
Nutzensbewertung in der Onkologie am Beispiel Transplantation

Gerhard Ehninger





Knochenmark-Transplantation

FAZ 30.08.2006

Schiffbruch beim Medizin-Tüv

Experten streiten, ob Knochenmark-Transplantationen mit Stammzellen bei akuter Leukämie einer Chemotherapie überlegen sind. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen sieht keinen Vorteil.

569 Wörter

AML: Influence of cytogenetic and treatment

- Combined American Intergroup data -

Slovak et al, BLOOD 2000, 927

Survival at 5 years

	All pts.	Favourable	Intermediate	Unfavourable
Allogeneic	52%	63%	52%	44%
Autologous	42%	71%	36%	13%
Chemoth.	39%	35%	55%	15%

Favorable	inv(16)/t(16;16)/del(16q), t(15;17) with/without secondary aberrations; t(8;21) lacking del(9q) or complex karyotypes	121 (20%)
Intermediate	Normal, +8, +6, -Y, del(12p)	278 (46%)*
Unfavorable	del(5q)/-5, -7/del(7q), abn 3q, 9q, 11q, 20q, 21q, 17p, t(6;9), t(9;22) and complex karyotypes (≥ 3 unrelated abn)	184 (30%)

Ohne Stammzellen-Therapie wäre ich tot

VON CHRISTIAN BUSCH UND BERND SCHWEDHELM

Bonn – Es ist eine Geschichte wie aus einem Albtraum: Andrea S. (42) aus Tübingen war hochschwanger, als ihr Arzt sie mit der Diagnose „Blutkrebs, akute Leukämie“, schockte. „Neun Wochen waren es noch bis zum Geburtstermin. Ich fragte mich: Was soll aus meinem Mann und meinem Sohn werden, hat meine ungeborene Tochter überhaupt eine Überlebenschance?“, erinnert sie sich heute an die schlimme Zeit vor sieben Jahren.

Der Krebs war so aggressiv, dass die Ärzte noch in der Schwangerschaft mit der Chemotherapie beginnen mussten. Ihre Tochter wurde gesund geboren, doch selbst die starke Chemotherapie konnte den Krebs der jungen Frau nicht besiegen. Eine Knochenmark- oder Stammzelltransplantation war ihre einzige Chance (siehe Kasten). Hektisch begann die Suche nach einem geeigneten Spender. „Gott sei Dank wurde einer gefunden. Wenn ich keine Stammzelltransplantation bekommen hätte, würde ich heute nicht mehr leben“, sagt sie leise. Die hohen Kosten (mehr als 100 000 Euro) übernahm ihre Krankenkasse.



Andrea S. (42) war hochschwanger, als sie an Leukämie erkrankte. Eine Stammzellspende rettete ihr Leben

Dieses Bild ist nicht mehr verfügbar

Wieder gesund: Günther Jochem (42) aus Brilon (NRW) bekam Chemotherapie und Ganzkörperbestrahlungen. Erst eine Stammzelltherapie heilte seine Leukämie.

Archiv

Wegen Geldmangel
Krankenkassen

Doch diese Krebstherapie wird jetzt von einem Institut infrage gestellt, das den Gemeinsamen Bundesausschuss berät. Der Ausschuss legt fest, welche Therapien von den Krankenkassen übernommen werden sollen.

Bei mehreren Leukämieformen liege „kein Beleg eines Nutzens“ der Stammzelltransplantation „gegenüber konventioneller Chemotherapie“ vor, urteilt das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ein Einsatz der Methode als Standardtherapie sei „gegenwärtig nicht gerechtfertigt“.

Experten der Deutschen Krebshilfe sind bestürzt: „Die Transplantation von Stammzellen aus Blut oder Knochenmark eines Fremdspenders ist für viele Leukämiepatienten die einzige Chance, geheilt zu werden. Dies ist wissenschaftlich weltweit unumstritten. Der Vorbericht des IQWiG verunsichert die Patienten“, sagt Gerd Nettekoven, Geschäftsführer der Deutschen Krebshilfe. „An die Krankenkassen appellieren wir, die medizinisch notwendige Stammzelltransplantation auch weiterhin zu bezahlen und damit vielen Leukämiepatienten eine

Mehr zum Thema

Die Knochenmarkspende



Stammzellen
So funktioniert die Knochenmark-Spende

Blutstammzelltransplantation und IQWiG

- 29.4.2004: Antrag vdak an Gemeinsamen Bundesausschuss („Verbotsantrag“)
- 15.3.2005: Beschluss GemBA und IQWiG Beauftragung
- 30.6.2006: Vorbericht Akute Leukämien
- 30.8.2006: Anhörung Akute Leukämien
- 6.7.2006: Vorbericht Schwere Aplastische Anämie (SAA)
- Keine Anhörung zu SAA

Folgende Indikationen für eine Behandlung mit Stammzelltransplantation werden beraten (I):

Allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender

- akute myeloische Leukämie (AML)
- akute lymphatische Leukämie (ALL) refraktäres Rezidiv
- Non-Hodgkin-Lymphom mit hohem oder intermediärem Malignitätsgrad bei refraktärem Rezidiv
- Hodgkin-Lymphom
- chronisch lymphatische Leukämie (CLL)
- Multiples Myelom
- schwere aplastische Anämie

Allogene Stammzelltransplantation mit Geschwisterspender

- Multiples Myelom, alle Stadien

Autologe Stammzelltransplantation

- akute lymphatische Leukämie (ALL)
- chronisch myeloische Leukämie (CML)
- chronisch lymphatische Leukämie (CLL)
- solide Tumoren (Weichteilsarkome, Brustkrebs)

Folgende Indikationen für eine Behandlung mit Stammzelltransplantation werden beraten (II):

Nicht-myeloablative Stammzelltransplantation (allogen)

- akute myeloische Leukämie (AML)
- akute lymphatische Leukämie (ALL)
- chronisch myeloische Leukämie (CML)
- Non-Hodgkin-Lymphom
- Multiples Myelom

Nicht-myeloablative Stammzelltransplantation (autolog)

- Solide Tumoren (Brustkrebs)

In-vitro-Aufbereitung

- akute myeloische Leukämie (AML)
- akute lymphatische Leukämie (ALL)
- chronisch myeloische Leukämie (CML)

Mehrfachtransplantationen

- Non-Hodgkin-Lymphom
- Multiples Myelom

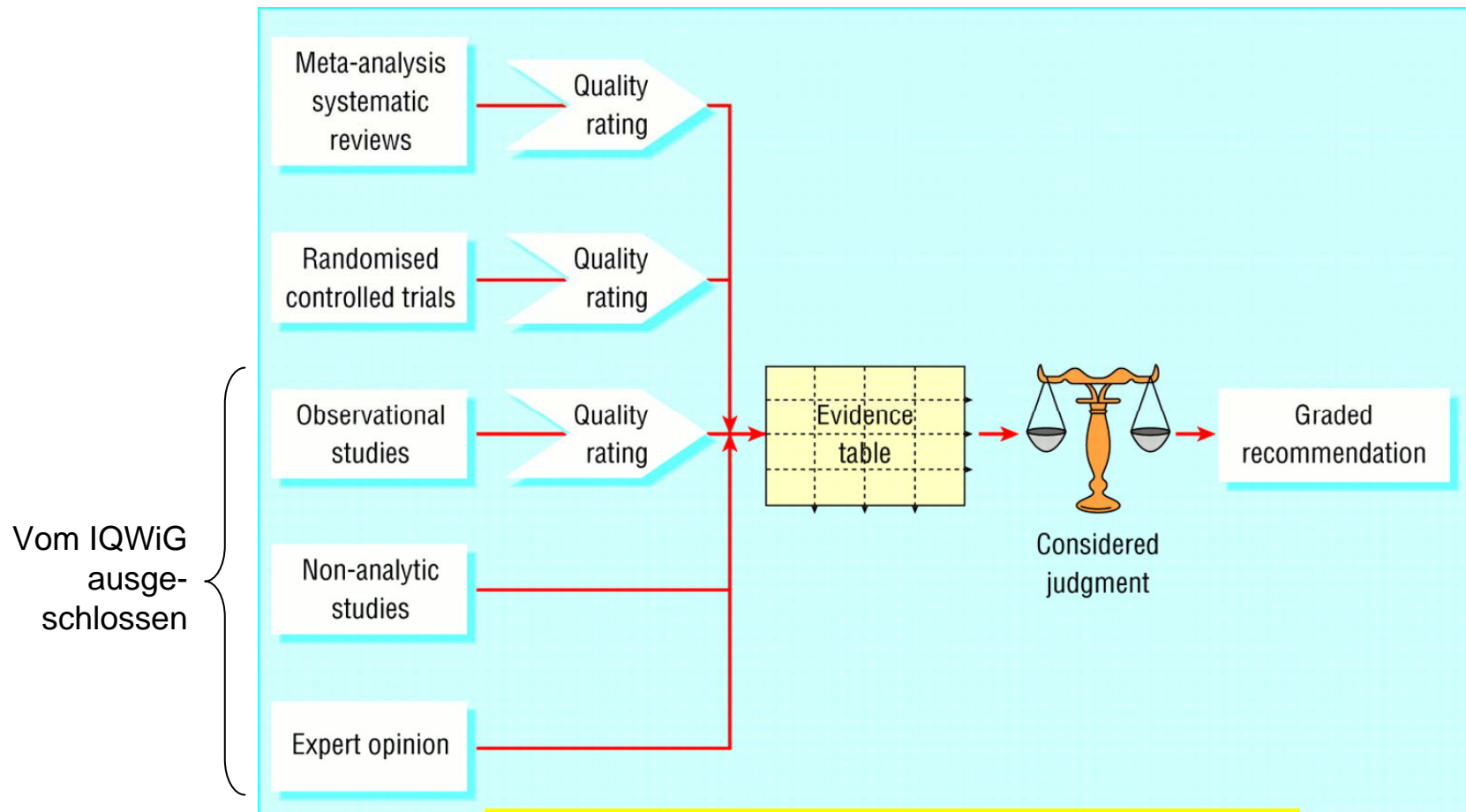
Anhörung Akute Leukämien (I)

- Größte Anhörung
- 40 begründete Stellungnahmen
- Auftakt: Diskussion über Tonmitschnitt auch vor Eröffnung der Sitzung
- Anwesenheitsliste zu unterschreiben mit Vorabqualifikation unabhängig – abhängig
- Diskussion über Auswahl des Gutachters (Köln – keine Qualifikation im Leukämiebereich)

Anhörung Akute Leukämien (II)

- Methodische Einschränkungen
- Fehlende Erkennung von Risikofaktoren
- Fehlende Literaturerkennung
- Falsche Zitation
- Keine Auseinandersetzung mit anderen EBM Metaanalysen
-

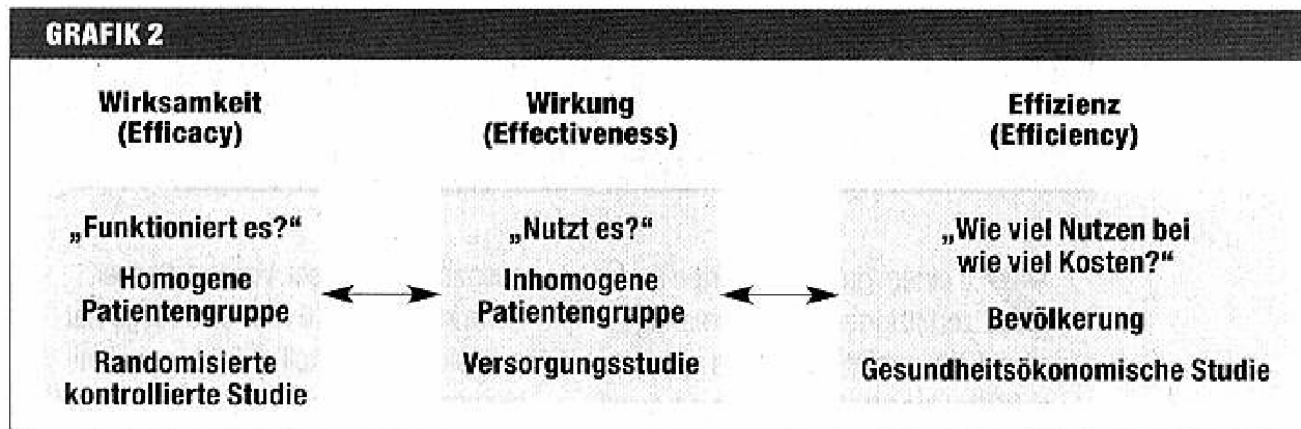
EBM: Von der Evidenz zur Empfehlung



Harbour R. BMJ 2001; 323: 334-336

bmj.com

Was will das BMG?



IQWiG

Willich SN. DÄ 2006; 39:2107-2110

DGHO fordert Verbesserung der IQWiG Methoden

Stellungnahme der DGHO zum Methodenpapier Version 2.0 des IQWiG

Für die DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie

Prof. Dr. Gerhard Ehninger

PD Dr. Axel Glasmacher

Prof. Dr. Mathias Freund

Dr. Dr. Alexander Schmid

www.dgho.de

Stellungnahme zum Methodenpapier Version 2

- Keine Einbindung externer **Sachverständiger**
- Art des Umganges mit Vorberichten
- Willkürliche Selektion von Evidenz
- Keine Bestimmung des „Levels of Regret“
- Stellenwert von randomisierten Studien
- Keine Zulassung „Indirekter Vergleiche“
- Art der Verwendung von nicht-veröffentlichten Daten
- Fehlende Berücksichtigung aller EBM Aspekte
- Fehlen von Gesundheitsökonomischen Modellen für Preiskalkulation

Selection of trials does not necessarily increase quality

- IQWiG analyses usually exclude a high number of trials for "lack of quality"
 - This decreases the power to detect an effect
 - It is not analysed whether the observed or suspected lack of quality influences the results

There are two types of error in evaluation

- Type-I-Error
 - **False positive**: A new treatment is recommended despite its ineffectiveness
- Type-II-Error
 - **False negative**: A new treatment is rejected despite its effectiveness

Type-I- and Type-II-Error have different consequences: Two examples

- Primary prevention of coronary artery disease with a drug
 - Given to healthy individuals
 - Many competitive interventions (e.g. life style)
 - **Very high quality of evidence necessary**
- Treatment of refractory leukaemia
 - Survival with conventional therapy less than 5% at 1 year
 - Survival with new intervention 40% at 2 years
 - **Moderate quality of evidence sufficient**

Type-I- and Type-II-Error have different consequences: Two examples

- Primary prevention of coronary artery disease with a drug
 - Given to healthy individuals
 - Many competitive interventions (e.g. life style)
 - **Very high quality of evidence necessary**
- Treatment of refractory leukaemia
 - Survival with conventional therapy less than 5% at 1 year
 - Survival with new intervention 40% at 2 years
 - **Moderate quality of evidence sufficient**

It is also the patient's decision!

Randomised studies are not always best for evaluation

- Randomised studies are the best way to evaluate a new therapeutic intervention if
 - The disease is sufficiently frequent to perform the trial within a reasonable time
 - There is an established standard therapy (or no therapy)
 - There is sufficient uncertainty (" equipoise ") about the outcome

Equipoise as a prerequisite for randomisation

- "The 'uncertainty principle', or less ambiguously, equipoise, holds that a patient should be enrolled in an RCT only if there is substantial uncertainty about which of the trial treatments would benefit the patient most."
- "Studies in which intervention and control group are believed to be non-equivalent violate the uncertainty principle."

When to do a randomised trial?

Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitational challenge: systematic review of randomised controlled trials

Gordon C S Smith, Jill P Pell



HULTON/GETTY

Parachutes reduce the risk of injury after gravitational challenge, but their effectiveness has not been proved with randomised controlled trials

BMJ 2003; 327: 1459

What is already known about this topic

Parachutes are widely used to prevent death and major injury after gravitational challenge

Parachute use is associated with adverse effects due to failure of the intervention and iatrogenic injury

Studies of free fall do not show 100% mortality

What this study adds

No randomised controlled trials of parachute use have been undertaken

The basis for parachute use is purely observational, and its apparent efficacy could potentially be explained by a “healthy cohort” effect

Individuals who insist that all interventions need to be validated by a randomised controlled trial need to come down to earth with a bump

What to do if randomised trials are not available?

