



University of Zurich  
Zurich Open Repository and Archive

Winterthurerstr. 190  
CH-8057 Zurich  
<http://www.zora.uzh.ch>

---

*Year: 2005*

---

## Kostenvergleich zwischen zwei Kombinationstherapien gegen Hepatitis C mit pegylierten Interferonen und Ribavirin

Telser, H; Müllhaupt, B; Helbling, B; Zweifel, P

Telser, H; Müllhaupt, B; Helbling, B; Zweifel, P. Kostenvergleich zwischen zwei Kombinationstherapien gegen Hepatitis C mit pegylierten Interferonen und Ribavirin. *Praxis* 2005, 94(32):1207-1214.

Postprint available at:  
<http://www.zora.uzh.ch>

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich.  
<http://www.zora.uzh.ch>

Originally published at:  
*Praxis* 2005, 94(32):1207-1214.

# Kostenvergleich zwischen zwei Kombinationstherapien gegen Hepatitis C mit pegylierten Interferonen und Ribavirin

## Abstract

Die Wirksamkeit und Sicherheit der beiden in der Schweiz zur Behandlung der Hepatitis C zugelassenen Kombinationstherapien (Pegasys®/Copegus®, PAC; PegIntron®/Rebetol®, PIR) ist sehr ähnlich. Das Ziel dieser Arbeit ist, die Kosten der beiden Therapien zu vergleichen und ihren kostengünstigsten Einsatz zu definieren. Die Durchschnittskosten für Genotyp-1-Patienten liegen zwischen CHF 21700.- (PAC) und CHF 19700.- (PIR), bzw. CHF 15600.- (PAC) und CHF 15000.- (PIR) für Genotyp-2/3-Patienten. Ein konsequenter Einsatz von PIR ist 9 bis 12% kostengünstiger als PAC. Weitere Kosteneinsparungen von 3% könnten bei einem Einsatz von PIR bei allen Patienten unter 85 kg (Genotyp 1) bzw. unter 75 kg (Genotyp 2/3) und von PAC bei solchen über 85 kg (Genotyp 1) bzw. über 75 kg (Genotyp 2/3) erreicht werden.

Sozialökonomisches Institut, Universität Zürich<sup>1</sup>

Abteilung Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsspital Zürich<sup>2</sup>

Gastroenterologie und Hepatologie KS St. Gallen<sup>3</sup>

Plaut Economics, Regensdorf<sup>4</sup>

**<sup>1,4</sup>H. Telser, <sup>2</sup>B. Müllhaupt, <sup>3</sup>B. Helbling, <sup>1</sup>P. Zweifel**

## **Kostenvergleich zwischen zwei Kombinationstherapien gegen Hepatitis C mit pegylierten Interferonen und Ribavirin**

### **Cost comparison of two combination therapies with peginterferon alfa and ribavarin for the treatment of hepatitis C**

## Zusammenfassung

Die Wirksamkeit und Sicherheit der beiden in der Schweiz zur Behandlung der Hepatitis C zugelassen Kombinationstherapien (Pegasys® / Copegus®, PAC; PegIntron® / Rebetol®, PIR) ist sehr ähnlich. Das Ziel dieser Arbeit ist, die Kosten der beiden Therapie zu vergleichen und ihren kostengünstigsten Einsatz zu bestimmen.

Die Durchschnittskosten für Genotyp-1-Patienten liegen zwischen Sfr. 21'700 (PAC) und Sfr. 19'700 (PIR), bzw. Sfr. 15'600 (PAC) und Sfr. 15'000 (PIR) für Genotyp-2/3-Patienten. Ein konsequenter Einsatz von PIR ist 9 bis 12 % kostengünstiger als PAC. Weitere Kosteneinsparungen von 3 % könnten bei einem Einsatz von PIR bei allen Patienten unter 85 kg (Genotyp 1) bzw. unter 75 kg (Genotyp 2/3) und von PAC bei solchen über 85 kg (Genotyp 1) bzw. über 75 kg (Genotyp 2/3) erreicht werden.

**Schlüsselwörter:** Hepatitis C – PegInterferon – Ribavirin – Kostenvergleich

## Summary

The two approved combination therapies for the treatment of hepatitis C in Switzerland (Pegasys® / Copegus®, PAC; PegIntron® / Rebetol®, PIR) are very similar in terms of efficacy and safety. This study aims at comparing the cost of the two therapies and determining the cost-efficient treatment algorithm.

Average cost amounts to CHF 21'700 (PAC) and CHF 19'700 (PIR) for patients with genotype 1 and to CHF 15'600 (PAC) and CHF 15'000 (PIR) for patients with genotype 2/3, respectively. The consistent use of PIR is 9 to 12 % cheaper than PAC.

Further cost savings of 3 % are possible if patients with a bodyweight below 85 kg (genotype 1) or below 75 kg (genotype 2/3) are treated with PIR while patients with a bodyweight over 85 kg (genotype 1) or over 75 kg (genotype 2/3) are treated with PAC.

**Keywords:** Hepatitis C – Peginterferon – Ribavirin – cost comparison

## Résumé

L'efficacité et sécurité des deux thérapies combinées pour le traitement de l'hépatite (Pegasys® / Copegus®, PAC ; PegIntron® / Rebetol®, PIR), qui sont admises en Suisse, sont très similaires. L'objectif de la présente contribution est de comparer les coûts de ces deux thérapies et de déterminer l'intervention ayant la meilleure efficacité-coût.

Les coûts moyens d'un patient de génotype 1 se situent entre CHF 21'700 (PAC) et CHF 19'700 (PIR), ou bien CHF 15'600 (PAC) et CHF 15'000 (PIR) pour un patient du génotype 2/3.

Une utilisation conséquente de PIR est de 9 à 12% moins chère que PAC. En traitant tous les patients d'un poids inférieur à 85 kg (génotype 1), ou inférieur à 75 kg (génotype 2/3) avec PIR mais les autres avec PAC, on réaliserait des économies de 3 % en plus.

**Mots-clés:** Hépatite C – peginterféron – ribavirin – comparaison du coûts

## **Korrespondenzadresse**

*Dr. Harry Telser*

*Sozialökonomisches Institut*

*Universität Zürich*

*Hottingerstr. 10*

*8032 Zürich*

*E-Mail: [telser@soi.uzh.ch](mailto:telser@soi.uzh.ch)*

Diese Veröffentlichung wurde durch einen Forschungsbeitrag der Firma Essex Chemie AG gefördert.

