PGX-Bias beiträgt.

In der epidemiologischen Literatur wurden unterschiedliche Selektionseffekte identifiziert und untersucht (Kleinbaum et al. 1982; Robins 1986; Arrighi & Hertz-Picciotto 1994; Siebert et al. 2001) und einige dieser Studien beziehen sich auf das Phänomen von selektivem Überleben während des „Follow Up“. In Analogie zur internationalen epidemiologischen Terminologie sei hier der selektive Überlebenseffekt (engl. selective survival) auf Grund von HW „Treatment Responder Survivor Effect“ genannt und der selektive Überlebenseffekt auf Grund von HP sei „Slow Progressor Survivor Effect“ genannt. Bei Betrachtung des Gewinns an Lebenserwartung führen diese beiden Phänomene, wenn sie einzeln berücksichtigt werden, zu entgegengesetzt wirkenden Verzerrungen in Bezug auf die Behandlungswirksamkeit, wenn sie in entscheidungsanalytischen Modellen nicht berücksichtigt werden. Wenn beide Phänomene gemeinsam vorkommen, dann hängt der gesamte PGX-Bias von der Größe von HP und HW ab. Im vorgestellten allgemeinen Simulationsbeispiel dieses HTA-Berichts ist der gesamte PGX-Bias bei einander ähnlich großen Werten von HP und HW positiv und steigt mit der Heterogenität sowohl in HP als auch HW in positive Richtung.

Bekannte und unbekannte Heterogenitätsfaktoren

Für jede Erkrankung gibt es multiple bekannte und unbekannte Faktoren (d. h. Charakteristika der Patienten oder der Population wie Alter, Geschlecht, Risikofaktoren, Komorbidität usw.), die den interessierenden Endpunkt (z. B. Krankheitsinzidenz und Progression, Lebensqualität, Mortalität, Kosten für unterschiedliche miteinander verglichene Interventionen) beeinflussen.

Idealerweise ist einem Entscheidungsträger Folgendes bekannt:

1. alle Faktoren, die den Verlauf der Erkrankung mit und ohne Behandlung im Allgemeinen beeinflussen, und
2. die spezifischen Werte, die diese Faktoren in den einzelnen Subgruppen oder individuellen Patienten, für die eine Entscheidung getroffen werden muss, annehmen.

Da dieses Wissen fast niemals vollständig vorliegt, müssen in der Medizin Entscheidungen getroffen werden, die unter Unsicherheit in Bezug auf diese Faktoren erfolgen (Raiffa 1968).

Es können drei wichtige Situationen im Hinblick auf das Wissen über einen Heterogenitätsfaktor unterschieden werden, die entweder für den Entscheider oder den Entscheidungsanalytiker relevant sind:

1. Der Heterogenitätsfaktor ist gut bekannt und er wird routinemäßig gemessen bevor eine Entscheidung über die Intervention getroffen werden muss. In dieser Situation könnte die optimale Entscheidung für den Patienten oder die Subpopulation vom Wert des Faktors abhängen. Dies ist Grund genug für den Analysten, den Faktor im Entscheidungsmodell zu berücksichtigen und die Modellergebnisse für die einzelnen Subgruppen (definiert durch die Strata der Faktoren) zu berichten. Der Entscheidungsträger ist dann befähigt, die optimale Entscheidung für jeden Patienten oder jede Subgruppe zu treffen. In der Mehrheit dieser Fälle wird der routinemäßig gemessene Faktor im klinischen Datenset enthalten sein und somit wird es dem Analysten möglich sein, faktorspezifische Modellparameter für Inzidenz, Progression, Mortalität und andere Endpunkte für die verschiedenen Interventionen oder Risikogruppen zu benutzen.
2. Der Heterogenitätsfaktor wurde als Risikofaktor oder Faktor für Behandlungsresponse erkannt und es liegt genug Evidenz für faktorspezifische Parameterwerte vor, aber aus irgendwelchen Gründen (z. B. der diagnostische Test ist noch nicht vollständig etabliert oder nicht verfügbar, der Test trägt ein gewisses Risiko mit sich, er ist zu teuer oder die Patienten willigen nicht ein) wird der Faktor vor der Entscheidungsfindung nicht routinemäßig erfasst. In dieser Situation benötigt der Entscheidungsträger nicht unbedingt subgruppenspezifischen Ergebnisse, aber das Modell sollte für die Ausprägungen des Faktors stratifiziert werden um den PGX-Bias, der Gegenstand dieses HTA-Berichts war, zu vermeiden. Im vorliegenden HTA-Bericht wurden die Bedingungen aufgedeckt und beschrieben, unter denen eine Adjustierung für eine Heterogenität gemeinhin am wichtigsten ist, um valide Ergebnisse zu erhalten, selbst wenn der Entscheidungsträger den Faktor in seinem Entscheidungsprozess nicht mit berücksichtigen kann.
3. Der Faktor wurde noch nicht entdeckt und ist daher unbekannt für den Entscheidungsträger und den Analysten. In dieser Situation ist der Analyst (unwissentlich) dazu gezwungen, den Faktor im Modell zu ignorieren. Dieses für diesen Faktor nicht-adjustierte Modell könnte dann verzerrte Ergebnisse liefern. Wenn es einen begründeten Verdacht für Heterogenität bezüglich irgendeines Faktors gibt, sollte der Analyst diesen Punkt in ausgedehnten Sensitivitätsanalysen berücksichtigen. Der vorliegende HTA-Bericht deckt die Existenz, Richtung und Größe des PGX-Bias auf, der unter verschiedenen Annahmen zu erwarten ist. Die dargestellten Ergebnisse der Simulationen liefern konkrete Vorstellungen über die Richtung und Größe des PGX-Bias.

Natürlich liegt meist eine Mischung aus all diesen Situationen vor. Zum Beispiel kann man sich vorstellen, dass ein bestimmter genetischer Faktor als Risikofaktor für die Progression einer Erkrankung über einen kurzen Beobachtungszeitraum identifiziert wurde, aber es fehlen noch Daten für eine genotypspezifische Mortalität. Als weiteres Beispiel kann man sich vorstellen, dass aus klinischen Studien für einige Faktoren bekannt ist, dass sie einen Einfluss auf die Behandlungsantwort haben, aber es liegt zunächst noch wenig Evidenz für die faktorspezifische natürliche Progression der Erkrankung vor.

Wie die Situation auch sein mag, es müssen alle Anstrengungen unternommen werden, um das Entscheidungsmodell durch die beste verfügbare Evidenz zu stützen und, wo immer dies möglich ist, Homogenitätsannahmen in Sensitivitätsanalysen kritisch und umfassend zu überprüfen.

Limitationen

Der vorliegende HTA-Bericht besitzt mehrere teils schwerwiegende Limitationen. Für die Untersuchung und Demonstration wurde ein vereinfachtes generisches Erkrankungsmodell eingesetzt. Dementsprechend mussten mehrere strukturelle Annahmen über die natürliche Krankheitsgeschichte und die genetischen Heterogenitätsfaktoren gemacht werden, die eventuell für viele Erkrankungen und Behandlungen nicht angemessen sind. Im Folgenden wird deshalb kurz auf die getroffenen Annahmen und ihre möglichen Folgen für den PGX-Bias eingegangen.

