



© Emil Zhelyazkov / Dreamstime.com

Seit 2014 ist in der EU mit «Afamelanotid» die erste wirksame Therapie zur Prävention von phototoxischen Reaktionen bei Erwachsenen mit EPP zugelassen.

QALYs: ungeeignet bei seltenen und chronischen Erkrankungen

Arzneimittel Qualitätsadjustierte Lebensjahre (QALYs) werden regelmässig als Faktor zur Bewertung teurer Medikamente diskutiert. Das Argument: Der Nutzen werde quantifizierbar; Preisgrenzen würden die Kosten senken und gesellschaftliche Präferenzen berücksichtigen. Als Stakeholder einer Nutzenbewertung hat die Autorenschaft jedoch die Grenzen der Methode erlebt.

Jasmin Barman-Aksözen^a, Rocco Falchetto^b, Mehmet Hakan Aksözen^c, Elisabeth I. Minder^d

^a PD Dr. phil., Wissenschaftlicher Beirat Schweizerische Gesellschaft für Porphyrie, Schweizerisches Referenzzentrum für Porphyrien, Stadtspital Zürich Triemli; ^b Dr. phil., Präsident Schweizerische Gesellschaft für Porphyrie; ^c Dr. ing., Vorstand Schweizerische Gesellschaft für Porphyrie; ^d Prof. Dr. med., Medizinischer Beirat Schweizerische Gesellschaft für Porphyrie, Schweizerisches Referenzzentrum für Porphyrien, Stadtspital Zürich Triemli

Das Konzept hinter den qualitätsadjustierten Lebensjahren (Englisch: quality-adjusted life years; QALYs) klingt einfach und nachvollziehbar: Gemäss den meisten Erläuterungen zur Methode werden Lebensdauer und Lebensqualität miteinander multipliziert, was die Anzahl an qualitätsadjustierten Lebensjahren ergibt [1]. Möchte man beispielsweise zwei Therapien zur Behandlung einer bestimmten Krebsart miteinander vergleichen, soll mittels QALYs objektiv berechnet werden kön-

nen, ob sieben zusätzliche Lebensjahre bei 80% Lebensqualität oder zehn zusätzliche Lebensjahre bei 50% Lebensqualität vorzuziehen sind (Abbildung 1). Eine gesellschaftlich ermittelte Kostengrenze pro gewonnenes Lebensjahr bei 100% Lebensqualität soll gemäss Befürworterinnen und Befürwortern der Methode zudem die Zahlungsbereitschaft der Gesellschaft berücksichtigen und vor überrissenen Preisvorstellungen der Pharmaindustrie schützen. In der Theorie sind QALYs also eine gute Sache.

Berechnungen sind kompliziert

In der Praxis stehen zwischen der gemessenen Lebensqualität und dem Resultat in QALYs jedoch eine Reihe weiterer Schritte. Zunächst ist die Erhebung der Lebensqualität an wenige generische, das heisst allgemeine Fragebögen gebunden, die nicht notwendigerweise geeignet für die jeweilige untersuchte Erkrankung sind. Dieser zentrale Aspekt wird weiter unten noch genauer ausgeführt. Die Daten zur Lebensqualität werden auch nicht direkt verwendet.

Stattdessen werden die entsprechenden Antworten anhand von vorgängig erstellten nationalen Wertetabellen in Nutzwerte zwischen 1 (beste Lebensqualität) und 0 (Tod) umgewandelt. Diese Nutzwerte werden anschliessend mit weiteren Annahmen verrechnet, beispielsweise mit dem Anteil der Behandelten, deren Zustand sich unter Therapie verbessert, oder der voraussichtlichen Behandlungsdauer. Zusätzlich kommen Abschläge auf länger in der Zukunft liegende Nutzen (Diskontierung), Nebenwirkungen und ältere Behandelte (Altersadjustierung) oder Zuschläge durch Vermeidung von Nebenwirkungen, Entlastung von pflegenden Angehörigen und Ähnliches dazu.