## **Einleitung**

Das Hepatitis-C-Virus (HCV) wurde 1989 identifiziert [1] und ist für >80 % der früher als non-A, non-B Hepatitis bezeichneten chronischen Leberentzündungen verantwortlich [2, 3]. Auf Grund genetischer Merkmale unterscheidet man sechs Haupt-Genotypen (1-6) [4]. In der Schweiz sind Genotyp 1, 2 und 3 am häufigsten.

Weltweit rechnet man mit 170 Millionen infizierten Menschen [5]. In der Schweiz wird die Prävalenz auf 0.5-1.0 % geschätzt, was 35'000 bis 70'000 infizierten Personen entspricht. Die Infektion ist aber bis heute nur bei einer Minderheit der Infizierten – in der Schweiz schätzt man bei 30-50 % – diagnostiziert. Somit kann auch erst eine Minderheit der Infizierten potenziell von einer allfällig nötigen Behandlung profitieren. Wegen des noch geringen Prozentsatzes diagnostizierter und somit potenziell erfolgreich behandelbarer Infizierter und der jahrzehntelangen Latenzzeit zwischen Infektion und dem Erreichen eines bzgl. Morbidität und Mortalität relevanten Stadiums

der Erkrankung, wird sich die fall- und kostenmässige Belastung unseres Gesundheitswesens mit HCV-assoziierten Zirrhosen und Ihren Folgen (Dekompensation, hepatozelluläres Karzinom, Notwendigkeit einer Lebertransplantation, Tod) in den nächsten 15-20 Jahren dennoch massiv erhöhen [6-8].

Ziel der Behandlung ist die dauerhafte HCV-Elimination. Diese ist *per definitionem* erreicht, wenn die HCV-RNA auch 24 Wochen nach Therapieende im Serum des Patienten nicht mehr nachweisbar ist. Bei allen bisher unbehandelten Patienten mit einer chronischen Hepatitis C, d.h. mit dokumentierter HCV-Infektion >6 Monate, soll grundsätzlich eine Therapie in Erwägung gezogen werden. Beim einzelnen Patienten muss aber eine sorgfältige Nutzen- / Risiko-Abwägung erfolgen, die versucht folgende Faktoren zu optimieren: a) Lebenszeitrisiko des Patienten, ein bzgl. Morbidität und Mortalität relevantes Stadium der Erkrankung zu erreichen, wobei neben dem natürlichen Verlauf Alter und Komorbidität entscheidend sind; b) Wahrscheinlichkeit auf die Therapie dauerhaft anzusprechen; c) Risiko, unerwünschte Wirkungen zu erleiden (auch hier spielen Komorbiditäten hinein). Der optimale Zeitpunkt der Behandlung ist daneben oft auch von der persönlichen Lebenssituation und der Therapie Motivation des Patienten abhängig.

Die Kombination von pegyliertem, d.h. Polyethylenglykol-gekoppeltem, Interferon-alfa (PEG-IFN) und Ribavirin (RIBA) ist heute der Goldstandard für die Behandlung der chronischen Hepatitis C. Die Pegylierung von Interferon-alfa führt zu einer Art Depot-Effekt: nach einer einzigen Injektion findet sich während einer Woche ein genügender Wirkspiegel. In der Schweiz sind zwei pegylierte Interferone (das 40 kD verzweigt-kettige Peginterferon alfa-2-a und das 12 kD lineare Peginterferon alfa-2b) auf dem Markt zugelassen und kassenpflichtig. Zwischen beiden gibt es pharmakokinetische Unterschiede: so wird Peginterferon alfa-2-a vorwiegend hepatisch (Halbwertszeit ca. 72h) und Peginterferon alfa-2b hepatisch und renal (Halbwertszeit ca. 40h) eliminiert. Aufgrund unterschiedlicher Verteilungsvolumina wird Peginterferon alfa-2-a zudem in einer Standard Dosis (180 µg sc pro Woche), Peginterferon alfa-2b per kg Körpergewicht (1,5 µg / kg sc pro Woche) dosiert. Es gibt bis jetzt keine Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit der beiden pegylierten Interferone direkt verglichen hat; eine grosse Vergleichsstudie, wurde vor kurzem in den USA gestartet. Eine 48-wöchige

Kombinationstherapie mit PEG-IFN und RIBA vermag zirka 40 bis 50 Prozent der Genotyp 1 Infekte und zirka 80 Prozent der Genotyp 2 und 3 Infekte zu heilen. Die folgenden Therapieschemen basieren auf mehreren grossen, randomisierten, kontrollierten Studien [9-12].

- Genotyp 1: Pegyliertes Interferon-alfa-2a (Pegasys: 180µg sc wöchentlich) oder -2b (PegIntron: 1,5µg / kg Körpergewicht sc wöchentlich) und Ribavirin (Copegus: <75 kg Körpergewicht: 1000 mg per os täglich; >75 kg Körpergewicht: 1200 mg per os täglich, Rebetol: <65 kg = 800 mg, 65-85 kg = 1000 mg, >85 kg = 1200 mg) über 48 Wochen; Bestimmung der HCV-RNA im Serum am Ende der Therapie-Woche zwölf: Therapiestopp, wenn HCV-RNA immer noch positiv und Virämie weniger als 2 log gegenüber dem Ausgangswert abgefallen ist, da dann die Chance der dauerhaften Viruselimination auch bei Komplettierung der 48-wöchigen Therapie lediglich 0-3 % beträgt.
- Genotyp 2/3: Pegyliertes Interferon alfa-2a (Pegasys®: 180µg sc wöchentlich) oder -2b (PegIntron®: 1,5µg / kg Körpergewicht sc wöchentlich) und Ribavirin (Copegus®: 800 mg / d und Rebetol® 800-1200 mg nach Körpergewicht) über 24 Wochen. In Anbetracht der hohen Ansprechraten ist eine Bestimmung der HCV-RNA nach zwölf Wochen Therapie nicht kosteneffektiv.

Neben dem Genotyp können – je nach Studie – folgende Faktoren das Therapieansprechen günstig beeinflussen: keine oder lediglich Portalfeldfibrose, eine Virämie <2 Mio. Kopien / ml, Alter <40 Jahre, weibliches Geschlecht und tiefes Gewicht. Da bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit zwischen den beiden Therapieschemata ein signifikanter Unterschied bisher nicht gezeigt werden konnte, bekommen andere Faktoren wie z.B. die Anwenderfreundlichkeit und die Kosten der Therapie eine grössere Bedeutung. Das Ziel dieser Arbeit ist es, die Kosten der beiden Therapien für verschiedene klinische Szenarien zu vergleichen.