Der Untersuchungsraum umfasste chronisch progrediente Erkrankungen. Die Krankheitsgeschichte wurde mittels eines zweistufigen Ansatzes modelliert, wobei ein frühes und ein spätes Stadium mit einer konstanten Progression über die Zeit angenommen wurde. Die meisten Erkrankungen durchschreiten jedoch mehrere Gesundheitsstadien mit zunehmender Schwere der Erkrankung oder schreiten sogar kontinuierlich voran. Ebenso könnte die Progression von der Zeit, die in einem spezifischen Stadium verbracht wird, abhängen. Im verwendeten Modell wurde keine Regression von einem späten zu einem frühen Stadium zugelassen; dies ist aber in manchen chronischen Erkrankungen durchaus möglich.

Eine Limitation der Modellierung liegt in der Tatsache, dass für unbehandelte Patienten vereinfachend angenommen wurde, dass die Mortalität nicht vom Genotyp abhängt. Dies kann für viele Situationen unrealistisch sein, auch im Fall des in diesem HTA-Bericht gewählten klinischen Beispiels der Behandlung von Patienten mit KHK mit einem lipidsenkenden Medikament. Allerdings ist zu bemerken, dass die Unabhängigkeit von Genotyp nicht für die durchschnittliche Mortalität angenommen wurde, sondern für die krankheitsstadiumsspezifische Mortalität. Das Modell lässt also eine Abhängigkeit der Mortalität über eine beschleunigte Progression zu.

Des Weiteren wurde im Modell ein einfacher dichotomer und zeitlich konstanter Heterogenitätsfaktor angenommen. In der Realität kann aber mehr als ein Gen zur Heterogenität beitragen und für ein einzelnes Gen können mehrere Genotypen existieren. So kann ein Gen durch mehr als zwei Allele codiert sein und selbst für ein biallelisches Gen existieren bereits drei Genotypen, die sich bezüglich Behandlungswirksamkeit und Progression unterscheiden können. In der Tat wurde im vorliegenden HTA-Bericht das herangezogene klinische Beispiel vereinfacht, indem ein dichotomer genetischer Faktor (Anwesenheit oder Abwesenheit des B1-Allels) angenommen wurde. Alternativ könnte der Genotyp nach den homozygoten Paaren B1B1 und B2B2 und dem heterozygoten Paar B1B2 kategorisiert werden. Die REGRESS DNA-Substudie zeigte nicht nur, dass Patienten, bei denen das B1-Allel abwesend war (B2B2-Genotyp), Nonresponder waren, sondern in dieser Studie wird auch berichtet, dass die Behandlungswirksamkeit bei Personen mit B1B1 etwas höher war als bei Patienten mit B1B2. D. h. der heterozygote Genotyp liegt von der Wirksamkeit intermediär zwischen den beiden homozygoten Genotypen und man könnte in einem komplexeren Modell von drei genetischen Strata ausgehen. Dies bedeutet, dass das im Rahmen dieses HTA entwickelte Modell nur für einen Teilaspekt der Heterogenität adjustiert, was zu einem residualen PGX-Bias in den vorgestellten Simulationsrechnungen geführt haben könnte.

In den Mehrweg-Sensitivitätsanalysen wurde ein HW-Wert unter Eins nicht untersucht, da der Behandlungsvorteil üblicherweise bei Patienten mit dem schlechten Progressionsgen höher ist. Dies ist auch im vorgestellten klinischen Beispiel der Fall, wo die Behandlung das erhöhte Risiko einer Progression, das durch die B1-Variante des CETP TaqIB-Gens verursacht wird, teilweise aufhebt. Dagegen wurde kein Behandlungseffekt bei Patienten ohne B1-Allel gefunden.

Eine weitere Limitation liegt darin, dass in den vorgestellten Simulationen der Heterogenitätsfaktor über die Zeit konstant gehalten wurde. Diese Annahme trifft für erbliche genetische Faktoren zu. Allerdings kann diese Annahme bei vielen anderen Faktoren (z. B. klinische, psychologische, sozioökonomische oder Verhaltens-), die entweder unbekannt oder schwierig zu messen sind, oder von denen noch nicht bekannt ist, dass sie mit der Krankheit assoziiert sind, eventuell nicht gerechtfertigt sein. Daher können die im Rahmen dieses HTA-Berichts präsentierten Ergebnisse nicht auf Situationen übertragen werden, in denen ein Heterogenitätsfaktor über die Zeit variiert. Um eine allgemeingültige Situation mit über die Zeit variierenden Heterogenitätsfaktoren zu evaluieren, müsste die kausale Beziehung zwischen (i) dem Erkrankungsstadium und dem Heterogenitätsfaktor und (ii) dem Behandlungseffekt und dem Heterogenitätsfaktor modelliert werden.

Als letzter Punkt ist anzumerken, dass in den Simulationen grundsätzlich von der Prämisse ausgegangen wurde, dass die genutzten Datenquellen zur Schätzung der durchschnittlichen jährlichen Progressionswahrscheinlichkeit und der durchschnittlichen Behandlungswirksamkeit einen limitierten und relativ kurzen Beobachtungszeitraum haben, in dem noch nicht alle bezüglich der Heterogenität relevanten Selektionsprozesse abgeschlossen sind. Wenn diese Schätzungen dann in Modellen über eine längere Zeitperiode extrapoliert werden, ist zu erwarten, dass die Ergebnisse der Entscheidungsanalyse entsprechend der Ergebnisse der vorgestellten Simulation verzerrt werden können. Die Möglichkeit, dass einige Datenquellen über eine ausreichend lange Beobachtungszeit und Stichprobengröße verfügen, um zeitabhängige Progressionswahrscheinlichkeiten und Responseraten zu schätzen, die die Manifestation von unbekanntem Heterogenitätsfaktoren reflektieren, wurde im Rahmen dieses HTA-Berichts nicht in Betracht gezogen. Wenn solche zeitabhängigen Funktionen von den Studiendaten geschätzt werden können, dann können diese Funktionen im Entscheidungsmodell genutzt werden und dies würde zu geringeren oder gar keinen Verzerrungen auch dann führen, wenn das Modell keine eigenen Gesundheitsstadien je nach genetischer Ausstattung beinhaltet. Wenn beispielsweise beobachtet werden kann, dass die Behandlungswirksamkeit über die Zeit zunimmt, dann wäre ein selektives Überleben der Responder auf Grund von Heterogenität in der Behandlungswirksamkeit eine mögliche Erklärung. Eine Möglichkeit, um diesen Punkt zu untersuchen, ist die Evaluation von zeitabhängigen Daten auf individueller Patientenebene. Wenn eine Patientensubgruppe konsistent über die Zeit auf die Behandlung anspricht, während eine andere Patientensubgruppe dies nicht tut, so liefert dies einen Hinweis auf Heterogenität. Der Anteil dieser Heterogenität, der nicht durch bekannte und gemessene Kovariablen erklärt werden kann, könnte auf genetische (oder andere unbekannte) Faktoren hindeuten, die für die heterogenen Effekte verantwortlich sind. Da die Zielgröße Mortalität nicht als zeitabhängige Variable genutzt werden kann, müssen intermediäre Faktoren in der Kausalkette zwischen Behandlung und Mortalität als Surrogatparameter genutzt werden. Im vorgestellten klinischen Beispiel könnten der Cholesterinspiegel oder die angiographischen Befunde analysiert werden, um Responder von Nonrespondern auf die lipid-senkende Therapie zu unterscheiden. Überhaupt liegt in der Verwendung von Surrogatparametern eine große Chance zur Identifikation potenzieller Heterogenität. Ohne zusätzliche Annahmen wird es jedoch schwer oder unmöglich sein, festzustellen, ob eine Änderung der Behandlungswirksamkeit über die Zeit, die in klinischen Studien beobachtet wird, auf Grund von selektivem Überleben von bestimmten Genotypen oder aber auf Grund von wahren zeitabhängigen Veränderungen der Behandlungswirksamkeit in der gesamten Population zustande kommt.

