

Die Anwendung von Modellierungsmethoden
im Rahmen der gesundheitsökonomischen
Evaluation von Impfungen in Deutschland

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor of Public Health

der Fakultät für Gesundheitswissenschaften der Universität Bielefeld

vorgelegt von

Oliver Damm, MSc in Public Health

aus Bielefeld

2018

Gutachter:

Prof. Dr. Wolfgang Greiner

Prof. Dr. Alexander Krämer

Gender-Hinweis

Im Interesse einer besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Arbeit auf eine Differenzierung geschlechtsspezifischer Personenbezeichnungen verzichtet. Sämtliche personenbezogenen Bezeichnungen sind geschlechtsneutral zu verstehen.

Inhalt

	Abkürzungsverzeichnis	IV
	Zusammenfassung	VII
Kapitel 1	Einleitung	1
Kapitel 2	Gesundheitsökonomische Evaluation von Impfungen <i>(Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement 2015, 20, 163-172)</i>	17
Kapitel 3	Epidemiology and economic burden of measles, mumps, pertussis, and varicella in Germany: a systematic review <i>(International Journal of Public Health 2016, 61, 847-860)</i>	28
Kapitel 4	The epidemiological impact of childhood influenza vaccination using live-attenuated influenza vaccine (LAIV) in Germany: predictions of a simulation study <i>(BMC Infectious Diseases 2014, 14, 40)</i>	43
Kapitel 5	Public health impact and cost-effectiveness of intranasal live attenuated influenza vaccination of children in Germany <i>(European Journal of Health Economics 2015, 16, 471-488)</i>	57
Kapitel 6	Estimating the long-term effects of HPV vaccination in Germany <i>(Vaccine 2013, 31, 2372-2380)</i>	76
Kapitel 7	Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in Germany <i>(Cost Effectiveness and Resource Allocation 2017, 15, 18)</i>	86
Kapitel 8	Current and future effects of varicella and herpes zoster vaccination in Germany – Insights from a mathematical model in a country with uni- versal varicella vaccination <i>(Human Vaccines & Immunotherapeutics 2016, 12, 1766-1776)</i>	106
Kapitel 9	Systematic review of models assessing the economic value of routine varicella and herpes zoster vaccination in high-income countries <i>(BMC Public Health 2015, 15, 533)</i>	118
Kapitel 10	Diskussion und Schlussbetrachtung	138
	Literaturverzeichnis	158

Abkürzungsverzeichnis

ABM	agent-based modeling (agentenbasierte Modellierung)
ACIP	Advisory Committee on Immunization Practices
BCR	Benefit-Cost-Ratio
CAP	community-acquired pneumonia (ambulant erworbene Pneumonie)
CBA	cost-benefit analysis (Kosten-Nutzen-Analyse)
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CEA	cost-effectiveness analysis (Kosten-Wirksamkeits-Analyse)
CIN	cervical intraepithelial neoplasia (intraepitheliale Neoplasie)
CIS	Carcinoma in situ
CUA	cost-utility analysis (Kosten-Nutzwert-Analyse)
DES	discrete event simulation (diskrete Ereignissimulation)
EBM	Evidence-based Medicine
EBPH	Evidence-based Public Health
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
Hib	Haemophilus influenza Typ b
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HPV	Humanes Papillomvirus
HTA	Health Technology Assessment
HZ	Herpes zoster
ICER	incremental cost-effectiveness ratio (inkrementelles Kosteneffektivitätsverhältnis)
IfSG	Infektionsschutzgesetz
ILI	influenza-like illness (grippeähnliche Erkrankung)
IPD	invasive pneumococcal disease (invasive Pneumokokkenerkrankung)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

ISPOR	International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research
JCVI	Joint Committee on Vaccination and Immunisation
LAIV	live-attenuated influenza vaccine
NACI	National Advisory Committee on Immunization
NITAG	National Immunisation Technical Advisory Group
NNV	number needed to vaccinate
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
QALY	quality-adjusted life year (qualitätskorrigiertes Lebensjahr)
RKI	Robert Koch-Institut
SEIRS	susceptible-exposed-infectious-recovered-susceptible
SIR	susceptible-infected-recovered
SIRS	susceptible-infected-recovered-susceptible
SIS	susceptible-infected-susceptible
SOP	Standard Operating Procedure (Standardvorgehensweise)
STIKO	Ständige Impfkommission
VZV	Varicella-Zoster-Virus
WTP	willingness-to-pay (Zahlungsbereitschaft)

Zusammenfassung

Entscheidungsträger im Gesundheitswesen sind zunehmend an der Einbindung gesundheitsökonomischer Analysen in den Bewertungsprozess neuer Gesundheitsleistungen interessiert, nicht zuletzt aufgrund steigender Ausgaben im Arzneimittelsektor. Gleichzeitig sind auch pharmazeutische Hersteller bemüht, zu belegen, dass ihre Produkte *good value for money* bieten. Insbesondere bei Empfehlungs- und Erstattungsentscheidungen im Impfstoffsektor gehören gesundheitsökonomische Aspekte mittlerweile in vielen Ländern zum festen Bestandteil des Kriterienkatalogs, der bei der Evidenzbewertung zur Anwendung kommt. Die entscheidungsanalytische Modellierung kann dabei helfen, die Kosteneffektivität von Impfungen zu analysieren. Sie stellt sogar eine Schlüsselmethode bei der Evaluation von Impfungen dar, da sie die Abschätzung langfristiger epidemiologischer und gesundheitsökonomischer Auswirkungen von Impfungen auf Bevölkerungsebene ermöglicht.

Vor diesem Hintergrund verfolgt die Dissertationsschrift das Ziel, einen Überblick über spezifische methodische Herausforderungen der modellbasierten gesundheitsökonomischen Evaluation von Impfungen zu geben und auf Basis einer Reihe von Modellierungsstudien die langfristigen epidemiologischen und gesundheitsökonomischen Effekte verschiedener Impfungen in Deutschland zu untersuchen. Die Auswahl der evaluierten Schutzimpfungen umfasst Impfstoffe gegen Humane Papillomviren (HPV), das Varicella-Zoster-Virus (VZV) sowie saisonale Influenza.

Mit der Zusammenstellung von acht in Fachzeitschriften publizierten Beiträgen unterschiedlichen Charakters leistet die vorliegende Arbeit einen wichtigen Beitrag zur Erforschung der epidemiologischen und gesundheitsökonomischen Konsequenzen von Impfungen in Deutschland. Die Arbeit stellt zugleich eine wertvolle Grundlage für den Entscheidungsfindungsprozess hinsichtlich der Entwicklung oder Überarbeitung von Impfeempfehlungen dar. Die Modellanalyse zu den ökonomischen Effekten der Influenza-Impfung zeigt bspw., dass die routinemäßige Impfung von Kindern und Jugendlichen gegen Influenza aus gesellschaftlicher Perspektive eine kostensparende Intervention darstellt. Wie die in die vorliegende Arbeit eingegangenen modellbasierten Studien demonstrieren, ist die Berücksichtigung der Transmissionsdynamik von hoher Relevanz, um neben direkten Impfeffekten auch indirekte Effekte (z. B. Herdenschutzeffekte) in die Ergebnisse einzubeziehen. Die Zusammenstellung der Beiträge macht dabei ebenfalls deutlich, dass sich indirekte Effekte nicht nur positiv, sondern auch negativ auf die Beurteilung einer Impfung auswirken können.

Zukünftig gilt es, die Datenbasis für entscheidungsanalytische Modelle in Deutschland zu verbessern und bislang unberücksichtigte Aspekte in die modellbasierte Evaluation von Impfungen zu integrieren. Dazu zählt u. a. der durch präventive Maßnahmen induzierte Antizipationsnutzen. Bevor entsprechende Effekte jedoch in Modellen berücksichtigt werden können, bedarf es zunächst weiterer Forschung zur Messung dieser Nutzenkomponente.

Kapitel 1

Einleitung

Der Stellenwert von Impfungen aus gesundheitswissenschaftlicher Perspektive

Impfungen gelten weltweit als ein Eckpfeiler von Public Health. Die *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) zählen Impfungen aufgrund der impfbedingten Eradikation der Pocken und Poliomyelitis in Amerika sowie der massiven Eindämmung anderer impfpräventabler Infektionskrankheiten in den USA und anderen Teilen der Welt zu den zehn größten Public Health-Erreugnissen des 20. Jahrhunderts (CDC 1999). Eine im Jahr 2013 veröffentlichte Studie von van Panhuis et al. (2013) schätzt die Anzahl der durch den Einsatz von Impfungen seit 1924 in den USA verhinderten Fälle von sieben Infektionskrankheiten (Polio, Masern, Röteln, Mumps, Hepatitis A, Diphtherie und Pertussis) auf ca. 103 Millionen, von denen allein 26 Millionen Fälle auf das erste Jahrzehnt des 21. Jahrhunderts entfallen. Für Hepatitis A, akute Hepatitis B und Varizellen konnte in den USA bei einem Vergleich von Daten aus den Zeiträumen vor und nach Einführung der jeweiligen Impfprogramme laut einer Analyse von Roush et al. (2007) eine Reduktion der Erkrankungsfälle, Hospitalisierungen und Todesfälle um 80 % oder mehr belegt werden. Invasive Pneumokokkenerkrankungen (*invasive pneumococcal disease*, IPD) verringerten sich um 34 % und IPD-assoziierte Todesfälle um 25 %. Die Erkrankungszahlen an Mumps, Pertussis und Tetanus wurden derselben Untersuchung zufolge um über 90 % gesenkt, und die Krankheitslast von Masern, Röteln und Diphtherie reduzierte sich sogar um über 99 %. Ein ähnlich starkes Absinken der Erkrankungszahlen ist auch in Europa zu beobachten, wenngleich bei einigen impfpräventablen Infektionskrankheiten trotz langjähriger Impfprogramme zuletzt wieder ein Anstieg verzeichnet wurde (Wicker & Maltezou 2014). Für Italien wird die Anzahl der im Zeitraum zwischen 1900 und 2015 verhinderten Fälle von zehn impfpräventablen Infektionskrankheiten auf über 4 Millionen geschätzt (Pezzotti et al. 2018). Eine historische Zeitreihenanalyse auf Basis von Daten zur Mortalität und zu Impfquoten für Diphtherie, Pertussis, Tetanus, Poliomyelitis, Masern, Mumps und Röteln aus den Niederlanden kam zu dem Ergebnis, dass bei zwischen 1903 und 1992 geborenen Kindern und jungen Erwachsenen bis zum Alter von 20 Jahren durch Impfprogramme 148.000 Lebensjahre gewonnen wurden (van Wijhe et al. 2016). Nach einer Studie von Wahl et al. (2018) gingen seit der Einführung von Konjugatimpfstoffen die weltweiten Todesfälle aufgrund von Infektionen mit Pneumokokken und *Haemophilus influenzae* Typ b (Hib) bei Kindern im Alter von 1 bis 59 Monaten ohne Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) drastisch zurück. Zwischen den Jahren 2000 und 2015 lag laut dieser Untersuchung der Rückgang an Todesfällen aufgrund von Pneumokokken-Infektionen bei 51 %; die Abnahme von Todesfällen infolge von Hib-Infektionen lag im gleichen Zeitraum durch die erheblich gestiegene Anzahl an Ländern, in denen gegen Hib geimpft wird, sogar bei 90 %. Die weltweit durch Impfpro-

gramme gewonnenen Lebensjahre aufgrund verhinderter Infektionen werden pro Jahr für Poliomyelitis auf 35,8 Millionen, für Tetanus auf 56 Millionen und für Masern auf 71,5 Millionen geschätzt (Ehreth 2003).

Impfungen können jedoch nicht nur zu einer enormen Reduktion der Krankheitslast von Infektionskrankheiten hinsichtlich Morbidität und Mortalität führen, sondern auch vorteilhafte ökonomische Auswirkungen mit sich bringen, da durch die Verhinderung von Behandlungskosten ein erhebliches Potenzial für monetäre Einsparungen geschaffen wird. Daher gehören Impfungen zu den kosteneffektivsten Interventionen im Gesundheitsbereich überhaupt (Lieu et al. 2005). Für die USA konnte gezeigt werden, dass die routinemäßige Impfung von Kindern gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Hib, Polio, Masern, Mumps, Röteln, Hepatitis A und B, Varizellen, Pneumokokken und Rotaviren zusammengenommen durch die Verhinderung von 20 Millionen Erkrankungs- und 42.000 frühzeitigen Todesfällen innerhalb der Lebenszeit einer Geburtskohorte zu Nettoeinsparungen von 13,5 Milliarden US-Dollar direkter Kosten und 68,8 Milliarden US-Dollar gesamtgesellschaftlicher Kosten führt. Diese Nettoeinsparungen entsprechen Benefit-Cost-Ratios (BCRs) von 3 bei ausschließlicher Berücksichtigung direkter Kosten und 10 bei der Berücksichtigung aller aus der gesellschaftlichen Perspektive anfallenden Kosten (Zhou et al. 2014). Demnach stehen jedem in das Kinderimpfprogramm investierten US-Dollar Einsparungen von 3 bzw. 10 US-Dollar gegenüber.

Evidenzbasierte Entscheidungsfindung bei der Entwicklung von Impfeempfehlungen

In Anlehnung an das auf die Arbeit des britischen Epidemiologen Archibald Cochrane zurückgehende Konzept der Evidence-based Medicine (EBM) hat sich der Leitgedanke der Evidenzbasierung mittlerweile auch im Bereich von Public Health fest etabliert (Brownson et al. 2009). Evidence-based Public Health (EBPH) steht im Kern für eine auf wissenschaftlichen Erkenntnissen beruhende Entscheidungsfindung bei der Auswahl und Implementierung von Maßnahmen zum Gesundheitsschutz, zur Krankheitsprävention sowie zur Erhaltung und Förderung der Gesundheit der Bevölkerung (Jenicek 1997). Dabei spielen neben Erkenntnissen zu gesundheitlichen Effekten auch evidenzbasierte Informationen zu Wertvorstellungen und Präferenzen auf Bevölkerungsebene sowie zu Ressourcen eine wichtige Rolle (Gerhadus et al. 2008).

Ein Bereich von Public Health, in dem das Prinzip der Evidenzbasierung in besonderem Maße Eingang gefunden hat, stellt die Entscheidungsfindung bei der Entwicklung nationaler Impfeempfehlungen dar. In diesem Prozess kommt den nationalen Impfkommisionen, die auch als

National Immunisation Technical Advisory Groups (NITAGs) bezeichnet werden, eine Schlüsselrolle zu. In den meisten Industrienationen haben sich mittlerweile entsprechende Kommissionen konstituiert, um Entscheidungsträger im Gesundheitswesen bei der Entwicklung nationaler Impfstrategien zu unterstützen und eine informierte Entscheidungsfindung zu ermöglichen (Duclos 2010). Ihre Aufgabe besteht vornehmlich in der systematischen Begutachtung der wissenschaftlichen Evidenz zu unterschiedlichen Aspekten einer neuen Impfung, bevor Entscheidungen über die flächendeckende Einführung getroffen werden. Damit bestehen Parallelen zum Konzept des Health Technology Assessment (HTA), das eine systematische Bewertung der kurz- und langfristigen Auswirkungen von Gesundheitstechnologien auf die Bevölkerung und das Gesundheitssystem beinhaltet und u. a. medizinische, ökonomische, soziale und ethische Implikationen untersucht. Der dem HTA-Konzept zugrunde liegende Technologiebegriff ist breit definiert und reicht von Arzneimitteln und Medizinprodukten über diagnostische und therapeutische Prozeduren bis hin zu Public Health-Interventionen (La Torre et al. 2013; Perleth & Busse 2004). HTA-Verfahren stellen ein wichtiges Instrument zur Entscheidungsunterstützung auf verschiedenen Ebenen des Gesundheitssystems dar und übernehmen in vielen Ländern eine zentrale Rolle bei Allokationsentscheidungen (Drummond et al. 2008).

Zu den bekanntesten NITAGs, deren Entscheidungen auch international Beachtung finden, zählen das *Joint Committee on Vaccination and Immunisation* (JCVI) in Großbritannien (Hall 2010), das *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) der CDC in den USA (Ahmed et al. 2011; Smith 2010) und das *National Advisory Committee on Immunization* (NACI) in Kanada (Ismail et al. 2010). In Deutschland werden gemäß § 20 Abs. 2 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) Empfehlungen zur Durchführung von Schutzimpfungen von der Ständigen Impfkommission (STIKO) beim Robert Koch-Institut (RKI) ausgesprochen. Die Impfeempfehlungen der STIKO stellen zum einen die Grundlage für die öffentlichen Empfehlungen der obersten Landesgesundheitsbehörden dar, zum anderen dienen sie als Basis für die Schutzimpfungsrichtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), die den Umfang von Pflichtleistungen der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) hinsichtlich Impfungen regelt (Pfleiderer & Wichmann 2015).

