

HTA-Newsletter

Evaluation medizinischer Intervention

HPV-Impfung gegen Gebärmutterhalskrebs Hoffnungen und vorliegendes Wissen

In einer großen Kampagne zum neuen HPV-Impfstoff wird der Schutz vor Gebärmutterhalskrebs versprochen: Die Hoffnungen sind groß. Unabhängige Informationen dazu sind aber ebenso rar wie evidenzbasierte Daten über die Langzeit- und Nebenwirkungen der neuen Impfung. Einige Punkte (<http://www.fgz.co.at>) sind für eine selbständige Entscheidung wichtig. Die Zulassung des Impfstoffes erfolgte auf der Grundlage von vier plazebokontrollierten, doppelblinden, randomisierten klinischen Studien mit insgesamt 20.541 Teilnehmerinnen im Alter von 16 bis 26 Jahren mit einer maximalen Studiendauer von vier Jahren. Es konnte die Wirksamkeit gegen Dysplasien als Surrogatparameter nachgewiesen werden. Die Studiendauer war allerdings zu kurz, um die Wirkung zu prüfen, die man eigentlich erreichen will – nämlich Gebärmutterhalskrebs zu vermeiden.

Außerdem: Eine Infektion mit HP-Viren hat, besonders bei Frauen unter 30, resp. 35 Jahren, eine hohe Selbstheilungstendenz. Bei 80 Prozent der Frauen bleibt die Infektion unauffällig. Von 60 infizierten Frauen haben 59 nach einem Jahr keine nachweisbaren HP-Viren mehr. Nur eine lang anhaltende Infektion mit HP-Viren führt zu Veränderungen der Zellen des Gebärmutterhalses. Diese können dann zur Entwicklung eines Krebses des Gebärmutterhalses führen.

Eine Impfung ist in keinem Fall ein Ersatz für regelmäßige PAP-Abstriche zur Früherkennung von Gebärmutterhalskrebs. Sowohl Frauen wie auch ihre ÄrztInnen müssen daher wissen, dass auch geimpfte Frauen weiter an – einer qualitätsgesicherten – Krebsfrüherkennung teilnehmen sollten.

Der Impfstoff wirkt gegen die HP-Viren 16 und 18, die Gebärmutterhalskrebs verursachen können. Er wirkt außerdem gegen

6 und 11, die Genitalwarzen verursachen können. Er wirkt damit nur bei 70 Prozent der Krebs verursachenden HP-Viren. Gegen 30 Prozent der Krebs verursachenden Viren wirkt der Impfstoff nicht. Laut der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) wirkt der Impfstoff nicht bei Frauen, die schon infiziert sind. Es sind Untersuchungen zufolge fünf Jahre nach dem ersten Geschlechtsverkehr 60 Prozent der Frauen infiziert.

An männlichen und weiblichen Jugendlichen von 9 bis 15 Jahren wurde nur der Nachweis der Immunogenität (Fähigkeit zur Auslösung einer Immunantwort) des Impfstoffes erbracht. Daraus wurde auf die Wirksamkeit des inaktiven, gentechnisch hergestellten Impfstoffes geschlossen. In Österreich wird die Impfung zur Unterbrechung der Infektionskette auch für Buben empfohlen! Wie lange der Impfstoff wirkt und ob eine Auffrischung erforderlich ist, ist nicht bekannt. Trotzdem wurde die dreimalige Impfung gegen bestimmte HP-Viren in den Impfplan 2007 aufgenommen und kostet bis Juni 2007 € 465. Da bisher nicht alle geimpften Personen erfasst werden, ist sicher zu stellen, dass mögliche Langzeiteffekte von Impfungen systematisch dokumentiert und kontrolliert werden (follow up research and safety monitoring). Australien konnte sogar die Beteiligung der Herstellerfirma an einem solchen nationalen Register erreichen.

Die Erkrankungshäufigkeit an Gebärmutterhalskrebs beträgt in Österreich 500 neue Fälle pro Jahr mit 130 bis 180 Todesfällen.