Daher sollte der Entscheidungsanalyst sorgfältige Sensitivitäts- und Extremwertanalysen („Best“- und „Worst Case“-Analysen) durchführen, wenn er die Behandlungswirksamkeit über den Zeithorizont einer klinischen Studie hinaus extrapoliert. Solche Sensitivitätsanalysen können zeitabhängige Behandlungseffekte unabhängig von ihrer Ursache wiedergeben.

Weiterer Forschungsbedarf

Unseres Wissens ist die Simulationsstudie im Rahmen des vorliegenden HTA-Berichts die erste Studie, die systematisch den gemeinsamen Bias (Joint Bias) verursacht durch Nichtberücksichtigung der Heterogenität in der Progression und durch Nichtberücksichtigung der Heterogenität in der Behandlungswirksamkeit untersucht. Dabei wurde auf die Progression und/oder Mortalität einer chronisch progredienten Erkrankung Bezug genommen. Wir beschränkten unsere Arbeit auf die Untersuchung eines genetischen Effekts auf Behandlungseffekte gemessen in Verlängerung der Restlebenserwartung.

Dennoch besteht in verschiedenen Punkten weiterer Forschungsbedarf. So sollte beachtet werden, dass unerwünschte Arzneimittelwirkungen oder andere therapeutische Komplikationen ebenfalls von der genetischen Ausstattung abhängen können. Da unerwünschte Arzneimittelwirkungen einen wichtigen Gesichtspunkt der Behandlung darstellen und oft einen beachtlichen Beitrag auf die Ergebnisse von Entscheidungsanalysen liefern, wird weitere Forschung in diese Richtung nahe gelegt. Dies könnte durch die Erweiterung unserer Simulationen erfolgen, indem bei schwachen Respondern eine negative Wirksamkeit, d. h. ein erhöhtes Risiko, eingebaut wird. Indem die numerischen Vorbedingungen der Parameterbereiche aufgehoben werden, können in unsere Modelle auf einfache Weise

positive und negative Konsequenzen einer Behandlung in allgemeingültigere Analysen integriert werden.

Ferner wird für die Durchführung zukünftiger entscheidungsanalytischer Modellierungen empfohlen, dass bei Verdacht auf das Vorliegen genetischer Heterogenität Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden, in denen der Behandlungsvorteil vollständig genetisch determiniert wird und $HW = +\infty$ ist. Wenn z. B. die Behandlungsresponse 60 % beträgt, dann kann der Entscheidungsanalytiker eine Sensitivitätsanalyse durchführen, in der er die Extremfallannahme trifft, dass die Kohorte aus 60 % Respondern und 40 % Nonrespondern besteht.

Wenn Daten auf individueller Ebene über eine ausreichende „Follow Up“-Periode vorliegen, dann sollten diese Daten genutzt werden, um die Heterogenitätseffekte zu evaluieren, die nicht über bekannte und gemessene Faktoren erklärt werden können.

Was das in diesem HTA-Bericht verwendete klinische Beispiel angeht, sei darauf hingewiesen, dass ohne Untersuchung z. B. der geographischen Variation von Allelhäufigkeiten nicht ohne weiteres von einer Übertragbarkeit von Allelhäufigkeiten von einer geographischen Region auf die andere ausgegangen werden kann. Ähnliches gilt für die anderen Parameter entscheidungsanalytischer Modelle. Für valide Modelle im Kontext der jeweiligen Region und des jeweiligen Gesundheitssystems sind diese Parameter also – wo immer dies möglich ist – kontextspezifisch zu bestimmen.

6.6 Vergleich der eingeschlossenen publizierten Studien mit der eigenen Simulationsstudie

Im Folgenden werden die methodischen Ansätze und Ergebnisse der eingeschlossenen Originalstudien mit den Methoden und Ergebnissen der eigenen Simulationsstudie verglichen. Dabei wird jede eingeschlossene publizierte Studie kurz diskutiert und auf die wichtigsten Gemeinsamkeiten und Unterschiede zur eigenen Simulationsstudie eingegangen.

Kuntz KM, Goldie SJ.

Assessing the sensitivity of decision-analytic results to unobserved markers of risk: defining the effects of heterogeneity bias. *Medical Decision Making* 2002;22(3):218-227.

Kuntz und Goldie (Kuntz & Goldie 2002) haben die Sensitivität von entscheidungsanalytischen Ergebnissen bezüglich der Heterogenität in der Progression untersucht. Die Autoren haben, wie wir in diesem Bericht, ein dreistufiges Markov-Modell angewendet, um den möglichen Bias zu evaluieren, der durch die Nichtberücksichtigung der Heterogenität in der Progression im entscheidungsanalytischen Modell auftritt. Kuntz und Goldie verglichen den Gewinn an Lebenserwartung, der durch eine Intervention erzielt wird zwischen zwei Modellen. Dabei berücksichtigte ein Modell die HP nicht, während das andere Modell separate Markov-Zustände für Personen mit unterschiedlichen Progressionsrisiken enthielt. Die Autorinnen zeigten, dass der Gewinn an Lebenserwartung im nicht-adjustierten Modell durchgängig größer ist als im adjustierten Modell. Dies stellt einen positiven HP-Bias dar. In umfangreichen multivariate Sensitivitätsanalysen zeigten die Autorinnen, dass der Bias eine relative Größe von 100 % (bezogen auf das Ergebnis des angemessenen adjustierten Modells) überschreiten kann, insbesondere bei relativ geringer Prävalenz des Risikofaktors. Die Autorinnen beschränkten ihre Analysen nicht auf einen genetischen Heterogenitätsfaktor, sondern benutzten vielmehr einen allgemeinen Ansatz, der auf alle biologischen, genetischen oder infektiösen Faktoren angewendet werden kann, es sei denn, dieser Faktor würde sich erheblich über die Zeit ändern. Die Autorinnen evaluierten in ihrem Beispiel den Gewinn an Lebenserwartung durch eine jährliche Früherkennung für Gebärmutterhalskrebs und zeigten, dass eine Nichtbeachtung des persistierenden humanen Papillomavirus (HPV), der einen nahezu notwendigen Risikofaktor bei der Entstehung bzw. Progression des Gebärmutterhalskrebses darstellt, zu einem positiven HP-Bias von 20 % bis 30 % führen kann.

Goldie SJ, Kuntz KM.

A potential error in evaluating cancer screening: a comparison of 2 approaches for modeling underlying disease progression. *Medical Decision Making* 2003;23(3):232-241.

In einer weiteren Arbeit zeigten Goldie und Kuntz (Goldie & Kuntz 2003), dass eine Nichtberücksichtigung von Heterogenität in der Progression bei Screeningmodellen auch einen negativen Bias bewirken kann. In ihrem Beispiel führte ein Screening mit einem risikofreien und perfekten Screeningtest zu einer geringeren Lebenserwartung als ein Vorgehen ohne Screening. Die Natur des Bias in diesem Screeningbeispiel bezog sich auf die Kalibrierung des Screeningmodells. Daher können die Ergebnisse dieser Arbeit nicht direkt mit den Ergebnissen des vorliegenden HTA-Berichts verglichen werden.

