

Ökonomische Evaluation der Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV-Impfung) in Österreich

Endbericht



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

HTA-Projektbericht Nr. 009
ISSN-Online 1992-0496

Wien, Dezember 2007

Ökonomische Evaluation der Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV-Impfung) in Österreich

Endbericht



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Wien, Dezember 2007

Projektleitung:	Dr. Ingrid Zechmeister, LBI für HTA
Projektbearbeitung:	Dr. Ingrid Zechmeister, LBI für HTA Birgitte Freiesleben de Blasio, PhD, Department of Biostatistics, Institute of Medical Sciences, University of Oslo Mag. Philipp Radlberger, LBI für HTA Dr. Claudia Wild, LBI für HTA Dipl. Ing. Erich Kvas, Hermesoft
Wissenschaftliche Beratung:	Prof. Geoff Garnett, Microparasite Epidemiology, Imperial College London (Modellierung) Aileen Rae Neilson, BSc, MSc; Norwegian Knowledge Centre for the Health Service (Gesundheitsökonomie)
Begutachtung:	Univ. Prof. Ernst Kubista, Universitätsfrauenklinik Wien Univ. Prof. Uwe Siebert, Institut für Public Health, Medical Decision Making und HTA, UMIT

Die Studie wurde im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit, Familie und Jugend erstellt.

Dieser Bericht soll folgendermaßen zitiert werden/This report should be referenced as follows:

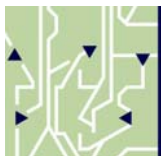
Ingrid Zechmeister, Birgitte Freiesleben de Blasio, Philipp Radlberger, Claudia Wild, Erich Kvas, Geoff Garnett, Aileen Rae Neilson. Ökonomische Evaluation der Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV-Impfung) in Österreich. HTA-Projektbericht 2007; 9.

IMPRESSUM

Medieninhaber und Herausgeber:

Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH
Operngasse 6/5, Stock, A-1010 Wien
<http://www.lbg.ac.at/gesellschaft/impresum.php>

Für den Inhalt verantwortlich:



Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA)
Garnisongasse 7/20, A-1090 Wien
<http://hta.lbg.ac.at/>

Die LBI-HTA-Projektberichte erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessment.

Die Berichte erscheinen in geringer Auflage im Druck und werden über das Internetportal „<http://eprints.hta.lbg.ac.at/>“ der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt:

HTA-Projektbericht Nr. 009
ISSN 1992-0488

ISSN-online: 1992-0496
http://eprints.hta.lbg.ac.at/view/type/1_hta_report.html

© 2007 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

Inhalt

Inhalt	3
Vorwort	7
Zusammenfassung	9
Summary	13
1 Einleitung.....	17
2 Ziel und Fragestellung der Studie.....	19
3 Public health und medizinischer Hintergrund	21
3.1 Public health Relevanz von HPV-Infektion und Zervixkarzinom.....	21
3.2 Medizinischer Hintergrund	27
3.2.1 Zervixkarzinom: Ätiologie, Pathologie und Klassifikation.....	27
3.2.2 HPV-Impfung: Wirkmechanismus, Wirksamkeit und Sicherheit	31
3.3 Zusammenfassung.....	34
4 Literaturübersicht zu gesundheitsökonomischen HPV-Impfungs-Modellen	35
4.1 Exkurs: Kurzeinführung in die gesundheitsökonomische Evaluation.....	35
4.2 Methode für die Literaturübersicht	37
4.3 Ergebnisse	38
4.3.1 Studiencharakteristika und Annahmen.....	38
4.3.2 Studienergebnisse	44
4.4 Kritische Analyse der Studien	48
4.4.1 Modelltyp	48
4.4.2 Epidemiologische Aspekte	49
4.4.3 Annahmen zu Impfung und Screening.....	49
4.4.4 Outcome Parameter	50
4.4.5 Ökonomische Faktoren	51
4.4.6 Modellvalidierung	51
4.4.7 Methodologische Aspekte	52
4.5 Schlussfolgerung.....	53
5 Modellsimulation und ökonomische Evaluation für Österreich: Methode	55
5.1 Einleitung.....	55
5.2 Untersuchte Alternativen	55
5.3 Zielgrößen der Evaluation.....	56
5.4 Perspektive	57
5.5 Diskontierung	57
5.6 Modelltyp und -struktur	57
5.7 Modellparameter	59
5.7.1 Epidemiologische Parameter	59
5.7.2 Parameter zum Sexualverhalten	61
5.7.3 Charakteristika der Studienpopulation	62
5.7.4 Inanspruchnahme von Impfung und Screening.....	63
5.7.5 Effektivität der Impfung.....	65
5.7.6 Kosten.....	65
5.8 Modellvalidierung	73
5.9 Sensitivitätsanalysen	73
5.10 Software	73
6 Evaluationsergebnisse.....	75
6.1 Validierungsergebnisse	75

6.2	Effektivität der Impfung.....	77
6.3	Kosten und Kosteneffektivität	84
6.4	Sensitivitätsanalysen	86
6.5	Budgetfolgenanalyse (Budget Impact)	87
7	Diskussion.....	93
8	Handlungsoptionen	99
9	Literaturverzeichnis.....	101
10	Anhang	107
10.1	Modellvalidierung	107
10.1.1	Zervixkarzinominzidenz	107
10.1.2	Zervixkarzinommortalität	110
10.1.3	Kosten.....	115
10.2	Annahmen zu zentralen Einflussfaktoren für Kosten; unit costs für Screening, Diagnose und Behandlung von Zervixkarzinom + Vorstufen	116

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3.1-1:	Zervixkarzinominzidenz und –mortalität seit 1995; altersstandardisierte Raten pro 100.000; Quelle: Statistik Austria	23
Abbildung 3.1-2:	Zervixkarzinominzidenz seit 1988 in Tirol; Quelle: TILAK	23
Abbildung 3.1-3:	Altersspezifische Zervixkarzinominzidenz und -mortalität; Quelle: Statistik Austria.....	24
Abbildung 3.1-4:	Relatives 1-Jahres und 5-Jahresüberleben nach Karzinomstadium (1997-2001; Krebsregister Tirol).....	25
Abbildung 3.1-5:	Zervixkarzinominzidenz und –mortalität in ausgewählten europäischen Ländern; Quelle [10].....	25
Abbildung 3.2-1:	Karzinogenese der Zervix uteri; Quelle: Moscicki et al. (2006);	28
Abbildung 3.2-2:	Karzinogenese der Zervix uteri; Quelle Siebert et al. [15] nach einer Modifikation von Östör [28] und Sherlaw-Johnson [29];.....	29
Abbildung 4.3-1:	Kostennutzwertergebnisse in €/QALY.....	44
Abbildung 4.3-2:	Zusätzliche qualitätskorrigierte Lebensstage	45
Abbildung 4.3-3:	Zusätzliche Kosten in Euro, inflationsbereinigt	46
Abbildung 5.6-1:	Modellpopulation und Untergruppen	59
Abbildung 5.7-1:	Modellstruktur für natürlichen Krankheitsverlauf.....	60
Abbildung 6.1-1:	Modellvalidierung Inzidenz.....	75
Abbildung 6.1-2:	Modellvalidierung Mortalität	76
Abbildung 6.2-1:	Zervixkarzinominzidenz in verschiedenen Szenarien.....	79
Abbildung 6.2-2:	Zervixkarzinommortalität in verschiedenen Szenarien	82
Abbildung 6.2-3:	Gewonnene Lebensjahre (LYG) undiskontiert.....	83
Abbildung 6.2-4:	Kumulierte diskontierte LYG in verschiedenen Szenarien	84
Abbildung 6.4-1:	Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse.....	87
Abbildung 6.5-1:	Budgetfolgenanalyse für eine HPV-Impfung von 12-jährigen Mädchen	90
Abbildung 6.5-2:	Budgetfolgenanalyse für eine HPV-Impfung von 12-jährigen Mädchen und Buben	91
Abbildung 6.5-3:	Jährlicher Netto-Budget-Impact bei einer Impfung 12-jähriger Mädchen	92

Tabellenverzeichnis

Tabelle 3.2-1: Nomenklatur und zervixzytologische Befundwiedergabe & Qualität des Abstrichs laut ÖGZ und Bethesda	30
Tabelle 4.1-1: Textbox zu zentralen Begriffen der gesundheitsökonomischen Evaluation; adaptiert nach NICE (2004) [40] und Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (2006) [41].....	37
Tabelle 5.7-1: Epidemiologische Parameter im Modell.....	61
Tabelle 5.7-2: Sexualakte pro Partnerschaft pro Jahr.....	62
Tabelle 5.7-3: Modellparameter zum Sexualverhalten.....	62
Tabelle 5.7-4: Teilnahmeraten Pap-Abstrich	64
Tabelle 5.7-5: Screeningparameter im Modell	65
Tabelle 5.7-6: Geschätzte Gesamtkosten der Leistungspakete auf Basis 2003.....	67
Tabelle 5.7-7: Kosten der einzelnen Leistungspakete im Zusammenhang mit Zervixkarzinomscreening und –behandlung	68
Tabelle 5.7-8: Kosten der Behandlung eines invasiven Zervixkarzinoms	69
Tabelle 5.7-9: Parameter und Bewertungsgrundlagen für indirekte Kosten	72
Tabelle 6.2-1: Zervixkarzinominzidenz 15 bis 24-jähriger Frauen in verschiedenen Szenarien.....	79
Tabelle 6.2-2: Beschreibung modellierter Szenarien.....	80
Tabelle 6.2-3: Zervixkarzinommortalität 15 bis 74-jähriger Frauen in verschiedenen Szenarien	82
Tabelle 6.3-1: Undiskontierte direkte Gesamtkosten 2008-2060 in 1.000 €(Basisfallanalyse)	84
Tabelle 6.3-2: Undiskontierte direkte + indirekte Gesamtkosten 2008-2060 in 1.000 € (Basisfallanalyse).....	85
Tabelle 6.3-3: Diskontierte medizinische und ökonomische Outcomes nach Impfung 12-jähriger Mädchen oder 12-jähriger Mädchen + Buben; Basisfall (2008 bis 2060)	86
Tabelle 6.5-1: Impfkosten für verschiedene Szenarien	89
Tabelle 10.1-1: Zervixkarzinominzidenz 2003: Vergleich zwischen Modellergebnis und epidemiologischen Daten aus Österreich	107
Tabelle 10.1-2: Zervixkarzinominzidenz 2002: Vergleich zwischen Modellergebnis und epidemiologischen Daten aus Österreich	108
Tabelle 10.1-3: Zervixkarzinominzidenz 2001: Vergleich zwischen Modellergebnis und epidemiologischen Daten aus Österreich	109
Tabelle 10.1-4: Zervixkarzinommortalität 2006: Vergleich zwischen Modellergebnis und epidemiologischen Daten aus Österreich	110
Tabelle 10.1-5: Zervixkarzinommortalität 2005: Vergleich zwischen Modellergebnis und epidemiologischen Daten aus Österreich	111
Tabelle 10.1-6: Zervixkarzinommortalität 2004: Vergleich zwischen Modellergebnis und epidemiologischen Daten aus Österreich	112
Tabelle 10.1-7: Zervixkrzinommortalität 2003: Vergleich zwischen Modellergebnis und epidemiologischen Daten aus Österreich	113
Tabelle 10.1-8: Kostenvergleich zwischen österreichischen und internationalen Ergebnissen in € (inflationsbereinigt).....	115

Abkürzungsverzeichnis

AIS	Adenocarcinoma in situ
ASCUS	Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance
CI	Confidence Intervall
CIN	Cervikale Intraepitheliale Neoplasie
CIN 2+	Histologische Läsionen vom Typ CIN 2 und höher (CIN 2, CIN 3, Plattenepithelkarzinom)
CIS	Carcinoma in situ
CRD	Centre of Reviews and Dissemination
FDA	Food and Drug Administration (USA)
HPV	Humanes Papillomavirus
HSIL	High-grade Squamous Intraepithelial Lesion
HTA	Health Technology Assessment
IKEV	Inkrementelles Kosteneffektivitätsverhältnis
IKNV	Inkrementelles Kostennutzwertverhältnis
ITT	Intention-to-treat Population
LBI	Ludwig Boltzmann Institut
LLETZ	Large Loop Excision of the Transformation Zone
LSIL	Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion
LYG	Life Year Gained
PAP	Papanicolaou
QALY	Quality Adjusted Life Year
SIR	Susceptible-Infected-Recovered
SIS	Susceptible-Infected-Susceptible
VIN	Intraepitheliale Neoplasien der Vulva
VLP	Virus Like Particle

Vorwort

Der vorliegende Bericht beinhaltet Hintergrundinformation sowie Ergebnisse zu prognostizierten langfristigen Effekten und Kosten eines HPV-Impfprogramms in Österreich.

Unter der vorgegebenen Rahmenbedingung eines Projektzeitraums von 3 Monaten kann die Frage der langfristigen Effekte und Kosten nur über Schätzungen und Adaptionen internationaler Modelle untersucht werden. Der gesamte Adaptionsprozess erfolgte mit intensiver fachlicher Beratung von und Zusammenarbeit mit norwegischen und britischen ExpertInnen, die ihre Berechnungen dem LBI für HTA zur Gänze für eine Adaption zur Verfügung stellten. Dennoch ist ein derartiger Adaptionsprozess mit zahlreichen Unsicherheiten behaftet, die es bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen gilt. Nichtsdestotrotz hoffen wir, mit den rasch zur Verfügung gestellten Informationen einen Beitrag zur evidenzbasierten Entscheidungsfindung im österreichischen Gesundheitssystem leisten zu können.

In diesem Zusammenhang möchten wir uns bei den zahlreichen Personen bedanken, die uns mit ihrer Expertise umfangreich unterstützt haben. Unser Dank gilt insbesondere den medizinischen Experten Herrn Prof. Andreas Widschwendter, Herrn Prof. Paul Speiser und Herrn Prof. Joura. Weiters bedanken wir uns bei Herrn Dr. Wilhelm Oberaigner, Frau Mag. Monika Hackl, Herrn Dr. Andreas Egger, Frau Jutta Schröder und Herrn Dr. Erich Schmatzberger für die Unterstützung bei der Datenbeschaffung und –aufbereitung, sowie bei Herrn Dr. Fabian Wächter für seine kritischen Kommentare und Denkanstöße. Besonderer Dank gebührt Frau Birgitte Freiesleben de Blasio, PhD, Frau Aileen Neilson, BSc, MSc, Herrn Prof. Geoff Garnett und Herrn Prof. John-Arne Røttingen für ihre wertvolle methodische Expertise und für Ihre beeindruckende Kooperationsbereitschaft. Nicht zuletzt bedanken wir uns bei den Gutachtern Prof. Uwe Siebert sowie Prof. Ernst Kubista.

Zusammenfassung

Hintergrund: Seit längerem wird ein Zusammenhang zwischen einer Infektion durch humane Papillomaviren (HPV) und der Entstehung von Zervixkarzinom (Gebärmutterhalskrebs) beobachtet. Neben erfolgreichen Screeningprogrammen zur Früherkennung von Zervixkarzinomen ist seit kurzem eine Immunisierung gegen eine HPV Infektion möglich. Die dafür zugelassenen Impfstoffe wirken gegen maximal 4 Virustypen: Die Hoch-Risiko HP-Viren 16 und 18 (bei 70 % der Zervixkarzinome nachgewiesen) sowie die Niedrig-Risiko-Typen 6 und 11 (für Genitalwarzen verantwortlich). In klinischen Studien wurde eine Wirksamkeit gegen Dysplasien (Vorstufen für Zervixkarzinom) gezeigt. Daraus wächst Hoffnung, dass durch Impfungen die Anzahl an neuen Zervixkarzinomen langfristig erheblich reduziert werden kann. Eine Entscheidung, ob und für wen Impfprogramme aus öffentlichen Mitteln finanziert werden sollen, steht derzeit zur Debatte.

Die HP-Viren sind sexuell übertragbar. Internationale Daten zur Prävalenz der HPV-Infektion bei Frauen zeigen eine große Schwankungsbreite von 2 % bis 44 % je nach Land, Altersgruppe und Virustyp; für Österreich ist die HPV-Prävalenz nicht bekannt. Weltweit ist das Zervixkarzinom für 9 % aller krebisbedingten Sterbefälle bei Frauen verantwortlich, welche mehrheitlich (zu 80 %) die sogenannten Entwicklungsländer betreffen. In der EU erkranken jährlich etwa 34.000 Frauen an Zervixkarzinom, etwa 14.000 versterben daran. Im Vergleich dazu erkrankten 2003 in Österreich 473 Frauen am Zervixkarzinom, während 169 verstarben. Das ist ein Anteil von etwa 2 % an der Krebsmortalität.

Die Zervixkarzinominzidenz und -mortalität hat in den letzten Jahrzehnten in den westlichen Ländern – auch in Österreich – deutlich abgenommen, was als Folge der Einführung von Zervixkarzinomscreening erklärt wird. Die Praxis von Früherkennungsuntersuchungen birgt aber Verbesserungspotenziale im Hinblick auf Qualität und Inanspruchnahme seitens Angehöriger niedriger sozialer Schichten. Im westeuropäischen Vergleich schneidet Österreich schlecht ab: Im Land mit der niedrigsten Inzidenz- und Mortalitätsrate (Finnland) erkrankten 2002 pro 100.000 Frauen 6,6 weniger und es verstarben 2,3 Frauen pro 100.000 weniger als in Österreich.

Forschungsfrage und Ziel des Assessment: Ziel dieser Studie ist es, die medizinische Effektivität und die Kosteneffektivität verschiedener HPV-Impfstrategien für Österreich zu prognostizieren. Die Forschungsfrage lautet:

Wie hoch sind die prognostizierte Langzeit-Effektivität und die Kosteneffektivität unterschiedlicher HPV-Impfprogramme unter Berücksichtigung verschiedener Zervixkarzinom-relevanter Erkrankungen und unter der Annahme, dass die Impfung zusätzlich zur derzeitigen Früherkennungspraxis erfolgt?

Zusammenhang zwischen Infektion mit HP-Viren und Zervixkarzinom besteht

Impfung gegen HPV Infektion zugelassen und wirksam,

soll sie öffentlich finanziert werden?

HPV Prävalenz variiert

führt in einigen Fällen zu Zervixkarzinom

Österreich: 2 % der Krebssterblichkeit

Screening hat Karzinom reduziert, aber...

...Qualitätsverbesserungspotenzial besteht

Forschungsfrage: Langzeiteffektivität und Kosteneffektivität von HPV-Impfprogrammen in Österreich

<p>Methode: Literaturübersicht + mathematische Modellierung</p> <p>3 Vorsorgestrategien untersucht</p>	<p>Methode: systematischer Review bereits publizierter gesundheitsökonomischer Evaluationen und darauf aufbauend Modellierung der erwartbaren langfristigen Gesundheitseffekte und Kosten für Österreich; dabei kam ein für den britischen Kontext entwickeltes dynamisches Transmissionsmodell zur Anwendung, das bereits für den norwegischen Gesundheitskontext eingesetzt wurde und für den österreichischen Kontext adaptiert und validiert wurde. Untersucht wurden verschiedene Szenarien zu Durchimpfungsraten, Wirksamkeit der Impfung und Dauer des Schutzes im Rahmen von drei unterschiedlichen Präventionsstrategien: 1. „Screening only“ (derzeitige Standardversorgung), 2. Impfung 12-jähriger Mädchen zusätzlich zu Screening, 3. Impfung 12-jähriger Mädchen und Buben zusätzlich zu Screening.</p>
<p>medizinische und ökonomische Zielparameter berechnet</p>	<p>Als medizinische Zielgrößen für die Evaluation wurden das Auftreten klinischer Ereignisse (invasives Zervixkarzinom, Tod durch Zervixkarzinom) und gewonnene Lebensjahre bei 15 bis 74-jährigen Frauen im Zeithorizont von 2008 bis 2060 untersucht. Als ökonomische Zielgrößen wurden die im selben Zeitraum anfallenden direkten und indirekten Kosten in Euro und das diskontierte inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnis (I-KEV) in Euro pro gewonnenes Lebensjahr (€ pro LYG) berechnet. Zudem wurde eine Budgetfolgenanalyse auf Basis der prognostizierten Gesamtkosten durchgeführt.</p>
<p>Literatur: Impfung potenziell kosteneffektiv, aber abhängig von Annahmen</p>	<p>Ergebnisse: Aus der <i>systematischen Übersicht</i> über die internationalen gesundheitsökonomischen Evaluierungen wurde deutlich, dass die Kosteneffektivitätsverhältnisse von den Annahmen betreffend Immunisierungsschutz und Durchimpfungsraten, von Standards nationaler Screeningpolitiken und von der Diskontierungsrate beeinflusst sind. Eine Übertragung der Ergebnisse auf andere Länder ist nur eingeschränkt möglich. Die Impfung 12-jähriger Mädchen wurde als potenziell kosteneffektiv eingestuft.</p>
<p>Impfung von Mädchen: minus 9 % neuer Krebsfälle in 52 Jahren</p>	<p><i>Österreich-Inzidenz:</i> Insgesamt sind im Zeitraum zwischen 2008 und 2060 bei einer Impfung 12-jähriger Mädchen (65 % Durchimpfung; Wirksamkeit der Impfung gegenüber persistierende Infektionen 90 %; eine Auffrischung) 2.244 oder 9 % weniger Neuerkrankungen zu erwarten. Trotz Impfung erkranken weiterhin 22.012 Frauen neu an Zervixkarzinom. In den ersten 20 Jahren wird eine 4%ige Reduktion der Inzidenz erwartet. Aufgrund der kontinuierlich sinkenden Inzidenz ist im letzten betrachteten Jahr 2060 in der geimpften Population mit 25 % bzw. 101 weniger Karzinomen zu rechnen.</p>
<p>best case: Inzidenz minus 10 % =...</p> <p>...minus 3,9 Neuerkrankungen pro 100,000 in 2060</p> <p>Impfung von Mädchen + Buben: maximal minus 15 % in 52 Jahren</p>	<p>Unter optimistischen Annahmen (100 % Wirksamkeit, 85 % Teilnahme, lebenslanger Schutz und daher keine Auffrischung) prognostiziert das Modell bei einer Impfung von 12-jährigen Mädchen während 52 Jahren 2.489 bzw. 10% weniger neue Zervixkarzinome. Etwa 21.767 Frauen würden trotzdem erkranken. 2060 wären im Vergleich zum „Screening-only“ um 120 bzw. 27 % weniger Neuerkrankungen möglich. Die Inzidenzrate pro 100.000 Frauen sinkt bis zum Jahr 2028 um 0,5 Neuerkrankungen. Für das Jahr 2060 werden 3,9 Neuerkrankungen pro 100.000 Frauen weniger prognostiziert. Die Impfung von Mädchen und Buben verbessert den Effekt auf maximal 3.700 bzw. 15 % weniger Neuerkrankungen während 52 Jahren.</p>

Das gleiche Muster zeigt sich bei der *Zervixkarzinommortalität*. Eine Impfung von 12-jährigen Mädchen während des gesamten Betrachtungszeitraumes von 52 Jahren lässt um 768 bzw. 11 % weniger Todesfälle erwarten. Laut Prognose sterben trotz Impfprogramm im selben Zeitraum 6.043 Frauen an Zervixkarzinom. 20 Jahre nach Einführung der Impfung wären um 7 Todesfälle bzw. 6 % weniger als bei derzeitiger Screeningpraxis zu erwarten. Im Jahr 2060 wären es knapp 30 % oder 33 Todesfälle weniger. Eine angenommene Wirksamkeit von 100 % und insbesondere eine deutlich erhöhte Durchimpfungsrate verbessern auch hinsichtlich Mortalität den Effekt der Impfung. Unter diesen optimistischen Annahmen ist mit 869 Todesfällen bzw. 13% weniger zu rechnen als bei derzeitiger Screeningpraxis. Während also für 2028 7 Todesfälle weniger (6 %) erwartet werden, wären es 2060 um 41 weniger Todesfälle bzw. 32 %. Die Mortalitätsrate pro 100.000 Frauen sinkt im Jahr 2028 um 0,03 Fälle. Bis zum Jahr 2060 sinkt die Mortalitätsrate weiter auf 1,3 Todesfälle pro 100.000 Frauen. Bei einer Impfung von Mädchen und Buben werden in den nächsten 52 Jahren um bis zu 1.330 weniger Todesfälle (20 %) erwartet.

Die Berechnung der *Kosteneffektivität* ergibt ein diskontiertes Kosteneffektivitätsverhältnis von € 64.000 pro gewonnenes Lebensjahr (nur direkte Kosten) oder € 50.000 pro gewonnenes Lebensjahr (auch indirekte Kosten). Eine Impfung von Mädchen und Buben erhöht aufgrund der ungleich höheren Kosten das Kosteneffektivitätsverhältnis auf € 311.000 (nur direkte Kosten) bzw. € 299.000 (auch indirekte Kosten) pro gewonnenes Lebensjahr. Die reinen Impfkosten belaufen sich auf durchschnittlich € 12,5 Mio. (bei 65% Durchimpfung) bis € 16,8 Mio. (bei 85% Durchimpfung) pro Jahr, die Impfung von Mädchen und Buben wäre im Durchschnitt mit Kosten von jährlich € 25,7 Mio. bis € 34,5 Mio. verbunden. Die Gesamtkosten der Vorsorge (abzüglich potenzieller Einsparungen) bei einer Impfung von 12-jährigen Mädchen sinken von knapp € 80 Mio. im Jahr 2008 auf rund € 69 Mio. im Jahr 2060. Die potenziellen Einsparungen kompensieren die Impfkosten nur zum Teil.

Diskussion: Laut Prognosen ergibt eine Impfstrategie für 12-jährige Mädchen zusätzlich zum Screening (je nach realistisch bzw. optimistisch berechneten Annahmen) um 9 bzw. 10% weniger Zervixkarzinomerkrankungen sowie um 11 bzw. 13% weniger Todesfälle bis 2060. Das entspricht im Jahresdurchschnitt etwa 48 Neuerkrankungen und 17 Todesfälle weniger als nach derzeitiger Praxis, wobei die Reduktion verzögert und auf niedrigem Niveau beginnt und bis 2060 kontinuierlich steigt. Die Prognose liegt deutlich unter der erwartbaren 70%igen Reduktion von Zervixkarzinomen, die unter der Annahme getroffen wurde, dass die Impfung die HPV-Typen 16 und 18 eliminiert, welche bei 70 % aller Zervixkarzinome beobachtet wurden. Ein wesentlicher Grund für diese Differenz ist die im Modell berücksichtigte Problematik rund um die Virusdynamik, die eine Eliminierung erschwert. Weiters ist der Zeithorizont bis 2060 zwar langfristig, der volle Effekt der Impfung ist aber zu diesem Zeitpunkt sicher noch nicht erreicht. Unberücksichtigt blieb die sich ändernde Altersstruktur oder die Zuwanderung ungeimpfter Personen die den Effekt der Impfung jeweils verstärken oder reduzieren können. Die vergleichsweise hohen Kosteneffektivitätsverhältnisse kommen primär durch einen höheren Impfpriß und eine höhere Diskontierungsrate, sowie aufgrund konservativer Annahmen zustande.

minus 11 % Todesfälle in 52 Jahren

best case: 13 % geringere Mortalität in 52 Jahren

2060: 1,3 pro 100.000 Todesfälle weniger

Impfung von Mädchen + Buben: Mortalität maximal minus 20 % bis 2060

Kosteneffektivität: Impfung Mädchen: € 64.000 bzw. 50.000/LYG

Impfung Mädchen + Buben: €311.000 bzw. 299.000/LYG

Impfkosten: €12,5 Mio. bis €34,5 Mio. pro Jahr

Gesamtkosten: 2008: € 80 Mio.; 2060: €69 Mio.

Prognosedaten liegen unter Erwartungen, ...

...mit Zunahme des Effekts nach 2060 ist aber zu rechnen

Kosteneffektivität vergleichsweise ungünstig durch hohen Preis und Diskontierung

**Impfung in Konkurrenz
mit anderen
Präventionsmaßnahmen**

Die berechneten Kosten für ein HPV-Impfprogramm entsprechen gut 5 bis 10 % des Präventionsbudgets, was mit entsprechend weniger Geld für alternative Maßnahmen einherginge. Setzt man die Ergebnisse der Studie in einen Gesamtpräventionskontext, so ist die Prävention von HPV-Infektionen zunächst als eine von diversen konkurrierenden Präventionsmaßnahmen gegen verschiedene Erkrankungen zu sehen. Aus einer solchen Public Health Perspektive ist die epidemiologische Relevanz der Zervixkarzinome im Vergleich zu anderen Krebserkrankungen zu betrachten. Auf Basis der Daten aus anderen europäischen Ländern (z.B. Finnland) kann jedenfalls davon ausgegangen werden, dass in Österreich schon alleine aus einer qualitätsverbesserten Früherkennung ein deutliches Potenzial für Reduktionen bei Inzidenz und Mortalität gewonnen werden könnte.

Optionen:

1. Verbesserung Screening
2. Verbesserung Preis-Leistungsverhältnis der Impfung
3. Impfung unter derzeitigen Konditionen bei hoher Unsicherheit und Kosten

Schlussfolgerungen: Aus den Ergebnissen können drei – zum Teil sich ergänzende – Handlungsoptionen abgeleitet werden:

- ❖ Option 1: Verbesserung des Screenings, d.h. Optimierung der Vorsorgemaßnahmen
- ❖ Option 2: Impfung unter verbessertem Preis-Leistungsverhältnis
- ❖ Option 3: Durchimpfung unter derzeitigen Konditionen, bei gleichzeitig hohem Unsicherheitsfaktor und hohen Kosten

Summary

Background: It has been demonstrated that infection with certain types of human papillomavirus (HPV) is a prerequisite for developing cervical cancer. In addition to successful prevention programs, such as cervical cancer screening via “Pap” smear, the possibility of immunisation against high-risk virus genotypes has recently been introduced. Both of the two available HPV vaccines prevent infection from two high-risk HPV genotypes (16 and 18, detected in about 70 % of cases), one additionally protects against two low-risk types (6 and 11) which are related to further diseases. Clinical studies of type-specific vaccination have proven their efficacy in preventing precancerous cervical lesions, which are surrogate parameters for cervical carcinoma. There is hope that the number of new cervical cancers will decrease substantially. If and to what extent vaccination programs are to be introduced and financed by public means is currently under debate.

HPV are sexually transmitted. International data on the prevalence of HPV infection in women show a wide range of 2 to 44 % depending on country, age of women and HPV-type. HPV prevalence in Austria is unknown. Worldwide, cervical cancer is responsible for 9 % of total cancer related mortality. However, 80 % of the cases concern the so-called developing countries. In Europe there are 34,000 new cases of cervical cancer each year. Around 14,000 women die each year. In Austria there were 473 new cases of cervical carcinoma in 2003 and 169 women died from cervical cancer, representing a 2 % share of the total cancer mortality.

For the past decades incidence and mortality of cervical carcinoma have been clearly decreasing in Western countries, including Austria. This is explained by the introduction of cytological screening (Pap test). Potential for improvement exists in terms of attendance rates, particularly among women from underprivileged groups, and in terms of screening quality. In comparison with other European countries, the incidence and mortality rate is high in Austria. Finland is the country with the lowest incidence and mortality rate. In 2002, 6.6 fewer women per 100,000 had developed the disease than in Austria, and 2.3 fewer women died from it.

Objective: the aim of this study is to forecast effectiveness and cost effectiveness of different HPV vaccination programs in Austria. The research question is:

- ✧ What is the predicted long term effectiveness and cost-effectiveness of different HPV vaccination programs with respect to cervical carcinoma related diseases, given that the vaccination treatment will be introduced in addition to the current Austrian practice of cervical carcinoma screening.

Method: In addition to a systematic literature review, long term health effects and costs have been analysed with a dynamic transmission model which has been adapted and validated for the Austrian context. 3 different prevention strategies with varying assumptions on vaccination coverage, effectiveness and duration of protection have been evaluated:

1. “screening only” – the current standard treatment
2. vaccination of 12-year-old girls in addition to screening
3. vaccination of 12-year-old girls and boys in addition to screening

association between HPV infection and cervical cancer

vaccination against HPV infection available and efficacious

should it be financed publicly?

HPV prevalence varies

leads in some cases to cancer

in Austria: 2 % of total cancer mortality

screening decreased cancer, but...

...there is room for quality improvement

study evaluates long-term effectiveness and cost-effectiveness of HPV vaccination in addition to screening

method: systematic review + modelling

3 prevention strategies

<p>health and economic outcomes evaluated</p>	<p>Health outcomes in the modelling scenarios are the appearance of clinical events (invasive cervical carcinoma, cervical carcinoma mortality), and the life years gained (LYG) during 2008 and 2060 in women aged 15 to 74. Economic outcomes evaluated are the predicted direct and indirect costs in Euro, the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) and the budget impact during 2008 and 2060.</p>
<p>literature: vaccination potentially cost-effective, but results depend on assumptions</p>	<p>Results: The <i>systematic review</i> of international health economic evaluations demonstrates that cost-effectiveness ratios are influenced by assumptions such as duration of protection, vaccination coverage, national screening policies and discount rates. The potential for applying the results to other countries is very limited. However, the results from the health economic evaluation prove constant cost-effectiveness for vaccinating 12-year-old girls.</p>
<p>vaccination of girls: minus 9 % of new cases in 52 years</p>	<p><i>Austria-Incidence:</i> During 2008 and 2060 the scenario of vaccinating 12-year-old girls (65 % attendance rate; efficacy against persisting HPV infection: 90 %; 1 booster vaccination) forecasts 2,244 fewer or 9 % less new cases. Despite vaccination there will be 22,012 new cases. Given the continuously declining incidence rate, in 2060 the cancer incidence among the vaccinated population will be 25 % lower (minus 101 cases) than in the screening-only scenario, while within the first 20 years the incidence rate will drop by only 4 %. With the most optimistic assumptions (100 % efficacy, 85 % attendance, lifelong protection) vaccinating 12-year-old girls will result in a decline of cervical carcinoma of 2,489 new cases or 10 % 52 years from now. However, there will still be 21,767 new cases. In 2060, 120 (27 %) fewer new cases would be expected compared with the „screening only“ scenario. Until 2028 the incidence rate drops by 0.5 new cases per 100,000 women, in 2060 3.9 new cases fewer per 100,000 are forecasted. Vaccinating girls and boys improves the effect of the vaccination resulting in a maximum of 3,700 (15 %) fewer cases in 52 years.</p>
<p>best case: minus 10 % of new cases</p>	
<p>minus 3.9 new cases per 100,000 in 2060</p>	
<p>vaccination of girls and boys improves effect</p>	
<p>minus 11 % fatal cases in 52 years</p>	<p><i>Mortality:</i> The same pattern is expected with cervical carcinoma mortality: Vaccinating 12-year old girls during the whole observation period of 52 years shows a reduction of 768 (11 %) fewer fatal cases. Despite the vaccination program 6,043 women will die from cervical carcinoma. In 2028, after 20 years of vaccination, 7 (6 %) fewer fatal cases than with the current screening practice would be expected. In 2060 there would be 30 % or 33 fewer fatal cases. Assuming an efficacy of 100 % and a substantially higher attendance rate would also improve the effectiveness in terms of mortality. With these optimistic assumptions 869 fewer or 13 % less fatal cases are predicted than with the current screening practice. Thus, in 2060, 41 (32 %) fewer fatal cases are expected. In 2028 the decrease of the mortality rate will be 0.03 per 100,000 women. By 2060 the reduction will be 1.3 per 100,000. Vaccinating girls and boys shows a maximum effect of 1,330 fewer fatal cases (20%).</p>
<p>best case: 13 % decline in mortality in 52 years</p>	
<p>1.3 fewer fatal cases per 100,000 in 2060</p>	
<p>vaccinating girls + boys: maximum minus 20 % mortality</p>	

The calculated *cost-effectiveness* shows a discounted cost efficiency ratio of € 64,000 per life year gained (public payer perspective) or € 50,000 per life year gained (societal perspective). Vaccinating girls and boys increases the ratio to € 311,000 and 299,000 per LYG respectively.

The vaccination of girls would cost on average € 12.5 Mio per year (65 % coverage) or € 16.8 Mio per year (85 % coverage). The vaccination of girls and boys would cost € 25.7 Mio or € 34.5 Mio per year respectively. The total prevention program costs (in case of vaccinating girls) would decline from € 80 Mio. in 2008 to € 79 Mio. in 2060 due to potential cost-savings. However, the savings don't outweigh the additional costs.

Discussion: According to the prognoses, the strategy of vaccinating 12-year old girls in addition to screening (with realistic and optimistic pre-sumptions) leads to 9% - 10% fewer cervix carcinoma cases and 11 % - 13% fewer fatal cases. This means an annual average of about 48 less carcinoma cases and 17 fewer fatal cases. The reduction is delayed and initially small, and increases continuously until 2060. This prognosis – even under the most optimistic assumptions - lies considerably below the predicted 70% reduction of cervical carcinoma cases and fatalities, which was calculated under the assumption that a vaccination will eliminate HPV-type 16 and 18 carcinoma. A major reason for this difference is the dynamic of virus-transmission and the difficulty to eliminate sexually transmitted viruses, which was accounted for in the model. Additionally, the time horizon until 2060 is long-term, but the full effect of the vaccination will still not have been achieved at this point in time. The epidemiological model does not take into consideration the dynamics of changing population structures, such as aging or the immigration of unvaccinated people which may either increase or decrease the effect of the vaccination. Compared to other studies, the cost-effectiveness ratios are higher which is mainly due to higher vaccination prices and discount rates as well as conservative assumptions.

The calculated costs of a vaccination program correspond to roughly 5 % to 10 % of the budget for prevention and will lead to fewer resources for alternative measures. Thus, the prevention of HPV infection must initially be seen to be in competition with a number of other preventive measures against various other diseases. In a public health perspective the epidemiological relevance of the analysed cancer disease has to be taken into consideration. Based on the data of other European countries (e.g. Finland) it can be assumed that with quality-improving initiatives in early diagnosis in Austria alone, a considerable reduction in incidence of and mortality from cervix carcinoma can be achieved.

Conclusion and policy options: Based on the results 3 partly complementary policy options are discussed:

- ❖ Option 1: Improvement of screening, that is, optimization of preventive measures
- ❖ Option 2: Vaccination under improved cost-effectiveness due to lower vaccination price
- ❖ Option 3: Vaccination under current condition, but with a high risk of uncertainty and high costs

ICER: girls only: € 64,000 /€50,000 per LYG; girls + boys: € 311,000/€299,000 per LYG

costs of vaccination: € 12.5 Mio to €34.5 Mio per year

total program costs: 2008: €80 Mio.; 2060: €69 Mio.

predicted effects lower than expected, but...

...increase is to be expected in the long run

higher ICER due to vaccine price and discount rate

vaccination in competition with other preventive measures

options:

1. improvement of screening
2. lowering ICER by lowering vaccine price
3. vaccination under current conditions, yet with high uncertainty and costs

1 Einleitung

Zahlreiche epidemiologische Beobachtungen haben einen Zusammenhang zwischen einer Infektion mit bestimmten humanen Papillomaviren (HPV) und der Entstehung von mehreren Erkrankungen beobachtet. Eine von ihrer Krankheitslast bedeutende ist das Zervixkarzinom (Gebärmutterhalskrebs). Neben erfolgreichen Früherkennungsprogrammen (Zervixkarzinomscreening mittels Pap-Abstrich) besteht seit kurzem die Möglichkeit einer Immunisierung gegen Hoch-Risiko HPV-Typen, die für einen Großteil der Zervixkarzinome verantwortlich gemacht werden.

Nach der Zulassung der Impfstoffe stehen die Entscheidungsträger nationaler Gesundheitssysteme nun vor der Entscheidung, ob und für wen die Impfung aus öffentlichen Mittel über ein Impfprogramm finanziert werden soll. Zentrale Entscheidungskriterien sind die mit der Impfung langfristig vermeidbaren Erkrankungen und Todesfälle (d.h. der zu erwartende Gesundheitseffekt) und die zu erwartenden Kosten (Einsparungen). Eine Informationsgrundlage dazu liefern gesundheitsökonomische Evaluationen, die bereits in einigen Ländern durchgeführt wurden.

Auch in Österreich steht die Finanzierung der HPV-Impfung auf der gesundheitspolitischen Agenda. Eine auf den österreichischen Kontext abgestimmte gesundheitsökonomische Evaluation, mit der langfristige Gesundheitseffekte und Kosten prognostiziert werden, soll für die Entscheidungsträger eine möglichst evidenzbasierte und unabhängige Information für die Entscheidungsfindung liefern.

Der vorliegende Bericht stellt die Endergebnisse dieses Evaluationsprojektes vor. Nach einer Beschreibung des Hintergrunds und der genauen Fragestellung der Studie werden zunächst bereits vorhandene ökonomische Evaluationen zur HPV-Impfung analysiert. Darauf aufbauend erfolgt eine vorläufige Beschreibung der Evaluation für den österreichischen Kontext hinsichtlich Methode und Ergebnisse. Die Resultate werden abschließend kritisch diskutiert. Daraus abgeleitete Handlungsempfehlungen für die Gesundheitspolitik bilden den letzten Teil des Berichts.

Zusammenhang HPV-Infektion und Erkrankungen

nötig ist Informationsgrundlage für Entscheidungsträger, ob öffentlich finanziertes Impfprogramm...

...in Österreich eingeführt werden sollte

Bericht enthält:

Analyse vorhandener Studien, österreichische Evaluation, Handlungsempfehlungen

2 Ziel und Fragestellung der Studie

Ziel der vorliegenden Studie ist es, mittels mathematischer Modellierung die medizinische Effektivität und die Kosteneffektivität verschiedener „HPV-Impfstrategien“, die zusätzlich zum Zervixkarzinomscreening eingesetzt werden, im Vergleich zum Zervixkarzinomscreening ohne Impfung für einen Langzeithorizont im österreichischen Gesundheitssystemkontext zu prognostizieren.

Basierend auf den Analyseergebnissen sollen Handlungsoptionen für die HPV-Impfung in Österreich abgeleitet werden.

Folgende Fragestellung wird behandelt:

Wie hoch ist die prognostizierte Langzeit-Effektivität sowie Kosteneffektivität unterschiedlicher HPV-Impfprogramme (nur Mädchen/Mädchen und Buben) unter Berücksichtigung der vermiedenen (zervixkarzinom-relevanten) Erkrankungen, wenn die Impfung zusätzlich zur derzeitigen Zervixkarzinomscreeningpraxis in Österreich durchgeführt wird?

Die konkret zu beantwortenden Fragen sind:

1. Wie verhält sich die medizinische Effektivität bezüglich der folgenden Langzeit-Zielparameter in einem Vergleich der untersuchten Alternativen?
 - ✦ Entwicklung eines invasiven Zervixkarzinoms
 - ✦ Zervixkarzinomspezifische Mortalität
 - ✦ Restlebenserwartung (Jahre)
2. Wie hoch sind die Gesamtkosten sowie die inkrementelle Kosteneffektivität der untersuchten Alternativen aus einer Langzeit-Perspektive?
 - ✦ Aus der Perspektive des öffentlichen Gesundheitssystems
 - ✦ Aus einer gesamtgesellschaftlichen Perspektive
3. Welche Handlungsoptionen können basierend auf den vorherigen Punkten bezüglich der HPV-Impfung unter Berücksichtigung des österreichischen Gesundheitssystemkontextes ausgesprochen werden?

Folgende Aspekte behandelt diese Studie **nicht**:

1. Analyse der Wirksamkeit der Impfung (dazu liegen bereits zahlreiche Assessments vor, wie z.B. [1-3])
2. Analyse der Auswirkung der HPV-Impfung auf Erkrankungen, die mit einer HPV-Infektion abseits des Zervixkarzinoms in Verbindung gebracht werden (z.B. Genitalwarzen, Vulvakarzinom etc.) und damit verbundene Kosten(einsparungen)
3. Analyse der Wirksamkeit und Kosteneffektivität der zwei derzeit vorhandenen Impfstoffe im Vergleich
4. Analyse der Kosteneffektivität der HPV-Impfung bei geänderten Screening-Strategien (z.B. späteres Beginnalter, längeres Screeningintervall)

Prognose von
Langzeiteffekten und
Kosten bei Impfung und
Screening

Forschungsfrage:

Langzeiteffektivität und
Kosteneffektivität
verschiedener
Impfstrategien

medizinische Parameter

ökonomische Parameter

Handlungsoptionen

ausgeschlossene
Aspekte

3 Public health und medizinischer Hintergrund

3.1 Public health Relevanz von HPV-Infektion und Zervixkarzinom

Seit Längerem wird ein Zusammenhang zwischen einer Infektion mit bestimmten Typen des humanen Papillovirus (HPV) und der Entwicklung von Gebärmutterhalskrebs beobachtet. Von den mehr als 100 Virustypen werden 13 bis 18 Typen mit dem Zervixkarzinom in Zusammenhang gebracht. So wurden die Typen 16 und 18 in 70% aller Zervixkarzinomfälle beobachtet [4].