## **Methode**

Zuerst sollen als Benchmark die Durchschnittskosten einer Behandlung streng nach den Empfehlungen des Arzneimittelkompendiums für die beiden Kombinationstherapien mit pegyliertem Interferon alpha-2a (Pegasys® / Copegus®, PAC) und -2b (PegIntron® / Rebetol®, PIR) berechnet werden. Anschliessend werden Ergebnisse aus

internationalen Studien verwendet, um diese Behandlung zu optimieren, und es sollen die resultierenden Kostenfolgen gezeigt werden.

## Resultate

### ***Durchschnittskostenvergleich einer einzelnen Behandlung***

Die Behandlung, welche den Benchmark für den Kostenvergleich der beiden Kombinationstherapien gegen Hepatitis C bilden soll, orientiert sich an den Angaben des schweizerischen Arzneimittel-Kompendiums 2004 für die Medikamente Pegasys® und PegIntron®.

Während die Dosierung von PegIntron® vom Gewicht des Patienten (1,5 µg / kg) abhängig gemacht wird, liegt die Dosierung von Pegasys® für alle Patienten bei 180µg einmal wöchentlich. Der Einsatz von Ribavirin wird für beide Kombinationstherapien gewichtsabhängig gestaltet, wobei für die Kombinationstherapie mit Pegasys® noch eine zusätzliche Unterscheidung nach Genotyp gemacht wird.

Die folgende Tabelle zeigt einen Überblick über die unterschiedlichen Dosierungen der beiden Kombinationstherapien.

Tabelle 1 Überblick über die beiden Kombinationstherapien

	Pegasys® / Copegus® (PAC)	PegIntron® / Rebetol® (PIR)
Dosierung PEG-IFN	1 x 180 µg / Woche	1 x 1.5 µg / kg / Woche <sup>1)</sup>
Dosierung RIBA	< 75 kg: 1'000 mg / Tag (Genotyp 1) ≥ 75 kg: 1'200 mg / Tag (Genotyp 1)	< 65 kg: 800 mg / Tag (alle Genotypen) 65-85 kg: 1'000 mg / Tag (alle Genotypen)
	800 mg / Tag (Genotyp 2/3)	> 85 kg: 1'200 mg / Tag (alle Genotypen)

1) Für die einfachere Handhabung der Dosierung wird typischerweise ein sog. *bucket dosing* für die vier Gewichtsklassen <65 kg, 65-75 kg, 76-85 kg und >85 kg angewendet.

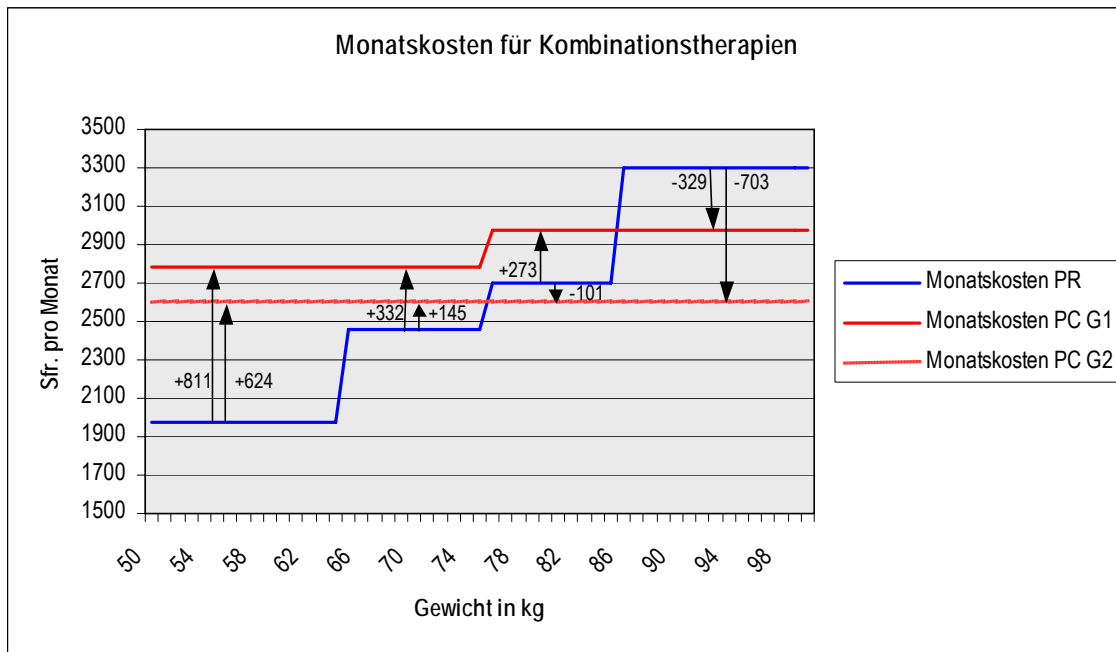
Quelle: Fachinformationen des Arzneimittel-Kompendiums der Schweiz, <http://www.documed.ch>, 2.9.2004.

Mit diesen Angaben lassen sich die Kosten für eine Behandlung beider Kombinationstherapien für die verschiedenen Genotypen und Gewichtsklassen berechnen. Die Preisinformationen für die vier Medikamente sind im Folgenden dem Arzneimittel-Kompendium entnommen. Abbildung 1 zeigt, dass unabhängig vom Genotyp die Kombinationstherapie mit PegIntron® und Rebetol® (PIR) bei Patienten bis 75 kg pro Monat weniger kostet als die Kombinationstherapie mit Pegasys® und



Copegus® (PAC). Für die Genotypen 2/3 gilt für Patienten ab 75 kg das Umgekehrte: Die Monatskosten von PAC-G2/3 liegen unterhalb von PIR. Für den Genotyp 1 ist dies erst für Patienten über 85 kg der Fall (PAC-G1 < PIR).