Die im Rahmen des vorliegenden HTA-Berichts durchgeführten Simulationen gehen über die früheren Arbeiten von Kuntz und Goldie (Kuntz & Goldie 2002; Goldie & Kuntz 2003) hinaus, indem sie simultan sowohl die Heterogenität in der Progression als auch die Heterogenität in der Behandlungswirksamkeit berücksichtigen.

Zaric GS.

The impact of ignoring population heterogeneity when Markov models are used in cost-effectiveness analysis. *Medical Decision Making* 2003;23(5):379-396.

In einer anderen Studie evaluierte Zaric systematisch den Bias, der durch Heterogenität in Kosteneffektivitätsstudien auftritt (Zaric 2003). Der Autor benutzte einen eleganten Ansatz, in dem er basierend auf einem Gleichungssystem mit geschlossenen Formeln Bedingungen herleitete, unter denen die Nichtberücksichtigung der Heterogenität zu einer Über- oder Unterschätzung des Kosteneffektivitätsverhältnisses einer Intervention führt. Wie auch im vorliegenden HTA-Bericht nahm Zaric an, dass der Heterogenitätsfaktor zeitlich konstant ist, auch wenn er sich dabei nicht explizit auf einen genetischen Faktor bezog. Zaric untersuchte die folgenden einfachen Modelle:

1. ein dreistufiges Markov-Modell ohne Möglichkeit der Patienten zur Genesung
2. ein dreistufiges Markov-Modell mit der Möglichkeit der Patienten zur Genesung
3. ein mehrstufiges Modell ohne Möglichkeit der Patienten zur Genesung.

Im Gegensatz zu der Simulation im vorliegenden HTA-Bericht untersuchte er die Situation, dass die Erkrankungswahrscheinlichkeit von der genetischen Ausstattung abhängt, was man in Anlehnung an die in diesem HTA-Bericht verwendete Terminologie als Heterogenität in der Inzidenz bezeichnen könnte. Zaric untersuchte den Bias bei fünf verschiedenen Interventionen, wobei zwei Interventionen die Heterogenität in der Wirksamkeit ($HW = 0$ und $HW = \infty$) einschlossen. Da Zaric ein Inzidenzproblem, wir dagegen ein Progressionsproblem evaluierten, lassen sich die Ergebnisse nicht direkt miteinander vergleichen. Im Szenario, das unseren Untersuchungen am ähnlichsten ist, reduzierte bei Zaric die Intervention die Inzidenz einer chronischen Krankheit nur unter den Hochrisikoindividuen. Der Autor konnte dabei Folgendes zeigen: wenn die Inzidenz in der Hochrisikogruppe nach Intervention noch immer größer ist als die Inzidenz in der Niedrigrisikogruppe ohne Intervention, dann überschätzt das nicht-adjustierte Modell die Behandlungswirksamkeit in Bezug auf LYG oder QALY, was einem positiven Bias bezüglich der Heterogenität in der Inzidenz gleichkommt.

Unsere Studie unterscheidet sich von den anderen publizierten Arbeiten insbesondere dadurch, dass sie systematisch einen gemeinsamen Bias (Joint Bias) untersucht, der durch Nichtberücksichtigung der Heterogenität in der Progression und durch Nichtberücksichtigung der Heterogenität in der Behandlungswirksamkeit verursacht wird.

6.7 Ethische Bewertung, soziale und juristische Aspekte

Im Rahmen der Literaturrecherche zu den Fragestellungen dieses HTA-Berichts konnten keine Arbeiten identifiziert werden, die gezielt ethische, soziale oder juristische Aspekte in Bezug auf einen PGX-Bias behandelt hätten.

6.8 Schlussfolgerungen und Empfehlungen

- Es liegen nur wenige publizierte Studien zur Untersuchung von Heterogenitätseffekten bei der Bewertung von medizinischen Interventionen vor. Diese Studien deuten übereinstimmend auf das Potenzial eines Heterogenitätsbias hin, jedoch untersuchte keine dieser Studien explizit den Effekt von genetischer Heterogenität noch wurden in den publizierten Studien gleichzeitig beide Komponenten (Progression und Behandlungswirksamkeit) eines PGX-Bias untersucht.
- In diesem HTA-Bericht wurde ein eigenes generisches Modell für die systematische Untersuchung eines PGX-Bias im Rahmen der Bewertung medizinischer Interventionen bei chronischen progredienten Erkrankungen entwickelt.
- Die Simulationsergebnisse zeigen, dass die Resultate von entscheidungsanalytischen Modellierungen verzerrt sein können, wenn eine Heterogenität in der Behandlungswirksamkeit oder eine Heterogenität in der Progression oder eine Kombination aus beidem vorliegt und in den Modellen nicht adäquat für diese Heterogenitätskomponenten adjustiert wird.
- In plausiblen Szenarien ist der PGX-Bias bei reiner Heterogenität in der Behandlungswirksamkeit negativ, d. h. in nicht-adjustierten Modellen wird die wahre Behandlungswirksamkeit unterschätzt.
- Im Gegensatz dazu ist der PGX-Bias bei reiner Heterogenität in der Progression positiv, d. h. in nicht-adjustierten Modellen wird die wahre Behandlungswirksamkeit überschätzt.
- Wenn eine Heterogenität sowohl in der Behandlungswirksamkeit als auch in der Progression vorliegt, dann wird der gesamte Bias vermutlich durch die Komponenten der Heterogenität in der Progression bestimmt.
- Für viele plausible Szenarien und Parameterwerte ist der PGX-Bias kleiner als 10 %. Für die üblicherweise angetroffenen Situationen, in denen der mit der schnelleren Progression assoziierte Genotyp auch mit einem stärkeren Behandlungsgewinn assoziiert ist, gilt Folgendes: wenn sowohl Heterogenität in der Behandlungswirksamkeit als auch Heterogenität in der Progression vorliegen und wenn zudem die initiale Prävalenz von schwachen Respondern hoch ist, dann ist mit einem substantiellen PGX-Bias zu rechnen, d. h. nicht-adjustierte Modelle überschätzen sehr wahrscheinlich die durch die Behandlung gewonnenen Lebensjahre.
- Es sei abschließend darauf hingewiesen, dass entscheidungsanalytische Modellierungen basierend auf klinischen Studien mit kurzen Zeithorizonten lediglich evidenzbasierte Hinweise über den Langzeiteffekt von Interventionen liefern können bis diese durch randomisierte klinische Studien mit langen Zeithorizonten bestätigt oder widerlegt werden.