Zusammenhang von HPV-Infektion und Gebärmutterhalskrebs

Die HP-Viren sind sexuell übertragbar. Internationale Daten zur Prävalenz der HPV-Infektion bei Frauen zeigen – abhängig vom untersuchten Land und von den betrachteten Altersgruppen – eine große Schwankungsbreite von 2% bis 44% [5]. Die Punktprävalenz ist bei Frauen unter 25 Jahren am höchsten und nimmt mit zunehmendem Alter ab. Die kumulative Prävalenz liegt bei etwa 75 %, das heißt, dass die Wahrscheinlichkeit, sich als Frau im Laufe des Lebens mit dem HP-Virus zu infizieren, hoch ist [5]. Daten zur Prävalenz des Virus bei Männern gibt es nicht [3].

Virus sexuell übertragbar

Prävalenz schwankt stark,...

Für Österreich ist die HPV-Prävalenz bei Frauen nicht bekannt. Eine rezente Studie zur HPV-Prävalenz in den USA [6] fand eine Prävalenz von 26,8 % in allen 14 bis 59-jährigen Frauen. Die höchste Prävalenz zeigte sich in der Altersgruppe der 20 bis 24-Jährigen (44,8 %), die niedrigste bei den 50 bis 59-jährigen Frauen (19,6 %). Die Hoch-Risiko Typen HPV 16 und 18 konnten allerdings nur bei 1,5 % bzw. 0,8 % aller Frauen nachgewiesen werden. In einer dänischen Untersuchung wurde unter den 15 bis 19-jährigen Frauen eine HPV 16 und/oder 18 Prävalenz von 8 % festgestellt, bei den 20 bis 24-Jährigen betrug die Prävalenz dieser Typen 16 % [1].

...je nach Alter, Land, HPV-Typ

Insgesamt sind die HPV-Infektionen zu mehr als 70% vorübergehend [7]. Bei persistierender HPV-Infektion kann über mehrere Vorstufen, die jedoch teilweise reversibel sind, ein Zervixkarzinom entstehen. Das Zervixkarzinom ist demnach eine seltene Folge der HPV-Infektion. Die einflussreichsten Risikofaktoren für ein Zervixkarzinom sind die Anzahl der Sexualpartner und die frühe Aufnahme des Sexualverkehrs und die damit verbundene HPV-Infektion. Zusätzlich sind ein niedriger Sozialstatus, Rauchen und Langzeiteinnahme oraler Kontrazeptiva mit einem erhöhten Karzinomrisiko verbunden [8, 9].

HPV-Infektionen meist temporär

Karzinomrisiko bei vielen Sexualpartnern und niedrigem Sozialstatus steigend

Weltweit erkrankten im Jahr 2002 jährlich etwa 500.000 Frauen an Gebärmutterhalskrebs. Etwa 270.000 Frauen sterben daran. Damit ist das Zervixkarzinom für 9 % aller krebisbedingten Sterbefälle bei Frauen weltweit verantwortlich [10]. Allerdings leben 80 % dieser Frauen in den sogenannten Entwicklungsländern. In Europa (Gebiet EU) erkrankten jährlich etwa 33.500 Frauen. 13.600 Frauen verstarben 2002 an Zervixkarzinom [10].

in Europa: jährlich 33.500 Erkrankungen, 13.600 Tote

**Inzidenz und Mortalität
im Westen und in
Österreich sinkend**

Die Zervixkarzinominzidenz und –mortalität hat in den letzten Jahrzehnten in den westlichen Ländern deutlich abgenommen, so auch in Österreich. Zwischen 1990 und 2000 sank die altersstandardisierte Inzidenzrate in Österreich um 34,5 % und die Mortalitätsrate um 37,5 % [11]. Laut Krebsstatistik der Statistik Austria erkrankten im Jahr 1995 in Österreich 614 Frauen neu an Gebärmutterhalskrebs und 211 Frauen verstarben an Zervixkarzinom. Im Vergleich dazu erkrankten 2003 nur mehr 473 Frauen, während 169 Frauen an Zervixkarzinom verstarben [12]. Bezogen auf alle krebsbedingten Neuerkrankungen bei Frauen lag das Zervixkarzinom im Jahresdurchschnitt 1998-2000 an 5. Stelle, bezogen auf die krebsbedingten Todesursachen lag es an 9. Stelle von insgesamt 15 Krebslokalisationen [11].

**Zervixkarzinom-Anteil
an Krebsmortalität in
2003: 2 %**

Von allen 17.035 Krebsneuerkrankungen bei Frauen in Österreich im Jahr 2003 machte im Jahr 2003 das Zervixkarzinom 2,8 % aus, der Anteil des Zervixkarzinoms an der Krebsmortalität betrug 2003 1,9 %. Rechnet man noch einen Teil der Gebärmutterkrebsmortalität mit unbekannter Lokalisation hinzu, betrug der Anteil des Zervixkarzinoms an der Krebsmortalität im Jahr 2003 etwa 2,4 % [12]. Im Vergleich dazu betrug der Anteil des Zervixkarzinoms an allen Krebsneuerkrankungen bei Frauen Mitte der 1980er Jahre noch 5,3 % und der Anteil an der Krebsmortalität war 2,7 % [13]. Wesentlich häufiger erkranken und sterben Frauen an Brustkrebs, Darmkrebs oder Lungenkrebs. Die Anzahl der Brustkrebsneuerkrankungen betrug 2003 beispielsweise 4.787 (28,1 % aller Malignome) und 1.599 Frauen verstarben an Brustkrebs (17,5 % aller krebsbedingten Todesfälle) [12, 13].

**4 pro 100.000 Frauen
verstarben in 2003**

Abbildung 3.1-1 zeigt die Entwicklung in Österreich auf Basis der Inzidenz- und Mortalitätsraten pro 100.000 Frauen seit 1995. Zwischen 1995 und 2003 sank die Inzidenzrate von 14,9 auf 11,3 und die Mortalitätsrate von 5,1 auf 4 pro 100.000.

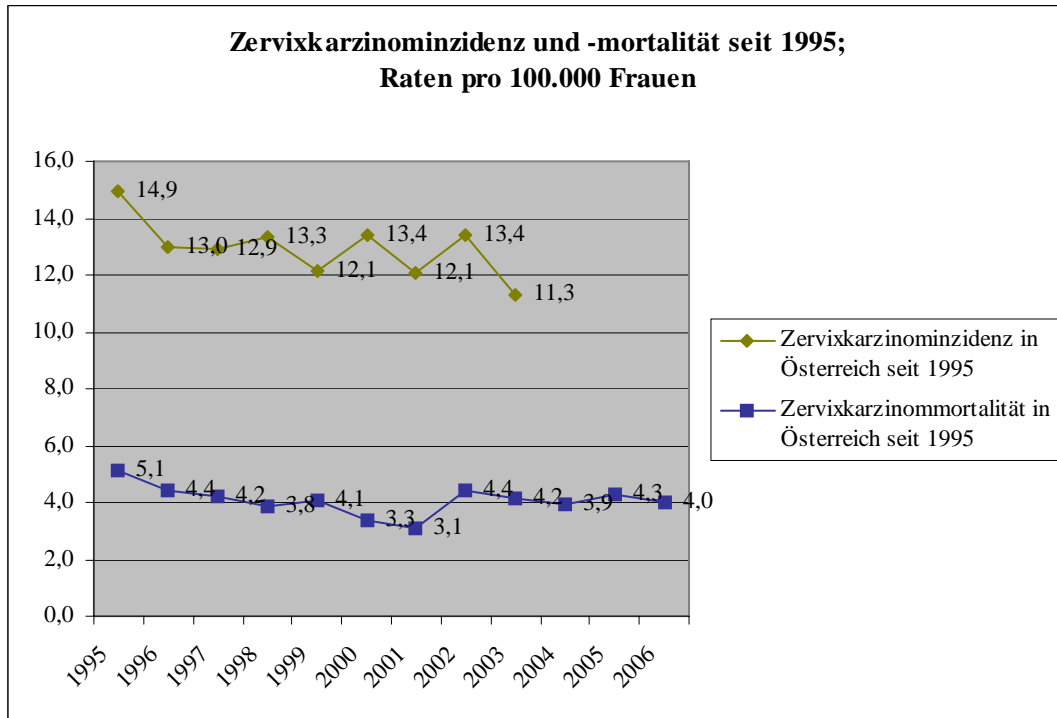


Abbildung 3.1-1: Zervixkarzinominzidenz und -mortalität seit 1995; altersstandardisierte Raten pro 100.000; Quelle: Statistik Austria

Noch deutlicher ist die Veränderung bei der Betrachtung eines längeren Zeithorizonts sichtbar. Abbildung 3.1-2 zeigt die abnehmende Zervixkarzinominzidenz seit 1988 für das Bundesland Tirol laut Krebsregister Tirol [14]. Hier zeigt sich ein deutlicher Rückgang bis Mitte der 1990er Jahre, während seither eine Stagnation zu beobachten ist.

Inzidenz stagniert in Tirol seit Mitte 1990

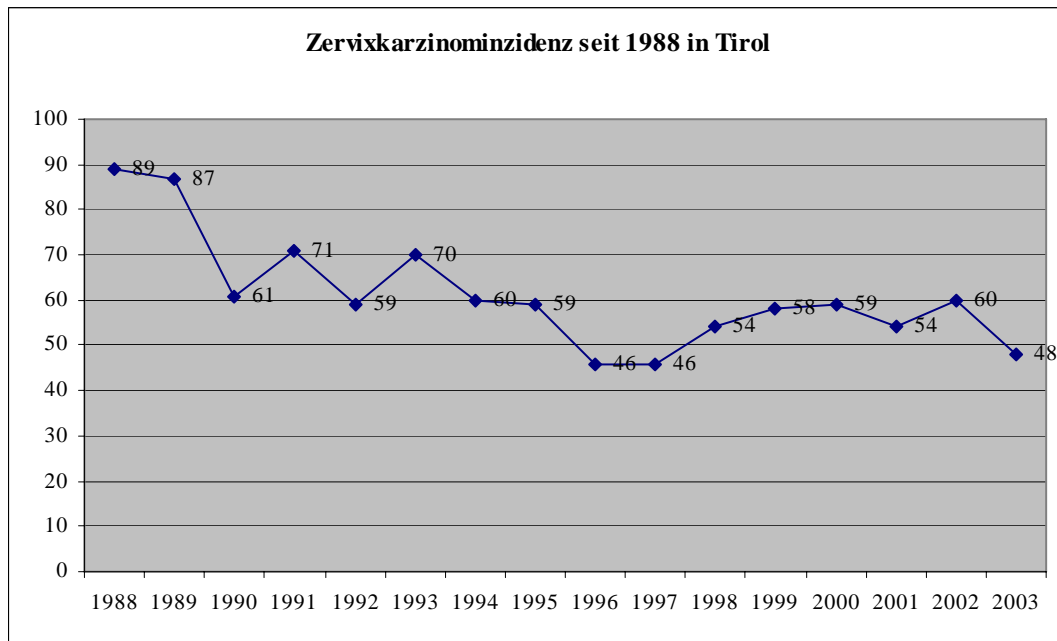


Abbildung 3.1-2: Zervixkarzinominzidenz seit 1988 in Tirol; Quelle: TILAK

**Krebs-untypisch junges
Alter bei
Neuerkrankungen**

Das Zervixkarzinom zeigt eine für Tumore untypische Altersstruktur, da die Neuerkrankungen vergleichsweise früh auftreten. So lag 2003 der Altersgipfel bei den Neuerkrankungen bei 35 bis 44-jährigen Frauen. Ein zweiter Altersgipfel zeigte sich bei den 75 bis 84-Jährigen. Die höchste Anzahl an Sterbefällen war 2006 bei 75 bis 84-jährigen Frauen zu finden, gefolgt von den 55 bis 64-Jährigen (siehe Abbildung 3.1-3).

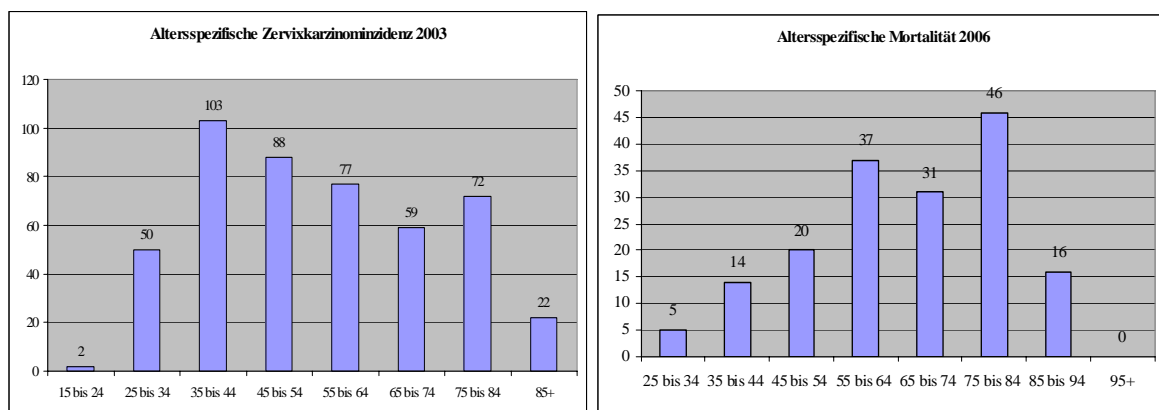


Abbildung 3.1-3: Altersspezifische Zervixkarzinominzidenz und -mortalität; Quelle: Statistik Austria

**Verbesserung der
Überlebensraten,**

**Jedoch abhängig von
Karzinomstadium**

Die relativen 1-Jahres und 5-Jahresüberlebensraten haben sich in den letzten Jahrzehnten verbessert, wobei dies primär auf eine Verschiebung zu prognostisch günstigeren Karzinomstadien zurückzuführen ist [15]. Laut Krebsregister Tirol lag 2001 die 1-Jahresüberlebensrate bei 91 % und die 5-Jahresüberlebensrate bei 77 %. Die Überlebensraten sind jedoch abhängig vom Zervixkarzinomstadium. Abbildung 3.1-4 zeigt für die Jahre 1997 bis 2001 in Tirol sehr hohe 1-Jahres und 5-Jahresüberlebensraten bei Stadium 1. In Stadium 2 beträgt die 5-Jahresüberlebensrate nur mehr 58 %, im Stadium 3 überleben nur mehr gut ein Drittel und im Stadium 4 nur mehr gut ein Zehntel der betroffenen Frauen 5 Jahre.

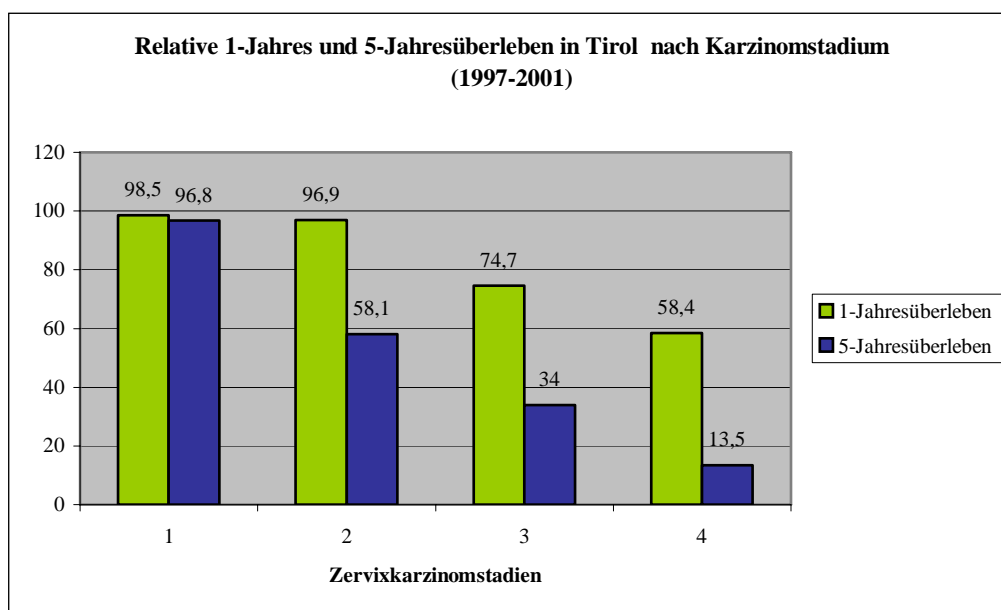


Abbildung 3.1-4: Relatives 1-Jahres und 5-Jahresüberleben nach Karzinomstadium (1997-2001; Krebsregister Tirol)

Im europäischen Vergleich zeigt sich, dass in Österreich die Zervixkarzinominzidenz und -mortalität nach Portugal und Dänemark am dritthöchsten ist [10]. Wesentlich niedrigere Inzidenz- und Mortalitätsraten sind etwa für Finnland, Irland, Spanien oder die Niederlande dokumentiert [10]. Im Land mit der niedrigsten Inzidenz- und Mortalitätsrate (Finnland) erkrankten 2002 um 6,6 Frauen pro 100.000 weniger als in Österreich und es verstarben 2,3 Frauen pro 100.000 weniger.

in Österreich relativ hohe Erkrankungs- u. Mortalitätsrate

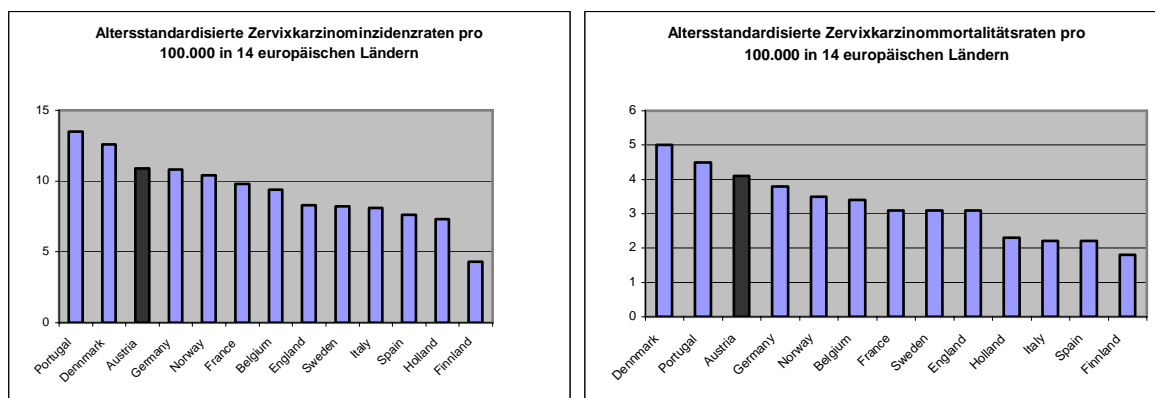


Abbildung 3.1-5: Zervixkarzinominzidenz und -mortalität in ausgewählten europäischen Ländern; Quelle [10]

Die Reduktion der Gebärmutterhalskrebsinzidenz und -mortalität wird primär der Einführung des Zervixkarzinomscreenings zugeschrieben. Dabei werden Zellen von der sogenannten Transformationszone am Gebärmutterhals, einer anatomisch-histologischen Region mit erhöhtem Zellumbau, abgenommen und nach einer speziellen Färbung (Papanicolaou) einer mikroskopischen Betrachtung unterzogen. Diese Untersuchung erlaubt mit einer Sensitivität von etwa 50 % und einer Spezifität von etwa

98 % die Diagnose von prä-invasiven Läsionen anhand charakteristischer Zellveränderungen [16].

Tendenz sinkt dank Karzinomscreening	Das Screening ist länderspezifisch unterschiedlich organisiert. In Österreich existiert das opportunistische Screening, bei dem sich die Frauen auf Eigeninitiative hin der Früherkennung unterziehen. Durch verschiedene Aufklärungskampagnen konnte das Zervixkarzinomscreening stärker im Bewusstsein der Frauen verankert werden, allerdings ist die Teilnahmerate laut Sozialversicherungsdaten insgesamt nach wie vor gering. Bezogen auf ein 1-jähriges Beobachtungsintervall nahmen zwischen dem 3. Quartal 2004 und dem 2. Quartal 2005 in Österreich (ohne Vorarlberg) im Durchschnitt 27 % aller Frauen am Screening teil. In einem 3-jähriges Beobachtungsintervall (3. Quartal 2003 bis einschließlich 2. Quartal 2006) waren es im Durchschnitt 47 % aller Frauen (Zahlen ohne Vorarlberg und Salzburg) [17]. Die tatsächliche Teilnahme lässt sich damit jedoch nicht eindeutig belegen, denn Interviewdaten aus einzelnen Bundesländern zeigen wesentlich höhere Raten [18, 19].
Screening: niedrige Teilnehmeraten in Österreich	In anderen Ländern finden sich durchaus sehr hohe Teilnehmeraten, die insbesondere durch ein organisiertes Screening mit Einladesystemen erreicht werden (z.B. Finnland: 93%, Schweden: 82% in einem 3-Jahreintervall) [20]. Insgesamt wird im Zusammenhang mit dem Zervixkarzinomscreening ein erhebliches Qualitätsverbesserungspotenzial in Österreich geortet [16].
Inanspruchnahme sinkt bei niedriger sozialer Schichtzugehörigkeit	Wie verschiedene Studien zeigen (z.B. [21, 22]), korreliert die Inanspruchnahme von Früherkennungsuntersuchungen mit der Zugehörigkeit zu sozialen Schichten. Bei einer Differenzierung nach sozio-ökonomischen Kriterien zeigt sich, dass die Teilnahme an Krebsfrüherkennung sinkt, je niedriger die soziale Schicht ist, welcher Menschen angehören. Der soziale Gradient stellt sich bei Frauen ausgeprägter dar als bei Männern. Es ist davon auszugehen dass eine niedrige Teilnahme am Zervixkarzinom-Screening durch die geringe Inanspruchnahme vornehmlich niedriger sozialer Schichten bedingt ist.
Impfstoffe gegen HPV Infektion zugelassen	Seit 2006 ist ein tetravalenter Impfstoff zugelassen, der gegen eine Infektion mit den Hoch-Risiko HP-Viren 16 und 18 sowie gegen eine Infektion mit den Niedrig-Risiko Typen 6 und 11, die für die Entstehung von Genitalwarzen verantwortlich sind, ausgerichtet ist. Ein zweiter zugelassener Impfstoff ist auf die Virustypen 16 und 18 beschränkt. Die Impfstoffe zeigten in klinischen Studien an 16 bis 24-jährigen Frauen in einer maximal 5-jährigen Studiendauer eine Wirksamkeit gegen Dysplasien (Fehlentwicklung der Gebärmutter Schleimhaut) als Surrogatparameter für Zervixkarzinom (siehe 2.2.2. für Details zur Wirksamkeit). Damit besteht die Hoffnung, dass mit der Impfung gegen die HPV-Typen 16 und 18, die in 70 % der Zervixkarzinome nachgewiesen wurden, langfristig die Anzahl an neuen Zervixkarzinomen erheblich reduziert wird. Die Impfung ersetzt jedoch das Zervixkarzinomscreening nicht, da Zervixkarzinome auch durch andere HPV-Typen verursacht werden können und über eine langfristige Wirkung der Impfung (die über die maximal 5-jährige Beobachtung in klinischen Studien hinausgeht) noch keine Daten vorliegen.
Impfung kann Screening nicht ersetzen	
Datenlage zu anderen Präventionsmaßnahmen mangelhaft	Potenziell sind noch weitere Alternativen zur Vorbeugung einer HPV-Infektion, wie die Benutzung von Kondomen, denkbar. Sie werden jedoch kaum diskutiert und die Datenlage gestaltet sich derzeit widersprüchlich bzw. mangelhaft. Während in älteren Querschnittstudien Studien kein Nachweis dafür gefunden wurde [23], dass die Benutzung von Kondomen

vor einer HPV-Infektion schützt, weist eine jüngere prospektive Studie einen Schutz nach, wenn Kondome konsequent verwendet werden [24].

3.2 Medizinischer Hintergrund

3.2.1 Zervixkarzinom: Ätiologie, Pathologie und Klassifikation

Das Zervixkarzinom ist ein bösartiger Tumor, der vom unteren Drittel des Uterus (Gebärmutter) ausgeht. Er verläuft im Frühstadium meist symptomfrei, erst bei kontinuierlicher Tumorausbreitung sind Störungen, z.B. im Blasen- und Mastdarmbereich, möglich. Fernmetastasen treten erst relativ spät auf.

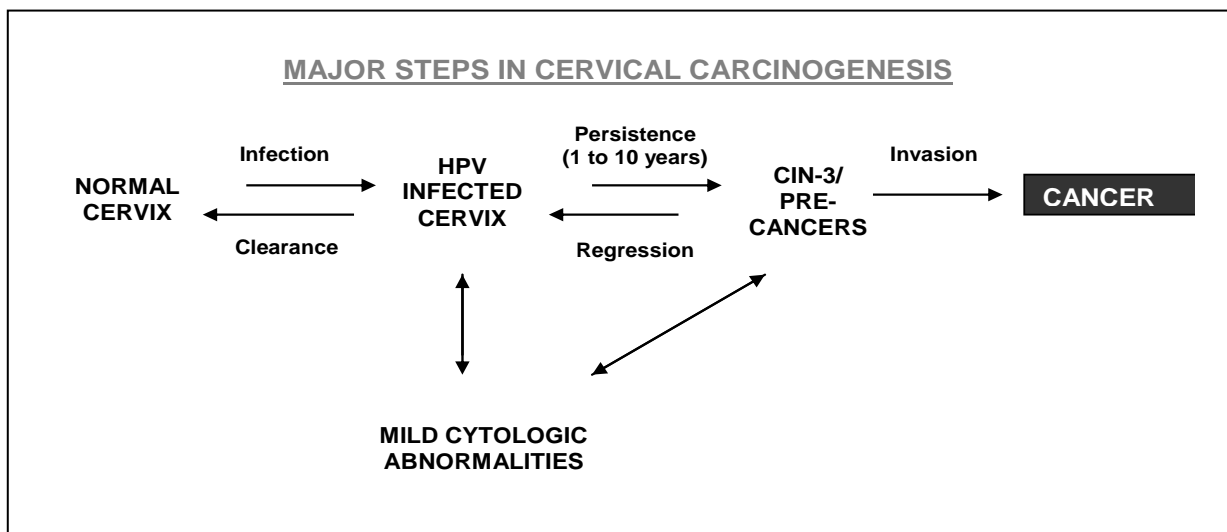
Ein hoher Anteil der Zervixkarzinome sind Plattenepithelkarzinome, die übrigen sind Adenokarzinome. Im Zeitverlauf nimmt der Anteil der Adenokarzinome geringfügig zu. Dies hängt damit zusammen, dass die Vorstufen des Adenokarzinoms im Screening weniger gut zu diagnostizieren sind. Laut Statistik Austria waren in Österreich 1995 von allen 495 histologisch zuordenbaren Karzinomneuzugängen 449 (91 %) Plattenepithelkarzinome und 46 (9 %) Adenokarzinome. 2003 wurden 321 (86 %) neue Plattenepithelkarzinome und 54 (14%) neue Adenokarzinome verzeichnet [25].

Der Tumor entsteht durch eine Fehlentwicklung der Gebärmutter-schleimhaut (Zervixdysplasien; Zervikale Intraepitheliale Neoplasien/CIN), die unbehandelt zum Karzinoma in situ (Oberflächenkarzinom) führen kann und schließlich in ein invasives Zervixkarzinom übergehen kann. Als Hauptrisikofaktor wird eine persistierende Infektion mit dem HP-Virus diskutiert. Abbildung 3.2-1 stellt die wichtigsten Annahmen zur Karzinogenese dar. Der natürliche Verlauf der Erkrankung ist allerdings im Detail noch nicht hinlänglich bekannt.

Zervixkarzinom im Frühstadium unauffällig

Plattenepithelkarzinome viel häufiger als Adenokarzinome

natürlicher Verlauf der Erkrankung im Detail noch unerforscht



CIN: Cervikale intraepitheliale Neoplasie

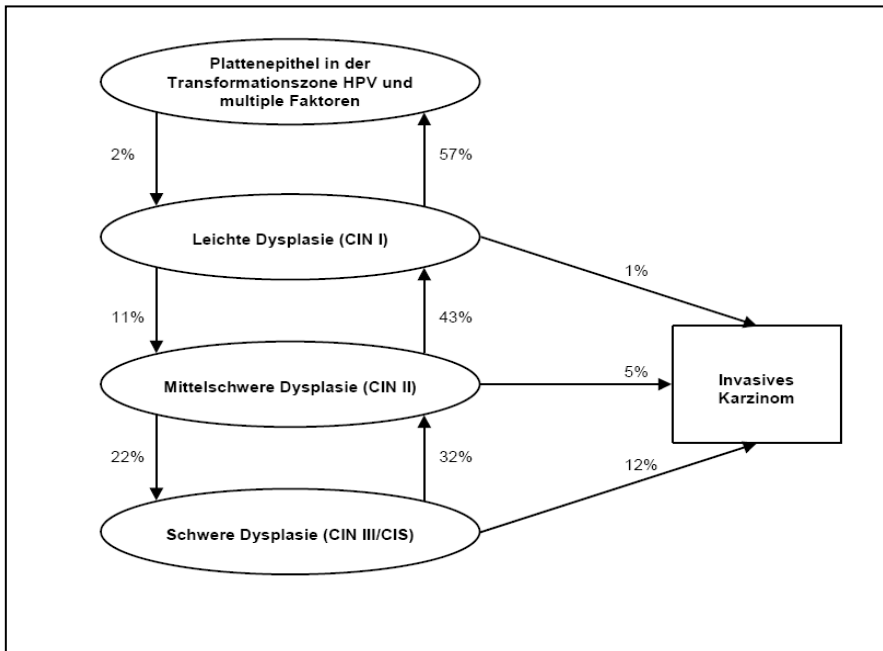
Abbildung 3.2-1: Karzinogenese der Zervix uteri; Quelle: Moscicki et al. (2006);

Karzinomentwicklung
verläuft langsam

Die Entwicklung von Karzinomvorstufen und invasiven Karzinomen geht langsam vor sich. Die Untersuchung der Latenzzeit im natürlichen Krankheitsverlauf ist nur eingeschränkt möglich, denn wegen der guten Behandelbarkeit von Vorstufen wären Beobachtungsstudien nicht gerechtfertigt. In der Literatur werden statistisch berechnete Latenzzeiten von der präkanzerösen Läsion bis zum invasiven Karzinom von 10 Jahren und mehr genannt [26, 27]. Schiffman et al. [9] beschreiben eine durchschnittliche Progression von einer HPV-Infektion zu Karzinomvorstufen von 5 bis 10 Jahren, von Karzinomvorstufen zu invasivem Karzinom von mehr als 10 Jahren.

hohe Rate an spontaner
Regression

In einer Arbeit von Siebert et al. [15] wird auf Basis zahlreicher Literaturquellen dargestellt, dass unbehandelte leichte Dysplasien (CIN 1) in etwa 11 % der Fälle in ein Carcinoma in situ (CIS) und in 1 % in ein invasives Karzinom übergehen. Umgekehrt liegt die mittlere Regressionsrate von CIN 1 bei 57 % und auch bei CIN 2 ist in 43 % mit einer spontanen Regression zu rechnen, in 22 % aber auch mit einer Progression zu CIN 3 bzw. Carzinocma in situ, während sich 5 % zu einem invasiven Karzinom entwickeln. Zu Virustyp-spezifischen Progressions- bzw. Regressionsraten gibt es keine gesicherten Daten (vgl. Abbildung 3.2-1).



CIN: Cervikale intraepitheliale Neoplasie; CIS: Carcinoma in situ

Abbildung 3.2-2: Karzinogenese der Zervix uteri; Quelle Siebert et al. [15] nach einer Modifikation von Östör [28] und Sherlaw-Johnson [29];

Zur Klassifikation zytologischer (Pap) und histologischer Befunde sowie zum Zervixkarzinom stehen mehrere Nomenklatorsysteme zur Verfügung. Die folgende Beschreibung beschränkt sich auf die Systeme, die in weiterer Folge in der vorliegenden Studie Anwendung finden und in Österreich üblich sind:

Zur Befundwiedergabe der Zytologie des Zervixabstrichs wird die Nomenklatur aus der Leitlinie der Österreichischen Gesellschaft für Zytologie (ÖGZ) verwendet (siehe Tabelle 3.2-1), die bis auf kleinere Abweichungen mit dem im anglo-amerikanischen Sprachraum üblichen Bethesda-System korreliert [16].

mehrere Nomenklatorsysteme

Leitlinie der ÖGZ für Nomenklatur der Abstrich-Zytologie

Tabelle 3.2-1: Nomenklatur und zervixzytologische Befundwiedergabe & Qualität des Abstrichs laut ÖGZ und Bethesda

A. Beurteilbar		
a) beurteilbar und repräsentativ (geschätzt 8-10.000 gut erhaltene Plattenepithelzellen, Zylinderepithelzellen und/oder Metaplasiezellen)		
b) beurteilbar, aber		
<ul style="list-style-type: none"> ✿ keine Zylinderepithel- und/oder Metaplasiezellen ✿ andere Ursachen (Blut, Entzündung etc.) 		
B. Nicht beurteilbar (siehe PAP o)		
Gruppe	Zytologischer Befund laut ÖGZ	Bethesda 2001 Äquivalent
o	Nicht beurteilbar a) nicht bearbeitet wegen technischer/administrativer Mängel b) bearbeitet - aber nicht auswertbar wegen...	Unsatisfactory for evaluation a. Specimen rejected/not processed (specify reason) b. Specimen processed and examined, but unsatisfactory for evaluation of epithelial abnormality because of (specify reason)
I*	Normales altersentsprechendes Zellbild in repräsentativen Abstrichen Leichte Entzündung ohne Epithelalteration Metaplasie	
II*	Entzündliche, regenerative, metaplastische oder degenerative Veränderungen Normale Endometriumzellen (Angaben postmenopausal obligatorisch) Hyper- und Parakeratose HPV-assoziierte Veränderungen ohne auffällige Kernänderungen Atrophisches Zellbild mit Autolyse	Negative for epithelial lesion or malignancy/other; LSIL (only HPV)
III	Stärker ausgeprägte entzündliche und/oder degenerative und/oder atrophe Veränderungen mit nicht sicher beurteilbarer Dignität (CIN oder invasives Karzinom nicht auszuschließen)	ASC-US, ASC-H
IIID	Zellen einer leichten bis schweren Dysplasie (CIN I-II)	LSIL
IIIG	Auffällige glanduläre Zellen der Endocervix oder des Endometriums (Verdacht auf proliferative oder neoplastische Veränderungen)	Atypical endocervical, endometrial, glandular (NOS) cells, atypical endocervical or glandular cells, favor neoplastic
IV	Zellen einer mäßigen bis schweren Dysplasie oder eines Plattenepithel- oder Adenokarzinoma in situ (CIN II-III, AIS), kein fassbarer Anhaltspunkt für Invasion.	HSIL (without or with features suspicious for invasion), endocervical adenocarcinoma in situ (AIS)
V	Zellen eines vermutlich invasiven Plattenepithel- oder Adenokarzinoms der Cervix oder anderer maligner Tumoren.	Squamous cell carcinoma, adenocarcinoma (endocervical, endometrial, extrauterine, NOS; other malignant neoplasms)
* Die Gruppen PAP I und II können in einer Gruppe (PAP II) zusammengefasst werden bei Verzicht auf die Verwendung einer Gruppe PAP I.		

ASCUS: atypical squamous cells of undetermined significance; LSIL: Low grade squamous intraepithelial lesions (= geringe Dysplasien und HPV-Infektion); HSIL: high grade squamous intraepithelial lesion (= mittlere und schwere Dysplasien, Carcinoma in situ)

Als histologisches Klassifikationssystem für die Befundung von Zervixbiopsien wird das weit verbreitete System der Unterscheidung verschiedener Schweregrade zervikaler intraepithelialer Neoplasien (CIN) verwendet. Dieses unterscheidet zwischen CIN 1 bis 3, wobei CIN 3 auch in-situ Karzinome einschließt [30].

histologische
Klassifikation: CIN
Schweregrade

Das invasive Zervixkarzinom wird nach den Richtlinien der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) oder nach der Klassifikation der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) eingeteilt. Im vorliegenden Bericht wird die Einteilung nach FIGO verwendet. Zur Bestimmung des FIGO-Stadiums erfolgt ein klinisches Staging, bei dem der Ausbreitungsgrad des Tumors präoperativ festgestellt wird. Das Klassifikationssystem unterscheidet zwischen 4 Stadien, wobei in jedem Stadium noch mehrere Untergruppen differenziert werden.

invasives Karzinom:
nach FIGO

Für die Diagnose und Therapie sowie die Nachbehandlung des Zervixkarzinoms stehen Leitlinien zur Verfügung [30, 31], die hier nicht näher ausgeführt werden. Sie bilden die Basis für die Kostenberechnung in Kapitel 5.7.6 und werden dort und im Anhang unter 11.2 näher beschrieben.

Behandlungsleitlinien
existieren

3.2.2 HPV-Impfung: Wirkmechanismus, Wirksamkeit und Sicherheit

Bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt wurden zwei Impfstoffe gegen ausgewählte HPV-Typen entwickelt und zugelassen. Beide Impfstoffe bestehen aus HPV-typenspezifischen L1 Proteinen, so genannten virus-ähnlichen Partikeln (VLP/virus-like particles). Die Proteine werden mittels Gentechnologie hergestellt. Die VLPs enthalten keine Virus DNA und können daher keine Zellen infizieren. Sie produzieren jedoch über die Bildung von Antikörpern eine Immunantwort, die eine HPV-Infektion verhindert. Der Titer der neutralisierenden Antikörper ist etwa 50mal so hoch wie bei einer natürlichen Infektion.

2 Impfstoffe bestehend
aus virus-like particles
für Immunantwort

Der tetravalente Impfstoff Gardasil®, der gegen die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 eingesetzt wird, wurde von der Firma Sanofi-Pasteur/Merck & Co entwickelt. Jede Injektion dieses Impfstoffes enthält 20 µg HPV 6 VLP, 40 µg HPV 11 VLP, 40 µg HPV 16 VLP und 20 µg HPV 18 VLP. Das Adjuvans (Impfstoffbestandteil) besteht aus 225 µg Aluminium Hydroxyphosphat-Sulfat. Mit dem tetravalenten Impfstoff sollen nicht nur die durch die HPV-Typen 16 und 18 verursachten Zervixkarzinome, sondern auch Genitalwarzen, für die die HPV-Typen 6 und 11 verantwortlich sind, vermieden werden.

Gardasil® von Sanofi-
Pasteur/Merck

Der bivalente Impfstoff Cervarix®, der von GlaxoSmithKline Biologicals produziert wird, wird gegen die HPV-Typen 16 und 18 eingesetzt. Er enthält 20µg HPV 16 VLP und 20µg HPV 18 VLP. Das Adjuvans ist neu und besteht aus 500 µg Aluminium Hydroxid mit 50 µg Monophosphoryl Lipid A (AS04). Damit soll die Immunogenität stärker stimuliert werden.

Cervarix® von
GlaxoSmithKline

Beide Impfstoffe werden in drei Dosen verabreicht.

in je 3 Dosen verabreicht

Zum Nachweis von Wirksamkeit und Sicherheit der Impfung wurden bzw. werden mehrere randomisierte klinische Phase II und Phase III Studien durchgeführt, deren Ergebnisse bereits in zahlreichen Assessments systematisch evaluiert wurden (z.B. [1-3]). Die folgenden Absätze fassen deren Aussagen zusammen:

Wirksamkeit klinisch
getestet

<p>Studienpopulation: 16 - 24-jährige Frauen</p>	<p>Die Studienpopulation in den klinischen Studien zur Prüfung der Wirksamkeit waren 16 bis 26-jährige Frauen (Durchschnittsalter 20 Jahre). An Jugendlichen zwischen 9 und 15 Jahren, die die eigentliche Zielgruppe für die Impfung darstellen, wurde nur die Immunogenität (Fähigkeit, eine Abwehrreaktion gegen HP-Viren hervorzurufen) getestet (da für diese Altersgruppe noch kein Risiko für eine HPV-Infektion besteht, wäre eine klinische Studie mit dieser Studienpopulation mit einem sehr langen Untersuchungszeitraum verbunden). Daraus wird abgeleitet, dass die Impfung auch bei 9 bis 15-Jährigen wirkt. An Buben bzw. Männern wurde die protektive Wirkung bisher nicht untersucht. Dass eine Impfung von Buben oder Männern die Übertragungsmöglichkeit einschränkt und auch direkte protektive Effekte für Männer hat (z.B. Prävention eines Peniskarzinoms) beruht daher auf Annahmen.</p>
<p>an Buben bzw. Männern Wirkung nicht untersucht</p>	
<p>primäre Endpunkte: Infektion und Läsionen</p>	<p>Die primären Endpunkte für den Nachweis einer protektiven Wirkung waren HPV 6, 11, 16 und 18 assoziierte cervikale intraepitheliale Neoplasien (CIN) jeglichen Schweregrads, CIN 2/3, Adenoarcanom in situ (AIS), sowie Läsionen der Vulva und Vagina (z.B. Genitalwarzen, vulva intraepitheliale Neoplasien). CIN 2+ wurden als Surrogatparameter für das Zervixkarzinom verwendet, wobei CIN 2 als Vorstufe umstritten ist, da sich 40 % aller Läsionen spontan zurückbilden [2]. Da jedoch üblicherweise ab CIN 2+ behandelt wird, haben die WHO und die FDA (American Food and Drug Administration) Zellveränderungen vom Typ CIN 2+ als valide Surrogatendpunkte für einen protektiven Effekt gegen Gebärmutterhalskrebs anerkannt. Einige Studien haben auch die Wirksamkeit hinsichtlich persistierender HPV-Infektion untersucht (persistierende Infektion war definiert als mindestens 2-maliger Nachweis des HP-Virus in einem 6-monatigen Zeitintervall).</p>
<p>protektive Effekte von WHO und FDA anerkannt</p>	
<p>Immunisierungsdauer nicht bekannt</p>	<p>Die maximale follow-up Periode für den Wirksamkeitsnachweis beträgt derzeit 5 Jahre (mittleres follow-up für Gardasil ®: 3 Jahre; für Cervarix ®: knapp 4 Jahre). Das bedeutet, dass bezüglich Dauer der Immunisierung noch keine Aussage möglich ist.</p>
<p>Wirksamkeit gegen HPV16/18-Läsionen: 90 %-100 %</p>	<p>Bei Frauen ohne vorherige HPV-Infektion konnte in der per-Protokoll Analyse (3 Impfdosen, Prüfplankonformität) eine 100%ige (CI: 92,3; 100) Wirksamkeit hinsichtlich der HPV 16 und 18 assoziierten CIN2+ (CIN2/3/AIS) gezeigt werden. Die Wirksamkeit gegenüber CIN jeglichen Schweregrads, sowie gegenüber CIN 1 lag bei gut 90 %.</p>
<p>kaum Daten über Verhinderung von Läsionen unabhängig von HPV-Typ</p>	<p>Wie in einem belgischen Assessment betont wird, wurde bisher kaum untersucht, wie viele Läsionen insgesamt (unabhängig vom HPV-Typ) verhindert werden können [2]. Während bei den HPV-Typ assoziierten CIN2+ Läsionen eine 100% Wirksamkeit erzielt wurde, zeigen etwa noch unpublizierte Gardasil-Daten einer „a posteriori Re-Testung“, dass – unabhängig vom HPV-Typ – bei Frauen ohne vorheriger HPV-Infektion nur 46 % aller CIN2+ Fälle verhindert werden konnten [2].</p>
<p>bis zu 100 % Schutz gegen persistierende HPV 16 und 18-Infektion</p>	<p>Die Studien, die die Wirkung gegen eine persistierende HPV-Typ spezifische Infektion untersucht haben, konnten zeigen, dass der Impfstoff bis zu 100 % gegen eine persistierende HPV 16 und 18 Infektion schützt.</p>
<p>ITT-Analyse: etwas geringere Wirksamkeit</p>	<p>In der „intention to treat“ Analyse (Analyse aller Frauen, die für die Studie rekrutiert wurden inklusive jenen, die die Impfserie nicht komplett abgeschlossen hatten) konnte beim bivalenten Impfstoff ein 95%iger Schutz gegenüber einer persistierenden HPV-Infektion nachgewiesen werden. Für den tetravalenten Impfstoff wurde in einer modifizierten „intention to</p>

trat“ Analyse ein 88%iger Schutz gegen eine persistierende Infektion nachgewiesen.

Hinsichtlich weiterer Endpunkte der klinischen Studien (Läsionen der Vulva und Vagina) konnte ebenfalls eine Wirksamkeit des Impfstoffes im beobachteten Zeitraum festgestellt werden [32], die aber aufgrund der Fragestellung der Studie hier nicht näher behandelt wird.

