

## Kurzfassung

### **Hintergrund: Kosten-Nutzen-Bewertung, Effizienzgrenze und die Berücksichtigung von Patientenpräferenzen**

Das IQWiG hat in Zusammenarbeit mit einem internationalen Expertengremium eine Methode zur Kosten-Nutzen-Bewertung auf Basis von § 35b SGB V vorgelegt, die im Herbst 2009 publiziert wurde. Darin wird die Methode der Effizienzgrenze vorgestellt. Um eine Effizienzgrenze zu erstellen, werden Nutzen und Kosten möglichst aller alternativen Gesundheitstechnologien in einem Indikationsgebiet erhoben. Die nach Kosten und Nutzen effizientesten Technologien bilden dann die sogenannte Effizienzgrenze. Gemäß den Methoden des IQWiG werden Effizienzgrenzen zunächst endpunktspezifisch erstellt. Um eine Aggregation der Ergebnisse endpunktspezifischer Effizienzgrenzen zu ermöglichen, d. h., um ein Maß des Gesamtnutzens zu ermitteln, können die Ergebnisse auf Basis von Patientenpräferenzen gewichtet und aggregiert werden.

Voraussetzung für die Erstellung einer Effizienzgrenze sind auf der Nutzenseite die Ergebnisse von Studien, die nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin (EbM) bewertet werden. Dabei finden Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten Berücksichtigung. Patientenrelevante Endpunkte sind gemäß § 35 SGB V primär Endpunkte, die eine Wirkung auf die Mortalität, die Morbidität und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der behandelten Personen abbilden.

Da Patienten sozusagen die „Endverbraucher“ von Gesundheitstechnologien und -leistungen sind, ist eine Berücksichtigung von Patientenpräferenzen innerhalb von Health Technology Assessments (HTA) selbst sowie auch innerhalb von HTA-basierten Entscheidungsprozessen (beispielsweise Erstattungsentscheidungen) von großer Bedeutung. HTA-Institutionen in vielen Ländern beziehen daher inzwischen regelhaft Patienten in ihre HTA-Prozesse ein, jedoch häufig noch in rein qualitativer Form. Quantitative Ansätze zur Messung von Patientenpräferenzen wie die Conjoint-Analyse (CA) werden bislang nicht regelhaft eingesetzt. Im Rahmen des beschriebenen Effizienzgrenzenkonzepts im IQWiG besteht die Möglichkeit, endpunktspezifische Ergebnisse mithilfe von Gewichten zu aggregieren, die auf Patientenpräferenzen beruhen. Diese können mit verschiedenen Methoden der multi-kriteriellen Entscheidungsanalyse wie der CA erhoben werden.

Weiterhin gilt für das Konzept der Effizienzgrenze, dass Nutzenwerte<sup>2</sup> auf der Ordinate (approximativ) kardinalskaliert sein müssen. Eine Methode zur Transformation insbesondere metrischer Effektmaße in kardinalskalierte Nutzenwerte ist bisher jedoch nicht beschrieben.

---

<sup>2</sup> In der deutschsprachigen wissenschaftlichen Literatur zur Conjoint-Analyse haben sich die Begriffe Nutzenwert und Teilnutzenwert durchgesetzt. Mit diesen Begriffen ist der Wert gemeint, der sich auf Basis der Wahlentscheidungen als Gewicht für einzelne Attribute und infolgedessen für einzelne Alternativen ergibt.

Im vorliegenden Pilotprojekt zur Therapie der Hepatitis C wurden Attribute eingesetzt, die zum Teil auch Endpunkte genannt wurden, die nicht patientenrelevanten Endpunkten gemäß SGB V entsprechen. Da das Ziel des Pilotprojekts war, ein Verfahren zur Identifikation, Gewichtung und Priorisierung von Endpunkten zu testen, kann aus der Sprachregelung nicht der Schluss gezogen werden, das IQWiG würde die verwendeten Attribute im Falle einer Nutzenbewertung als (patientenrelevante) Endpunkte ansehen.

### **Fragestellung**

In diesem Pilotprojekt wurde geprüft, inwiefern die (wahlbasierte) CA im Rahmen der Identifikation, Gewichtung und Priorisierung multipler patientenrelevanter Endpunkte in der Kosten-Nutzen-Bewertung (KNB) in Deutschland angewendet werden kann. Die Anwendungsmöglichkeiten werden am Beispiel der chronischen Hepatitis C und ihrer Therapieformen (antivirale Therapie) untersucht.