Damit den Entscheidungen einer NITAG eine hohe Vertrauenswürdigkeit zukommt, bedarf es eines systematischen, transparenten und evidenzbasierten Bewertungsprozesses (Duclos 2010). Diese Grundlage wurde in Deutschland durch die Entwicklung der Standardvorgehensweise (SOP) der STIKO geschaffen (STIKO 2016a). Sie enthält eine Beschreibung der Verfahrensschritte, die bei der Entwicklung bzw. Überarbeitung einer Impfeempfehlung durchlaufen werden. Ein Kernelement der SOP stellt der in sechs Fragenkomplexe aufgeteilte Fragenkatalog dar. Der erste Fragenkomplex beschäftigt sich mit den Eigenschaften des Erregers der Zielkrankheit. Der zweite Fragenkomplex setzt sich mit der Krankheitslast der Zielkrankheit und

der Wahrnehmung der Zielkrankheit in der Bevölkerung auseinander. Im Zentrum des dritten Fragenkomplexes stehen die Wirksamkeit und Sicherheit des zu bewertenden Impfstoffes, wozu auch Aspekte wie die Schutzdauer, die Notwendigkeit von Auffrischimpfungen sowie die mögliche Koadministration mit anderen Impfstoffen zählen. Der vierte Fragenkomplex befasst sich mit verschiedenen Aspekten der Impfstrategie. Ausgehend vom Impfziel stehen hier die *number needed to vaccinate* (NNV), potenzielle positive oder negative Auswirkungen auf Bevölkerungsniveau (z. B. Herdeneffekte) sowie Erfahrungen aus anderen Ländern im Vordergrund. Im fünften Fragenkomplex werden Fragen zur Implementierung einer Impfempfehlung adressiert. Dazu gehören Themen wie die Umsetzbarkeit einer Impfempfehlung, die Akzeptanz der Impfung in der Bevölkerung und der Ärzteschaft, die Kosteneffektivität, alternative Maßnahmen zur Eindämmung sowie Monitoring-Systeme. Den sechsten Fragenkomplex bildet die abschließende Bewertung in Form einer epidemiologischen Nutzen-Risiko-Abwägung, in die auch das potenzielle öffentliche Interesse an einer Impfempfehlung einbezogen wird.

Kosteneffektivität als Kriterium bei der Bewertung von Impfstoffen

Hinsichtlich des Kostennutzenverhältnisses haben ältere Impfstoffe einen hohen Standard gesetzt, da ihr Einsatz in der Vergangenheit häufig als kostensparend beurteilt wurde (Lieu et al. 2005). Neuere Impfstoffe, wie bspw. die Impfstoffe gegen Humane Papillomviren (HPV), weisen jedoch im Vergleich zu früheren Impfstoffen deutlich höhere Preise auf, die das Erzielen von Nettoeinsparungen unwahrscheinlicher werden lassen. Wenn jedoch nicht grundsätzlich davon ausgegangen werden kann, dass Impfungen zu Kosteneinsparungen führen, gewinnt die Bewertung des Kostennutzenverhältnisses zur Berücksichtigung ökonomischer Aspekte im Entscheidungsfindungsprozess bei der Empfehlung und Erstattung von Impfungen an Bedeutung. Im Rahmen einer Übersichtsarbeit zu Kriterien, die bei der Entscheidungsfindung zur Einführung neuer Impfungen international Anwendung finden, konnten Burchett et al. (2012) ökonomische Aspekte als eine von neun relevanten Kategorien identifizieren. Zu den weiteren Kriterien gehörten u. a. die Relevanz des zugrunde liegenden Gesundheitsproblems, Impfstoffcharakteristika wie Wirksamkeit und Sicherheit, Akzeptanzfragen, ethische Aspekte sowie Überlegungen zur Umsetzbarkeit. In 18 von 21 (86 %) der untersuchten nationalen Rahmenkonzepte zur Bewertung neuer Impfungen wurde die Berücksichtigung ökonomischer Evaluationen als eines der Bewertungskriterien genannt. Häufiger waren nur die Kriterien Krankheitslast (100 %) und Impfwirksamkeit (90 %) vertreten. Laut einer Befragung zur Vorgehensweise europäischer NITAGs von Nohynek et al. (2013) gehören die Resultate ökonomischer Evalua-

tionen in 80 % der befragten Länder zu den Schlüsselfaktoren, die im Rahmen der Entscheidungsfindung bei der Einführung neuer Impfungen berücksichtigt werden. Eine weitere Befragung konnte zeigen, dass ökonomische Aspekte auch außerhalb Europas in ähnlichem Maße berücksichtigt werden (Bryson et al. 2010).

In gesundheitsökonomischen Evaluationsstudien werden Kosten und Nutzen von zwei oder mehr Handlungsalternativen vergleichend analysiert. Im Fall von Impfungen erfolgt oftmals ein Vergleich zwischen den Auswirkungen der Einführung eines Impfprogramms und einem Szenario ohne Impfung. Dabei kann die Gegenüberstellung von Kosten und Gesundheitseffekten auf unterschiedlichen Analyseformen basieren. Zu häufig eingesetzten Studienformen bei der Evaluation von Impfungen gehört die Kosten-Wirksamkeits-Analyse (*cost-effectiveness analysis*, CEA) und die Kosten-Nutzwert-Analyse (*cost-utility analysis*, CUA). Beide Analyseformen erfassen die anfallenden Kosten in Geldeinheiten und bilden als Ergebnisgröße einen Quotienten aus den inkrementellen Kosten und Gesundheitseffekten, der als inkrementelles Kosteneffektivitätsverhältnis (*incremental cost-effectiveness ratio*, ICER) bezeichnet wird. Während die Gesundheitseffekte bei der CEA in natürlichen Einheiten (z. B. gewonnene Lebensjahre oder verhinderte Krankheitsfälle) gemessen werden, erfolgt die Quantifizierung des gesundheitlichen Nutzens bei der CUA i. d. R. in Form gewonnener qualitätskorrigierter Lebensjahre (*quality-adjusted life years*, QALYs). Dieses Nutzenmaß basiert auf einem theoretisch gut fundierten Konzept und vereint mit der (Rest-)Lebensdauer und der Lebensqualität zwei Nutzendimensionen aus Patientenperspektive. Auf weitere Ausführungen zu den Grundlagen von Wirtschaftlichkeitsuntersuchungen im Rahmen der Evaluation von Gesundheitsleistungen wird an dieser Stelle verzichtet. Für eine detaillierte Auseinandersetzung mit den Methoden der gesundheitsökonomischen Evaluationsforschung sei auf die entsprechende Fachliteratur verwiesen (Drummond et al. 2015; Greiner 2007). Stattdessen soll in den nachfolgenden Abschnitten auf die Anwendung von Modellierungsmethoden im Kontext gesundheitsökonomischer Analysen eingegangen werden.

Relevanz von Modellen in der gesundheitsökonomischen Evaluationsforschung

In vielen wissenschaftlichen Disziplinen, insbesondere im Bereich der Lebenswissenschaften, gehört die Anwendung von mathematischen Modellen oder Modellierungstechniken seit vielen Jahren zum festen Bestandteil des jeweiligen Methodenrepertoires (Beck 1988). Auch in der gesundheitsökonomischen Evaluationsforschung nehmen Modellierungsmethoden eine Schlüsselrolle ein, da Wirtschaftlichkeitsuntersuchungen häufig auf Basis entscheidungsanalytischer Modelle durchgeführt werden. Kaum eine gesundheitsökonomische Evaluationsstudie

kommt ganz ohne Modellierungselemente aus, zumal zur Beantwortung entsprechender Forschungsfragen fast immer die Kombination von Informationen aus unterschiedlichen Quellen erforderlich ist (Brennan & Akehurst). Im Titel eines Editorials der Zeitschrift *Health Economics* bezeichnen Buxton et al. (1997) den Einsatz von Modellierungsmethoden in der gesundheitsökonomischen Evaluation daher auch als „an unavoidable fact of life“.

Die Notwendigkeit der Anwendung von Modellierungsmethoden erwächst u. a. aus der beschränkten Nachbeobachtungszeit klinischer Studien sowie den damit einhergehenden Limitationen hinsichtlich der Ergebnismessung. Während in klinischen Studien aufgrund der begrenzten Studiendauer häufig nur kurzfristige Effekte einer Intervention auf die Morbidität und Mortalität gemessen werden, erfordern gesundheitsökonomische Evaluationen i. d. R. einen deutlich längeren Zeithorizont, um alle ökonomisch relevanten Konsequenzen berücksichtigen zu können. Zudem stellen viele klinische Studien aus unterschiedlichen Gründen nur Daten zu intermediären anstatt finalen Endpunkten zur Verfügung. In solchen Situationen ermöglicht die Anwendung von Modellierungsmethoden (z. B. Überlebenszeitmodelle) zum einen die Projektion langfristiger Effekte auf Basis der in klinischen Studien gemessenen kurzfristigen Ergebnisse; zum anderen lassen sich mithilfe der Verknüpfung von Daten aus klinischen und epidemiologischen Studien intermediäre zu finalen Endpunkten extrapolieren. Darüber hinaus können Modellierungsmethoden auch zur Durchführung von indirekten Vergleichen eingesetzt werden, wenn klinische Studien keinen aktiven Kontrollarm aufweisen oder nicht alle relevanten Alternativen berücksichtigen. Ferner eignen sich Modellierungen auch zur Generalisierung von Ergebnissen zwischen verschiedenen Kontexten. Dazu gehört sowohl die Transformation von Resultaten klinischer Studien auf den Versorgungsalltag als auch die Übertragung internationaler Studienergebnisse auf nationale Fragestellungen (Brennan & Akehurst 2000; Buxton et al. 1997; Siebert 2003; Sun & Faunce 2008). Laut Siebert (2003) lassen sich die zuvor skizzierten Einsatzgebiete von gesundheitsökonomischen Modellierungen folgendermaßen zusammenfassen: „In most [...] situations [...] decision models are used for either (a) combining or linking data from different research areas and sources or (b) transferring or extrapolating results from one time, place, population, or setting to another“ (S. 144).

In der gesundheitsökonomischen Literatur wird wie im vorangegangenen Zitat die Anwendung mathematischer Modelle häufig mit dem Konzept der entscheidungsanalytischen Modellierung gleichgesetzt, obwohl in gesundheitsökonomischen Evaluationsstudien auch andere Arten von Modellen zum Einsatz kommen können. Nur in wenigen methodologischen Beiträgen erfolgt eine explizite Abgrenzung von entscheidungsanalytischen Modellen zu statistischen Modellen wie Regressionsanalysen oder Meta-Analysen (Barton et al. 2004; Kim & Goldie 2008). Zurückzuführen ist die Fokussierung auf die entscheidungsanalytische Modellierung vor allem auf

die Tatsache, dass die Bewertung der Kosteneffektivität von Interventionen im Gesundheitswesen oftmals auf Basis entscheidungsanalytischer Modelle stattfindet. Bereits in dem im Jahr 1977 in *The New England Journal of Medicine* erschienenen Beitrag zu den Grundlagen der CEA und CUA wird auf die Bedeutung der Entscheidungsanalyse als technischer Rahmen für gesundheitsökonomische Evaluationsstudien verwiesen (Weinstein & Stason 1977).

Grundlagen der Entscheidungsanalyse

Die formale Entscheidungsanalyse stellt einen systematischen Ansatz zur Entscheidungsfindung unter Unsicherheit dar, der sich quantitativer Methoden bedient und einen Vergleich der zu erwartenden Konsequenzen verschiedener Handlungsstrategien unter Berücksichtigung aller relevanten Aspekte erlaubt. Das Ziel dieser utilitaristisch geprägten Nutzenmaximierung liegt in der Optimierung der Ergebnisse von Entscheidungen, womit der Entscheidungsanalyse eine unterstützende Funktion im Entscheidungsfindungsprozess zukommt (Siebert 2003). Vereinfacht ausgedrückt liegt laut Keeney (1982) der ultimative Zweck des Einsatzes der Entscheidungsanalyse darin, Entscheidungsträger dabei zu unterstützen, *bessere* Entscheidungen zu treffen.

Den theoretischen Rahmen der Entscheidungsanalyse bilden mehrere Axiome, die als Grundprinzipien der Analyse eines Entscheidungsproblems verstanden werden können und die zu der Prämisse führen, dass die Attraktivität einer Alternative zum einen von den Eintrittswahrscheinlichkeiten der Konsequenzen jeder Alternative und zum anderen von den Präferenzen der Entscheidungsträger hinsichtlich dieser Konsequenzen abhängt. Daher umfassen die grundlegenden Schritte der Entscheidungsanalyse die Strukturierung des Entscheidungsproblems, die Bewertung der möglichen Auswirkungen jeder Alternative, die Ermittlung der Präferenzen der Entscheidungsträger sowie die Durchführung der Evaluation, im Rahmen derer letztlich ein Vergleich der Alternativen erfolgt (Keeney 1982).

Die Wurzeln der Entscheidungsanalyse liegen in der Entscheidungstheorie, die u. a. durch Werke von Ramsey (1931), von Neumann und Morgenstern (1944), Wald (1950), Savage (1954) und Pratt et al. (1964) beeinflusst wurde. Detaillierte Auseinandersetzungen mit den Grundlagen der Entscheidungstheorie bzw. der Entscheidungsanalyse finden sich u. a. bei Edwards (1954; 1961), Howard (1968), Keeney (1982) und Fishburn (1989). Ausgehend von der Entscheidungstheorie entwickelte sich der Begriff der Entscheidungsanalyse in den 60er Jahren des 20. Jahrhunderts infolge der wachsenden Anwendungsorientierung in verschiedenen Wirtschaftsbereichen. Im Laufe der 60er und 70er Jahre fand das Konzept der Entscheidungsanalyse durch die Übertragung auf klinische Problemstellungen auch vermehrt Eingang in die

Medizin. Die Anwendung entscheidungsanalytischer Techniken auf die klinische Entscheidungsfindung erfolgte aufgrund der zahlreichen Parallelen zu anderen komplexen Entscheidungssituationen. So ist die klinische Entscheidungsfindung von Fragen nach der Sinnhaftigkeit des Einsatzes bestimmter diagnostischer Tests oder therapeutischer Prozeduren im Sinne der Abwägung von Nutzen und Risiken geprägt, und viele Entscheidungen zwischen zwei oder mehr unterschiedlichen Handlungsstrategien müssen unter Unsicherheit getroffen werden (Henschke & Flehinger 1967; Kassirer 1976; Schwartz et al. 1973).

Durch die Einbeziehung von Interventions- und Folgekosten kann die Entscheidungsanalyse auch Auskunft über das Kostennutzenverhältnis miteinander zu vergleichender Strategien geben und somit als Basis für die Durchführung gesundheitsökonomischer Evaluationen dienen. Zu frühen Beispielen für die Anwendung der Entscheidungsanalyse im Rahmen der gesundheitsökonomischen Evaluation von Impfungen gehören Studien zu Impfungen gegen Masern (Axnick et al. 1969), Poliomyelitis (Weisbrod 1971), Röteln (Schoenbaum et al. 1976), Pertussis (Koplan et al. 1979) und Pneumokokken (Patrick & Woolley 1981; Willems et al. 1980), obwohl nicht in allen Studien explizit auf die Verwendung entscheidungsanalytischer Methoden hingewiesen wird. Während in den Anfangstagen der modellbasierten Evaluation wie z. B. in der Studie zur Pertussis-Impfung von Koplan et al. (1979) vornehmlich sog. Entscheidungsbäume zur Anwendung kamen, die eine einfache Form entscheidungsanalytischer Modelle darstellen, werden mittlerweile auch deutlich komplexere Modellformen verwendet.

Da gesundheitsökonomische Evaluationsstudien oftmals auf entscheidungsanalytischen Modellen basieren, enthalten internationale Guidelines zur Durchführung gesundheitsökonomischer Analysen und Methodenmanuale nationaler HTA-Agenturen zu Zwecken der Standardisierung i. d. R. auch Empfehlungen zur Anwendung von Modellierungsmethoden (CADTH 2017; Cleemput et al. 2012; Walker et al. 2010; Weinstein et al. 2003). Um der Bedeutung entscheidungsanalytischer Modelle für die gesundheitsökonomische Evaluationsforschung gerecht zu werden, behandeln einzelne Guidelines sogar ausschließlich spezifische Modellierungstechniken (Karnon et al. 2012; Pitman et al. 2012; Siebert et al. 2012). Für den deutschen Kontext liegen derzeit drei Veröffentlichungen mit Guideline-Charakter vor: der Hannoveraner Konsens (Graf von der Schulenburg et al. 2007), das Methodenpapier des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (IQWiG 2017) und die Methodenempfehlungen der STIKO (STIKO 2016b). Der Hannoveraner Konsens basiert auf einem Zusammenschluss deutscher Gesundheitsökonominnen und gibt einen groben Überblick zu methodischen Standards der gesundheitsökonomischen Evaluation, ohne jedoch auf Details zu Modellierungsmethoden einzugehen. Hingegen enthält die aktuelle Version des IQWiG-Methodenpapiers einen eigenen Abschnitt zur Entwicklung gesundheitsökonomischer Modelle. Die Methodenempfehlungen der STIKO zur Durchführung modellbasierter gesundheitsökonomischer

Analysen stellen die spezifischsten Ausführungen für den deutschen Kontext dar und gehen auf die konkreten Erfordernisse bei der Evaluation von Impfungen ein. Ein Thema, das in vielen nationalen und internationalen Guidelines adressiert wird, ist die Wahl eines geeigneten Modelltyps. Daher soll im folgenden Abschnitt auf verschiedene Formen entscheidungsanalytischer Modelle eingegangen werden.

Modelltypen in der gesundheitsökonomischen Evaluation

Bei der Zusammenführung von Daten aus verschiedenen Quellen in einem entscheidungsanalytischen Modell können unterschiedliche Modelltypen zum Einsatz kommen. Welcher Modelltyp zur Beantwortung einer spezifischen Fragestellung geeignet ist, hängt sowohl von der Zielerkrankung und der zu evaluierenden Intervention als auch von den jeweiligen Modelleigenschaften ab. Aber auch die verfügbare Datenbasis kann Einfluss auf die Wahl des Modelltyps nehmen.