Die Studien zeigten eine gute Immunantwort (gemessen an nachweisbaren Antikörpern im Blut). Die Immunantwort war um ein Vielfaches höher, als jene durch natürliche Immunisierung über eine HPV-Infektion. Die Seropositivität konnte – wenngleich nicht auf gleichem Titerlevel [33] – für 4 bis 5 Jahre gezeigt werden. Allerdings ist der Antikörperlevel kein präziser Prädiktor für den Schutz vor einer Infektion.

Bei Frauen, die bereits HPV-infiziert sind, konnte laut Studien keine Wirksamkeit nachgewiesen werden.

Die Sicherheitsanalyse der derzeit vorhandenen Daten ergab keine Hinweise auf schwerwiegende Sicherheitsrisiken.

Zusammengefasst sind folgende Fragen bezüglich der Wirksamkeit der Impfung derzeit noch offen (adaptiert und ergänzt nach [9]):

- ❖ Wie hoch sind die Dauer des Schutzes und der Effekt bezüglich tatsächlicher Zervixkarzinominzidenz?
- ❖ Wie hoch sind Sicherheit und Effektivität bei einer Auffrischung?
- ❖ Besteht eine Kreuzprotektion gegenüber anderen HPV-Typen?
- ❖ Verhindert die Impfung die Infektion bei Männern und die Übertragung des Virus auf Partner?
- ❖ Sind die Risiken und der Verlauf einer HPV 16 und HPV 18 Infektion/die Entwicklung eines Zervixkarzinoms die selben, wenn nach Ende der Immunisierung eine HPV-Infektion auftritt? (bisher sind Frauen bei einer Erstinfektion sehr jung)
- ❖ Welchen Effekt hat die Impfung auf die Teilnehmerate beim Zervixkarzinomscreening, das für die Früherkennung jener Karzinome notwendig ist, die nicht durch HPV 16 oder 18 verursacht werden?
- ❖ Welchen Effekt hat die Impfung auf das Verhalten bezüglich geschütztem Geschlechtsverkehr?
- ❖ Wie groß wird der negative Effekt auf das Screening sein, der durch die reduzierte Prävalenz von HPV 16 und 18 verursacht wird (sinkender positiver prädiktiver Wert, Kosten-Effektivität etc.)
- ❖ Verändert die Impfung den natürlichen Krankheitsverlauf anderer karzinogener HPV-Typen und die Anzahl der Zervixkarzinome, die durch diese verursacht werden?
- ❖ Schützt die Impfung gesichert gegen andere HPV-verursachte pathologische Neubildungen wie Analkarzinom?

weitere Endpunkte hier nicht behandelt

Immunantwort höher als bei natürlicher Immunisierung

keine Wirkung bei bereits HPV-Infizierten

keine schweren Sicherheitsrisiken

viele offene Fragen

3.3 Zusammenfassung

Gebärmutterhalskrebs ist seltene Folge der HPV-Infektion	Eine Infektion mit humanen Papillomaviren kommt sehr häufig vor und birgt das Risiko für mehrere Erkrankungen. Eine seltene Folge der HPV - Infektion – jedoch von der Krankheitslast am bedeutendsten – ist der Gebärmutterhalskrebs. Der Gebärmutterhalskrebs entwickelt sich über mehrere Jahre in einem komplexen und teilweise noch unbekanntem Prozess aus diversen Vorstufen.
dank Screening immer seltener tödlich	Das Karzinom ist weltweit für etwa ein Zehntel aller krebsbedingten Sterbefälle bei Frauen verantwortlich, wovon die meisten in den sogenannten Entwicklungsländern stattfinden. Nach deutlicher Abnahme der Neuerkrankungen und Sterbefälle seit 1980 erkrankten in Österreich 2003 knapp 500 Frauen neu an Gebärmutterhalskrebs und 170 bis gut 200 (je nach Berechnungsmethode) verstarben. Die erfreuliche Entwicklung wird dem Zervixkarzinomscreening zugeschrieben, das jedoch in Österreich zahlreiche Verbesserungspotenziale aufweist. Zahlreiche Länder weisen eine deutlich niedrigere Zervixkarzinominzidenz und –mortalität und – aufgrund eines organisierten Screenings – eine weitaus höhere Teilnahmerate an der Früherkennung auf.
Impfung gegen 4 Virustypen vorhanden und wirksam, jedoch...	Seit kurzem gibt es zwei zugelassene Impfstoffe gegen maximal 4 Virustypen, von denen zwei für etwa 70 % aller Krebsfälle verantwortlich gemacht werden. Die Impfung hat bei 16 bis 24-jährigen Frauen in einem maximal 5-jährigen Untersuchungszeitraum eine 100%ige Wirksamkeit gegen HPV-Typ spezifische Gebärmutterhalskrebsvorstufen und gegen eine langfristige HPV-Typ spezifische Infektion gezeigt, ohne dass schwerwiegende Nebenwirkungen aufgetreten wären.
...zahlreiche Fragen zu Langzeiteffekten noch offen	Es besteht die Hoffnung, dass mit der Impfung langfristig die Neuerkrankungen an Gebärmutterhalskrebs weiter gesenkt werden kann. Offen ist derzeit jedoch, wie lange die Impfung schützt, ob sie bei Männern wirkt, wie sich durch die Impfung das Verhalten der Viren und der geimpften Personen verändert und wie viele Karzinome insgesamt tatsächlich mit der Impfung verhindert werden .

4 Literaturübersicht zu gesundheitsökonomischen HPV-Impfungs-Modellen

4.1 Exkurs: Kurzeinführung in die gesundheitsökonomische Evaluation

Jedes Gesundheitssystem steht in einem Spannungsfeld zwischen dem Ziel, den Gesellschaftsmitgliedern die bestmögliche medizinische Versorgung zur Verfügung zu stellen, und dem Problem, dass die Mittel – egal in welcher Höhe – immer begrenzt sind. Die enorme Zunahme an neuen, aber oft auch sehr teuren Verfahren (mit teils ungewissem Nutzen) und das gleichzeitige Ziel, im Bedarfsfall Leistungen für alle Anspruchsberechtigten über ein solidarisches System zu finanzieren, hat Forderungen verstärkt, die vorhandenen Mittel möglichst sinnvoll einzusetzen, nämlich so, dass sie den größtmöglichen (Gesundheits-)Nutzen relativ zu den vorhandenen Ressourcen bringen. Damit ist die „Effizienz“ als Kriterium für die Zuteilung der Mittel in den Vordergrund gerückt. Die gesundheitsökonomische Evaluation ist ein „Werkzeug“, das einen effizienten Ressourceneinsatz aufzeigt, wenn unterschiedliche Alternativen zur Verfügung stehen [34].

Streng genommen gilt der Begriff „gesundheitsökonomische Evaluation“ nur für Studien, in denen zwei oder mehrere Handlungsstrategien im Bezug auf ihre Kosten und Konsequenzen vergleichend evaluiert werden [35]. Reine Kostenstudien sind dagegen keine „echten gesundheitsökonomischen Evaluationen“. Im Wesentlichen stehen vier Evaluationstypen zur Verfügung, die sich danach unterscheiden, in welchen Einheiten die Wirkungen (Outcome) einer medizinischen Maßnahme gemessen werden [36]. Die gängigsten Evaluationstypen sind die Kostenminimierungsanalyse (CMA), die Kosteneffektivitätsanalyse (CEA), die Kostennutzwertanalyse (CUA) sowie die Kostennutzenanalyse (CBA). Die den meisten Ansätzen zu Grunde liegende Gerechtigkeitsvorstellung ist der Utilitarismus, demzufolge aus mehreren Alternativen diejenige auszuwählen ist, die den Nutzen/die Gesundheit der Gesellschaft maximiert. Eine Ausführliche Beschreibung der Methoden findet sich in [35, 37]. In der unten stehenden Textbox sind die zentralen Begriffe definiert.

Bei den nachfolgend untersuchten Studien handelt es sich um Kosteneffektivitätsanalysen (CEA) oder Kostennutzwertanalysen (CUA). Erstere ermittelt den Gesundheitseffekt der Impfung in Form einer natürlichen Einheit (hier: gewonnenen Lebensjahren (LYG)), zweitere in qualitätskorrigierten gewonnenen Lebensjahren (QALY). In der später beschriebenen österreichspezifischen gesundheitsökonomischen Evaluation wird eine CEA durchgeführt. Der Gesundheitseffekt wird ebenfalls in LYG gemessen.

Ein zentrales Merkmal einer CEA und einer CUA ist, dass zunächst die Kosten *und* Gesundheitseffekte des Standardverfahrens (hier: Screening ohne Impfung) berechnet werden. Zugleich werden die *zusätzlichen* Kosten (abzüglich etwaiger Einsparungen) und die *zusätzlichen* Effekte der zu untersuchenden Intervention (hier: Impfung) berechnet. Diese werden auch als inkrementelle Kosten/Effekte bezeichnet und können für die Ge-

gesundheitsökonomische Evaluation unterstützt effizienten Ressourceneinsatz

4 Evaluationstypen auf Basis utilitaristischer Gerechtigkeitstheorie

Kosteneffektivitäts- und Kostennutzwertanalysen häufig bei HPV-Studien eingesetzt

inkrementelle Kosten und Gesundheitseffekte berechnet

samtpopulation (z.B. insgesamt 2.962 gewonnene Lebensjahre für alle geimpften Personen bis 2060 [38]) oder bezogen auf ein Individuum berechnet werden (z.B. 0,00189 gewonnene Lebensjahre pro geimpfte Person [38]). Aus dem Quotient der inkrementellen Kosten und Effekte ergibt sich schließlich das inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnis (IKEV) in € pro LYG oder das inkrementelle Kostennutzwertverhältnis (IKNV) in € pro QALY. Das IKEV ist zu interpretieren als jene Kosten, die für eine Erhöhung der Lebenserwartung um ein zusätzliches Lebensjahr aufgebracht werden müssen. Das IKNV drückt aus, wie viele Kosten für ein zusätzliches qualitätskorrigiertes Lebensjahr aufgewendet werden müssen.

entweder direkte Kosten
alleine oder direkte und
indirekte Kosten

Je nach gewählter Perspektive werden bei der Kostenberechnung entweder nur direkte Kosten (z.B. Perspektive Kostenträger) oder direkte und indirekte Kosten im Sinne von Produktivitätsverlusten (Perspektive Gesellschaft) berücksichtigt.

ökonomische Evaluation
in mathematischen
Modellen häufig

Wenn für derartige Studien klinische Daten extrapoliert werden müssen (z.B. auf einen längeren Zeithorizont), wenn Daten fehlen (z.B. für Ressourcenverbrauch) oder wenn Ergebnisse übertragen werden müssen (z.B. von klinischen Studien auf die Anwendung im medizinischen Alltag) wird bei der ökonomischen Evaluation auf mathematische Modelle zurückgegriffen [39]. Die meisten ökonomischen Analysen verwenden zumindest einzelne Modellierungselemente, so auch die hier vorgestellten.

Textbox zu zentralen Begriffen in der gesundheitsökonomischen Evaluation

Kosten

Direkte Kosten: Monetär bewerteter Ressourcenverbrauch, der in unmittelbarem Zusammenhang mit der medizinischen Versorgung anfällt;

Indirekte Kosten: Monetär bewerteter Ressourcenverbrauch, der einer gesellschaftlichen Einheit (Volkswirtschaft) im Zusammenhang mit der Erkrankung/medizinischen Versorgung erwächst (Produktivitätsverlust);

Opportunitätskostenansatz: Gesamtkosten einer Intervention entsprechen der Summe des entgangenen Nutzens aller anderen möglichen Interventionen;

Outcome

Auswirkungen eines Zustands oder einer Intervention; je nach Evaluationsstyp können monetäre, gesundheitsbezogene und andere Outcome-Parameter verwendet werden, z.B.:

LYG (Life years gained): Mit der Intervention verbundener Gewinn an Lebensjahren im Vergleich zur untersuchten Alternative;

QALY (Qualitätskorrigierte Lebensjahre): Maßeinheit für die Kostennutzwertanalyse, die Lebenszeit und Lebensqualität kombiniert, indem sie beide multiplikativ gewichtet. Die Bewertung der Lebensqualität erfolgt, indem auf Basis individueller Befragungen (nach unterschiedlichen Methoden) Gesundheitszuständen Nutzenlevels zugeordnet werden. 1 QALY ist ein bei vollständiger Gesundheit verbrachtes Jahr;

Inkrementelles Kosteneffektivitätsverhältnis (IKEV), inkrementelles Kostennutzwertverhältnis (IKNV)

Verhältnis der Kostendifferenz und Wirksamkeits/Nutzwertdifferenz der untersuchten Alternativen;

IKEV: Kosten, die für eine Erhöhung der Lebenserwartung um ein zusätzliches Lebensjahr aufzuwenden sind;

IKNV: Kosten, die für ein zusätzliches qualitätskorrigiertes Lebensjahr aufzuwenden sind;

Tabelle 4.1-1: Textbox zu zentralen Begriffen der gesundheitsökonomischen Evaluation; adaptiert nach NICE (2004) [40] und Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (2006) [41]

Indem gesundheitsökonomische Evaluationen die langfristige quantitative Relevanz der Kosten und Gesundheitseffekte verschiedener Interventionen im Gesundheitswesen im Vergleich aufzeigen, tragen sie zu transparenteren Entscheidungen und zu einer rationaleren Entscheidungsfindung bei der Ressourcenallokation bei, sie sind aber auch mit Limitationen verbunden. Dazu gehören Datenunsicherheiten und die in diesem Zusammenhang kritisierte Pseudoobjektivität. Diesen Einschränkungen kann derzeit nur durch bestmögliche Transparenz in der Anwendung von gesundheitsökonomischen Methoden begegnet werden. Des Weiteren würde aufgrund des zugrundeliegenden Prinzip des Utilitarismus eine konsequente Ressourcenentscheidung auf Basis von Evaluationsergebnissen zur Diskriminierung bestimmter Bevölkerungsgruppen (z.B. ältere Menschen, Menschen mit Behinderung, Frauen) führen, die gesellschaftlich verankerten Gerechtigkeitsvorstellungen widerspricht (für weiterführende Literatur vgl. z.B. [35, 42]). Ergebnisse gesundheitsökonomischer Evaluation sind daher immer nur als eine Grundlage neben mehreren zur Entscheidungsfindung in Finanzierungsfragen zu sehen.

Evaluation zeigt quantitative Relevanz von Kosten und Gesundheitseffekten auf,...

...ist aber auch mit Limitationen verbunden

4.2 Methode für die Literaturübersicht

Um geeignete methodische Ansätze für die österreichspezifische gesundheitsökonomische Evaluierung zu identifizieren und eine Grundlage für eine Validierung der österreichischen Ergebnisse mit internationalen Resultaten zu schaffen, wurde eine Literaturübersicht zu publizierten gesundheitsökonomischen Studien zur HPV-Impfung erstellt.

publizierte Studien als Basis für österreichisches Assessment

Ausgangsbasis für die Recherche bildeten HTA-Berichte aus europäischen Ländern, die bereits einige gesundheitsökonomische Evaluierungen anführen [1, 38]. Weitere systematische Recherchen erfolgten in gängigen Datenbanken: Medline (PubMed), CRD York, EconLit sowie in HTA Datenbanken. Ausgewählt wurden jene Arbeiten, die eine vollständige gesundheitsökonomische Evaluation (Kosteneffektivitätsanalyse oder Kostennutzwertanalyse) der HPV- Impfung im Vergleich zum Screening zum Thema haben, auf validen klinischen Studien zur HPV-Impfung basieren, sowie in deutscher oder englischer Sprache publiziert wurden

systematische Recherche

Suchbegriffe Folgende Suchbegriffe wurden verwendet: (HPV OR human papilloma virus) AND vaccine AND (economic OR cost). Alle Studien, die bis 15. 7. 2007 publiziert wurden und den Auswahlkriterien entsprachen, wurden in die Übersicht aufgenommen. Seither erschienene Arbeiten [43, 44] und Konferenzposter der Herstellerfirmen [45-49] konnten in der Übersicht nicht berücksichtigt werden, sie fließen jedoch, wo notwendig, in der allgemeinen Diskussion der vorliegenden Arbeit ein.

4.3 Ergebnisse

4.3.1 Studiencharakteristika und Annahmen

ökonomische Evaluierungen noch selten Nur wenige publizierte Volltextstudien und Modellrechnungen zu den Effekten der HPV-Impfung beinhalten auch eine ökonomische Evaluierung oder haben primär eine ökonomische Evaluation zum Thema. Bei den recherchierten Studien handelt es sich um Kosteneffektivitäts- oder Kostennutzwertstudien. Die Tabellen 4.3-1 und 4.3-2 zeigen die Studien hinsichtlich Charakteristika und Ergebnissen in einer Übersicht.

Land

Studien aus den USA und Nordeuropa Von insgesamt sieben Studien stammen fünf aus den USA. Die restlichen zwei gesundheitsökonomischen Evaluationen der HPV-Impfung wurden im Rahmen eines HTA-Assessments in Norwegen sowie in Dänemark durchgeführt. Die jüngst veröffentlichte Studie aus Europa, die hier jedoch nicht mehr berücksichtigt werden konnte, stammt aus Belgien [2].

Modelltyp

verschiedene mathematische Modelle zur Effektberechnung Alle gesundheitsökonomischen Berechnungen basieren auf mathematischen Modellen, mit denen die Zervixkarzinominzidenz und –mortalität mit und ohne Impfung für einen langfristigen Zeithorizont (60 Jahre bis Lebenszeit) prognostiziert werden. Zur Anwendung kamen entweder Markov Modelle („state-transition-model“) mit geschlossener Kohorte [50-52], dynamische Modelle (Transmissionsmodelle) [1, 38, 53] oder Hybridmodelle, bei denen ein dynamisches Transmissionsmodell mit einem Markov Modell verknüpft wird [54].

Markov Modelle Bei den Markov Modellen durchläuft eine geschlossene Kohorte von Frauen unterschiedliche – mit der HPV-Infektion verbundene – Krankheitszustände, wobei sich die Wahrscheinlichkeiten, mit denen die Frauen vom Stadium der HPV-Infektion zum Stadium einer Zervixkarzinomvorstufe bzw. eines invasiven Zervixkarzinoms gelangen und somit auch die damit verbundenen Kosten, durch die Impfung verringern. Gleichzeitig wird der lebensverlängernde Effekt durch die verringerte Zervixkarzinommortalität berechnet.

dynamische Modelle Dynamische Transmissionsmodelle berücksichtigen im Gegensatz zu Markov Modellen die Übertragungsdynamik der Viren. Bei der Impfung werden damit nicht nur die direkten Effekte für die geimpfte Person, sondern auch der indirekte Schutz nicht geimpfter Personen aufgrund reduzierter Prävalenz von Virusinfektionen (Herdenimmunität) wirksam. Das Hybridmodell kombiniert die Übertragungsdynamik mit einem Markov Modell.

Perspektive

Die europäischen Studien wurden sowohl aus der Perspektive der Kostenträger der jeweiligen Gesundheitssysteme als auch aus einer gesellschaftlichen Perspektive erstellt. Das bedeutet, dass im ersten Fall nur direkte öffentliche Kosten in die Kostenberechnung eingeflossen sind, während im zweiten Szenario auch indirekte Kosten in der Form von Produktivitätsverlusten durch Arbeitszeitverlust (Behandlungszeit, Krankenstände, vorzeitiger Tod) berücksichtigt wurden. Die Studien aus den USA wurden bis auf eine Ausnahme aus der Perspektive der öffentlichen Kostenträger des Gesundheitssystems erstellt.

Kostenträger- und gesellschaftliche Perspektive

Studienpopulation

In allen Studien wurden 12-jährige Mädchen mit drei Dosen geimpft. Einige Evaluationen behandelten in weiteren Szenarien die Impfung von 12-jährigen Mädchen *und* Buben sowie die zusätzliche Impfung von 12 bis 24-jährigen Personen (catch up).

12jährige Mädchen (und Buben) geimpft

Outcomeparameter und Evaluationstyp

In allen Studien wurden die langfristigen Effekte der HPV-Impfung berechnet. Als primärer Outcomeparameter wurden die Restlebenserwartung (life years gained/LYG) sowie die lebensqualitätskorrigierte Restlebenserwartung (quality adjusted life years/QALYs) herangezogen. Als Basis für die gewonnenen Lebensjahre wird die mit der Impfung verbundene reduzierte Inzidenz der invasiven Zervixkarzinome sowie der Zervixkarzinom mortalität herangezogen. Die mit den unterschiedlichen Stadien eines Zervixkarzinoms verbundene gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Berechnung der QALYs stammt aus Sekundärquellen (die auf Befragung von ExpertInnen beruhen) kombiniert mit Schätzungen.

langfristige Effekte werden berechnet:
LYG, QALYs

Aus den mit der Impfung verbundenen Kosten(einsparungen) und den zusätzlichen LYG oder QALYs wurde das inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnis (wenn LYG als Outcome Parameter verwendet wurde) oder das inkrementelle Kostennutzwertverhältnis (wenn QALY als Outcome Parameter verwendet wurde) berechnet. Das inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnis (IKEV) gibt die Kosten, die für ein zusätzlich gewonnenes Lebensjahr zu tragen sind, an. Das inkrementelle Kostennutzwertverhältnis (IKNV) zeigt die Kosten für ein zusätzliches qualitätskorrigiertes Lebensjahr auf.

Berechnung inkrementeller Kosteneffektivitäts- oder Kostennutzwertverhältnisse

Quelle/Methode zur Berechnung der Wirksamkeit

Für die Wirksamkeit der Impfung ziehen die Studien die Daten der vorhandenen klinischen Studien heran, allerdings basieren die älteren Studien [50-52, 54] auf Resultaten von Phase I und teilweise Phase II Studien. Hingegen basiert bei beiden europäischen Studien die Wirksamkeit der HPV-Impfung auf den Ergebnissen einer systematischen Wirksamkeitsanalyse von Phase II/III Studien.

Daten klinischer Studien ausgewertet

Für die Wirksamkeit der Impfung beziehen sich alle untersuchten ökonomischen Evaluationen auf den Surrogatparameter „Reduktion einer (persistierenden) HPV-Infektion“ und nicht direkt auf die Reduktion der CIN-Fälle oder der Zervixkarzinominzidenz. Die Wirksamkeit der Impfung hinsichtlich HPV-Infektion wurde in klinischen Studien als sehr hoch belegt. Dementsprechend wird auch in den gesundheitsökonomi-

Wirksamkeit der Impfung gegen Infektion: zwischen 70 und 90 % angenommen

schen Evaluationen von einer Wirksamkeit zwischen 70 % und 90 % gegen eine Infektion mit Hoch-Risiko HPV-Typen (insbesondere 16/18) ausgegangen.

Berechnung von
Wahrscheinlichkeiten
für
Krankheitsprogression

Für die Berechnung der relevanten Outcomes „CIN 2/3“ sowie „invasives Zervixkarzinom“ wurden in weiterer Folge aus epidemiologischen Daten Wahrscheinlichkeiten und Raten bezüglich der Krankheitsprogression bzw. Regression zwischen HPV-Infektion und invasivem Zervixkarzinom berechnet. Im kürzlich veröffentlichten belgischen Modell wird erstmalig die Wirksamkeit der Impfung gegen CIN 2+ Läsionen, unabhängig vom HPV-Typ, als primärer Wirksamkeitsparameter herangezogen [2], womit die Modellierung des natürlichen Krankheitsverlauf von der Infektion bis zur krankhaften Veränderung quasi umgangen wird.

Annahmen zu Durchimpfungsrate und Langzeitschutz

Durchimpfungsrate von
70-100 % angenommen

Die Geschwindigkeit der Reduktion der Infektion und schließlich der Zervixkarzinominzidenz und –mortalität hängt unter anderem von der Durchimpfungsrate ab. Diese wurde in den vorhandenen Studien mit 70 % bis 100 % angenommen.

Schutzdauer: von 10
Jahre bis lebenslang
angenommen

Zur Dauer des Schutzes liegen noch keine langfristigen Daten vor. Für die langfristigen Prognosen müssen daher ebenfalls Annahmen getroffen werden. Drei Studien gehen in der Basisanalyse von der Annahme eines lebenslangen Schutzes aus [1, 51, 53], vier berechnen eine Auffrischung nach zehn Jahren [38, 50, 52, 54].

Annahmen zu Screening

Annahmen zu
Screeningteilnahme
und -intervall
länderspezifisch

Weitere Einflussfaktoren für die Kosteneffektivität der Impfung sind die Teilnehmerate sowie der Erfolg des Zervixkarzinomscreenings. Je höher die Teilnehmerate und die Qualität des Screeningprogramms umso geringer ist der zusätzliche Gesundheitseffekt durch die Impfung. Die Studien gingen hierbei von den in den jeweiligen Ländern erhobenen Inanspruchnahmeraten des Screenings oder von implementierten bzw. theoretischen Screeningprogrammen aus. Diese Annahmen zum Screening sind auch bei Studien aus dem gleichen Land unterschiedlich. Während etwa Sanders et al. [50] und Taira et al. [54] in den USA von einer 71%igen Beteiligung alle 2 Jahre ausgehen, nehmen Goldie et al. [51] an, dass in den USA 71% aller Frauen jedes Jahr gescreent werden. Die norwegische und die dänische Studie gehen von einem 3-jährigen Screeningintervall aus. Bei der Teilnehmerate wurden – sofern aus den Studien ersichtlich – Werte zwischen 70 % bis 100 % angenommen. Die Screening Sensitivität variiert zwischen 51% und 66% und die Spezifität zwischen 90 % und 97 %.

Sensitivität und
Spezifität variiert

Annahmen zu Kosten

€300 je Impfung

Bis auf eine Studie [52] liegen in allen Arbeiten die Kosten für die Impfung (3 Dosen) bei umgerechnet etwa € 300. Die Kosten für das Screening und für die Behandlung von Zervixkarzinomvorstufen basieren auf nationalen Leitlinien und Tarifen. Nur eine Studie behandelt potenzielle Kosteneinsparungen aufgrund der Verringerung von Genitalwarzen.

Diskontierung

Die errechneten Gesundheitseffekte und die Kosten wurden in allen Studien diskontiert, das heißt auf den Gegenwartswert abgezinst. Damit wird berücksichtigt, dass – laut ökonomischer Theorie – Kosten in der Zukunft, Gesundheitseffekte jedoch in der Gegenwart präferiert werden. Je höher die Diskontierungsrate, umso geringer werden zukünftige Gesundheitseffekte der Impfung gewichtet. Die angewendete Diskontierungsrate beträgt 3 % in den US-amerikanischen und in der dänischen Studie und 4 % in der norwegischen Studie.

Diskontierungsrate: 3
bzw. 4 %

Sensitivitätsanalysen

In allen Studien werden die Ergebnisse auf Unsicherheit überprüft. Es wurden dazu primär sogenannte univariate und seltener sogenannte multivariate Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Das bedeutet, dass ein oder gleichzeitig mehrere Parameter oder Annahmen variiert wurden und deren Einfluss auf das Endergebnis geprüft wurde. Überprüft wurde (je nach Studie unterschiedlich) in erster Linie der Einfluss

Parameter und Annahmen werden variiert

- ✧ der Kosten des Impfstoffs,
- ✧ der Wahrscheinlichkeiten der Krankheitsprogression,
- ✧ der Dauer der Immunisierung,
- ✧ der Kosten für die Zervixkarzinombehandlung,
- ✧ der Lebensqualitätsdaten,
- ✧ der Durchimpfungsrate,
- ✧ der Diskontierungsrate

auf das Gesamtergebnis.

Finanzierung

Die ökonomischen Evaluationen wurden von unterschiedlichen Quellen finanziert. Drei der fünf Studien aus den USA sind industriefinanziert bzw. wurden von der Industrie durchgeführt [51-53]. Die europäischen Studien wurden aus öffentlichen Mitteln finanziert.

teils industrielle, teils
öffentliche Finanzierung

Table 4.3-1: Charakteristika und Ergebnisse publizierter gesundheitsökonomischer Studien (USA)

	Sanders/Taira 2003 [50]	Goldie et al. 2004[51]	Kulasingam/Myers 2003[52]	Taira et al. 2004 [54]	Elbasha et al. 2007 [53]
Charakteristika					
Modell	State-transition Markov Modell	State-transition Markov Modell	State-transition Markov Modell	Hybrid Modell (dynamisches Modell/Markov)	Dynamisches Modell (Transmissions-Modell)
Perspektive/Land	Kostenträger Gesundheitswesen/USA	„Gesellschaft“ (nur Zeitkosten)/USA	Kostenträger Gesundheitswesen/USA	Kostenträger Gesundheitswesen/USA	Kostenträger Gesundheitswesen/USA
Outcome	QALY	QALY	LYG	QALY	QALY (inkl. Genitalwarzen)
Basisfall-Annahmen					
Wirksamkeit (Virusinfektion)	75 % gegen 13 Hoch-Risiko Typen (Annahme: für 90% der CA verantwortlich)	90 % gegen HPV 16/18 (Annahme: für 65% der CA verantwortlich)	90 % gegen Hoch-Risiko Typen (Annahme: für 70% der CA verantwortlich)	90 % gegen HPV 16/18	90 % gegen HPV 16/18 und 6/11
Durchimpfungsrate	70% der 12-jährigen Mädchen	100 % der 12-jährigen Mädchen	100 % der 12-jährigen Mädchen	70 % der 12-jährigen Mädchen bzw. Mädchen+Buben	70 % der 12-jährigen Mädchen; (+ Buben + 50 % der 12-24-jährigen Personen)
Screening compliance	71 % alle 2 Jahre	5,2 % kein Screening; 70,5 % <1Jahr; 12,6 % < 2 Jahre; 4,3 % <3Jahre; 3 % <5Jahre; 9,6 % >5 Jahre)	100%	71 % alle 2 Jahre	95 %?
Immunisierungsschutz	10 Jahre	Lebenslang	10 Jahre	10 Jahre	Lebenslang
Diskontierung	3 %	3 %	3 %	3 %	3 %
Impfpreis (3 Dosen+Admin.)	€293	€362	€195	€293	€318
Ergebnisse					
IKNV verglichen mit Standardversorgung	€22.220 pro QALY	€23.275 pro QALY	k.A.	€14.228 QALY	€2.624 pro QALY
Effektivste Strategie verglichen mit nächst bester Strategie (angenommener Grenzwert € 55.000, Ausnahme Taira et al.)	Keine Angabe (k.A.)	Impfung von 12-jährigen Mädchen mit Screening alle 3 Jahre ab 25 verglichen mit Impfung und Screening alle 5 Jahre ab 21: € 55.553 pro QALY	Impfung 12-jähriger Mädchen und Screening alle 2 Jahre ab 24 verglichen mit Screening alle 3 Jahre ab 18: €38.605 pro LYG	12-jährige Mädchen+Buben verglichen mit nur Mädchen: € 430.791 pro QALY	12-jährige Mädchen+Buben u. catch-up 12 bis 24-Jährige verglichen mit 12-jährigen Mädchen+Buben u. catch-up nur Mädchen: €39.882 pro QALY
Unberücksichtigte Faktoren					
	Virusdynamik; Impfung von Buben; Änderung im Virusverhalten; andere HPV-spezifischen Erkrankungen; Kosten zur Etablierung des Impfprogramms; Verhaltensänderungen	Virusdynamik; Impfung von Buben, andere HPV-spezifische Erkrankungen; Kosten zur Etablierung des Impfprogramms; Verhaltensänderung	Virusdynamik; Impfung von Buben; andere HPV-spezifische Erkrankungen; Kosten zur Etablierung des Impfprogramms; Verhaltensänderung	Andere HPV-spezifische Erkrankungen; Änderung im Virusverhalten; Kosten zur Etablierung des Impfprogramms; Verhaltensänderung	Kosten zur Etablierung des Impfprogramms, Änderung im Virusverhalten; Verhaltensänderung
Finanzierung					
	Öffentlich	Supported by GlaxoSmithKline	Merck	Öffentlich	Merck (inkl. Durchführung)

Table 4.3-2: Charakteristika und Ergebnisse publizierter gesundheitsökonomischer Studien (Europa)

	Neilson/Freiesleben de Blasio 2007 [38]	DACEHTA 2007 [1]
Charakteristika		
Modell	Dynamisches Modell (Transmissionsmodell)	Dynamisches Modell (Transmissionsmodell)
Perspektive/Land	Kostenträger Gesundheitswesen + Gesellschaft/Norwegen	Kostenträger Gesundheitswesen + Gesellschaft/Dänemark
Outcome	LYG, QALY	LYG
Basisfall-Annahmen		
Wirksamkeit	90 % gegen HPV 16/18	Vermeidung von 70 % aller Zervix-CAs
Durchimpfungsrate	90 % der 12-jährigen Mädchen	70 bis 85 % der 12-jährigen Mädchen + Buben + catch up
Screening compliance	70 % alle 3 Jahre	? alle 3 Jahre
Immunsierungsschutz	10 Jahre	Lebenslang
Diskontierung	4 %	3 %
Impfpreis (3 Dosen)	€280 (ohne Admin.)	€283
Ergebnisse		
IKNV verglichen mit Standardversorgung	€40.300 pro QALY	€8.446 pro LYG
Effektivste Strategie verglichen mit nächst bester Strategie (angenommener Grenzwert €55.000)	€12.000 pro QALY (societal) k.A.	€1.133 pro LYG (societal) k.A.
Unberücksichtigte Faktoren		
	Andere HPV-spezifische Erkrankungen, Impfung von Buben, Änderung im Virusverhalten; Kosten zur Etablierung des Impfprogramms; Verhaltensänderung	Andere HPV-spezifische Erkrankungen; Änderung im Virusverhalten; Kosten zur Etablierung des Impfprogramms; Verhaltensänderung
Finanzierung		
	Öffentlich	Öffentlich

4.3.2 Studienergebnisse

Studien berechnen IKEV
oder IKNV

Wie unter 4.1 beschrieben, werden die Ergebnisse der durchgeführten gesundheitsökonomischen Evaluationen in Form eines inkrementellen Kosteneffektivitätsverhältnisses (IKEV; € pro LYG) oder Kostennutzwertverhältnisses (IKNV; €/QALY) dargestellt (siehe Abbildung 4.3-1). Das IKEV ist zu interpretieren als jene Kosten, die für eine Erhöhung der Lebenserwartung um ein zusätzliches Lebensjahr aufgebracht werden müssen. Das IKNV drückt aus, wie viele Kosten für ein zusätzliches qualitätskorrigiertes Lebensjahr aufgewendet werden müssen.

IKNV/IKEV schwankt
zwischen €1.100 und €
40.000 pro QALY oder
LYG

Die Ergebnisse aus den US-amerikanischen Studien reichen von € 2.600 bis zu € 23.300 pro zusätzlichem qualitätskorrigiertem Lebensjahr. In der norwegischen Evaluation kamen die AutorInnen bei der Berücksichtigung von direkten und indirekten Kosten auf ein IKNV von etwa € 12.000 während die Beschränkung auf direkte Kosten zu einem mehr als dreimal so hohem IKNV von etwa € 40.000 führte. Noch deutlicher, wenngleich auf niedrigerem Gesamtniveau, unterscheiden sich die Ergebnisse der dänischen Studie je nach Perspektive [1]. Die gesellschaftliche Perspektive führte zu einem Ergebnis von etwa € 1.100 pro zusätzlich gewonnenem Lebensjahr, während aus der Perspektive der öffentlichen Kostenträger von etwa € 8.500 pro LYG auszugehen ist. Der Grund für das sehr günstige Ergebnis ist hier unter anderem, dass das Modell eine vergleichsweise rasche Reduktion der HPV-Typen 16 und 18 bis hin zur Eliminierung dieser beiden Typen prognostiziert. Genauere Details zum Modell sind in der Publikation nicht ersichtlich.

Bewertung: Impfung
potenziell
kosteneffektiv

Unter der Annahme einer fiktiven gesellschaftlichen Zahlungsbereitschaft von € 40.000 bis € 50.000 pro QALY bewerten alle AutorInnen die Impfung von 12-jährigen Mädchen als potenziell kosteneffektiv.

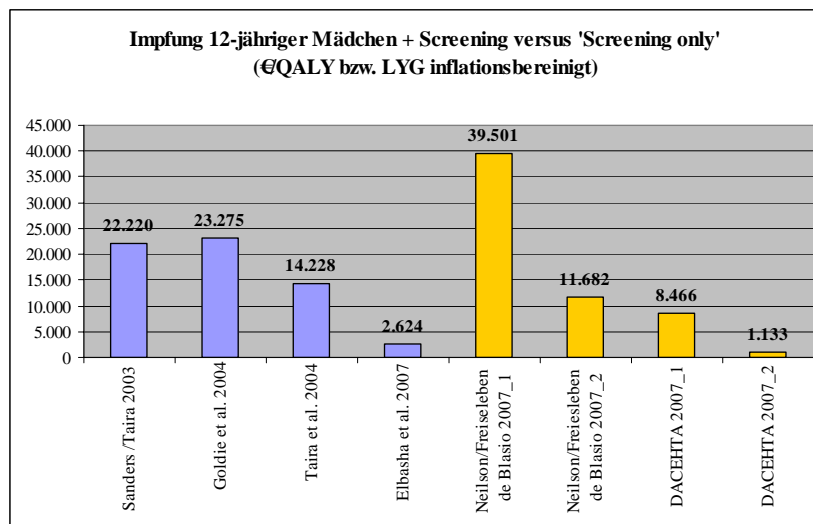


Abbildung 4.3-1: Kostennutzwertergebnisse in €/QALY

1 bis 6 zusätzliche
qualitätskorrigierte
Lebenstage pro Person

Die Ergebnisse können auch in disaggregierter Form dargestellt werden. Die Effekte der Impfung hinsichtlich der zusätzlich qualitätskorrigierten gewonnenen Lebensjahre – bezogen auf ein Individuum – sind in Abbildung 4.3-2 dargestellt. Da die Werte sehr niedrig sind, sind sie in Lebenstagen abgebildet. Die Studien kommen zu langfristigen diskontier-

ten Effekten durch die Impfung von zusätzlich einem bis maximal 6 qualitätskorrigierten Lebensjahren pro geimpfter Person. Dieser niedrige individuelle Durchschnittseffekt resultiert daraus, dass verhältnismäßig viele Mädchen geimpft werden müssen um einen Tod durch Zervixkarzinom zu verhindern.

Auf die Gesamtpopulation bezogen, errechnet etwa die dänische Studie bei einem Effekt von 7,2 Tagen pro geimpftem Mädchen insgesamt 447 gewonnene Lebensjahre pro geimpfter Kohorte von Mädchen für einen Zeithorizont von 62 Jahren [1]. In der norwegischen Studie wurde bei einem Zeithorizont bis zum Jahr 2060 (52 Jahre) ein kumulativer Effekt bei allen bis dahin geimpften Mädchen von diskontierten 2.962 LYG oder 3.539 QALYs berechnet [38]. In den USA können – ebenfalls auf die Gesamtpopulation bezogen – mit der Impfung einer Jahreskohorte von 12-jährigen Mädchen laut Studienergebnis etwa 3.300 Karzinomneuerkrankungen und ca. 1.300 Todesfälle durch Zervixkarzinom in der Gesamtlebenszeit dieser Kohorte vermieden werden [50]. Die Unterschiede in diesen hochgerechneten Werten sind natürlich durch die unterschiedlichen Bevölkerungsgrößen bedingt.

Um einen Tod durch Zervixkarzinom zu verhindern, müssen in den USA laut Prognose 1.484 Mädchen geimpft werden. Um einen Fall von Zervixkarzinom zu verhindern, müssen 600 Mädchen geimpft werden [50].

Populationseffekte abhängig von Bevölkerungsgröße

USA: 1.484 Impfungen, um einen Todesfall zu verhindern

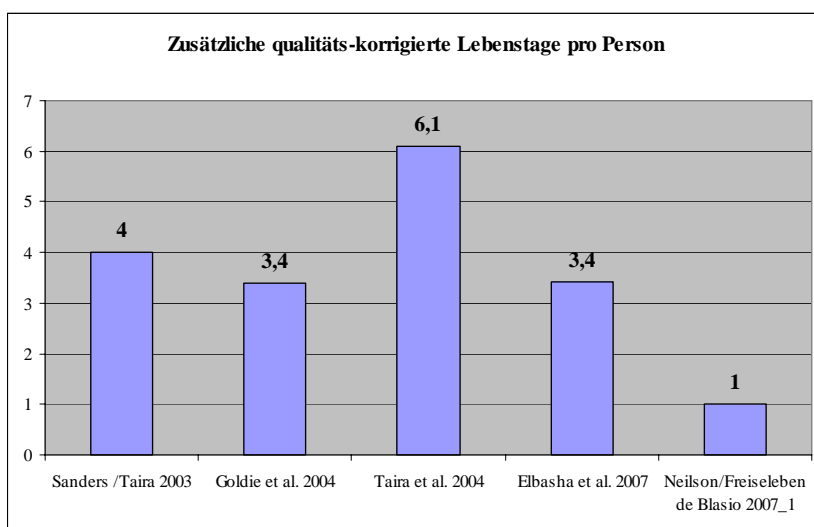


Abbildung 4.3-2: Zusätzliche qualitätskorrigierte Lebensstage

Auch die Kosten können getrennt dargestellt werden. Die durchschnittlichen individuellen zusätzlichen Kosten, die unter Berücksichtigung der potenziellen Kosteneinsparungen pro geimpfter Person anfallen, sind in Abbildung 4.3-3 dargestellt (dunkle Säulen: USA; helle Säulen: Europa). Das sind also jene Kosten, die – unabhängig von einem potenziellen Nutzen – durchschnittlich für jede geimpfte Person netto anfallen. Die Studien aus den USA kamen zu zusätzlichen Nettokosten von € 25 bis € 300 pro Fall. Die norwegische Studie kommt – je nachdem ob direkte und indirekte Kosten oder nur direkte Kosten einbezogen werden – auf zusätzliche Kosten von etwa € 30 bzw. € 90. Die dänische Studie weist die Kosten nicht in dieser Form aus.

USA: Nettokosten von € 25 bis €300 je Fall

aus Sicht des
Kostenträgers:
Gesamtkosten sind von
Interesse

Aus der Sicht der Kostenträger sind jedoch auf der Kostenseite weniger die zusätzlichen Kosten pro Person, sondern die zusätzlichen Gesamtkosten (abzüglich potenzieller Einsparungen), die durch ein derartiges Impfprogramm anfallen, von Interesse. Diese hängen natürlich primär von der Bevölkerungsgröße (Anzahl 12-jähriger Mädchen) ab. In Norwegen würden etwa die in Abbildung 4.3-4 dargestellten zusätzlichen individuellen Kosten pro Person von € 87 mit kumulierten und diskontierten Gesamtkosten von rund € 140 Mio. für einen Zeitraum bis 2060 einhergehen.

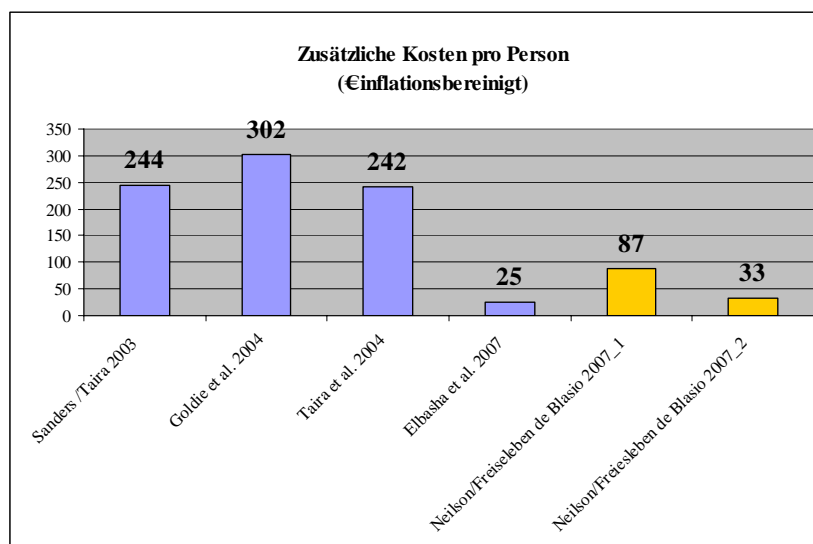


Abbildung 4.3-3: Zusätzliche Kosten in Euro, inflationsbereinigt

Impfung von Mädchen
und Buben nur in 2
Studien:

Nur zwei Studien berechnen Szenarien zur Impfung von Mädchen und Buben [1, 54] und kommen zu sehr unterschiedlichen Kosteneffektivitätsergebnissen:

Ergebnisse ungünstiger
als Impfung von
Mädchen

Taira et al. [54] errechneten bei einer Ausweitung des Impfprogramms auf Buben zusätzlich 0,21 qualitätskorrigierte Lebensstage pro Frau mit einem Kosteneffektivitätsverhältnis von € 430.800/QALY. Dieses Ergebnis trifft allerdings nur dann zu, wenn die Durchimpfungsraten bei Mädchen alleine bereits mindestens 70 % beträgt, wodurch der zusätzliche Effekt durch die Impfung von Buben sehr gering ist. Je niedriger die Teilnehmerate bei Mädchen und je kürzer der Immunisierungsschutz, umso niedriger (günstiger) wird das Kosteneffektivitätsverhältnis bei einer zusätzlichen Impfung von Buben.