Abbildung 1 Monatskosten für Kombinationstherapien PR und PC nach Gewicht und Genotyp



Unter Einbezug der Behandlungsdauer ergeben sich die Gesamtkosten eines einzelnen Patienten mit der jeweiligen Kombinationstherapie. Als Ausgangspunkt wird die zurzeit von den Fachinformationen des Arzneimittelkompendiums vorgeschlagene Behandlungsdauer von 48 Wochen (bzw. von 24 Wochen für Genotyp-2/3-Patienten bei PAC) verwendet. Tabelle 2 zeigt, dass die Gesamtkosten einer Behandlung je nach Genotyp und Gewicht zwischen rund Sfr. 16'000 und 40'000 liegen. Aufgrund der vorherigen Ausführungen zu den Monatskosten erstaunt es nicht, dass die Kombinationstherapie PIR für Genotyp-1-Patienten ausser bei der höchsten Gewichtsklasse grundsätzlich kostengünstiger ausfällt als PAC. Bei den Genotyp-2/3-Patienten schneidet die Kombinationsbehandlung PAC aufgrund der momentan vorgeschlagenen kürzeren Behandlungsdauer besser ab.

Tabelle 2      Kosten einer Behandlung für beide Kombinationstherapien (in Sfr.)					
Gewicht	<65 kg	65 bis 75 kg	76 bis 85 kg	> 85 kg	Durchschnitt <sup>a)</sup>
Kombinationstherapie Pegasys® / Copegus® (PAC)					
Genotyp 1	33'434	33'434	35'676	35'676	24952
Genotyp 2/3	15'596	15'596	15'596	15'596	
Kombinationstherapie PegIntron® / Rebetol® (PIR)					
Alle Genotypen	23'706	29'453	32'406	39'625	30'093

a) gemäss Gewichts- und Genotypenverteilung für die Schweiz (siehe Text).

Will man dagegen die Durchschnittskosten der Behandlung mit einer der beiden Kombinationstherapien ermitteln, muss man die Gewichtsverteilung und die Häufigkeit des Auftretens von Genotyp-1- bzw. -2/3-Viren berücksichtigen. Im Folgenden wird die Gewichtsverteilung von Hepatitis-Patienten aus vier Schweizer Studien [13, Müllhaupt *et al.*: unpublizierte Daten] verwendet. Die Häufigkeiten der Gewichtsklassen sind dabei: <65 kg: 29 %; 65-75 kg: 32 %; 76-85 kg: 23 %; >85 kg: 16 %. Die Genotypenverteilung (Genotyp 1: 50 %; Genotyp 2/3: 50 %) orientiert sich an der Studie von [13], welche die Schweizer Verhältnisse besser wiedergibt als die US-Studien von [9] und [10], die einen höheren Prozentsatz von Genotyp-1-Viren ausweisen (65 %). Gewichtet man die in Tabelle ausgewiesenen Kosten mit diesen Häufigkeiten für Gewicht und Genotyp, ergeben sich Durchschnittskosten von Sfr. 24'952 für die Kombinationstherapie PAC und von Sfr. 30'093 für PIR. Beim Vergleich der Behandlungsalternative ist somit auf der Ebene der Gesamtpopulation die Kombinationstherapie PAC deutlich kostengünstiger (um ca. 17.1 %) als PIR. Es wurde geprüft, ob sich diese Durchschnittskosten verringern liessen, falls man den Einsatz der beiden Kombinationstherapien gemäss Tabelle nach Gewicht und Genotyp differenzieren würde. Patienten mit Genotyp 2/3 bekämen immer eine PAC-Kombinationstherapie, Patienten mit Genotyp 1 und leichter als 85 kg immer eine PIR-Behandlung. Auf diese Weise liessen sich die Durchschnittskosten einer Behandlung auf Sfr. 22'528 verringern, was einer Einsparung von rund 10 % gegenüber einem konsequenten Einsatz von PAC entsprechen würde.

## **Anpassungen der Behandlung und Kostenfolgen**

An der AASLD-Konferenz vom Oktober 2003 stellten *Zeuzem et al.* eine neue Studie vor [12], welche für eine Kombinationstherapie mit PegIntron und Rebetol eine Behandlungsdauer von 24 Wochen für Genotyp-2/3-Patienten empfiehlt.<sup>1</sup> Die Wirksamkeit ist dabei vergleichbar mit derjenigen der 48-wöchigen Therapie. Es ist anzunehmen, dass die Fachinformationen des Arzneimittelkompendiums der Schweiz aufgrund dieser neuen Studie angepasst werden wird. Alle folgenden Berechnungen haben deshalb für beide Kombinationstherapien eine verkürzte Behandlungsdauer von 24 Wochen für Genotyp-2/3-Patienten zur Grundlage, wie dies auch in den kürzlich publizierten amerikanischen *Guidelines* empfohlen wurde [14].

Durch die Verkürzung der Therapiedauer ergeben sich tiefere Kosten für die PIR-Kombinationstherapie. Wie in Tabelle 3 ausgewiesen, halbieren sich die Kosten für Genotyp-2/3-Patienten. Dies hat zur Folge, dass eine Behandlung mit PAC fast nur noch für Patienten, welche schwerer als 85 kg sind, kostengünstiger ist.

Tabelle 3 Kostenvergleich bei gleicher Behandlungsdauer (24 Wo.: Genotyp 2/3; 48 Wo.: Genotyp 1) (in Sfr. pro Therapie)

Gewicht	<65 kg	65 bis 75 kg	76 bis 85 kg	> 85 kg	Durchschnitt <sup>a)</sup>
<b>Kombinationstherapie Pegasys® / Copegus® (PAC)</b>					
Genotyp 1	33'434	33'434	35'676	35'676	24'952
Genotyp 2/3	15'596	15'596	15'596	15'596	
<b>Kombinationstherapie PegIntron® / Rebetol® (PIR)</b>					
Genotyp 1	23'706	29'453	32'406	39'625	22'570
Genotyp 2/3	11'853	14'726	16'203	19'812	
<b>Kostendifferenz der Kombinationstherapien (PIR - PAC)</b>					
Genotyp 1	-9'727 (-29.1 %)	-3'981 (-11.9 %)	-3'271 (-9.2 %)	+ 3'949 (+11.1 %)	-2'382
Genotyp 2/3	-3'743 (-24.0 %)	-869 (-5.6 %)	+ 607 (+3.9 %)	+ 4'217 (+27.0 %)	

a) gemäss Gewichts- und Genotypenverteilung für die Schweiz (siehe Text).

<sup>1</sup> In der klinischen Praxis wird dies heute bereits so gehandhabt, womit dieser Abschnitt die tatsächlich anfallenden Kosten besser beschreibt als der vorhergehende Abschnitt, der sich strikt an den Vorgaben des Arzneimittelkompendiums orientierte.