Die internationale Screening-Expertin Angela Raffle meint: „... You say we must eradicate HPV infection, irrespective of cost or collateral damage. This is rubbish, our aim must be to reduce illness caused by HPV infection, and the prime ill effect is cervical cancer. Countries with high mortality and no screening can achieve major gain from vaccination. But rushed introduction in Europe will worsen HPV-related illness by undermining existing screening and leaving women less protected than now ...“ (Raffle 2007).

Mag. Sylvia Groth MAS

Geschäftsführerin Frauengesundheitszentrum, Graz

Quellen: Angela E. Raffle: Human papillomavirus vaccine policy. In: Lancet 369, Feb 3, 2007.

Weitere Literatur auf der Website des Frauengesundheitszentrum, Graz: <http://www.fgz.co.at>.

Inhalt

HPV-Impfung gegen Gebärmutterhalskrebs	1
Biosimilars	2
Gewichtsreduktion bei Bluthochdruck	2
Wachstumshormone	3
Robotik in der Urologie	4
Impressum	4



Biosimilars

Neue „ähnliche“ Arzneimittel

Die biotechnologisch hergestellten Biosimilars sind (theoretisch) das Äquivalent zu Generika, die nach Ablauf der Patentlaufzeit des Originals nachgebaut und vermarktet und zu einem deutlich günstigeren Preis verkauft werden dürfen. Der arzneiliche Bestandteil ist dabei ein Wirkstoff, der mit jenem des Originals ident ist. Der Unterschied zu den chemischen Generika und den biotechnologisch hergestellten Biosimilars ist aber, dass erstere lediglich durch Bioäquivalenzstudien (an 6–12 Probanden) ihre Gleichwertigkeit unter Beweis stellen müssen, bei zweiteren aber klinische Studien notwendig werden und daher der Nachweis der Äquivalenz mit erheblichen Kosten verbunden ist.

Die ersten Zulassungen einiger Biosimilars stehen bevor. In der nächsten Zeit wird das Patent von einigen biotechnologisch hergestellten Präparaten (rekombinantes Erythropoietin/rhE, Wachstumshormon/rhGH, rhInsulin, Granulocyte-Colony Stimulating Factor/G-CSF) ablaufen. Da Biosimilars aber aufgrund ihrer Komplexität keinesfalls mit Generika gleichzusetzen sind, sind – im Gegensatz zu Generika – klinische Prüfungen zu Sicherheit und Wirksamkeit vorgeschrieben. Die Herstellung von Biologika ist sehr komplex und wird sogar noch in der Phase der klinischen Prüfungen optimiert. Kleinere Änderungen im Herstellungsvorgang können große Auswirkungen auf das Produkt und in Folge auf die Wirkung haben.

Zielvorgabe der Zulassungsbehörde EMEA bei der Definition des Begriffes der Biosimilar war natürlich eine abgekürzte Prozedur. Gekürzt sind dabei die Klinischen Studien, aber das Ausmaß der Kürzung hängt von Produkt und Indikation ab. Die Quality/Herstellungs-Dokumentation ist dafür insofern ausführlicher, weil nicht nur der Biosimilar selbst im Detail charakterisiert werden muss, sondern auch ein Qualitätsvergleich mit dem Vergleichsprodukt gezeigt werden muss. Einem mit Bio-

logika „unerfahrenen“ Hersteller wird daher nicht empfohlen, sich auf die Herstellung von Biosimilars einzulassen. Aufgrund der klinischen Prüfung ist auch nicht davon auszugehen, dass Biosimilars Preisvorteile gegenüber den Originalen bieten werden. CW

EMA/EU 2005: Guideline on similar biological medicinal products, <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/biosimilar/043704en.pdf>.

EMA/EU 2006: Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance – quality issues, <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/biosimilar/4283205en.pdf>.

EMA/EU 2006: Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues, <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/biosimilar/4283205en.pdf>.