Bislang konnte sich in der gesundheitsökonomischen Literatur keine einheitliche Terminologie hinsichtlich der Differenzierung und Klassifikation von Modelltypen etablieren. Mehrere Autorengruppen haben sich jedoch an eine Kategorisierung der in der gesundheitsökonomischen Evaluationsforschung eingesetzten Modelltypen gewagt (Brennan et al. 2006; Kim & Goldie 2008) bzw. haben sich in Abhängigkeit der zu beantwortenden Fragestellung mit der Wahl des geeignetsten Modelltyps auseinandergesetzt (Barton et al. 2004; Cooper et al. 2007; Stahl 2008). Brennan et al. (2006) unterscheiden Modelle primär nach dem Aggregationsgrad der Modellpopulation sowie der Interaktionsfähigkeit der modellierten Individuen. Während in Kohortenmodellen eine zuvor definierte Gruppe mit gemeinsamen Eigenschaften (z. B. eine Kohorte 12-jähriger Mädchen) das Modell durchläuft und sich im Zeitverlauf anteilig auf verschiedene Gesundheitszustände verteilt, wird dieser Vorgang in Modellen auf Individuenebene, auch Mikrosimulationsmodelle genannt, für jedes Individuum eigenständig simuliert. Mikrosimulationsmodelle weisen den Vorteil auf, dass sie die Modellierung individueller Krankheitsverläufe in Abhängigkeit bestimmter Attribute der Individuen (z. B. Alter, Geschlecht oder andere Risikofaktoren) ermöglichen. Hinsichtlich der Interaktionsfähigkeit erfolgt bei Brennan et al. (2006) die Aufteilung in Modelltypen mit und ohne Interaktion zwischen den modellierten Individuen bzw. zwischen Individuen und Ressourcen. Modelle, die eine Interaktion erlauben, spielen immer dann eine bedeutende Rolle, wenn Individuen direkt miteinander interagieren (z. B. bei der Übertragung von Infektionskrankheiten), wenn die Begrenzung von Versorgungskapazitäten relevant ist oder wenn eine stark eingeschränkte Verfügbarkeit bestimmter Ressourcen im Vordergrund steht (z. B. bei Organtransplantationen).

Die Differenzierung von Modellen nach der Interaktionsfähigkeit nimmt auch in der Klassifikation von Kim und Goldie (2008) eine zentrale Rolle ein, da sich diese explizit mit Modellen im Rahmen der gesundheitsökonomischen Bewertung von Impfprogrammen beschäftigt. Im Kontext der Evaluation von Impfungen werden Modelle, die keine Interaktion zwischen Individuen erlauben und somit von einer Unabhängigkeit der Individuen ausgehen, als statische Modelle bezeichnet. Hingegen werden Modelle, die eine Interaktion der Individuen untereinander gestatten und die Simulation der Infektionsübertragung ermöglichen, auch als dynamische Modelle oder Transmissionsmodelle bezeichnet.

Statische Modelle

Zu den wichtigsten Vertretern des statischen Modelltyps zählen Entscheidungsbaumverfahren und Markov-Modelle. Bei Entscheidungsbaumverfahren handelt es sich um die einfachste Form entscheidungsanalytischer Modelle (Inadomi 2004; Karnon & Brown 1998, Stahl 2008). Dennoch gehören sie zu den Modellierungsmethoden, die im Kontext von gesundheitsökonomischen Evaluationsstudien am häufigsten zur Anwendung kommen. Ihren Einsatz finden Entscheidungsbaumanalysen hauptsächlich bei akuten Erkrankungen bzw. weniger komplexen Entscheidungsproblemen mit einem kurzen Zeithorizont und einer begrenzten Anzahl möglicher Folgen. Ein charakteristisches Merkmal von Entscheidungsbaumverfahren ist die grafische Visualisierung mithilfe einer Baumstruktur, die alle zu vergleichenden Strategien umfasst und die möglichen Ereignisse mit ihren Eintrittswahrscheinlichkeiten sowie die zu erwartenden Konsequenzen im Zeitverlauf schematisch darstellt (Barton et al. 2004; Cooper et al. 2007). Ein wesentlicher Vorteil des Entscheidungsbaumverfahrens besteht in der anschaulichen Darstellungsweise, da der Betrachtungshorizont häufig auf eine einzige Zeitperiode begrenzt ist. Bei Bedarf kann ein Entscheidungsbaum zwar auch komplexer gestaltet werden, um das mehrfache Auftreten bestimmter Ereignisse im Zeitverlauf zu ermöglichen; bei Entscheidungsproblemen, die mehrere Zeitzyklen erfordern und eine größere Anzahl von Gesundheitszuständen umfassen, wird die dazugehörige Baumstruktur durch viele Verzweigungen jedoch schnell unübersichtlich (Halpern et al. 1998; Sonnenberg & Beck 1993).

Wenn Entscheidungsbaumverfahren an ihre Grenzen stoßen, bieten Markov-Modelle in vielen Fällen eine angemessene Alternative. Markov-Modelle werden in Anlehnung an ihre wesentliche methodische Komponente auch *state-transition models* genannt und gehören neben Entscheidungsbaumanalysen zu den am häufigsten eingesetzten Formen der gesundheitsökonomischen Modellierung. Sie kommen vorwiegend zur Anwendung, wenn die Problemstellung einen Zeithorizont mit mehreren Zeitzyklen (bspw. mehrere Jahre) erforderlich macht und die zu modellierende Krankheit eine größere Anzahl von wiederkehrenden Gesundheitszuständen um-

fasst. Darüber hinaus wird bei bestimmten Formen von Markov-Modellen auch die Berücksichtigung zeitveränderlicher Risiken ermöglicht. Sie eignen sich daher insbesondere zur Modellierung von chronischen Erkrankungen mit progredienten oder rezidivierenden Verläufen (Briggs & Sculpher 1998; Halpern et al. 1998; Siebert et al. 2012).

Markov-Modelle enthalten eine endliche Anzahl disjunkter Gesundheitszustände, die von einer Patientengruppe oder einzelnen Individuen in Intervallen durchlaufen werden. Der zeitliche Verlauf wird bei diesem Modellierungsverfahren durch aufeinanderfolgende, konstante Zeitzyklen abgebildet, und Ereignisse werden in Form von Übergängen zwischen einzelnen Gesundheitszuständen dargestellt. Demzufolge ist der gesamte Krankheitsverlauf als Abfolge von Übergängen zwischen verschiedenen Gesundheitszuständen bzw. Krankheitsstadien zu verstehen. Dabei gilt es zu beachten, dass sich jeder Patient zu jedem Zeitpunkt immer nur in einem der festgelegten Gesundheitszustände befinden kann. Nach Ablauf eines jeden Zeitzyklus können die Patienten in einen anderen Zustand wechseln oder in dem aktuellen Gesundheitszustand für eine weitere Zyklusdauer verbleiben. Prinzipiell wird Patienten pro Zyklus jedoch nur ein Zustandswechsel gestattet (Stahl 2008). Dabei sind in Markov-Modellen die Übergangswahrscheinlichkeiten zwischen einzelnen Zuständen ausschließlich von dem aktuellen Gesundheitszustand abhängig. Es besteht somit kein Gedächtnis für frühere Zyklen oder Zustände (Briggs & Sculpher 1998; Sun & Faunce 2007). Diese als *Markov-Annahme* bezeichnete Limitation lässt sich jedoch durch die Anwendung von temporären oder sog. Tunnel-Zuständen überwinden. Temporäre Zustände erlauben nur Übergänge zu anderen Zuständen, d. h. ein Verbleiben in temporären Zuständen über mehrere aufeinanderfolgende Zeitzyklen ist ausgeschlossen. Tunnel-Zustände bestehen aus einer Aneinanderreihung mehrerer temporärer Zustände, die nur in einer festgelegten Sequenz durchlaufen werden können (Sonnenberg & Beck 1993). Modelle der Markov-Familie lassen sich generell danach differenzieren, ob die Übergangswahrscheinlichkeiten zwischen den einzelnen Gesundheitszuständen im Zeitverlauf konstant oder variabel sind. Markov-Modelle mit gleichbleibenden Übergangswahrscheinlichkeiten werden Markov-Ketten genannt; Markov-Modelle mit zeitveränderlichen Übergangswahrscheinlichkeiten werden hingegen als Markov-Prozesse bezeichnet (Briggs & Sculpher 1998).

Dynamische Modelle

Im Gegensatz zu statischen Modelltypen erlauben dynamische Modelle eine Interaktion zwischen einzelnen Individuen bzw. Populationsanteilen und ermöglichen dadurch die Modellierung der Übertragungsdynamik von Infektionskrankheiten. Im Rahmen der Evaluation von Impfungen ist die Berücksichtigung der Übertragungsdynamik eine notwendige Voraussetzung, um Herdenschutzeffekte abbilden zu können (Brisson & Edmunds 2003). Das auch als Herdenimmunität bezeichnete Phänomen stellt die indirekte Schutzwirkung einer Impfung auf

die nicht geimpfte Bevölkerung dar (Fine 1993; Garnett 2005). Diese kollektive Immunität gegenüber einem Krankheitserreger entsteht in einer teilweise geimpften Population aufgrund der verringerten Wahrscheinlichkeit, als nicht geimpfte Person mit einer infizierten Person in Kontakt zu treten, und wächst mit zunehmender Impfquote. Aus ökonomischer Perspektive betrachtet können Herdeneffekte als positive externe Effekte von Impfungen beschrieben werden (Drummond et al. 2007).

Bei der gesundheitsökonomischen Evaluation von Impfungen kommt der Modellierung von Herdenschutzeffekten eine bedeutende Rolle zu, da dieser indirekte Schutzmechanismus oftmals nicht unerheblich zu der Reduzierung der Krankheitslast beiträgt (Brisson & Edmunds 2003). In der Folge kann die Anwendung von statischen Modellen die Auswirkungen von Impfprogrammen auf Bevölkerungsniveau unterschätzen (Dasbach et al. 2006). Pradas-Velasco et al. (2008) konnten am Beispiel der Influenza-Impfung zeigen, dass der indirekte Schutzeffekt für die nicht geimpfte Population sogar größer sein kann als die direkte Schutzwirkung für die geimpften Personen. Analog dazu kommt eine systematische Übersichtsarbeit, die sich mit dem Einfluss von Herdenschutzeffekten auf die Kosteneffektivität von Kinderimpfprogrammen befasst, zu dem Ergebnis, dass die Berücksichtigung von Herdeneffekten zu einer substantiellen Verbesserung der Analyseergebnisse führt (Holubar et al. 2017).

Die Wurzeln der im Rahmen von gesundheitsökonomischen Analysen eingesetzten dynamischen Modelle zur Simulation der Infektionsausbreitung und Abschätzung von Impfeffekten liegen in der infektionsepidemiologischen Forschung, in der die Anwendung mathematischer Modelle zur Analyse der Übertragungsdynamik auf Bevölkerungsniveau eine lange Tradition aufweist (Brauer 2009; Grassly & Fraser 2008; Kermack & McKendrick 1927). Häufig erfolgt die Modellierung der dynamischen Prozesse innerhalb von Transmissionsmodellen mithilfe sog. *compartmental models* auf Basis von Differenzialgleichungen, die angeben, wie sich die Anzahl der Personen in zuvor definierten infektionsrelevanten Zuständen im Zeitverlauf verändert (Bos et al. 2002; Coen 2007; Stahl 2008). Zu den grundlegenden *compartmental models* zählt das SIR-Modell (*susceptible-infected-recovered model*), in dem eine Population in drei sich gegenseitig ausschließende Gruppen eingeteilt wird (Edmunds et al. 1999). Die Individuen im Modellteil „S“ sind nicht infiziert, aber empfänglich für eine potenzielle Infektion. Alle Individuen im Modellabschnitt „I“ weisen eine Infektion auf und sind demzufolge infektiös. In der Gruppe „R“ befinden sich immune Individuen, die bereits eine Infektion durchlebt und anschließend eine permanente Resistenz entwickelt haben. Gängige Varianten des SIR-Modells stellen das SIS-Modell (*susceptible-infected-susceptible model*), das SIRS-Modell (*susceptible-infected-recovered-susceptible model*) und das SEIRS-Modell (*susceptible-exposed-infectious-recovered-susceptible model*) dar (Jit & Brisson 2011). Welche dieser Modellvarianten zur An-

wendung kommt, hängt vor allem von den Eigenschaften der zu modellierenden Infektionskrankheit ab. Eine wesentliche Rolle spielt in dieser Hinsicht die natürliche Resistenzbildung infolge einer Infektion. Im SIS-Modell wird den Individuen keine natürliche Resistenzentwicklung gestattet, d. h. die Personen gehen nach einer durchlebten Infektion direkt wieder in den suszeptiblen Zustand über. Diese strukturelle Differenz impliziert, dass sich die Individuen in einem SIR-Modell lediglich einmal infizieren können, wohingegen in einem SIS-Modell eine kontinuierliche Reinfektion ermöglicht wird. SIS-Modelle eignen sich daher für die Modellierung der Transmissionsdynamik von Infektionskrankheiten, bei denen sich nach ausgeheilter Infektion keine Immunität einstellt und eine erneute Ansteckung möglich ist (wie z. B. bei der Gonorrhö). In einem SIRS-Modell hält die Resistenz im Gegensatz zu einem SIR-Modell nur vorübergehend an. In SEIRS-Modellen, die vor allem bei der Modellierung der Ausbreitungsdynamik von Influenza zum Einsatz kommen, wird zusätzlich danach unterschieden, ob eine infizierte Person die Infektion bereits weitergeben kann (*infectious*) oder ob dies aufgrund einer Latenzperiode noch nicht der Fall ist (*exposed*). Im Kontext der Evaluation einer Impfung wird in einem SIR-Modell die natürlich erworbene Immunität durch die impfattributable Immunität ersetzt bzw. ergänzt, während in einem SIS-Modell die Impfung eine Immunität generiert, die ohne Impfung gar nicht vorhanden wäre. Daher bewirkt eine Impfung in einem SIS-Modell einen größeren Effekt als in einem SIR-Modell (Garnett et al. 2006).

Ein Schlüsselparameter bei der Modellierung von Infektionskrankheiten im Rahmen dynamischer Modelle ist der Infektionsdruck (*force of infection*), welcher die Wahrscheinlichkeit wiedergibt, dass eine suszeptible Person pro Zeiteinheit infiziert wird. Während in statischen Modellvarianten eine konstante oder altersabhängige Infektionsrate angenommen wird, ist die Infektionsrate in dynamischen Modellen von der Anzahl infektiöser Individuen innerhalb der Bevölkerung und den Kontaktmustern der Individuen abhängig (Brisson & Edmunds 2003; Dasbach et al. 2006; Edmunds et al. 1999). In dynamischen Modellen kann bei der Evaluation einer Impfung auf diese Weise die sich im Zeitverlauf reduzierende Infektionsprävalenz dargestellt werden, aus welcher letztendlich die Herdenschutzeffekte resultieren.

Um die klinischen Folgen einer Infektion und damit auch die gesundheitsökonomischen Konsequenzen berücksichtigen zu können, werden die zuvor skizzierten Modelle zur Abbildung der Transmissionsdynamik um einen zusätzlichen Modellteil ergänzt, der den natürlichen Krankheitsverlauf der jeweiligen Erkrankung beschreibt. Diese Erweiterungen können je nach Komplexität der zu modellierenden Krankheit auf Entscheidungsbäumen oder Markov-Modellen basieren. Die Modellierung des Krankheitsverlaufes kann dabei entweder komplett in die mathematischen Gleichungen des Transmissionsmodells integriert werden oder mittels eines getrennten Modells stattfinden. Wird der Output aus einem Transmissionsmodell als Input für ein

separates Modell zum Krankheitsverlauf oder ein gesondertes Modell zur Evaluation der gesundheitsökonomischen Effekte einer Intervention verwendet, wird diese Variante teilweise auch als Hybrid-Modell bezeichnet (Dasbach et al. 2006).

Ziel und Aufbau der Arbeit

In den vorangegangenen Abschnitten wurde erläutert, warum mathematische Modelle eine bedeutende Rolle bei der ökonomischen Evaluation von Interventionen im Gesundheitswesen spielen. Für die Evaluation von Impfungen lassen sich daraus folgende konkrete Funktionen von Modellen ableiten:

- Darstellung von Impfeffekten auf Bevölkerungsebene durch die Simulation der Transmissionsdynamik,
- Modellierung des Krankheitsverlaufes bzw. Extrapolation von Infektionsendpunkten oder intermediären Endpunkten zu relevanten Ergebnisgrößen (z. B. symptomatische Fälle, Komplikationen oder Todesfälle) durch die Zusammenführung von Daten aus klinischen und epidemiologischen Studien,
- Bewertung der Kosteneffektivität durch die Verknüpfung von Ergebnissen zu gesundheitlichen Effekten mit ökonomischen Daten,
- Vergleich verschiedener Impfstrategien im Rahmen von Szenario- und Sensitivitätsanalysen.

Ausgehend von diesen vier zentralen Funktionen verfolgt die vorliegende Dissertationsschrift das Ziel, einen Überblick über spezifische methodische Herausforderungen der modellbasierten gesundheitsökonomischen Evaluation von Impfungen zu geben und auf Basis einer Reihe von Modellierungsstudien die langfristigen epidemiologischen und gesundheitsökonomischen Effekte verschiedener Impfungen in Deutschland abzuschätzen. Dieses übergeordnete Ziel soll anhand von acht in Fachzeitschriften publizierten Beiträgen unterschiedlichen Charakters adressiert werden. Die Auswahl der evaluierten Impfungen beinhaltet Impfstoffe gegen HPV, das Varicella-Zoster-Virus (VZV) sowie saisonale Influenza.