Auch das dänische Assessment [1] errechnet für die Impfung von Mädchen und Buben deutlich ungünstigere Ergebnisse als bei der Impfung von ausschließlich Mädchen. Die Kosteneffektivitätsverhältnisse sind jedoch auf mehr als 10-fach niedrigerem Niveau als das Ergebnis der vorher genannten Studie. Die Impfung von Mädchen und Buben führt bei einer Durchimpfungsrate von 70 % in dieser Studie zu einem Kosteneffektivitätsverhältnis von € 23.200/LYG, wenn nur direkte Kosten berechnet werden und zu einem Kosteneffektivitätsverhältnis von € 15.800/LYG, wenn direkte und indirekte Kosten berechnet werden. Im Vergleich zur Impfung von „nur“ Mädchen mit einem gesamten Lebenszeiteffekt pro geimpfte Jahreshkohorte von 447 Jahren, errechneten die EvaluatorInnen bei der Impfung von Mädchen und Buben 470 gewonnene Lebensjahre.

Beide Studien kommen zum Schluss, dass die zusätzliche Impfung von Buben nur einen geringen Gesundheitseffekt zu sehr hohen Kosten mit sich bringt. Laut dänischem Assessment kann der gleiche Effekt mit geringeren Kosten auch erreicht werden, wenn ein anfängliches „catch-up Programm“ für 13 bis 19-jährige Mädchen/Frauen angeboten wird.

Impfung von Buben:
mehr Effekt, jedoch zu
ungleich höheren
Kosten

Zwei Studien berechnen, wie sich Effektivität, Kosten und Kosteneffektivität verändern, wenn durch die Impfung die Zervixkarzinomscreeningprogramme und somit die Gesamtpräventionsstrategie geändert werden [51, 52]. Die Ergebnisse zeigen, dass das Alter für den Screeningbeginn erhöht werden kann, ohne dass die Wirkung schlechter wird. Ein längeres Screeningintervall führt zusätzlich zu besseren Kosteneffektivitätsverhältnissen, geht jedoch bei sehr langen Intervallen (5 Jahre) auf Kosten der Effektivität:

wenn Impfung:

späterer
Screeningbeginn +
längeres Intervall bringt
bessere
Kosteneffektivität

Im Vergleich zu keiner Intervention ist jene Präventionsstrategie, in der das Screening ab einem Alter von 30 Jahren in einem Screeningintervall von 5 Jahren gemeinsam mit der Impfung durchgeführt wird, die kosteneffektivste (€ 16.700/QALY). Die effektivste Strategie, die gleichzeitig noch unterhalb eines theoretischen Grenzwert für Kosteneffektivität von ca. € 50.000 liegt, ist die Impfung kombiniert mit Screening ab 25 Jahren in einem 3-jährigen Intervall verglichen mit einem Screening ab 21 und einem 5-jährigen Intervall. Damit könnte theoretisch eine 94 %ige Reduktion des Lebenszeitriskos, an Zervixkarzinom zu erkranken, erreicht werden [51]. Bei Kulsingam/Meyers [52] ist die kosteneffektivste Präventionsstrategie, wenn geimpft wird, ein Screening ab 24 Jahren mit einem zwei-jährigen Screeningintervall verglichen mit einem Screening ab 18 und einem 3-jährigen Intervall (€ 43.800/QALY).

Niedriges Screeningbeginnalter und häufiges Screening führen bei einer Einführung der Impfung zu ungünstigen Kosteneffektivitätsverhältnissen.

Nur eine Studie berücksichtigt den Gesundheitseffekt des HPV-4-fach Impfstoffes hinsichtlich anderer HPV-spezifischen Erkrankungen. Elbasha et al. [53] berechnen die Kosteneffektivität der Impfung verglichen mit Screening unter Berücksichtigung von sowohl Zervixkarzinom als auch Genitalwarzen bei Frauen und Männern. Auf der Gesundheitseffektseite verbessert sich die Lebensqualität, nicht aber die Lebensdauer. Die Kosteneffektivitätsergebnisse sind vor allem aufgrund der potenziellen Reduktion der als relativ aufwändig berechneten Behandlung von Genitalwarzen sehr günstig. Die besonders niedrigen IKNVs kommen aber insbesondere durch eine Kombination mit anderen Annahmen (lebenslanger Schutz, sehr hohe Durchimpfungsrate, 3 % Diskontierung) zustande.

Berücksichtigung
weiterer
Gesundheitseffekte
verbessert
Kosteneffektivität

Die Sensitivitätsanalysen zeigten, dass die Kosten für den Impfstoff, die Dauer des protektiven Effekts, der natürliche Krankheitsverlauf des Zervixkarzinoms, die Lebensqualitätswerte, die Diskontierungsrate und – bei den dynamischen Modellen – die Durchimpfungsrate einen wesentlichen Einfluss auf das Ergebnis haben.

Schutzdauer, Impf-
kosten, Diskontierung,
Lebensqualität, Durch-
impfung beeinflussen
Ergebnis

Das Kosteneffektivitätsverhältnis ist umso niedriger (günstiger), je niedriger die Kosten für den Impfstoff sind, je länger die Impfung schützt, je mehr Zervixkarzinome durch die Verhinderung einer persistierenden HPV-Infektion abgewendet werden, je schlechter die ermittelte Lebensqualität bei Zervixkarzinom, je niedriger die Diskontierungsrate und je höher die Durchimpfungsrate ist.

Die Ergebnisse sind dagegen relativ robust gegenüber einer unterschiedlichen Wirksamkeit der Impfung hinsichtlich HPV-Infektion.

4.4 Kritische Analyse der Studien

Stärken-Schwächen-Analyse der Studien

Ziel dieses Kapitels ist es, die vorgestellten Studien hinsichtlich Methode und Ergebnisse kritisch zu beleuchten und ihre Stärken und Schwächen zu analysieren.

4.4.1 Modelltyp

Effekt-Unterschätzung bei statischen Modellen vs. Intransparenz bei dynamischen Modellen

Wie unter 4.3.1 bereits angeführt, wurden unterschiedliche mathematische Modelle für die Analyse verwendet. Drei Studien arbeiteten mit Markov Modellen (mit geschlossener Kohorte), die restlichen verwenden dynamische Modelle (Transmissionsmodelle) oder eine Kombination aus beiden. Da die Markov Modelle die Übertragungsdynamik der Viren und die Herdenimmunität nicht berücksichtigen, führen sie eher zu einer Unterschätzung des Effekts der Impfung. Umgekehrt sind dynamische Modelle durch ihre erhöhte Komplexität intransparenter. Die zusätzlich nötigen Informationen in den dynamischen Modellen, wie Beginnalter der sexuellen Aktivität, Häufigkeit von Geschlechtsverkehr, Dauer von Beziehungen und Anzahl sexueller Partner sind außerdem mit großen Unsicherheiten behaftet. Teilweise beruhen sie auf reinen Schätzungen, da keine empirischen Primärstudien vorliegen oder auf internationalen Daten, die länderspezifische Abweichungen durch unterschiedliche kulturelle Einflüsse nicht berücksichtigen [z. B. 1]. Diese Faktoren machen die Ergebnisse der dynamischen Modelle insgesamt unsicher, was den Vorteil der realitätsgetreueren Abbildung mitunter aufwiegt.

SIS versus SIR Modell

Taira et al. [54] verwendeten für ihr dynamisches Modell ein sogenanntes „susceptible-infected-susceptible“ (SIS) Modell, in dem Individuen nach dem sie eine HPV-Infektion überwunden haben, keine natürliche Immunisierung aufweisen, sondern sich wieder infizieren können. Das unterscheidet sie von sogenannten „susceptible-infected-recovered“ (SIR) Modellen, in denen die Betroffenen nach einer Infektion eine typenspezifische Immunität erlangen [38, 53]. Wenngleich die Datenlage zum natürlichen Immunisierungseffekt laut Newall et al. [55] widersprüchlich ist, wirkt sich das SIS Modell von Taira et al. jedenfalls zugunsten der Impfung aus, denn es müssen weniger Menschen geimpft werden, um die typenspezifische HPV-Infektion zu eliminieren (etwas mehr als zum Zeitpunkt der Impfung infiziert sind). Kann umgekehrt eine natürliche Immunisierung erzielt werden, müssen für eine Eliminierung der Infektion mehr Menschen geimpft werden, als kumulativ über ihre Gesamtlebenszeit „natürlich“ immun wären. Das ist erheblich schwieriger zu erreichen [55, 56].

4.4.2 Epidemiologische Aspekte

Charakteristisch an den US-amerikanischen Studien ist, dass sie primär auf ein und dasselbe epidemiologische Modell von Meyers et al. zurückgreifen und somit dieselben Annahmen zu Krankheitsprogression und Screening verwenden. Wie Newall et al. [55] kritisieren, wurden entweder keine HPV-Typ spezifischen Progressionsraten verwendet, oder diese nicht angegeben, auch wenn zwischen Hoch-Risiko und Niedrig-Risiko Typen unterschieden wurde [54]. Generell sind die Übergangswahrscheinlichkeiten für HPV-Inzidenz und Krankheitsprogression nicht transparent genug dargestellt um eine Nachvollziehbarkeit zu gewährleisten.

US-Studien: ähnliche Annahmen zu Krankheitsprogression und Screening

Diverse Unsicherheiten in der Krankheitsprogression, die einen erheblichen Einfluss auf den Effekt der Impfung haben können, wurden nur in einzelnen Studien berücksichtigt. Unklar ist etwa, wie viele der persistierenden Infektionen bei älteren Frauen auf eine neue Infektion und wie viele auf eine Reaktivierung einer früheren latenten Infektion zurückzuführen sind. Je höher der Anteil der persistierenden Infektionen aufgrund späterer neuer Infektionen, umso stärker fällt ein nachlassender Immunschutz zu Ungunsten der Impfung ins Gewicht.

Unsicherheit in Krankheitsprogression nur vereinzelt berücksichtigt

Wie bereits erwähnt, wurde bei der Krankheitsprogression – wohl mangels valider Daten – nicht zwischen unterschiedlichen HP-Viren unterschieden. Ausgehend von den Untersuchungsergebnissen, dass HPV 16 und 18 für etwa 70% aller Zervixkarzinome verantwortlich sind, gingen die Studien davon aus, dass die Progression zu einem Zervixkarzinom bei den HP-Virustypen 16 und 18 wahrscheinlicher ist, als bei anderen Subtypen. Ist dies tatsächlich der Fall, kann von einem hohen Effekt der Impfung ausgegangen werden. Ist die Progression jedoch in Wirklichkeit unabhängiger vom HPV-Typ als angenommen, ist der langfristige Effekt hinsichtlich reduzierter Zervixkarzinomentwicklung möglicherweise ein geringerer.

Keine Virustyp-spezifische Krankheitsprogression

Was die Transparenz bezüglich der verwendeten Datenquellen anbelangt, finden sich bei den epidemiologischen Daten die größten Defizite. (z.B.[38]).

mangelnde Transparenz bei epidemiologischen Daten

4.4.3 Annahmen zu Impfung und Screening

Alle Studien gingen in der Basisanalyse von einer Impfung 12-jähriger Mädchen und einer 70 bis 100 %igen Durchimpfungsrate aus. Diese tendenziell optimistischen Raten wirken sich bei dynamischen Modellen zu Gunsten der Impfung aus, da sie zu einer rascheren Reduktion der Virusprävalenz führen.

optimistische Annahme der Durchimpfungsrate

Zudem ist die Wahl der Durchimpfungsrate insbesondere bei der Frage Impfung von „nur Mädchen“ oder „Mädchen und Buben“ zu berücksichtigen, da – wie Taira et al. [54] gezeigt haben – eine niedrigere Teilnahme rate die Impfung von Buben deutlich attraktiver macht.

Durchimpfung für Auswahl Impfpopulation wichtig

Prinzipiell ist die Eliminierung von sexuell übertragbaren Virusinfektionen durch eine Impfung schwierig [57]. Das hängt mit der Verteilung der Infektion in der Bevölkerung zusammen. Die Mehrzahl der Infektionen wird von Personen mit hohem Risikoverhalten (z.B. jene mit vielen sexuellen Partnern) übertragen. Die Impfung reduziert zwar die Viruspräva-

Viruseliminierung schwierig

lenz, die Infektion wird aber durch die Residualinfektionen bei jenen mit höchster Exposition nicht vollständig eliminiert. Das dänische Modell, das eine vergleichsweise rasche Eliminierung der Virustypen 16 und 18 prognostiziert, ist vor diesem Hintergrund als sehr optimistisch einzustufen. Die genaue Modellstruktur ist nicht dargestellt, sodass sich die Modelldynamik nicht genau nachvollziehen lässt.

Schutzdauer als wesentlicher Einflussfaktor für Ergebnis

Auch die Annahmen zur Dauer der Immunisierung sind bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen. Die Dauer des Schutzes hat sich in einigen Studien als wesentlicher Einflussfaktor für das Ergebnis herauskristallisiert. Annahmen, die von einem weniger als lebenslangen Schutz ausgehen, führen zu deutlich ungünstigeren Kosteneffektivitätsverhältnissen und übersteigen in einigen Fällen den angenommenen Grenzwert von € 50.000/QALY (insbesondere, wenn eine Auffrischung berechnet wird).

Screening-Teilnahmeraten durchwegs optimistisch geschätzt

Die Teilnahmeraten beim Zervixkarzinomscreening sind durchgängig sehr optimistisch. Das wirkt sich im Ergebnis zu Ungunsten der Impfung aus und kann als konservative Annahme verstanden werden. Auffällig ist, dass die unterschiedlichen Annahmen zur Teilnahme am Screening nicht notwendigerweise mit den Kosten übereinstimmen. Wie Newall et al. [55] anführen, müsste die Annahme bei Goldie et al. [51], dass 70 % der Frauen jedes Jahr gescreent werden zu etwa doppelt so hohen Screeningkosten führen, wie bei Taira et al. [54], die von einem 2-jährigen Screeningintervall ausgehen. De facto ist das Verhältnis der Kostenergebnisse jedoch genau umgekehrt.

Einfluss Impfung auf diagnostische Qualität des Screenings nicht untersucht

Die Annahmen zur Sensitivität und Spezifität des Screenings sind nur zum Teil angeführt und variieren leicht. Die Impfung führt dazu, dass der positive Vorhersagewert des Screenings sinken und der negative Vorhersagewert steigen wird. Diese Dynamik blieb in den Modellen bisher unberücksichtigt.

4.4.4 Outcome Parameter

häufiger Outcomeparameter: QALY

In den meisten Studien wurden QALYs als Outcomeparameter verwendet, drei verwenden (zusätzlich) LYG [1, 38, 52]. Die Krankheitszustände, für die Lebensqualitätsgewichte verwendet wurden, variieren, was die Vergleichbarkeit der verwendeten Daten erschwert. Allerdings sind auch in den Fällen identischer Krankheitszustände unterschiedliche Werte verwendet worden. Das ist deshalb überraschend, weil die AutorInnen großteils auf die gleichen Quellen für die Lebensqualitätsdaten zurückgreifen (z.B. variiert bei [50] und [51] der Wert für die Lebensqualität nach Zervixkarzinombehandlung bei Stadium 1 zwischen 0,90 und 0,97). Diese Unterschiede mögen vernachlässigbar erscheinen, da jedoch die gesamten QALYs zwischen den untersuchten Strategien nicht sehr stark differieren, haben auch kleine Unterschiede in der Lebensqualitätbewertung einen Einfluss auf das Kosteneffektivitätsergebnis.

Lebensqualitätsdaten weisen Widersprüche auf

Je niedriger die Lebensqualität nach Diagnose und Behandlung eines Zervixkarzinoms umso stärker wirkt sich das Ergebnis zu Gunsten der Impfung aus.

Newall et al. [55] führen weiter aus, dass die Lebensqualitätsdaten auf ExpertInnenbefragung basieren und nicht etwa auf PatientInnenbefragungen oder auf einer Erhebung aus gesellschaftlicher Perspektive. Inwieweit sich die Ergebnisse in diesem speziellen Fall je nach befragter Gruppe unterscheiden, ist noch zu wenig erforscht. Kulasingam und Myers [52] betonen, dass für valide Lebensqualitätsdaten im Zusammenhang mit Screening und Zervixkarzinombehandlung noch Einiges an Forschungsarbeit zu leisten ist.

Lebensqualitätsdaten aus Expertenangaben - nicht von Patienten

validere Daten nötig

4.4.5 Ökonomische Faktoren

Wie unter 4.3.2 bereits angeführt, unterscheiden sich die Studien deutlich hinsichtlich der zusätzlichen Nettokosten (Kosten der Impfung abzüglich potenzieller Einsparungen), die mit der Impfung verbunden sind. Die Hauptursache dafür sind die unterschiedlichen Kosten für Screening und Behandlung von Zervixkarzinom. Die Unterschiede lassen sich teilweise auf Länderspezifika zurückführen, auffallend ist allerdings, dass sie auch innerhalb der USA je nach Studie stark variieren. Inwieweit dies auf tatsächliche Kostenunterschiede oder auf Datenunsicherheiten zurückzuführen ist, lässt sich nicht beurteilen.

deutliche Unterschiede punkto Nettokosten

Die Diskontierungsrate hat gerade bei präventiven Maßnahmen einen großen Einfluss auf das Ergebnis. Hohe Diskontierungsraten erhöhen das relative Gewicht der Impfkosten und verringern das relative Gewicht der zukünftigen Gesundheitseffekte. Das heißt, je höher die Diskontierungsrate, umso mehr verschiebt sich das Ergebnis zu Ungunsten der Impfung. Die Diskontierungsrate ist meistens in länderspezifischen Guidelines vorgegeben. Trotzdem wäre sie wegen ihrer Relevanz im Bereich Prävention im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse zu variieren. Dies wurde nur in 3 Studien gemacht [38, 50, 53]. Vor allem bei der Übertragung der Studienergebnisse auf andere Länder ist dieser Faktor zu berücksichtigen. Die für Österreich empfohlene Diskontierungsrate beträgt etwa 5 %. Das ist höher als in allen vorliegenden Studien, daher können für Österreich ungünstigere Ergebnisse zustande kommen.

je höher die Diskontierungsrate desto ungünstiger für Impfung

Die Nettokosten der Impfung sind unter anderem umso niedriger, je höher die Kosten für die Zervixkarzinombehandlung in den einzelnen Ländern sind. Deren Höhe hängt nicht nur von der Anzahl der Zervixkarzinome, sondern auch von organisatorischen und finanziellen Rahmenbedingungen des Gesundheitssystems ab. Beispielsweise wirkt sich auch eine Überversorgung (z.B. bei Konisationen) oder eine besonders teure Zervixkarzinombehandlung (z.B. eine primär stationäre Versorgung) – unabhängig vom eigentlichen Effekt der Impfung – im Kosteneffektivitätsverhältnis letztlich zugunsten der Impfung aus. Bei einer Unterversorgung ist der Effekt umgekehrt.

Überversorgung wirkt positiv auf Kosteneffektivitätsverhältnis

4.4.6 Modellvalidierung

Im Idealfall sollten Modellergebnisse mit HPV-Typ und altersspezifischen epidemiologischen Daten (z.B. altersspezifische Zervixkarzinominzidenz) validiert werden (externe Validierung). Newall et al. [55] kritisieren, dass eine solche Validierung in den US-amerikanischen Studien nicht oder sehr intransparent erfolgte. Es wurde einzig eine externe Validierung hin-

intransparente Validierung in US-Studien

sichtlich des Lebenszeitriskos, an Zervixkarzinom zu erkranken, durchgeführt. Damit steht nicht ausreichend Information zur Verfügung, wie korrekt die Modelle die Zervixkarzinominzidenz und Mortalität zu prognostizieren in der Lage sind.

epidemiologische
Dynamik in Modellen
unterschiedlich,
genauere Validierung
erforderlich

Die vorhandenen Modelle kommen hinsichtlich epidemiologischer Dynamik jedenfalls zu unterschiedlichen Ergebnissen, wie sich an den abweichenden Ergebnissen bei der qualitätskorrigierten Restlebenserwartung in der ungeimpften Population zeigt: Sanders und Taira [50] errechneten ohne Impfung 27,7 Jahre an diskontierter Lebenserwartung, Kulasingam und Myers [52] kamen auf 28,7 Jahre und Goldie et al. [51] gaben 26 Jahre an. Das sind Unterschiede von mehr als 2 Jahren, die im Vergleich zu den sehr niedrigen und relativ ähnlichen Werten bei den durch die Impfung zusätzlich gewonnenen Lebensjahren erheblich sind. Eine genauere Modellvalidierung würde mehr Informationen zu Realitätsnähe der einzelnen Modelle liefern und damit die Auswahl für weitere Anwendung/Weiterentwicklung erleichtern.

Validierung in
norwegischer Studie
ausführlicher

Im Unterschied dazu wird die Validierung bei Elbasha et al. [53] und im norwegischen Assessment [38] ausführlicher beschrieben. Die norwegische Studie kommt etwa zum Ergebnis, dass die Modellergebnisse zu Zervixkarzinominzidenz und –mortalität sowie die Inzidenz der CIN 2/3 fast immer innerhalb des 95%igen Konfidenzintervalls der entsprechenden epidemiologischen Daten aus Norwegen lagen, auch was die Unterschiede in den einzelnen Altersgruppen anbelangt. Die HPV-Prävalenz und die Anzahl der „atypical squamous cells of untermimed significance“ (ASCUS) hingegen werden vom Modell weniger exakt prognostiziert. Die populationspezifischen Berechnungen beruhen daher primär auf den Ergebnissen zu Zervixkarzinominzidenz- und -Prävalenz.

4.4.7 Methodologische Aspekte

primär univariate
Sensitivitätsanalysen

Alle Studien führten Sensitivitätsanalysen durch, wobei sich fast alle auf univariate Sensitivitätsanalysen beschränkten. Das bedeutet, dass die untersuchten Unsicherheitskomponenten jeweils individuell variiert wurden. Diese Methode ermöglicht nicht, die Unsicherheit durch das Zusammenspiel mehrerer Parameter gleichzeitig zu untersuchen. Die Bandbreite innerhalb der die Parameter variiert wurden, wurde nur in Ausnahmefällen begründet. Die kürzlich publizierte belgische Studie [2] und die ebenfalls junge kanadische Evaluierung [43] führen erstmalig eine probabilistische Sensitivitätsanalyse durch, bei der die *Wahrscheinlichkeit*, dass die errechneten Kosteneffektivitätsverhältnisse unter einem definierten Grenzwert liegen, ermittelt wurden. Damit wird Entscheidungsträgern eine zusätzliche Information zur Einschätzung der Studienergebnisse zur Verfügung gestellt. Diese Form der Sensitivitätsanalyse ist jedoch bei einigen Modellen aufgrund der Modellstruktur und der zu bewältigenden Datenmenge technisch nicht durchführbar (z.B. [38]).

viele Aspekte bleiben
unbehandelt:
andere Erkrankungen,
zusätzliche Kosten

Zahlreiche Aspekte blieben in den Studien – zumeist aufgrund der gewählten Fragestellung – gänzlich oder teilweise unbehandelt. Dazu gehören (bis auf eine Ausnahme) die Effekte der Impfung bezüglich der Bildung von Genitalwarzen oder der Verursachung weiterer HPV-spezifischen Erkrankungen, die Kosten für die Implementierung des gesamten Impfprogramms (zusätzlich zu den reinen Impfstoffkosten, wie etwa Informationskampagnen), bestimmte medizinische und epidemiolo-

gische Aspekte wie z.B. die Möglichkeit der Reaktivierung latenter HPV-Infektionen, die derzeit noch zu wenig erforschten Interaktionen zwischen den verschiedenen HP-Viren (z.B. Ersatz eines Hoch-Risiko HP-Virus durch ein anderes/strain replacement) oder die Virustyp-spezifische Progression. Alle statischen Modelle berücksichtigen zudem die externen Effekte der Impfung (Herdenimmunität) nicht. Unberücksichtigt bleiben aber auch diverse Möglichkeiten der Verhaltensänderung durch falsche Sicherheit und Fehlinformation (z.B. sinkende Teilnahme am Screening, mehr ungeschützter Geschlechtsverkehr). Die genannten Aspekte können die Ergebnisse sowohl zugunsten als auch zu ungunsten der Impfung verzerren.

Die epidemiologische Relevanz des Problems, die Effektivität der Impfung oder die Kosteneffektivität wird in den Studien nur ansatzweise in einem breiteren „Public Health Kontext“ (etwa über einen Vergleich der Ergebnisse mit anderen Impfungen) zur Diskussion gestellt.

Virusverhalten

Verhalten geimpfter Personen

„Public Health Kontext“ nur ansatzweise diskutiert

4.5 Schlussfolgerung

Die zur HPV-Impfung publizierten gesundheitsökonomischen Evaluationsstudien wurden zum Großteil im Kontext von Gesundheitssystemen der USA und Nordeuropa erstellt.

In diesen Studien wurde die Impfung 12-jähriger Mädchen im Vergleich zur gängigen Screeningpraxis durchgängig als kosteneffektiv eingestuft. Das Kriterium für diese Bewertung war ein angenommener Grenzwert für Zahlungsbereitschaft zwischen € 40.000 und € 50.000 pro QALY.

Eine Impfung von Mädchen und Buben verbessert den Effekt der Impfung, jedoch zu ungleich höheren Kosten, sodass alle Studien, die diese Alternative behandelten, ungünstige IKEVs/IKNVs errechneten.

Die Ergebnisse unterscheiden sich im Einzelnen dennoch beträchtlich. Hinter den günstigsten Ergebnissen steht ein Zusammenspiel von optimistischen Annahmen (z.B. lebenslanger Immunisierungsschutz) und/oder Auswahl eines bestimmten Forschungsdesigns/Fragestellung (z.B. SIS Modell; Untersuchung von Auswirkungen auf Zervixkarzinom und Genitalwarzen). Die ungünstigeren (höheren) Kosten-Effektivitätsverhältnisse kommen durch konservative Annahmen hinsichtlich Dauer des Impfschutzes oder durch ein geringeres errechnetes Einsparungspotenzial zustande.

Die Effektivität der Impfung – bezogen auf individuelle (qualitätskorrigierte) Restlebenserwartung – beträgt in allen Studien nur wenige Tage. Die attraktiven Kosten-Effektivitätsverhältnis resultieren also aus vergleichsweise geringen Nettokosten und weniger aus besonders attraktiven Gesundheitseffekten. Für eine Entscheidungsfindung zur öffentlichen Finanzierung der Impfung gilt es, Effekt und Kosten auch unabhängig voneinander zu diskutieren.

Die größten Unsicherheiten der Ergebnisse sind mit jenen Faktoren verbunden, zu denen es erst durch langjährige Beobachtung und weitere Forschung robuste Daten geben wird (z.B. Dauer des Immunisierungsschutzes, Durchimpfungsrate). Andere häufig erwähnte Einflussfaktoren auf das Ergebnis (z.B. Kosten der Impfung) unterliegen einem Verhandlungs-

Studien aus USA und Nordeuropa

Einstufung Impfung gegenüber Screeningpraxis als kosteneffektiv ,

aber nicht bei Mädchen und Buben

beträchtliche Ergebnisunterschiede aufgrund Annahmen und Fragestellung

Effekt und Kosten unabhängig voneinander diskutieren

Ergebnisunsicherheiten aufgrund mangelnder Langfristbeobachtungen

spielraum und sind daher variabel. Die Ergebnisse können daher insgesamt nicht als robust eingeschätzt werden.

**geringe Übertragbarkeit
auf andere Länder**

Eine Übertragung der Ergebnisse auf andere Länder ist nur sehr eingeschränkt möglich, da gerade jene Faktoren, die einen großen Einfluss auf das Ergebnis gezeigt haben, länderspezifisch unterschiedlich sind (z.B. Durchimpfungsrate, Screeningpolitik, Impfkosten, Diskontierungsrate). Es kann ohne separat durchgeführte Evaluation nicht seriös geschätzt werden, wie sich die gleichzeitige Veränderung mehrerer dieser länderspezifischen Parameter auf das Gesamtergebnis auswirkt.

5 Modellsimulation und ökonomische Evaluation für Österreich: Methode

5.1 Einleitung

Die Literaturübersicht zeigte, dass die Ergebnisse der ökonomischen Evaluationen von den getroffenen Annahmen, aber auch von den Rahmenbedingungen der jeweiligen Gesundheitssysteme abhängen. Eine direkte Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf Österreich ist insbesondere aufgrund unterschiedlicher Kostengerüste nicht möglich. Zudem unterscheiden sich die Länder hinsichtlich Bevölkerungsstruktur, epidemiologischer Ausgangssituation (z.B. unterschiedliche Zervixkarzinominzidenz) und organisatorischer Rahmenbedingungen. Aus diesen Gründen wird nachfolgend eine österreichspezifische gesundheitsökonomische Analyse durchgeführt. Zu diesem Zweck wird ein aus der Literaturübersicht ausgewähltes Modell für den österreichischen Kontext adaptiert.

direkte Übertragung
anderer Studien auf
Österreich nicht möglich

Aufgrund der ähnlichen Fragestellung, der europäischen Perspektive, der angewandten methodischen Standards und des umfangreichen Kooperationsangebots wurde für die Vorgangsweise der norwegischen Evaluierung entschieden und das in dieser Studie verwendete Modell gewählt. Das Modell wurde ursprünglich für den britischen Kontext entwickelt und für den norwegischen Gesundheitskontext adaptiert und validiert. Es handelt es sich dabei um ein dynamisches epidemiologisches Modell, dessen Prognosen mit einer Kosteneffektivitätsanalyse kombiniert wurden [38]. Es wurde dem LBI für HTA für die österreichische Evaluierung vollständig zur Adaption und Weiterentwicklung überlassen. Das Modell wurde in intensiver Zusammenarbeit (sowohl mit dem ursprünglichen Entwickler des Modells als auch mit den norwegischen Expertinnen, die es adaptiert haben) für den österreichischen Kontext adaptiert und validiert.

für Österreich
adaptiertes Modell aus
UK und norwegischem
Kontext

5.2 Untersuchte Alternativen

Die Auswahl der zu vergleichenden Alternativen erfolgte entsprechend der aktuellen gesundheitspolitischen Entscheidungssituation. Im Vordergrund stehen die Fragen ob die Impfung prinzipiell öffentlich finanziert werden soll, wenn ja, ob sie nur für Mädchen finanziert werden soll, oder ob im Rahmen eines öffentlichen Impfprogramms sowohl Mädchen als auch Buben geimpft werden sollen.

3 Präventionsstrategien
untersucht

Mit der durchgeführten Modellierung wurden demnach die folgenden Präventionsstrategien untersucht:

1. SCREENING only

„Nur Screening“ nach derzeitiger Standardversorgung (Pap-Abstrich im Rahmen eines opportunistischen Screenings)

2. HPV M (Basisfall)

HPV-Impfung 12-jähriger Mädchen zusätzlich zu Screening mit einem derzeit zugelassenen Impfstoff. Die Immunisierung erfolgt in drei Teilimpfungen innerhalb eines Jahres.

3. HPV M + B

HPV-Impfung 12-jähriger Mädchen und Buben zusätzlich zu Screening mit einem derzeit zugelassenen Impfstoff. Die Immunisierung erfolgt in drei Teilimpfungen innerhalb eines Jahres.

Berechnung alternativer Szenarien

Sowohl für die Alternative „HPV M“ als auch die Alternative „HPV M + B“ werden verschiedene Szenarien zur Annahme von Durchimpfungsraten, Wirksamkeit der Impfung und Dauer des Schutzes gerechnet (siehe 6.2 für eine Übersicht zu den Szenarien).

5.3 Zielgrößen der Evaluation

Es wurden sowohl medizinische als auch ökonomische Zielparameter berechnet:

medizinische Zielparameter	<p>Unter die medizinischen Zielgrößen fallen</p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ das Auftreten klinischer Ereignisse (invasives Zervixkarzinom, Tod durch Zervixkarzinom) und ✦ die gewonnenen Lebensjahre in einem Zeithorizont vom Jahr 2008 bis zum Jahr 2060.
qualitätskorrigierte Restlebenserwartung nicht berechnet	<p>Von einer Berechnung der qualitätskorrigierten Restlebenserwartung in QALY wurde aufgrund fehlender valider Lebensqualitätsdaten für die diversen Krankheitszustände im Zusammenhang mit einem positiven Screeningergebnis bzw. mit Zervixkarzinom abgesehen.</p>
ökonomische Zielparameter	<p>Als ökonomische Zielgrößen wurden die in einem Zeithorizont bis 2060 anfallenden</p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ direkten und indirekten Kosten in Euro und ✦ das diskontierte inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnis (IKEV) in Euro pro gewonnenes Lebensjahr (€ pro LYG) berechnet, sowie ✦ eine Budgetfolgenanalyse auf Basis der prognostizierten Gesamtkosten durchgeführt.
Berechnungsmodi	<p>Das IKEV wird aus dem Quotienten der Kostendifferenz (inkrementelle Kosten) und der Effektivitätsdifferenz in gewonnenen Lebensjahren (inkrementelle Effektivität) der jeweils verglichenen Strategien berechnet.</p> <p>Das IKEV ist zu interpretieren als jene Kosten, die für eine Erhöhung der Lebenserwartung um ein zusätzliches Lebensjahr aufgebracht werden müssen.</p>

5.4 Perspektive

Die ökonomische Evaluation wird auf Wunsch des Auftraggebers sowohl aus der Perspektive des öffentlichen Gesundheitssystems, als auch aus einer gesamtgesellschaftlichen Perspektive durchgeführt. Die Ergebnisse beider Berechnungen werden getrennt dargestellt.

öffentliche und gesamtgesellschaftliche Perspektive

Die Perspektive des öffentlichen Gesundheitssystems bedeutet, dass in die Berechnung jener Ressourcenverbrauch einfließt, der für den unmittelbaren Einsatz der untersuchten „Technologie“ notwendig ist und/oder durch geänderte Inanspruchnahme anderer Leistungen den Kostenträgern mittelbar entsteht (direkte Kosten).

öffentlich: direkte Kosten berücksichtigt

Die gesamtgesellschaftliche Perspektive bedeutet, dass auch indirekte Kosten oder Kosteneinsparungen berücksichtigt werden. Als indirekte Kosten werden hierbei Produktivitätsverluste durch Krankenstände und frühzeitigen Tod definiert. Zur monetären Quantifizierung der Produktivität wird entsprechend des „Humankapitalansatzes“ das Durchschnittseinkommen herangezogen. Die Humankapitalmethode ist sowohl wissenschaftlich-theoretisch, als auch ethisch umstritten. Eine kritische Würdigung der Methode findet sich in Kapitel 5.7.6.

gesamtgesellschaftlich: auch indirekte Kosten berücksichtigt

5.5 Diskontierung

Beim Vergleich unterschiedlicher Interventionsstrategien fallen die Gesundheitseffekte und die Kosten oft zu unterschiedlichen Zeitpunkten an. Gerade präventive Maßnahmen wie die HPV-Impfung sind dadurch gekennzeichnet, dass die Kosten unmittelbar anfallen, während die Effekte oft erst nach Jahren zum Tragen kommen. Laut ökonomischer Theorie präferieren sowohl Individuen als auch die Gesellschaft den Nutzen zum frühest möglichen, die Kosten aber zum spätest möglichen Zeitpunkt. Daher wurde als methodischer Standard für die gesundheitsökonomische Evaluation festgelegt, dass die positive Zeitpräferenz durch eine „Abzinsung“ der Kosten und Nutzen auf die Gegenwart zu berücksichtigen ist [37].

Diskontierung berücksichtigt Zeitpräferenz für Kosten und Effekte

Die Wahl des Diskontierungssatz beeinflusst das Ergebnis maßgeblich, insbesondere bei längeren Zeithorizonten. Im Gegensatz zu anderen Ländern gibt es in Österreich keine expliziten Vorgaben zur Höhe des anzuwendenden Diskontierungssatzes, allerdings existiert ein Konsenspapier zur Durchführung gesundheitsökonomischer Evaluationen, das einen Diskontierungssatz von 5 % empfiehlt [58]. Dieser Prozentsatz wird auch in der vorliegenden Arbeit gewählt, wobei er in einer Sensitivitätsanalyse zwischen 0 % und 5 % variiert wird.

Diskontierungssatz von 5 % empfohlen und hier angewandt

5.6 Modelltyp und -struktur

Wie in Kapitel 4.3 angeführt, können mehrere Modelltypen (Markov Modelle mit geschlossener Kohorte, dynamische Modelle) für die Prognose der Effekte mit und ohne Impfung verwendet werden. Während die stati-

Entscheidung für dynamisches Modell

schen Modelle den Vorteil der größeren Transparenz und Nachvollziehbarkeit haben, spiegeln die dynamischen Modelle durch die Berücksichtigung der Übertragungsdynamiken und damit der indirekten Effekte der Impfung für die nicht geimpfte Bevölkerung die Realität besser wider. Sie sind allerdings komplex und schwerer nachvollziehbar. Für die Prognose des Effekts einer Impfung von Mädchen und Buben sind dynamische Modelle eine notwendige Voraussetzung. Da in der vorliegenden Studie die Impfung von Mädchen und Buben evaluiert werden soll, wurde für die Analyse ein dynamisches Modell gewählt.

Modell-Entwicklung am
Imperial College
London,
Weiterentwicklung in
Norwegen

Das verwendete Modell wurde ursprünglich am Imperial College in London für den Kontext des britischen Gesundheitssystems entwickelt und von norwegischen Expertinnen für die norwegische Evaluierung weiterentwickelt (vgl. [56] für Ausführungen zum theoretischen Hintergrund und [38] für die Anwendung im norwegischen Kontext). Das Modell ist in der Programmiersprache „C“ programmiert und bildet die Charakteristika der HPV-Infektion und deren Einfluss auf die Entstehung von Zervixkarzinom mathematisch ab.

Modell prognostiziert
epidemiologische
Outcomes,
Kombination mit
Kostenberechnung

Das Modell prognostiziert „nur“ die epidemiologischen bzw. klinischen Outcomeparameter (z.B. Zervixkarzinominzidenzraten und – mortalitätsraten, HPV-Prävalenz), sodass für die Analyse des langfristigen ökonomischen Effekts der Impfung die epidemiologischen Modelloutputs in einem zweiten Schritt als Inputparameter für die Kostenberechnung verwendet wurden. Dabei wurden gleichzeitig die absoluten Effekte für alle untersuchten Zielgrößen mit Bezug auf die österreichischen Bevölkerungsgrößen berechnet.

Modell simuliert
Virusdynamik und
Krankheitsprogression
für 15 bis 74-Jährige

Eine vereinfachte graphische Darstellung der Modellstruktur des dynamischen Modells ist in Abbildung 5.6 1 angeführt¹. Das Modell simuliert Jahreskohorten bis zum angenommenen Beginnalter sexueller Aktivität von 15 Jahren und ermöglicht die Modellierung der Impfung von Kohorten verschiedenen Alters. Für die österreichische Modellierung wurde die Impfung von 12-jährigen Mädchen (und Buben) simuliert. Das Modell arbeitet in der Folge mit 6 Altersgruppen in 10-Jahresintervallen (siehe Abbildung 5.6 1), die ein entsprechendes Risiko für eine HPV-Infektion und deren Folgeerkrankungen haben (siehe Kapitel 5.7.1. für eine detaillierte Beschreibung der epidemiologischen Struktur/Parameter). Die 6 Altersgruppen schließen Personen bis maximal 74 Jahre ein. Personen, die 75 Jahre und älter sind, erfasst das Modell nicht, es prognostiziert daher auch keine klinischen Parameter für diese Altersgruppe.

¹ Genauere Details zum dynamischen Modell sind auf Anfrage erhältlich.

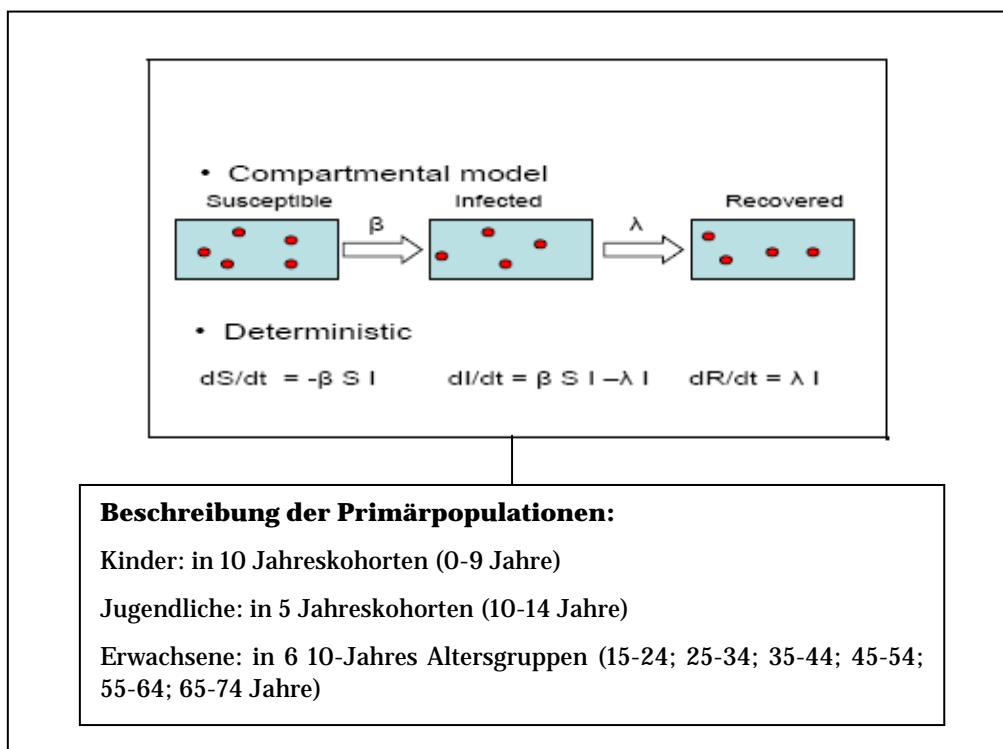


Abbildung 5.6-1: Modellpopulation und Untergruppen

Das Originalmodell wurde für 4 Gruppen von HPV-Typen mit jeweils drei bis 4 möglichen Stadien der Infektion entwickelt: HPV 16, HPV 18, HPV 6/11 und „sonstige onkogene HPV-Typen“ (10 verschiedene). Die vorliegende Analyse beschränkt sich auf die Hoch-Risiko Typen HPV 16 und 18.

Analyse auf Hoch-Risiko Typen HPV 16 und 18 beschränkt

Im Modell sind drei „Impfstadien“ möglich: ungeimpft, geimpft + geschützt, geimpft mit verlorenem Impfschutz;

5.7 Modellparameter

5.7.1 Epidemiologische Parameter

Das Modell basiert in seiner epidemiologischen Dynamik auf den bisherigen Erkenntnissen zum natürlichen Krankheitsverlauf (vgl. Kapitel 3.2.1). Abbildung 5.7-1 stellt die konkret verwendete Struktur dar.

Modellstruktur basierend auf Krankheitsverlauf

In Tabelle 5.7-1 finden sich die epidemiologischen Modellparameter und die Quellen, auf denen die Parameterwerte basieren. Die Tabelle beschreibt konkret die Parameter zur Krankheitsprogression und – regression, die Übertragungsraten nach Virustyp und die Annahmen zur natürlichen Immunität. Das Modell nimmt an, dass nach einer Infektion mit einem bestimmten HPV-Typ eine natürliche Immunisierung von durchschnittlich 20 Jahren besteht. In dieser Zeit ist jedoch eine Infektion mit einem anderen HPV-Typ möglich. Nach Verlust der natürlichen Immunität kann eine neue Infektion mit dem ursprünglichen Virus erfolgen.

