

## Zusammenfassung

### Hintergrund

Die Definition und die Indikation zur Behandlung von Eisenmangel ohne Anämie (iron deficiency no anaemia, IDNA) werden in der Schweiz kontrovers diskutiert. Das Bundesamt für Gesundheit (BAG) wurde in der Vergangenheit wiederholt mit der Frage konfrontiert, ob die Kosten für eine Eisentherapie in bestimmten Situationen von der obligatorischen Krankenpflegeversicherung (OKP) übernommen werden sollten.

### Ziele

Zunächst sollte die klinische Wirksamkeit der Eisentherapie (unabhängig von der Art der Verabreichung) im Vergleich zu anderen Interventionen, einschliesslich Placebo oder keiner Therapie bei IDNA-Populationen mit Symptomen wie Fatigue, Depression, Restless-Legs-Syndrom (RLS), Schlafstörungen, Haarausfall, brüchigen Nägeln, Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung und kognitivem Defizit beurteilt werden (Schritt 1). Ergänzend dazu wurde eine Metaanalyse der individuellen Patientendaten aus Studien durchgeführt, in denen die mit Eisentherapie behandelten Probanden mit einer Kontrollgruppe verglichen wurden, um etwaige Subgruppen (z. B. nach Höhe des Ferritin-Ausgangswertes) bei Frauen mit IDNA und Fatigue zu identifizieren, die von einer Eisentherapie besonders profitieren würden.

Anschliessend wurde eine gesundheitsökonomische Bewertung der parenteralen Eisentherapie im Vergleich zur oralen Eisentherapie für symptomatische IDNA-Populationen vorgenommen, bei denen sich eine Eisentherapie als wirksam erwiesen hat (Schritt 2).

### Methoden

Im Hinblick auf die klinische Wirksamkeit wurde eine systematische Literaturrecherche in Medline und CENTRAL durchgeführt, um relevante randomisiert kontrollierte Studien (RCTs) zu identifizieren. Dieser systematische Review erfolgte nach den Prinzipien des Cochrane-Handbuchs. Die Qualität der Evidenz wurde nach dem Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) beurteilt.

Bei der Wirtschaftlichkeits-Betrachtung wurde entschieden, die Auswertung auf eine Kostenvergleichsanalyse anstelle einer Kosteneffektivitätsanalyse und auf eine Budget-Impact-Analyse aus Kostenträgerperspektive zu beschränken, da keine Daten aus RCTs mit einem direkten Vergleich der parenteralen versus oralen Eisentherapie identifiziert werden konnten und da bei einem indirekten Vergleich der verfügbaren RCT-Daten aus der klinischen Wirksamkeitsbeurteilung (Schritt 1) keine zuverlässige Abschätzung etwaiger differenzieller Effekte zu erwarten ist. Für den Kostenvergleich wurden die medizinischen Kosten aller mit den verschiedenen Applikationswegen des Eisens zusammenhängenden Gesundheitsleistungen über einen Zeithorizont von einem Jahr anhand eines Entscheidungsbaums modelliert, der die aktuelle klinische Praxis in der Schweiz widerspiegelt. Die

Parametrisierung des Modells erfolgte primär anhand empirischer Evidenz aus den im ersten Schritt dieses HTA-Berichts identifizierten klinischen Studien, zusätzlicher klinischer Literatur und Einschätzungen klinischer Experten. Die Budget-Impact-Analyse beruhte auf den Ergebnissen der Kostenvergleichsanalyse, den für die Schweiz verfügbaren epidemiologischen Daten sowie Expertenmeinungen.