### **Methode**

In einem Discrete-Choice-Experiment (DCE), der wahlbasierten Variante der CA, wurden Patienten und die in deren Behandlung tätigen Experten befragt. Dabei mussten die Teilnehmenden in Fragebögen jeweils zwischen 2 (fiktiven) Therapiealternativen wählen, die sich aus den verschiedenen Therapieeigenschaften (Attribute, z. B. Endpunkte) zusammensetzen und nach den Ausprägungen (Level) der Eigenschaften unterscheiden. Diese fiktiven Unterschiede zwischen den Eigenschaften der Therapiealternativen orientieren sich zwar an realen Therapieeffekten, werden aber als theoretisch kombinierte Wahlszenarien dargeboten.

Die Probanden entschieden sich dann für eine der beiden Alternativen. Auf der Basis dieser Wahlentscheidungen können die Präferenzen für Therapieattribute erhoben und Gewichtungen ermittelt werden.

Die Ergebnisse aller dieser Wahlentscheidungen wurden unter Verwendung logistischer Regressionsmodelle analysiert. Damit kann die relative Bedeutung (Gewichtung) der einzelnen Therapieattribute abgeleitet werden. Im Rahmen der Regressionsanalyse wurden weiterhin die approximative Kardinalskalierung der für jede Ausprägung eines Attributs ermittelten Gewichte (Prüfung der Linearitätsannahme) zur Darstellung in der Effizienzgrenze und der Einfluss heterogener Patientenpräferenzen (Einfluss von Subgruppeneffekten) geprüft.

### **Ergebnisse**

#### ***Gewichtung der Patientenpräferenzen***

Im vorliegenden DCE zur Therapie der chronischen Hepatitis C wurden 7 Attribute berücksichtigt. Die Koeffizienten (Gewichte) wurden ermittelt und in Odds Ratios (OR) überführt; mit den ORs wird das Chancenverhältnis ausgedrückt, dass die Wahlentscheidung auf einem bestimmten Attribut beruht im Verhältnis dazu, dass die Wahlentscheidung auf allen anderen Attributen beruht. Es ergaben sich die Gewichtungen in folgender Rangfolge

für die Attribute „anhaltende Virusfreiheit 6 Monate nach Therapieende“ (Koeffizient: 0,804, 95 %-KI [0,753; 0,855], OR: 2,235, 95 %-KI [2,123; 2,351]), „Anwendungshäufigkeit der Medikamente“ (Koeffizient: 0,297, 95 % KI [0,251; 0,342], OR: 1,345, 95 % KI [1,285; 1,408]), „Dauer der antiviralen Therapie“ (Koeffizient: 0,250, 95 %-KI [0,204; 0,296], OR: 1,284, 95 %-KI [1,226; 1,344]), „Wahrscheinlichkeit von psychischen Nebenwirkungen“ (Koeffizient: 0,186, 95 % KI [0,140; 0,232], OR: 1,204, 95 % KI [1,150; 1,261]), „Wahrscheinlichkeit von Magen-Darm-Beschwerden“ (Koeffizient: 0,123, 95 % KI [0,078; 0,169], OR: 1,131, 95 % KI [1,081; 1,184]), „Wahrscheinlichkeit von Hautproblemen und / oder Haarausfall“ (Koeffizient: 0,105, 95 %-KI [0,060; 0,151], OR: 1,111, 95 %-KI [1,062; 1,163]) und „Anhalten grippeähnlicher Symptome nach der Injektion“ (Koeffizient: 0,105, 95 % KI [0,060; 0,151], OR: 1,111, 95 % KI [1,062; 1,163]).

### ***Approximative Kardinalskalierung der Patientenpräferenzen***

Bei den Attributen „anhaltende Virusfreiheit 6 Monate nach Therapieende“, „Anhalten grippeähnlicher Symptome nach der Injektion“, „Wahrscheinlichkeit von Magen-Darm-Beschwerden“ und „Wahrscheinlichkeit von psychischen Nebenwirkungen“ lässt sich ein linearer Anstieg der Wertdifferenz über die verwendeten Ausprägungen darstellen. Bei dem Attribut „Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Hautproblemen und / oder Haarausfall“ kann nicht von einem linearen Verlauf ausgegangen werden.