Belastungen korrekt erfassen

Fragebögen zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität müssen krankheitsspezifische Belastungen korrekt erfassen (Sensitivität), gleichzeitig aber Beeinträchtigungen ausklammern, die nicht krankheitsspezifisch sind (Spezifität). Dazu werden mehrstufige Validierungen für jedes krankheitsspezifische Instrument durchgeführt. Bei generischen Fragebögen dagegen sind für die meisten Krankheiten weder Sensitivität noch Spezifität bekannt. Das National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in England, das ähnliche Aufgaben erfüllt wie das BAG, empfiehlt zur Messung der Lebensqualität für die QALY-Berechnung explizit den generischen Fragebogen «EQ-5D» [2]. Durch die Verwendung eines einzigen, für alle Erkrankungen gleichermaßen gültigen Instruments sei die Vergleichbarkeit und damit Fairness bei der Berechnung der QALYs sichergestellt, so das Argument.

Fünf Fragen für alle Fälle

Der EQ-5D besteht aus fünf Fragen zu den Dimensionen «Beweglichkeit/ Mobilität», «Für sich selbst sorgen», «Alltägliche Tätigkeiten», «Schmerzen/ körperliche Beschwerden» und «Angst/ Niedergeschlagenheit». Die möglichen

Die Erhebung der Lebensqualität zur Berechnung von QALYs ist an wenige, generische Instrumente gebunden.

Antworten sind je nach Fragebogen-Version in drei bis fünf Abstufungen eingeteilt [3]. Die Befragten werden aufgefordert, zu jeder dieser Dimensionen anzugeben, welche Antwortmöglichkeit ihre Gesundheit am Tag der Befragung am besten beschreibt. Zusätzlich sollen sie auf einer Skala von 0 (schlechteste) bis 100 (beste) eintragen, wie gut sie ihre Gesundheit an jenem

Tag einschätzen. Berücksichtigt für die Ermittlung der Nutzwerte werden jedoch nur die Antworten auf die fünf Fragen, welche alle denkbaren Zustände von Lebensqualität abbilden sollen.

Einschränkungen zu wenig beachtet

Der Aufbau des EQ-5D Fragebogens liefert schon erste Hinweise auf seine Grenzen: Wird nur der Gesundheitszustand am Tag der Befragung erhoben, werden intermittierend auftretende Symptome ungenügend erfasst [4]. Des Weiteren werden Einschränkungen durch chronische Erkrankungen, an die sich die Betroffenen angepasst haben, nicht adäquat abgebildet: Eine Person, die vor Jahren eine Querschnittslähmung erlitten hat, nun aber durch eine rollstuhlgängige Umgebung und Arbeitsstelle gut integriert ist, kann in der Regel ihre «alltäglichen

Tätigkeiten» ausführen. Entsprechend misst der EQ-5D keine Einschränkung in dieser Dimension. Dabei würde niemand bestreiten, dass ein Leben ohne Rollstuhl grundsätzlich erstrebenswert wäre. NICE erkennt die Beschränkungen des EQ-5D teilweise an, indem beispielsweise zusätzliche Fragen für bestimmte häufige chronische Erkrankungen bei der Nutzenbewertung akzeptiert werden [5]. Der Aufwand für die Einführung dieser sogenannten «bolt-on dimensions» ist jedoch bei seltenen Krankheiten nicht leistbar.