## **Ergebnisse**

In der klinischen Wirksamkeitsbeurteilung wurden drei symptomatische IDNA-Populationen identifiziert. Acht RCTs untersuchten Erwachsene mit dem Restless-Legs-Syndrom (RLS), vier RCTs Frauen mit Fatigue und eine RCT Kinder mit Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS). Bei Patienten mit RLS (acht RCTs) führte die Eisentherapie im Vergleich zur Kontrollgruppe zu einer statistisch signifikanten Verringerung des Schweregrades der RLS-Symptome sowie zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des Ansprechens auf die RLS-Behandlung. Ein potenzieller «Placebo-Effekt» kann in sechs von sieben Studien, die Ergebnisse zum Schweregrad der RLS-Symptome berichteten, nicht ausgeschlossen werden. Hinsichtlich der Endpunkte Schlaf, Schläfrigkeit, Lebensqualität, Gesamteindruck, Depression und Müdigkeit wurde keine statistisch signifikante Wirkung der Eisentherapie im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt. Bei Frauen mit IDNA und Fatigue (vier RCTs) führte die Eisentherapie im Vergleich zur Kontrollgruppe zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des Schweregrades der Fatigue (gemessen als kontinuierliche Variable) sowie zu verbesserten Subscores für Lebensqualität im Bereich der psychischen und physischen Gesundheit und Angstzustände. Ein potenzieller «Placebo-Effekt» kann in den Studien, die sich mit dem Schweregrad der Fatigue befassten, nicht ausgeschlossen werden. Für die Endpunkte Verbesserung der Fatigue (gemessen als binäre Variable) und Scores für die allgemeine Lebensqualität sowie für Depression wurde keine statistisch signifikante Wirkung der Eisentherapie im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt. In der Metaanalyse der individuellen Patientendaten wurde bei 657 von 718 (91.5 %) Frauen mit IDNA und Fatigue aus allen Studien kein Zusammenhang zwischen den Ferritin-Ausgangswerten und der standardisierten Differenz im Schweregrad der Fatigue festgestellt. Bei den meisten Frauen (95.4 %) lag der Ferritin-Ausgangswert unter 50 µg/l. 74.9 Prozent der Frauen hatten zu Studienbeginn eine Ferritin-Konzentration unter 30 µg/l, 20.5 Prozent zwischen 30 und 50 µg/l und 4.6 Prozent grösser oder gleich 50 µg/l. Die individuellen Patientendaten wurden mittels eines mehrstufigen linearen Regressionsmodells hinsichtlich des Fatigue-Schweregrades analysiert. Im Modell wurde für die Dauer der Nachbeobachtung, die Gruppenzuordnung und den Applikationsweg des Eisens adjustiert. Darüber hinaus hatten Frauen mit einer Ausgangs-Ferritinkonzentration unter 16 µg/l keinen statistisch signifikanten Vorteil im Vergleich zu Frauen mit einer Ferritin-Konzentration grösser oder gleich 16 µg/l, und Frauen mit einer Ferritinkonzentration unter 30 µg/l hatten keinen Vorteil im Vergleich zu Frauen mit einer Ferritinkonzentration grösser oder gleich 30 µg/l. Bei Kindern mit ADHS (eine RCT) führte die Eisentherapie im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht zu einer statistisch signifikanten Reduktion des Schweregrades der ADHS-Stärke oder zur Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks. Dagegen verringerte sich unter Eisentherapie die Anzahl der Kinder mit der RLS-Diagnose statistisch signifikant. Aufgrund der sehr geringen Fallzahlen (nur sieben RCTs berichteten über Sicherheitsoutcomes) wurden die unerwünschten Ereignisse und die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse aus allen drei Studienpopulationen gepoolt, und es wurde kein statistisch signifikanter Anstieg von unerwünschten Ereignissen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bei Patienten unter Eisentherapie im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet.

Die Kostenvergleichsanalyse schätzte die direkten medizinischen Gesamtkosten für die Erstlinienbehandlung mit Eiseninfusion auf CHF 561 und für die Erstlinienbehandlung mittels oraler Therapie auf CHF 182 (Zeithorizont ein Jahr, Referenzjahr 2018). Somit lag die Kostendifferenz zwischen den beiden Behandlungsstrategien bei CHF 379. In der univariaten Sensitivitätsanalyse zeigte sich, dass die Dosierung der parenteralen Verabreichung (Auswirkung von +/-21.2 %), die Dauer des Besuchs für eine parenterale Behandlung (Auswirkung von +14.8 %; keine untere Grenze definiert) und die Wahrscheinlichkeit einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion (Auswirkung von -5.4 %; +6.4 %), die Ergebnisse am stärksten beeinflusst hatten. Im Rahmen der probabilistischen Sensitivitätsanalyse variierte die geschätzte Kostendifferenz zwischen den beiden Behandlungsstrategien (Erstlinientherapie parenteral und Erstlinientherapie oral) in 95 Prozent aller Modelldurchläufe zwischen CHF 304 und CHF 514 pro Patient, was für eine erhebliche Unsicherheit spricht.

Bei der Budget-Impact-Analyse wurde angenommen, dass im Jahr 2018 in der Schweiz 24.4 Prozent statt 0 Prozent der Patienten mit IDNA eine Erstlinienbehandlung mit parenteralen Eisenpräparaten erhalten hätten. Dies führte aus Kostenträgerperspektive zu zusätzlichen Kosten von CHF 10.3 Millionen. Unter Berücksichtigung der Unsicherheiten hinsichtlich der Grösse der Zielpopulation sowie der Kostendifferenz zwischen den beiden Behandlungsstrategien wurden diese zusätzlichen Kosten für den gewählten Zeithorizont im Bereich von CHF 3.3–25.0 Millionen geschätzt. Ausgehend von einem eher hypothetischen Extremszenario, in dem alle Patienten im Jahr 2018 eine parenterale statt einer oralen Erstlinienbehandlung erhalten hätten, wären zusätzliche Kosten in Höhe von CHF 42.4 Millionen verursacht worden. Unter Berücksichtigung der Unsicherheit wurden diese zusätzlichen Kosten im Bereich von CHF 13.6–102.6 Millionen geschätzt.

### **Schlussfolgerung**

Obwohl die Qualität der Evidenz aus Studien bei Patienten mit IDNA und Fatigue oder RLS insgesamt als sehr gering eingeschätzt wurde, ist es wahrscheinlich, dass ein erheblicher Anteil der Patienten unter Eisentherapie eine Verringerung des Fatigue-Schweregrades bzw. der RLS-Symptome erfährt. Zudem deutet die Metaanalyse der individuellen Patientendaten bei Frauen mit Müdigkeit darauf hin, dass kein Zusammenhang zwischen der Ferritin-Konzentration zu Studienbeginn und dem Ausmass der Verringerung des Fatigue-Schweregrades besteht.

Aus Kostenträgerperspektive kamen für die Erstlinienbehandlung mittels parenteraler Eisentherapie erheblich höhere Kosten pro Patient zustande als für die Erstlinienbehandlung mittels oraler Eisentherapie. Jedoch unterlagen die Kostendifferenz sowie der Budget-Impact beider Behandlungsstrategien einer erheblichen Unsicherheit.