In Kapitel 2 setzt sich der erste der acht Beiträge mit den methodischen Herausforderungen und Besonderheiten der modellbasierten gesundheitsökonomischen Evaluation von Impfstoffen auseinander und fasst unterschiedliche Ansätze zusammen, wie diesen Herausforderungen begegnet werden kann. Dieser Beitrag ist in Vorbereitung auf ein RKI-Projekt entstanden, das zum Ziel hatte, ein Methodenpapier für die gesundheitsökonomische Bewertung von Impfungen zu entwickeln. In Kapitel 3 wird ein systematischer Überblick über die vorhandene Datenbasis zur Epidemiologie und gesundheitsökonomischen Krankheitslast von Masern, Mumps,

Pertussis und Varizellen in Deutschland gegeben. Anhand dieser Übersichtsarbeit wird verdeutlicht, welcher Aufwand mit der Sammlung von Daten einhergehen kann, die als Inputdaten für ein gesundheitsökonomisches Modell genutzt werden können. Die Kapitel 4 und 5 beschäftigen sich mit der modellbasierten Evaluation der Impfung von Kindern gegen saisonale Influenza in Deutschland. Während in Kapitel 4 das zugrunde liegende epidemiologische Modell zur Ausbreitung von Influenza und zur Abschätzung der infektionsepidemiologischen Konsequenzen einer routinemäßigen Impfung von Kindern beschrieben wird, widmet sich das Kapitel 5 der darauf aufbauenden gesundheitsökonomischen Evaluation. In den Kapiteln 6 und 7 steht die Bewertung der langfristigen epidemiologischen und ökonomischen Auswirkungen der HPV-Impfung im Vordergrund. Die Beschreibung des epidemiologischen HPV-Modells erfolgt in Kapitel 6; das dazugehörige ökonomische Modell wird in Kapitel 7 dargestellt. In Kapitel 8 wird ein epidemiologisches Modell präsentiert, das zur Evaluation der Effekte von VZV-Impfstrategien in Deutschland entwickelt wurde. Anschließend gibt das Kapitel 9 anhand einer systematischen Übersichtsarbeit einen Überblick über bestehende gesundheitsökonomische Modelle zur Evaluation der Immunisierung gegen Varizellen und Herpes zoster (HZ). In Kapitel 10 werden die Kernergebnisse der vorliegenden Arbeit diskutiert und in einer Schlussbetrachtung zusammengeführt.

Kapitel 2

Gesundheitsökonomische Evaluation von Impfungen

Oliver Damm, Bernhard Ultsch

Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement 2015, 20, 163-172

Kapitel 3

Epidemiology and economic burden of measles, mumps, pertussis, and varicella in Germany: a systematic review

Damm O, Witte J, Wetzka S, Prosser C, Braun S, Welte R & Greiner W

International Journal of Public Health 2016, 61, 847-860

Kapitel 4

The epidemiological impact of childhood influenza vaccination using live-attenuated influenza vaccine (LAIV) in Germany: predictions of a simulation study

Rose MA, Damm O, Greiner W, Knuf M, Wutzler P, Liese JG, Krüger H, Wahn U, Schaberg T, Schwehm M, Kochmann TF & Eichner M

BMC Infectious Diseases 2014, *14*, 40

Kapitel 5

Public health impact and cost-effectiveness of intranasal live attenuated influenza vaccination of children in Germany

Damm O, Eichner M, Rose, MA, Knuf M, Wutzler P, Liese J, Krüger H & Greiner W
European Journal of Health Economics 2015, 16, 471-488

Kapitel 6

Estimating the long-term effects of HPV vaccination in Germany

Horn J, Damm O, Kretzschmar ME, Deleré Y, Wichmann O, Kaufmann AM, Garbe E, Krämer A, Greiner W & Mikolajczyk RT

Vaccine 2013, 31, 2372-2380

Kapitel 7

Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in Germany

Damm O, Horn J, Mikolajczyk RT, Kretzschmar ME, Kaufmann AM, Deleré Y, Wichmann O, Ullsch B, Krämer A & Greiner W

Cost Effectiveness and Resource Allocation 2017, 15, 18

Kapitel 8

Current and future effects of varicella and herpes zoster vaccination in Germany – Insights from a mathematical model in a country with universal varicella vaccination

Horn J, Karch A, Damm O, Kretzschmar ME, Siedler A, Ultsch B, Weidemann F, Wichmann O, Hengel H, Greiner W & Mikolajczyk RT

Human Vaccines & Immunotherapeutics 2016, 12, 1766-1776

Kapitel 9

Systematic review of models assessing the economic value of routine varicella and herpes zoster vaccination in high-income countries

Damm O, Ultsch B, Horn J, Mikolajczyk RT, Greiner W & Wichmann O

BMC Public Health 2015, 15, 533

Kapitel 10

Diskussion und Schlussbetrachtung

Zentrale Erkenntnisse der modellbasierten Evaluationsstudien

Jeweils zwei der vorangegangenen Kapitel befassten sich mit der modellbasierten Evaluation der Influenza-Impfung, der HPV-Impfung sowie der VZV-Impfung. Während in den Kapiteln 4 bis 8 die konkrete Anwendung von Modellierungsmethoden auf epidemiologische und gesundheitsökonomische Fragestellungen im Kontext der Gesundheitsversorgung in Deutschland stattfand, wurden in Kapitel 9 im Rahmen einer systematischen Übersichtsarbeit bestehende gesundheitsökonomische Modelle aus Ländern mit hohem Einkommen zusammengefasst. Im Folgenden soll ein Überblick über die wichtigsten Ergebnisse der Kapitel 4 bis 9 gegeben werden. Auf eine detaillierte Diskussion der einzelnen Methoden und Resultate soll jedoch verzichtet werden, da den jeweiligen Beiträgen umfangreiche Ausführungen dazu entnommen werden können.

Influenza-Impfung

In den Kapiteln 4 und 5 wurde ein Modell zur Evaluation der Influenza-Impfung in Deutschland vorgestellt. Im Zentrum des Modells steht die Analyse der Effekte einer routinemäßigen Impfung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 17 Jahren gegen saisonale Influenza mit einem intranasalen Lebendimpfstoff (*live-attenuated influenza vaccine, LAIV*). Die Vergleichsalternative stellt die bisherige Impfstrategie dar, bei der hauptsächlich besondere Risikogruppen und Personen ab einem Alter von 60 Jahren geimpft werden. Das Modell kombiniert ein Transmissionsmodell zur Abschätzung der infektionsepidemiologischen Auswirkungen der trivalenten Impfung gegen Influenza mit einem Entscheidungsbaum, der verschiedene Formen des Krankheitsverlaufes abbildet. Der Entscheidungsbaum unterscheidet zwischen einem symptomlosen Infektionsverlauf, einem symptomatischen Verlauf ohne Komplikationen und einem Krankheitsverlauf mit einer akuten Otitis media (AOM) oder einer ambulant erworbenen Pneumonie (*community-acquired pneumonia, CAP*). Aufgrund der Berücksichtigung der Übertragungsdynamik enthalten die Simulationsergebnisse des Influenza-Modells impfinduzierte Herdenschutzeffekte. Im Modell führt die Einführung einer Routineimpfung von Kindern bei einer Impfquote von 50 % zu einer Verhinderung von durchschnittlich 1,6 Millionen symptomatischen Influenza-Fällen pro Jahr in der Gesamtbevölkerung. Im Hinblick auf influenzabedingte Komplikationen kann die Impfung von Kindern und Jugendlichen zu der Prävention von ca. 60.000 AOM-Fällen und ca. 13.000 CAP-Fällen pro Jahr in der Gesamtbevölkerung führen. Aus der GKV-Perspektive liegt das ICER der routinemäßigen Impfung von Kindern und Jugendlichen gegen Influenza im Vergleich zur bisherigen Impfstrategie bei 2.265 Euro je QALY. Bei Einnahme einer gesellschaftlichen Perspektive hat die Impfung von Kindern und Jugendli-

chen aufgrund der Berücksichtigung von Zuzahlungen und Produktionsausfallkosten sogar Nettoeinsparungen zur Folge. Im Rahmen probabilistischer Sensitivitätsanalysen lassen sich auch Einsparungschancen für die GKV ermitteln, sofern Transferleistungen in Form von Kinderpflegekrankengeldzahlungen berücksichtigt werden. Bei einer Impfquote von 50 % und einer Berücksichtigung des Kinderpflegekrankengeldes liegen bspw. 17 % aller Simulationen im südöstlichen Quadranten des Kosteneffektivitätsdiagramms und damit im kostensparenden Bereich. Bei einer Impfquote von 30 % steigt der Anteil an Simulationen mit kostensparendem Ergebnis sogar auf 37 %.

HPV-Impfung

Das in den Kapiteln 6 und 7 beschriebene Modell analysiert die langfristigen epidemiologischen und gesundheitsökonomischen Auswirkungen der HPV-Impfung in Deutschland. Das Modell untersucht schwerpunktmäßig die Effekte der Einführung der HPV-Impfung für Mädchen bei bestehendem zytologiebasierten Zervixkarzinom-Screening im Vergleich zu einem alleinigen Screening. Das im Modell berücksichtigte Krankheitsspektrum umfasst neben dem Zervixkarzinom als bedeutendste HPV-assoziierte Krankheit auch zervikale intraepitheliale Neoplasien (*cervical intraepithelial neoplasia*, CIN) verschiedener Schweregrade, die Vorstufen eines invasiven Zervixkarzinoms darstellen, das Carcinoma in situ (CIS) der Zervix uteri sowie anogenitale Warzen. Da die Analysen auf einem Transmissionsmodell basieren, fließen nicht nur direkte Impfeffekte, sondern auch indirekte Schutzeffekte in die Modellauswertungen ein. Laut dem Modell verhindert die Impfung 12-jähriger Mädchen bei einer angenommenen Impfquote von 50 % im Verlauf von 100 Jahren ca. 100.000 Zervixkarzinomfälle und 24.000 Zervixkarzinomtodesfälle. Diese Ergebnisse entsprechen einer Reduktion der Krebsfälle um 37 % und einem Rückgang der Krebstodesfälle um 30 %. Darüber hinaus führt die Anwendung des tetravalenten Impfstoffes im gleichen Zeitraum zur Verhinderung von 88 % der Fälle anogenitaler Warzen. In der Basisfallanalyse liegen die ICERs bei Einnahme einer GKV-Perspektive und der Anwendung eines 3-Dosen-Schemas bei 34.249 Euro je QALY für den bivalenten Impfstoff und bei 14.711 Euro je QALY für den tetravalenten Impfstoff. Wird hingegen eine gesellschaftliche Perspektive eingenommen, bei der auch indirekte Kosten berücksichtigt werden, sinken die ICERs des 3-Dosen-Impfschemas auf 28.047 Euro je QALY für den bivalenten Impfstoff und auf 8.984 Euro je QALY für den tetravalenten Impfstoff. Bei Anwendung eines 2-Dosen-Schemas sinken die ICERs noch stärker, und der Einsatz des tetravalenten Impfstoffes führt aus gesellschaftlicher Perspektive sogar zu Nettoeinsparungen. Damit gehören die Anzahl der Dosen, aber auch die HPV 6/11-Komponente des tetravalenten Impfstoffs zu den besonders einflussreichen Parametern des Modells. Aufgrund des langen Zeitraums zwischen der Administration der HPV-Impfung und des Auftretens der Impfeffekte in Bezug auf das Zervixkarzinom

hat auch die Höhe der Diskontierungsrate einen großen Effekt auf die gesundheitsökonomischen Ergebnisse. Zu weiteren einflussreichen Parametern zählen das Impfalter und die Impfquote. In Sensitivitätsanalysen wurden auch die Effekte einer zusätzlichen Impfung von Jungen untersucht. Unabhängig von der eingenommenen Perspektive führt die zusätzliche Impfung von Jungen in den meisten Szenarien zu ICERs über 50.000 Euro je QALY; eine Ausnahme stellt jedoch die Situation mit niedriger Impfquote bei Mädchen (20 %) dar.

Im Rahmen einer Modellaktualisierung, die bereits auf einer wissenschaftlichen Tagung vorgestellt wurde (Damm et al. 2017), jedoch noch nicht als Volltextpublikation vorliegt, wurde der Einfluss der Berücksichtigung weiterer HPV-assoziiierter Krebserkrankungen (Karzinome der Vagina, der Vulva, des Anus, des Penis und des Oropharynx) auf die Kosteneffektivität der zusätzlichen Impfung von Jungen untersucht. Die Ergebnisse dieses Updates zeigen, dass sich die Berücksichtigung des erweiterten Spektrums an Krebserkrankungen positiv auf die Kosteneffektivität der Impfung von Jungen auswirkt. Bei Verwendung des neunvalenten Impfstoffes, der mittlerweile den tetravalenten Impfstoff ersetzt, sinkt das ICER in der Basisfallanalyse bei Einnahme einer gesellschaftlichen Perspektive durch die Berücksichtigung von über das Zervixkarzinom hinausgehenden Krebsarten von 63.509 Euro je QALY auf 26.177 Euro je QALY. Diese erhebliche Verbesserung des Kosteneffektivitätsverhältnisses der zusätzlichen Impfung von Jungen verdeutlicht, wie bedeutsam es ist, bei der Bewertung der Kosteneffektivität einer Impfung alle relevanten Konsequenzen einzubeziehen.

VZV-Impfung

Bei dem im Kapitel 8 präsentierten Modell handelt es sich um ein Transmissionsmodell zur Analyse der epidemiologischen Effekte einer Immunisierung gegen Varizellen und HZ in Deutschland. Das Modell berücksichtigt die deutsche Varizellen-Impfhistorie sowie die potenziellen Auswirkungen einer impfinduzierten Verringerung der Wildviruszirkulation auf die endogene Reaktivierung latenter VZV-Infektionen. Unter Basisfallannahmen projiziert das Modell infolge der Einführung der Impfung gegen Varizellen bei derzeitigen Impfquoten (erste Dosis: 87 %; zweite Dosis: 64 %) einen kurzfristigen Rückgang der Varizellen-Erkrankungsfälle um ca. 90 % und eine langfristige Reduktion um ca. 70 %. Der langfristige Wiederanstieg der Erkrankungsfälle ist auf Durchbruchinfektionen infolge eines unvollständigen oder im Zeitverlauf nachlassenden Impfschutzes in der geimpften Bevölkerung zurückzuführen. Gleichzeitig kommt es aufgrund der verringerten exogenen Boosterung zu einem temporären Anstieg der HZ-Fälle um ca. 20 %, bevor ein langfristiger Rückgang um ca. 60 % eintritt. Die zusätzliche Einführung einer Impfung gegen HZ mit dem zum Zeitpunkt der Modellentwicklung einzigen zugelassenen HZ-Impfstoff, der eine hochdosierte Variante des Lebendimpfstoffes gegen Varizellen darstellt, lässt im Modell bei einer Impfquote von 20 % und einem Impfalter von 60

Jahren nur einen geringen Effekt auf die HZ-Inzidenz erkennen. Die Gründe für das geringe Ausmaß der Auswirkungen der Impfung gegen HZ liegen zum einen in der im Vergleich zur Varizellen-Impfung deutlich geringen Wirksamkeit des HZ-Lebendimpfstoffs; zum anderen führt die Immunisierung mit diesem Impfstoff nur zu einer begrenzten Schutzdauer. Laut der Ergebnisse von Sensitivitätsanalysen kann die HZ-Impfung selbst bei sehr hohen Impfquoten die vorübergehenden negativen Auswirkungen der Varizellen-Impfung auf die HZ-Krankheitslast nicht aufwiegen.

In einer aktualisierten Version des in Kapitel 8 beschriebenen VZV-Modells, in der vornehmlich Effekte der demografischen Entwicklung untersucht werden, erfolgt neben der Evaluation des moderat wirksamen HZ-Lebendimpfstoffs auch eine Bewertung der Auswirkungen des mittlerweile zugelassenen rekombinanten Subunit-Impfstoffs gegen HZ, der ein deutlich besseres Wirksamkeitsprofil aufweist (Horn et al. 2018). Im Gegensatz zu dem HZ-Lebendimpfstoff kann der neue Totimpfstoff aufgrund seiner höheren Wirksamkeit ab einer Impfquote von 40 % die negativen Konsequenzen einer durch die Einführung der Varizellen-Impfung ausgelösten Verringerung der exogenen Boosterung vollständig kompensieren.

Die im Kapitel 9 vorgestellte systematische Übersichtsarbeit fasst die Ergebnisse von 38 modellbasierten Studien zur Kosteneffektivität der Varizellen- und HZ-Impfung in Ländern mit hohem Einkommen zusammen. Die Routineimpfung von Kindern oder Jugendlichen gegen Varizellen wird als kosteneffektiv oder sogar kostensparend bewertet, solange die potenziellen Auswirkungen der Varizellen-Impfung auf die HZ-Inzidenz infolge der verringerten exogenen Boosterung unberücksichtigt bleiben. Die Berücksichtigung dieser Effekte führt hingegen zu Netto-QALY-Verlusten oder zu hohen ICERs, welche die in der wissenschaftlichen Literatur als akzeptiert geltenden Schwellenwerte überschreiten. Die meisten eingeschlossenen Studien zur HZ-Impfung kommen zu dem Ergebnis, dass der Einsatz des HZ-Lebendimpfstoffes nach gängigen Maßstäben für kosteneffektiv oder grenzwertig kosteneffektiv befunden werden kann. Als besonders einflussreiche Parameter wurden das Impfalter, die Schutzdauer und der Impfstoffpreis identifiziert.

Vier der in die systematische Übersichtsarbeit eingeschlossenen Studien legen Ergebnisse für den deutschen Versorgungskontext vor, von denen sich drei Studien mit der Varizellen-Impfung beschäftigen (Banz et al. 2003; Beutels et al. 1996; Coudeville et al. 2005) und eine Studie der HZ-Impfung widmet (Ultsch et al. 2013). Die drei Studien zur Varizellen-Impfung sind jedoch aus unterschiedlichen Gründen nur eingeschränkt geeignet, um eine abschließende Beurteilung der Kosteneffektivität vorzunehmen. Die Studie von Beutels et al. (1996) basiert auf einem statischen Modell und kann daher weder Herdeneffekte noch den Einfluss auf die HZ-Inzidenz abbilden. Die Studien von Banz et al. (2003) und Coudeville et al. (2005) greifen zwar

beide auf ein Transmissionsmodell zurück, berücksichtigen jedoch nicht die potenziellen Auswirkungen der Varizellen-Impfung auf die HZ-Inzidenz. Darüber hinaus überschätzt die Studie von Banz et al. (2003) die eingesparten Kosten aus der GKV-Perspektive aufgrund unrealistischer Annahmen zum Kinderpflegekrankengeld. Die einzige deutsche Studie zur Kosteneffektivität der HZ-Impfung (Ultsch et al. 2013) beruht auf einem Markov-Modell und baut damit auf einem statischen Modellierungsansatz auf. Da von einer Impfung gegen HZ jedoch keine Herdeneffekte zu erwarten sind, kann die methodische Entscheidung, ein statisches Modell einzusetzen, in diesem Fall als angemessen angesehen werden. Die ICERs dieser Studie variieren in Abhängigkeit des Impfalters und der eingenommenen Perspektive zwischen 28.146 und 92.734 Euro je QALY; das optimale Impfalter für die HZ-Impfung liegt der Modellanalyse zufolge bei 60 Jahren.