7 Literaturverzeichnis

7.1 Verwendete Literatur

1. Agellon LB, Walsh A, Hayek T, Moulin P, Jiang XC, Shelanski SA, Breslow JL, Tall AR (1991). Reduced high density lipoprotein cholesterol in human cholesteryl ester transfer protein transgenic mice. *Journal of Biological Chemistry* 266(17): 10796-801.
2. Anonymous (2005). Pharmakogenetik - aktueller Wissensstand und klinische Anwendbarkeit *Der Arzneimittelbrief*, 39(8): 57.
3. Arrighi HM, Hertz-Picciotto I (1994). The evolving concept of the healthy worker survivor effect. *Epidemiology* 5(2): 189-196.
4. Avorn J, Benner J, Ford I, Ganz DA, Gaw A, Glynn RJ, Jackson J, Lagaay AM, Schneeweiss S, Walley T, Wang PS, Outcomes Research Working G, the PSG (2002). Measuring the cost-effectiveness of lipid-lowering drugs in the elderly: the outcomes research and economic analysis components of the PROSPER trial. *Controlled Clinical Trials* 23(6): 757-73.
5. Baselga J, Norton L, Albanell J, Kim YM, Mendelsohn J (1998). Recombinant humanized anti-HER2 antibody (Herceptin) enhances the antitumor activity of paclitaxel and doxorubicin against HER2/neu overexpressing human breast cancer xenografts.[erratum appears in *Cancer Res* 1999 Apr 15;59(8):2020]. *Cancer Research* 58(13): 2825-31.
6. Beck JR, Pauker SG (1983). The Markov process in medical prognosis. *Medical Decision Making* 3(4): 419-58.
7. Bhatnagar D, Durrington PN, Channon KM, Prais H, Mackness MI (1993). Increased transfer of cholesteryl esters from high density lipoproteins to low density and very low density lipoproteins in patients with angiographic evidence of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 98(1): 25-32.
8. Blake GJ, Ridker PM, Kuntz KM (2002). Projected life-expectancy gains with statin therapy for individuals with elevated C-reactive protein levels. *Journal of the American College of Cardiology* 40(1): 49-55.
9. Bruce C, Chouinard RA, Jr., Tall AR (1998). Plasma lipid transfer proteins, high-density lipoproteins, and reverse cholesterol transport. *Annual Review of Nutrition* 18: 297-330.
10. Bu X, Warden CH, Xia YR, De Meester C, Puppione DL, Teruya S, Lokensgard B, Daneshmand S, Brown J, Gray RJ, et al. (1994). Linkage analysis of the genetic determinants of high density lipoprotein concentrations and composition: evidence for involvement of the apolipoprotein A-II and cholesteryl ester transfer protein loci. *Human Genetics* 93(6): 639-48.
11. Cadman PE, O'Connor DT (2003). Pharmacogenomics of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 12(1): 61-70.
12. Cook JR, Yin D, Alemao E, Drummond M (2004). Development and validation of a model to project the long-term benefit and cost of alternative lipid-lowering strategies in patients with hypercholesterolaemia. *Pharmacoeconomics* 22 Suppl 3: 37-48.
13. Corbex M, Poirier O, Fumeron F, Betoulle D, Evans A, Ruidavets JB, Arveiler D, Luc G, Tiret L, Cambien F (2000). Extensive association analysis between the CETP gene and coronary heart disease phenotypes reveals several putative functional polymorphisms and gene-environment interaction. *Genetic Epidemiology* 19(1): 64-80.
14. Coukell AJ, Wilde MI (1998). Pravastatin. A pharmacoeconomic review of its use in primary and secondary prevention of coronary heart disease. *Pharmacoeconomics* 14(2): 217-36.

15. Cusin C, Serretti A, Zanardi R, Lattuada E, Rossini D, Lilli R, Lorenzi C, Smeraldi E (2002). Influence of monoamine oxidase A and serotonin receptor 2A polymorphisms in SSRI antidepressant activity. *Int J Neuropsychopharmacol* 5(1): 27-35.
16. Drayna D, Lawn R (1987). Multiple RFLPs at the human cholesteryl ester transfer protein (CETP) locus. *Nucleic Acids Research* 15(11): 4698.
17. Elkin EB, Weinstein MC, Winer EP, Kuntz KM, Schnitt SJ, Weeks JC (2004). HER-2 testing and trastuzumab therapy for metastatic breast cancer: a cost-effectiveness analysis.[see comment]. *Journal of Clinical Oncology* 22(5): 854-863.
18. Evans WE, Johnson JA (2001). Pharmacogenomics: the inherited basis for interindividual differences in drug response. *Annual Review of Genomics & Human Genetics* 2: 9-39.
19. Evans WE, McLeod HL (2003). Pharmacogenomics--drug disposition, drug targets, and side effects. *New England Journal of Medicine* 348(6): 538-49.
20. Evans WE, Relling MV (1999). Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 286(5439): 487-91.
21. Föger B, Luef G, Ritsch A, Schmidauer C, Doblinger A, Lechleitner M, Aichner F, Patsch JR (1995). Relationship of high-density lipoprotein subfractions and cholesteryl ester transfer protein in plasma to carotid artery wall thickness. *Journal of Molecular Medicine* 73(7): 369-72.
22. Freeman DJ, Griffin BA, Holmes AP, Lindsay GM, Gaffney D, Packard CJ, Shepherd J (1994). Regulation of plasma HDL cholesterol and subfraction distribution by genetic and environmental factors. Associations between the TaqI B RFLP in the CETP gene and smoking and obesity. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 14(3): 336-44.
23. Friedman EH (2001). Sex differences in long-term mortality after myocardial infarction. *Annals of Internal Medicine* 135(12): 1090; discussion -1.
24. Ganz DA, Kuntz KM, Jacobson GA, Avorn J (2000). Cost-effectiveness of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy in older patients with myocardial infarction.[see comment][erratum appears in *Ann Intern Med* 2002 Apr 16;136(8):635]. *Annals of Internal Medicine* 132(10): 780-7.
25. Goldenberg MM (1999). Trastuzumab, a recombinant DNA-derived humanized monoclonal antibody, a novel agent for the treatment of metastatic breast cancer. *Clinical Therapeutics* 21(2): 309-18.
26. Goldie SJ, Kuntz KM (2003). A potential error in evaluating cancer screening: a comparison of 2 approaches for modeling underlying disease progression. *Medical Decision Making* 23(3): 232-41.
27. Goldman L, Gordon DJ, Rifkind BM, Hulley SB, Detsky AS, Goodman DW, Kinosian B, Weinstein MC (1992). Cost and health implications of cholesterol lowering.[comment]. *Circulation* 85(5): 1960-8.
28. Goldman L, Weinstein MC, Goldman PA, Williams LW (1991). Cost-effectiveness of HMG-CoA reductase inhibition for primary and secondary prevention of coronary heart disease. *The Journal of the American Medical Association* 265(9): 1145-51.
29. Goldman L, Weinstein MC, Williams LW (1989). Relative impact of targeted versus populationwide cholesterol interventions on the incidence of coronary heart disease. Projections of the Coronary Heart Disease Policy Model. *Circulation* 80(2): 254-60.
30. Gordon DJ, Rifkind BM (1989). High-density lipoprotein--the clinical implications of recent studies. *New England Journal of Medicine* 321(19): 1311-6.
31. Grover SA, Ho V, Lavoie F, Coupal L, Zowall H, Pilote L (2003). The importance of indirect costs in primary cardiovascular disease prevention: can we save lives and money with statins? *Archives of Internal Medicine* 163(3): 333-9.

