

References

Nature, 409, 15 Feb 2001
Wolf C. R. et al., *BMJ* **320**, 987-90, 2000
Roses, A. D., *Lancet*, **35**, 1358-61, 2000

Contact

Peter Border
 Parliamentary Office of Science and Technology
 (POST)
 House of Commons
 7, Milbank, UK-London SW1P 3JA
 Tel.: + 44 171 2192 840; Fax: + 44 171 2192 849
 e-mail: BORDERP@parliament.uk
 Homepage:
<http://www.parliament.uk/post/home.htm>

»

Die systematische Evaluation medizinischer Interventionen am Beispiel Erythropoietin bei Tumoranämie

von Claudia Wild, Institut für Technikfolgen-Abschätzung, Wien

Die Diskussion um Rationierung vs. Rationalisierung von Leistungen im Gesundheitswesen ist vor allem für die Ausrichtung der Gesundheitspolitik von Bedeutung. Konkrete Evaluationen haben dabei zumeist medizinische Interventionen in der Grauzone zwischen Rationierung, d. h. dem Vorhalten wirksamer Gesundheitsleistungen, und Rationalisierung, d. h. der Eliminierung eindeutig unwirksamer Interventionen, zum Inhalt. Als Exempel dient ein Assessment zu Erythropoietin bei Tumoranämien.

Die Ergebnisse der Behandlung Tumor-induzierter Anämien mit Erythropoietin sind teilweise unbefriedigend: Nur 50 - 60 % anämischer Tumorpatienten sprechen auf EPO an. Gleichzeitig werden in Krankenanstalten und Sozialversicherungen für onkologische Indikationen zweistellige EPO-Verbrauchszuwächse verzeichnet. Ein Assessment legt nun die wissenschaftliche Basis für einen „angemessenen“ Einsatz von Erythropoietin bei Tumoranämien:

Es macht Aussagen zu gesichertem und fraglichem Nutzen für Tumorpatienten.

Die Ergebnisse der Behandlung renaler Anämien mit r-HuEPO (gentechnologisch hergestelltes Erythropoietin) lösten – aufgrund der guten Ergebnisse mit 80 bis 95 %-iger Respondenz – die Erwartung aus, dass die Ergebnisse der Behandlung anderer chronischer Anämien mit Erythropoietin ähnlich erfolgreich wären. Während allerdings Anämien bei chronischen Nierenerkrankungen durch einen Mangel an Erythropoietin, d. h. monokausal, bedingt sind, sind die Ursachen für Anämien bei Krebserkrankungen vielfältiger Natur. Dementsprechend sprechen nur 50 bis 60 % der Patienten mit chronischer Anämie bei Krebserkrankung auf r-HuEpo an.

Nachdem es sich bei r-HuEPO um ein sehr kostspieliges Präparat handelt, und in Österreich wie auch in den USA r-HuEPO nicht nur in einem weitaus breiteren Indikationsrahmen als in anderen westlichen Ländern zugelassen ist, sondern auch wesentlich häufiger angewendet wird, stellen die Kostenträger zunehmend den Bedarf nach Richtlinien zum Einsatz von EPO und zur Früherkennung jener 40 - 50 % der Patienten fest, die nicht auf die r-HuEPO Gabe ansprechen.

R-HuEPO wurde in Österreich in einer lokalen Registrierung – damals noch nicht EU-Mitglied – Anfang der 90er Jahre, als einem der ersten Länder weltweit, für Tumoranämien zugelassen. Entsprechend den Vorschriften für gentechnologisch hergestellte Pharmaprodukte ist eine zentrale Registrierung bei der 1994 ins Leben gerufenen EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) notwendig. Die EMEA schränkte bislang die weitgefassete Indikation der Tumoranämien auf Anämien bei platin-hältiger Chemotherapie ein, ließ aber im Juni 2000 EPO auch für den breiteren Indikationsbereich Chemotherapie-induzierter Anämie zu. Dieser Schritt ist durch die historische Entwicklung, nicht durch die klinischen Ergebnisse zu erklären.