Einfluss indirekter Impfeffekte

Mit der modellbasierten Evaluation von Impfstoffen gehen einige methodische Besonderheiten einher, die sich entweder auf den präventiven Charakter von Schutzimpfungen oder auf die Tatsache, dass es sich bei impfpräventablen Erkrankungen i. d. R. um Infektionskrankheiten handelt, zurückführen lassen. Das Spektrum an methodischen Besonderheiten und Herausforderungen wurde bereits in Kapitel 2 ausführlich erläutert. Der dort vorgestellte Beitrag diente als Grundlage für die Durchführung eines RKI-Projektes zur Standardisierung der gesundheitsökonomischen Bewertung von Impfungen, in dessen Rahmen mit einer Reihe europäischer Experten ein Methodenpapier zur gesundheitsökonomischen Evaluation von Impfungen erarbeitet wurde, an dem auch der Autor der vorliegenden Arbeit mitwirkte (Ultsch et al. 2016). Zugleich wurden die Ergebnisse dieses Projektes dazu genutzt, die SOP der STIKO um Empfehlungen zur Durchführung von epidemiologischen Modellierungen und gesundheitsökonomischen Evaluationen zu ergänzen (STIKO 2016b).

Eine der zentralen Besonderheiten von Impfungen, die im Kapitel 2 beschrieben werden, besteht darin, dass ihr Einsatz nicht nur die Krankheitslast in der geimpften Bevölkerung reduziert, sondern durch Herdeneffekte auch zu einer Verringerung der Erkrankungszahlen in der nicht geimpften Bevölkerung beitragen kann. Diese indirekten Schutzeffekte spielen bei der Beurteilung der Kosteneffektivität von Impfungen häufig eine bedeutende Rolle, da sie einen beträchtlichen Teil des Nutzens ausmachen können. Darüber hinaus kann die Quantifizierung von Herdeneffekten von Bedeutung sein, wenn Entscheidungsträger neben dem Individualschutz vor Infektionskrankheiten und möglichen Folgeerkrankungen auch weitergehende Ziele wie die Unterbrechung von Infektionsketten und den Aufbau eines Herdenschutzes in der Bevölkerung verfolgen.

Um bei der Evaluation von Impfungen Herdeneffekte adäquat berücksichtigen zu können, stellt die Anwendung von Transmissionsmodellen eine wichtige Voraussetzung dar. Herdeneffekte können durch die simple Berücksichtigung eines zusätzlichen Schutzeffektes zwar ebenfalls Eingang in Analysen auf Basis statischer Modelle finden, jedoch bedarf es dazu einer abgesicherten Evidenzlage zum Ausmaß der indirekten Effekte (Jit & Brisson 2011). Da eine solche Approximation von Herdeneffekten allerdings nicht die Übertragungsdynamik reflektiert, sprechen sich Guidelines zur gesundheitsökonomischen Evaluation von Impfungen für den Einsatz dynamischer Modelle aus, wenn nichtlineare Effekte zu erwarten sind (Pitman et al. 2012; Walker et al. 2010).

Wie stark der Einfluss von Herdeneffekten auf den gesundheitlichen Nutzen sein kann, zeigen die in die vorliegende Arbeit einbezogenen Modelle, die alle auf Transmissionsmodellen basieren. Laut der im Kapitel 5 vorgestellten gesundheitsökonomischen Analyse zur Influenza-Impfung werden bspw. 62 % aller Influenza-Erkrankungsfälle, die durch eine routinemäßige Impfung von Kindern gegen Influenza verhindert werden, bei Erwachsenen vermieden. Von den eingesparten Hospitalisierungen betreffen 58 % erwachsene Personen, und bei den verhinderten Todesfällen macht dieser Anteil sogar 84 % aus. Wie die Analyse im Kapitel 7 zeigt, sind Herdeneffekte auch für die Evaluation der HPV-Impfung von Bedeutung. Ca. 40 % aller durch die Impfung von Mädchen verhinderten Genitalwarzenfälle entfallen auf den männlichen Teil der Bevölkerung.

Während sich die Berücksichtigung von Herdeneffekten in gesundheitsökonomischen Evaluationsstudien i. d. R. positiv auf die gesundheitlichen Effekte und infolgedessen auch vorteilhaft auf das Kostennutzenverhältnis auswirkt, gilt dies in den meisten Fällen nicht für die Beurteilung der Kosteneffektivität einer steigenden Impfquote. Sowohl die Ergebnisse des Influenza- als auch des HPV-Modells verdeutlichen, dass eine steigende Impfquote mit einem sich verschlechternden Kosteneffektivitätsverhältnis einhergeht. Der Grund dafür liegt in der mit zunehmender Impfquote steigenden Wahrscheinlichkeit, dass die zusätzlich geimpften Personen bereits durch indirekte Effekte geschützt sind, während die Kosten linear zur Impfquote steigen. Somit wird praktisch für einen bestimmten Teil der Bevölkerung ein aufgrund von Herdeneffekten bestehender Schutz, der keine weiteren Kosten verursacht, durch einen Individualschutz ersetzt, der Zusatzkosten mit sich bringt.

Ähnlich verhält es sich mit der zusätzlichen Impfung von Jungen gegen HPV bei bestehender Impfung von Mädchen, da die Ausweitung der Impfempfehlung auf Jungen letztlich einer Erhöhung der Impfquote in der Gesamtbevölkerung entspricht. Bei einer Impfquote von 50 % führt die Impfung von Mädchen bereits zu so hohen Herdeneffekten, dass die zusätzliche Impfung von Jungen in ICERs von über 50.000 Euro je QALY resultiert. Die zusätzliche Impfung

von Jungen kann den Ergebnissen des Kapitels 7 zufolge nur bei geringer Impfquote bei Mädchen (d. h. 20 %) als kosteneffektiv bewertet werden. Es muss jedoch einschränkend berücksichtigt werden, dass das HPV-Modell keine Effekte auf über das Zervixkarzinom hinausgehende HPV-assoziierte Krebsarten einbezieht. Eine Aktualisierung des Modells, die u. a. eine Ausweitung des Spektrums HPV-assoziiierter Krankheiten auf weitere Krebsarten enthält, kommt hingegen zu dem Ergebnis, dass bei der derzeitigen Impfquote von Mädchen (44,6 %) die Einführung der zusätzlichen Impfung von Jungen eine kosteneffektive Strategie zur Senkung der HPV-bedingten Krankheitslast in Deutschland darstellt (Damm et al. 2017).

Eine impfinduzierte Verringerung der Erregerzirkulation in der Bevölkerung kann jedoch nicht nur zur Entstehung von Herdenschutzeffekten führen. Im Fall der Varizellen-Impfung kann die verminderte Wildviruszirkulation die Verringerung oder den kompletten Wegfall der exogenen Boosterung der Immunität gegenüber einer Reaktivierung latenter VZV-Infektionen zur Folge haben. Wie das im Kapitel 8 vorgestellte Modell zeigt, resultiert daraus eine Erhöhung der HZ-Inzidenz in dem Bevölkerungsteil, der eine latente VZV-Infektion aufweist. Diese potenziellen negativen Auswirkungen der Varizellen-Impfung auf die HZ-Inzidenz sind bei kontinuierlicher Impfung nachfolgender Jahrgänge zwar zeitlich befristet, können die Beurteilung der Nutzen-Risiko-Bilanz der Varizellen-Impfung jedoch maßgeblich beeinflussen. Wie aus der systematischen Übersichtsarbeit im Kapitel 9 hervorgeht, führt die Berücksichtigung der Auswirkungen auf die HZ-Inzidenz bspw. zu einer massiven Verschlechterung der Kosteneffektivität der Varizellen-Impfung.

Bedeutung systematischer Übersichtsarbeiten und anderer Datenquellen für die gesundheitsökonomische Evaluation

Die meisten Guidelines und Fachartikel zu Methoden der entscheidungsanalytischen Modellierung legen ihren inhaltlichen Schwerpunkt auf Empfehlungen zur Anwendung konkreter Modellierungstechniken. Das gilt sowohl für Veröffentlichungen, die sich mit allgemeinen Methoden der Entscheidungsanalyse im Kontext der gesundheitsökonomischen Evaluation auseinandersetzen (Barton et al. 2004; Briggs & Sculpher 1998; Cooper et al. 2007; Inadomi 2004; Karnon & Brown 1998; Stahl 2008; Sun & Faunce 2008), als auch für Texte, die sich vornehmlich den Besonderheiten der modellbasierten Evaluation von Impfungen widmen (Jit & Brisson 2011; Pitman et al. 2012; Ultsch et al. 2016). Auf eine intensive Auseinandersetzung mit für Modellierungen relevanten Datenquellen wird dabei meistens verzichtet, obwohl dem Prozess der Recherche und Auswahl von Inputdaten bei der Durchführung modellbasierter Evaluatio-

nen eine immense Bedeutung zukommt. Nur wenige Guidelines geben ausführliche Empfehlungen zum Umgang mit Inputdaten (Philips et al. 2006; Saramago et al. 2012; Weinstein et al. 2003).

Die potenziellen Quellen für Inputdaten sind vielfältig und können unterschiedliche Evidenzniveaus aufweisen. Wie aus der Abbildung 2 des zweiten Kapitels der vorliegenden Arbeit hervorgeht, umfasst der Datenbedarf eines zur gesundheitsökonomischen Evaluation von Impfungen verwendeten Transmissionsmodells demografische Daten, Informationen zum Kontaktverhalten und zur Infektionsübertragung, Daten zum Infektionsverlauf und zur Entwicklung einer sich eventuell anschließenden Immunität, Wirksamkeitsdaten für die zu evaluierenden Impfstoffe, Details zum symptomatischen Krankheitsverlauf, Informationen zum Ressourcenverbrauch und zu Preisen sowie Lebensqualitätsdaten.

Demografische Daten lassen sich i. d. R. nationalen Statistiken entnehmen und stellen aufgrund der guten Verfügbarkeit selten eine Herausforderung der Datenbeschaffung dar. Hinzu kommt, dass die meisten Transmissionsmodelle auf einer stabilen Modellbevölkerung basieren, die im Zeitverlauf weder zu- noch abnimmt. So entfällt die Notwendigkeit, Annahmen über die zukünftige Bevölkerungsentwicklung zu treffen. Mit dieser Vereinfachung geht zwar die Limitation einher, dass die Modellergebnisse nicht vollständig auf das reale Infektions- und Versorgungsgeschehen übertragbar sind, jedoch trifft dies auch auf viele andere Modellparameter zu, da sich z. B. auch das Kontaktverhalten der Bevölkerung oder die Therapie einer Krankheit im Zeitverlauf verändern können.

Zur Abbildung des Kontaktverhaltens wird häufig auf Befragungsdaten zurückgegriffen, wie z. B. auf die Ergebnisse der POLYMOD-Studie (Mossong et al. 2008). Im Rahmen dieser Studie wurden Kontaktmuster in acht europäischen Ländern (u. a. in Deutschland) anhand der Anzahl, Dauer, Intensität und Ort der Kontakte, die befragte Personen innerhalb eines Tages hatten, untersucht. Dabei wurde zwischen persönlichen Kontakten mit und ohne Körperkontakt (z. B. Händeschütteln) unterschieden. Da die erhobenen Daten nicht nur das Alter der Befragungsteilnehmer, sondern auch das Alter der jeweiligen Kontaktpersonen enthalten, lassen sich aus den Ergebnissen der POLYMOD-Studie für die teilnehmenden Länder nach Alter strukturierte Kontaktmatrizen ableiten, deren deutsche Variante auch Eingang in zwei der in der vorliegenden Arbeit eingeschlossenen Modelle (Kapitel 4 und 5: Influenza-Modell; Kapitel 8: VZV-Modell) fand.

Während demografische Inputdaten i. d. R. auf amtlichen Statistiken und Daten zu Kontaktmustern häufig auf einer überschaubaren Anzahl von Schlüsselpublikationen wie z. B. der POLYMOD-Studie basieren, sind Modellierer bei der Recherche und Auswahl epidemiologischer, klinischer und gesundheitsökonomischer Daten oftmals mit einer Fülle an Fachpublikationen

und sonstigen Datenquellen konfrontiert. Um die Auswahl geeigneter Inputdaten zu unterstützen und die Verwendung der bestverfügbaren Evidenz zu gewährleisten, stellt die systematische Übersichtsarbeit ein sinnvolles Instrument dar. Zum einen kann bei der Sammlung von Modellinputdaten auf bestehende systematische Übersichtsarbeiten bzw. Meta-Analysen zurückgegriffen werden. Im Rahmen der Entwicklung des Influenza-Modells (Kapitel 4 und 5) wurden bspw. epidemiologische Parameter wie der Anteil symptomatischer Erkrankungsfälle oder klinische Parameter wie die Impfwirksamkeit in bestimmten Altersgruppen verfügbaren Meta-Analysen entnommen (Carrat et al. 2006; Jefferson et al. 2010; Jefferson et al. 2008; Rhorer et al. 2009). Zum anderen können als Vorbereitung der Modellanalyse eigene systematische Übersichtsarbeiten erstellt werden. Dieses Vorgehen bietet zwar den Vorteil, dass die Recherche und die Festlegung der Ein- und Ausschlusskriterien optimal auf den eigenen Datenbedarf abgestimmt werden können, es geht jedoch zugleich mit einem hohen Aufwand einher. Daher ist davon auszugehen, dass nur für wenige modellbasierte Evaluationsstudien systematische Recherchen zu sämtlichen Modellparametern realisiert werden. Auch wird die Durchführung systematischer Übersichtsarbeiten als Vorbereitung auf die Entwicklung entscheidungsanalytischer Modelle selten detailliert dokumentiert. Eine Ausnahme stellt das Modell zur Evaluation der HPV-Impfung von Elbasha et al. (2007) dar, für das eine separate Publikation vorliegt, in der die systematische Aufarbeitung der zugrunde liegenden Evidenz zu allen wichtigen Modellbereichen umfassend beschrieben wird (Insinga et al. 2009).

Welchen Umfang eine systematische Auswertung bestehender Studien zu Themenbereichen aufweisen kann, die für ein Modell von hoher Relevanz sind, zeigt auch das Kapitel 3 der vorliegenden Arbeit. Die dort vorgestellte systematische Übersichtsarbeit fasst die verfügbare Evidenz zur Epidemiologie und zu ökonomischen Folgen von Masern, Mumps, Pertussis und Varizellen in Deutschland zusammen. Die Recherche in den Datenbanken PubMed und EMBASE führte zum Einschluss von 36 Publikationen, von denen sich die meisten ausschließlich epidemiologischen Ergebnisgrößen widmen. Nur wenige der eingeschlossenen Studien liefern auch Erkenntnisse zu ökonomischen Aspekten der vier Zielkrankheiten. Für Modellierer sind insbesondere diejenigen Studien von Interesse, die für modellbasierte Evaluationen verwertbare Daten bereitstellen, z. B. Informationen zum Krankheitsverlauf und zur Quantifizierung der Erkrankungsfolgen. Zu den wichtigsten Ergebnisgrößen der eingeschlossenen Studien gehören demzufolge die Häufigkeit von Komplikationen, die Hospitalisierungsquote, sowie die krankheitsbedingten Fehlzeiten und Krankheitskosten je Fall.

Zu den Kernergebnissen der im Kapitel 3 dargestellten systematischen Übersichtsarbeit zählt jedoch auch die Feststellung, dass ein großer Bedarf an Krankheitskostenstudien besteht, die im Optimalfall auf Grundlage von GKV-Routinedaten durchgeführt werden. Entsprechende

Studien weisen eine besonders wertvolle Datenquelle für Modellierungen auf, da sie das tatsächliche Versorgungs- und Abrechnungsgeschehen abbilden, häufig auf großen Fallzahlen beruhen, und eine detaillierte alters- und sektorenspezifische Kalkulation der direkten medizinischen Kosten ermöglichen. Darüber hinaus lassen sich auf Basis von GKV-Routinedaten auch Komplikations- und Hospitalisierungswahrscheinlichkeit berechnen, denen Kostenschätzungen zugeordnet werden können. Des Weiteren kann auf Basis der Analyse von Arbeitsunfähigkeitstagen unter Zuhilfenahme nationaler Einkommensstatistiken auch die Berechnung indirekter Kosten in Form von Produktionsausfallkosten erfolgen. Ein Beispiel für die Verwendung von GKV-Routinedaten in gesundheitsökonomischen Modellen stellt die gesundheitsökonomische Erweiterung des im Kapitel 8 vorgestellten VZV-Modells dar, die sich mit der Bewertung der Kosteneffektivität verschiedener VZV-Impfstrategien in Deutschland beschäftigt. Da das entsprechende gesundheitsökonomische Modell (Damm et al. 2015) sowie die dazugehörige Krankheitskostenanalyse auf Basis von GKV-Routinedaten (Damm et al. 2014) bislang noch nicht als Volltextveröffentlichungen vorliegen, haben sie jedoch keinen Eingang in die vorliegende Dissertationsschrift gefunden. Dennoch verdeutlichen sie das enorme Potenzial von GKV-Routinedatenanalysen für die Gewinnung von Inputdaten für modellbasierte gesundheitsökonomische Evaluationsstudien.