32. Grover SA, Paquet S, Levinton C, Coupal L, Zowall H (1998). Estimating the benefits of modifying risk factors of cardiovascular disease: a comparison of primary vs secondary prevention.[erratum appears in Arch Intern Med 1998 Jun 8;158(11):1228]. Archives of Internal Medicine 158(6): 655-62.
33. Guttmacher AE, Collins FS (2002). Genomic medicine--a primer. New England Journal of Medicine 347(19): 1512-20.
34. Hannuksela ML, Liinamaa MJ, Kesaniemi YA, Savolainen MJ (1994). Relation of polymorphisms in the cholesteryl ester transfer protein gene to transfer protein activity and plasma lipoprotein levels in alcohol drinkers. Atherosclerosis 110(1): 35-44.
35. Hayek T, Chajek-Shaul T, Walsh A, Agellon LB, Moulin P, Tall AR, Breslow JL (1992). An interaction between the human cholesteryl ester transfer protein (CETP) and apolipoprotein A-I genes in transgenic mice results in a profound CETP-mediated depression of high density lipoprotein cholesterol levels. Journal of Clinical Investigation 90(2): 505-10.
36. Joos L, Sandford AJ (2002). Genotype predictors of response to asthma medications. Curr Opin Pulm Med 8(1): 9-15.
37. Jukema JW, Bruschke AV, van Boven AJ, Reiber JH, Bal ET, Zwinderman AH, Jansen H, Boerma GJ, van Rappard FM, Lie KI, et al. (1995). Effects of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels. The Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). Circulation 91(10): 2528-40.
38. Kalow W, Meyer UA, Tyndale RF (Hrsg.). Pharmacogenomics (Drugs and the Pharmaceutical Sciences), 2nd ed. Taylor & Francis Ltd., London.
39. Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H (1982). Epidemiologic Research. New York.
40. Kuivenhoven JA, de Knijff P, Boer JM, Smalheer HA, Botma GJ, Seidell JC, Kastelein JJ, Pritchard PH (1997). Heterogeneity at the CETP gene locus. Influence on plasma CETP concentrations and HDL cholesterol levels. Arteriosclerosis, Thrombosis & Vascular Biology 17(3): 560-8.
41. Kuivenhoven JA, Jukema JW, Zwinderman AH, de Knijff P, McPherson R, Bruschke AV, Lie KI, Kastelein JJ (1998). The role of a common variant of the cholesteryl ester transfer protein gene in the progression of coronary atherosclerosis. The Regression Growth Evaluation Statin Study Group. New England Journal of Medicine 338(2): 86-93.
42. Kuntz KM, Goldie SJ (2002). Assessing the sensitivity of decision-analytic results to unobserved markers of risk: defining the effects of heterogeneity bias. Medical Decision Making 22(3): 218-27.
43. Kuntz KM, Weinstein MC (2001). Modelling in economic evaluation. Theory and Practice of Economic Evaluation in Health Care. Drummond MF, McGuire A. New York, Oxford University Press Vol.: 141-71.
44. Kurland L, Melhus H, Karlsson J, Kahan T, Malmqvist K, Ohman P, Nystrom F, Hagg A, Lind L (2002). Polymorphisms in the angiotensinogen and angiotensin II type 1 receptor gene are related to change in left ventricular mass during antihypertensive treatment: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA) trial. J Hypertens 20(4): 657-63.
45. LaRosa JC, He J, Vupputuri S (1999). Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. The Journal of the American Medical Association 282(24): 2340-6.
46. Libby P, Aikawa M (2002). Stabilization of atherosclerotic plaques: new mechanisms and clinical targets. Nature Medicine 8(11): 1257-62.

47. Lühmann D, Siebert U, Droste S, von der Leyen U, Perleth M (1999). Konzeption zur Anpassung und Erstellung von Technologiebewertungen in der deutschen Arbeitsgruppe Verfahrensbewertung in der Medizin. In: Toolkit. Informationsmaterial für Verfasser von HTA-Berichten. Hannover.
48. MAAS Investigators (1994). Effect of simvastatin on coronary atheroma: the Multicentre Anti-Atheroma Study (MAAS)[erratum appears in Lancet 1994 Sep 10;344(8924):762]. Lancet 344(8923): 633-8.
49. McPherson R, Mann CJ, Tall AR, Hogue M, Martin L, Milne RW, Marcel YL (1991). Plasma concentrations of cholesteryl ester transfer protein in hyperlipoproteinemia. Relation to cholesteryl ester transfer protein activity and other lipoprotein variables. Arteriosclerosis and Thrombosis 11(4): 797-804.
50. Miller NE, Thelle DS, Forde OH, Mjos OD (1977). The Tromso heart-study. High-density lipoprotein and coronary heart-disease: a prospective case-control study. Lancet 1(8019): 965-8.
51. Price Evans DA (1993). Genetic factors in drug therapy: clinical and molecular pharmacogenetics. Cambridge, England, Cambridge University Press.
52. Prosser LA, Stinnett AA, Goldman PA, Williams LW, Hunink MG, Goldman L, Weinstein MC (2000). Cost-effectiveness of cholesterol-lowering therapies according to selected patient characteristics.[comment]. Annals of Internal Medicine 132(10): 769-79.
53. Raiffa H. Decision Analysis: Introductory Lectures on Choices under Uncertainty (1968). 1st, Reading, MA.
54. Rippe KP, Bachmann A, Faisst K, Oggier W, Pauli-Magnus C, Probst-Hensch N, Völger M (2004). Pharmakogenetik und Pharmakogenomik. Studie des Zentrums für Technologiefolgen-Abschätzung, TA 48/2004. In TA-SWISS Zentrum für Technologiefolgen-Abschätzung Bern.
55. Robins JM (1986). A new approach to causal inference in mortality studies with sustained exposure periods - Application to control of the healthy worker survivor effect. Mathematical Modelling 7: 1393-1512.
56. Rogers JF, Nafziger AN, Bertino JS, Jr. (2002). Pharmacogenetics affects dosing, efficacy, and toxicity of cytochrome P450-metabolized drugs. Am J Med 113(9): 746-50.
57. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group (1994). Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 344(8934): 1383-9.
58. Serretti A, Lilli R, Smeraldi E (2002). Pharmacogenetics in affective disorders. Eur J Pharmacol 438(3): 117-28.
59. Siebert U (2002). The role of decision-analytic models in the prevention, diagnosis and treatment of coronary heart disease. Zeitschrift für Kardiologie 91(Suppl 3): 144-51.
60. Siebert U, Behrend C, Mühlberger N, Wasem J, Greiner W, v. d. Schulenburg JM, Welte R, Leidl R (1999). 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.
61. Siebert U, Rothenbacher D, Daniel U, Brenner H (2001). Demonstration of the healthy worker survivor effect in a cohort of workers in the construction industry. Occupational & Environmental Medicine 58(12): 774-9.
62. Siffert W (2003). Cardiovascular pharmacogenetics: On the way toward individually tailored drug therapy. Kidney Int; 63(S84): 168-71.

63. Sonnenberg FA, Beck JR (1993). Markov models in medical decision making: a practical guide. *Medical Decision Making* 13(4): 322-38.
64. Steyerberg EW, Eijkemans MJ (2004). Heterogeneity bias: the difference between adjusted and unadjusted effects.[comment]. *Medical Decision Making* 24(1): 102-4.
65. Tall A (1995). Plasma lipid transfer proteins. *Annual Review of Biochemistry* 64: 235-57.
66. Tsevat J, Kuntz KM, Orav EJ, Weinstein MC, Sacks FM, Goldman L (2001). Cost-effectiveness of pravastatin therapy for survivors of myocardial infarction with average cholesterol levels. *American Heart Journal* 141(5): 727-34.
67. Turner ST, Schwartz GL, Chapman AB, Hall WD, Boerwinkle E (2001). Antihypertensive pharmacogenetics: getting the right drug into the right patient. *J Hypertens* 19(1): 1-11.
68. Turner ST, Boerwinkle E (2003). Genetics of blood pressure, hypertensive complications, and antihypertensive drug responses. *Pharmacogenomics*; 4(1): 53-65.
69. Weber WW (1997). *Pharmacogenetics*. New York, Oxford University Press.
70. WHO (2008). Ethical, Legal and Social Implications (ELSI) of human genomics. Internet: www.who.int/genomics/elsi/pharmacogenomics/en/index.html (abgerufen am 4. Februar 2008).
71. Yen FT, Deckelbaum RJ, Mann CJ, Marcel YL, Milne RW, Tall AR (1989). Inhibition of cholesteryl ester transfer protein activity by monoclonal antibody. Effects on cholesteryl ester formation and neutral lipid mass transfer in human plasma. *Journal of Clinical Investigation* 83(6): 2018-24.
72. Zaric GS (2002). Random vs. nonrandom mixing in network epidemic models. *Health Care Management Science* 5(2): 147-55.
73. Zaric GS (2003). The impact of ignoring population heterogeneity when Markov models are used in cost-effectiveness analysis. *Medical Decision Making* 23(5): 379-96.

