

# Brauchen wir die Biometrie bei Notständen?

Stefan Lange

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im  
Gesundheitswesen

## Brauchen wir die **Evidenz-** **basierte Medizin** bei Notständen?

Präzise Fragestellung (**P**atient **I**ntervention **C**omparator **O**utcome)

Systematisches (reproduzierbares, transparentes) Vorgehen  
(Literaturrecherche und –bewertung)

Einschätzung der Ergebnissicherheit als Basis für Empfehlung

Ergebnissicherheit ( $\rightarrow$  *Biometrie*)

Qualitativ (Biaspotenzial)

Quantitativ (Präzision der Schätzung, Irrtumsniveau)

Größe (und Art) des (beobachteten) Effekts

**BVerfG, 1 BvR 347/98, 2005, Bioresonanz**

→ **Besondere Schwere der Erkrankung**

**BSG, 1 KR 27/02 R, 2004, Visudyne**

→ **Besondere Seltenheit der Erkrankung**

**Besondere Dringlichkeit?**

## Schwere der Erkrankung

→ **Definition** → **Werturteil**    ~~Biometrie~~

## Seltenheit der Erkrankung

→ **"Singularität"**    Ggf. Nachweis der  
"Singularität"  
Ggf. Analogieschlüsse?!

"..., ob es ... ernsthafte Hinweise auf einen nicht ganz entfernt liegenden Erfolg der Heilung oder auch nur auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf im konkreten Einzelfall gibt."

## Treatment Success in Cancer

*New Cancer Treatment Successes Identified in Phase 3 Randomized Controlled Trials Conducted by the National Cancer Institute–Sponsored Cooperative Oncology Groups, 1955 to 2006*

*Benjamin Djulbegovic, MD, PhD; Ambuj Kumar, MD, MPH; Heloisa P. Soares, MD; Iztok Hozo, PhD; Gerold Bepler, MD, PhD; Mike Clarke, DPhil; Charles L. Bennett, MD, PhD, MPP*

**"Twelve of 614 trials (2%) identified experimental interventions that reduced death rate by 50% or more."**

**Abbildung 4a aus  
Publikation**

624 Studien

781 Vergleiche

216 451 Patienten

*Arch Intern Med* 2008; 168: 632-42

“Solche Hinweise auf einen individuellen Wirkungszusammenhang können sich aus **Biometrie** **bzw.** **Evidenz-basierte Medizin** **im Vergleich mit dem Zustand anderer, in gleicher Weise erkrankten, aber nicht mit der in Frage stehenden Methode behandelten Personen** ergeben sowie auch mit dem solcher Personen, die bereits auf diese Weise behandelt wurden oder behandelt werden. Insbesondere bei einer länger andauernden Behandlung können derartige Erfahrungen Folgerungen für die Wirksamkeit der Behandlung erlauben.“

## **BSG, 1 KR 7/05 R, 2006, Tomudex**

"Eine Leistungsverweigerung der Krankenkasse ... verstößt nach dieser Rechtsprechung des BVerfG gegen das Grundgesetz, wenn folgende drei Voraussetzungen kumulativ erfüllt sind:

- Es liegt eine lebensbedrohliche oder regelmäßig tödlich verlaufende Erkrankung vor
- Bezüglich dieser Krankheit steht eine allgemein anerkannte, medizinischem Standard entsprechende Behandlung nicht zur Verfügung
- Bezüglich der beim Versicherten ärztlich angewandten (neuen, nicht allgemein anerkannten) Behandlungsmethode besteht eine 'auf Indizien gestützte' nicht ganz fern liegende Aussicht auf Heilung ...."

**BSG, 1 KR 7/05 R, 2006, Tomudex**

"Eine Leistungsverweigerung der Krankenkasse ... verstößt nach dieser Rechtsprechung des BVerfG gegen das Grundgesetz, wenn folgende drei Voraussetzungen kumulativ erfüllt sind:

- **Natürlicher Verlauf - Epidemiologie**

- **Health Technology Assessment**

- **→ Identifikation und Validität von Daten (Biometrie bzw. EbM)**



## § 13, Absatz 2

"Der Nutzen einer Methode ist durch qualitativ angemessene Unterlagen zu belegen. Dies sollen, soweit möglich, **Unterlagen der Evidenzstufe 1** ... sein. Bei **seltenen Erkrankungen**, bei **Methoden ohne vorhandene Alternative** oder aus anderen Gründen kann es unmöglich oder unangemessen sein, Studien dieser Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern. Soweit ... Unterlagen ... nicht vorliegen, erfolgt die Nutzen-Schaden-Abwägung einer Methode aufgrund ... **niedrigerer Evidenzstufen**. Die Anerkennung des medizinischen Nutzens einer Methode auf Grundlage von Unterlagen einer niedrigeren Evidenzstufe bedarf jedoch ... umso mehr einer Begründung, je weiter von der Evidenzstufe 1 abgewichen wird."

Health Technology Assessment 2005; Vol. 9; No. 2

## **Do the findings of case series studies vary significantly according to methodological characteristics?**

K Dalziel, A Round, K Stein, R Garside,  
E Castelnuovo and L Payne

Health Technology Assessment 2005; Vol 9; No. 2

"... , little evidence was found to support the use of many of the factors included in quality assessment tools. Importantly, no relationship was found between study size and outcome ... . Isolated examples of a potentially important relationship between other methodological factors and outcome were shown, ... , but these were not shown consistently across the small number of examples studied."

**Systematic Reviews (von RCTs)**

**Randomised, Controlled Trials**

---

**Kontrollierte Studien (nicht RCTs)**

**Unkontrollierte Studien**

**Fallserien / -berichte**

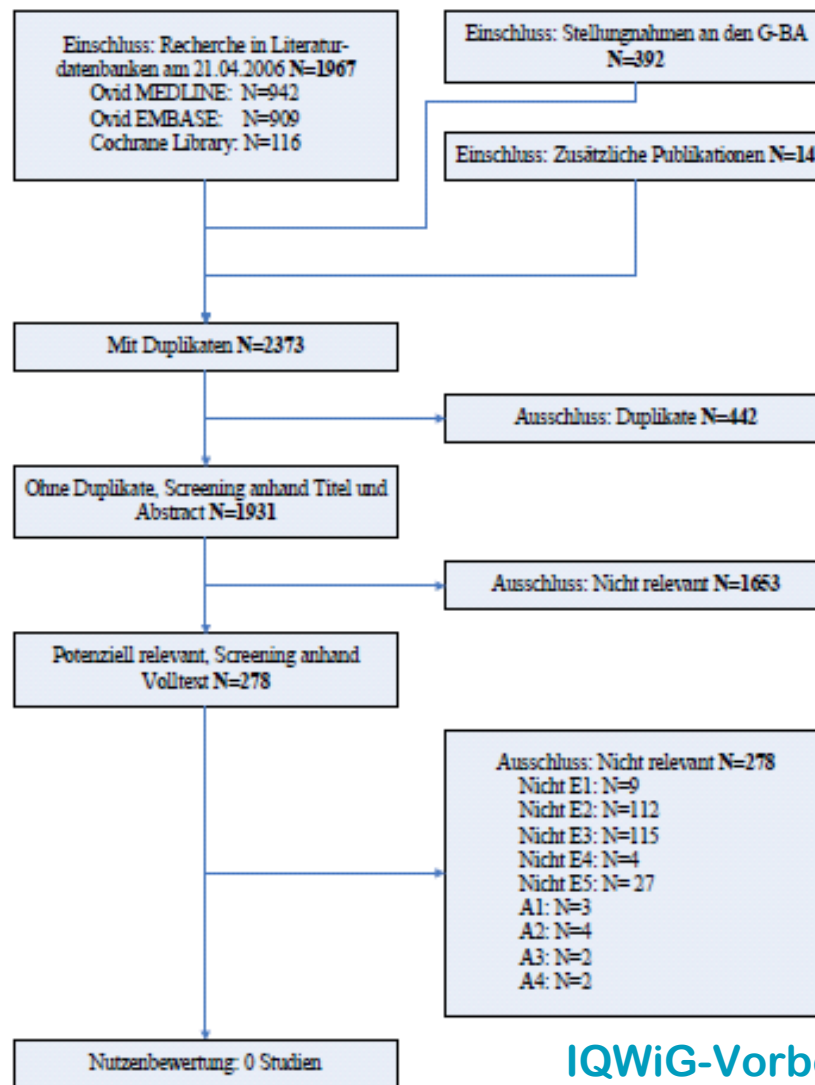
**Meinungen**

**Unsicherheit**

**Quantifizierbar (Präzision)**

**Nicht  
quantifizierbar (Bias)**

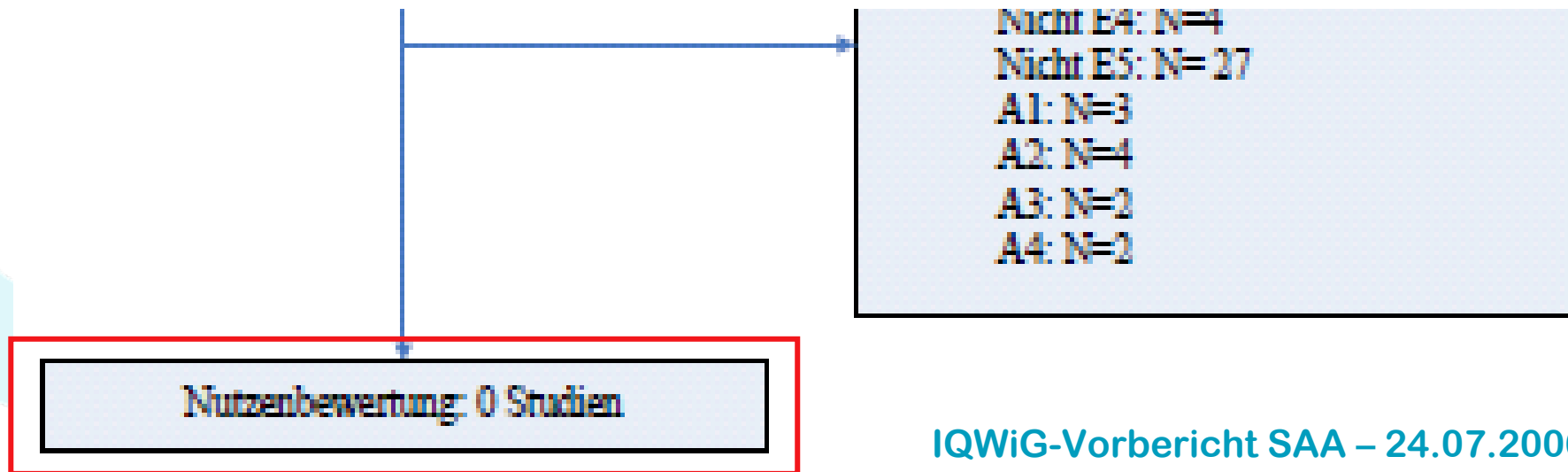
**Unsicherheit**



**IQWiG-Vorbericht SAA – 24.07.2006**

## Fazit

Es liegen keine Daten aus relevanten Studien zum Nutzen der allogenen Fremdspender-Stammzelltransplantation im Vergleich zu einer immunsuppressiven Therapie bei Patienten mit einer (sehr) schweren aplastischen Anämie vor. Der Einsatz der allogenen Fremdspender-Stammzelltransplantation bei den betroffenen Patienten außerhalb von kontrollierten klinischen Studien erscheint deshalb derzeit nicht vertretbar.



IQWiG-Vorbericht SAA – 24.07.2006

## 33 Stellungnahmen zum Vorbericht



AZ: 78.03

Berlin, den 1. September 2006

**"Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie ist bestürzt und widerspricht vehement diesem Fazit, das - würde es durch den Gemeinsamen Bundesausschuss in eine Beschluß umgesetzt - zu Folge hätte, daß lebensrettende Transplantationen für Patienten mit aplastischer Anämie nicht mehr finanziert werden könnten."**

<http://www.dgho.de/dgho/pdf/SAA-IQWiG-Stellungnahme-DGHO-060901.pdf>

## 33 Stellungnahmen zum Vorbericht



AZ: 78.03

Berlin, den 1. September 2006

**"Bei näherer Beschäftigung mit dem Vorbericht fallen verschiedene gravierende Fehler in der durch das IQWiG angewendeten Methodik und tiefgehende Mißverständnisse des Berichtes zum therapeutischen Vorgehen bei der schweren aplastischen Anämie auf, die in der Folge angeführt sind:**

**1. Die Forderung nach vergleichenden Studien ist für eine extrem seltene Erkrankung wie die Schwere Aplastische Anämie völlig unangemessen und ignoriert das auf diesem Gebiet vorhandene medizinische Wissen."**

<http://www.dgho.de/dgho/pdf/SAA-IQWiG-Stellungnahme-DGHO-060901.pdf>

## 33 Stellungnahmen zum Vorbericht



AZ: 78.03

Berlin, den 1. September 2006

# "Nikolaus-Urteil"?

# "Singularität"?

1. Die Forderung nach vergleichenden Studien ist für eine extrem seltene Erkrankung wie die Schwere Aplastische Anämie völlig unangemessen und ignoriert das auf diesem Gebiet vorhandene medizinische Wissen."

<http://www.dgho.de/dgho/pdf/SAA-IQWiG-Stellungnahme-DGHO-060901.pdf>

## Inzidenz

Ca. 2 pro 1.000.000 pro Jahr

"... Studien zur Transplantation von Stammzellen verwandter Spender im Vergleich zu einer immunsuppressiven Therapie jeweils als Erstlinientherapie. Allein in den **in den letzten 5 Jahren dazu publizierten 7 Arbeiten werden etwa 3000 Patienten beschrieben**, wobei allerdings Überschneidungen nicht ausgeschlossen werden können. In den nichtvergleichenden Studien, die ergänzend in den vorliegenden Bericht aufgenommen wurden, liegen **Daten von etwa 750 Patienten aus 9 Studien** nach erfolgloser immunsuppressiver Therapie und Anwendung einer Stammzelltransplantation mit nichtverwandtem Spender vor."

## Unterschiedliche Methodik in Abhängigkeit von der Häufigkeit einer Erkrankung?

1. Die Forderung nach vergleichenden Studien ist für eine extrem seltene Erkrankung wie die Schwere Aplastische Anämie völlig unangemessen und ignoriert das auf diesem Gebiet vorhandene medizinische Wissen."

<http://www.dgho.de/dgho/pdf/SAA-IQWiG-Stellungnahme-DGHO-060901.pdf>

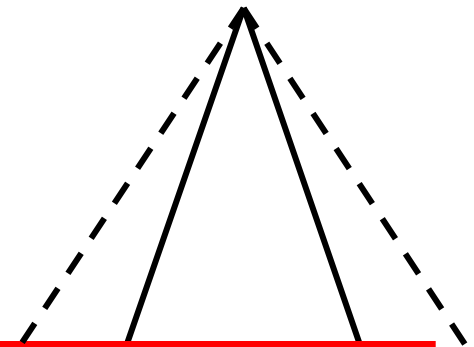
## Keine andere Methodik! Aber womöglich andere Kriterien?

"... kann es durchaus sinnvoll sein, bei kleinen Stichproben, ähnlich wie für andere problematische Konstellationen empfohlen [121], größere p-Werte als 5 % (z. B. 10 %) für den Nachweis statistischer Signifikanz zu akzeptieren **und somit die quantitative Unsicherheit zu erhöhen.**"

**Nicht  
quantifizierbar (Bias)**

**Unsicherheit**

**Quantifizierbar (Präzision)**



**Unsicherheit**



"Bei näherer Beschäftigung mit dem Vorbericht fallen verschiedene gravierende Fehler in der durch das IQWiG angewendeten Methodik und tiefgehende Mißverständnisse des Berichtes zum therapeutischen Vorgehen bei der schweren aplastischen Anämie auf, die in der Folge angeführt sind:

...

2. Der methodische Ansatz des Vorberichts ignoriert, daß in der Behandlung der schweren aplastischen Anämie die immunsuppressive Therapie und die Fremdspendertransplantation **keine Alternativen, sondern unter definierten Voraussetzungen auf einander folgende Therapieverfahren ohne Alternative sind.**"

<http://www.dgho.de/dgho/pdf/SAA-IQWiG-Stellungnahme-DGHO-060901.pdf>

# blood

2008 111: 1054-1059  
Prepublished online Nov 7, 2007;  
doi:10.1182/blood-2007-08-099168

## **Prospective multicenter trial comparing repeated immunosuppressive therapy with stem-cell transplantation from an alternative donor as second-line treatment for children with severe and very severe aplastic anemia**

Yoshiyuki Kosaka, Hiroshi Yagasaki, Kimihiko Sano, Ryoji Kobayashi, Hiroshi Ayukawa, Takashi Kaneko, Hiromasa Yabe, Masahiro Tsuchida, Hideo Mugishima, Akira Ohara, Akira Morimoto, Yoshitoshi Otsuka, Shouichi Ohga, Fumio Bessho, Tatsutoshi Nakahata, Ichiro Tsukimoto, Seiji Kojima and on behalf of the Japan Childhood Aplastic Anemia Study Group

# blood

## Prospective multicenter therapy with stem-cell second-line treatment anemia

Yoshiyuki Kosaka, Hiroshi Y.  
Kaneko, Hiromasa Yabe, Ma  
Yoshitoshi Otsuka, Shouichi  
Kojima and on behalf of the

IQWiG-Berichte - Jahr: 2008 Nr. 28

## Fremdspenderstammzell- transplantation bei erworbener schwerer aplastischer Anämie

68

## Immunosuppressive autolog stem cell transplantation as second-line treatment for severe aplastic anemia

Hiroshi Ayukawa, Takashi  
Yamada, Akira Morimoto,  
Ichiro Tsukimoto, Seiji  
Kobayashi

**Arbeitspapier**

Version 1.0  
Stand: 22.01.2008

"Trotz dieser beiden fraglichen Aspekte, die die Ergebnissicherheit verringern, wird **aufgrund des beobachteten, sehr großen Unterschieds beim FFS** davon ausgegangen, dass bei Kindern und Jugendlichen bei der Zweitlinientherapie der SAA **ein Therapieeffekt zu Gunsten der AD-Stammzelltransplantation** gegenüber einer erneuten IS **wahrscheinlich ist**. ..., dass nun ein **Hinweis auf einen (Zusatz-) Nutzen** der Fremdspender-Stammzelltransplantation als Zweitlinientherapie beim Therapieziel Überleben ohne Therapieversagen (zum Zeitpunkt 5 Jahre) vorliegt. Beim Gesamtüberleben (vermutlich ebenfalls zum Zeitpunkt 5 Jahre) wurde kein (wesentlicher) Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt. "

"Trotz dieser beiden fraglichen Aspekte, die die Ergebnissicherheit verringern, wird **aufgrund des beobachteten, sehr großen Unterschieds beim FFS** davon ausgegangen, dass bei Kindern und Jugendlichen bei der Zweitlinientherapie der SAA **ein**

## Dramatischer Effekt?

## "Adjustierte" Entscheidungsgrenzen?

festgestellt. "

**Quantifizierbar (Präzision)**

**[Nicht  
quantifizierbar (Bias)]**

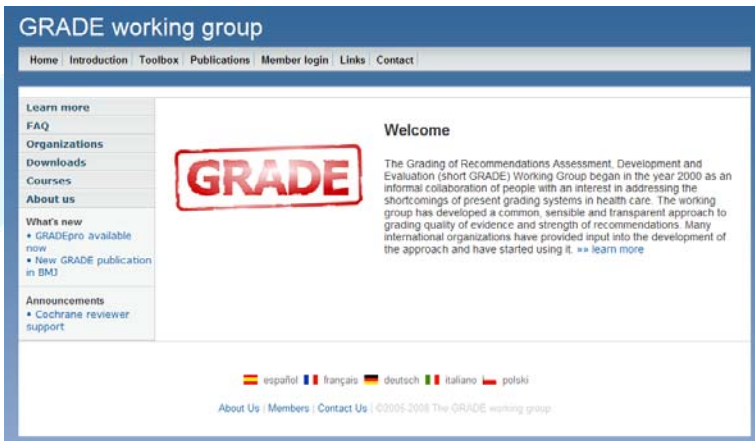
**Unsicherheit**

„We suggest that a sufficiently extreme difference between the outcome ranges for treated and untreated patients might be defined by two rules: (a) that the conventionally calculated probability of the two groups of observations coming from the same population should be less than 0.01 and (b) that the estimate of the treatment effect (rate ratio) should be large.

...

**We therefore suggest that rate ratios beyond 10 are highly likely to reflect real treatment effects, even if confounding factors associated with the treatment may have contributed to the size of the observed associations.“**

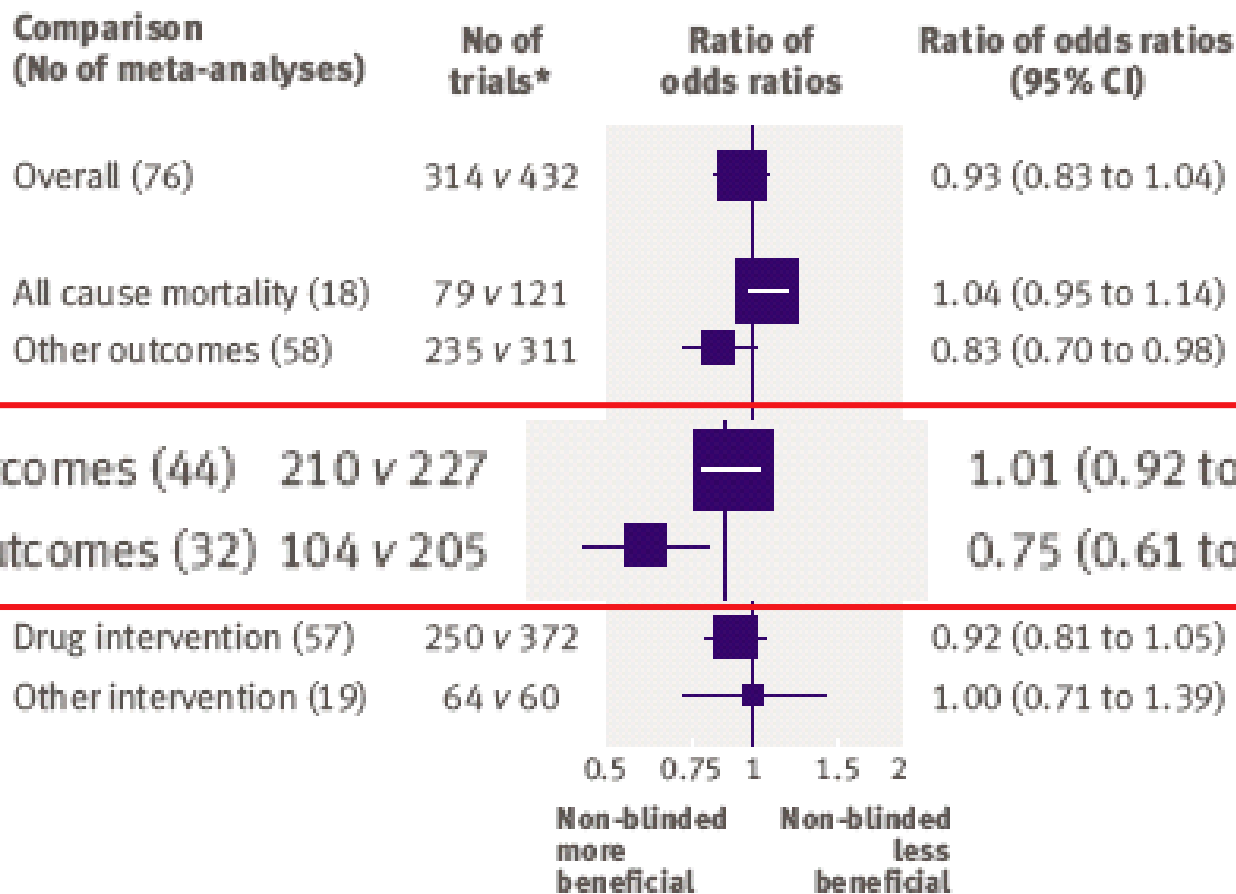
Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, McCulloch P. *BMJ* 2007; 334: 349-52.



Heraufstufen von  
Ergebnissen aus non-RCTs  
bei Vorliegen starker (1  
Stufe) bzw. sehr starker  
Effekte (2 Stufen) auf einer  
4-stufigen Skala.

**Starker Effekt: Relatives Risiko 2**

**Sehr starker Effekt: RR 5**



\* Non-blinded v blinded

**Woods et al. Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study. BMJ 2008; 336: 601-5**

## Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

"Diese **mittlere Verzerrung** wird im Folgenden für nicht schwere und nicht schwere nächtliche Hypoglykämien **im Sinne einer adjustierten Entscheidungsgrenze** angewendet, um für mögliche systematische Verzerrung in den Studien zu kontrollieren. Nur wenn die obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls für das Odds Ratio des Behandlungsunterschiedes unterhalb von 0,75 lag, so wurde der Behandlungseffekt als so groß angesehen, dass er nicht allein durch Bias erklärt werden kann."



# **OPG – Operation Gesundheitswesen**

Der gesundheitspolitische Infodienst

**Auszug Ausgabe 24/2009, 21. September 2009**

## **"Eine Blamage für unser Fachgebiet"**



eunetha

**HANDBOOK ON HTA  
CAPACITY BUILDING**

WORK PACKAGE 8

OCTOBER 2008



The EUNETHTA-project is supported by a grant from  
the European Commission

"Balance between validity and opportunity in the production of assessments in a way that secures timely and high-quality products that actually serve decision-making in policy and practice is of great importance as well. **This necessity for timely assessments for decision-making has led to the development of alternative evaluation processes and products such as rapid reviews, fast-track procedures or mini-HTA.** There is a need to evaluate if these new developments are equally valid and reliable as traditional HTA reports or, at least, to know their main weaknesses."



"Balancing opportunities and health service practice. This review decision development process for HTA. new reliable least,

Sundhedsstyrelsen  
National Board of Health



is timely usually and well. presents for... tion rapid mini-... these and or, at ses."

- Auch bei Notständen sind ein systematisches Vorgehen und eine Einschätzung der Validität von Daten notwendig (Biometrie, EbM), aber
- für Entscheidungen in solchen Situationen können/müssen ggf. Entscheidungsgrenzen angepasst werden und
- die Tiefe einer Analyse kann/muss ggf. der Dringlichkeit angepasst werden

**Vielen Dank!**