Krankheitsprogression, Übertragungsraten und natürliche Immunität auf Literaturbasis

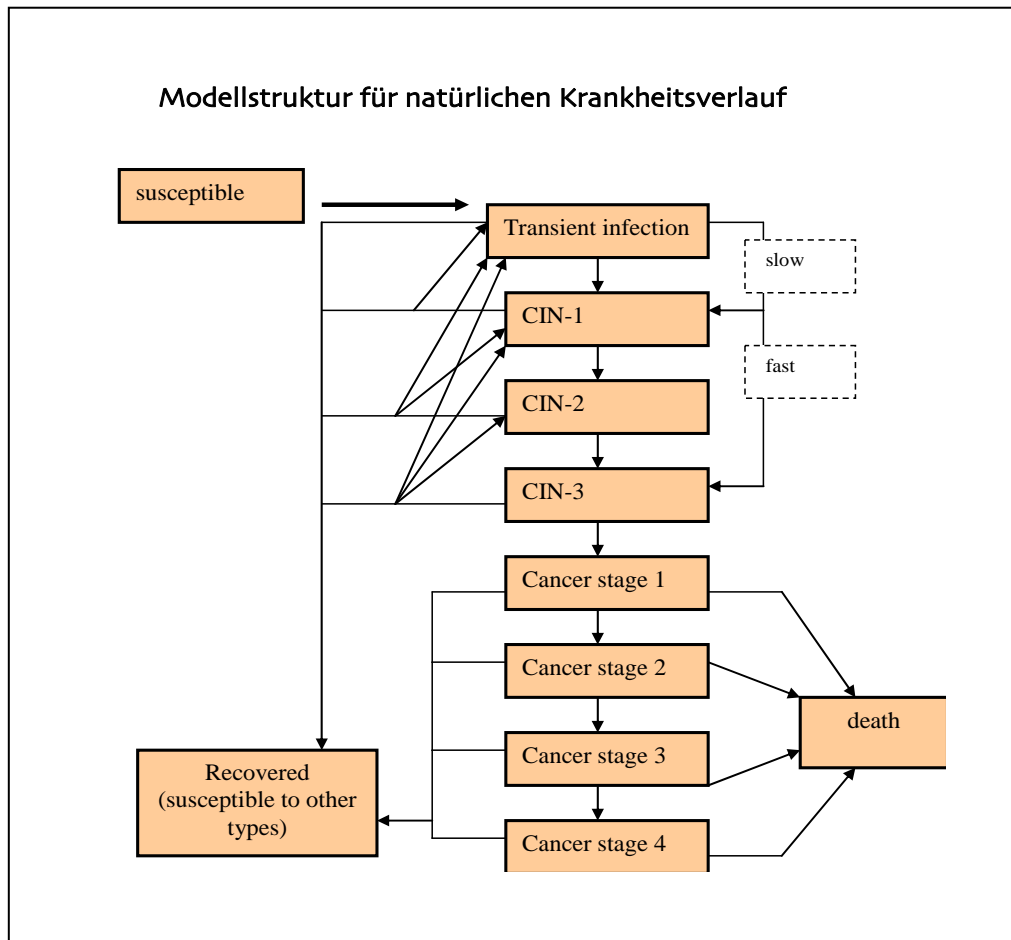


Abbildung 5.7-1: Modellstruktur für natürlichen Krankheitsverlauf

Tabelle 5.7-1: Epidemiologische Parameter im Modell

Epidemiologische Parameter (Kanzergenese)	Größe*	Quelle
Progression zu chronischer Infektion (Typ 16, Typ 18, andere)	0,1; 0,085; 0,085	Goldie et al. 2004 [51]; Kim et al. 2007 [59] und dort verwendete Quellen
Remission nach vorübergehender Infektion (Typ 16, Typ 18, andere)	0,9; 1,3; 1,9	basiert auf Ho et al. 1998 [60]; Muñoz et al. 2004 [61]
Progression nach Stadium (CIN1, CIN2, CIN 3, CIS, Karzinomstadium 1, 2, 3, 4)	1,7; 0,03; 0,045; 0,15; 0,18; 0,20; 0,20	Goldie et al. 2004 [51]; Kim et al. 2007 [59] und dort verwendete Quellen
Regression nach Stadium (CIN1, CIN 2, CIN 3)	0,37; 0,1; 0,04	Goldie et al. 2004 [51]; Kim et al. 2007 [59] und dort verwendete Quellen
Relative Regression Von CIN1 zu unauffällig Von CIN2 zu CIN1/unauffällig Von CIN3 zu CIN2/CIN1/unauffällig	1,0 0,7; 0,3 0,7; 0,15; 0,15	Kim et al. 2007 [59]
Altersspezifische Progressionsraten	0,175; 0,6; 0,9; 0,9; 0,9; 1,2	Auf Basis österreichischer Daten angepasst
Remission bei Karzinom nach Stadium (CIS, Karzinomstadium 1, 2, 3, 4)	0,35; 0,25; 0,2; 0,1; 0,1	Ursprüngliche Werte basierend auf norwegischen Daten, auf Basis österreichischer Daten angepasst
Sterberaten Zervixkarzinom nach Stadium (CIS, Karzinomstadium 1, 2, 3, 4)	0,05; 0,2; 0,5; 0,85; 1,0	Ursprüngliche Werte basierend auf norwegischen Daten, auf Basis österreichischer Daten angepasst
Anteil langsamer Progression nach HPV-Typ (Typ 16, Typ 18, andere)	0,96; 0,945; 0,985	Annahme
Relative typen-spezifische Progression (Typ 16, Typ 18, andere)	1,0; 1,05; 0,8	Annahme (Voraussetzung, um 75 % Inzidenz von Typ 16/18-Karzinomen zu erreichen)
Hysterektomie nach Alter für 6 Altersgruppen	$5 \cdot 10^{-4}$	Daten von Geoff Garnett (UK)
Verlust der natürlichen Immunität	0,05	Annahme
Transmissionsrate nach Virus-Typ (Typ 16, Typ 18, andere)	0,6; 0,1; 0,3	Ursprüngliche Daten von Geoff Garnett (UK) – im Modell angepasst (Annahme)

* Werte entsprechen jährlichen Raten, sofern nicht anders angegeben

5.7.2 Parameter zum Sexualverhalten

Zur sexuellen Aktivitäten liegen keine österreichischen Daten vor. Es wurden daher die im norwegischen Modell bzw. im Ursprungsmodell verwendeten Daten belassen. Diese beruhen auf dem "National Survey of Sexual Attitudes and Lifestyles II" (UK, 2000) und auf dem „Norwegian Health Survey 2002“.

keine Daten zu sexueller Aktivität in Österreich

Die sexuelle Aktivität wird im Modell in drei Gruppen eingeteilt (niedrig, mittel, hoch), die durch die Häufigkeit von Partnerwechsel definiert sind. Personen mit häufigem Partnerwechsel (hohe Aktivität) haben im Modell eine niedrige Anzahl an Sexualakten pro Partnerschaft und umgekehrt. Tabelle 5.7-2 zeigt die Matrix für die Anzahl der Sexualakte bei der Mischung von Partnern mit unterschiedlichem Aktivitätsniveau. Z.B. wurde

3 verschiedene Aktivitätsniveaus angenommen

bei zwei Partnern mit jeweils hoher Aktivität (häufiger Partnerwechsel) von 2 Sexualakten pro Partnerschaft ausgegangen.

Tabelle 5.7-2: Sexualakte pro Partnerschaft pro Jahr

Partner 1	Hoch	Mittel	Niedrig
Partner 2			
Hoch	2	12	104
Mittel	12	12	104
Niedrig	104	104	104

Quelle: National Survey of Sexual Attitudes and Lifestyles II (UK, 2000) und Survey of sexual behaviour in Norway (2002)

Die weiteren im Modell verwendeten Parameter zum Sexualverhalten sind in Tabelle 5.7-3 aufgelistet.

Tabelle 5.7-3: Modellparameter zum Sexualverhalten

Parameter zu Sexualverhalten	Größe*	Quelle
Anteil der Personen in Gruppen mit unterschiedlicher sexueller Aktivität (niedrig, mittel, hoch)	0,869; 0,125; 0,006	Berechnet auf Basis von Ergebnissen des "National Survey of Sexual Attitudes and Lifestyles II" (UK, 2000) und des "Survey of sexual behaviour in Norway" (2002)
Relative Aktivität (hoch, mittel, niedrig)	37,0; 8,5; 1,0	Berechnet auf Basis von Ergebnissen des "National Survey of Sexual Attitudes and Lifestyles II" (UK, 2000) und des "Survey of sexual behaviour in Norway" (2002)
Aktivität nach Altersgruppen (Altersgruppe 1 bis 6)	6,0; 3,0; 2,0; 1,5; 1,0; 0,8	Berechnet auf Basis von Ergebnissen des "National Survey of Sexual Attitudes and Lifestyles II" (UK, 2000) und des "Survey of sexual behaviour in Norway" (2002)
Durchschnittliche Rate des Partnerwechsels	0,8	Berechnet auf Basis von Ergebnissen des "National Survey of Sexual Attitudes and Lifestyles II" (UK, 2000) und des "Survey of sexual behaviour in Norway" (2002)

* Werte entsprechen jährlichen Raten, sofern nicht anders angegeben

5.7.3 Charakteristika der Studienpopulation

Impfung 12-jähriger bis 2060

In der Basisfallanalyse werden alle Kohorten von 12-Jährigen Mädchen bis 2060 geimpft. In der zweiten Alternative werden zusätzlich alle Kohorten von 12-jährigen Buben geimpft.

Populationsannahmen analog zur Demografie

Die Gesamtpopulation, die für die Berechnung der Kohortengröße und für die Prognose der österreichspezifischen Inzidenz/Mortalität sowie der Kosten verwendet wurde, entspricht hinsichtlich alters- und geschlechtsspezifischer Charakteristika der österreichischen Bevölkerung laut demographischen Daten und Prognosen zur Bevölkerungsentwicklung [62].

Für die Berechnung der verlorenen Lebensjahre aufgrund von Zervixkarzinom wurden die amtlichen österreichischen alters- und geschlechtsspezifischen Sterbetafeln verwendet. Die Restlebenszeit wurde jeweils für das mittlere Alter der 10-Jahres-Altersgruppen berechnet (z.B.: wurde für die Berechnung der Restlebenszeit von Frauen zwischen 15 und 24 die Restlebenserwartung 20-jähriger Frauen herangezogen).

Berechnung der Restlebenszeit auf Basis Sterbetafeln

5.7.4 Inanspruchnahme von Impfung und Screening

Um zu einem Anhaltspunkt für die Teilnehmerate an einer HPV-Impfung zu kommen, wurden die Teilnehmeraten bereits existierender Impfungen in Österreich (laut Auskunft des Bundesministeriums für Gesundheit, Familie und Jugend (BMGFJ) als Richtwerte herangezogen [63]. Es wurden Impfungen gewählt, die jeweils vollständig aus öffentlichen Mitteln finanziert werden:

andere Impfprogramme liefern Richtwerte

DTPHibHepBIPV ist ein Sechsfachimpfstoff mit dem Babys laut Impfplan grundimmunisiert werden. Über eine 2-jährige Nachverfolgung einer Geburtskohorte von Kindern im 1. Lebensjahr wurde eine Durchimpfungsrate von 86 % im Jahr 2005 und von 83 % im Jahr 2006 errechnet, wenn die gemeldeten Impfungen als Quelle herangezogen werden. Wird der erfasste Impfstoffverbrauchs als Basis herangezogen, ergibt sich eine Durchimpfung von gut 90 %.

Durchimpfungsraten von 83 – 90 % bei Baby-Grundimmunisierung

Realistischere Werte für die HPV-Impfung sind aus den Erfahrungen mit Schulimpfungen zu gewinnen: DTP (Boostrix) ist ein Impfstoff gegen Diphtherie, Tetanus und Keuchhusten, mit dem Schulabgänger geimpft werden. Es handelt sich hierbei um eine Auffrischungsimpfung. Die Berechnung der Durchimpfungsrate erfolgte über eine Nachverfolgung der Geburtskohorte der Kinder im 15. Lebensjahr (laut Impfplan) über zwei Jahre hinweg. Danach betrug die Teilnehmerate im Jahr 2005 44 % und im Jahr 2006 47 %. Die tatsächliche Durchimpfungsrate dürfte etwas höher sein, da in einem Impfstoffjahr auch andere Geburtenjahrgänge geimpft werden. Nach der Methode des Impfstoffverbrauchs berechnet, ergibt sich eine Durchimpfung von etwa 75 %, der auch für andere Schulimpfungen zutrifft.

Schulimpfungen als realistische Annahmen

Für die Basisfallanalyse wurde – basierend auf der zur Verfügung stehenden Information und der Einschätzung der zuständigen Experten im BMGFJ – eine Durchimpfungsrate von 65 % als realistisch angenommen. Es wird davon ausgegangen, dass im Zeitverlauf eine höhere Durchimpfungsrate erreichbar ist. Um dieser Unsicherheit Rechnung zu tragen, erfolgte in der Sensitivitätsanalyse eine Variation der Durchimpfungsrate zwischen 55 % und 85 %.

Durchimpfungsrate von 65 % als Basisfallanalyse, Variation bis 85 % in Sensitivitätsanalysen

Für die Teilnehmerate am Screening liegen unterschiedliche Daten vor. Für die Studie wurden Daten der Sozialversicherungsträger herangezogen [16, 64], da diese fast alle Bundesländer einschließen. Andere Quellen (z.B. aus dem steiermärkischen Gesundheitsberichten [18, 19], die auf Telefoninterviews beruhen), gehen von höheren Teilnehmeraten aus, so dass hier ein Unsicherheitsfaktor besteht.

Screening-Raten aus Versicherungsdaten

Tabelle 5.7-4 zeigt die Teilnehmeraten laut Sozialversicherungsdaten nach Altersgruppe bezogen auf ein 1-jähriges Beobachtungsintervall (3. Quartal 2004 bis einschließlich 2. Quartal 2005) und ein 3-jähriges Beobachtungsintervall (3. Quartal 2003 bis einschließlich 2. Quartal 2006).

Tabelle 5.7-4: Teilnahmeraten Pap-Abstrich

Altersgruppen	1-jähriges Intervall*	3-jähriges Intervall**
	(3. Quartal 2004 bis 2. Quartal 2005)	(3. Quartal 2003 bis 2. Quartal 2006)
Anteil in %		
Bis 9	0,01	0,03
10-19	13,81	20,85
20-29	43,91	74,41
30-39	42,18	71,50
40-49	36,93	66,75
50-59	31,09	57,37
60-69	24,98	47,16
70-79	13,39	28,11
80-89	4,68	12,31
90 und mehr	0,99	2,98
Insgesamt	26,57	46,95

Quellen: [16, 64]

* ohne Vorarlberg

**ohne Vorarlberg und Salzburg

30 % (1 Jahr) bzw. 50 %
(3 Jahre) nehmen an
Früherkennung teil

Bezogen auf ein 1-jähriges Beobachtungsintervall nahmen insgesamt knapp 30 % der Frauen an der Früherkennung teil, ausgeweitet auf 3 Jahre waren es knapp 50 %. Im Modell wurde auf Basis dieser Information davon ausgegangen, dass 30 % der Frauen (jedoch mit - entsprechend der Information in Tabelle 5.7-4 – unterschiedlichen altersspezifischen Teilnahmeraten) jährlich am Screening teilnehmen. Das Screeningverhalten wurde in den Impfszenarien unverändert belassen.

Sensitivität: 50 - 100 %;
Spezifität: 95 %

Es wurde eine Spezifität von 95 % und eine stadienabhängige Screening-sensitivität angenommen. Diese beträgt bei CIN-1 50 %, bei CIN-2 63%, bei CIN-3 64 % und bei den unterschiedlichen Zervixkarzinomstadien jeweils 100 %. Die Quelle dafür waren internationale Daten [65], die davon ausgehen, dass bei höhergradiger Dysplasie die Sensitivität steigt und im schlechtesten Fall bei etwa 50 % liegt.

Screeningbeginn in
Modell: 1989

Das Screening wurde in Österreich Ende der 1960er Jahre in Form eines opportunistischen Screenings eingeführt. Auf Basis einer Studie von Vutuc et al. [66], die von einer relativ stabilen Teilnahme seit Anfang der 1990er Jahren berichtet, wurde im Modell der Beginn der derzeitigen Screeningpraxis mit 1989 festgelegt.

Tabelle 5.7-5: Screeningparameter im Modell

Parameter zu Screening	Größe*	Quelle
Teilnahmerate Screening	0,3	Österreichische Daten (siehe vorherige Tabelle)
Beginn derzeitiger Praxis	1989	Österreichische Daten[66]
Relative Screening Rate nach Altersgruppen	0,96; 1,44; 1,32; 1,13; 0,95; 0,64	Österreichische Daten (siehe vorherige Tabelle)
Sensitivität nach Stadium (CIN1, CIN2, CIN3, CIS, Karzinomstadium 1, 2, 3, 4)	0,50; 0,63; 0,64; 1,0; 1,0; 1,0; 1,0; 1,0	Coste et al. 2003 [65]
Screeningrate geimpfter Frauen	0,3	Österreichische Daten/Annahme

* Werte entsprechen jährlichen Raten, sofern nicht anders angegeben

5.7.5 Effektivität der Impfung

Entsprechend der vorhandenen Evidenz zur Wirksamkeit (siehe Kapitel 3.2.2, [67]) wurde im Modell eine 90% ige Wirksamkeit der Impfung gegen eine persistierende HPV-16 bzw. 18-Infektion bei 12-jährigen Mädchen ohne vorherigen Geschlechtsverkehr angenommen. Da zur Dauer des Schutzes noch keine gesicherte Aussage möglich ist, wurde – als konservative Strategie – in der Basisfallanalyse von einer Abnahme des Schutzes in 10 Jahren $[(0,9 \cdot \exp(-0,0118 \cdot 10))]$ und einer einmaligen Auffrischung ausgegangen. Da das Programm nicht ermöglicht, die Auffrischung bei einer bestimmten Altersgruppe durchzuführen, wurde die Auffrischung auf die gesamte Altersgruppe der 15 bis 24 „verteilt“. Die Folge ist eine leichte Überschätzung des Effekts. Sowohl Wirksamkeit als auch Dauer des protektiven Effekts wurden in Sensitivitätsanalysen variiert.

90%ige Effektivität gegen HPV-16/18-Infektion + abnehmender Schutz angenommen

Es wird davon ausgegangen, dass keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auftreten und dass die Impfung auch bei Buben gegen eine HPV-Typ-16,18-spezifische Infektion wirksam ist. Der Effekt der Impfung auf sonstige HPV-assoziierte Erkrankungen (z.B. Genitalwarzen), sowie sonstige Folgeeffekte (z.B. Auswirkungen auf Frühgeburten aufgrund reduzierter Konisationen) ist nicht Teil der Fragestellung und wurde daher nicht berücksichtigt.

Nebenwirkungen, andere Erkrankungen und indirekte Effekte nicht berücksichtigt

5.7.6 Kosten

Die länderspezifischen Mengen- und Preisgerüste und somit die Kosten sind einer der zentralen Gründe, warum eine direkte Übertragung ausländischer Modellergebnisse auf den österreichischen Kontext nicht möglich ist.

andere Länder, andere Mengen- und Preisgerüste

Die vorliegende Evaluierung wurde daher mit österreichspezifischen Kosten für die relevanten Leistungen durchgeführt. Die Art der durchgeführten Leistungen, sowie die Mengengerüste basieren auf österreichischen Leitlinien zum Zervixkarzinomscreening und zur Zervixkarzinombehandlung. Ergänzende Informationen wurden über Befragung medizinischer Experten eingeholt.

österreichspezifische Kosten angenommen

Kostendarstellung erfolgt getrennt	<p>Es wurden sowohl die direkten Kosten als auch die indirekten Kosten berechnet. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für beide Kostenarten getrennt. Die Angaben zu Kosten beziehen sich auf das Preisniveau im Jahr 2007.</p> <p>Im Detail wurde folgende Vorgangsweise gewählt:</p> <p>Methode zur Berechnung der direkten Kosten</p>
Leitlinien als Basis für direkte Kosten	<p>Basis für die Berechnung der direkten Kosten des Zervixkarzinomscreenings bildete die Leitlinie für die Diagnose und Therapie von Cervikalen Intraepithelialen Neoplasien (CIN) und Mikrokarzinomen der Cervix uteri [30].</p> <p>Basis für die Berechnung der direkten Kosten für Diagnose, Behandlung und Nachbetreuung bei invasivem Zervixkarzinom bildete die Leitlinie für die Behandlung des Zervixkarzinoms [31], sowie die Informationen aus mehreren Gesprächen mit Experten an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde Innsbruck sowie an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde Wien.</p>
administrative Daten von Sozialversicherungsträgern und LKF-Daten	<p>Für die Preise/Tarife der einzelnen Leistungskomponenten wurden administrative Daten der Sozialversicherungsträger (Honorarordnungsdatenbank), sowie Daten aus der Dokumentation des „Leistungsorientierten Krankenanstalten Finanzierungssystems“ (LKF) zur Verfügung gestellt. Die Kostenberechnung beruht auf der Annahme, dass diese Tarife und die mit einem monetären Wert versehenen LKF-Punkte pro Leistung einen Näherungswert für die tatsächlichen Kosten darstellen.</p>
Impfkosten gemäß Preise im September 2007	<p>Als Quelle für die Kosten der Impfung wurden die im September 2007 gültigen Preise und die Honorarordnungsdatenbank (für die ärztliche Leistung) herangezogen.</p>
Unterteilung in Leistungspakete	<p>Die gesamten Leistungen, die im Rahmen von Zervixkarzinomscreening und -behandlung, sowie bei einer HPV-Impfung anfallen, wurden in folgende Leistungspakete unterteilt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Routine-Screening mit Pap-Test 2. Diagnostisches follow-up bei auffälligem zytologischen Befund 3. Management/Behandlung von Zervixkarzinomvorstufen (insbesondere CIN 3) 4. Diagnostik bei invasivem Zervixkarzinom 5. Behandlung eines invasiven Zervixkarzinoms 6. Impfung
Annahmen laut Leitlinien und Experten	<p>Für diese Leistungspakete wurden die Annahmen zum typischen Ressourcenbedarf/Minimalleistungen auf Basis der Leitlinien und Expertengespräche definiert. Leistungskomponenten, die laut Expertenmeinung sehr selten durchgeführt werden (z.B. Exenteration) und einen unerheblichen Einfluss auf die Gesamtkosten haben, wurden nicht berücksichtigt. Eine genaue Beschreibung der Annahmen ist im Anhang unter 10.2 dargestellt.</p>
Gesamtkosten für 2003 gescreente und behandelte Frauen auf € 66.9 Mio. geschätzt	<p>Tabelle 5.7-6 zeigt die Kosten für die einzelnen Leistungspakete (ohne Impfung). Die Gesamtkosten für alle im Jahr 2003 gescreenten und behandelten Frauen (inkl. Folgekosten) werden auf € 66,9 Mio. geschätzt. Den größten Anteil an den Gesamtkosten machen mit gut 60 % die Kosten für das Routinescreening mit Pap-Test aus. Ein Fünftel der Kosten entfällt</p>

auf das Leistungspaket „Management/Behandlung von Zervixkarzinomvorstufen“, dessen Kosten wesentlich durch die Anzahl und Preise für die Konisationen beeinflusst werden. 15 % der Gesamtkosten werden durch die Behandlung des invasiven Zervixkarzinoms verursacht.

Tabelle 5.7-6: Geschätzte Gesamtkosten der Leistungspakete auf Basis 2003

Leistungspaket	Kosten in €	%
Routinescreening mit Pap-Test	41.257.500	61,71
Diagnostisches follow-up bei auffälligem zytologischen Befund	1.543.282	2,31
Management/Behandlung von Zervixkarzinomvorstufen	13.736.205	20,55
Diagnostik bei invasivem Zervixkarzinom	111.871	0,17
Behandlung der invasiven Zervixkarzinome	10.209.349	15,27
Gesamtkosten für „Screening only“ Strategie (für alle im Jahr 2003 Gescreente + Behandelte inkl. Folgekosten)	66.858.206	100

Quelle: eigene Berechnung auf Basis von LKF-Daten und Daten der Sozialversicherungsträger

Tabelle 5.7-7 zeigt die Zusammensetzung der Leistungspakete, die Preise/Tarife der einzelnen Leistungskomponenten, sowie die Anzahl durchgeführter Leistungen im Detail.

Tabelle 5.7-7: Kosten der einzelnen Leistungspakete im Zusammenhang mit Zervixkarzinomscreening und -behandlung

Leistungseinheiten		Preise/ Tarife in € (2007)	Gesamtzahl Leistungen (Schätzung auf Basis 2003)	Kosten in €
Routinescreening mit Pap-Test				
	Facharztleistung + Pap Abstrich	19,85	1.500.000	
	Zytologischer Befund	7,66		
	Gesamt			41.257.500
Diagnostisches follow-up bei auffälligem zytologischen Befund				
Pap III	Facharztleistung	15,04	16.350	
	Kolposkopie	8,04		
	(HPV Test)*	39,83		
	Gesamt			540.163
Pap III D bis V	Facharztleistung	15,04	21.150	
	(Wiederholung Pap-Abstrich)*****			
	Kolposkopie	8,04		
	Biopsie + Histo*****	24,00		
	Vaginalsono (nur III G)	24,59		
	(Wiederholung Pap-Abstrich)*****			
	Gesamt			1.003.119
Management/Behandlung von Zervixkarzinomvorstufen				
	Konisation**	2715,00	5.000	
	Facharztleistung	15,04		
	Kolposkopie	8,04		
	(Pap-Abstrich)*****			
	HPV-Test (23 %)***	39,83		
	Gesamt			13.736.205
Diagnostik bei invasivem Zervixkarzinom (klinisches Staging)				
	CT des kleinen Beckens (90 %)	110,00	473	
	MR des kleinen Beckens (35 %)	165,00		
	Thoraxröntgen	39,61		
	Zystoskopie (15 %)	24,28		
	Rektoskopie (15%)	23,08		
	Laborparameter	33,05		
	Gesamt			111.871
Behandlung eines invasivem Zervixkarzinoms				
	siehe nächste Tabelle			

Quelle: eigene Berechnung auf Basis von LKF-Daten und Sozialversicherungsdaten

* Annahme: wird nur bei einem Viertel aller Pap III verrechnet, da laut HVB nur bei einem KV-Träger verrechenbar

** Konisationen im Jahr 2005: 5.668; für das Jahr 2003 und um Doppelzählungen bei Karzinombehandlung zu vermeiden, wurde auf 5.000 abgerundet

***wenn Konisation nicht im Gesunden

****Wiederholung der Pap-Abstriche wurde hier nicht berücksichtigt, da bereits in Gesamtanzahl der Pap-Abstriche enthalten

*****nur Tarif für histologische Befundung vorliegend

(siehe Anhang 10.2 für Details und Quellen zu diesen Annahmen)

Tabelle 5.7-8 greift die Kostenberechnung für die Behandlung des invasiven Zervixkarzinoms gesondert heraus. Auf Basis der zur Verfügung stehenden Kostendaten ergeben sich in Österreich für die Behandlung der im Jahr 2003 aufgetretenen Zervixkarzinome durchschnittliche Kosten pro Fall von etwa € 21.600. Bezogen auf die einzelnen Zervixkarzinomstadien wurden durchschnittliche Behandlungskosten zwischen € 16.500 und € 28.200 berechnet. Je fortgeschrittener das Karzinom, umso höher sind die durchschnittlichen Kosten pro Fall. Die Gesamtkosten sind mit etwa € 4,2 Mio. im Zervixkarzinomstadium 1 am höchsten und am geringsten bei der Behandlung des Stadiums 2 (ca. € 2 Mio.). Insgesamt wurden die Gesamtkosten für die betreffenden Fälle auf ca. € 10,2 Mio. geschätzt.

**Kosten Zervixkarzinom:
€10,2 Mio.**

Tabelle 5.7-8: Kosten der Behandlung eines invasiven Zervixkarzinoms

Anzahl der Neuerkrankungen 2003 (Statistik Austria): 473						
Stadium	1	2	3	4		
Anzahl	254	77	98	44		
Anteil (%)	54	16	21	9		
Standardbehandlung	Unit costs (€)	Gesamtkosten (€)				Summe (€)
Chirurgische Behandlung*						
Radikale Hysterektomie	11.894	2.006.518	0	0	0	2.006.518
Konisation	2.715	117.777	0	0	0	117.777
Hysterektomie	7.397	213.921	0	0	0	213.921
Radiochemotherapie**						
Teletherapie (27 sessions)	10.418	478.818	803.031	1.025.979	457.565	2.765.394
Brachytherapie (5 sessions)	6.656	81.339	513.060	655.503	292.340	1.542.242
Chemotherapie (Cisplatin; 6 Zyklen)	5.676	260.887	437.537	559.012	249.307	1.506.744
Rezidiv***						
Radiotherapie	17.074	346.295	0	0	0	346.295
Chemotherapie	5.676	28.782	153.138	363.358	211.911	757.189
Nachbehandlung extramural (10 Jahre)****						
Facharzt	15	70.006	16.555	12.738	3.118	102.416
Tumormarker	18	84.854	20.066	15.439	3.779	124.138
Vaginalultraschall	25	56.668	12.927	9.444	2.084	81.123
Zytologie	8	24.818	5.751	4.300	996	35.865
Mammadiagnostik	50	115.225	26.284	19.204	4.238	164.951
CT Thorax/Abdomen	110	306.201	71.561	54.164	12.851	444.778
Gesamtbehandlungskosten für Patientinnen aus Jahr 2003		4.192.108	2.059.909	2.719.141	1.238.191	10.209.349
Durchschnittliche Behandlungskosten pro Fall		16.536	26.724	27.611	28.192	21.584

Quelle: eigene Berechnung auf Basis von LKF-Daten und Daten der Sozialversicherungsträger

*95% der Patientinnen in Stadium 1 erhalten chirurgische Behandlung; davon 70 % radikale Hysterektomie, 18 % Konisation, 12 % Hysterektomie;

** 5 % der Patientinnen in Stadium 1 und 100 % der Patientinnen ab Stadium 2 erhalten primäre Radiochemotherapie;

*** 10% der Patientinnen in Stadium 1 bekommen ein Rezidiv, davon werden 80 % mit Strahlentherapie und 20 % mit Chemotherapie behandelt; 35 % der Patientinnen in Stadium 2, 65 % der Patientinnen in Stadium 3 und 85 % der Patientinnen in Stadium 4 bekommen ein Rezidiv; diese werden alle mit Chemotherapie behandelt

**** in 10 Jahren erfolgen: 20 Facharztbesuche, 20x Tumormarkerdiagnostik, 14x Zytologie, 10xVaginalultraschall, 12xCT Thorax/Abdomen, 10x Mammadiagnostik (Mammographie, Mammasonographie)

(siehe Anhang 10.2 für Details und Quellen zu diesen Annahmen)

<p>Impfkosten: Impfmittel plus ärztliche Leistung</p>	<p>Die Kosten für die Impfung setzen sich zusammen aus dem Preis der Impfung pro Dosis für jeweils drei Teilimpfungen und den Kosten für die ärztliche Leistung zur Verabreichung der Impfung. Es standen mehrere Impfpreise zur Verfügung: der Fabriksabgabepreis (€ 110), der Apotheken-einstandspreis (€ 121,55), der Kassenpreis für die Abgabe in Apotheken (€141,60), der Privatverkaufspreis (€ 208) und der Aktionspreis der österreichischen Apotheken bis September 2007 (€ 155).</p>
<p>€360 je Impfung als kalkulierter Gesamtpreis</p>	<p>Der Preis für die Impfung würde bei zentralem Einkauf unter dem Fabriskabgabepreis liegen, es war jedoch zum Zeitpunkt der Analyse nicht bekannt, wie hoch er genau sein wird. Umgekehrt kann eine etwaige Auffrischung vermutlich nicht zentral organisiert werden, wodurch ein höherer Preis wahrscheinlich ist. Daher wurde in der Basisfallanalyse der Fabriksabgabepreis herangezogen und dieser in einer Sensitivitätsanalyse variiert. In der Basisfallanalyse wurden für die Impfung mit jeweils drei Dosen inklusive ärztlicher Leistung Gesamtkosten von € 360 pro geimpfter Person veranschlagt.</p>
<p>Aktueller Einkaufspreis: €108 je Dosis</p>	<p>Mittlerweile wurde ein Einkaufspreis von € 108 pro Dosis verhandelt (insgesamt € 354 für 3 Dosen und ärztliche Leistung). Aufgrund des späten Zeitpunkts dieser Information können die Berechnungen nicht mehr an diesen Preis angepasst werden, es erfolgt jedoch eine zusätzliche Berechnung mit dem um € 2 niedrigeren Dosispreis um den Einfluss auf das Ergebnis zu testen.</p>
<p>Begleitforschung, Info-Kampagnen als Kosten nicht berücksichtigt</p>	<p>Die Berechnung berücksichtigt nur die unmittelbaren Impfkosten. Weitere Kosten, die im Rahmen eines organisierten Impfprogramms möglicherweise zusätzlich anfallen werden (z.B. Informationskampagnen, Begleitforschung) bleiben in der vorliegenden Berechnung unberücksichtigt.</p>
<p>Basis für Kostenschätzung: Bevölkerungsentwicklung, prognostizierte Karzinominzidenz, HPV-Prävalenz</p>	<p>Für die Vorausschätzung der direkten Kosten bis 2060 im Szenario „SCREENING only“ wurden die Basiskosten aus dem Jahr 2003 entsprechend der Bevölkerungsveränderung anteilig berechnet. Für die Impfkosten bildete die Prognose zur Anzahl 12-jähriger Mädchen und Buben bis zum Jahr 2060 die Basis. Die potenzielle Kostenreduktion bei der Zervixkarzinombehandlung in den Impfszenarien wurde entsprechend der im Modell prognostizierten Reduktion der Zervixkarzinominzidenz berechnet. Als Indikator für die potenzielle Kostenreduktion aufgrund verringerter Vorstufen wurde die relative Reduktion der HPV-Prävalenz herangezogen.²</p>
<p>Produktivitätsverluste gemäß Einkommens- und Arbeitsmarktstatistik</p>	<p>Methode zur Berechnung der indirekten Kosten</p> <p>Quellen für die Berechnung der indirekten Kosten (Produktivitätsverluste) waren der Einkommensbericht des Rechnungshofs [68] zur Berechnung der durchschnittlichen Bruttoeinkommen, die Arbeitsmarktstatistik [69] zur Berechnung der durchschnittlichen Wochenarbeitszeit und die Sozialversicherungsstatistik [70] zur Berechnung der verbleibenden Arbeitsjahre bis Pensionsantritt, sowie zur Berechnung der durchschnittlichen Anzahl an Krankenstandstagen.</p>

² Details zur Berechnung sind auf Anfrage erhältlich

Die Basis für die Quantifizierung der Produktivitätsverluste bildete der „Humankapitalansatz“. Diese Methode quantifiziert Produktivität auf Basis des Erwerbseinkommens. Das bedeutet, dass etwaige Produktivitätsverluste durch Krankenstände oder frühzeitigem Tod nach dem potenziellen Einkommensentgang bemessen werden. Diese Methode ist aus folgenden Gründen umstritten:

- ❖ Produktivität entsteht nach dem Humankapitalansatz nur über bezahlte Arbeit, während unbezahlte Arbeit (Kinderbetreuung, ehrenamtliche Arbeit, familiäre Pflege etc.) nicht in die Standardberechnung einfließt, obwohl sie eine wesentliche Voraussetzung für das Funktionieren der Wirtschaft und Gesellschaft insgesamt darstellt. Das ist vor allem deshalb problematisch, weil das Verhältnis von bezahlter und unbezahlter Arbeit geschlechtsspezifisch strukturiert ist und unbezahlte Arbeit primär von Frauen geleistet wird. Die Folge der Berechnung auf Basis des Humankapitalansatzes ist, dass Frauen von medizinischen Leistungen theoretisch weniger profitieren (da sie einen geringeren Produktivitätsgewinn durch die Behandlung erwarten können), als Männer. Die Ergebnisse sind daher bei frauenspezifischen Leistungen (wie etwa bei der HPV-Impfung) systematisch ungünstiger als bei männerspezifische Leistungen, was vor allem bei einem Vergleich von unterschiedlichen medizinischen Leistungen zu Verzerrungen führt [42].
- ❖ Menschen, die keiner bezahlten Arbeit (mehr) nachgehen (können), wie etwa ältere Menschen oder Personen mit schweren Behinderungen tragen laut Humankapitalmethode nicht zur Produktivität bei und werden daher mit dieser Methode systematisch benachteiligt.
- ❖ Die Methode geht davon aus, dass der Arbeitskraftausfall durch Krankenstand oder durch frühzeitigen Tod mit 100 % zu bewerten ist. Kritiker führen aber an, dass nach längerem Ausfall einer Arbeitskraft diese – gerade in Zeiten hoher Arbeitslosigkeit – ersetzt wird, erkrankte Personen nach ihrer Rückkehr einen Teil der Arbeit nachholen oder diese von KollegInnen in Mehrarbeit übernommen wird. Die Humankapitalmethode führe daher zu einer Überschätzung des Produktivitätsverlustes [71]. Als Alternative wurde die „Friktionskostenmethode“ entwickelt, die den Produktivitätsverlust nur für die Dauer bis zur Nachbesetzung einer Arbeitskraft annimmt. Dazu fehlen aber empirische länderspezifische Daten. Die Friktionskostenmethode ist daher mit einer Reihe von noch ungeklärten empirischen Problemen behaftet, sodass sie bisher nur in Einzelfällen eingesetzt wurde.
- ❖ Ein weiterer Kritikpunkt bezieht sich auf die Gefahr der Doppelzählung, die bei bestimmten Evaluationstypen (Kostennutzwertanalyse, Kostennutzenanalyse) besteht: Wenn etwa QALYs als Outcome Parameter berechnet werden, würden diese im Rahmen der Ermittlung der Lebensqualität auch die Arbeitsfähigkeit bzw. den Einkommensentgang berücksichtigen. Das „Panel on cost-effectiveness in Health and Medicine“ [72] hat daher empfohlen, bei diesen Analysemethoden die Produktivitätsverluste nur im Nenner (also bei den Gesundheitseffekten) des Kostennutzwertverhältnisses zu berücksichtigen.

Humankapitalmethode:
Produktivität auf Basis
von Erwerbseinkommen

Methode umstritten:

frauenspezifische
Diskriminierung

nicht als produktiv
bewertete Personen
benachteiligt,

Überschätzung des
Produktivitätsverlustes,

Gefahr der
Doppelzählung bei
bestimmten
Evaluationstypen,

<p>volkswirtschaftliche Perspektive nicht zweckmäßig</p>	<p>✳ Zusätzlich wird kritisiert, dass es inkonsistent sei, wenn eine Evaluation von gesundheitspezifischen Effekten auf der Kostenseite sämtliche Kosten einer Volkswirtschaft berücksichtige anstatt sich auf gesundheitsbudget-relevante Kosten zu beschränken [73]. Dem widersprechen jedoch andere ExpertInnen, für die gerade die Beschränkung auf einzelne Budgets zu kurz greift, da dies eine fragmentierte Sichtweise und das Denken in der Kategorie einzelner Kostenträger unterstütze [35].</p>
<p>Methodenauswahl:</p>	<p>Für die vorliegende Studie wurde – unter Berücksichtigung der Methodenkritik – folgende methodische Vorgangsweise gewählt, die auch mit Empfehlungen in der Literatur konform geht [35]:</p>
<p>vorhandene Daten unterstützen nur Humankapitalansatz</p>	<p>Das Problem der Doppelzählung trifft auf den für die österreichische Analyse gewählte Evaluationstyp (Kosteneffektivitätsanalyse) nicht zu. Die in Österreich zur Verfügung stehenden Daten ermöglichen nur die Durchführung des Humankapitalansatzes. Um jedoch – gerade im Zusammenhang mit der HPV-Impfung als frauenspezifische Maßnahme – das Problem der systematischen Diskriminierung hintan zuhalten, wurden – in Anlehnung an [35] – die Einkommensverluste, die mit dem Zervixkarzinom verbunden sind, nicht auf Basis des frauenspezifischen Einkommens bzw. der frauenspezifischen Erwerbsrate bemessen, sondern es wurde das österreichische Durchschnittseinkommen, die allgemeine Erwerbsrate und das durchschnittliche Alter der Pensionierung für die Berechnung verwendet [35].</p>
<p>Berechnung mit Durchschnittseinkommen</p>	<p>Der Einkommensentfall wurde bis zum österreichspezifischen Durchschnittsalter der Pensionierung angenommen. Es wurde der Median des Jahresbruttoeinkommens unselbständiger Beschäftigter sowie die Erwerbsquote für das letzte verfügbare Jahr als Näherungswert für die Berechnung herangezogen. Für die Berechnung der indirekten Kosten durch Krankenstände wurde die durchschnittliche Dauer der Krankenstände in der Krankheitsgruppe „Krebs der Brust, Harn- und Geschlechtsorgane“ herangezogen und der damit verbundene Einkommensentfall berechnet. Tabelle 5.7 9 führt die verwendeten Parameter im Überblick an. Die Ergebnisse werden in Kapitel 6.3 für direkte und indirekte Kosten getrennt dargestellt.</p>
<p>Methode</p>	<p>Der Einkommensentfall wurde bis zum österreichspezifischen Durchschnittsalter der Pensionierung angenommen. Es wurde der Median des Jahresbruttoeinkommens unselbständiger Beschäftigter sowie die Erwerbsquote für das letzte verfügbare Jahr als Näherungswert für die Berechnung herangezogen. Für die Berechnung der indirekten Kosten durch Krankenstände wurde die durchschnittliche Dauer der Krankenstände in der Krankheitsgruppe „Krebs der Brust, Harn- und Geschlechtsorgane“ herangezogen und der damit verbundene Einkommensentfall berechnet. Tabelle 5.7 9 führt die verwendeten Parameter im Überblick an. Die Ergebnisse werden in Kapitel 6.3 für direkte und indirekte Kosten getrennt dargestellt.</p>

Tabelle 5.7-9: Parameter und Bewertungsgrundlagen für indirekte Kosten

Parameter	Größe	Quelle
Jahresbruttoeinkommen 2005/Männer und Frauen (Median)	€ 22.320	[68]
Durchschnittlicher Wert einer Arbeitsstunde/ Frauen und Männer	€ 15,48	[68, 69]; eigene Berechnungen
Erwerbsquote 2006/Männer und Frauen; 15-64 Jahre	70,2 %	[69]
Durchschnittsalter der Pensionsneuzugänge 2006 (Männer und Frauen; alle Direktrenten)	58 Jahre	[70]
Durchschnittliche Krankenstandstage durch Zervixkarzinom	40 Tage	[13]

5.8 Modellvalidierung

Das epidemiologische Modell wurde zunächst mit österreichischen Daten (z.B. zur Screeningsituation) kalibriert. Für die externe Validierung des epidemiologischen Modells wurden die Modellergebnisse zu Zervixkarzinominzidenz und -mortalität mit der europäischen und der zwischen 2001 und 2006 in Österreich beobachteten altersspezifischen Zervixkarzinomepidemiologie (Krebsregister Statistik Austria) validiert.

Modell-Kalibrierung mit österreichischen Epidemiologie-Daten

Für die Validierung der Kostenberechnung wurden die Ergebnisse der österreichischen Kostenberechnung für die unterschiedlichen Leistungspakete mit den Ergebnissen der norwegischen Studie und mit internationalen Studien verglichen.

Kostenberechnungsvalidierung durch internat. Vergleich

5.9 Sensitivitätsanalysen

Zur Testung der Unsicherheit der Ergebnisse wurden mehrere univariate Sensitivitätsanalysen (Variierung einzelner Modellparameter oder Annahmen) durchgeführt. Variiert wurden Annahmen zu

univariate Sensitivitätsanalysen

- ✦ Dauer des Impfschutzes (15 Jahre, lebenslang)
- ✦ Teilnehmerate (55 % bis 85 %; basierend auf Teilnehmeraten bei anderen Impfungen in Österreich)

Weiters wurden variiert

- ✦ Wirksamkeit gegen HPV-Infektion (80 bis 100 %; basierend auf Ergebnissen klinischer Studien)
- ✦ Diskontierungsrate (0 % bis 5 %)
- ✦ Kosten der Impfung (halber Preis, Preisreduktion um 10 % und 20 %, Privatverkaufspreis)
- ✦ Kosten der Zervixkarzinombehandlung (minus/plus 10%)

5.10 Software

Das epidemiologische Modell wurde in der Programmiersprache „C“ programmiert, die Outputs des epidemiologischen Modells wurden in MS-EXCEL transferiert, die Kostenberechnung und die Berechnung der I-KEVs wurde mit MS EXCEL durchgeführt.

Programmiersprache „C“;
Software: MS EXCEL

6 Evaluationsergebnisse

6.1 Validierungsergebnisse

Die Modellergebnisse für die Zervixkarzinominzidenz und –mortalität zeigen eine gute Übereinstimmung mit europäischen Größenordnungen und mit den Inzidenz- und Mortalitätsdaten der Statistik Austria. Die Gesamtanzahl der jährlichen Neuerkrankungen und der Todesfälle für die Jahre 1995 bis 2006 laut Modell weichen nicht mehr als max. 15% von der beobachteten Inzidenz und Mortalität ab. Innerhalb dieser Spanne besteht eher eine leichte Überschätzung als eine Unterschätzung der Inzidenz und Mortalität. Da aber die Daten der Statistik Austria die Inzidenz und Mortalität eher unterschätzen (ein Teil der unspezifizierten Tumore der Gebärmutter, die in den zur Verfügung gestellten Daten nicht enthalten sind, wird Zervixkarzinomen entsprechen), dürften die Modellergebnisse in der Screeningalternative relativ gut der Realität entsprechen.

gute externe Validität

Auch bei der altersspezifischen Inzidenz und Mortalität entsprechen die Modellergebnisse weitgehend den in Österreich beobachteten Werten. Abweichungen zeigen sich primär in der Altersgruppe der 55 bis 64-Jährigen, sowie bei den 45 bis 54-Jährigen, wo das Modell die Anzahl der Fälle je nach betrachtetem Jahr etwas unter- oder überschätzt. Abbildung 6.1 1 und Abbildung 6.1 2 zeigen die Ergebnisse der externen Validierung für das jeweils jüngste verfügbare Jahr. Im Detail sind die Ergebnisse der Validierung im Anhang unter 10.1 dargestellt.