Höhere Kostengrenzen, kein Ausgleich

Ein häufiges Argument, wie dieser potenziellen Diskriminierung von seltenen Krankheiten entgegengewirkt werden kann, ist das einer höheren Kostengrenze. Entsprechend hat NICE 2017 bei Arzneimitteln für sehr seltene Krankheiten

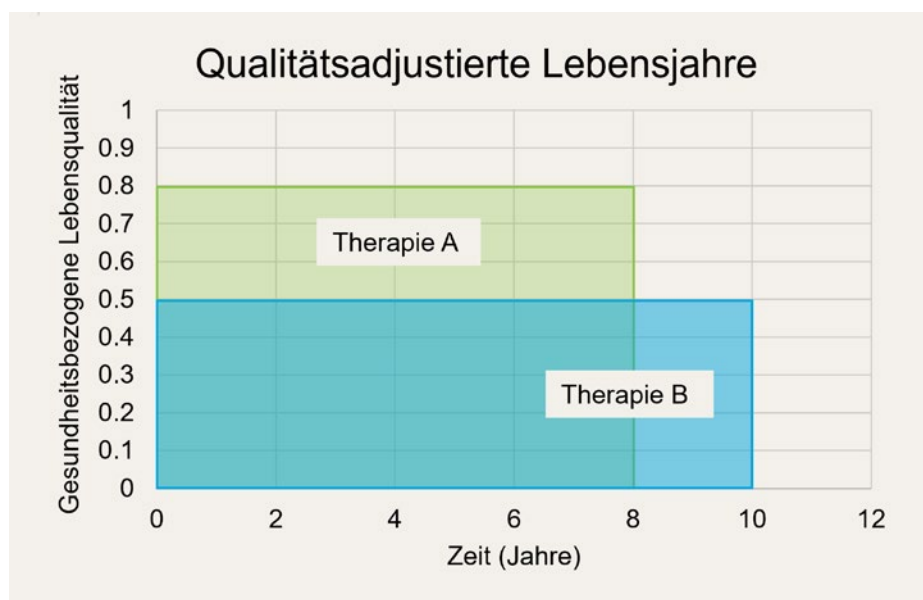


Abbildung 1: Vergleich zweier Therapien mittels qualitätsadjustierter Lebensjahre.



Abbildung 2: Nur in drei Bewertungen von Arzneimitteln für sehr seltene Krankheiten bei NICE lagen verwertbare EQ-5D Daten vor [11].

Organisationen

eine Grenze von maximal 300 000 britischen Pfund pro zusätzlichem QALY eingeführt, im Gegensatz zu den ungefähr 50 000 Pfund bei häufigeren Erkrankungen [6]. Allerdings nützt diese höhere Kostengrenze wenig, wenn die Steigerung der Lebensqualität unter Behandlung wegen der obligatorischen Verwendung eines nicht sensitiven Fragebogens gar nicht quantifiziert werden kann – wie das folgende Praxisbeispiel zu Porphyrie zeigt.

Praxisbeispiel Porphyrie

Die Erythropoietische Protoporphyririe (EPP) ist ein extrem seltener Stoffwechseldefekt (Prävalenz: 1:100 000). Bei EPP führen schon wenige Minuten am sichtbaren Licht zu phototoxischen Verbrennungen der Aderwände und extremen Schmerzen. Die Betroffenen vermeiden deshalb von früher Kindheit an jegliche Exposition mit Sonnenlicht und starken künstlichen Lichtquellen. Und sie müssen ihr gesamtes berufliches, privates und soziales Umfeld anpassen, um im Alltag funktionieren zu können. Seit 2014 ist in der EU mit «Afamelanotid» die erste wirksame Therapie zur Prävention von phototoxischen Reaktionen bei Erwachsenen mit EPP zugelassen. In der Schweiz ist das Arzneimittel entsprechend der Vorgaben in Artikel 71c der Verordnung über die Krankenversicherung (KVV) erhältlich.