7.2 Eingeschlossene Studien

1. Kuntz, K. M. and S. J. Goldie (2002). Assessing the sensitivity of decision-analytic results to unobserved markers of risk: defining the effects of heterogeneity bias. *Medical Decision Making* 22(3): 218-27.
2. Goldie, S. J. and K. M. Kuntz (2003). A potential error in evaluating cancer screening: a comparison of 2 approaches for modeling underlying disease progression. *Medical Decision Making* 23(3): 232-41.
3. Zaric, G. S. (2003). The impact of ignoring population heterogeneity when Markov models are used in cost-effectiveness analysis. *Medical Decision Making* 23(5): 379-96.
4. Steyerberg, E. W. and M. J. Eijkemans (2004). Heterogeneity bias: the difference between adjusted and unadjusted effects.[comment]. *Medical Decision Making* 24(1): 102-4.

8 Anhang

8.1 Details zur Literaturrecherche

8.1.1 Schlagworte

Für die Literaturrecherche wurden die folgenden Suchbegriffe verwendet:

- pharmacogenomics
- pharmacogenetics
- heterogeneity
- progression
- efficacy
- bias
- distortion
- error in modeling
- overestimation
- underestimation
- pessimistic
- optimistic

8.1.2 Datenbanken

Es wurden die im Folgenden aufgeführten elektronischen Literaturdatenbanken über die angegebenen Zeiträume recherchiert:

- MEDLINE (1950 bis Februar 2007)
- EMBASE Drugs & Pharmacology (1991 bis erstes Quartal 2007)
- CINAHL - Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature (1982 bis Februar 2007)
- Cochrane Database of Systematic Reviews (bis erstes Quartal 2007)
- Cochrane Database of Reviews of Effects (bis erstes Quartal 2007)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE),
www.york.ac.uk/inst/crd/crddatabases.htm#DARE
- NHS Economic Evaluation Database (NEED),
www.york.ac.uk/inst/crd/crddatabases.htm#NHSEED
- Datenbank der Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health,
www.cadth.ca
- Datenbank des Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU),
www.sbu.se/www/index.asp
- ECONLIT (1969 bis Februar 2007)

8.1.3 Suchstrategie

Im Folgenden sind die jeweiligen Suchstrategien und ihre Trefferzahlen für die einzelnen abgefragten Literaturdatenbanken zusammengestellt.

Tabelle 7: Abfrageergebnisse der Literaturrecherche in MEDLINE

Suchschritt	Suchbegriff	Abfragefeld	Treffer
1.	('pharmacogen\$ bias' or 'heterogeneity bias').af.	ALL	8
2.	(bias\$ or distort\$ or verzerr\$ or 'error in model\$' or overestimat\$ or underestimat\$ or pessimistic or optimistic).af.	ALL	114051
3.	pharmacogen\$.af. or heterogeneity.ti. or progression.ti. or efficacy.ti.	ALL, TI	93042
4.	model\$.af.	ALL	1207269
5.	2 and 3 and 4		262
6.	1 or 5		266
7.	'meta-analysis'.ti.	TI	7164
8.	6 not 7		251

Abfragefelder: ALL – alle Felder, TI – Titel des Artikels, \$ bezeichnet eine beliebige Endung.

Tabelle 8: Abfrageergebnisse der Literaturrecherche in EMBASE

Suchschritt	Suchbegriff	Abfragefeld	Treffer
1.	('pharmacogen\$ bias' or 'heterogeneity bias').af.	ALL	8
2.	(bias\$ or distort\$ or verzerr\$ or 'error in model\$' or overestimat\$ or underestimat\$ or pessimistic or optimistic).af.	ALL	81730
3.	pharmacogen\$.af. or heterogeneity.ti. or progression.ti. or efficacy.ti.	ALL, TI	73023
4.	model\$.af.	ALL	949471
5.	2 and 3 and 4		181
6.	1 or 5		186
7.	'meta-analysis'.ti.	TI	6582
8.	6 not 7		172

Abfragefelder: ALL – alle Felder, TI – Titel des Artikels, \$ bezeichnet eine beliebige Endung.

Tabelle 9: Abfrageergebnisse der Literaturrecherche in CINAHL

Suchschritt	Suchbegriff	Abfragefeld	Treffer
1.	('pharmacogen\$ bias' or 'heterogeneity bias').af.	ALL	0
2.	(bias\$ or distort\$ or verzerr\$ or 'error in model\$' or overestimat\$ or underestimat\$ or pessimistic or optimistic).af.	ALL	14940
3.	pharmacogen\$.af. or heterogeneity.ti. or progression.ti. or efficacy.ti.	ALL, TI	6489
4.	model\$.af.	ALL	112267
5.	2 and 3 and 4		51
6.	1 or 5		51
7.	'meta-analysis'.ti.	TI	1523
8.	6 not 7		46

Abfragefelder: ALL – alle Felder, TI – Titel des Artikels, \$ bezeichnet eine beliebige Endung.

Tabelle 10: Abfrageergebnisse der Literaturrecherche auf Cochrane (CDSR, CDR, DARE, NEED)

Suchschritt	Suchbegriff	Abfragefeld	Treffer
1.	((pharmacogen* bias) or (heterogeneity bias))	ALL	5001
2.	(bias* or distort* or verzerr* or (error in model*) or overestimat* or underestimat* or pessimistic or optimistic)	ALL	16592
3.	(pharmacogen* or heterogeneity:ti or progression:ti or efficacy:ti)	ALL, TI	24230
4.	model*	ALL	32068
5.	(#2 AND #3 AND #4)		209

DARE: Database of Abstracts of Reviews of Effects; NEED: NHS Economic Evaluation Database; CDSR: Cochrane Database of Systematic Reviews; CDR: Cochrane Database of Reviews of Effects; Abfragefelder: ALL – alle Felder, TI – Titel des Artikels, * bezeichnet eine beliebige Endung.

Tabelle 11: Abfrageergebnisse der Literaturrecherche in weiteren Datenbanken

Datenbank	Treffer
ECONLIT	24
HTA-Datenbank der CADTH	9
HTA-Datenbank des SBU	0

CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; SBU: Swedish Council on Technology Assessment in Health Care.

Suchsyntax: ECONLIT: heterogeneity bias (ALL), CADTH und SBU: heterogeneity bias (keine Suchfeldangabe).