Für diese angepasste Therapie lassen sich nun wieder die Durchschnittskosten über die Gesamtpopulation berechnen, indem man eine Gewichtung mit den Häufigkeiten für Körpergewicht und Genotyp anwendet. Die Durchschnittskosten für die Kombinationstherapie PIR reduzieren sich damit auf Sfr. 22'570, womit sie deutlich (ca. 10 %) unter denen für PAC (SFr. 24'952) liegen.

Es wurde wiederum geprüft, ob sich die Kosten weiter reduzieren lassen, wenn der Einsatz der beiden Kombinationstherapien gemäss Tabelle 3 nach Gewicht und Genotyp differenziert würde, d.h. wenn Patienten über 85 kg immer mit PAC, Patienten unter 75 kg immer eine PIR behandelt würden und die restlichen Genotyp-1-Patienten (>75 kg, < 85 kg) mit PIR und Genotyp-2/3-Patienten (>75 kg, < 85 kg) mit PAC behandelt würde. Auf diese Weise liessen sich die Durchschnittskosten für eine Behandlung auf Sfr. 21'847 verringern, was einer Ersparnis von Sfr. 723 pro Behandlung oder 3.2 % gegenüber einem konsequenten Einsatz von PIR entsprechen würde.

### ***Berücksichtigung der prognostischen Beurteilung des virologischen Ansprechens nach zwölf Wochen***

Wie die vorigen zwei Abschnitte gezeigt haben, können durch eine Verkürzung der Behandlungsdauer Kosteneinsparungen erzielt werden. Dies ist aus zwei Gesichtspunkten interessant. Zum einen kostet eine Kombinationstherapie mit pegylierten Interferonen und Ribavirin relativ viel. Die möglichen Einsparungen bei den direkten Behandlungskosten sind dementsprechend substantiell. Zum anderen ist eine kürzere Therapie auch mit weniger Nebenwirkungen und weniger Zeitaufwand der Patienten verbunden, welche aus volkswirtschaftlicher Sicht genauso als Kosten der Behandlung gelten wie direkte finanzielle Aufwendungen.

Für beide Kombinationstherapien ist die prognostische Beurteilung des Behandlungserfolgs, indiziert durch das virologische Ansprechen nach zwölf Wochen untersucht worden [15, 10]. Analysiert wurde dabei der Zusammenhang zwischen dem frühen virologischen Ansprechen nach zwölf Wochen (*Early Virological Response*, EVR)<sup>2</sup> und dem anhaltenden virologischen Ansprechen (*Sustained Virological*

---

<sup>2</sup> EVR ist definiert als Abfall der HCV-RNS um mindestens den Faktor 100 ( $2 \log_{10}$ ) vom Ausgangswert oder auf ein Niveau, wo sie nicht mehr nachweisbar ist.

*Response*, SVR)<sup>3</sup> 24 Wochen nach Therapieende. Wenn aufgrund des EVR gute Prognosen für das SVR gemacht werden können, ist es möglich, die Therapie für Patienten ohne frühes virologisches Ansprechen nach zwölf Wochen abzubrechen, da nur eine kleine Wahrscheinlichkeit besteht, dass eine Weiterführung der Behandlung zu SVR führt.

Zwei Grössen stehen hier im Zentrum der Betrachtung. Beide sagen etwas darüber aus, wie gut der langfristige Behandlungserfolg bereits nach zwölf Wochen vorausgesagt werden kann. Der positive Voraussagewert (*Positive Predictive Value*, PPV) gibt die Erfolgswahrscheinlichkeit für die Patienten mit EVR an, d.h. den Prozentsatz an Patienten mit SVR, die nach zwölf Wochen Behandlung EVR erreichten. Der negative Voraussagewert (*Negative Predictive Value*, NPV) zeigt auf der anderen Seite, wie viele von den Patienten, die kein EVR aufweisen, auch kein SVR erreichen. Entscheidend für den Abbruch der Therapie nach zwölf Wochen ist ein hoher NPV des Tests. Nur wenn sicher gestellt ist, dass diejenigen, die in den ersten zwölf Wochen nicht ansprechen, auch bei Fortsetzung der Therapie nicht ansprechen würden, lässt sich ein Abbruch der Therapie rechtfertigen. Da Genotyp-2/3-Patienten in beiden Kombinationstherapien hohe langfristige Ansprechraten haben (SVR von 76 bzw. 88 % für PAC bzw. PIR, [10, 9]), sollten alle Patienten dieser Kategorie unabhängig von einem frühen virologischen Ansprechen 24 Wochen lang behandelt werden. Dieses Vorgehen wird für die PAC-Kombinationstherapie in den Fachinformationen des Arzneimittel-Kompodiums vorgeschlagen und auch für die PIR-Kombinationstherapie kommen [15] zum Schluss, dass es sich für Genotyp-2/3-Patienten nicht lohnt, das EVR nach zwölf Wochen zu erheben. Es reicht somit aus, sich im Folgenden auf Genotyp-1-Patienten zu beschränken.

Die Werte von EVR, PPV und NPV bei Genotyp-1-Patienten sind für die beiden Kombinationstherapien PAC und PIR in Tabelle 4 dargestellt.

---

<sup>3</sup> SVR ist definiert als nicht nachweisbare HCV-RNS 24 Wochen nach Ende der Behandlung.

Tabelle 4 Virologisches Ansprechen und Voraussagekraft bei Genotyp-1-Patienten

	Pegasys® / Copegus®	PegIntron® / Rebetol®
EVR	81 % <sup>a)</sup>	75 % <sup>b)</sup>
PPV	57 % <sup>a)</sup>	71 % <sup>b)</sup>
NPV	98 % <sup>a)</sup>	100 % <sup>b)</sup>

a) Quelle: [16].

b) Quelle: [17]. Die Werte beziehen sich auf die Ex-Post-Analyse der Untergruppe mit gewichtsabhängiger Ribavirin-Dosierung, wie sie in der Praxis auch zum Einsatz kommt. Die entsprechenden Werte für die *intention to treat* lauten: EVR: 71%, PPV: 63%, NPV: 100% [9].