Da jedoch nicht für jede Krankheit bereits publizierte GKV-Routinedatenauswertungen vorliegen und eine eigenständige Durchführung solcher Analysen häufig am fehlenden Datenzugang oder an einem Mangel zeitlicher und personeller Ressourcen scheitert, kommt bei der Entwicklung gesundheitsökonomischer Modelle der Datensammlung über Expertenbefragungen in Ergänzung zu Literaturrecherchen eine hohe Relevanz zu. Im Rahmen gesundheitsökonomischer Evaluationen können Expertenbefragungen zum einen eingesetzt werden, um Annahmen über Parameterwerte zu treffen, die sich zuvor über anderweitige Quellen nicht ermittelt ließen. Zum anderen können Expertenbefragungen dazu dienen, den Auswahlprozess für geeignete Parameterwerte zu unterstützen, insbesondere wenn lediglich Daten für andere Länder, Versorgungssysteme oder Populationen vorliegen und es einer Übertragung dieser Daten auf den nationalen Versorgungskontext oder die jeweilige Zielpopulation bedarf. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden für das Influenza- sowie für das HPV-Modell (Kapitel 4 bis 7) entsprechende Expertenbefragungen durchgeführt. Für das Influenza-Modell wurde ein Experten-Panel mit Expertise in den Bereichen Pädiatrie, Pneumologie und Virologie zusammengestellt und mit der Delphi-Technik befragt. Der inhaltliche Schwerpunkt lag auf der Übertragung von Parameterwerten zu influenzaassoziierten Komplikations- und Hospitalisierungswahrscheinlichkeiten auf den deutschen Versorgungskontext sowie auf andere Altersgruppen. Für das HPV-Modell wurden zwei Gruppen von Gynäkologen befragt, um in Ergänzung zur Fachliteratur Informationen zur Abklärung auffälliger Screeningbefunde und zur stadienabhängigen Therapie des Zervixkarzinoms zu sammeln.

Implikationen für die Entscheidungsfindung

Entscheidungen an geprüftem Wissen auszurichten gilt als ein Grundsatz zeitgemäßer Entscheidungsfindung im Gesundheitswesen. Angesichts begrenzter Ressourcen ist es in diesem Zusammenhang unerlässlich, Informationen zum Kostennutzenverhältnis in Entscheidungsfindungsprozesse einfließen zu lassen (Graf von der Schulenburg 2012). Dennoch werden im deutschen Gesundheitswesen Entscheidungen, die den Umfang des Leistungskatalogs der GKV beeinflussen, bislang weitestgehend ohne die Berücksichtigung gesundheitsökonomischer Evidenz getroffen. Die STIKO stellt in dieser Hinsicht eine Ausnahme dar, da ihr Kriterienkatalog zur Bewertung von Impfungen neben klinischer Evidenz auch Resultate mathematischer Modellrechnungen und gesundheitsökonomischer Analysen umfasst.

Vor diesem Hintergrund leistet die vorliegende Arbeit durch die Ergänzung der Wissensbasis um Ergebnisse zu Auswirkungen auf Bevölkerungsniveau und zur Kosteneffektivität ausgewählter Impfungen einen substanziellen Beitrag zur evidenzbasierten Entscheidungsfindung im Impfstoffsektor in Deutschland. Die in dieser Arbeit präsentierten Modelle bieten eine umfangreiche Evidenzbasis, die durch die konsequente Anwendung von Transmissionsmodellen einen hohen Innovationscharakter und gute Voraussetzungen für eine hohe Akzeptanz bei Entscheidungsträgern aufweist. Mit dem in dieser Arbeit vorgestellten HPV-Modell wurde bspw. die Ausgangsbasis für ein Modell-Update geschaffen (Damm et al. 2017), das eine wichtige wissenschaftliche Grundlage der STIKO-Empfehlung zur Ausweitung der HPV-Impfempfehlung auf Jungen darstellt (AG HPV der STIKO 2018).

Ähnliches Potenzial bietet auch das im Rahmen dieser Arbeit präsentierte Modell zur Evaluation der Influenza-Impfung von Kindern. Dieses Modell stellt das erste Transmissionsmodell dar, auf dessen Basis die gesundheitsökonomischen Auswirkungen einer routinemäßigen Impfung von Kindern gegen saisonale Influenza in Deutschland untersucht wurden. Die Ergebnisse der Modellrechnung unterstreichen die Bedeutung von Kindern für die Ausbreitung der Influenza in der Bevölkerung und zeigen, dass mit der Impfung von Kindern hohe indirekte Schutzeffekte bei Erwachsenen einhergehen können. Daher führt die Influenza-Impfung von Kindern und Jugendlichen im Modell bei Einnahme einer gesellschaftlichen Perspektive auch zu Nettoeinsparungen.

Das VZV-Modell kann ebenfalls entscheidungsrelevante Informationen liefern, da es u. a. auf die möglichen negativen Auswirkungen der Varizellen-Impfung auf die HZ-Krankheitslast hinweist und damit die Relevanz einer intensivierten Beobachtung der HZ-Inzidenzentwicklung betont. Darüber hinaus verdeutlicht die Modellanalyse, dass der HZ-Lebendimpfstoff kein ausreichendes Wirksamkeitsprofil zur Kompensation des zeitlich befristeten Anstiegs der HZ-In-

zidenz bietet. Vorherige Modelle zur Anwendung der Varizellen-Impfung in Deutschland waren nicht in der Lage, die Auswirkungen auf die HZ-Erkrankungshäufigkeit zu zeigen, da sie den Einfluss der Wildviruszirkulation auf die Boosterung der Immunität außer Betracht ließen.

Stärken und Limitationen der vorliegenden Arbeit

Die einzelnen Stärken und Limitationen der in die vorliegende Arbeit einbezogenen Studien wurden bereits in den Diskussionsabschnitten der zugehörigen Kapitel erläutert. An dieser Stelle soll daher eine kapitelübergreifende Perspektive eingenommen werden, um gemeinsame Stärken und Limitationen zu identifizieren.

Zu den Stärken der vorliegenden Arbeit gehört, dass die Zusammenstellung modellbasierter Studien nicht nur die Gemeinsamkeiten der methodischen Anforderungen bei der Evaluation unterschiedlicher Impfungen hervorhebt, sondern auch den vielfältigen Charakter von Infektionskrankheiten und die sich daraus ergebenden variierenden Besonderheiten und Herausforderungen der modellbasierten Evaluation von Impfstoffen betont. Bspw. bestehen Unterschiede hinsichtlich der Bedeutung des Zeithorizontes der Analyse und des Einflusses der Höhe der Diskontierungsrate. Während bei der Evaluation der Influenza-Impfung ein kurzer Zeithorizont ausreichend ist, um alle relevanten Konsequenzen zu erfassen, da die meisten Krankheitsfolgen unmittelbar oder nur mit geringer Verzögerung nach dem Infektionszeitpunkt auftreten, wird bei der Evaluation der HPV-Impfung ein mehrere Jahrzehnte umfassender Evaluationszeitraum benötigt, um alle Folgen einer HPV-Infektion adäquat berücksichtigen zu können. Da der Großteil der Effekte der HPV-Impfung, insbesondere in Bezug auf die Reduktion der Zervixkarzinominzidenz und -mortalität, erst in der Zukunft auftritt, die Kosten jedoch bereits zum Impfzeitpunkt anfallen, hat die Höhe der Diskontierungsrate bei der Evaluation der HPV-Impfung einen immensen Einfluss auf das Kosteneffektivitätsverhältnis. Hingegen beeinflusst die Höhe der Diskontierungsrate das Kosteneffektivitätsverhältnis bei der Evaluation der Influenza-Impfung aufgrund der zeitlichen Nähe zwischen dem Anfallen der Impfkosten und dem Auftreten der impfasoziierten Effekte nur in sehr geringem Umfang.

Eine weitere Stärke der Arbeit liegt in der durchgehenden Berücksichtigung der Transmissionsdynamik bei der Modellentwicklung. Durch die Verwendung dynamischer Modelle werden bei der Simulation der Impfauswirkungen auch Herdeneffekte einbezogen. Die Beachtung dieser indirekten Schutzeffekte stellt eine wichtige Voraussetzung dar, um die vollständigen epidemiologischen und ökonomischen Konsequenzen von Impfungen auf Bevölkerungsebene abschätzen zu können. Bspw. würde die Kosteneffektivität der Impfung von Kindern gegen In-

fluenza sowie der Impfung von Mädchen gegen HPV ohne die Berücksichtigung von Herdeneffekten unterschätzt. Teilweise stellen die in diese Arbeit eingegangenen Modelle die erste Anwendung eines Transmissionsmodells zur Bewertung der ökonomischen Auswirkungen von Impfungen für den deutschen Versorgungskontext im jeweiligen Indikationsgebiet dar oder sie integrieren Aspekte, die in vorherigen Modellrechnungen nicht einbezogen wurden.

Zu den Stärken zählt auch, dass es sich bei den in den Kapiteln 4 bis 8 beschriebenen Modellen ausschließlich um solche handelt, die explizit für den deutschen Versorgungskontext entwickelt wurden. Eigenständig entwickelte Modelle weisen gegenüber Modelladaptionen, bei denen ein bestehendes Modell lediglich auf ein anderes Land übertragen wird und die Anpassungsmöglichkeiten häufig sehr eingeschränkt sind, den Vorteil auf, dass sie eine größere Flexibilität besitzen und sich stärker an der national verfügbaren Datenbasis orientieren können. In der Konsequenz lassen sich durch eigenständig entwickelte Modelle die Anforderungen der jeweiligen Entscheidungsträger besser erfüllen. Bspw. wurden im Rahmen der Entwicklung der beiden unabhängig finanzierten Modelle (HPV-Modell und VZV-Modell) STIKO-Mitglieder konsultiert, um die Modellanalysen optimal am Informationsbedarf der STIKO auszurichten.

Hervorzuheben ist ebenfalls der hohe Kalibrierungs- und Validierungsaufwand, der mit der Modellentwicklung einherging. Unter dem Begriff der Modellkalibrierung wird das Verfahren verstanden, die Ergebnisse von Simulationsrechnungen an beobachteten oder gemessenen Daten aus der Feldforschung auszurichten (Stout et al. 2009; Vanni et al. 2011; Weinstein 2006). Dabei erfolgt die indirekte Bestimmung oder Anpassung von Modellparametern durch die Variation dieser Parameter und einem sich anschließenden Vergleich zwischen den Simulationsergebnissen und den im Feld erhobenen Daten. Besonders umfangreiche Kalibrierungsanstrengungen wurden im Rahmen der Entwicklung des HPV- und des VZV-Modells unternommen, da es sich hierbei um äußerst komplexe Modelle mit einer Vielzahl an epidemiologisch relevanten Parametern handelt. Während die Modellkalibrierung den technischen Anpassungsprozess beschreibt, stellt die externe Modellvalidierung die Beurteilung der Übereinstimmung der simulierten Größen mit den im Feld ermittelten Werten dar. Besteht eine hohe Deckung zwischen den Simulationsergebnissen und den zur Validierung herangezogenen Daten, wird die Vorhersagekraft eines Modells als hoch eingeschätzt. Eine intensive Modellvalidierung stellt damit eine bedeutende Voraussetzung für eine hohe Akzeptanz modellbasierter Analysen bei Entscheidungsträgern dar. Nur wenn gezeigt werden kann, dass ein Modell in der Lage ist, die vergangene bzw. aktuelle landesspezifische epidemiologische Situation abzubilden, gilt ein Modell als vertrauenswürdig hinsichtlich der Simulation zukünftiger Effekte von Impfungen.

Eine wichtige kapitelübergreifende Limitation der vorliegenden Arbeit betrifft die Datenbasis der modellbasierten Evaluationsstudien. Da sich nicht für alle Inputparameter der Modelle deutschlandspezifische Datenquellen identifizieren ließen, musste in der Folge teilweise auf

Quellen aus anderen Ländern zurückgegriffen werden. Zu den Parametern, für die keine deutschen Datenquellen ermittelt werden konnten, gehören vor allem die Utility-Werte für die Krankheitszustände des Influenza- und HPV-Modells. Die Verwendung von Utility-Werten aus anderen Ländern ist zwar als Limitation zu werten, stellt aber aufgrund des generellen Mangels an entsprechenden nationalen Studien gängige Praxis dar. Darüber hinaus musste bei der Entwicklung der Modelle, wie bereits zuvor erläutert, an einigen Stellen Expertenwissen herangezogen werden, um fehlende Werte zu ergänzen.

Einschränkend ist auch zu beachten, dass keine der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Evaluationsstudien auf einem individuenbasierten Modellierungsansatz beruht, zu dem die diskrete Ereignissimulation (*discrete event simulation*, DES) und die agentenbasierte Modellierung (*agent-based modeling*, ABM) gehört. Individuenbasierte Modelle berücksichtigen im Gegensatz zu Modellen auf Makro-Ebene (z. B. Differenzialgleichungsmodelle), bei denen die Modellbevölkerung in aggregierter Form simuliert wird, das Verhalten und die Interaktion einzelner Individuen und werden aufgrund ihrer Fokussierung auf die Mikro-Ebene auch Mikrosimulationsmodelle genannt. Individuenbasierte Modelle weisen zwar den Vorteil auf, dass sie komplexere Probleme adressieren können, dennoch sind sie anderen Formen der Modellierung nicht uneingeschränkt überlegen. Eine systematische Übersichtsarbeit zu der Fragestellung, ob unterschiedliche Modellierungsansätze auch unterschiedliche Resultate produzieren, konnte bezogen auf die Granularität der modellierten Bevölkerung zeigen, dass individuenbasierte Modelle und Modelle auf aggregierter Ebene (*aggregate-level models*) zu vergleichbaren Ergebnissen kommen (Tsoi et al. 2015). Die Autoren der Übersichtsarbeit schlussfolgern daher, dass die Wahl des Modellierungsansatzes auf der praktischen Überlegung basieren sollte, inwieweit der gewählte Ansatz die zur Beantwortung einer Fragestellung benötigte Detailtiefe abdecken kann. Demnach bietet die ABM bspw. einen wesentlichen Mehrwert bei der Beantwortung von Fragestellungen, die sich schwerpunktmäßig mit dem Verhalten der simulierten Individuen und den daraus resultierenden Phänomenen befassen. Letztlich dient die Anwendung von ABM-Methoden vor allem dazu, das Verständnis komplexer Systeme zu erhöhen (Stahl et al. 2008). Im Rahmen der gesundheitsökonomischen Evaluation von Impfungen steht jedoch vornehmlich die Quantifizierung epidemiologischer und ökonomischer Auswirkungen von Impfungen auf Bevölkerungsebene im Vordergrund und weniger die Erklärung der Genese bestimmter Ergebniskonstellationen. Darüber hinaus geht die Anwendung von individuenbasierten Modellen im Vergleich zu anderen Modellierungsmethoden mit einem erhöhten Datenbedarf einher (Tsoi et al. 2015), der zur Formulierung umfangreicher Annahmen zwingen und damit die Akzeptanz bei Entscheidungsträgern gefährden kann. Dennoch werden individuenbasierte Modelle zunehmend zur Untersuchung gesundheitsökonomischer Aspekte von Infektionskrankheiten eingesetzt (Willem et al. 2017). Ein häufiger Grund für die Anwendung entsprechender Modelle

liegt, unabhängig vom konkreten Einsatzgebiet, in der Heterogenität der zu simulierenden Population (Karnon & Haji Ali Afzali 2014; Willem et al. 2017). Weitere Vorteile können individuenbasierte Modelle, insbesondere DES-Modelle, bei der Beantwortung von Fragestellungen aufweisen, bei denen Kapazitätsbeschränkungen und daraus entstehende Warteschlangen eine wichtige Rolle spielen (Caro 2005; Stahl et al. 2008; Standfield et al. 2014; Standfield et al. 2017). Im Impfbereich könnte dieser Aspekt bspw. bei der Modellierung einer pandemischen Situation von Bedeutung sein, in der nur eine begrenzte Menge an Impfstoffdosen verfügbar ist. Hilfreich kann die Anwendung des ABM-Ansatzes jedoch auch sein, wenn räumliche Aspekte der Ausbreitung von Infektionskrankheiten bzw. Transport-Elemente berücksichtigt werden sollen oder wenn andere Umweltfaktoren wie Wetterbedingungen relevant sind (Hunter et al. 2017).

Als weitere Limitation ist anzuführen, dass für das HPV- sowie für das VZV-Modell keine probabilistische Sensitivitätsanalyse (PSA) durchgeführt wurde, da u. a. nicht für alle Inputparameter Konfidenzintervalle oder Streuungsmaße verfügbar waren. Der Hauptgrund liegt jedoch in der Komplexität der Modelle, da in Transmissionsmodellen viele der die Übertragungsdynamik bestimmenden Parameter miteinander korreliert sind und die Durchführung einer PSA den Modellfit (d. h. die Passung zwischen Modell und Daten) gefährden kann. Daher verzichtet die Guideline zu dynamischen Transmissionsmodellen der *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR) auch explizit auf die Empfehlung zur Durchführung einer PSA (Pitman et al. 2012).

Zukünftiger Forschungsbedarf

Aus der vorliegenden kumulativen Dissertationsschrift lassen sich mehrere potenzielle Schwerpunkte einer zukünftigen Forschungsagenda für die modellbasierte gesundheitsökonomische Evaluation von Impfungen ableiten. Mit Blick auf die Situation in Deutschland besteht in erster Linie Bedarf an einer Verbesserung der Datengrundlage für modellbasierte Evaluationen von Impfungen. Vor allem mangelt es an Studien zu den Krankheitskosten impfpräventabler Krankheiten für den deutschen Versorgungskontext. Insbesondere liegen für das in der vorliegenden Arbeit behandelte Krankheitsspektrum erst vereinzelt Krankheitskostenstudien auf Basis von GKV-Routinedaten vor (Damm et al. 2014; Haas et al. 2016). Damit die Ergebnisse entsprechender Studien jedoch auch optimal für modellbasierte Evaluationen genutzt werden können, sollte bei der Durchführung von GKV-Routinedatenanalysen bereits eine Modelliererperspektive eingenommen und darauf geachtet werden, dass alle relevanten Leistungssektoren berücksichtigt und die durchschnittlichen Kosten je Patient für verschiedene Altersgruppen angegeben

werden. Bei Nichterfüllung dieser Voraussetzungen kann die jeweilige GKV-Routinedatenanalyse, wie bspw. die Studie von Haas et al. (2016) zu den Krankheitskosten von Influenza, nur eingeschränkt als Datenquelle für ein Modell herangezogen werden.