8.2 Technischer Anhang zum Simulationsmodell

In den adjustierten Modellen wurden genotypspezifische Übergangswahrscheinlichkeiten (z. B. jährliche Progressionswahrscheinlichkeit) verwendet. Wenn der Heterogenitätsfaktor nicht bekannt ist, dann können diese Werte nicht gemessen werden. Es können aber Durchschnittswerte erhalten werden (d. h., gewichtete Durchschnitte beider Genotyppopulationen). Im Folgenden werden die Formeln erklärt, die benötigt werden, um die Durchschnittswerte, die in den Sensitivitätsanalysen variiert werden, in genotypspezifische Subgruppenwerte zu transformieren. Als erstes wird die Parametrisierung der genetischen Heterogenität beschrieben, da die Formeln der Transformation Funktionen der genetischen Heterogenität darstellen. Als nächster Schritt wird die Transformation eines durchschnittlichen Parameters in einen genotypspezifischen Parameter erläutert.

Parametrisierung der genetischen Heterogenität

In diesem Abschnitt werden die Formeln für Progression und Mortalität als Funktionen des Genotyps und der Behandlung gezeigt.

Folgende Abkürzungen werden in den Formeln verwendet:

eff	Wirksamkeit (efficacy)
prog	Progressionswahrscheinlichkeit
f	Prävalenz eines bestimmten Genotyps
T+	Behandlung (treatment)
T-	Keine Behandlung (treatment)
G+	Gen liegt vor
G-	Gen liegt nicht vor

Wenn der Index G nicht angegeben ist, so bedeutet dies, dass der Gesamtdurchschnittswert gemeint ist, d. h. der gewichtete Durchschnitt aller Individuen, gleich ob bei ihnen der Genotyp vorliegt oder nicht.

Wenn z. B. die Behandlung einen Einfluss auf die Progression hat (Szenario 2 und 3), dann wird die gesamte Behandlungswirksamkeit als Anteil der Fälle definiert, die durch Behandlung verhindert wurden dividiert durch alle Fälle, die bei Abwesenheit der Behandlung entstanden wären:

Formel 1

$$\text{eff} = (\text{prog}_{T-} - \text{prog}_{T+}) / \text{prog}_{T-} = 1 - \text{prog}_{T+} / \text{prog}_{T-}$$

Die Progression in Abhängigkeit von den Genotypen und von der Behandlung wird durch folgende multiplikative Funktionen mit den Parametern p, g, t und i dargestellt:

Formel 2

$$\text{prog}_{T-, G-} = p$$

Formel 3

$$\text{prog}_{T-, G+} = p * g$$

Formel 4

$$\text{prog}_{T+, G-} = p * t$$

Formel 5

$$\text{prog}_{T+, G+} = p * g * (t * i)$$

Wie man sieht, hängt die Progression ohne Behandlung nur vom Genotyp ab (Formel 2 und 3), während sie bei Behandlung (Formel 4 und 5) neben dem Genotyp auch von der Behandlungswirksamkeit abhängt.

Die genetische Heterogenität in der Progression (Progressionsquotient HP) und die genetische Heterogenität in der Behandlungswirksamkeit (Wirksamkeitsquotient HW) sind folgendermaßen definiert:

Formel 6

$$\text{HP} = \text{prog}_{T-, G+} / \text{prog}_{T-, G-} = g \quad [\text{theoretischer Bereich } 1; +\infty]$$

Formel 7

$$\text{HW} = \text{eff}_{G+} / \text{eff}_{G-} = (1 - t * i) / (1 - t) \quad [\text{theoretischer Bereich } 0; +\infty]$$

Der Quotient A_G vergleicht die gesamte (durchschnittliche) Progression mit der Progression bei Patienten mit G-, der Quotient A_{HW} die gesamte (durchschnittliche) Wirksamkeit mit der Wirksamkeit bei Patienten mit G-:

Formel 8

$$A_G = \text{prog}_{T-} / \text{prog}_{T-, G-}$$

Formel 9

$$A_{HW} = \text{eff} / \text{eff}_{G-}$$

Transformation der durchschnittlichen Parameter in genotypspezifische Parameter

Um genotypspezifische Progressionswerte für behandelte und unbehandelte Patienten aus den durchschnittlichen Progressionswerten zu erhalten, werden die Gleichungen (Formel 6 bis Formel 9) in die Gleichungen (Formel 2 bis Formel 5) eingesetzt.

Formel 10

$$\text{prog}_{T-, G-} = p = \text{prog}_{T-} * (1 / A_G)$$

Formel 11

$$\text{prog}_{T-, G+} = p * g = \text{prog}_{T-} * (\text{HP} / A_G)$$

Formel 12

$$\text{prog}_{T+, G-} = p * t = \text{prog}_{T-} * (1 / A_G) * (1 - \text{eff} * 1 / A_{HT})$$

Formel 13

$$\text{prog}_{T+, G+} = p * g * (t * i) = \text{prog}_{T-} * (\text{HP} / A_G) * (1 - \text{eff} * \text{HT} / A_{HT})$$

Um genotypspezifische Übergangswahrscheinlichkeiten zu erhalten, wurden die Parameter durchschnittliche Übergangswahrscheinlichkeit, Behandlungswirksamkeit, Prävalenz von Patienten mit G- und genetische Heterogenität herangezogen. Die Quotienten A_G und A_{HT} werden daher als Funktionen der Genotypprävalenz und genetischen Heterogenität ausgedrückt:

Formel 14

$$\text{prog}_{T-} = f_{G-} * \text{prog}_{T-, G-} + f_{G+} * \text{prog}_{T-, G+}$$

Formel 15

$$\text{prog}_{T-} = f_{G-} * \text{prog}_{T-, G-} + (1 - f_{G-}) * \text{prog}_{T-, G-} * \text{HP}$$

Formel 16

$$\text{prog}_{T-} / \text{prog}_{T-, G-} = f_{G-} + (1 - f_{G-}) * \text{HP}$$

Formel 17

$$A_G = f_{G-} + (1 - f_{G-}) * \text{HP}$$

Ähnlich berechnet man:

Formel 18

$$A_{HT} = [f_{G+} + (1 - f_{G-}) * \text{HP} * \text{HT}] / [f_{G-} + (1 - f_{G-}) * \text{HP}]$$

Ähnlich wurde für die Berechnung des Mortalitätsrisikos (Szenario 1 und 3) verfahren.

9 Danksagung

Die Autoren danken Prof. Karen M. Kunz, Prof. Sue J. Goldie und Prof. Milton C. Weinstein für ihre methodischen Hinweise zu diesem Thema.

Die systematische Bewertung medizinischer Prozesse und Verfahren, *Health Technology Assessment* (HTA), ist mittlerweile integrierter Bestandteil der Gesundheitspolitik. HTA hat sich als wirksames Mittel zur Sicherung der Qualität und Wirtschaftlichkeit im deutschen Gesundheitswesen etabliert.

Seit Einrichtung der Deutschen Agentur für HTA des DIMDI (DAHTA@DIMDI) im Jahr 2000 gehören die Entwicklung und Bereitstellung von Informationssystemen, speziellen Datenbanken und HTA-Berichten zu den Aufgaben des DIMDI.

Im Rahmen der Forschungsförderung beauftragt das DIMDI qualifizierte Wissenschaftler mit der Erstellung von HTA-Berichten, die Aussagen machen zu Nutzen, Risiko, Kosten und Auswirkungen medizinischer Verfahren und Technologien mit Bezug zur gesundheitlichen Versorgung der Bevölkerung. Dabei fallen unter den Begriff Technologie sowohl Medikamente als auch Instrumente, Geräte, Prozeduren, Verfahren sowie Organisationsstrukturen. Vorrang haben dabei Themen, für die gesundheitspolitischer Entscheidungsbedarf besteht.