Eine durch das Schweizerische Referenzzentrum für Porphyrien durchgeführte Langzeitstudie zeigt, dass die Lichttoleranz unter Behandlung mit Afamelanotid in der Schweizer Kohorte (n = 39) von zehn Minuten auf über drei Stunden (Median) steigt [7]. Patientinnen und Patienten aus verschiedenen Ländern berichten von einer weitgehenden Schmerzfreiheit und Normalisierung ihres Alltags, was sich in einer Behandlungstreue von 94–98% wider-

QALYs diskriminieren Menschen mit seltenen und/oder chronischen Erkrankungen sowie ältere Personen.

spiegelt [7–9]. Die Autorinnen und Autoren dieses Artikels haben als Patientenvertretende respektive als medizinische Expertinnen und Experten diese Erfahrungen in die Nutzenbewertung von Afamelanotid in England eingebracht. Das bei NICE zuständige Komitee stützte sich bei seiner Beurteilung jedoch ausschliesslich auf die in der Zulassungsstudie mittels eines generischen Instruments ermittelten Daten zur Lebensqualität. Es kam dabei zum Schluss, dass die Behandlung mit Afamelanotid zusätzliche 0.33 QALYs gegenüber dem

standard of care (keine Behandlung) aufweist – und damit nur einen kleinen Nutzen bringt [10, 11]. Dasselbe Komitee verglich in einem früheren Verfahren eine schon in England verfügbare Enzyersatztherapie (Infusion) zur Behandlung von Typ 1 Morbus Gaucher mit einer neuen oralen Therapieoption gleicher Sicherheit und Wirksamkeit. Die Vermeidung von Belastungen, welche durch die alle zwei Wochen durchgeführten Infusionen entstehen, wurde mit zusätzlichen 1.05 QALYs bewertet; die Erstattung der oralen Therapie deshalb befürwortet [12]. Patientinnen und Patienten mit EPP erhalten in England dagegen bis heute keine Behandlung.

Die Sensitivität von generischen Fragebögen für seltene Krankheiten ist meist nicht untersucht.

Sparen, koste es was es wolle

Hilft der QALY-Ansatz nun zumindest, Kosten einzusparen? Sieht man vom ethisch zweifelhaften Vorenthalten von Therapien ab, die dann natürlich auch keine direkten Kosten verursachen, müssen die Einsparungen durch die Verwendung von QALYs erst noch nachgewiesen werden. Zum einen generiert die Berechnung von QALYs einen erheblichen Bedarf an neuen Dienstleistungen. Zum andern müsste die zuständige Behörde Kapazitäten an entsprechend geschulten Mitarbeitenden aufbauen, welche die Berechnungen und detailreichen Annahmen prüfen können. Eine eigene Analyse der abgeschlossenen Nutzenbewertungen von Arzneimitteln für sehr seltene Krankheiten bei NICE zeigt die Limitationen der Methode: Nur in drei der insgesamt 21 Bewertungen lagen laut Einschätzung der Behörde überhaupt verwertbare EQ-5D-Daten vor [11]. Bloss die zusätzlichen QALYs zu vergleichen, reicht für eine aussagekräftige Kostenanalyse nicht aus [1].

QALYs taugen nicht zum Vergleich

Ist, wie oben dargelegt, der Fragebogen zur Erhebung der Lebensqualität unterschiedlich sensitiv und spezifisch für verschiedene Erkrankungen, taugen die resultierenden QALYs nicht zum Vergleich zwischen unterschiedlichen Krankheitsgruppen. QALYs als Grundlage der Nutzenbewertung und damit für den Zugang zu Arzneimitteln einzuführen, käme deshalb einer systematischen Benachteiligung von Menschen mit Erkrankungen gleich, die selten und/oder chronisch sind oder erst später im Leben auftreten [13, 14]. Um den Nutzen von Interventionen zu beurteilen, sollte man stattdessen den relevanten Stakeholdern zuhören

– vor allem den betroffenen Patientinnen und Patienten.

Korrespondenz

science[at]porphyria.com

Disclosure Statement

Elisabeth I. Minder ist als Beraterin bei Clinuvel Pharmaceuticals tätig, der Herstellerin von Afamelanotid. Jasmin Barman-Aksözen und Rocco Falchetto haben Erythropoietische Protoporphyririe und sind unter Behandlung mit Afamelanotid. Mehmet Aksözen hat keine Interessenverbindungen.



Literatur

Vollständige Literaturliste unter www.saez.ch oder via QR-Code