Anämieabklärung

Erythropoietin, ein beim gesunden Erwachsenen vor allem in den Nieren gebildetes Hormon, greift an Vorläuferzellen der Erythrozyten im Knochenmark an und fördert so die

Ausbildung reifer roter Blutkörperchen. Es zählt zu den hämatopoetischen Wachstumsfaktoren. Die Konzentration von Erythropoietin kann im Blutplasma bestimmt werden. Die Normalwerte liegen bei 10 bis 25 Units/l. Rekombinantes humanes Erythropoietin alfa bzw. beta wird gentechnologisch hergestellt und in Österreich von zwei pharmazeutischen Firmen vertrieben.

Bei chronischen Nierenerkrankungen kommt es auf Grund eines Erythropoietinmangels zur Ausbildung einer renalen Anämie. Der Einsatz von gentechnologisch hergestelltem Erythropoietin ist bei chronischer Niereninsuffizienz etabliert. Im onkologischen Bereich wird Erythropoietin bei Tumoranämie bzw. bei der durch Chemotherapie induzierten Anämie eingesetzt. Ziel ist die Anhebung des Hb-Wertes und die Vermeidung von Bluttransfusionen. Der Erfolg einer Erythropoietintherapie kann durch den Anstieg des Hb- bzw. Hk-Wertes und der Erythrozytenanzahl nachgewiesen werden.

Während Erythropoietinmangel die entscheidende Ursache für die renale Anämie darstellt, sind die Ursachen der „cancer related anemia“ multifaktoriell, sie sind durch die Krebserkrankung selbst und durch Chemo- und Strahlentherapie bedingt: Nur eine korrekte Anämieabklärung ist die Voraussetzung für einen gezielten und effektiven Erythropoietineinsatz.

Assessment-Methode: kritische Beurteilung der klinischen Studien

Die zunehmende Anwendung von Erythropoietin – damit verbunden steigende Kosten – bei gleichzeitig umstrittener Wirkung war der Auslöser für das vorliegende Assessment. Die Aufgabe dieses Assessments war es also, herauszuarbeiten, was an Wissen vorhanden ist, für welche Patienten Erythropoietin von Nutzen ist, und welche Patienten keinen oder marginalen Nutzen aus einer EPO-Gabe ziehen. Die Aufgabe war es aber auch, zu benennen, was man *nicht* weiß, wo noch Unklarheit besteht, worüber keine Aussagen gemacht werden können.

In einer systematischen Literaturanalyse (siehe Tab. 1) wurden die großen und wichtigen EPO-Studien einer kritischen Beurteilung

unterzogen. Die Ergebnisse der Synthese der wissenschaftlichen Literatur wurden in einem Expertengespräch mit Hämato-Onkologen diskutiert.

Tab. 1: EPO-Studien geordnet nach Autoren, Patienten und Studiendesign (Jonas, Wild 2000)

Autoren	Patientenzahl	Studiendesign
1. Glaspy et al. 1997	2342	community-based
Demetri et al. 1998	2370	community-based
Dalton et al. 1998	2821	Datenerhebung
2. Abels 1993; bzw. Henry/Abels 1994	413	RCT
Littlewood et al. 1999, bzw. Littlewood et al. 2000	375	RCT
Gabrilove et al. 1999b	302	Controlled Trial
Cascinu et al. 1994	211	RCT
3. Cazolla et al. 1995	146	RCT
Garion et al. 1995	25	RCT
Del Mastro et al. 1997	90	RCT
Kurz et al. 1997	35	RCT
Tsukuda & Yuyama 1998	22	Controlled Trial

1. Diese großen Studien sind *prospektiv, multizentrisch* („community based“) und einarmig, sie zeigen ein realitätsnahes Bild.
2. Einige Studien mit mittleren Patientenzahlen wurden und werden für die Erythropoietin-Zulassung im onkologischen Bereich verwendet (aktuell im Juni 2000 von EMEA: Littlewood et al.). Sie sind *randomisiert, doppelblind* und *placebokontrolliert*.
3. Bei diesen kleinen Studien stehen oft *einzelne Tumorarten* oder andere *interessante Einzelspekte* im Blickfeld.