Crommelin, D. et al. 2005: Pharmaceuticals of evaluation of biosimilars: important differences from generic low-molecular-weight pharmaceuticals, *Eur J Hosp Pharmacy Science* 11(1): 11.

Gewichtsreduktion bei Bluthochdruck

Behandlungsstrategien

Aus epidemiologischen Studien ist ein Zusammenhang zwischen Lebensgewohnheiten und erhöhtem Blutdruck bekannt. Maßnahmen zur Modifikation des individuellen Lebensstils sind deshalb, neben der Behandlung mit effektiven und verträglichen blutdrucksenkenden Medikamenten, Eckpfeiler der modernen antihypertensiven Therapie. Zur Gewichtsreduktion werden Medikamente (Sättigungskomprimata, Appetithemmer und Lipasehemmer), nicht-medikamentöse Maßnahmen wie Ernährungsumstellung, Diät und/oder verstärkte sportliche Aktivitäten sowie invasive Maßnahmen, wie Gastric Banding, Magen-By-pass u. a., empfohlen.

Termine

❖ 22.–24. März 2007

8. Jahrestagung des Dt. Netzwerks EBM „EbM in Qualitätsmanagement und operativer Medizin“
Berlin
<http://www.ebm-netzwerk.de/netzwerkarbeit/jahrestagungen/pdf/>

❖ 28. März 2007

Europäisches Forum Alpbach & FOPI/Forum pharmazeutischer Industrie
„Health Technology Assessment“
Wien

❖ 17.–20. Juni 2007

HTAi Jahreskonferenz
„HTA for Evidence-based Public Health“
Barcelona
<http://www.htai.org/barcelona-2007/dates.asp>

❖ 20.–21. September 2007

10. OEPH-Jahrestagung
„Health in All Policies – Gesundheit in allen Politikfeldern“
Linz
<http://www.oeph.at/>



Ziel eines Assessments des deutschen Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen war es, die diversen Maßnahmen hinsichtlich ihres Nutzens zu bewerten. Als Zielgrößen wurden die Reduktion von kardialer, zerebraler und gefäßbedingter Morbidität und Mortalität sowie als Surrogatparameter das Ausmaß und die Dauer der Gewichtsreduktion und Blutdrucksenkung verwendet. Da keine der Studien, die medikamentöse Strategien evaluierten, darauf ausgerichtet war, Morbidität oder Mortalität zu untersuchen, bleibt unklar, ob die Medikamente in dieser Hinsicht einen Nutzen für die PatientInnen bringen können. Orlistat (Xenical®) und Subutramin (Reductil®) führten in allen Untersuchungen im Vergleich zu Placebo jedoch zu einer stärkeren Gewichtsreduktion (im Durchschnitt um 3–4 kg), Orlistat trug auch zu einer Blutdrucksenkung bei. Bei beiden Medikamenten traten unerwünschte Nebenwirkungen, wie Magen- oder Kopfschmerzen, häufig auf. Bei den nicht-medikamentösen Interventionen zeigte eine Diät bzw. Ernährungsumstellung eine Gewichtsreduktion um durchschnittlich 4 kg. In einer Studie (TONE 1995-2002) konnte auch gezeigt werden, dass eine solche Maßnahme zu einer Reduktion von Morbidität und Mortalität führen kann. 4 von 7 Studien zeigten eine vorteilhafte Wirkung der Intervention auf die Blutdrucksenkung. Zu invasiven Methoden (Gastric Banding, etc.) konnten keine Aussagen getroffen werden, da keine Studien identifiziert wurden, die den Einschlusskriterien entsprachen. RF

IQWiG/DE 2006: Nutzenbewertung nichtmedikamentöser Behandlungsstrategien bei PatientInnen mit Bluthochdruck: Gewichtsreduktion, http://www.iqwig.de/download/A05-21A_Abschlussbericht.pdf.