Bei den Genotyp-1-Patienten resultiert für beide Kombinationstherapien ein äusserst hoher NPV. Der Wert ist nahezu 100 % und unterscheidet sich statistisch zwischen den beiden Therapien nicht (Fisher's-Exact-Test, Wert = 0.74). Bei PAC scheinen mehr Patienten in den ersten zwölf Wochen virologisch anzusprechen als bei PIR (EVR = 81 vs. 75 %,). Von diesen sprechen bei PAC allerdings auch weniger Patienten anhaltend an (PPV = 57 vs. 71 %). PIR hat somit, obwohl insgesamt gleich erfolgreich wie PAC (SVR von 46 bzw. 48 % für PAC bzw. PIR, [10, 9]), den Vorteil einer besseren Prognosegenauigkeit nach zwölf Wochen. Dies hat zur Folge, dass die Therapie bei einem grösseren Prozentsatz von Patienten bereits nach zwölf Wochen abgebrochen werden kann, was zu Kosteneinsparungen führt. Allerdings sind diese Folgerungen mit Vorsicht zu geniessen, da die 6 Prozentpunkte Differenz bei den EVR-Werten nicht ausreichen, um als statistisch signifikant unterschiedlich zu gelten. Ein  $\chi^2$ -Test für unabhängige Stichproben ergibt einen Wert von  $\chi^2 (1) = 1.57$  bzw. ein Signifikanzniveau von 80 %. Der Unterschied in den PPV-Werten ist hingegen auf dem 95 %-Niveau signifikant ( $\chi^2 (1) = 5.58$ ).

Abbildung 2 Entscheidungsablauf mit Kostenfolgen durch EVR bei Genotyp-1-Patienten

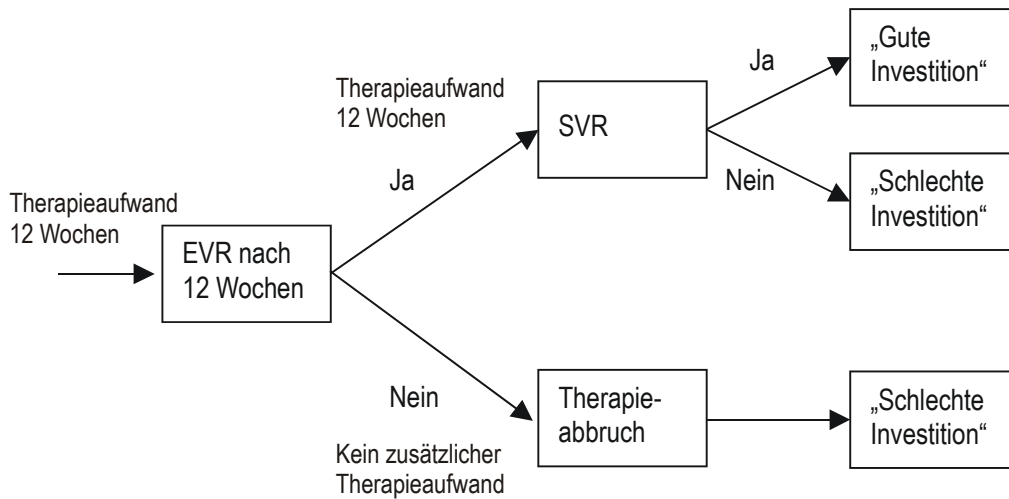


Abbildung 2 verdeutlicht die Kostenfolgen für die Therapie in Abhängigkeit des EVR. Nach zwölf Wochen werden alle Patienten auf EVR getestet. Bei denjenigen, die ansprechen, wird die Behandlung weiter geführt, bei den anderen wird sie abgebrochen. Die Kosten der Therapie sind eine „gute Investition“, falls der Patient auf die Behandlung anhaltend anspricht, wenn also SVR resultiert. Spricht der Patient nicht auf die Behandlung an, waren die Therapiekosten eine „schlechte Investition“. Idealerweise wird diese schlechte Investition bereits relativ früh (also z.B. nach zwölf Wochen) erkannt. Bei einigen Patienten erfolgt diese Erkenntnis erst nach abgeschlossener Behandlung (nach 48 Wochen), was natürlich die Höhe der schlechten Investition steigert.

Tabelle 5 zeigt zuerst die Kosten für die beiden Kombinationstherapien PAC und PIR für Genotyp-1-Patienten sowohl für den Fall, dass die Therapie nach zwölf Wochen abgebrochen wird als auch für die gesamte Therapiedauer von 48 Wochen. Das Bild von früher wiederholt sich: Die PIR-Kombinationstherapie ist klar kostengünstiger (zwischen 9 und 30 % Einsparung) mit Ausnahme der Gewichtsklasse über 85 kg, in welcher die PAC-Kombinationstherapie besser abschneidet (-11 %).

Tabelle 5 Kosten für Genotyp-1-Patienten bei Therapieabbruch (zwölf Wochen) und voller Behandlungsdauer (48 Wochen), in Sfr. pro Behandlung

Gewicht	<65 kg	65 bis 75 kg	76 bis 85 kg	> 85 kg
<b>Kombinationstherapie Pegasys® / Copegus® (PAC)</b>				
Abbruch nach 12 Wo.	8'358	8'358	8'919	8'919
Therapie 48 Wo.	33'434	33'434	35'676	35'676
<b>Kombinationstherapie PegIntron® / Rebetol® (PIR)</b>				
Abbruch nach 12 Wo.	5'927	7'363	8'101	9'906
Therapie 48 Wo.	23'706	29'453	32'406	39'625
<b>Kostendifferenz der Kombinationstherapien (PIR - PAC)</b>				
Abbruch nach 12 Wo.	-2'432 (-29.1 %)	-995 (-11.9 %)	-818 (-9.17 %)	+ 987 (+11.07 %)
Therapie 48 Wo.	-9'727 (-29.1 %)	-3'981 (-11.9 %)	-3'271 (-9.2 %)	+ 3'949 (+11.1 %)

Berücksichtigt man wieder die Gewichtsverteilung von Hepatitis-C-Patienten ergeben, sich neue Durchschnittskosten einer Kombinationstherapie. Der obere Teil von Tabelle 6 zeigt diese Durchschnittskosten nach Genotyp aufgeteilt. Bei Genotyp-2/3-Patienten wird von einer Behandlung von 24 Wochen ausgegangen (kein Abbruch nach zwölf Wochen). Bei den Genotyp-1-Patienten wird ein Therapieabbruch bei fehlendem virologischen Ansprechen nach zwölf Wochen angenommen. Die EVR-Werte stammen aus Tabelle 4. Da der Unterschied in diesen Werten aber nicht statistisch signifikant ist, werden auch Werte unter der Annahme von gleichem EVR für beide Therapien ausgewiesen (Spalten 3 und 4 in Tabelle 6). Bei Berücksichtigung eines Therapieabbruches nach zwölf Wochen liegen die Durchschnittskosten der PAC-Kombinationstherapie immer über derjenigen von PIR. Dieses Ergebnis ist sowohl unabhängig vom Genotyp als auch davon, ob das frühe virologische Ansprechen bei der PAC-Behandlung grösser ist als bei PIR. Selbst bei gleichen EVR-Raten (Spalten 3 und 4) schneidet PIR besser ab. Der Kostenvorteil liegt dann allerdings nur noch bei etwa 12 % (gegenüber 17 % in Spalte 2). Für Genotyp- 2/3-Patienten ergibt sich ebenfalls ein (etwas geringerer) Kostenvorteil für PIR.