Inzidenz und Mortalität in Modell und Realität nahezu entsprechend

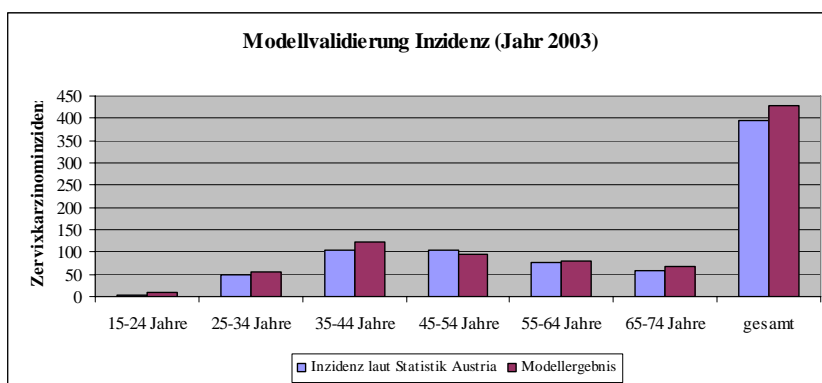


Abbildung 6.1-1: Modellvalidierung Inzidenz

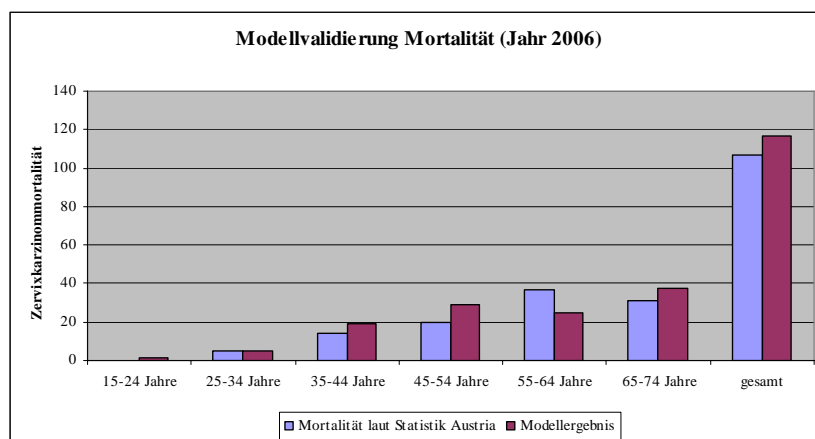


Abbildung 6.1-2: Modellvalidierung Mortalität

Unterschiede zu Norwegen bei Kosten der einzelnen Leistungspakete

Zur Validierung der Kostenberechnung wurde ein Vergleich mit der norwegischen Studie, sowie mit den US-Studien durchgeführt (siehe Tabelle 10.1 8 im Anhang). Der Vergleich der Kostenergebnisse mit Norwegen zeigt deutliche Unterschiede im Kostenverhältnis der untersuchten Leistungspakete. Die Leistungspakete „Behandlung von Zervixkarzinomvorstufen“ (Konisationen) und „Behandlung von Zervixkarzinom“ machen in Österreich (bei gleicher Berechnungsmethode) einen deutlich höheren Prozentsatz an den Gesamtkosten aus als in der norwegischen Kostenberechnung, während das Leistungspaket „Routinescreening mit Pap-Test“ in Norwegen drei Viertel aller Kosten ausmacht und in Österreich „nur“ ca. 60 %. Die durchschnittlichen Kosten pro Zervixkarzinombehandlung liegen in Norwegen bei umgerechnet ca. € 10.500, in der österreichischen Berechnung ergeben sich doppelt so hohe Kosten von etwa € 21.600.

Unterschiede im Behandlungsmanagement und bei Leitlinien

Die Abweichungen lassen sich durch verschiedene Unterschiede zwischen den beiden Systemen erklären: Einerseits wurden einige Leistungen, die in Österreich stationär durchgeführt werden, in der norwegischen Studie als ambulante Leistungen definiert. Sie sind damit in Österreich erheblich teurer (z.B. Radiotherapie); es dürften außerdem Unterschiede im Behandlungsmanagement und in den Leitlinien vorliegen. Beispielsweise werden zahlreiche CIN 2/3 Fälle in der norwegischen Analyse einer Laserbehandlung zugeordnet, während die österreichische Kostenberechnung auf der Expertenaussage beruht, dass hierbei die Konisation (und damit ein erheblich teurerer Eingriff) das Verfahren der Wahl ist. Einige weitere stationäre Leistungen scheinen in Österreich prinzipiell deutlich teurer zu sein, als in Norwegen (z.B. Brachytherapie, Konisation), während die Durchschnittstarife jener Leistungen, die in Österreich von den Sozialversicherungsträgern finanziert werden (Pap-Abstrich), etwas niedriger sind als die norwegischen. Einige (relativ teure) Leistungen wurden in der norwegischen Berechnung nicht berücksichtigt (z.B. Planung der Radiotherapie), in der österreichischen Kalkulation sehr wohl.

stationäre Leistungen in Österreich teurer

Norwegen: eher Unterschätzung der Kosten

Insgesamt ordnen die norwegischen AutorInnen ihr Kostenergebnis am unteren Ende einer möglichen Bandbreite ein. Ähnlich wie in Österreich stand auch in Norwegen nur eine beschränkte Anzahl von Tarifen als Anhaltspunkt zur Verfügung. Die tatsächlichen Kosten und mögliche Schwankungen des Ressourcenverbrauchs zwischen individuellen Patientinnen sind damit (wie auch in der österreichischen Berechnung) nicht abgebildet.

Im Gegensatz zur norwegischen Studie zeigt der Vergleich mit den US-Studien weniger Abweichungen (siehe Tabelle 10.1 8 im Anhang). Die österreichischen Ergebnisse zu den Kosten pro Zervixkarzinombehandlung in unterschiedlichen Stadien und die Kosten zur Behandlung der Zervixkarzinomvorstufen liegen etwa im Mittelfeld der Ergebnisse der US-Studien (inflation- und kaufkraftbereinigt), allerdings ist hier nicht genau kontrollierbar, ob die Berechnungsmethoden identisch sind und tatsächlich „Gleiches mit Gleichem“ verglichen wird.

Kosten mit US-Studien identisch, jedoch fraglich, ob Vergleich zulässig

Insgesamt wird die Verwendung der österreichischen Kostenergebnisse in den weiteren Berechnungen der Gesamtkosten und der Kosteneffektivitätsanalyse soweit als valide eingeschätzt, dass eine grobe Schätzung möglich ist. Die Datenlage und der Zeitrahmen erlauben keine Anwendung exakterer Berechnungsmethoden oder statistischer Verfahren.

Kosten grosso modo als valide eingeschätzt

6.2 Effektivität der Impfung

Die Abbildungen 6.2-1 bis 6.2-4 und die Tabellen 6.2-1 und 6.2-3 präsentieren die Effektivitätsergebnisse der Modellsimulation in 10-Jahres Intervallen (2008 bis 2060). Dargestellt ist die Zervixkarzinominzidenz und -mortalität der Alternative „SCREENING only“ im Vergleich mit der Impfung 12-jähriger Mädchen (HPV M; Basisfall) und mit der Impfung 12-jähriger Mädchen und Buben (HPV M+B). Zusätzlich sind mehrere Szenarien mit variierten Annahmen zu Durchimpfung, Wirksamkeit der Impfung und Dauer des Schutzes dargestellt. Die Charakteristika dieser Szenarien sind in Tabelle 6.2 2 beschrieben.

Effektivität in alternativen Szenarien mit variierten Annahmen

Zervixkarzinominzidenz

Wie Abbildung 6.2 1 und Tabelle 6.2 1 zeigen, sinkt in dem betrachteten Zeitraum die Zervixkarzinominzidenz in der geimpften Population kontinuierlich. Insgesamt ist zwischen 2008 und 2060 in der Alternative „SCREENING only“ bei allen 15 bis 74-jährigen Frauen mit 24.256 Neuerkrankungen zu rechnen, während bei einer Impfung von 12-jährigen Mädchen (65 % Durchimpfung; Wirksamkeit der Impfung gegenüber persistierende Infektionen 90 %; 1 Auffrischung) um 2.244 oder 9 % weniger Neuerkrankungen zu erwarten sind. Trotz Impfung erkranken aber im beobachteten Zeitraum weiterhin 22.012 Frauen neu an Zervixkarzinom.

Inzidenz: minus 2.244 Fälle (9 %) in 52 Jahren, aber...

...trotz Impfung ca. 22.000 Neuerkrankungen bis 2060

Aufgrund der kontinuierlich zunehmenden Reduktion ist im letzten betrachteten Jahr 2060 in der geimpften Population im Vergleich zu ausschließlich gescreenten Frauen mit einem Viertel (23 %) oder 101 weniger Karzinomen zu rechnen, während in den ersten 20 Jahren nur von einer 4%igen Reduktion der Inzidenz auszugehen ist.

in ersten 20 Jahren 4 % Reduktion bei Inzidenz, dann steigend auf minus 23 %

Erfolgt unter der Annahme eines abnehmenden Schutzes nach 10 Jahren keine Auffrischung, ist im gesamten Zeitraum nur mit 1.542 oder 6 % vermiedenen Neuerkrankungen zu rechnen, das sind um 702 neue Karzinome mehr, als mit Auffrischung.

ca. 700 Karzinome mehr ohne Auffrischung

Eine höhere Wirksamkeit der Impfung und insbesondere eine höhere Durchimpfungsrate verstärken hingegen die Reduktion der Neuerkrankungen. Unter maximal optimistischer Annahmen (100 % Wirksamkeit, 85 % Teilnahme, lebenslanger Schutz und daher keine Auffrischung)

best case: minus 10 % in 52 Jahren; 2060: minus 27 %

prognostiziert das Modell bei einer Impfung von 12-jährigen Mädchen in 52 Jahren eine Reduktion von 2.489 oder 10% neuen Zervixkarzinomen im Vergleich zum Screening. Etwa 21.767 Frauen würden trotzdem erkranken. Das sind um 245 Neuerkrankungen weniger als in der Basisfallanalyse. Im Jahr 2028 würden im Vergleich zum Screening 18 (4 %) Neuerkrankungen weniger auftreten. 2060 wären im Vergleich zum Screening 120 (27 %) Neuerkrankungen weniger möglich.

3,9 Neuerkrankungen
pro 100.00 Frauen
weniger in 2060

Die Inzidenzrate pro 100.000 Frauen sinkt unter maximal optimistischen Annahmen bis zum Jahr 2028 um 0,5 Neuerkrankungen pro 100.000. Im Jahr 2060 werden um 3,9 Neuerkrankungen pro 100.000 Frauen weniger prognostiziert. Im Jahresdurchschnitt aller betrachteten 52 Jahre wären dies pro Jahr um 48 neue Zervixkarzinome weniger.

Impfung von Buben
verbessert Prognose auf
minus 14 % neue Fälle
in 52 Jahren

Die Impfung von Mädchen und Buben verbessert den Effekt der Impfung. Bei einer 65 %igen Durchimpfung und einer Wirksamkeit von 90 % können im Vergleich zum Screening 3.447 Neuerkrankungen im gesamten Untersuchungszeitraum vermieden werden (14%). Im Vergleich zur Impfung von Mädchen alleine wären das weitere 1.203 Neuerkrankungen weniger. Etwa 20.809 Frauen würden laut Prognose weiterhin erkranken. Während auch bei einer Impfung von Mädchen und Buben im Vergleich zum Screening nach 20 Jahren nur etwa 7 % weniger Neuerkrankungen zu erwarten sind, ist im Jahr 2060 mit einem Drittel (33 %) weniger neuen Zervixkarzinomen zu rechnen.

best case: minus 15 %,
aber dennoch 20.500
Erkrankungen bis 2060

Unter maximal optimistischen Annahmen (100 % Wirksamkeit, 85 % Durchimpfung, lebenslanger Effekt und daher keine Auffrischung) können bei einer Impfung von Mädchen und Buben etwa 3.698 oder 15 % Zervixkarzinome im gesamten Untersuchungszeitraum vermieden werden, während 20.558 Frauen weiterhin erkranken.

5,3 Neuerkrankungen
pro 100.00 Frauen
weniger in 2060

Die Inzidenzrate pro 100.000 Frauen sinkt in diesem Szenario bis 2028 um 0,5, während im Jahr 2060 5,3 Neuerkrankungen pro 100.000 Frauen weniger zu erwarten sind.

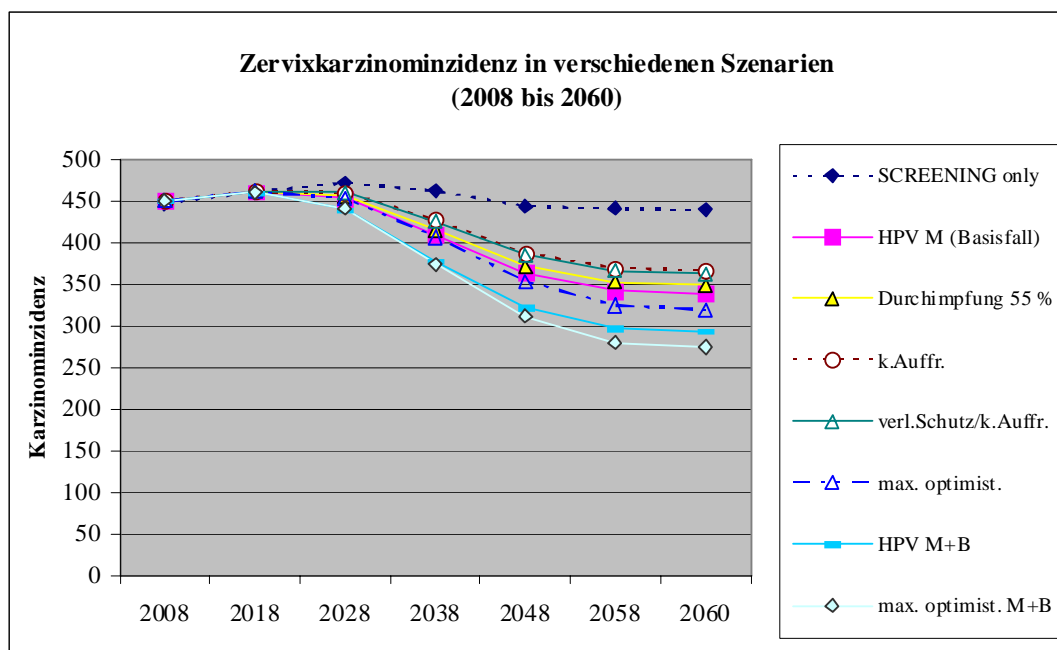


Abbildung 6.2-1: Zervixkarzinominzidenz in verschiedenen Szenarien

Tabelle 6.2-1: Zervixkarzinominzidenz 15 bis 24-jähriger Frauen in verschiedenen Szenarien

Jahr	SCREENING only	HPV M (Basisfall)	Red. absolut	%	k. Aufr.	Red. absolut	%	max. optimist	Red. absolut	%	Red./100.000 Frauen	HPV M+B	Reduktion absolut	%	max. opt. M+B	Red. absolut	%	Red./100.000 Frauen
2018	462	462	0	0	462	0	0	462	0	0	0,0	461	1	0	462	1	0	0,0
2028	473	454	19	4	461	11	2	455	18	4	0,5	441	32	7	442	31	7	0,5
2038	463	410	53	11	428	35	8	407	56	12	1,7	379	84	18	375	88	19	2,7
2048	445	364	81	18	389	56	13	355	90	20	2,9	323	122	27	313	132	30	4,2
2058	442	343	99	22	370	71	16	326	116	26	3,7	298	144	33	281	161	37	5,2
2060	441	340	101	23	367	74	17	320	120	27	3,9	294	146	33	275	165	37	5,3
Summe 2008 bis 2060	24.256	22.012	2.244	9	22.714	1.542	6	21.767	2.489	10	1,4	20.809	3.447	14	20.558	3.698	15	2,0

Tabelle 6.2-2: Beschreibung modellierter Szenarien

Bezeichnung	Geimpfte Population	Wirksamkeit	Durchimpfung	Auffrischung	Abnehmender Schutz
SCREENING only					
HPV M (Basisfall)	12-jährige Mädchen (+ 22-jährige Frauen)	90 %	65 %	Nach 10 Jahren	Ja, 90 % bis 80 % in 10 Jahren
HPV M + B	12-jährige Mädchen + Buben (+ 22-jährige Frauen und Männer)	90 %	65 %	Nach 10 Jahren	Ja, 90 % bis 80 % in 10 Jahren
Durchimpfung 55 %	12-jährige Mädchen (+22-jährige Frauen)	90 %	55 %	Nach 10 Jahren	Ja, 90 % bis 80 % in 10 Jahren
K. Auffr.	12-jährige Mädchen	90 %	65 %	-	Ja, 90 % bis 80 % in 10 Jahren
Verl. Schutz/k. Auffr.	12-jährige Mädchen	90 %	65 %	-	Ja, 90 % bis 80 % in 15 Jahren
Max. optimist.	12-jährige Mädchen	100 %	85 %	-	nein
Max. optimist. M + B	12-jährige Mädchen + Buben	100 %	85 %	-	nein

Zervixkarzinommortalität

Das gleiche Muster zeigt sich bei der Zervixkarzinommortalität. Abbildung 6.2 2 und Tabelle 6.2 3 zeigen die zu erwartende (reduzierte) Mortalität bei 15 bis 74-jährigen Frauen für die ausgewählten Szenarien im Zeitraum zwischen 2008 und 2060.

Unter den Basisfallannahmen wird bei einer Impfung von 12-jährigen Mädchen im gesamten Betrachtungszeitraum von 52 Jahren eine Reduktion von 6.811 auf 6.043 Todesfälle durch Zervixkarzinom prognostiziert. Das sind um 768 (11 %) weniger Todesfälle als im Szenario „SCREENING only“. 6.043 Frauen sterben in den nächsten 52 Jahren laut Prognose jedoch trotz Impfprogramm an Zervixkarzinom. Im Jahr 2028 – 20 Jahre nach Einführung der Impfung – wären 7 (6 %) weniger Todesfälle als mit derzeitiger Screeningpraxis zu erwarten. Im Jahr 2060 wären es knapp 30 % oder 33 Fälle weniger.

Erfolgt unter der Annahme eines abnehmenden Schutzes nach 10 Jahren keine Auffrischung, ist im gesamten Zeitraum nur mit 528 oder 8 % weniger Todesfällen zu rechnen, das sind um 240 mehr als mit Auffrischung. Insgesamt würden unter dieser Annahme etwa 6.283 Frauen weiterhin an Zervixkarzinom versterben.

Eine angenommene Wirksamkeit von 100 % und insbesondere eine deutlich erhöhte Durchimpfungsrate verbessern auch hinsichtlich Mortalität den Effekt der Impfung. Unter maximal optimistischen Annahmen (100 % Wirksamkeit, 85 % Durchimpfung, lebenslanger Effekt und daher keine Auffrischung) wäre im gesamten Betrachtungszeitraum mit 869 oder 13 % weniger Todesfällen zu rechnen als unter der derzeitigen Screeningpraxis. Das wären um etwa 101 weniger Todesfälle als im Basisfall „HPV M“. 2028 werden um 7 (6 %) weniger und 2060 um 41 (32 %) weniger Todesfälle prognostiziert als dies nach derzeitiger Screeningpraxis der Fall wäre.

Im Jahr 2028 beträgt Reduktion der Mortalitätsrate pro 100.000 0,03. Bis zum Jahr 2060 verstärkt sich die Reduktion der Mortalitätsrate auf 1,3 pro 100.000 Frauen.

Die Impfung von Mädchen und Buben würde im Gesamtzeitraum mit insgesamt 1.222 oder 18 % weniger Karzinomtodesfällen einhergehen als die Alternative „SCREENING only“. Das sind 454 weniger als bei einer Impfung von Mädchen alleine, wobei 5.589 Frauen weiterhin versterben würden.

Unter maximal optimistischen Annahmen wären bei einer Impfung von Mädchen und Buben in den nächsten 52 Jahren etwa 1.330 oder 20 % weniger Todesfälle durch Zervixkarzinom zu erwarten (bei weiterhin 5.480 vorhandenen Sterbefällen). Das entspricht einer Reduktion von 13 (10 %) im Jahr 2028 und einer Reduktion von 57 (45 %) im Jahr 2060.

reduzierte Mortalität zu erwarten

bis 2060 sinken Todesfälle von 6.811 auf 6.043 (11 %),

ohne Auffrischung: minus 8 %

best case: minus 869 (13 %) in 52 Jahren

bis 2060 sinkt Mortalitätsrate auf 1,3 Frauen von 100.000

Impfung von Buben: minus 1.200 (18 %)

maximal 20 % weniger Zervixkarzinomtote bis 2060

1,8 Todesfälle weniger bis 2060

Die Reduktion der Mortalitätsrate pro 100.000 Frauen wäre 0,03 im Jahr 2018 und im Jahr 2060 könnte man mit 1,8 Todesfällen pro 100.000 Frauen weniger rechnen.

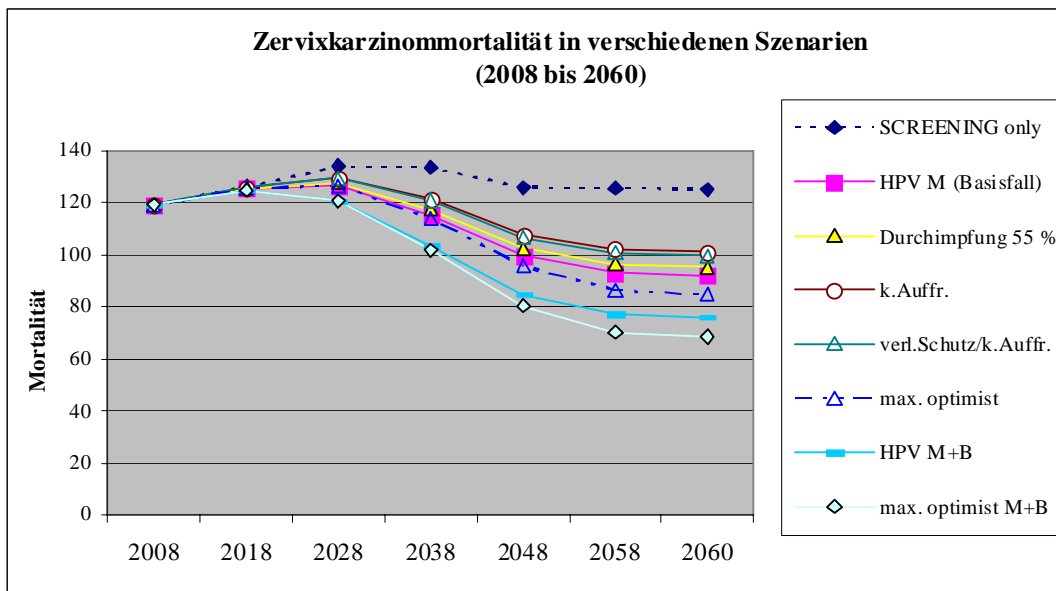


Abbildung 6.2-2: Zervixkarzinommortalität in verschiedenen Szenarien

Tabelle 6.2-3: Zervixkarzinommortalität 15 bis 74-jähriger Frauen in verschiedenen Szenarien

Jahr	SCRE- NING only	HPV M Red.			k. Red.			max. Red.			Red./ 100.000 Frauen	HPV Red.			max. Red.			Red./ 100.000 Frauen
		(Basis- fall)	absol- lut	%	Auffr.	absol- lut	%	opti- mist	absol- lut	%		M+B	absol- lut	%	opt. M+B	absol- lut	%	
2018	126	125	1	1	126	0	0	125	1	0	0,03	125	2	1	125	1	1	0,03
2028	134	127	7	6	129	5	3	127	7	6	0,2	121	13	10	121	13	10	0,4
2038	133	115	18	13	121	12	9	114	19	15	0,6	103	30	22	102	32	24	1,0
2048	126	100	26	21	108	18	15	96	30	24	0,9	85	41	33	81	45	36	1,4
2058	126	93	33	26	102	23	19	86	39	31	1,3	77	48	39	70	55	44	1,8
2060	125	92	33	27	101	24	19	85	41	32	1,3	76	49	39	69	57	45	1,8
Summe 2008 bis 2060	6.811	6.043	768	11	6.283	528	8	5.942	869	13	0,5	5.589	1.222	18	5.480	1.330	20	0,7

gewonnene Lebensjahre undiskontiert: maximal 12.700 bis 2060

Abbildung 6.2 3 stellt die mit der Impfung gewonnenen Lebensjahre in undiskontierter Form dar. Die Impfung von Mädchen geht unter Basisfallannahmen mit kumulierten (undiskontierten) 11.273 gewonnenen Lebensjahren im gesamten Betrachtungszeitraum einher. Ohne Auffrischung wären es 7.777. Maximal können 12.733 LYG erwartet werden.

Die Impfung von Mädchen und Buben würde im Vergleich zur Alternative „SCREENING only“ mit etwa 17.597 kumulierten gewonnenen Lebensjahren einhergehen. Das sind im Vergleich zur Impfung von Mädchen weitere 6.324 LYG. Im maximal optimistischen Szenario werden für die nächsten 52 Jahre 19.134 gewonnene Lebensjahre prognostiziert.

Impfung von Buben:
 maximal 19.100
 gewonnene Lebensjahre
 bis 2060

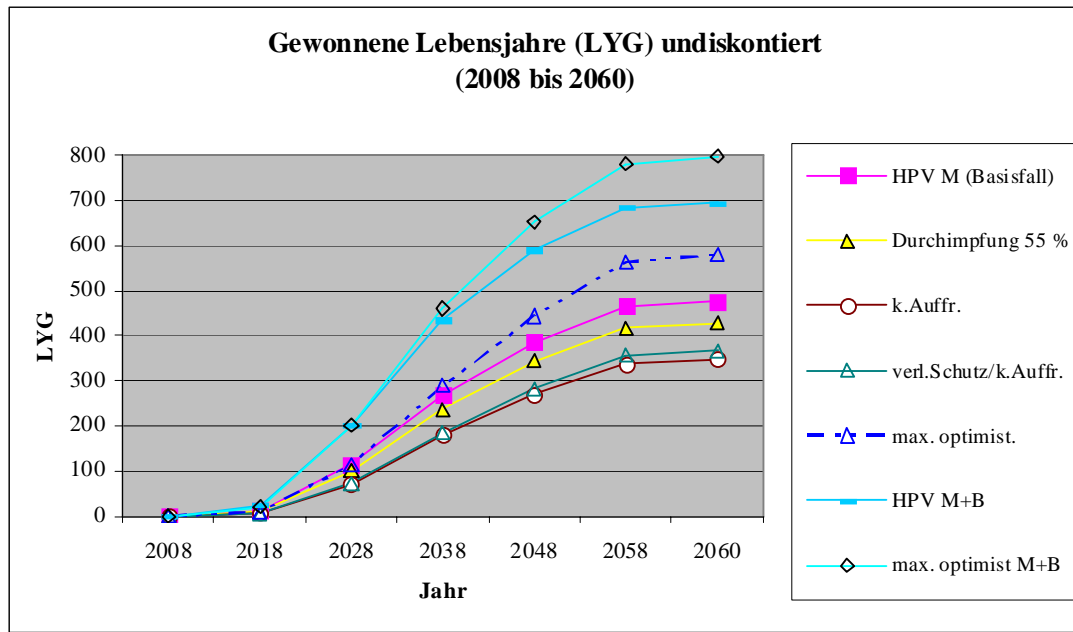


Abbildung 6.2-3: Gewonnene Lebensjahre (LYG) undiskontiert

In Abbildung 6.2-4 sind die kumulierten LYG in diskontierter Form dargestellt (so wie sie anschließend in die Berechnung der Kosteneffektivität einfließen). Mit einer 5 %igen Diskontierung ist eine Impfung von Mädchen unter Basisfallannahmen mit 1.988 kumulierten LYG verbunden. Das entspricht 0,0014 Lebensjahren pro geimpfter Person.

**2.000 gewonnene
 diskontierte Lebensjahre**

Die kumulierten diskontierten LYG steigen mit höherer Durchimpfung und Wirksamkeit. Die Impfung von Mädchen und Buben ist im Vergleich zum Screening bei sonst gleichen Basisfallannahmen mit 3.209 kumulierten und diskontierten LYG verbunden. Unter maximal optimalen Annahmen würde diese Alternative mit 3.397 kumulierten und diskontierten LYG einhergehen.

**3.400 gewonnene
 diskontierte Lebensjahre
 bei max. optimaler
 Annahme**

ohne Auffrischung: Erfolgt keine Auffrischung, errechnet das Modell deutlich niedrigere kumulierte und diskontierte LYG von 1.382.
 ~1.400 diskontierte Lebensjahre

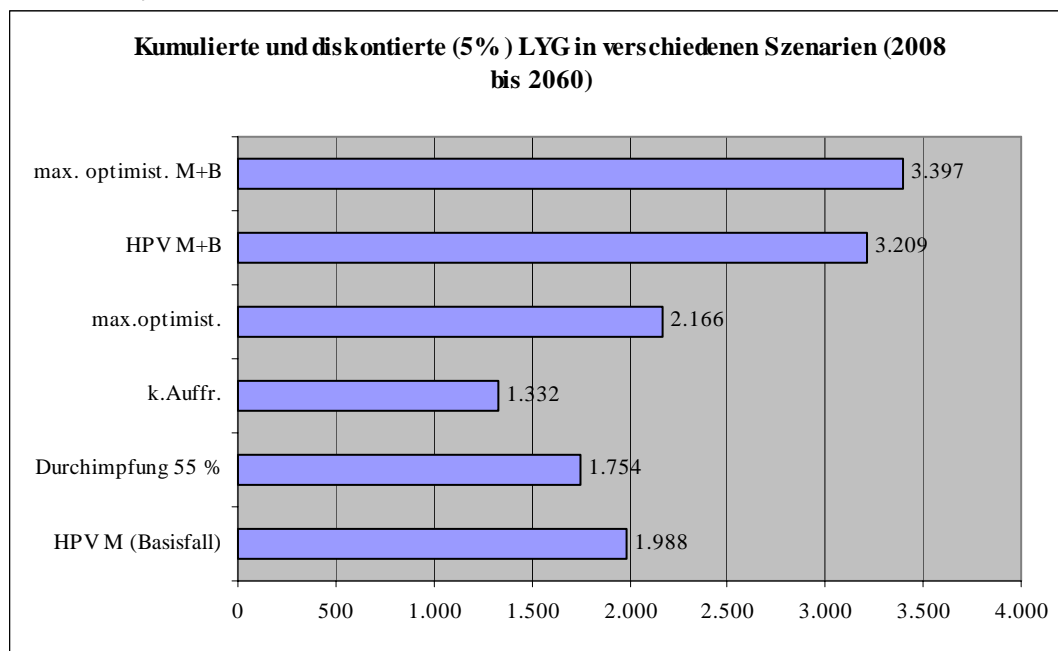


Abbildung 6.2-4: Kumulierte diskontierte LYG in verschiedenen Szenarien

6.3 Kosten und Kosteneffektivität

Gesamtkosten direkt (undiskontiert) bis 2060: €3,6 Mrd. bis €4,1 Mrd.

Tabelle 6.3-1 zeigt die für die drei Alternativen anfallenden direkten Kosten in undiskontierter Form für den gesamten Zeitraum 2008 bis 2060. Bei gleichbleibenden Screeningkosten ist die Fortsetzung der derzeitigen Screeningpraxis mit etwa € 3,6 Mrd. Gesamtkosten verbunden. Die Impfung von 12-jährigen Mädchen (Basisfallannahme) kostet undiskontiert (unter Berücksichtigung potenzieller Einsparung) rund € 3,9 Mrd. Eine Impfung von Mädchen und Buben wäre mit prognostizierten Gesamtkosten von € 4,1 Mrd. verbunden.

Tabelle 6.3-1: Undiskontierte direkte Gesamtkosten 2008-2060 in 1.000 € (Basisfallanalyse)

Kosten (in 1.000 €) für	SCREENING only	HPV M	HPV M+B
Impfung	-	651.165	1.080.960
Screening	2.248.484	2.248.484	2.248.484
Behandlung von Zervixkarzinom und Vorstufen	1.395.208	1.000.233	815.221
Gesamt	3.643.692	3.899.882	4.144.665

Gesamtkosten direkt + indirekt (undiskontiert) bis 2060: €4,6 bis €4,9 Mrd.

Unter Berücksichtigung von direkten und indirekten Kosten (Tabelle 6.3-1) ist die Fortsetzung der derzeitigen Screeningpraxis mit insgesamt € 4,6 Mrd. verbunden, die Impfung von 12-jährigen Mädchen unter Basisfallannahmen ist mit rund € 4,8 Mrd. Gesamtkosten verbunden und für

die Impfung von 12-jährigen Mädchen und Buben würden insgesamt etwa € 4,9 Mrd. Gesamtkosten anfallen.

Tabelle 6.3-2: Undiskontierte direkte + indirekte Gesamtkosten 2008-2060 in 1.000 € (Basisfallanalyse)

Kosten (in 1.000 €) für	SCREENING only	HPV M	HPV M+B
Impfung	-	651.165	1.080.960
Screening	2.861.664	2.861.664	2.861.664
Behandlung von Zervixkarzinom und Vorstufen	1.775.692	1.244.086	1.003.082
Gesamt	4.637.356	4.756.916	4.945.706

Tabelle 6.3-3 zeigt die Ergebnisse der Kosteneffektivitätsanalyse für die drei verglichenen Alternativen „SCREENING only“ versus „HPV M“ versus „HPV M+B“ im gewählten Zeithorizont von 2008 bis 2060. Wie bereits beschrieben, zeigt die Basisfallanalyse, dass ein HPV-Impfprogramm für 12-jährige Mädchen bis zum Jahr 2060 im Vergleich zu Screening mit einem verbesserten Gesundheitseffekt (1.988 kumulierte diskontierte gewonnene Lebensjahre) einhergeht. Neben dem höheren Effekt ist eine Impfung (auch nach berücksichtigten Einsparungspotenzialen) zugleich mit höheren Kosten verbunden. Die zusätzlichen diskontierten Kosten betragen rund € 127 Mio., wenn nur direkte Kosten berücksichtigt werden und etwa € 99 Mio., wenn direkte und indirekte Kosten betrachtet werden. Das entspricht 0,0014 Lebensjahren und € 89 bzw. € 69 zusätzlichen Kosten pro geimpfter Person.

Die Impfung von Mädchen und Buben geht mit weiteren Gesundheitseffekten und weiteren zusätzlichen Kosten einher, wobei die Kosten im Verhältnis deutlich stärker steigen als die Effekte. Es werden zusätzlich 1.200 diskontierte LYG prognostiziert bei Mehrkosten von etwa € 380 Mio. bzw. € 365 Mio., je nachdem ob nur direkte oder direkte und indirekte Kosten berechnet werden. Das entspricht 0,0004 individuellen zusätzlichen LYG bei individuellen Kosten von zusätzlich € 130 bzw. € 125.

Bezogen auf einen Zeithorizont bis zum Jahr 2060 ist die Impfung von 12-jährigen Mädchen mit einem inkrementellen Kosteneffektivitätsverhältnis von 64.000 € pro LYG verbunden, wenn nur direkte Kosten inkludiert werden. Berücksichtigt man direkte und indirekte Kosten (gesellschaftliche Perspektive), führt dies zu einem niedrigeren (günstigeren) inkrementellen Kosteneffektivitätsverhältnis von 50.000 € pro LYG. Die zusätzliche Impfung von Buben wäre mit einem inkrementellen Kosteneffektivitätsverhältnis von € 311 Mio. pro LYG verbunden, wenn nur direkte Kosten berechnet werden. Die Berücksichtigung direkter und indirekter Kosten führt zu einem inkrementellen Kosteneffektivitätsverhältnis von € 299 Mio. pro LYG.

Anders ausgedrückt kostet bei einer Impfung von Mädchen die Verhinderung eines Zervixkarzinoms unter dem angenommenen Impfpfeis und 5 % Diskontierung etwa € 57.000 und die Verhinderung eines Todes durch Zervixkarzinom € 166.000. Bei einer Impfung von Mädchen und Buben kostet die Verhinderung eines Zervixkarzinoms € 315.000 und die Verhinderung eines Todes durch Zervixkarzinom wäre mit € 836.000 verbunden.

Inkrementelle Kosten diskontiert:

€127 Mio. (nur direkt);
€99 Mio. (auch indirekt)

Impfung von Buben: im Verhältnis steigen Kosten mehr als Effekte

IKEV „HPV M“: € 64.000/LYG (nur direkte Kosten); € 50.000/LYG (auch indirekte Kosten)

IKEV „HPV M+B“: € 311.000/LYG (nur direkte Kosten); € 299.000/LYG (auch indirekte Kosten)

Verhinderung eines Todesfalls kostet € 166.000

Tabelle 6.3-3: Diskontierte medizinische und ökonomische Outcomes nach Impfung 12-jähriger Mädchen oder 12-jähriger Mädchen + Buben; Basisfall (2008 bis 2060)

Zielparameter (Diskontierung 5 %)	SCREENING only	HPV M	Inkrement	HPV M+B	Inkrement
medizinische Outcomes					
Life years lost	34.370	32.381	-1.988	31.161	-1.220
LYG			1.988		1.220
Karzinominzidenz*	24.256	22.012	-2.244	20.809	-1.203
Karzinommortalität*	6.811	6.043	-768	5.589	-454
Ökonomische Outcomes (in 1.000 €)					
Gesamtprogrammkosten direkt	1.347.711	1.474.929	127.217	1.854.390	379.461
Gesamtprogrammkosten indirekt	1.718.219	1.816.992	98.773	1.820.723	365.078
Kosteneffektivität direkte Kosten (in 1.000 €/LYG)			64		311
Kosteneffektivität direkte + indirekte Kosten (in 1.000 €/LYG)			50		299

* undiskontiert

6.4 Sensitivitätsanalysen

**Einfluss auf Kosten-
effektivitätsverhältnis
getestet**

Wie in 5.9 angeführt, wurden mehrere Annahmen und Modellparameter in univariaten Sensitivitätsanalysen variiert, um deren Einfluss auf das inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnis (IKEV) zu testen. Abbildung 6.4 1 zeigt, zu welchen IKEVs (unter Berücksichtigung von ausschließlich direkten Kosten) diese Variationen im Vergleich zur Basisfallanalyse (Impfung von Mädchen) führen. In Klammer ist die jeweilige Variationsbreite angeführt.

**Impfstoff hat größten
Einfluss auf IKEV**

Den größten Einfluss auf das IKEV hat der Preis des Impfstoffes. Die Hälfte des derzeitigen Impfpriees würde zu einem deutlich günstigeren IKEV von € 12.000/LYG führen, während eine Analyse mit dem derzeitigen Privatverkaufspreis von € 208 pro Dosis ein IKEV in 13-facher Höhe von € 157.000/LYG bewirken würde. Aber auch eine 10 %ige oder 20 %ige Reduktion des Preises würde bereits zu einem niedrigeren IKEV von € 54.000/LYG oder € 50.000/LYG führen. Eine Berechnung mit dem derzeit gültigen Einkaufspreis von € 108 pro Dosis ergibt ein marginal niedrigeres IKEV von € 62.000 pro LYG.

**Diskontierungsrate von
großem Einfluss**

Ein zweiter wesentlicher Einflussfaktor ist die Diskontierungsrate. Eine um 1 Prozentpunkt niedrigere Diskontierungsrate von 4% wäre mit einem IKEV von € 46.000/LYG verbunden. Ohne Diskontierung wäre ein IKEV von € 11.000/LYG zu erwarten.

Schutz auch bedeutend

Einen weiteren, wenngleich bedeutend geringeren, Einfluss auf das IKEV haben die Dauer des Schutzes (eine kürzere Dauer bewirkt ein höheres (ungünstigeres) IKEV und die Wirksamkeit der Impfung hinsichtlich persistierende HPV Infektion (höhere Wirksamkeit senkt das IKEV).

**Durchimpfungsrate von
geringem Einfluss**

Ebenfalls einen vergleichsweise geringen Einfluss auf das IKEV zeigt die Durchimpfungsrate. Da bei einer höheren Durchimpfungsrate zwar bessere Effekte zu erzielen sind, aber gleichzeitig die Kosten für die Impfung

ungleich stärker steigen, führt eine Durchimpfungsrate von 85 % im Vergleich zu 65 % letztlich zu einem höheren (ungünstigeren) IKEV von € 72.000/LYG, während die niedrigere Durchimpfung von 55 % ein niedrigeres (günstigeres) IKEV von € 59.000/LYG zur Folge hätte.

Den geringsten Einfluss auf das IKEV haben die Kosten für die Behandlung des Zervixkarzinoms bzw. der Vorstufen. Eine Erhöhung der Kosten um 10 % führt (aufgrund des größeren Einsparungspotenzials) zu einem minimal günstigeren IKEV von € 59.000/LYG, während um 10 % niedrigere Kosten mit einem geringfügig höheren IKEV von € 69.000/LYG verbunden sind. Dieser geringe Einfluss lässt sich damit erklären, dass die Karzinombehandlungskosten im Vergleich zur Summe aller anderen Kosten einen im Verhältnis geringen Anteil ausmachen.

**Einfluss durch
Behandlungskosten am
geringsten**

Das IKEV aus gesellschaftlicher Perspektive reagiert auf die Sensitivitätsanalyse identisch was Richtung und Ausmaß anbelangt.

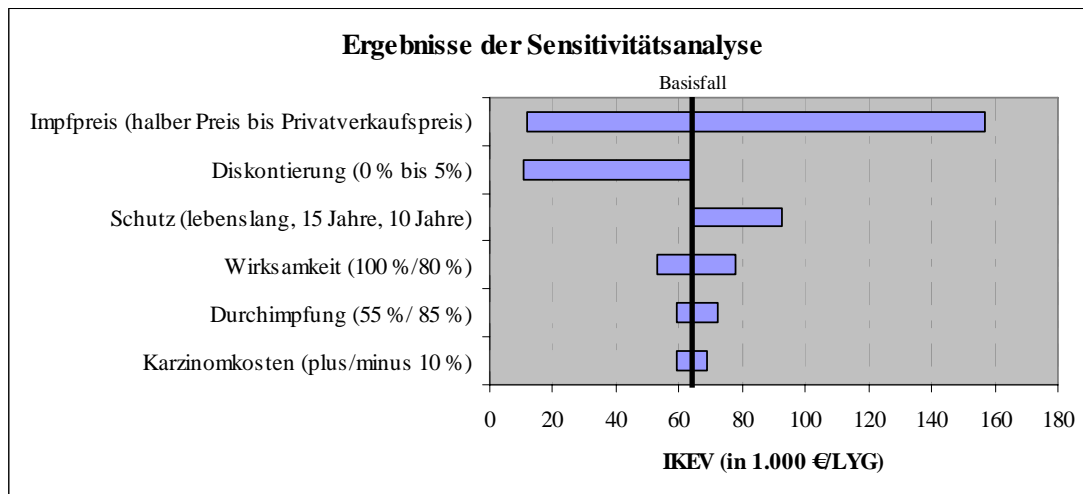


Abbildung 6.4-1: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse

6.5 Budgetfolgenanalyse (Budget Impact)

Zur Abschätzung der potenziellen finanziellen Konsequenzen für die öffentlichen Budgets erfolgt in diesem Kapitel eine Budgetfolgenanalyse. Entsprechend den „Principles of Good Practice for Budget Impact Analysis“ werden die Beträge hier undiskontiert abgebildet [74].

**Budgetfolgen analog
„Principles of Good
Practice for Budget
Impact Analysis“**

Impfkosten

Auf Basis der Bevölkerungsprognosen wurden zunächst die zu erwarteten Kosten für die Impfung unter unterschiedlichen Annahmen berechnet. Da nicht genau abschätzbar ist, wie/wann sich der Impfpreis im Laufe der Zeit verändern wird, wird für alle 52 Jahre jeweils der Impfpreis verwendet, der zu Beginn der Impfung im Jahr 2008 angenommen wurde. Der Preis für das Ausgangsjahr 2008 wurde jedoch in mehreren Szenarien variiert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6.5-1 aufgelistet.