Wachstumshormone

Mögliche Spätfolgen

Fünf definierte Formen kindlicher Wachstumsstörungen sind für eine Therapie mit biosynthetischen (gentechnisch hergestelltem recombinantem) Wachstumshormon/ rWH registriert: Bei einer fehlenden oder unzureichenden Ausschüttung von Wachstumshormon (Wachstumshormonmangel), Ullrich Turner Syndrom (UTS), Kindern mit Wachstumsstörung und Niereninsuffizienz, Kindern mit fehlendem Aufholwachstum nach intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR) und Prader-Willi Syndrom (PWS). Die Behandlung (tägliche subcutane Injektionen) muss bis zum Erreichen der Endgröße (meist bis zum 15.–16. Lebensjahr) durchgeführt werden.

Die WH-Behandlung bei Kindern mit WH-Mangel stellt eine Substitutionstherapie dar und war bis zur Einführung des rWH in den frühen 1980er Jahren auf diese Patientengruppe beschränkt. Bei den anderen Indikationen haben sich nur supraphysiologische Dosen (2–4 fache Substitutionsdosis) als wirksam erwiesen. Der Erfolg der rWH-Therapie ist bei UTS, PWS, Niereninsuffizienz und IUGR auf Kurzzeit-Wachstumsrate und auch bezüglich Verbesserung der Endlänge dokumentiert und liegt in verschiedenen Untersuchungen bei 2–11 cm. Nur bei UTS liegen Daten einer placebo-kontrollierten Studie vor – die kanadischen Autoren berichten von einer Verbesserung der Endlänge von 7,2 cm.

Wachstumshormon und das von WH regulierte IGF-I (Insulin-like growth factor) System haben neben der wachstumsfördernden Wirkung mannigfache Effekte auf metabolische und proliferative Parameter. Bekannt ist die diabetogene Wirkung durch Induktion einer Insulinresistenz und eine erhöhte Malignominzidenz bei PatientInnen mit Akromegalie (Vergrößerung der Körperendglieder), und ein Zusammenhang zwischen IGF-I Serumspiegeln und Auftreten von Malignomen (Dickdarm-Ca, Mamma-Ca) in epidemiologischen Untersuchungen vormals nicht rWH behandelter Popu-

Kosten-Analysen



NICE/GB:

<http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=costingtools>

- ✦ Alzheimer's
- ✦ Anaemia management in chronic kidney disease
- ✦ Bipolar disorder
- ✦ Breast cancer (early) – docetaxel
- ✦ Cardiovascular disease – statins
- ✦ Conduct disorder in children
- ✦ Fertility
- ✦ Hepatitis C – peginterferon alfa and ribavirin
- ✦ Heavy menstrual bleeding
- ✦ Hypertension
- ✦ Long-acting reversible contraception
- ✦ Lung cancer
- ✦ Obesity
- ✦ Parkinson's disease
- ✦ Postnatal care
- ✦ Prostate cancer
- ✦ Smoking cessation
- ✦ Tuberculosis
- ✦ Urinary incontinence



lationen. Unter rWH-Therapie bei Kindern mit UTS und IUGR in supraphysiologischen Dosen treten reversible Erhöhungen der Insulinspiegel ohne nachhaltige diabetogene Effekte auf.

Daten zu Langzeiteffekten (ehemals) mit supraphysiologischen rWH-Dosen behandelter PatientInnen fehlen. Eine langfristige Dokumentation dieser eventuellen Folge-Morbiditäten ist derzeit nicht vorgesehen und in Ermangelung von festgelegter/vorgeschriebener Dokumentation (Register) auch nicht durchführbar. Eine europaweite einheitliche Regelung einer Datenerhebung ist auch von den Zulassungsbehörden und/oder Gesundheitsbehörden nicht vorgesehen. Darüber ist die Therapieindikation und Nutzen/Kosten/Risikobewertung international sehr unterschiedlich geregelt. CW

Perry, JK et al. 2006: The oncogenic potential of growth hormone. Growth hormone & IGF Research. 277-289.

AHRQ/USA 2003: Criteria for determining disability in infants and children: short stature, <http://www.ahrq.gov/clinic/epcsums/shortsum.htm>.