Wirksamkeit von EPO: Responder und Transfusionsbedarf

Abhängig vom Tumortyp und Chemotherapie benötigen bis zu einem Drittel der Tumorpatienten Transfusionen. Durch Bluttransfusionen kann es aber zu unerwünschten Nebenwirkungen, wie allergischen Reaktionen, Infektionen und immunsuppressiven Effekten, kommen. Der große Vorteil einer Erythropoietintherapie besteht im Verzicht auf Bluttransfusionen, allerdings ist dies nicht immer möglich. Ungefähr 4 Wochen nach Beginn der Erythropoietintherapie kommt es bei einem Teil der Patienten zu einem signifikanten Anstieg der Hb-Werte. Patienten, die im Therapieverlauf einen Hb-Anstieg > 2 g/dl erreichen, werden häufig als Responder bezeichnet. Die Responderrate liegt durchschnittlich bei 50 - 60 % und bedeutet eine Zusammenfassung von Respondenten mit unterschiedlich positiven Antworten

auf die Erythropoietintherapie. Die in den klinischen Studien angeführten Responderraten bedeuten nicht unbedingt, dass diese Patienten im Studienverlauf keine Blutkonserven erhalten haben. 20 - 29 % der anämischen Patienten erhalten trotz Erythropoietingabe Bluttransfusionen.

Aus den vorliegenden klinischen Studien kann kein eindeutiger Unterschied in den Responderraten der einzelnen Tumorerkrankungen festgestellt werden. Nur in sehr kleinen Studien wurden verschiedene Tendenzen beobachtet. Gute Chancen auf Respondenz haben allerdings Patienten mit stabilem Krankheitsbild.

Erwiesen ist auch, dass ein gesteigerter Hb-Wert Einfluss auf die Lebensqualität anämischer Tumorkrankten hat: Durch die Erythropoietingabe wird bei Respondern ein gleichbleibender Hb-Spiegel erzielt. Dadurch wird das Kardinalsymptom der Anämie, die Fatigue, beseitigt/gelindert.

Früherkennung von Non-Respondern

Die Vorhersage, ob ein Patient auf die Erythropoietingabe ansprechen wird, beruht entweder auf dem Grad der Erythropoietinantwort auf die bestehenden Anämiebedingungen oder auf Indikatoren während der frühen Behandlungsphase. Zu den Basisvorhersageparametern zählen der Ausgangserythropoietinspiegel sowie die „Observed to Predicted Ratio“. Die wichtigsten Vorhersagefaktoren nach Therapiebeginn sind frühe Veränderungen des Hb-Wertes, der Retikulozytenzahl sowie des Transferrinrezeptorproteins.

Bisher liegt kein wissenschaftlich anerkanntes Vorhersagemodell vor. Es gibt in den vorliegenden klinischen Studien kontroverse Aussagen bezüglich bestimmter Vorhersageparameter. Im klinischen Alltag wird 4 Wochen nach Erythropoietintherapiebeginn der Hb-Wert bestimmt und so ein eventueller Therapieerfolg nachgewiesen. Der Hb-Anstieg sollte 1 g/dl betragen. Die routinemäßige Bestimmung des Erythropoietinspiegels hat sich in der Praxis nicht relevant gezeigt.

Ökonomische Beurteilung: Nutzen

Über den Wert/Nutzen dieser medizinischen Therapieunterstützung zu entscheiden, ist dabei keine leichte Aufgabe, zumal herkömmliche Konzeptionen fast immer den Nutzen an der lebensverlängernden Wirkung einer Intervention messen. Da der Maßstab der Lebensverlängerung bei der Behandlung von Tumoranämien mit Erythropoietin nicht angelegt werden kann, wird als Nutzen

die Anhebung des Hämoglobin-Wertes, die Verhinderung/Reduktion von Transfusionen und daraus resultierend die gewonnene Lebensqualität angesehen.

In der ökonomischen Beurteilung stehen also der Wert des Managements von Symptomen und der Wert der Lebensqualität als legitime klinische Behandlungsansätze nicht in Frage. Kontroversiell zeichnet sich aber die Frage ab, *welche* PatientInnen einen Nutzen aus der Gabe von EPO gemessen an Lebensqualitätsparametern (z. B. Hebung des Energie-Niveaus, funktionale Eigenständigkeit im Alltag) durch EPO haben. Die großen prospektiven (Phase III und IV) Studien zeigen, dass dieser Nutzen unabhängig von der Antwort des Patienten auf die Chemotherapie ist, aber abhängig von der Schwere und Dauer der Krankheit. Dieselben Studien zeigen aber auch, dass nur etwa 50 - 60 % der Patienten auf EPO ansprechen, also einen Nutzen daraus ziehen.

Kontroverses

Abseits von der Früherkennung von Non-Respondern zeichnen sich folgende kontroversee Aspekte ab:

- Keine der großen klinischen Studien erfasst in der Messung der Lebensqualität den Aspekt, dass Transfusionen entlang der Anämietherapie mit EPO oft nicht verhindert, sondern nur reduziert werden. Dieser Aspekt der Lebensqualität – unangenehme und Zeit konsumierende Transfusionen trotz EPO – bleibt in der Literatur unanalysiert und unerwähnt.

- In Annäherung an eine ökonomische Beurteilung wird davon ausgegangen, dass Transfusionen verhindert werden und auch die damit verbundenen Risiken und Komplikationen wegfallen. Etwa 20 - 30 % der Patienten bedürfen aber weiterer Transfusionen.
- Als vollständiger Response auf EPO-Gaben wird in den analysierten Studien oft ein Hämatokrit von mindestens 38 % (oder Hb-Wert 13 - 14 g/dl), ein Teil-Response als Zunahme von 6 % Hk (oder mindestens ein Hb-Anstieg von 2 g/dl) angegeben. In den wenigen Studien, die sich mit einer Kosten-Nutzen Evaluation beschäftigen, zeigt sich, dass die Zunahme des Hämoglobin-Wertes *durchschnittlich* bei 2 g/dl liegt. Unter jenen 50 - 60 % als Respondenten erfassten Patienten erzielt also keineswegs jeder einen vollständigen Response.

Einer der Erstautoren einer großen klinischen Studie (Phase IV) schließt seine Reflexionen mit:

„A key item to note is that the value of EPO to cancer patients remains controversial, as does the cost-effectiveness of this agent in oncology. The value is probably less to patients who experience only modest increases in energy or activity levels, or may even be negative for the subset of patients who continue to require blood transfusions despite EPO“ (Demetri in Jonas, Wild 2000).

EPO-Verbrauch in Österreich

Der österreichische EPO-Markt (für onkologische Indikationen) wird auf 700-900 Mio. ATS (50-64 Mio. Euro) grob geschätzt (vgl. Tab. 2). Österreichs EPO-Gesamtverbrauch hat im Vergleich zu allen anderen EU-Ländern stark zugenommen: EPO zählte 1998 bereits zu den wachstumsstärksten Arzneimittelgruppen in Österreich: nach Lipidsenkern, Ulkustherapeutika und Antidepressiva folgt Erythropoietin bereits an 4. Stelle.

Es können zwei Schlussfolgerungen gezogen werden:

- Trotz kontroversieller Therapieergebnisse kam es in den letzten Jahren zu enormen EPO-Verbrauchszuwächen (10 - 20 %),

- Neben den nephrologischen Indikationen (mit guten Ergebnissen) und onkologischen Indikationen – derzeit zugelassen für Tumoranämie – (nur mittelmäßige Ergebnisse) kommt EPO offensichtlich auch in anderen Bereichen (prächirurgische Indikationen etc.) verstärkt zum Einsatz.

Tab. 2: Erythropoietin-Kosten

Fertigspritze (10.000 IE) 1 Packung zu 6 Stück
Krankenkasse ca. 12.050.- ATS (861.- Euro)/Packung (Privat + 20 %)
Krankenanstalten ca. 10.260.- ATS (733.- Euro)/Packung (Fabrikabgabepreis abz. Rabatte)
Dosierung: 3x10.000 IE/ Woche
d. h 1 Monat 24.000.- ATS (1.714.- Euro)
bei einer ev. Verdoppelung der Dosis 48.000.- ATS (3.428.- Euro)/Monat
bei durchschnittlich 8-12 Wochen 72.000.- ATS (5.143.- Euro)
jeder 2. ist Non-Responder

Schlussfolgerung: Kontrollierter Zugang und Erfolgskontrolle

Nach Feststellung der angemessenen Indikation (Anämiebestimmung) und dem Ausschluss von Fehlindikationen hat die Früherkennung der Responder, bzw. der Non-Responder aus klinischer wie gesundheitsökonomischer Sicht oberste Priorität, und hier insbesondere unter jenen Patienten, die an einer der häufigen Tumorarten (wie z. B.: Mammakarzinom, Lungenkarzinom, Prostatakarzinom, Kolorektales Karzinom) erkrankt sind.

Die im Assessment vorgeschlagenen (detaillierte Maßnahmen und Richtwerte) Handlungsoptionen zu Einschränkungen von Anwendungen von Erythropoietin umfassen interne Maßnahmen der Qualitätssicherung (Auditing, Richtlinien) und externe Maßnahmen der Anwendungsüberprüfung (Controlling) und betreffen intra- wie extramurale Entscheidungsträger (Spitalerhalter und Sozialversicherungen). Eine zweistufigen Vorgangsweise erscheint zweckmäßig: Beschränkung der Anwendung auf zugelassene Indikationen, sowie Zugangs- und Erfolgskontrolle bei diesen Indikationen:

- Der Zugang zu EPO sollte jedenfalls auf die zugelassenen Indikationen – Tumoranämien – beschränkt sein.
- Innerhalb der Indikationsbereiche ist es notwendig, die Anämie genau abzuklären, Fehlindikationen auszuschließen, und Richtwerte für Beginn und Dauer der Behandlung, bzw. Kontrolle zur Respondenz sowie Abbruch der EPO-Gabe zu definieren.
- Eine Anwendungsbeobachtung, ob EPO in der verbesserten Tumor-Oxygenierung auch außerhalb klinischer Studien zum Einsatz kommt, ebenso wie eine Evaluierung zur Wirksamkeit in verschiedenen präoperativen Indikationsbereichen scheint notwendig. Es besteht die Vermutung, dass EPO in zahllosen medizinischen Bereichen fehlverwendet wird.

Evaluation medizinischer Intervention als relevantes Politikinstrument

Die Evaluation medizinischer Interventionen – Health Technology Assessment – muss heute in Deutschland und Österreich gegen das „Stigma“ ankämpfen, Patienten bislang erbrachte Leistungen nunmehr vorenthalten zu wollen. Das Ziel von HTA ist aber, Ineffizienzen, d.h. überflüssige und unnötige Leistungen, in den Griff zu bekommen und, bei gleichbleibender Qualität der Gesundheitsversorgung, sogar noch zu einer Qualitätssicherung beizutragen. Optimisten glauben, dass aufgrund der Beseitigung von Ineffizienzen der Einspareffekt so groß wäre, dass bei gleichbleibenden Sozialversicherungsbeiträgen die Qualität sogar noch erhöht werden könnte. Klar ist jedenfalls, dass die Evaluation des medizinischen Leistungsgeschehens nur dann einen Effekt zeigen kann, wenn sie als Gesundheitspolitikinstrument auch ernst genommen und eingesetzt wird.

Literatur

Jonas, S., Wild, C., 2000: Erythropoietin bei Tumoranämie. Ein Assessment. HTA-Bericht des ITA/ÖAW. Juni 2000.

Littlewood, T. J.; Rapoport, B. et al., 2000: Possible relationship of hemoglobin levels with survival in anemia cancer patients receiving chemotherapy, Asco-abstract online, <http://www-asco.org>.

Kontakt

Dr. Claudia Wild
 Institut für Technikfolgenabschätzung (ITA) an der
 Österreichischen Akademie der Wissenschaften
 Abteilung Health Technology Assessment
 Strohgasse 45/3, A-1030 Wien
 Tel.: + 43/1/710 25 10 6589; Fax: + 43/1/710 98 83
 E-Mail: cwild@oeaw.ac.at
<http://www.oeaw.ac.at/ita/hta/>

«

Possibilities for partial integration of Health Technology Assessment (HTA) and Technology Assessment (TA)

by Matthias Perleth, Hannover Medical School, and Claudia Wild, Institute of Technology Assessment of the Austrian Academy of Sciences

In the light of the growing impact of biomedicine and health care issues possible areas of co-operation are discussed. Mutual exchange of information and partial integration of training in HTA and TA would have to play an important role.

Introduction

As has been pointed out by Leonard Hennen in his contribution on page 13, HTA and TA should be regarded as complementary rather than competitive. The fact that HTA has developed its own methods and approaches over the past 25 years should not give reason to ignore the achievements of TA and vice versa.

From a methodological point of view, HTA employs nowadays quite sophisticated methods to assess the costs and benefits of a given technology in a quantitative way whenever possible. However, it falls short if it comes to the assessment of social, ethical and legal consequences of the application of health technologies. The data-driven approach in HTA should not be taken as an excuse to neglect topics that cannot be “measured” easily. HTA tends to limit its scope to a single tech-