### ***Heterogenität der Patientenpräferenzen***

Bei der Prüfung der Heterogenität der Patientenpräferenzen konnten insbesondere bei den 3 am höchsten bewerteten Attributen – „anhaltende Virusfreiheit 6 Monate nach Therapieende“, „Dauer der antiviralen Therapie“ und „Anwendungshäufigkeit der Medikamente“ – Subgruppeneffekte gefunden werden. Diese Effekte zeigen sich bei den Modellvariablen Geschlecht, Alter, Familienstand, Schulabschluss, berufliche Position, Nettoeinkommen, Fibrosestadium, Genotyp, Jahr der Erstdiagnose und Zustand nach einer antiviralen Therapie.

### ***Patientenpräferenzen versus Expertenurteil***

Da oftmals Experten zur Bewertung von Therapiealternativen hinzugezogen werden, wurde parallel erhoben, ob die Bedeutung von Attributen durch Patienten und Experten unterschiedlich beurteilt wird. Insgesamt kann für das Pilotprojekt festgehalten werden, dass die Reihenfolge der Gewichtungen in einem hohen Maße deckungsgleich ist, wohingegen aber die Höhe der Gewichtung voneinander abweicht. Bei den Attributen „Dauer der antiviralen Therapie“, „Wahrscheinlichkeit von psychischen Nebenwirkungen“ und „Anwendungshäufigkeit der Medikamente“ zeigen sich aber auch Unterschiede in der Reihenfolge der Gewichtung.

## Fazit

Mit diesem Pilotprojekt konnten die mit dem CA-Verfahren zu untersuchenden Fragestellungen beantwortet werden:

- Für Patienten zeigte es sich als machbar, patientenrelevante Endpunkte über ein Discrete-Choice-Experiment zu gewichten. Damit ist es grundsätzlich möglich, dieses Verfahren der Präferenzmessung einzusetzen. Insbesondere kann es angewandt werden, um Gewichte für patientenrelevante Endpunkte zu bestimmen, die im Konzept der Effizienzgrenze berücksichtigt werden sollen.
- Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die Linearitätsannahme mit diesem Verfahren geprüft werden kann. Die approximative Kardinalskalierung kann so für die Berechnung nutzenwertbasierter Effizienzgrenzen auf Grundlage klinischer Effektmaße untersucht werden.
- In Subgruppenanalysen konnte für 5 % der untersuchten Variablen statistisch signifikante Unterschiede in der Gewichtung der Attribute festgestellt werden. Allerdings bleibt zum einen unklar, ob es sich um einen Zufallsbefund handelt. Zum anderen ist die Interpretation der Ergebnisse im Rahmen des Pilotprojekts insofern unklar, da der Einfluss auf tatsächliche Wahlentscheidungen bei Therapiealternativen nicht überprüft wurde.
- Im Abgleich von Patientenpräferenzen und Expertenurteil war die Reihenfolge für 4 der 7 Attribute gleich; jedoch wich die Höhe der Gewichtung in weiteren Attributen voneinander ab. Wie sich dies auf tatsächliche Therapieentscheidungen auswirken würde, war aber nicht Gegenstand dieses Pilotprojekts und kann daher nicht beantwortet werden.

Abgesehen von diesen konkreten Ergebnissen und den daraus resultierenden Nutzungsmöglichkeiten kann das CA-Verfahren auch für andere Fragestellungen eingesetzt werden, z. B. welche Endpunkte in zukünftigen klinischen Studien primär berücksichtigt werden sollten, welche eher nachrangig und welche gegebenenfalls gar nicht. Allerdings gibt es auch noch einige methodische Fragen zu lösen, was nicht Gegenstand dieses Pilotprojekts war, das zunächst die generelle Anwendbarkeit des Verfahrens bei Patienten und Experten im Kontext des deutschen Gesundheitssystems untersuchen sollte.

**Schlagwörter:** Conjoint Analyse, Entscheidungsunterstützende Techniken, Hepatitis C, Patientenpräferenz, Pilotprojekte

**Keywords:** Conjoint Analysis, Decision Support Techniques, Hepatitis C, Patient Preference, Pilot Projects