Neben Krankheitskostenstudien für den deutschen Versorgungskontext fehlt es auch an Studien, denen deutschlandspezifische Utility-Werte für Krankheitszustände impfpräventabler Krankheiten entnommen werden können. Zwar ist es bei der Entwicklung entscheidungsanalytischer Modelle aufgrund des Mangels an nationalen Studien gängige Praxis auf Utility-Werte aus anderen Ländern zurückzugreifen, jedoch sind mit jeder Übertragung von Parameterwerten aus anderen Ländern bzw. Versorgungskontexten Unsicherheiten verbunden. Diese Problematik gewinnt besonders an Relevanz, wenn die verfügbaren Werte aus der internationalen Literatur stark variieren. Eine systematische Übersichtsarbeit zu Utility-Werten für Influenza und grippeähnliche Erkrankungen (*influenza-like illness*, ILI) gibt in Abhängigkeit des Zeitpunktes innerhalb der Erkrankungsepisode und der Art der in Anspruch genommenen Versorgung bspw. eine Spanne von -0,34 bis 0,90 an (Damm et al. 2016). Bei kritischer Betrachtung der Qualität international verfügbarer Quellen zu Utility-Werten für impfpräventable Krankheiten lässt sich außerdem ein grundsätzlicher Bedarf an der Durchführung hochwertiger Utility-Studien feststellen. Laut einer Analyse von Studien zu Utility-Werten für impfpräventable Erkrankungen bei Kindern weist die derzeitige Evidenzbasis erhebliche Lücken und Schwächen auf (Herdman et al. 2016). Zuvor schlussfolgerten bereits Scuffham et al. (2008) auf Grundlage der systematischen Begutachtung von QALY-basierten Analysen, die beim australischen *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) eingereicht wurden, dass die Qualität der in den beurteilten Studien verwendeten Utility-Werte als *beunruhigend* einzuschätzen sei. Daher ist eine höhere Standardisierung der Methoden zur Ermittlung von Utility-Werten anzustreben.

Weiterer Forschungsbedarf besteht auch zu dem im zweiten Kapitel beschriebenen Konzept des Antizipationsnutzens. Bislang beschränkt sich die Nutzenmessung im Rahmen gesundheitsökonomischer Modelle zu Impfungen oder anderen primärpräventiven Interventionen i. d. R. auf die Quantifizierung positiver ökonomischer und gesundheitlicher Konsequenzen verhinderter Krankheitsereignisse bzw. verringerter Schwere oder Dauer von Krankheitszuständen. Damit steht die derzeitige Praxis der gesundheitsökonomischen Evaluation präventiver Interventionen im Widerspruch zu der in der Theorie postulierten Maxime, dass möglichst alle Nutzen- und Kostenarten in eine gesundheitsökonomische Analyse integriert werden sollten, soweit sie für die eingenommene Perspektive von Relevanz sind. Cohen und Henderson (1988) veranschaulichen in ihrer Monografie zu ökonomischen Aspekten von Prävention, dass die zuvor skizzierte restriktive Sichtweise auf den Nutzen von Prävention als unzureichend bewertet werden muss und sich präventives Verhalten damit nicht vollständig erklären lässt. Der Nutzen primärprä-

ventiver Maßnahmen besteht einer erweiterten Nutzendefinition zufolge nicht nur in der Risikoreduktion hinsichtlich des zukünftigen Eintretens eines bestimmten Krankheitsereignisses wie z. B. einer Infektion und deren Folgen, sondern auch in dem subjektiv wahrgenommenen Schutzgefühl, das mit der Durchführung der präventiven Maßnahme einhergeht und bereits zu diesem Zeitpunkt beginnt. Cohen und Henderson (1988) bezeichnen dieses Schutzgefühl auch als Antizipationsnutzen und definieren es als „the difference between the dis-utility of the initial anxiety associated with the original level of risk, and the dis-utility of the final anxiety associated with the post-prevention level of risk“ (S. 125). Die Höhe des initialen Bedrohungsgefühls wird dabei u. a. von dem Grad der Risikoaversion, der wahrgenommenen Schwere des zu verhindernden Ereignisses und der subjektiv empfundenen Eintrittswahrscheinlichkeit bestimmt. In seiner zuvor veröffentlichten Abhandlung zu einem Utility-Modell präventiven Verhaltens stellt Cohen (1984) die Behauptung auf, dass die primäre Motivation einer präventiven Handlung vorwiegend in der Reduktion des mit einem Risiko assoziierten Gefühls der Ängstlichkeit oder Besorgnis und weniger in der Verhinderung des Risikos selbst liegt. In Bezug auf Impfungen schlussfolgert er daher: „Since the individual is unaware of whether or not he will contract the disease without being vaccinated, and will never know what would have occurred had he not been vaccinated, it is only utility in anticipation that is relevant at the time of consumption for this class of good“ (Cohen 1984, S. 62). Diesen Ausführungen zufolge entsteht der Antizipationsnutzen in Bezug auf Impfungen durch das Wissen um die Schutzwirkung der Immunisierung und ist abhängig von der wahrgenommenen Höhe des Schutzes. Die Idee einer antizipativen Nutzenkomponente geht sogar bis auf das Werk von Jeremy Bentham zurück, der als gedanklicher Vater des Utilitarismus gilt und ein sehr breites Verständnis von Nutzen aufwies. Bentham (1789) unterscheidet in seiner *Einführung in die Prinzipien der Moral und der Gesetzgebung* 14 verschiedene Nutzenkomponenten und beschreibt die antizipative Form des Nutzens als „the pleasures that result from the contemplation of any sort of pleasure, referred to time future, and accompanied with the sentiment of belief“ (S. xxxiiif.).

In der gesundheitsökonomischen Literatur wurde in der Vergangenheit schon mehrfach betont, dass die Nichtbeachtung des Antizipationsnutzens oder sog. Peace-of-Mind-Effekte zu einer Unterschätzung des Nutzens von Impfungen führen kann (Beutels et al. 2003; Drummond et al. 2007; Jit & Hutubessy 2016; Kauf 2010; Moore et al. 2010; Ultsch et al. 2016). Dennoch hat das Konzept des Antizipationsnutzens nach Wissen des Autors der vorliegenden Arbeit noch keinen expliziten Eingang in praktische Analysen zu gesundheitsökonomischen Auswirkungen von Impfungen gefunden. Eine Möglichkeit, diese und weitere intangible Nutzenkomponenten von Impfprogrammen in Wirtschaftlichkeitsuntersuchungen zu berücksichtigen, besteht in der Anwendung der Methodik der Kosten-Nutzen-Analyse (*cost-benefit analysis*, CBA), bei der sämtliche Gesundheitseffekte in monetären Einheiten bewertet werden (Beutels et al. 2003). Anknüpfungspunkte für zukünftige Forschungsbemühungen zur Messung und Bewertung des

Antizipationsnutzens können daher Methoden zur Ermittlung der Zahlungsbereitschaft (*willingness-to-pay*, WTP) bieten. Das WTP-Konzept ist jedoch mit einer Reihe methodischer Unzulänglichkeiten verbunden und wird in der gesundheitsökonomischen Literatur äußerst kontrovers diskutiert (Cookson 2003; Mould Quevedo 2009). Darüber hinaus findet der CBA-Ansatz nur eine geringe Akzeptanz bei Entscheidungsträgern im Gesundheitswesen (Mathes et al. 2013). Alternativ ist eine Erfassung des Antizipationsnutzens durch das QALY-Konzept denkbar, da davon auszugehen ist, dass die Wahrnehmung eines Schutzgefühls nach erfolgter Impfung in einer Steigerung der Lebensqualität mündet (Ultsch et al. 2016).

Resümee

Zu Beginn des letzten Kapitels ihres Buches zur klinischen Entscheidungsanalyse übertragen Weinstein und Fineberg (1980) den ersten Aphorismus des Hippokrates in die Sprache der Entscheidungsanalyse:

„Nature is probabilistic
And information incomplete
Outcomes are valued
Resources limited
Decisions unavoidable” (S. 293).

Mit dieser Aussage, die mehr einer kühnen Umdeutung als einer schlichten Paraphrase gleichkommt, da sie sich doch relativ weit vom Ursprungskontext der hippokratischen Schriften wegbewegt, beschreibt das Autorenduo in prägnanter Form die Weltsicht eines Entscheidungsanalytikers. Diesem Leitgedanken folgt auch die vorliegende Dissertationsschrift, in die epidemiologische und gesundheitsökonomische Ergebnisse mehrerer Forschungsprojekte zur modellbasierten Evaluation von Impfungen eingeflossen sind. Die Arbeit adressiert zum einen grundsätzliche methodische Besonderheiten und Herausforderungen der Evaluation von Impfungen und gibt zum anderen konkrete Einblicke in die Anwendung von Methoden der entscheidungsanalytischen Modellierung zur Evaluation von Impfungen im deutschen Versorgungskontext. Die im Rahmen dieser Arbeit evaluierten Schutzimpfungen umfassen Impfstoffe gegen saisonale Influenza, HPV und VZV. Damit leistet die vorliegende Arbeit einen wichtigen Beitrag zur Erforschung der epidemiologischen und gesundheitsökonomischen Konsequenzen von Impfungen in Deutschland.

Da sich Entscheidungsträger bei der Bewertung der Auswirkungen neuer Gesundheitstechnologien zunehmend auch für ökonomische Aspekte interessieren, stellt die Arbeit zugleich eine wertvolle Grundlage für den Entscheidungsfindungsprozess hinsichtlich der Entwicklung von

Impfempfehlungen in Deutschland dar. Die STIKO nimmt in dieser Hinsicht eine Vorreiterrolle ein, da Studien zum Kostennutzenverhältnis in anderen Sektoren des deutschen Gesundheitswesens bislang nicht regelmäßig in den Entscheidungsfindungsprozess einbezogen werden. Auf Basis modellbasierter Studien lassen sich zentrale Fragen zu den epidemiologischen und ökonomischen Effekten von Impfungen auf Bevölkerungsebene beantworten, die eine wichtige Rolle bei der umfassenden Bewertung von Impfungen spielen. Da viele dieser Fragen nicht durch klinische Studien beantwortet werden können, kommt der Anwendung mathematischer Modelle bei der Analyse der Auswirkungen von Impfungen eine Schlüsselfunktion zu. Wie die in die vorliegende Arbeit eingegangenen modellbasierten Studien demonstrieren, ist die Berücksichtigung der Transmissionsdynamik von hoher Relevanz, um indirekte Impfeffekte in die Ergebnisse einzubeziehen. Die Zusammenstellung der Beiträge zeigt dabei ebenfalls, dass sich indirekte Effekte nicht nur positiv, sondern auch negativ auf die Beurteilung einer Impfung auswirken können. Modelle adressieren darüber hinaus das grundsätzliche Problem, dass Entscheidungen im Gesundheitswesen häufig zu Zeitpunkten getroffen werden müssen, zu denen noch keine umfangreichen Erkenntnisse zur Anwendung einer Intervention in der realen Versorgungswelt (*real-world data*) vorliegen.

Zukünftig gilt es, die Datenbasis für entscheidungsanalytische Modelle in Deutschland zu verbessern und bislang unberücksichtigte Aspekte in die modellbasierte Evaluation von Impfungen zu integrieren. Dazu zählt u. a. der durch präventive Maßnahmen induzierte Antizipationsnutzen. Bevor entsprechende Effekte jedoch in Modellen berücksichtigt werden können, bedarf es zunächst weiterer Forschung zur Messung dieser Nutzenkomponente.

Literaturverzeichnis

- AG HPV der Ständigen Impfkommision (STIKO) (2018): Wissenschaftliche Begründung für die Empfehlung der HPV-Impfung für Jungen im Alter von 9 bis 14 Jahren. *Epidemiologisches Bulletin* 26/2018: 233-250.
- Ahmed F, Temte JL, Campos-Outcalt D & Schünemann HJ (2011): Methods for developing evidence-based recommendations by the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) of the U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Vaccine* 29, 9171–9176.
- Axnick, NW, Shavell M & Witte JJ (1969): Benefits due to immunization against measles. *Public Health Reports* 84, 673–680.
- Banz K, Wagenpfeil S, Neiss A, Goertz A, Staginnus U, Vollmar J & Wutzler P (2003): The cost-effectiveness of routine childhood varicella vaccination in Germany. *Vaccine* 21, 1256–1267.
- Barton P, Bryan S & Robinson S (2004): Modelling in the economic evaluation of health care: selecting the appropriate approach. *Journal of Health Services Research & Policy* 9, 110–118.
- Beck JR (1988): Markov models of natural history. *Journal of Clinical Epidemiology* 41, 619–621.
- Bentham J (1789): An introduction to the principles of morals and legislation. London: T. Payne.
- Beutels P, Clara R, Tormans G, van Doorslaer E & van Damme P (1996): Costs and benefits of routine varicella vaccination in German children. *Journal of Infectious Diseases* 174, 335–341.
- Beutels P, van Doorslaer E, van Damme P & Hall J (2003): Methodological issues and new developments in the economic evaluation of vaccines. *Expert Review of Vaccines* 2, 649–660.
- Bos JM, van Alphen L & Postma MJ (2002): The use of modeling in the economic evaluation of vaccines. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research* 2, 443–455.
- Brauer F (2009): Mathematical epidemiology is not an oxymoron. *BMC Public Health* 9, S2.
- Brennan A & Akehurst R (2000): Modelling in health economic evaluation. What is its place? What is its value? *Pharmacoeconomics* 17, 445–459.
- Brennan A, Chick SE & Davies R (2006): A taxonomy of model structures for economic evaluation of health technologies. *Health Economics* 15, 1295–1310.
- Briggs A, Sculpher M (1998): An introduction to Markov modelling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics* 13, 397–409.
- Brisson M & Edmunds WJ (2003): Economic evaluation of vaccination programs: the impact of herd-immunity. *Medical Decision Making* 23, 76-82.
- Brownson RC, Fielding JE & Maylahn CM (2009): Evidence-based public health: a fundamental concept for public health practice. *Annual Review of Public Health* 30, 175–201.
- Bryson M, Duclos P, Jolly A & Cakmak N (2010): A global look at national Immunization Technical Advisory Groups. *Vaccine* 28, A13-17.
- Burchett HED, Mounier-Jack S, Griffiths UK & Mills AJ (2012): National decision-making on adopting new vaccines: a systematic review. *Health Policy and Planning* 27, ii62-ii76.

- Buxton MJ, Drummond MF, van Hout BA, Prince RL, Sheldon TA, Szucs T & Vray M (1997): Modelling in economic evaluation: an unavoidable fact of life. *Health Economics* 6, 217–227.
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) (2017): Guidelines for the economic evaluation of health technologies: Canada (4th edition). Ottawa: CADTH.
- Caro JJ (2005): Pharmacoeconomic analyses using discrete event simulation. *Pharmacoeconomics* 23, 323–332.
- Carrat F, Vergu E, Ferguson NM, Lemaître M, Cauchemez S, Leach S & Valleron AJ (2008): Time lines of infection and disease in human influenza: a review of volunteer challenge studies. *American Journal of Epidemiology* 167, 775–785.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Ten great public health achievements – United States, 1900–1999 (1999): *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report* 48, 241–243.
- Cleemput I, Neyt M, Van de Sande S & Thiry N (2012). Belgian guidelines for economic evaluations and budget impact analyses (2nd edition.). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE).
- Coen PG (2007): How mathematical models have helped to improve understanding the epidemiology of infection. *Early Human Development* 83, 141–148.
- Cohen DR & Henderson JB (1988): Health, prevention, and economics. Oxford: Oxford University Press.
- Cohen DR (1984): Utility model of preventive behaviour. *Journal of Epidemiology and Community Health* 38, 61–65.
- Cookson R (2003): Willingness to pay methods in health care: a sceptical view. *Health Economics* 12, 891–894.
- Cooper K, Brailsford SC & Davies R (2007): Choice of modelling technique for evaluating health care interventions. *Journal of the Operational Research Society* 58, 168–176.
- Coudeville L, Brunot A, Szucs TD & Dervaux B (2005): The economic value of childhood varicella vaccination in France and Germany. *Value in Health* 8, 209–222.
- Damm O, Horn J, Mikolajczyk R, Greiner W, Siedler A, Weidemann F, Wichmann O, Kretzschmar M & Ultsch B (2015): Health economic evaluation of different vaccination strategies against varicella and herpes zoster in Germany. *Value in Health* 18, A588.
- Damm O, Horn J, Schmidt T, Neubauer S, Zeidler J, Mikolajczyk R, Greiner W & Ultsch B (2014): Epidemiology and costs of varicella and herpes zoster in Germany. *Value in Health* 17, A670–A671.
- Damm O, Horn J, Ultsch B, Scholz S, Mikolajczyk R, Wiese-Posselt M, Harder T, Wichmann O & Greiner W (2017): Cost-Effectiveness of Additional Vaccination of Boys Against HPV In Germany. *Value in Health* 20, A411.
- Damm O, Scholz S, Ultsch B, Weidemann F, Remschmidt C, Wichmann O & Greiner W (2016): A Systematic Review Of Utility Weights For Influenza And Influenza-Like Illness. *Value in Health* 19, A419.
- Dasbach EJ, Elbasha EH & Insinga RP. (2006): Mathematical models for predicting the epidemiologic and economic impact of vaccination against human papillomavirus infection and disease. *Epidemiologic Reviews* 28, 88–100.