Tabelle 6 Durchschnittskosten unter Berücksichtigung eines Therapieabbruchs nach zwölf Wochen bei fehlendem virologischen Ansprechen (in Sfr. pro Behandlung)

Durchschnittskosten bei Berücksichtigung von Gewichtsverteilung

	Genotyp 2/3	Genotyp 1 (Abbruch nach 12 Wochen bei EVR = 0)		
	Immer 24 Wochen (1)	EVR 81 % (PAC) / 75 % (PIR) (2)	EVR 81 % <sup>a)</sup> (3)	EVR 75 % <sup>b)</sup> (4)
Pegasys® / Copegus	15'596	29'419	29'419	27'875
PegIntron / Rebetol	15'046	24'451	25'805	24'451
Differenz (PIR – PAC)	-549 (-3.5 %)	-4'969 (-16.9 %)	-3'615 (-12.3 %)	-3'425 (-12.3 %)

Durchschnittskosten bei Berücksichtigung von Gewichts- und Genotypenverteilung

	EVR 81 % (PAC) / 75 % (PIR)	EVR 81 % <sup>a)</sup>	EVR 75 % <sup>b)</sup>
Durchschnittskosten PAC	22'507	22'507	21'736
Durchschnittskosten PIR	19'748	20'426	19'748
Differenz (PIR – PAC)	-2'759 (-12.3 %)	-2'082 (-9.2 %)	-1'987 (-9.1 %)

a) Kosten unter der Annahme, dass sich EVR zwischen den Therapien nicht unterscheidet und bei 81 % liegt.

b) Kosten unter der Annahme, dass sich EVR zwischen den Therapien nicht unterscheidet und bei 75 % liegt.

Gewichtet man die Zahlen aus der oberen Hälfte von Tabelle 6 noch zusätzlich mit der Genotypenverteilung, erhält man Durchschnittskosten für die Kombinationstherapie PAC, die zwischen Sfr. 21'736 und 22'507 liegen, während für PIR Werte zwischen Sfr. 19'748 und 20'426 resultieren. Der konsequente Einsatz der PIR-Kombinationstherapie würde somit gegen 9 bis 12 % direkte Behandlungskosten einsparen.

Auch hier wurde geprüft, ob sich die Kosten durch eine Differenzierung der Therapien nach Gewicht gemäss Tabelle noch weiter reduzieren liessen. Patienten über 85 kg (Genotyp 2/3 über 75 kg) würden mit der PAC-Kombinationstherapie behandelt, die übrigen mit PIR. Die Durchschnittskosten für eine Behandlung würden sich dadurch auf Werte zwischen Sfr. 19'085 und 19'213 verringern (nicht in der Tabelle), was einer Reduktion von ca. 3 % gegenüber einem konsequenten Einsatz von PIR entspräche.

## Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

In diesem Artikel wurde ein Kostenvergleich zwischen zwei Kombinationstherapien mit pegylierten Interferonen und Ribavirin gegen Hepatitis C durchgeführt. Die beiden

untersuchten Behandlungsmethoden waren Pegasys® / Copegus® (PAC) und PegIntron® / Rebetol® (PIR). Bisher wurde kein direkter Vergleich zwischen diesen beiden Kombinationstherapien durchgeführt. Aufgrund der Resultate in internationalen Studien [9, 10] ist aber davon auszugehen, dass die beiden Kombinationstherapien eine ähnliche Wirksamkeit erzielen. Das anhaltende virologische Ansprechen (SVR) ist in beiden Studien etwa gleich gross.<sup>4</sup> Dadurch ist es möglich, sich beim Vergleich der beiden Behandlungen auf den Kostenaspekt zu konzentrieren. Ein solcher Vergleich ist um so wichtiger, als eine Behandlung mit pegylierten Interferonen und Ribavirin relativ viel kostet und der Druck zur effizienten Mittelverwendung im Gesundheitswesen stetig steigt.

Nicht berücksichtigt wurden in dieser Arbeit die Nebenwirkungen und die Anwenderfreundlichkeit der beiden Kombinationstherapien. Aus volkswirtschaftlicher Sicht sind solche Nebenwirkungen auch als Kosten der Behandlung zu taxieren. Um sie allerdings in den Kostenvergleich einbeziehen zu können, müssten sie monetär quantifiziert werden, was den Rahmen dieser Arbeit sprengen würde. Fried [19] hat die Nebenwirkungen von Kombinationstherapien mit Peginterferonen alfa-2a (Pegasys®) und alfa-2b (PegIntron®) im Vergleich zu Therapien mit Interferonen untersucht. Obwohl kein direkter Vergleich zwischen den beiden Kombinationstherapien mit Peginterferonen gemacht wird, bestehen keine Anhaltspunkte für wesentliche Unterschiede bei den Nebenwirkungen der beiden Behandlungen.

Ein grosser Unterschied zwischen den beiden Kombinationstherapien liegt darin, dass bei PIR das Peginterferon gewichtsbasiert dosiert wird, während bei PAC eine Standarddosis zum Einsatz kommt. Dies hat zur Folge, dass die monatlichen Kosten einer Therapie für Patienten unter 85 kg bei PIR tiefer liegen, während sie für Patienten über 85 kg mit PAC niedriger sind. Betrachtet man die Durchschnittskosten einer Behandlung, ist PAC mit rund Sfr. 25'000 gegenüber PIR mit 30'000 etwas kostengünstiger. Dieses Resultat kommt vor allem deswegen zustande, weil gemäss den gegenwärtigen Angaben aus dem Arzneimittelkompendium Genotyp-2/3-Patienten bei PAC nur 24 Wochen behandelt werden sollen, während die Behandlungsdauer bei PIR für alle Genotypen bei 48 Wochen liegt. Aufgrund neuer Forschungsergebnisse [12], kann die Verkürzung der Behandlungsdauer für Genotyp-2/3-Patienten auch bei PIR

---

<sup>4</sup> Vgl. dazu auch [18]. Auf einige Hinweise bzgl. Unterschiedlicher Wirkung bei verschiedenen Gewichtsklassen wird hier nicht eingegangen.

erwogen werden (was in der klinischen Praxis in der Schweiz auch bereits getan wird und in den kürzlich publizierten amerikanischen *Guidelines* ebenfalls empfohlen wird). Dies hat zur Folge, dass die Durchschnittskosten für PIR auf rund Sfr. 22'500 sinken, womit diese Therapie durchschnittlich kostengünstiger als PAC wird.