**Bevölkerungsprognose
als Berechnungsbasis**

<p>Impfkosten für Mädchen ca. €11 Mio. in 2008...</p>	<p>Im Jahr 2008 wird es in Österreich 45.681 12-jährige Mädchen und 48.060 12-jährige Buben geben. Bei einer Durchimpfungsrate von 65 % entspricht dies 29.693 Mädchen und 31.239 Buben. Auf Basis des derzeitigen Fabriksabgabepreises von € 110 pro Teilimpfung und jeweils € 10 für die mit der Impfung verbundene ärztliche Leistung wurden für das Jahr 2008 Gesamtkosten von rund € 10,7 Mio. berechnet, wenn nur 12-jährige Mädchen geimpft werden. Die Impfung von Mädchen und Buben führt bei gleicher Teilnehmerate zu Impfkosten von etwa € 22 Mio.</p>
<p>...und €512 Mio. bis 2060 bei Impfrate von 65 %</p>	<p>Für den gesamten Untersuchungszeitraum bis zum Jahr 2060 machen die Impfkosten bei einer Impfung von 12-jährigen Mädchen und einer Durchimpfungsrate von 65 % insgesamt ca. € 512 Mio. aus. Eine Impfung von 12-jährigen Mädchen und Buben würde bei einer Durchimpfungsrate von 65 % mit Gesamtkosten von 1 Mrd. € einhergehen. Die zusätzliche Finanzierung einer einmaligen Auffrischung nach 10 Jahren (im Alter von 22 Jahren) geht mit Gesamtkosten von € 650 Mio. im Szenario „Impfung von Mädchen“ einher. Die Impfung von Mädchen und Buben einschließlich einmaliger Auffrischung ist mit Gesamtkosten von etwa 1,3 Mrd. € verbunden.</p>
<p>Durchimpfungsrate von 85 % plus einmalige Auffrischung: €870 Mio.</p>	<p>Bei höheren Durchimpfungsraten steigen die Kosten um die entsprechende Erhöhung der Anzahl geimpfter Personen. Eine Durchimpfungsrate von 85 % würde einschließlich einer einmaligen Auffrischung mit Gesamtkosten von rund € 870 Mio. einhergehen, wenn nur Mädchen geimpft werden. Werden auch Buben geimpft, ist bei einer Durchimpfungsrate von 85 % inklusive einer einmaligen Auffrischung bis zum Jahr 2060 mit Kosten von etwa 1,5 Mrd. € zu rechnen.</p>
<p>jährliche Kosten zwischen €12 Mio. und €35 Mio.</p>	<p>Die durchschnittlichen jährlichen Kosten liegen auf Basis eines Dosispreises von € 110 je nach Szenario zwischen etwa € 12 Mio. (Impfung von Mädchen; Durchimpfungsrate 65 %; keine Auffrischung) und etwa € 35 Mio. (Impfung von Mädchen + Buben; 85 % Durchimpfungsrate; eine Auffrischung).</p>
<p>zw. €6,8 Mio. und €14 Mio. bei halbem Preis</p>	<p>Ein niedrigerer Preis führt zu entsprechend niedrigeren Gesamtkosten. Unter der Basisfallannahme wären bei einem nur halb so hohen Preis jährlich durchschnittlich nur etwa € 6,8 Mio. aufzubringen. Die Impfung von Mädchen und Buben wäre mit etwa jährlichen € 14 Mio. verbunden.</p>
<p>Aktuell: zwischen €12,3 Mio. und €25,3 Mio.</p>	<p>Nach dem aktuellen Einkaufspreis von € 108 würden bei einer Impfung von Mädchen inkl. Auffrischung jährlich durchschnittlich € 12,3 Mio. anfallen, bei einer Impfung von Mädchen und Buben wären es € 25,3 Mio.</p>

Tabelle 6.5-1: Impfkosten für verschiedene Szenarien

Szenario	Beschreibung	Anzahl geimpfter Personen	Gesamtkosten bis 2060 (€)	durchschnittliche Kosten pro Jahr (€)
Basisfall				
HPV M (65%)	Impfung 12-jähriger Mädchen bis 2060; Durchimpfungsrate 65 % + 1 Auffrischung nach 10 Jahren	1.422.367	651.165.450	12.522.413
HPV M+B (65%)	Impfung 12-jähriger Mädchen + Buben bis 2060; Durchimpfungsrate 65 % + 1 Auffrischung nach 10 Jahren	2.925.116	1.339.102.752	25.751.976
Varierte Durchimpfungsrate				
HPV M (75%)	Impfung 12-jähriger Mädchen bis 2060; Durchimpfungsrate 75 % + 1 Auffrischung nach 10 Jahren	1.746.138	789.125.040	15.175.482
HPV M B (75%)	Impfung 12-jähriger Mädchen + Buben bis 2060; Durchimpfungsrate 75 % + 1 Auffrischung nach 10 Jahren	3.590.123	1.622.514.870	31.202.209
HPV M (85%)	Impfung 12-jähriger Mädchen bis 2060; Durchimpfungsrate 85 % + 1 Auffrischung nach 10 Jahren	1.978.956	872.939.664	16.787.301
HPV M+B (85%)	Impfung 12-jähriger Mädchen + Buben bis 2060; Durchimpfungsrate 85 % + 1 Auffrischung nach 10 Jahren	4.068.806	1.794.840.786	34.516.169
Ohne Auffrischung				
HPV M (65%)	Impfung 12-jähriger Mädchen bis 2060; Durchimpfungsrate 65 %	1.422.367	512.052.138	9.847.157
HPV M+B (65%)	Impfung 12-jähriger Mädchen + Buben bis 2060; Durchimpfungsrate 65 %	2.925.116	1.053.041.652	20.250.801
HPV M (75%)	Impfung 12-jähriger Mädchen bis 2060; Durchimpfungsrate 75 %	1.746.138	628.609.680	12.088.648
HPV M+B (75%)	Impfung 12-jähriger Mädchen + Buben bis 2060; Durchimpfungsrate 75 %	3.590.123	1.292.444.370	24.854.699
HPV M (85%)	Impfung 12-jähriger Mädchen bis 2060; Durchimpfungsrate 85 %	1.978.956	712.424.304	13.700.467
HPV M+B (85%)	Impfung 12-jähriger Mädchen + Buben bis 2060; Durchimpfungsrate 85 %	4.068.806	1.464.770.286	28.168.659
Variierter Impfpreis				
Halber Preis (Basisfall)	Impfung 12-jähriger Mädchen bis 2060; Durchimpfungsrate 65 % + 1 Auffrischung nach 10 Jahren	1.422.367	277.361.575	6.782.973
Halber Preis (HPV M ohne Auffrischung)	Impfung 12-jähriger Mädchen bis 2060; Durchimpfungsrate 65 %	1.422.367	277.361.575	5.333.876
Halber Preis (HPV M+B)	Impfung 12-jähriger Mädchen + Buben bis 2060; Durchimpfungsrate 65 % + 1 Auffrischung nach 10 Jahren	2.925.116	725.347.324	13.948.987
Minus 10 % (HPV M Basisfall)	Impfung 12-jähriger Mädchen bis 2060; Durchimpfungsrate 65 % + 1 Auffrischung nach 10 Jahren	1.422.367	724.952.858	13.941.401
Minus 10 % (HPV M ohne Auffrischung)	Impfung 12-jähriger Mädchen bis 2060; Durchimpfungsrate 65 %	1.422.367	465.114.025	8.944.500
Minus 10 % HPV M+B	Impfung 12-jähriger Mädchen + Buben bis 2060; Durchimpfungsrate 65 % + 1 Auffrischung nach 10 Jahren	2.925.116	1.216.351.666	23.391.378
Aktueller Einkaufspreis (Basisfall)				
HPV M (65%)	Impfung 12-jähriger Mädchen bis 2060; Durchimpfungsrate 65 % + 1 Auffrischung nach 10 Jahren	1.422.367	640.312.693	12.313.706
HPV M+B (65%)	Impfung 12-jähriger Mädchen + Buben bis 2060; Durchimpfungsrate 65 % + 1 Auffrischung nach 10 Jahren	2.925.116	1.316.784.373	25.322.776

Gesamtkosten

Auf Basis der jährlichen Gesamtkosten wurden die (undiskontierten) Auswirkungen auf das Budget der öffentlichen Kostenträger unter Berücksichtigung der potenziellen Einsparungen bis 2060 geschätzt. In die Schätzung wurden nur die direkten Kosten bei ansonsten gleichbleibenden Annahmen und Parametern aus der Basisanalyse integriert.

Schätzung bis 2060

Abbildung 6.5-1 zeigt zunächst die prognostizierten Gesamtkosten bei einer Impfung von 12-jährigen Mädchen im Vergleich zur Alternative

„SCREENING only“. Die Kosten für das Screening bleiben (unter der Annahme eines gleichbleibenden Screeningverhaltens) nahezu unverändert und variieren nur leicht entsprechend der Änderung der Bevölkerungsstruktur. Sie belaufen sich auf jährlich rund € 40 Mio.

Kostenreduktion bei Zervixkarzinomen ab 10 Jahren Laufzeit

Unter der Annahme, dass reduzierte Zervixkarzinome und Vorstufen tatsächlich zu einer direkten Reduktion von Kosten für Zervixkarzinome führen³, beginnen diese nach 10 Jahren kontinuierlich zu sinken, da ab diesem Zeitpunkt der Effekt der Impfung zu greifen beginnt. Die Kosten für die Behandlung von Vorstufen sinken schneller und etwas deutlicher, da der Effekt der Impfung hier früher einsetzt. Im Jahr 2060 betragen die Kosten für die Behandlung von Zervixkarzinom und seinen Vorstufen nur mehr gut die Hälfte der Kosten im Jahr 2008.

Impfkosten während ersten 10 Jahren gleich, dann auf höherem Level

Die Impfkosten bleiben in den ersten 10 Jahren annähernd gleich. Nach 10 Jahren beginnt die Auffrischung der dann 22-jährigen Frauen, womit die Impfkosten sprunghaft ansteigen und dann auf annähernd unverändertem Niveau von etwa € 12,5 Mio. bleiben. Ohne Auffrischung sind die Impfkosten, aber auch die potenziellen Einsparungen, niedriger, wenn man von einem abnehmenden Schutz ausgeht.

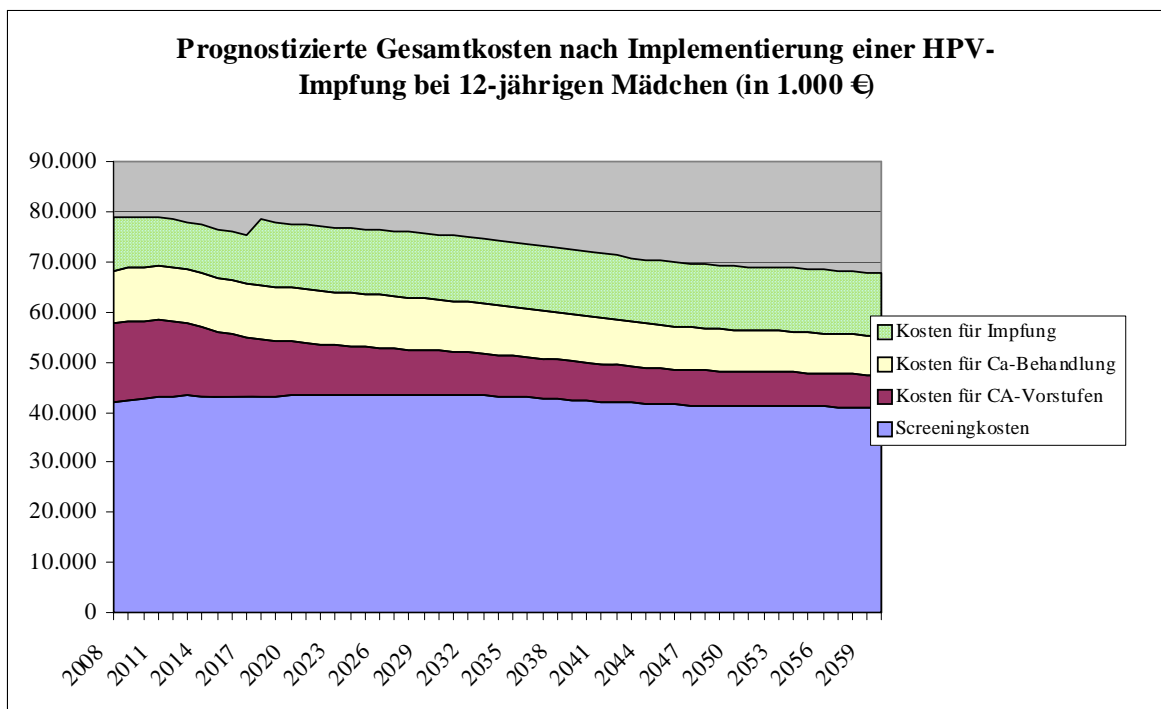


Abbildung 6.5-1: Budgetfolgenanalyse für eine HPV-Impfung von 12-jährigen Mädchen

Abbildung 6.5-2 stellt dieselbe Analyse für eine Impfung von 12-jährigen Mädchen und Buben dar. Die Impfkosten sind deutlich höher, aber gleichzeitig sinken auch die Kosten für Zervixkarzinombehandlung und insbesondere jene für die Behandlung von Vorstufen stärker.

³ Gerade bei Leistungen im stationären Bereich sind echte Kosteneinsparungen nur dann möglich, wenn es auch zu strukturellen/organisatorischen Änderungen kommt.

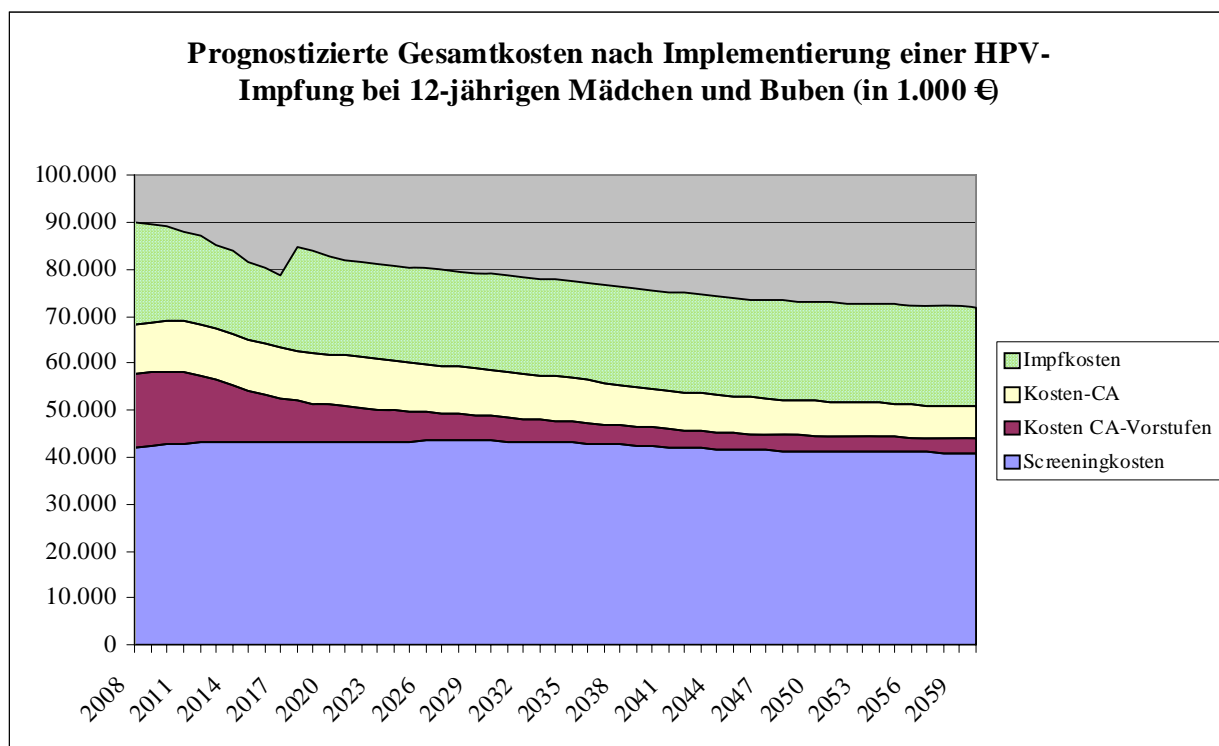


Abbildung 6.5-2: Budgetfolgenanalyse für eine HPV-Impfung von 12-jährigen Mädchen und Buben

Abbildung 6.5-3 zeigt für die Basisfallanalyse „HPV M“, wie viele Kosten netto für alle notwendigen Leistungen (Screening, Behandlung Karzinom + Vorstufen, Impfung) anfallen und in welcher Größenordnung im Verhältnis dazu die Kostenreduktion zu erwarten ist. Die Gesamtkosten (abzüglich Einsparungen) sinken von knapp € 80 Mio. im Jahr 2008 auf geschätzte € 69 Mio. im Jahr 2060. Die potenziellen Einsparungen steigen kontinuierlich bis auf eine Höhe von knapp € 11 Mio. Die Impfkosten werden durch die Einsparungen jedoch nur zum Teil (zu knapp zwei Drittel) kompensiert.

Gesamtkosten 2008: € 80 Mio.; 2060: € 69 Mio.

Impfkosten teilweise kompensiert, ...

Ohne Auffrischung lägen die Gesamtkosten im Jahr 2008 bei knapp € 80 Mio. Im Jahr 2060 wäre mit Kosten von etwa € 67 Mio. zu rechnen. Die Impfkosten könnten in diesem Zeitraum etwa zur Hälfte kompensiert werden, sofern die reduzierten Zervixkarzinome und Vorstufen tatsächlich zu einer Reduktion der Kosten im selben Ausmaß führen.

Werden Mädchen und Buben geimpft, würden die Einsparungen im Jahr 2060 aufgrund der höheren Anzahl vermiedener Karzinome auf etwa € 15,5 Mio. steigen. Die Gesamtkosten im Jahr 2060 wären jedoch insgesamt, wie bereits in Abbildung 6.5-2 dargestellt, höher. Auch hier können im Gesamtbeobachtungsraum potenziell gut die Hälfte der Impfkosten kompensiert werden.

... bis zu. 50 %

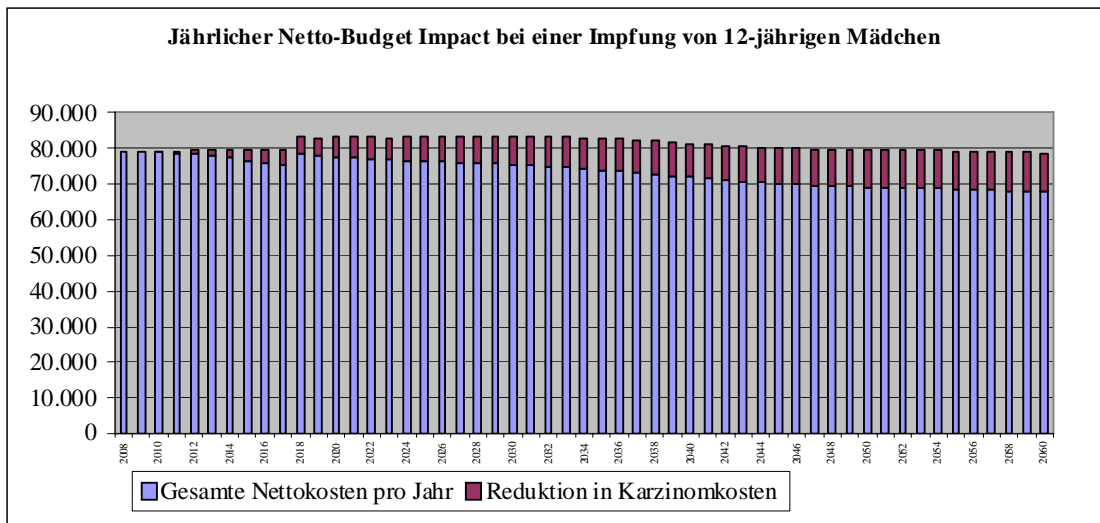


Abbildung 6.5-3: *Jährlicher Netto-Budget-Impact bei einer Impfung 12-jähriger Mädchen*

7 Diskussion

Ziel der vorliegenden Studie war die Prognose der medizinischen Langzeiteffektivität und der Kosteneffektivität einer HPV-Impfung in Österreich, die zusätzlich zum Zervixkarzinomscreening (nach derzeitiger Praxis) durchgeführt wird, im Vergleich zur Früherkennung ohne Impfung. Die Langzeitprognose wurde mit einem dynamischen Transmissionsmodell für die Alternative „Impfung von 12-jährigen Mädchen“ und für die Alternative „Impfung von 12-jährigen Mädchen und Buben“ durchgeführt. Das Modell weist eine gute externe Validität auf.

Die Analyseergebnisse zeigen, dass eine HPV-Impfung von 12-jährigen Mädchen zusätzlich zum Zervixkarzinomscreening bei einer Durchimpfungsrate von 65 % und einer Wirksamkeit von 90 % gegen persistierende HPV-Infektion in 52 Jahren die Anzahl der Krebsneuerkrankungen potenziell um 2.244 (9 %) und die Anzahl der Todesfälle um etwa 768 (11 %) senkt. Unter maximal optimistischen Annahmen wäre in 52 Jahren mit 2.489 (10%) weniger Neuerkrankungen und 869 (13 %) weniger Todesfällen zu rechnen. Das entspricht im Jahresdurchschnitt etwa 48 Neuerkrankungen und 17 Todesfälle weniger, wobei die Reduktion verzögert und auf niedrigem Niveau beginnt und bis 2060 kontinuierlich steigt.

Bei einer Impfung von 12-jährigen Mädchen und Buben werden bei gleicher Teilnahmerate und Wirksamkeit bis zum Jahr 2060 um 3.447 (14 %) weniger Neuerkrankungen und 1.222 (18 %) weniger Todesfälle durch Zervixkarzinom prognostiziert, als nach derzeitiger Screeningpraxis zu erwarten sind. Im besten Fall könnten in 52 Jahren insgesamt 15 % der Neuerkrankungen und 20 % der Todesfälle vermieden werden. Das sind im Jahresdurchschnitt 71 Neuerkrankungen und 26 Todesfälle weniger.

Die Prognose liegt somit auch im besten Fall deutlich unter der vielfach erwarteten 70%igen Reduktion von Zervixkarzinomen, die unter der Annahme getroffen wurde, dass die Impfung die HPV-Typen 16 und 18 eliminiert, die in 70 % aller Zervixkarzinome beobachtet wurden. Ein wesentlicher Grund für diese Differenz ist die im Modell berücksichtigte Problematik rund um die Virusdynamik, die eine Eliminierung erschwert. Ein weiterer Grund ist, dass der Zeithorizont bis 2060 zwar ein langfristiger ist, der volle Effekt der Impfung aber zu diesem Zeitpunkt sicher noch nicht erreicht ist. In weiterführender Forschung ist daher die Evaluation für einen längeren Zeithorizont und die gesamte Lebenszeit der betroffenen Frauen zu empfehlen.

Das epidemiologische Modell berücksichtigt außerdem die Krankheitsdynamik aufgrund einer sich ändernden Bevölkerungsstruktur nicht. Mit einer steigenden Anzahl von Frauen in höheren Altersgruppen können theoretisch noch mehr Karzinome durch die Impfung verhindert werden. Schließlich wurde im Fall von unbekanntem Parametern – entsprechend methodischer Standards – eine konservative Vorgangsweise gewählt, wie etwa beim Thema „Virusverhalten“. Dies ist mit einem niedrigeren Effekt verbunden ist, als dies bei optimistischen Annahmen der Fall wäre.

Die Berechnung der Kosteneffektivität hat gezeigt, dass im Basisfall ein Gewinn von 1.988 diskontierten Lebensjahren im Vergleich zur derzeitigen Screeningpraxis erwartet werden kann. Die zusätzlichen diskontierten Kosten werden auf etwa € 127 Mio. geschätzt, wenn nur direkte

medizinische und ökonomische Effekte nach HPV-Impfung zusätzlich zu Screening untersucht

9 - 10 % weniger Neuerkrankungen und 11 - 13 % weniger Todesfälle während 52 Jahren

bei Impfung von Buben: 14 - 15 % weniger Neuerkrankungen; 18 - 20 % weniger Todesfälle

Prognose unter Erwartungen, jedoch...

weitere Effekte nach 2060 zu erwarten

Altersstruktur und konservative Annahmen unterschätzen Effekt

IKEV: €64.000 bzw. 50.000/LYG

<p>IKEV bei „HPV M + B“: € 311.000 bzw. 299.000/LYG</p>	<p>Kosten berücksichtigt werden und auf etwa € 99 Mio., wenn direkte und indirekte Kosten betrachtet werden. Das entspricht 0,0014 Lebensjahren und € 89 bzw. € 69 zusätzlichen Kosten pro geimpfter Person und einem diskontierten Kosten-Effektivitätsverhältnis von € 64.000 pro LYG oder € 50.000 pro LYG.</p>
<p>gesellschaftliche Perspektive: günstigeres Ergebnis</p>	<p>Mit der zusätzlichen Impfung von Buben sind weitere 1.220 diskontierte Lebensjahre und zusätzliche Kosten von € 379 Mio./365 Mio. verbunden. Das entspricht 0,0004 individuellen zusätzlichen LYG bei individuellen Kosten von € 130 bzw. € 125. Daraus ergibt sich ein diskontiertes inkrementellen Kosten-Nutzwertverhältnis von € 311.000 pro LYG bzw. € 299.000 pro LYG.</p>
<p>IKEV ungünstiger als international wegen Impfpreis und Diskontierung bei Kostennutzwertanalyse günstigere Ergebnisse zu erwarten</p>	<p>Wie in allen Studien ist das IKEV bei der Betrachtung von ausschließlich direkten Kosten höher (ungünstiger), als bei einer Betrachtung aus gesellschaftlichen Perspektive, bei der auch die indirekten Kosten integriert werden.</p> <p>Die Kosteneffektivitätsergebnisse für die Impfung von Mädchen sind höher als in den publizierten Studien. Sie sind auch etwas höher als in der norwegischen Studie, die nach der gleichen Methode gerechnet wurde. Diese Abweichung lässt sich primär auf den höheren Impfpreis und die höhere Diskontierungsrate zurückführen, die in den Sensitivitätsanalysen einen wesentlichen Effekt zu Ungunsten der Impfung gezeigt haben. Unter der Annahme norwegischer Parameter (Impfpreis ~ € 90 pro Dosis, Diskontierungsrate 4 %, Durchimpfungsrate 95 %), würde sich ein IKEV von € 39.000 pro LYG ergeben, das etwa auf demselben Niveau wie das norwegische IKEV von € 40.300 pro LYG liegt. Ein weiterer Einflussfaktor ist zudem, dass die meisten publizierten Studien Kostennutzwertanalysen sind und daher die Ergebnisse in € pro QALY dargestellt wurden. Da die Diagnose eines Zervixkarzinoms/einer Vorstufe nicht nur mit verlorenen Lebensjahren, sondern auch mit einem Verlust an Lebensqualität einhergeht und dieser Gesundheitseffekt in die Berechnung der QALYs einfließt, sind die Kostennutzwertergebnisse günstiger als die Ergebnisse einer Kosteneffektivitätsanalyse.</p>
<p>österreichspezifische Charakteristika sorgen für unterschiedliche Ergebnisse</p>	<p>Auf Basis dieser Faktoren kann das Modell als valide eingestuft werden. Die Unterschiede zeigen jedoch, dass die österreichspezifischen Charakteristika in ihrem komplexen Zusammenspiel sehr wohl zu unterschiedlichen Ergebnissen führen, die es auch bei der Finanzierungsentscheidung zu berücksichtigen gilt. Ebenso sind die Ergebnisse der österreichspezifischen Szenarien und Sensitivitätsanalyse hilfreich, um Zielparameter im Falle einer Entscheidung für die Finanzierung zu definieren. Gestaltbar sind etwa der Impfpreis und die Durchimpfungsrate. Besonders der Impfpreis hat sich als starker Einflussfaktor erwiesen. Kombiniert mit einer höheren Durchimpfung wären deutlich weniger zusätzliche Kosten pro LYG zu erwarten.</p>
<p>Limitationen der Studie aufgrund von fehlender Evidenz und kurzem Projektzeitraum:</p>	<p>Die vorliegende Studie unterliegt verschiedenen Limitationen, Annahmen und Unsicherheiten aufgrund fehlender Evidenz zur Langzeitwirkung der Impfung, zur Teilnehmerate und zur virusspezifischen Krankheitsprogression. Auch fehlende österreichspezifische Daten und nicht zuletzt der kurze Projektzeitraum, der weder eine eigene Modellprogrammierung, noch eine detaillierte Kostenberechnung ermöglichte, sind Faktoren, die die Unsicherheit erhöhen. Im Folgenden werden die wichtigsten Limitationen beschrieben:</p>

Für einige Modellparameter wurden die Daten aus dem norwegischen bzw. britischen Ausgangsmodell verwendet, da keine österreichischen Daten vorhanden sind oder in der kurzen Projektlaufzeit nicht valide erhoben werden konnten. Das betrifft Daten zur sexuellen Aktivität, zur HPV-Prävalenz, zur altersspezifischen Hysterektomie-Rate, zur Progressions- und Regressionsraten zwischen Zervixkarzinomvorstufen und unterschiedlichen Karzinomstadien sowie zur Übertragungswahrscheinlichkeit der unterschiedlichen HPV-Typen. Im österreichischen Modell wurden in diesen Fällen entweder norwegische/britische Sekundärdaten (z.B. zu sexueller Aktivität, HPV-Prävalenz) oder Daten aus internationaler publizierter Literatur herangezogen.

teils internationale Daten verwendet,

Für einige weitere Modellparameter liegen derzeit prinzipiell (noch) keine gesicherten Daten vor, diese Parameter basieren daher auf Annahmen. Dies trifft auf die Parameter „Dauer des Schutzes durch die Impfung“, „Durchimpfungsrate“, „HPV-Typ spezifische Krankheitsprogression“ und „Effekt der Impfung bei Männern“ zu.

teils keine gesicherten Daten vorhanden;

Soweit möglich, wurden die unsicheren Parameter in Sensitivitätsanalysen variiert, um ihren Einfluss auf das Gesamtergebnis zu testen. Es hat sich gezeigt, dass eine 10- oder 15-jährige Dauer des Schutzes, sowie die Durchimpfungsrate einen Einfluss auf die Effektivität der Impfung haben, jedoch nicht so sehr auf die Kosteneffektivität. Die Kosteneffektivität wird hingegen primär vom Impfprijs und von der Diskontierungsrate beeinflusst, wobei der Preis im Prinzip gestaltbar ist. Die Diskontierungsrate von 5 % ist eine Vorgabe aus einem österreichischen Konsenspapier [58]. Sie ist höher als in manchen Leitlinien anderer Länder, entspricht jedoch der Empfehlung in anerkannten Methodenhandbüchern [35]. In den publizierten HPV-Impfstudien liegt sie zumeist bei 3 %, teilweise bei 4 % (vgl. Kap. 4.3.1). Eine höhere Rate wirkt sich aufgrund des verzögerten Effekts der Impfung zu Ungunsten der Impfung aus.

Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

Durchimpfung und Schutzdauer verändern Effekt,

Impfprijs und Diskontierung verändern IKEV

Bei einer Entscheidung für die Finanzierung eines Impfprogramms unter den angeführten Unsicherheiten bleibt für die öffentlichen Kostenträger das Risiko bestehen, dass die Effekte nicht im gewünschten Ausmaß oder nur zu höheren Kosten eintreten. Wenn etwa der Schutz noch kürzer ist als angenommen und daher mehrere Auffrischungen notwendig sind, hätte das ein ungünstigeres Kosteneffektivitätsergebnis zur Folge.

Risiko für öffentliche Kostenträger bleibt

Wie in der Fragestellung der Studie erläutert, hat die Studie nur die langfristigen direkten medizinischen Effekte und hierbei nur die zervixkarzinomrelevanten Effekte untersucht. Diverse weitere direkte medizinische Effekte (z.B. die Reduktion von Genitalwarzen) und indirekte Effekte (z.B. Reduktion von Frühgeburten durch geringere Anzahl von Konisationen) waren nicht Teil der Fragestellung. Damit ist das Ergebnis eher zu Ungunsten der Impfung verzerrt und zwar primär aufgrund eines höheren Kosteneinsparungspotenzials⁴. Gleichzeitig könnten aber die tatsächlichen Kosten, die mit der Einführung eines Impfprogramms verbunden sind, unterschätzt sein (z.B. zusätzliche Kosten für Informationskampagne), was sich in der derzeitigen Berechnung zu Gunsten der Impfung auswirkt.

von der Untersuchung ausgeschlossene Effekte verzerren Ergebnis zu Ungunsten der Impfung

⁴ Die Reduktion von Genitalwarzen hätte unter der gewählten Methode keine Auswirkungen auf die Effekte (LYG), da zwar die Lebensqualität verbessert wird, aber damit keine Lebensverlängerung verbunden ist.

<p>Veränderung im Virusverhalten nicht untersucht</p>	<p>Diverse Möglichkeiten der Virusinteraktion wie „cross-protection“ (Schutz gegen weitere HPV-Typen) oder „strain replacement“ (Verstärkung der Karzinogenität anderer HPV-Typen als „Ersatz“ für HPV-16,18) wurden nicht explizit modelliert, da es zum Zeitpunkt der Analyse kein gesichertes Wissen dazu gab. Die einzige Studie, die diesen Aspekt bisher in einer Sensitivitätsanalyse untersucht hat, hat jedoch gezeigt, dass derartige Veränderungen im Verhalten der Viren durchaus einen Einfluss auf die Effektivität und Kosteneffektivität haben können [51]. Ein auf Basis aktueller Information zur Kreuzprotektion (die jedoch auf ein Konferenzabstract beschränkt ist [75]) nachträglich modelliertes Szenario mit der Annahme einer 35 %iger Kreuzprotektion gegen weitere HP-Viren wäre im österreichischen Modell mit einer verbesserten Effektivität und Kosteneffektivität verbunden. Die Reduktion der Inzidenz und Mortalität wäre in einer Größenordnung wie das derzeitige „best case Szenario“ zu erwarten. Das inkrementelle IKEV läge bei € 55.000 pro LYG wenn direkte Kosten, oder bei € 41.000 per LYG, wenn direkte und indirekte Kosten berechnet werden.</p>
<p>Annahme einer Kreuzprotektion verbessert Effekt und IKEV</p>	
<p>Immigrationseffekte nicht berücksichtigt</p>	<p>Die Studie berücksichtigt nicht, wie sich die Zuwanderung von nicht geimpften Personen, mit der in den nächsten Jahren sicherlich zu rechnen ist, auf den Effekt der Impfung auswirkt. Es ist von einem reduzierten Effekt auszugehen, da die Zuwanderung ungeimpfter Personen die Reduktion der Virusinfektion verlangsamt. Jedenfalls ist eine Eliminierung der mit der Impfung angesprochenen Virustypen in den nächsten Jahren nicht realistisch.</p>
<p>mögliche Verhaltensänderungen mangels Evidenz nicht berücksichtigt,...</p>	<p>Weitere Aspekte, die nicht Teil der Fragestellung waren, die aber dennoch zu erwähnen sind, sind die mit einer Einführung der Impfung (gepaart mit mangelnder oder falscher Information für die betroffenen Frauen) verbundenen Gefahrenpotenziale: das ist einerseits das Wiegen in falscher Sicherheit und die in der Folge geringere Teilnahme an der Früherkennung und andererseits die möglichen Verhaltensänderungen beim geschützten Geschlechtsverkehr. Auch dazu liegt noch keine Evidenz vor. Treten die Verhaltensänderungen tatsächlich ein, wirken sich die damit verbundenen Folgen zu Ungunsten der Impfung aus. Die belgische Analyse hat beispielsweise gezeigt, dass eine Reduktion der Screeningteilnahme in Belgien damit einhergehen würde, dass die Alternative „Impfung + weniger Screening“ mehr kostet und zu einer größeren Anzahl an Todesfällen führt, als die Alternative „Screening nach derzeitiger Praxis ohne Impfung“ [2]. Das Ausgangsniveau der Screeningteilnahme ist dort allerdings höher als in Österreich.</p>
<p>...würden sich zu Ungunsten auswirken</p>	
<p>Auswirkung der Impfung auf Screening- sensitivität unklar</p>	<p>Schließlich wurde in der Studie nicht evaluiert, wie sich eine Impfung auf die Screeningsensitivität und –spezifität auswirkt und ob es alternativ zu Screening+Impfung noch weitere wirksame Präventionsstrategien gibt. Unklar ist etwa der schützende Effekt gegen eine HPV-Infektion durch Kondome. Während in älteren Querschnittstudien Studien kein Nachweis dafür gefunden wurde [23], weist eine jüngere prospektive Studie einen Schutz gegen HPV-Infektion nach, wenn Kondome konsequent verwendet werden [24]. Ein direkter Vergleich der HPV-Impfung mit der Verwendung von Kondomen existiert nicht.</p>
<p>Politik entscheidet über Kosteneffektivität</p>	<p>Da es in Österreich keinen gesellschaftlich festgelegten Grenzwert für ein akzeptables Kosteneffektivitätsverhältnis gibt, bleibt es den Entscheidungsträgern überlassen, die errechneten Kosteneffektivitätsergebnisse zu bewerten und mit anderen Faktoren wie Zielgruppe, Anzahl betroffener</p>

Personen, Letalität der Erkrankung oder Opportunitätskosten abzuwägen. In diesem Zusammenhang sind folgende Aspekte zu berücksichtigen:

Im Jahr 2004 betragen die Ausgaben der Gebietskörperschaften (Bund, Länder, Gemeinden) für alle Maßnahmen im Bereich Prävention und öffentlicher Gesundheitsdienst € 218 Mio [76]. Die Impfung von Mädchen würde mit jährlichen Kosten von durchschnittlich € 12,5 Mio. einhergehen, die Impfung von Mädchen und Buben wäre im Durchschnitt mit jährlich € 25,7 Mio. verbunden. Das entspricht gut 5 % bzw. etwa 10 % des Präventionsbudgets. Wird das Gesamtbudget nicht um diesen Betrag erhöht, stehen bei einer Finanzierung der Impfung entsprechend weniger Mittel für alternative Maßnahmen zur Verfügung. Transparent zu diskutieren wäre dann jedenfalls, welche Leistungen aufgrund der Finanzierung einer HPV-Impfung *nicht* mehr finanziert werden, welcher Gesundheitseffekt damit potenziell verloren geht und welche Bevölkerungsgruppen davon am stärksten betroffen wären.

Betrachtet man die Ergebnisse der Studie in einem Gesamtpräventionskontext, so ist die Prävention einer HPV-Infektion zunächst nur eine von diversen konkurrierenden Präventionsmaßnahmen gegen verschiedene Erkrankungen. Die vorgestellte Studie betrachtet die HPV-Impfung isoliert von anderen Präventionsmaßnahmen, z.B. anderen Impfungen. Aus einer Public Health Perspektive gilt es daher auch die Frage zu stellen, wie sich die Kosteneffektivitätsverhältnisse der HPV-Impfung im Vergleich zu anderen Impfungen darstellen. In Belgien ergab etwa ein Vergleich der Ergebnisse der HPV-Studie mit Ergebnissen gesundheitsökonomischer Evaluationen zur Pneumokokkenimpfung und zur Rotavirenimpfung, dass die HPV-Impfung zu günstigeren Kosteneffektivitätsergebnissen führt als die Rotavirenimpfung aber zu ungünstigeren als die Pneumokokkenimpfung [2]. Im Sinne einer „rationalen Impfpolitik“ sind derartige Vergleiche auch in Österreich sinnvoll.

Aus einer solchen Public Health Perspektive ist auch die epidemiologische Relevanz der untersuchten Krebserkrankung in einem Gesamtkontext aller Krebserkrankungen zu betrachten. Wie in Kapitel 3.1 beschrieben, macht das Zervixkarzinom von allen Krebsneuerkrankungen bei Frauen im Jahr 2003 2,8 % aus und der Anteil des Zervixkarzinoms an der Krebsmortalität betrug 2003 gut 2 %. Die Krankheitslast ist bei anderen Krebserkrankungen wesentlich höher. Aufgrund der vergleichsweise „niedrigen“ Inzidenz und Mortalität in der Ausgangssituation zeigen die Prognosen, dass – anders als etwa in sogenannten Entwicklungsländern – die Impfung keinen „Quantensprung“ in der Reduktion bewirkt. Im Sinne einer „rationalen Präventionspolitik“ ist daher die Frage zu diskutieren, ob die Ressourcen, die für die HPV-Impfung nötig sind, anders eingesetzt einen größeren Gesundheitseffekt bewirken könnten.

Auch bei einer Einschränkung der Betrachtung auf die Prävention des Zervixkarzinoms gilt es, verschiedene Strategien abzuwägen. In Kapitel 3.1 wurde bereits angeführt, dass die Verbesserungspotenziale des Zervixkarzinomscreenings in Österreich bei weitem nicht ausgeschöpft sind [16]. Auf Basis epidemiologischer Daten anderer europäischer Länder (z. B. Finnland), kann jedenfalls davon ausgegangen werden, dass alleine mit qualitätsverbessernden Maßnahmen bei der Früherkennung in Österreich noch ein deutlicher Spielraum für eine Reduktion von Inzidenz und Mortalität besteht. Offen bleibt daher, ob alleine dadurch (und mit weniger Ressourcen) ein ähnlicher Effekt erreicht werden könnte und gleichzeitig

öffentliche Ausgaben für Impfungen konkurrieren mit anderen Maßnahmen

HPV-Impfung mit anderen Impfprogrammen zu vergleichen

Public Health Perspektive betrachtet epidemiologische Relevanz

Abwägung verschiedener Strategien notwendig

mehr Mittel für sonstige Präventionsmaßnahmen zur Verfügung stehen. In Finnland wurde etwa die Finanzierung der Impfung bisher abgelehnt, weil alleine mit Früherkennung schon ein sehr niedriges Niveau des Zervixkarzinoms erreicht wurde.

Screening muss weiterhin finanziert werden

Dies ist vor allem vor dem Hintergrund relevant, dass mit der Impfung das Zervixkarzinomscreening ohnehin nicht erspart bleibt und die Ausrottung des Zervixkarzinoms derzeit trotz Impfung unrealistisch ist. Aus der Kostenperspektive macht das Screening von allen Leistungspaketen den weitaus größten Anteil an den Gesamtkosten aus. Auch bei einer deutlichen Reduktion der Karzinombehandlungskosten bleiben die Gesamtkosten insgesamt relativ hoch, wie die Budgetfolgenanalyse gezeigt hat.

Kosteneffektivität der Prävention auch Beginnalter und Intervall von Screening abhängig

Die Ergebnisse zweier Studien [51, 52] in der Literaturübersicht zeigen, dass die Kosteneffektivität verschiedener „Zervixkarzinom-Gesamtpräventionsstrategien“, die auch eine Impfung beinhalten, vom Beginnalter und Intervall des Zervixkarzinomscreenings beeinflusst wird. Eine Entscheidung für oder gegen die öffentliche Finanzierung der Impfung ist daher nicht sinnvoll ohne Berücksichtigung der Gesamtpräventionsstrategie zu treffen. Das betrifft sowohl die Wahl der prinzipiellen Screeningstrategie (opportunistisch, organisiert) als auch die Wahl des Screeningintervalls und des Beginnalters. In diesem Zusammenhang wird auch gefordert, dass vor der Einführung einer HPV-Impfung zunächst das primäre Ziel der Impfung zu definieren ist (Eliminierung der HPV-Typen 16 und 18 oder Reduktion der Zervixkarzinommortalität) und das Impfprogramm (z.B. Impfung von Mädchen und Buben oder nur Mädchen) danach auszurichten sei [77].

Begleitforschung ist zu empfehlen

Da zahlreiche Unsicherheiten im Ergebnis durch Faktoren entstehen, die erst bei längerer Erfahrung mit einer Impfung evaluiert werden können, ist bei Einführung einer Impfung eine Begleitforschung zu empfehlen.

weiterer Forschungsbedarf: Sensitivitätsanalysen, Lebenszeithorizont, Lebensqualität- und Kostennutzwertanalysen,

Nicht zuletzt intendierte die Studie explizit keine endgültige Technologiebewertung und es besteht Bedarf für eine Reihe weiterführender Analysen: Zusätzliche Sensitivitätsanalysen (z.B. zur Sensitivität des Pap-Tests, zur Screening-Teilnahme etc.) können weiteren Aufschluss über die Robustheit der Ergebnisse und Einflussfaktoren geben. Um den vollen Effekt der Impfung zu prognostizieren, ist eine Analyse über den Zeitraum von 52 Jahren und das Alter von 74 Jahren hinaus erforderlich. Bedarf ergibt sich zudem für die Durchführung einer Kostennutzwertanalyse, die den Aspekt der Lebensqualität berücksichtigt und damit die Gesundheitseffekte umfangreicher abbildet. Voraussetzung dafür sind allerdings valide Daten zur Lebensqualität in den verschiedenen Krankheitsstadien eines Zervixkarzinoms. Nicht zuletzt kann die ökonomische Evaluation auch bei der Entwicklung eines Gesamtpräventionskonzeptes (z.B. geänderte Screeningstrategie, Kombination Pap-Screening und HPV-Test, etc.) Unterstützung bieten, die optimale Handlungsoption zu identifizieren.