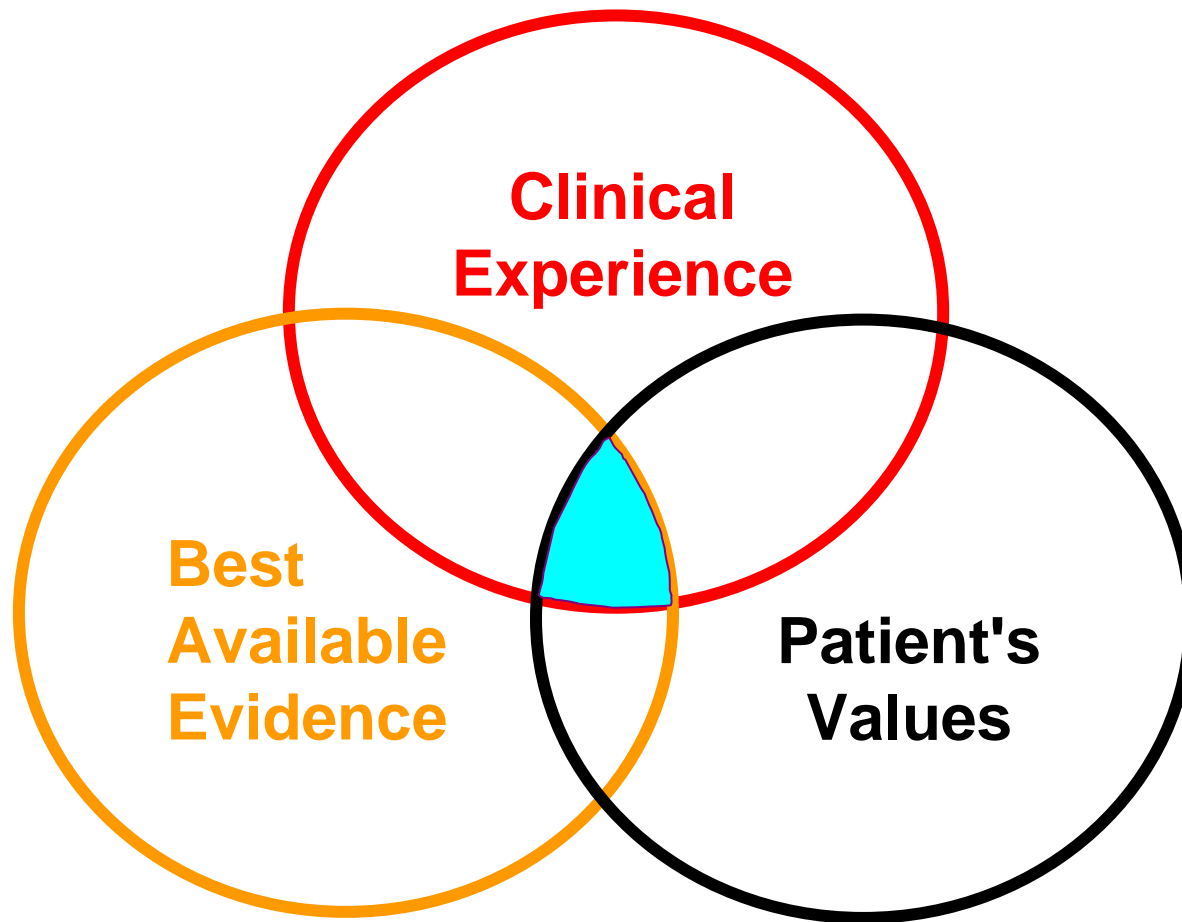
- No randomised trial = no recommendation for reimbursement
 - *No evidence of an effect equals evidence of no effect?*
- We have to accept the fact that we do not have RCTs or SRTs for most of our clinical practice
- What is the role of
 - Historical controls?
 - Indirect comparisons?
 - Registry data?

Further points

- Inclusion of content experts
- Inclusion of patients
- Inclusion of unpublished data
- Open review – including reviewers suggested by scientific society
- Peer-reviewed publication of IQWiG reviews in English
- Sufficient time for review (four weeks during summer vacation for 300 pages?)

Evidence-based medicine

- "Evidence based medicine is the conscientious, explicit, and judicious use of current best evidence in making decisions about the care of individual patients."
- "The practice of evidence based medicine means integrating individual clinical expertise with the best available external clinical evidence from systematic research." (*David Sackett, BMJ 1996; 312: 71*)
- "The integration of best research evidence with clinical expertise and patient values."
(*Sackett et al., Evidence-based medicine, 2000*)



Aufgaben der Fachgesellschaften

- Parallel zum IQWiG Erarbeitung einer wissenschaftlich begründeten Position
- Bewerbung um Gutachtertätigkeit
- Stellungnahme innerhalb Anhörungsfrist
- Sammlung der Stellungnahmen
- Pressekommunikation vor Anhörung
- Sorgfältige Nacharbeit
- Keine Angst vor Verunglimpfung

Wer kontrolliert IQWiG ?

- Beirat hat noch nie getagt!
- Methoden werden intern festgelegt
- GemBA verläßt sich auf Wissenschaftlichkeit des IQWiG (Einschränkung Arbeit der Themengruppen)
- Verfassungsrechtliche Bedenken der Methodik bei lebensbedrohlichen Erkrankungen (siehe auch BVerfG 6.12.2005)

Frage der Zulässigkeit bei fehlender Aufsicht !

Probleme der Evidenzgewinnung aus Studien

- Finanzierung
- Aufwand
- Laufzeit
- Keine Nicht-kommerziellen-Studien
- Fragen die GKV interessieren, sind oft wissenschaftlich irrelevant
- Einführung neuer Methoden unsystematisch
- Nach Zulassung von Medikamenten Erkenntnisgewinn unkoordiniert

IQWiG: Evidenz statt Eminenz

Wir: Evidenz und ärztliche Kompetenz