- Drummond M, Chevat C & Lothgren M (2007): Do we fully understand the economic value of vaccines? *Vaccine* 25, 5945–5957.
- Drummond MF, Schwartz JS, Jönsson B, Luce BR, Neumann PJ, Siebert U & Sullivan SD (2008): Key principles for the improved conduct of health technology assessments for resource allocation decisions. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 24, 244-258.
- Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL & Torrance GW (2015). *Methods for the economic evaluation of health care programmes* (4th edition). Oxford: Oxford University Press.
- Duclos P (2010): National Immunization Technical Advisory Groups (NITAGs): guidance for their establishment and strengthening. *Vaccine* 28, A18-25.
- Edmunds WJ, Medley GF & Nokes DJ (1999): Evaluating the cost-effectiveness of vaccination programmes: a dynamic perspective. *Statistics in Medicine* 18, 3263–3282.
- Edwards W (1954): The theory of decision making. *Psychological Bulletin* 51, 380–417.
- Edwards W (1961): Behavioral decision theory. *Annual Review of Psychology* 12, 473–498.
- Ehreth J (2003): The global value of vaccination. *Vaccine* 21, 596–600.
- Elbasha EH, Dasbach EJ & Insinga RP (2007): Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. *Emerging Infectious Diseases* 13, 28–41.
- Fine PE (1993): Herd immunity: history, theory, practice. *Epidemiologic Reviews* 15, 265–302.
- Fishburn PC (1989): Foundations of decision analysis: along the way. *Management Science* 35, 387-405.
- Garnett GP (2005): Role of herd immunity in determining the effect of vaccines against sexually transmitted disease. *The Journal of Infectious Diseases* 191, S97-S106.
- Garnett GP, Kim JJ, French K & Goldie SJ (2006): Chapter 21: Modelling the impact of HPV vaccines on cervical cancer and screening programmes. *Vaccine* 24, S3/178–S3/186.
- Gerhardus A, Breckenkamp J & Razum O (2008): Evidence-based Public Health. Prävention und Gesundheitsförderung im Kontext von Wissenschaft, Werten und Interessen. *Medizinische Klinik* 103, 406–412.
- Graf von der Schulenburg JM, Greiner W, Jost F, Klusen N, Kubin M, Leidl R, Mittendorf T, Rebscher H, Schöffski O, Vauth C, Volmer T, Wahler S, Wasem J & Weber C (2007): Deutsche Empfehlungen zur gesundheitsökonomischen Evaluation – dritte und aktualisierte Fassung des Hannoveraner Konsens. *Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement* 12, 285-290.
- Graf von der Schulenburg, JM (2012): Entscheidungsunterstützung durch gesundheitsökonomische Evaluation in Deutschland aus Perspektive der Wissenschaft. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz* 55, 660-667.
- Grassly NC & Fraser C (2008): Mathematical models of infectious disease transmission. *Nature Reviews. Microbiology* 6, 477–487.
- Greiner W (2007): Die Rolle der Pharmaökonomie zur Ressourcenallokation im Gesundheitswesen – Überblick und Implikationen für Deutschland. *Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement* 12, 51-56.

- Haas J, Braun S & Wutzler P (2016): Burden of influenza in Germany: a retrospective claims database analysis for the influenza season 2012/2013. *European Journal of Health Economics* 17, 669-679.
- Hall AJ (2010): The United Kingdom Joint Committee on Vaccination and Immunisation. *Vaccine* 28, A54-A57.
- Halpern MT, Luce BR, Brown RE & Geneste B (1998): Health and economic outcomes modeling practices: a suggested framework. *Value in Health* 1, 131-147.
- Henschke UK & Flehinger BJ (1967): Decision theory in cancer therapy. *Cancer* 20, 1819-1826.
- Herdman M, Cole A, Hoyle CK, Coles V, Carroll S & Devlin N (2016): Sources and characteristics of utility weights for economic evaluation of pediatric vaccines: a systematic review. *Value in Health* 19, 255-266.
- Holubar M, Stavroulakis MC, Maldonado Y, Ioannidis, JPA & Contopoulos-Ioannidis D (2017): Impact of vaccine herd-protection effects in cost-effectiveness analyses of childhood vaccinations. A quantitative comparative analysis. *PloS one* 12, e0172414.
- Horn J, Damm O, Greiner W, Hengel H, Kretzschmar ME, Siedler A, Ultsch B, Weidemann F, Wichmann O, Karch A & Mikolajczyk RT (2018): Influence of demographic changes on the impact of vaccination against varicella and herpes zoster in Germany – a mathematical modelling study. *BMC Medicine* 16, 3.
- Howard RA (1968): The foundations of decision analysis. *IEEE Transactions on Systems Science and Cybernetics* 4, 211-219.
- Hunter E, Mac Namee B & Kelleher J (2017): A taxonomy for agent-based models in human infectious disease epidemiology. *Journal of Artificial Societies and Social Simulation* 20, 2.
- Inadomi JM. (2004): Decision analysis and economic modelling: a primer. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 16, 535-542.
- Insinga RP, Dasbach EJ & Elbasha EH (2009): Epidemiologic natural history and clinical management of human papillomavirus (HPV) disease: a critical and systematic review of the literature in the development of an HPV dynamic transmission model. *BMC Infectious Diseases* 9, 119.
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017): Allgemeine Methoden, Version 5.0. Köln: IQWiG.
- Ismail SJ, Langley JM, Harris TM, Warshawsky BF, Desai S & FarhangMehr M (2010): Canada's National Advisory Committee on Immunization (NACI): evidence-based decision-making on vaccines and immunization. *Vaccine* 28, A58-A63.
- Jefferson T, Di Pietrantonj C, Al-Ansary LA, Ferroni E, Thorning S & Thomas RE (2010): Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, CD004876.
- Jefferson T, Rivetti A, Harnden A, Di Pietrantonj C & Demicheli V (2008): Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, CD004879.
- Jenicek M (1997): Epidemiology, evidenced-based medicine, and evidence-based public health. *Journal of Epidemiology* 7, 187-197.
- Jit M & Brisson M (2011): Modelling the epidemiology of infectious diseases for decision analysis: a primer. *PharmacoEconomics* 29, 371-386.

- Jit M & Hutubessy R (2016): Methodological challenges to economic evaluations of vaccines: is a common approach still possible? *Applied Health Economics and Health Policy* 14, 245-252.
- Karnon J & Brown J (1998): Selecting a decision model for economic evaluation: a case study and review. *Health Care Management Science* 1, 133–140.
- Karnon J, Stahl J, Brennan A, Caro JJ, Mar J & Möller J (2012): Modeling using discrete event simulation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-4. *Value in Health* 15, 821-827.
- Karnon, J & Haji Ali Afzali H (2014): When to use discrete event simulation (DES) for the economic evaluation of health technologies? A review and critique of the costs and benefits of DES. *PharmacoEconomics* 32, 547–558.
- Kassirer JP (1976): The principles of clinical decision making: an introduction to decision analysis. *The Yale Journal of Biology and Medicine* 49, 149–164.
- Kauf TL (2010): Methodological concerns with economic evaluations of meningococcal vaccines. *PharmacoEconomics* 28, 449–461.
- Keeney RL (1982): Decision analysis: an overview. *Operations Research* 30, 803–838.
- Kermack WO & McKendrick AG (1927): A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proceedings of the Royal Society of London* 115, 700-721.
- Kim SY & Goldie SJ (2008): Cost-effectiveness analyses of vaccination programmes. A focused review of modelling approaches. *PharmacoEconomics* 26, 191–215.
- Koplan JP, Schoenbaum C, Weinstein MC & Fraser DW (1979): Pertussis vaccine--an analysis of benefits, risks and costs. *The New England Journal of Medicine* 301, 906–911.
- La Torre G, de Waure C, Boccia A & Ricciardi W (2013): The promising application of health technology assessment in public health: a review of background information and considerations for future development. *Journal of Public Health* 21, 373-378.
- Lieu TA, McGuire TG & Hinman AR (2005): Overcoming economic barriers to the optimal use of vaccines. *Health Affairs* 24, 666–679.
- Mathes T, Jacobs E, Morfeld JC & Pieper D (2013): Methods of international health technology assessment agencies for economic evaluations – a comparative analysis. *BMC Health Services Research* 13, 371.
- Moore L, Remy V, Martin M, Beillat M & McGuire A (2010): A health economic model for evaluating a vaccine for the prevention of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in the UK. *Cost Effectiveness and Resource Allocation* 8, 7.
- Mossong J, Hens N, Jit M, Beutels P, Auranen K, Mikolajczyk R, Massari M, Salmaso S, Scalia Tomba G, Wallinga J, Heijne J, Sadkowska-Todys M, Rosinska M & Edmunds WJ (2008): Social contacts and mixing patterns relevant to the spread of infectious diseases. *PLoS Medicine* 5, e74.
- Mould Quevedo JF, Contreras Hernández I, Garduño Espinosa J & Salinas Escudero G (2009): The willingness-to-pay concept in question. *Revista de Saúde Pública* 43, 352–358.
- Nohynek H, Wichmann O & D’Ancona F (2013): National Advisory Groups and their role in immunization policy-making processes in European countries. *Clinical Microbiology and Infection* 19, 1096–1105.

- Patrick KM & Woolley FR (1981): A cost-benefit analysis of immunization for pneumococcal pneumonia. *JAMA* 245, 473–477.
- Perleth M & Busse (2004): Health Technology Assessment (HTA) – Teil und Methode der Versorgungsforschung. *Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement* 9, 172-176.
- Pezzotti P, Bellino S, Prestinaci F, Iacchini S, Lucaroni F, Camoni L, Barbieri MM, Ricciardi W, Stefanelli P & Rezza G (2018): The impact of immunization programs on 10 vaccine preventable diseases in Italy: 1900-2015. *Vaccine* 36, 1435–1443.
- Pfleiderer M & Wichmann O (2015): Von der Zulassung von Impfstoffen zur Empfehlung durch die Ständige Impfkommission in Deutschland: Kriterien zur objektiven Bewertung von Nutzen und Risiken. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz* 58, 263-273.
- Philips Z, Bojke L, Sculpher M, Claxton K & Golder S (2006): Good practice guidelines for decision-analytic modelling in health technology assessment: a review and consolidation of quality assessment *PharmacoEconomics* 24, 355–371.
- Pitman R, Fisman D, Zaric GS, Postma M, Kretzschmar M, Edmunds J & Brisson M (2012): Dynamic transmission modeling: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force Working Group-5. *Value in Health* 15, 828-834.
- Pradas-Velasco R, Antoñanzas-Villar F & Martínez-Zárate MP (2008): Dynamic modelling of infectious diseases: an application to the economic evaluation of influenza vaccination. *PharmacoEconomics* 26, 45–56.
- Pratt JW, Raiffa H & Schlaifer R (1964): The Foundations of decision under uncertainty: an elementary exposition. *Journal of the American Statistical Association* 59, 353-375.
- Ramsey FP (1931): The foundations of mathematics and other logical essays. London: K. Paul, Trench, Trübner & Co.
- Rhorer J, Ambrose CS, Dickinson S, Hamilton H, Oleka NA, Malinoski FJ & Wittes J (2009): Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children: a meta-analysis of nine randomized clinical trials. *Vaccine* 27, 1101–1110.
- Roush SW & Murphy TV (2007): Historical comparisons of morbidity and mortality for vaccine-preventable diseases in the United States. *JAMA* 298, 2155–2163.
- Saramago P, Manca A & Sutton AJ (2012): Deriving input parameters for cost-effectiveness modeling: taxonomy of data types and approaches to their statistical synthesis. *Value in Health* 15, 639–649.
- Savage LJ (1954): The foundations of statistics. New York: Wiley.
- Schoenbaum C, Hyde JN, Bartoshesky L & Crampton K (1976): Benefit-cost analysis of rubella vaccination policy. *The New England Journal of Medicine* 294, 306–310.
- Schwartz WB, Gorry GA, Kassirer JP & Essig A (1973): Decision analysis and clinical judgment. *The American Journal of Medicine* 55, 459–472.
- Scuffham PA, Whitty JA, Mitchell A & Viney R (2008): The use of QALY weights for QALY calculations: a review of industry submissions requesting listing on the Australian Pharmaceutical Benefits Scheme 2002-4. *PharmacoEconomics* 26, 297–310.

- Siebert U (2003): When should decision-analytic modeling be used in the economic evaluation of health care? *European Journal of Health Economics* 4, 143-150.
- Siebert U, Alagoz O, Bayoumi AM, Jahn B, Owens DK, Cohen DJ & Kuntz KM (2012): State-transition modeling: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-3. *Value in Health* 15, 812-820.
- Smith JC (2010): The structure, role, and procedures of the U.S. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Vaccine* 28, A68-A75.
- Sonnenberg FA & Beck JR (1993): Markov models in medical decision making: a practical guide. *Medical decision making: an international journal of the Society for Medical Decision Making* 13, 322-338.
- Stahl JE (2008): Modelling methods for pharmacoeconomics and health technology assessment: an overview and guide. *PharmacoEconomics* 26, 131-148.
- Standfield L, Comans T & Scuffham P (2014): Markov modeling and discrete event simulation in health care: a systematic comparison. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 30, 165-172.
- Standfield LB, Comans TA & Scuffham PA (2017): An empirical comparison of Markov cohort modeling and discrete event simulation in a capacity-constrained health care setting. *The European Journal of Health Economics* 18, 33-47.
- Ständige Impfkommission (STIKO) (2016a): Standardvorgehensweise (SOP) der Ständigen Impfkommission (STIKO) für die systematische Entwicklung von Impfeempfehlungen, Version 3.0. Berlin: Robert Koch-Institut (RKI).
- Ständige Impfkommission (STIKO) (2016b): Methoden zur Durchführung und Berücksichtigung von Modellierungen zur Vorhersage epidemiologischer und gesundheitsökonomischer Effekte von Impfungen für die Ständige Impfkommission, Version 1.0. Berlin: Robert Koch-Institut (RKI).
- Stout NK, Knudsen AB, Kong CY, McMahon PM & Gazelle GS (2009): Calibration methods used in cancer simulation models and suggested reporting guidelines. *PharmacoEconomics* 27, 533-545.
- Sun X & Faunce T (2008): Decision-analytical modelling in health-care economic evaluations. *The European Journal of Health Economics* 9, 313-323.
- Tsoi B, Goeree R, Jegathisawaran J, Tarride JE, Blackhouse G & O'Reilly D (2015): Do different decision-analytic modeling approaches produce different results? A systematic review of cross-validation studies. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research* 15, 451-463.
- Ultsch B, Damm O, Beutels P, Bilcke J, Brüggengjürgen B, Gerber-Grote A, Greiner W, Hanquet G, Hutubessy R, Jit M, Knol M, von Kries R, Kuhlmann A, Levy-Bruhl D, Perleth M, Postma M, Salo H, Siebert U, Wasem J & Wichmann O (2016): Methods for Health Economic Evaluation of Vaccines and Immunization Decision Frameworks: A Consensus Framework from a European Vaccine Economics Community. *PharmacoEconomics* 34, 227-244.
- Ultsch B, Weidemann F, Reinhold T, Siedler A, Krause G & Wichmann O (2013): Health economic evaluation of vaccination strategies for the prevention of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Germany. *BMC Health Services Research* 13, 359.

- van Panhuis WG, Grefenstette J, Jung SY, Chok NS, Cross A, Eng H, Lee BY, Zadorozhny V, Brown S, Cummings D & Burke DS (2013): Contagious diseases in the United States from 1888 to the present. *The New England Journal of Medicine* 369, 2152–2158.
- van Wijhe M, McDonald SA, de Melker HE, Postma MJ & Wallinga J (2016): Effect of vaccination programmes on mortality burden among children and young adults in the Netherlands during the 20th century: a historical analysis. *The Lancet Infectious Diseases* 16, 592–598.
- Vanni T, Karnon J, Madan J, White RG, Edmunds WJ, Foss AM & Legood R (2011): Calibrating models in economic evaluation: a seven-step approach. *Pharmacoeconomics* 29 (1), 35–49.
- von Neumann J & Morgenstern O (1944): *Theory of games and economic behavior*. New York: Wiley.
- Wahl B, O'Brien KL, Greenbaum A, Majumder A, Liu L, Chu Y, Lukšić I, Nair H, McAllister DA, Campbell H, Rudan I, Black R & Knoll MD (2018): Burden of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000-15. *The Lancet Global Health* 6, e744-e757.
- Wald A (1950): *Statistical decision functions*. New York: Wiley.
- Walker DG, Hutubessy R & Beutels P (2010): WHO Guide for standardisation of economic evaluations of immunization programmes. *Vaccine* 28, 2346-2359.
- Weinstein MC & Fineberg HV (1980): *Clinical Decision Analysis*. Philadelphia: Saunders.
- Weinstein MC & Stason WB (1977): Foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practices. *The New England Journal of Medicine* 296, 716–721.
- Weinstein MC (2006): Recent developments in decision-analytic modelling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics* 24, 1043–1053.
- Weinstein MC, O'Brien B, Hornberger J, Jackson J, Johannesson M, McCabe C & Luce BR (2003): Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices-Modeling Studies. *Value in health* 6, 9–17.
- Weisbrod BA (1971): Costs and benefits of medical research: A case study of Poliomyelitis. *Journal of Political Economy* 79, 527-544.
- Wicker S & Maltezou HC (2014): Vaccine-preventable diseases in Europe: where do we stand? *Expert Review of Vaccines* 13, 979–987.
- Willem L, Verelst F, Bilcke J, Hens N & Beutels P (2017): Lessons from a decade of individual-based models for infectious disease transmission: a systematic review (2006-2015). *BMC Infectious Diseases* 17, 612.
- Willems JS, Sanders CR, Riddiough MA & Bell JC (1980): Cost effectiveness of vaccination against pneumococcal pneumonia. *The New England Journal of Medicine* 303, 553–559.
- Zhou F, Shefer A, Wenger J, Messonnier M, Wang LY, Lopez A, Moore M, Murphy TV, Cortese M & Rodewald L (2014): Economic evaluation of the routine childhood immunization program in the United States, 2009. *Pediatrics* 133, 577–585.