ökonomische Evaluation zur Entwicklung eines Gesamtpräventionsprogramms

8 Handlungsoptionen

Aus den Ergebnissen können mehrere – zum Teil sich ergänzende – Handlungsoptionen abgeleitet werden:

- ❖ Option 1: „Verbesserung des Screenings, d.h. Optimierung der Vorsorgemaßnahmen“:

Da zum langfristigen Effekt der Impfung noch viele offene Fragen bestehen und mit dem Zervixkarzinomscreening eine wirksame Alternativmaßnahme existiert, erscheint es als eine legitime Option, auf die Optimierung des Zervixkarzinomscreening zu setzen. Eine Reduktion des Zervixkarzinomvorkommens ist auch bei dieser Option zu erwarten. Einer Verbesserung der Vorsorge müsste aber eine Mängelanalyse vorausgehen, in der die großen Varianzen bei den Teilnehmeraten untersucht und Qualitätsverbesserungen vorgeschlagen würden.

- ❖ Option 2: „Impfung unter verbessertem Preis-Leistungsverhältnis“:

Bestehende Unsicherheiten und damit verbundene finanzielle Risiken (z.B. Zusatzkosten für Auffrischung zur Erreichung des gewünschten Effekts) für die öffentlichen Kostenträger könnten minimiert werden, indem das Risiko zwischen „Verkäufer“ und „Einkäufer“ geteilt wird: Etwa in der Form, dass der derzeitige Einkaufspreis soweit gesenkt wird, dass inkl. Auffrischungen die selben Gesamtkosten anfielen, als derzeit für drei Teilimpfungen ohne Auffrischung zu zahlen wäre. Unabhängig davon erscheint prinzipiell die Verhandlung eines niedrigeren Preises wichtig, da der Preis in der Analyse das Kosteneffektivitätsergebnis wesentlich beeinflusst.

- ❖ Option 3: „Durchimpfung unter derzeitigen Konditionen bei gleichzeitig hohem Unsicherheitsfaktor und hohen Kosten“:

Impfung von Mädchen (und Buben) unter derzeitigen Konditionen bei hoher Durchimpfungsrates (insbesondere bei Kindern aus niedrigeren sozialen Schichten), gleichzeitiger Definition einer Gesamtpräventionsstrategie (Screeningintervall, etc.) und Durchführung von Begleitforschung.

3 Handlungsoptionen

1. Verbesserung der Vorsorge durch verbessertes Screening

2. Impfung unter verbessertem Preis-Leistungsverhältnis

3. Impfung unter jetzigen Konditionen bei hoher Unsicherheit und Kosten

9 Literaturverzeichnis

- [1] National Board of Health, Danish Centre for Health Technology Assessment. Reduction in the risk of cervical cancer by vaccination against human papillomavirus (HPV) - a health technology assessment. Copenhagen: National Board of Health, Danish Centre for Health Technology Assessment; 2007.
- [2] Thiry N, Lambert M-L, Cleemput I, Huybrechts M, Neyt M, Hulstaert F, et al. HPV Vaccination for the Prevention of Cervical Cancer in Belgium: Health Technology Assessment. Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2007.
- [3] Schiller-Frühwirth I. HPV Impfung. Wien: Österreichischer Hauptverband der Sozialversicherungsträger; 2006.
- [4] Muñoz N, Bosch F, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah K, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(6):518-27.
- [5] CCOHTA. Vaccines for Prevention of Human Papillomavirus Infection: CCOHTA; 2005.
- [6] Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, GMcQuillan G, Swan DC, Patel SS, et al. Prevalence of HPV Infection Among Females in the United States. *Journal of the American Medical Association*. 2007;297:813-9.
- [7] Evander M, Edlund K, Gustafsson A, et al. Human papillomavirus infection is transient in young women: a population-based cohort study. *Journal of Infectious Disease*. 1995;171:1026-30.
- [8] Boyle P, Maissonneuve P, Autier P. Update on cancer control in women. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2000;70:263-303.
- [9] Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2007;370:890-907.
- [10] Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBCAN 2002 cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. *IARC CancerBase No 5 version 2.0*. Lyon: IARC Press 2004.
- [11] Statistik Austria. Krebsinzidenz und Krebsmortalität in Österreich. Wien: Statistik Austria; 2004.
- [12] Hackl M. Krebsstatistik. Sonderauswertung. Wien: Statistik Austria; 2007.
- [13] Statistik Austria. Jahrbuch der Gesundheitsstatistik 2005. Wien: Statistik Austria; 2007.
- [14] Tiroler Landeskrankenanstalten GmbH (TILAK). Krebsregister Tirol. Innsbruck: TILAK; 2007.
- [15] Siebert U, Muth C, Sroczynski G, Garrido MV, Gerhardus A, Gibis B. Dünnschichtpräparationen und computergestützte Untersuchungen von Zervixabstrichen – medizinische Effektivität, gesundheitsökonomische Evaluation und systematische Entscheidungsanalyse. St. Augustin: Asgard Verlag 2003.
- [16] Rasky E. Qualitätsoffensive Pap-Abstrich. Graz: Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie; 2006.
- [17] Österreichischer Hauptverband der Sozialversicherungsträger. Datenerhebung Pap-Abstrich. Wien: Österreichischer Hauptverband der Sozialversicherungsträger; 2007.
- [18] Santigli E, Cziglar-Benko B, Grabner I, Neubauer G. Gesundheitsbericht 2000 für die Steiermark. Graz: Amt der Steiermärkischen Landesregierung; 2000.

- [19] Grasser G. Frauengesundheitsbericht 2003. Graz: Amt der Steiermärkischen Landesregierung; 2003.
- [20] Hulstaert F, Arbyn M, Huybrechts KF, Vinck I, Puddu M, Ramaekers D. Cervical Cancer Screening and Human Papillomavirus (HPV) Testing. Health Technology Assessment. Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2006.
- [21] Richter M, Brand H, Rössler G. Sozioökonomische Unterschiede in der Inanspruchnahme von Früherkennungsuntersuchungen und Maßnahmen der Gesundheitsförderung in NRW. Gesundheitswesen. 2002;64:417-24.
- [22] Scheffer S, Dauven S, Sieverding M. Soziodemografische Unterschiede in der Teilnahme an Krebsfrüherkennungsuntersuchungen (KFU) in Deutschland – Eine Übersicht. Gesundheitswesen. 2006;68:139-46.
- [23] Manhart LE, Koutsky LA. Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia? A meta-analysis. Sexually Transmitted Diseases. 2002;29(11):725-35.
- [24] Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, Holmes KK, et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. New England Journal of Medicine. 2006;354:2645-54.
- [25] Statistik Austria. Krebsstatistik. Wien: Statistik Austria; 2007.
- [26] Barron B, Richart RM. A statistical model of the natural history of cervical carcinoma based on prospective study of 557 cases. Journal of the National Cancer Institute. 1968;41:1343-53.
- [27] Barron B, Richart RM. Statistical model of the natural history of cervical carcinoma II: Estimates of the transition time from dysplasia to carcinoma in situ. Journal of the National Cancer Institute. 1970;45(1025-1030).
- [28] Östör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. International Journal of Gynecological Pathology. 1993;12(2):186-92.
- [29] Sherlaw-Johnson C, Gallivan S, Jenkins D, Johns MH. Cytological screening and management of abnormalities in prevention of cervical cancer: an overview with stochastic modelling. Journal of Clinical Pathology. 1994;47(5):430-5.
- [30] Arbeitsgemeinschaft für Kolposkopie in der ÖGGG, Breitenacker G, Girardi F, Joura EA, Kohlberger P, Reich O, et al. Leitlinie für die Diagnose und Therapie von Cervikalen Intraepithelialen Neoplasien (CIN) und Mikrokarzinomen der Cervix uteris. Spekulum. 2005;3:1-6.
- [31] Winter R, Concin H, Fuith L, Lahousen M, Leodolter S, Salzer H, et al. Leitlinie für die operative Behandlung des Zervixkarzinoms. Gynäkologisch-geburtshilfliche Rundschau. 1997;37(4):227-9.
- [32] Joura EA, S L, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Koutsky LA, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. The Lancet. 2007;369:1693-702.
- [33] Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. British Journal of Cancer. 2006;95:1459-66.
- [34] Lessard C. Complexity and reflexivity. Two important issues for economic evaluation in health care. Social Science and Medicine. 2007;64:1754-65.
- [35] Drummond M, Sculpher M, Torrance GW, O'Brien B, Stoddart GL, eds. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. 3rd ed. New York: Oxford University Press 2005.

- [36] Breyer F, Zweifel P, Kifmann M. Gesundheitsökonomik. Berlin: Springer 2004.
- [37] Schöffski O, Graf von der Schulenburg JM. Gesundheitsökonomische Evaluationen. Grundlagen und Standortbestimmung. 2 ed. Berlin: Springer 2000.
- [38] Neilson A, Freiesleben de Blasio B. Economic Evaluation of the human papillomavirus (HPV)-vaccination in Norway. Oslo: Norwegian Knowledge Centre for the Health Services; 2007.
- [39] Siebert U. When should decision-analytic modeling be used in the economic evaluation of health care? *European Journal of Health Economics*. 2003;4:143-50.
- [40] NICE. Guide to the Methods of Technology Appraisal. London: NICE; 2004.
- [41] CADTH. Guidelines for the economic evaluation of health technologies Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2006. Report No.: 3rd edition.
- [42] Zechmeister I. "Frauen, denkt ökonomisch"!? Ambivalenzen ökonomischer Rationalitäten am Beispiel der Gesundheitsökonomie. *Feministische Theorie und Praxis*. 2006;68:115-27.
- [43] Brisson M, Van der Velde N, De Wals P, Boily M-C. The potential cost-effectiveness of prophylactic human papillomavirus vaccines in Canada. *Vaccine*. 2007;25:5399-408.
- [44] Goldie SJ, Kim JJ, Kobus K, Goldhaber-Fiebert JD, Salomon J, O'Shea MKH, et al. Cost-effectiveness of HPV 16, 18 vaccination in Brazil. *Vaccine*. 2007;25:6257-70.
- [45] Hammerschmidt T, Siebert U, Schwarz TF, Schneider A, Rogozy RM, Ferko N, et al. A cost-effectiveness analysis of prophylactic cervical cancer vaccine in Germany: Results from a health economic model. *ISPOR*; 2007; Dublin; 2007.
- [46] Annemans L, Rémy V, Langeron N. Cost-effectiveness analysis of the implementation of a quadrivalent (types 6,11,16 & 18) human papillomavirus vaccine to the existing Belgian cervical screening programme. *ISPOR*; 2007; Dublin; 2007.
- [47] Dasbach EJ, Elbahsa EH, Insinga R, Nygard JF. The cost-effectiveness of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in Norway - results from a dynamic transmission model. *ISPOR*; 2007; Dublin; 2007.
- [48] Dasbach EJ, Elbahsa EH, Insinga R, Nagy L. The cost-effectiveness of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in Hungary. *ISPOR*; 2007; Dublin; 2007.
- [49] Torvinen S, Nieminen P, Demarteau N, Bergius S, Hahl J. Evaluating the clinical effects and the cost-effectiveness of prophylactic cervical cancer vaccination within an organised population-based screening setting-case Finland. *ISPOR*; 2007; Dublin; 2007.
- [50] Sanders G, Taira AV. Cost Effectiveness of a Potential Vaccine for Human Papillomavirus. *Emerging Infectious Diseases*. 2003;9(1):37-48.
- [51] Goldie SJ, Kohli M, Grima D, Weinstein MC, Wright TC, Bosch FX, et al. Projected Clinical Benefits and Cost-effectiveness of a Human Papillomavirus 16/18 Vaccine. *Journal of the National Cancer Institute*. 2004;96(8):604-15.
- [52] Kulasingam SL, Myers ER. Potential Health and Economic Impact of Adding a Human Papillomavirus Vaccine to Screening Programs. *Journal of the American Medical Association*. 2003;290(6):781-9.

- [53] Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP. Model for Assessing Human Papillomavirus Vaccination Strategies. *Emerging Infectious Diseases*. 2007;13(1):28-41.
- [54] Taira AV, Neukermans CP, Sanders GD. Evaluating Human Papillomavirus Vaccination Programs. *Emerging Infectious Diseases*. 2004;10(11):1915-23.
- [55] Newall AT, Beutels P, Wood JG, Edmunds WJ, MacIntyre CR. Cost-effectiveness analyses of human papillomavirus vaccination. *Lancet*. 2007;7:289-96.
- [56] Garnett GP, Kim JJ, French K, Goldie SJ. Modelling the impact of HPV vaccines on cervical cancer and screening programmes. *Vaccine*. 2006;24S3:178-86.
- [57] Garnett GP. Role of Herd Immunity in Determining the Effect of Vaccines against Sexually Transmitted Disease. *Journal of Infectious Disease*. 2005;191(Supplement 1):s97-s106.
- [58] Walter E, Zehetmayr S. Guidelines zur gesundheitsökonomischen Evaluation. Wien: Institut für Pharmaökonomische Forschung; 2006.
- [59] Kim J, Kuntz K, N S, Mahmud S, Villa LL, Franco E, et al. Multi-parameter Calibration of a Natural History Model of Cervical Cancer. *American Journal of Epidemiology*. 2007;166:137-50.
- [60] Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection among cytologically normal women. *New England Journal of Medicine*. 1998;338:423-8.
- [61] Muñoz N, Mendez F, Posso H, Molano M, van den Brule AJ, Ronderos M, et al. Incidence, duration, and determination of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Columbian women with normal cytological results. *Journal of Infectious Disease*. 2004;190:2077-87.
- [62] Statistik Austria. Bevölkerungsstatistik. Einzelauswertung. Wien: Statistik Austria; 2007.
- [63] Bundesministerium für Gesundheit Familie und Jugend (BMGFJ). Impfstatistik. Wien: Bundesministerium für Gesundheit, Familie und Jugend; Abteilung Infektionskrankheiten, Seuchenbekämpfung und Krisenmanagement; 2007.
- [64] Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger. Datenerhebung Pap-Abstrich. Wien: Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger; 2007.
- [65] Coste J, Cochand-Priollet B, de Cremoux P, Le Galés C, Cartier I, Molinié V, et al. Cross sectional study of conventional cervical smear, monolayer cytology, and human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening. *British Medical Journal*. 2003;326:733.
- [66] Vutuc C, Haidinger G, Waldhoer T, Ahmad F, Breitenecker G. Prevalence of self-reported cervical cancer screening and impact on cervical cancer mortality in Austria. . *Wiener Klinische Wochenschrift* 1999;111(9):354-9.
- [67] Nielsen E, Alfsen GC, Feiring B, Skjeldestad FE, Steen R, Saeterdal I. Prophylactic vaccines against human papillomavirus. Oslo: Norwegian Knowledge Centre for the health Services; 2007.
- [68] Rechnungshof. Einkommensbericht 2006/1. Wien: Rechnungshof 2006.
- [69] Statistik Austria. Arbeitsmarktstatistik. Wien: Statistik Austria; 2007.
- [70] Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger. Österreichische Sozialversicherung in Zahlen 2006. Wien: Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger; 2007.

- [71] Koopmanschap M, Rutten FFH, van Ineveld BM, et al. The friction costs method of measuring the indirect costs of disease. *Journal of Health Economics*. 1995;14:171-89.
- [72] Gold MR, Siegel JE, Russel LB, Weinstein MC. *Cost-effectiveness in health and medicine*. New York: Oxford University Press 1996.
- [73] Gerard K, Mooney GH. QALY league tables: handle with care. *Health Economics*. 1993;2:59-64.
- [74] Mauskopf J, Sullivan S, NAnnemans L, Caro J, Mullins CD, Nuijten M, et al. Principles of Good Practice for Budget Impact Analysis: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practice - Budget Impact Analysis. *Value Health*. 2006;10(5).
- [75] Roehr B. HPV Vaccine Provides Cross-Protection Against Other Strains. *Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC)*; 2007; San Francisco; 2007.
- [76] Statistik Austria. *Gesundheitsausgaben laut "System of Health Accounts": Ausgaben für Prävention und öffentlichen Gesundheitsdienst*. Wien: Statistik Austria (persönliche Auskunft); 2007.
- [77] Lippman A, Melnychuk R, Shimmin C, Boscoe M. Human papillomavirus, vaccines and women's health: questions and cautions. *Canadian Medical Association Journal*. 2007;177:484-62.
- [78] Österreichische Gesellschaft für Zytologie - Qualitätssicherungskomitee. *Bericht des Komitees für Qualitätssicherung über die Ergebnisse der freiwilligen Selbstkontrolle. Erhebungsjahr 2003*: Österreichische Gesellschaft für Zytologie; 2005.
- [79] Kohlberger P. *Gesundheitsökonomische Aspekte der Markteinführung der HPV-Impfung unter Berücksichtigung des Zervixkarzinomscreenings*. Krems: Donau-Universität Krems; 2007.
- [80] Bundesministerium für Gesundheit Familie und Jugend (BMGFJ). *Diagnosen und Leistungsbericht*. Wien: BMGFJ; 2005.

10 Anhang

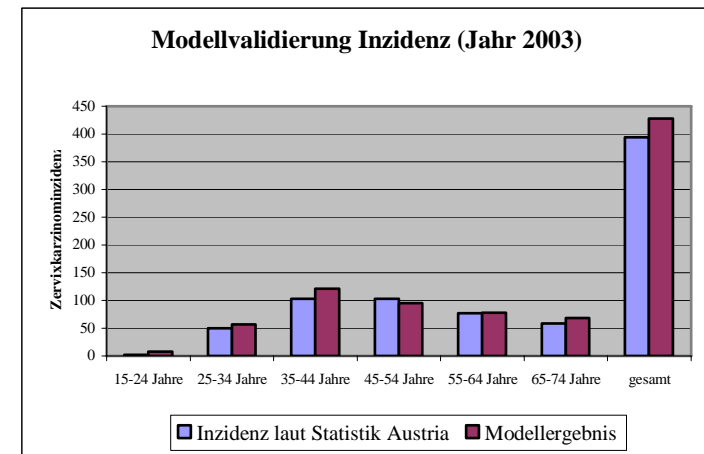
10.1 Modellvalidierung

10.1.1 Zervixkarzinominzidenz

Jahr 2003

Tabelle 10.1-1: Zervixkarzinominzidenz 2003: Vergleich zwischen Modellergebnis und epidemiologischen Daten aus Österreich

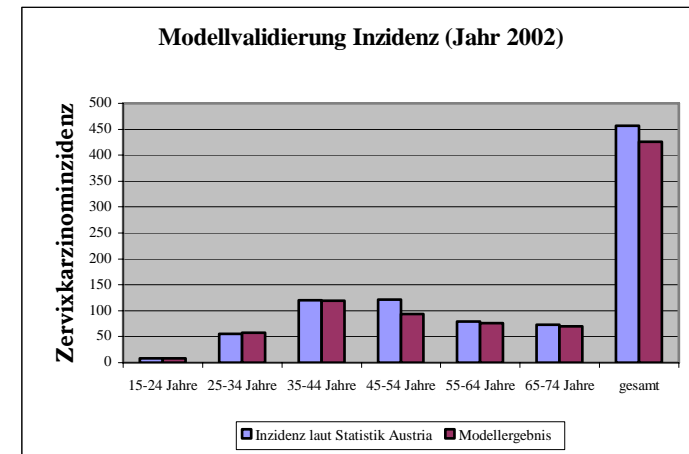
Altersgruppe	Inzidenz laut Statistik Austria	+/- 15 %	Modellergebnis	Absolute Differenz (+/-) in Karzinomneuerkrankungen
15-24 Jahre	2,0	1,7 bis 2,3	8,1	-6,147
25-34 Jahre	50,0	42,5 bis 57,5	56,4	-6,399
35-44 Jahre	103,0	87,6 bis 118,5	121,2	-18,195
45-54 Jahre	103,0	87,6 bis 118,5	94,7	8,287
55-64 Jahre	77,0	65,5 bis 88,6	78,2	-1,249
65-74 Jahre	59,0	50,2 bis 67,9	68,7	-9,717
gesamt	394,0	334,9 bis 453,1	427,4	-33,419



Jahr 2002

Tabelle 10.1-2: Zervixkarzinominzidenz 2002: Vergleich zwischen Modellergebnis und epidemiologischen Daten aus Österreich

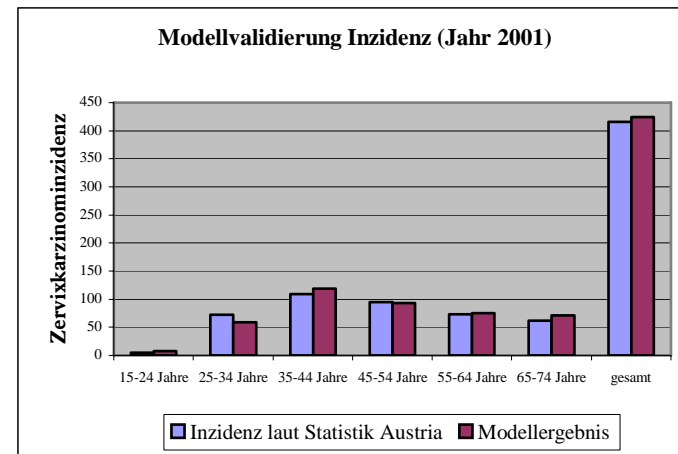
Altersgruppe	Inzidenz laut Statistik Austria	+/- 15 %	Modellergebnis	Absolute Differenz (+/-) in Karzinomneuerkrankungen
15-24 Jahre	8,0	6,8 bis 9,2	8,0	-0,042
25-34 Jahre	56,0	47,6 bis 64,4	58,1	-2,063
35-44 Jahre	120,0	102 bis 138	119,6	0,434
45-54 Jahre	121,0	102,9 bis 139,2	94,0	26,990
55-64 Jahre	79,0	67,2 bis 90,9	75,9	3,102
65-74 Jahre	73,0	62,1 bis 84	69,9	3,078
gesamt	457,0	388,5 bis 525,6	425,5	31,499



Jahr 2001

Tabelle 10.1-3: Zervixkarzinominzidenz 2001: Vergleich zwischen Modellergebnis und epidemiologischen Daten aus Österreich

Altersgruppe	Inzidenz laut Statistik Austria	+/- 10 %	Modellergebnis	Absolute Differenz (+/-) in Karzinomneuerkrankungen
15-24 Jahre	5,0	4,25 bis 5,75	8,0	-2,975
25-34 Jahre	72,0	61,2 bis 82,8	59,1	12,904
35-44 Jahre	109,0	92,6 bis 125,4	118,4	-9,393
45-54 Jahre	95,0	80,8 bis 109,3	93,3	1,670
55-64 Jahre	73,0	62,1 bis 84	74,7	-1,671
65-74 Jahre	62,0	52,7 bis 71,3	71,0	-8,989
gesamt	416,0	353,6 bis 478,4	424,5	-8,454

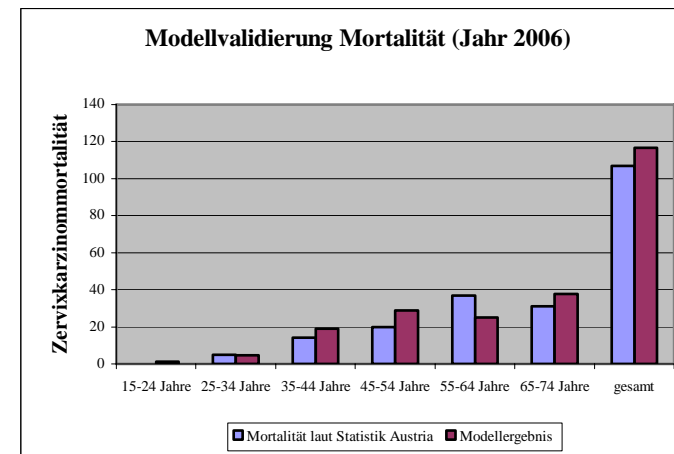


10.1.2 Zervixkarzinommortalität

Jahr 2006

Tabelle 10.1-4: Zervixkarzinommortalität 2006: Vergleich zwischen Modellergebnis und epidemiologischen Daten aus Österreich

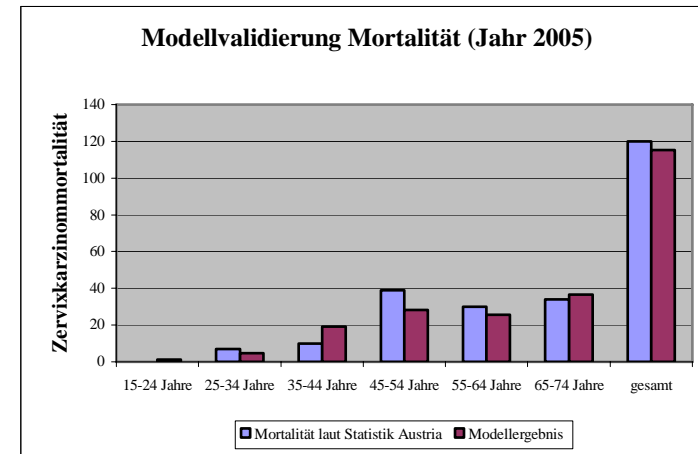
Altersgruppe	Mortalität laut Statistik Austria	+/- 15 %	Modellergebnis	Absolute Differenz (+/-) in Todesfällen
15-24 Jahre	0,0	0,0	1,2	-1,154
25-34 Jahre	5,0	4,3 bis 5,8	4,7	0,327
35-44 Jahre	14,0	11,9 bis 16,1	19,1	-5,142
45-54 Jahre	20,0	17 bis 23	28,9	-8,910
55-64 Jahre	37,0	31,5 bis 42,6	25,0	12,010
65-74 Jahre	31,0	26,4 bis 35,7	37,8	-6,798
gesamt	107,0	91 bis 123,1	116,7	-9,667



Jahr 2005

Tabelle 10.1-5: Zervixkarzinommortalität 2005: Vergleich zwischen Modellergebnis und epidemiologischen Daten aus Österreich

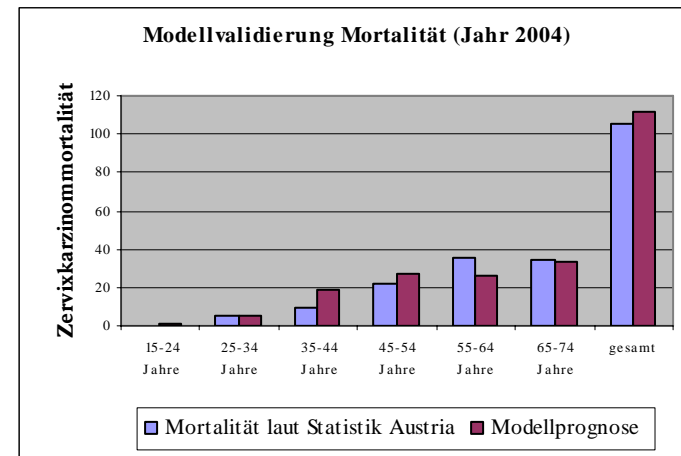
Altersgruppe	Mortalität laut Statistik Austria	+/- 15 %	Modellergebnis	Absolute Differenz (+/-) in Todesfällen
15-24 Jahre	0,0	0,0	1,1	-1,149
25-34 Jahre	7,0	5,9 bis 8,1	4,7	2,305
35-44 Jahre	10,0	8,5 bis 11,5	19,3	-9,285
45-54 Jahre	39,0	33,2 bis 44,9	28,1	10,922
55-64 Jahre	30,0	25,5 bis 34,5	25,5	4,544
65-74 Jahre	34,0	28,9 bis 39,1	36,6	-2,645
gesamt	120,0	102 bis 138	115,3	4,692



Jahr 2004

Tabelle 10.1-6: Zervixkarzinom mortalität 2004: Vergleich zwischen Modellergebnis und epidemiologischen Daten aus Österreich

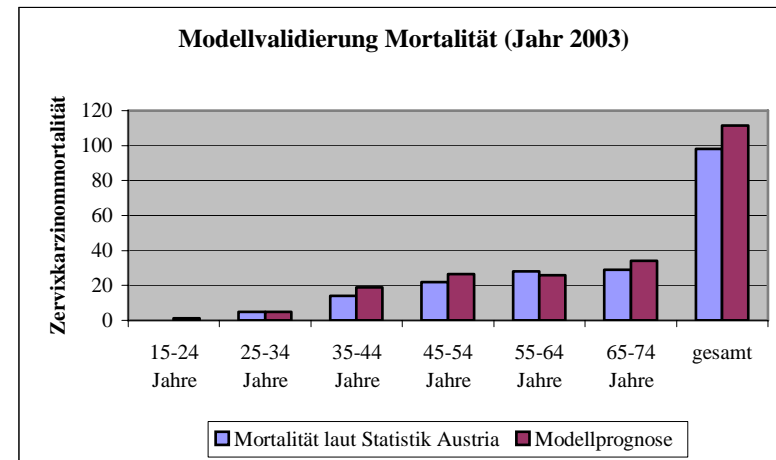
Altersgruppe	Mortalität laut Statistik Austria	+/- 15 %	Modellergebnis	Absolute Differenz (+/-) in Todesfällen
15-24 Jahre	0,0	0,0	1,1	-1,118
25-34 Jahre	5,0	4,3 bis 5,9	4,8	0,171
35-44 Jahre	9,0	7,7 bis 10,4	19,1	-10,076
45-54 Jahre	22,0	18,7 bis 25,3	26,7	-4,717
55-64 Jahre	35,0	29,8 bis 40,3	26,4	8,575
65-74 Jahre	34,0	29 bis 39,1	33,7	0,348
gesamt	105,0	89,3 bis 120,8	111,8	-6,818



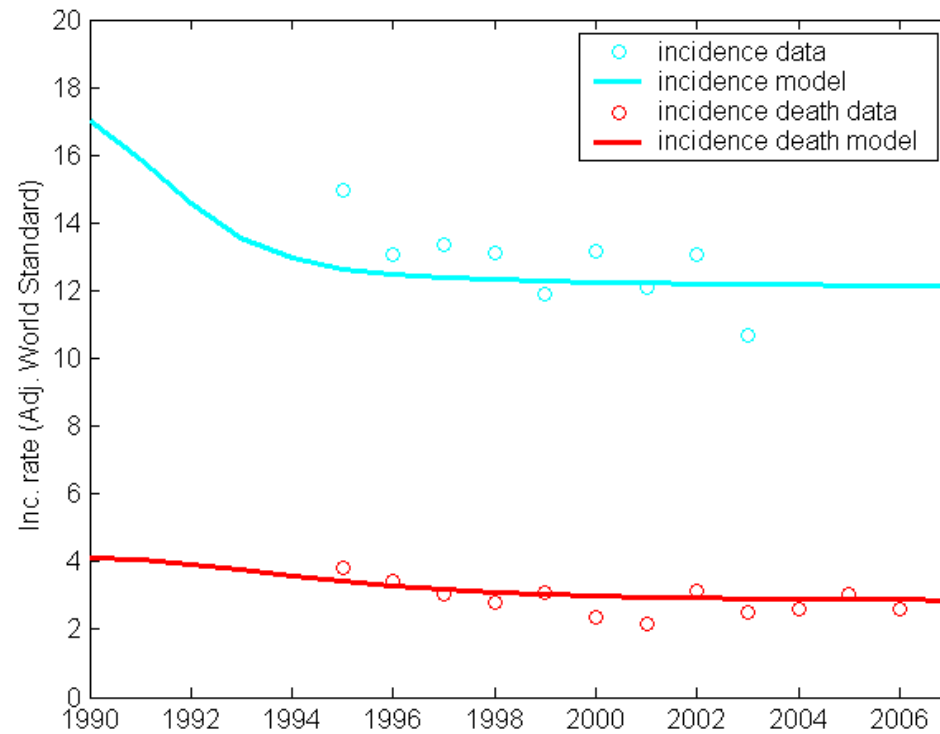
Jahr 2003

Tabelle 10.1-7: Zervixkrzinommortalität 2003: Vergleich zwischen Modellergebnis und epidemiologischen Daten aus Österreich

Altersgruppe	Mortalität laut Statistik Austria	+/- 15 %	Modellergebnis	Absolute Differenz (+/-) in Todesfällen
15-24 Jahre	0,0	0,0	1,1	-1,101
25-34 Jahre	5,0	4,3 bis 5,8	5,0	0,031
35-44 Jahre	14,0	11,9 bis 16,1	18,9	-4,855
45-54 Jahre	22,0	18,7 bis 25,3	26,5	-4,454
55-64 Jahre	28,0	23,8 bis 32,2	26,0	2,023
65-74 Jahre	29,0	24,7 bis 33,4	34,1	-5,121
gesamt	98,0	88,3 bis 112,7	111,5	-13,477



Validierung: Europäischer Standard



10.1.3 Kosten

Tabelle 10.1-8: Kostenvergleich zwischen österreichischen und internationalen Ergebnissen in € (inflationsbereinigt)

Leistungspaket	Gesamtkosten		Norwegen	Kosten pro Fall Österreich	Kosten pro Fall in US-Studien		
	Österreich	%	(%)		Goldie et al. [51]§	Sanders et al. [50]	Kulasingam/ Myers [52]
Routinescreening mit Pap-Test	41.257.500	61,71	74,48	28	k.A.	80	k.A.
Diagnostisches follow-up bei auffälligem zytologischen Befund	1.543.282	2,31	6,59	40	k.A.	k.A.	k.A.
Management/Behandlung von Zervixkarzinomvorstufen	13.736.205	20,55	6,72	2.747	2.813*	1.209**	3.520*
Diagnostik bei invasivem Zervixkarzinom	111.871	0,17	0,59	237	k.A.	k.A.	k.A.
Behandlung der invasiven Zervixkarzinome	10.209.349	15,27	11,61	21.584	k.A.	k.A.	k.A.
<i>Gesamtkosten für „Screening only“ Strategie (für alle im Jahr 2003 Gescreente + Behandelte inkl. Folgekosten)</i>	<i>66.858.206</i>	<i>100</i>	<i>100</i>				
Karzinomstadium 1				16.536	21.377	14.871	20.376
Karzinomstadium 2				26.724	22.879	21.653	31.258
Karzinomstadium 3				27.611	26.871	21.653	31.258
Karzinomstadium 4				28.192	36.645	23.831	46.513

* Kosten pro Fall für Diagnostik und Behandlung von CIN 2/3; **Kosten pro Fall für Behandlung von HSIL; § inkludiert direkte Kosten + indirekte Kosten für Zeitbedarf bei Behandlung

10.2 Annahmen zu zentralen Einflussfaktoren für Kosten; unit costs für Screening, Diagnose und Behandlung von Zervixkarzinom + Vorstufen

Kostenrelevante Leistungen	Ressourcenverbrauch (Mengen) + Annahmen	Leistungskomponenten	Unit costs (€)	Quellen	Kommentare
<i>1) Routine Screening mit Pap-Test</i>					
	Annahmen entsprechend derzeitiger Screeningpraxis: Teilnahmerate 1 Jahr Beobachtung: ca. 30 % 3 Jahre Beobachtung: ca. 47 %	Facharztleistung zytologischer Befund Kosten für Routine Screening: € 27,51	19,85 7,66	Anzahl Pap-Abstriche [64, 78, 79]: Unit costs: Honorarordnungsdatenbank	Anmerkung: im Modell werden nur Altersgruppen bis 75 Jahre simuliert;
	Gesamtanzahl jährlich durchgeführter Pap-Tests laut [78] 2002: 1.029.155; 2003: 1.119.722 Realität laut Experten: etwa 1.800.000 [79] Gesamtanzahl laut Teilnahmeraten (19 bis 75 Jahre): etwa 1.400.000; Geschätzte Gesamtanzahl jährlich durchgeführter Pap-Tests bei Frauen bis 75: 1.500.000				
Geschätzte jährliche Screening-Kosten	€ 41.257.500				

<i>2) Diagnostisches follow-up bei positiven Pap-Ergebnissen</i>			
Gesamtanzahl positiver Pap-Befunde, die einer weiterführenden Behandlung bedürfen (Pap III bis V) [78]: Durchschnitt 2003/2004: 2,5 % -> 37.500	follow-up Pap III: Facharztleistung ambulante Kolposkopie tlw. HPV- Test Kosten für follow-up Pap III: € 23,08 bis € 78,02	15,04 8,04 (39,83) ⁵	Anzahl positiver Pap-Befunde und Diagnosen: [78] Unit costs: Honorarordnungsdatenbank
Gesamtanzahl Pap III: 16.350 (= 1,09 % aller Befunde) Gesamtzahl III D: 16.800 (= 1,12 % aller Befunde) Gesamtanzahl III G: 300 (= 0,02 % aller Befunde) Gesamtanzahl IV: 3.425 (0,23 % aller Befunde) Gesamtanzahl V: 600 (= 0,04 % aller Befunde)	follow-up III D bis V: Facharztleistung ambulante Kolposkopie Histologischer Befund anteilig Vaginalsono anteilig Wiederholung Pap-Abstrich Kosten für follow-up III D bis V: € 47,08 bis € 79, 33	15,04 8,04 24 ⁶ 24,59 7,66	Durchgeführte Leistungen: Leitlinien + Expertenmeinung
Annahmen zu Minimalleistungen: 1) Pap III ohne Atrophie/Entzündung: Kolposkopie HPV-Test Wiederholung Pap-Abstrich			

⁵ Nicht repräsentativ, da nur bei einem Krankenversicherungsträger unter der Voraussetzung Pap III verrechenbar

⁶ Nicht repräsentativ da nur ein Krankenversicherungsträger Verträge mit niedergelassenen Pathologen hat

- (ECC, Biopsie)
 2) Pap III mit Atrophie/Entzündung:
 Kolposkopie
 Wiederholung Pap-Abstrich
 (ECC, Biopsie, Östrogenbehandlung,
 Entzündungsbehandlung)
 3) Pap III D:
 Kolposkopie
 Wiederholung Pap-Abstrich
 (Biopsie)
 4) Pap III G:
 Kolposkopie
 ECC (Biopsie)
 Vaginalsono
 5) Pap IV:
 Kolposkopie
 Biopsie
 (ECC)
 6) Pap V:
 Kolposkopie
 Biopsie

Anmerkung: alle zusätzlichen Pap-Tests
 sind bereits in der Gesamtanzahl aller ge-
 leisteten Pap-Tests enthalten

**Geschätzte jährliche Ge-
 samt-kosten für diagnos-
 tisches follow-up bei po-
 sitiven Pap-Abstrichen**

€ 1.543.282

4) Diagnostik bei invasivem Zervix-CA

Annahmen prä-operativ bzw. klinisches staging:	Prä-operativ:		Unit costs Krankenhausbehandlung: BMGFJ
MR des kleinen Beckens: wird bei 35 % durchgeführt;	CT des kleinen Beckens	110	Unit costs Facharztleistungen: Honorarordnungsdatenbank
CT des kleinen Beckens: wird bei 90 % durchgeführt;	MR des kleinen Beckens	165	
Zystoskopie, Rektoskopie werden bei 30 % durchgeführt;	Thoraxröntgen	39,61	
Thoraxröntgen + Laborparameter werden bei allen Patientinnen durchgeführt;	Zystoskopie	24,28	
Folgende Leistungen werden nicht berücksichtigt:	Rektoskopie	23,08	
- Untersuchung unter Narkose wird aufgrund der seltenen Durchführung in der Praxis vernachlässigt;	Laborparameter:		Anzahl/Relevanz durchgeführter Leistungen: Leitlinien; Expertenbefragung
- Intravenöse Pyelographie wird aufgrund des häufigen Ersatzes mit anderen bildgebenden Verfahren und des geringen Preises nicht berücksichtigt	- Blutbild	4,5	
	- Leberfunktion	17,19	
	- Nierenfunktion	4,09	
	- Harnsediment + Harnkultur	7,27	

Geschätzte jährliche Kosten für Zervix-CA Diagnostik

€ 111.871

5) Behandlung von invasivem Zervix-CA					
Annahmen: Verteilung der Tumorstadien in der Analyse: Stadium 1: 254 (54 %); Stadium 2: 77 (16 %); Stadium 3: 98 (21 %); Stadium 4: 44 (9 %)	Hysterektomie Radikale Hysterektomie Konisation Teletherapie 27 fractions Brachytherapie 5 sessions Chemotherapie 6 Zyklen	7.397 11.894 2.715 10.418 6.656 5.676	Unit costs Krankenhausbehandlung: BMGFJ Unit costs: Facharztleistungen: Honorarordnungsdatenbank	Anzahl neu diagnostizierter Zervixkarzinome in Österreich 2003: 473 Inzidenz nimmt ab	
Annahmen Etwa 50% der Patientinnen mit invasivem Zervix-Ca werden chirurgisch behandelt (alle in Stadium 1), alle weiteren erhalten primäre Radiochemotherapie;	Nachsorge: Facharzt Labor - rotes Blutbild - Tumormarker SSC	15,04 4,5 18,23	Anzahl/Relevanz durchgeführter Leistungen: Leitlinien; Expertenbefragung	Verteilung in Tumorstadien nach FIGO 2003: Stadium 1: 254 Stadium 2: 77 Stadium 3: 98 Stadium 4: 44	
Stadium 1: - 70 % Radikale Hysterektomie - 18 % Konisation - 12 % Hysterektomie	Vaginalultraschall Thorax/Abdomen CT Zytologie	24,59 110 7,66			
Zusätzlich: 20 % der PatientInnen mit radikaler Hysterektomie bekommen anschließend Radiotherapie: 27 Sitzungen externe Radiotherapie + 6 Zyklen wöchentliche Chemotherapie (Cisplatin Monotherapie)					
5 % der Patientinnen in Stadium 1 erhal-					

ten primäre Radiochemotherapie (Stadium 1b2)

Stadium 2, 3, 4:

Primäre Radiochemotherapie bestehend aus

- 27 Sitzungen Teletherapie
- Fünf Applikationen Brachytherapie
- 6 Zyklen wöchentliche Chemotherapie (Cisplatin Monotherapie);

Alle anderen Behandlungsstrategien (z.B. Exenteration) werden aufgrund der seltenen Durchführung nicht berücksichtigt

Rezidiv:

Patientinnen mit primärer Strahlentherapie werden mit Chemotherapie behandelt; Patientinnen mit primärer chirurgischer Therapie werden mit Strahlentherapie behandelt;

Annahme:

Alle ab Stadium zwei erhalten bei Rezidiv Chemotherapie

Von den operativen Fällen erhalten 20 % bei Rezidiv ebenfalls Chemotherapie (da diese postoperativ bestrahlt wurden); 80 % der Operierten erhalten bei Rezidiv Strahlentherapie;

Annahme zu Rezidiv (alle, die nicht 5 Jahre überleben):
 Stadium 1: 5 bis 15 % (Tirol: 5 %)
 Stadium 2: 35 % (Tirol: 42 %)
 Stadium 3: 65 % (Tirol: 66 %)
 Stadium 4: 85 % (Tirol: 86 %)

Nachbehandlung:
 Facharzt (Jahr 1 bis Jahr 3: 4xjährlich; 4.-5. Jahr halbjährlich; 6-10: jährlich)
 Tumormarker SCC (Jahr 1 bis 3: 4xjährlich; 4-5: halbjährlich; 6-10: jährlich)
 Zytologie (Jahr 1 bis 3: halbjährlich; Jahr 4-5: halbjährlich; Jahr 6-10: jährlich)
 Vaginalultraschall (Jahr 1 bis 10: jährlich)
 Thorax/Abdomen CT: (Jahr 1 bis 3: halbjährlich; Jahr 4 bis 10: jährlich)
 Mammadiagnostik: Jahr 1 bis 10: jährlich

Geschätzte Gesamtkosten für Zervix-CA Behandlung

€ 10.209.349

6) HPV-Impfung

Annahme:
Geimpft werden 12-jährige Mädchen (+ Buben) ab 2008 mit HPV-4-fach Impfstoff (Gardasil®)
Teilnahmerate: 65 %
Die Gesamtanzahl basiert auf Bevölkerungsprognosen

Jahr 2008:
93.741 12-jährige Mädchen und Buben gesamt -> 45.681 12-jährige Mädchen und 48.060 12-jährige Buben bei Teilnahmerate von 65 %: 29.693 Mädchen und 31.239 Buben

durchschnittliche jährliche Kosten für Erstimpfung (drei Teilimpfungen): ca. € 12,5 Mio. (nur Mädchen) bzw. € 25 Mio. (Mädchen + Buben)

durchschnittliche jährliche Kosten inkl. Auffrischung nach 10 Jahren: ca. € 12,5 Mio. bzw. € 25,7 Mio.

Preis pro Teilimpfung:
Ärztliche Leistung:
Kosten pro Impfung: € 360

Kosten pro Auffrischung: € 120

110ⁱ
10

Unit costs: Hauptverband der Sozialversicherungsträger

Bevölkerungsprognosen: Statistik Austria

ⁱ Fabriksabgabepreis