Zusätzlich ist zu berücksichtigen, dass bei Genotyp-1-Patienten, welche kein frühes virologisches Ansprechen (EVR) nach zwölf Wochen zeigen, die Therapie ohne substanzielle Folgen für den Therapieerfolg (langfristiges virologisches Ansprechen, SVR) abgebrochen werden kann. Dann reduzieren sich die Durchschnittskosten für eine Behandlung mit PAC auf minimal Sfr. 21'700, während sie für PIR bei Sfr. 19'700 liegen.

Bei einer einheitlichen Behandlungsdauer von 24 Wochen für Genotyp-2/3-Patienten lassen sich mit einem konsequenten Einsatz der PIR-Kombinationstherapie voraussichtlich rund 9 bis 12 % Kosten einsparen gegenüber einem konsequenten Einsatz von PAC. In allen Szenarien liegen die Kosten von PIR für die Patienten mit hohem Körpergewicht (>85 kg bei Genotyp-1- und >75 kg bei Genotyp-2/3-Patienten) über denjenigen von PAC. Der kostengünstigste Einsatz der beiden Kombinationstherapien wäre demnach der Einsatz von PIR bei Patienten bis 85 kg (Genotyp 1) bzw. bis 75 kg (Genotyp 2/3) und von PAC bei solchen über 85 kg (Genotyp 1) bzw. über 75 kg (Genotyp 2/3). Ein solcher Behandlungsalgorithmus würde in den meisten Fällen zusätzliche Kosteneinsparungen in der Grössenordnung von ca. 3 % ergeben.

## **Bibliographie**

1. Choo, QL, G Kuo, AJ Weiner et al. (1989), Isolation of a DNA Clone Derived from a Blood-Borne non-A, non-B Viral Hepatitis Genome. *Science* 244, 359-62.
2. Aach, RD, CE Stevens, FB Hollinger et al. (1991), Hepatitis C Virus Infection in Post-Transfusion Hepatitis: An Analysis with First- and Second-Generation Assays, *N Engl J Med* 325, 1325-9.
3. Van der Poel, CL, HW Reesink, PN Lelie et al. (1989), Anti-Hepatitis C Antibodies and non-A, non-B Post-Transfusion Hepatitis in The Netherlands, *Lancet* 2(8658), 297-8.
4. Simmonds, P, A Alberti, HJ Alter et al. (1994), A Proposed System for the Nomenclature of Hepatitis C Viral Genotypes, *Hepatology* 19(5), 1321-4.

5. Wasley, A und MJ Alter (2000), Epidemiology of Hepatitis C: Geographic Differences and Temporal Trends, *Semin Liver Dis* 20(1), 1-16.
6. Sagmeister, M, EL Renner, B Müllhaupt et al. (2002), Simulation of Hepatitis C Based on a Mandatory Reporting System, *Eur J Gastroenterol Hepatol* 14(1), 25-34.
7. Deuffic, S, L Buffat, T Poynard et al. (1999), Modeling the Hepatitis C Virus Epidemic in France, *Hepatology* 29(5), 1596-601.
8. Wong, JB, GM McQuillan, JG McHutchison et al. (2000), Estimating Future Hepatitis C Morbidity, Mortality, and Costs in the United States, *Am J Public Health* 90(10), 1562-9.
9. Manns, MP, JG McHutchison, SC Gordon et al. (2001), Peginterferon Alfa-2b plus Ribavirin Compared with Interferon Alfa-2b plus Ribavirin for Initial Treatment of Chronic Hepatitis C: A Randomised Trial, *The Lancet* 358, 958-65.
10. Fried, MW, ML Shiffman, KR Reddy et al. (2002), Peginterferon Alfa-2a Plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Infection, *N Engl J Med* 347(13), 975-82.
11. Hadziyannis, SJ, H Sette Jr., TR Morgan et al. (PEGASYS International Study Group) (2004), Peginterferon-Alpha2a and Ribavirin Combination Therapy in Chronic Hepatitis C: A Randomized Study of Treatment Duration and Ribavirin Dose, *Ann Intern Med* 140(5), 346-55.
12. Zeuzem, S, R Hultcrantz, M Bourliere et al. (2004), Peginterferon Alfa-2b plus Ribavirin for Treatment of Chronic Hepatitis C in Previously Untreated Patients Infected with HCV Genotypes 2 or 3, *J Hepatol* 40, 993-99.
13. Helbling, B, I Stamenic, F Viani et al. (2002), Interferon and Amantadine in Naive Chronic Hepatitis C: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial, *Hepatology* 35, 447-54.
14. Strader, DB, T. Wright, DL Thomas und LB Seeff (2004), Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C, *Hepatology* 39(4); 1147-71.
15. Davis, GL, JB Wong, JG McHutchinson et al. (2003), Early Virologic Response to Treatment With Peginterferon Alfa-2b plus Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C, *Hepatology* 38(3), 645-52.
16. Ferenci, P et al. (2001), Early prediction of Response to 40 KDA PegInterferon Alfa-2A (PEGASYS) plus Ribavirin (RBV) in Patients with Chronic Hepatitis C (CHC), *Hepatology* 34(4): 351A(#716).

17. Wong, JB, GL Davis, JG McHutchison et al. (2002), Clinical Implications of Testing Viral Response During Ribavirin and Peginterferon Alfa-2b Treatment for Chronic Hepatitis C, *Hepatology* 36(4) pt.2 of 2.
18. National Institute of Clinical Excellence (2004), Interferon Alfa (Pegylated and Non-Pegylated) and Ribavirin for the Treatment of Chronic Hepatitis C, Technology Appraisal Guidance 75, London.
19. Fried, MW (2002), Side Effects of Therapy of Hepatitis C and Their Management, *Hepatology* 36(5), Suppl I, S237-44.