ScHARR/GB 2002: Clinical and cost-effectiveness of recombinant human growth hormone (somatropin) in adults, <http://www.nice.org.uk/pdf/GHDScharreport.pdf>.

Robotik in der Urologie

Eingriffe an der Prostata

Bei chirurgischen Prozeduren finden Roboter meist als Bestandteil eines Computer-gesteuerten Systems Einsatz. Während das Computersystem aus Bildern und anderen Informationen ein Modell des einzelnen Patienten erstellt, können die von

dem System gesteuerten Roboter gezielte Interventionen durchführen. So werden Werkzeuge und Sonden computerunterstützt geführt bzw. gezielte Probenentnahmen durchgeführt. Seit dem Jahr 2000 halten Roboter unterstützte Computersysteme in steigendem Ausmaß in der minimal-invasiven Urologie Einzug, erstmals etablierte sich diese Technik bei transurethralen Prostataresektionen (TURP).

Mittels Video und Ultraschall wird ein Modell der Prostata erstellt, der Chirurg kennzeichnet am Computer das Gewebe, welches vom Roboter abgetragen wird. Weitere Einsatzgebiete sind die perkutane Nierenpunktion, robotische Zystektomie, robotische Pyeloplastik zur Behebung von Uretherabgangsstenosen sowie robotische Nephrektomie. Als größte Vorteile gegenüber konventioneller laparoskopischer Technik werden die verbesserte Instrumentenführung, verbesserte Abbildung des Operationsgebietes mittels 3D und schnellere Lernkurven der Operateure angeführt. jedoch fehlt bis jetzt die Evidenz, dass diese Vorteile zu einer Verbesserung des Outcomes führen. Die Systeme sind darüber hinaus extrem teuer, beispielsweise kostet das in den USA entwickelte „daVinci“ System über 1 Mio € in der Anschaffung und 100.000 € pro Jahr in der Erhaltung. Kosten-Effektivitätsanalysen zeigen am Beispiel der Prostataektomie, dass sowohl laparoskopische Techniken als auch noch deutlicher Roboterunterstützte Systeme viel teurer als offene Chirurgie kommen, dieser Effekt wird auch nicht durch den verkürzten Spitalsaufenthalt aufgewogen, der mit minimal-invasiven Techniken einhergeht. PhM

Ioannis M et al. 2005: Robotic Surgery and Telesurgery in Urology; Urology (65): 840-46.

Rassweiler J et al. 2006: Laparoscopic and Robotic Assisted Radical Prostatectomy – Critical Analysis of the results. European Urology (49): 612-24.

HTA-Veranstaltungen am LBI

❖ Seminarreihe:

„Entscheidungsunterstützung im Gesundheitswesen“

Dienstag, 20. März 2007, 16:00 c.t.–18:00

Dr. Alexander Bogner

Institut für Technikfolgen-Abschätzung/
Österreichische Akademie der
Wissenschaften (ÖAW)

„Ethik statt Technology Assessment? Politikberatung in biomedizinischen Streitfragen“

wir bitte um Anmeldung
unter: office@hta.lbg.ac.at

Vorausschau März

- ❖ Bandscheiben-Implantate
- ❖ Steigerung der Teilnahme an Screenings
- ❖ HER2-Diagnostik
- ❖ Glaukomscreening

Impressum

Redaktion: Claudia Wild

PhM: Philipp Mad

RF: Rosemarie Felder-Puig

Graphik: Florian Bettel

Satz: Manuela Kaitna

Medieninhaber und Herausgeber:

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

Für den Inhalt verantwortlich:

Dr. Claudia Wild

Ludwig Boltzmann Institut für Health
Technology Assessment (LBI-HTA)
A-1090 Wien, Garnisongasse 7/20

Der HTA-Newsletter erscheint 10 x
pro Jahr und ausschließlich auf der
HTA-Website: <http://hta.lbg.ac.at/>

ISSN: 1680-9602



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment