

66. GMDS-Jahrestagung (online)

Workshop „Nutzenbewertung mit Beobachtungsstudien?“

27.09.2021 (15h - 17:30h)



Nicht randomisierte Studien als Nachweis von Nutzen: Beispiele aus der Arbeit des IQWiG

Stefan Sauerland

Ressortleiter Nichtmedikamentöse Verfahren

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im
Gesundheitswesen (IQWiG)

Im Mediapark 8, 50670 Köln

Mail: stefan.sauerland@iqwig.de

„Evidenz-basierte Medizin bedeutet, dass es eine randomisierte kontrollierte Studie gibt“

- Frage: Ist bei Absprung aus >100 m Höhe ein Fallschirm besser als Nichts, um Mortalität zu reduzieren?
- Evidenz: Keine RCT auffindbar.
- Fazit: Nutzen fraglich.
- Forderung: Teilnahme aller EbM-Enthusiasten an einer doppel-blinden Cross-over RCT



Extrem große Effekte brauchen keine Überprüfung durch RCTs.

Beispiel 1: Screening auf Sichelzellkrankheit bei Neugeborenen

- Linked-evidence-Ansatz, d. h. Aufteilen der Frage in
 - Bewertung der diagnostischen Güte und
 - Bewertung des Nutzens der früheren Behandlung
- Studie (retrospektiv, historisch vergleichend, aus Jamaika) zeigt 10-fachen Unterschied:
 - Frühe Behandlung: 0,01 % Mortalität
 - Späte Behandlung: 0,10 % Mortalität
- IQWiG-Fazit: Anhaltspunkt für einen Nutzen

Beispiel 2: Ledipasvir/Sofosbuvir zur Behandlung von Hepatitis C

Indikation	zVT	SVR	SUE	Fazit
Vorbehandelte Jugendliche	Best supportive Care (BSC)	100% (20/20)	0%	Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Nicht vorbehandelte Jugendliche	Ribavirin + Peginterferon alfa	98% (78/80)	0%	Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

„Die Ergebnisse können hinsichtlich SVR von der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC mit hoher Sicherheit nicht erreicht werden.“
 SVR-Rate unter der Vergleichstherapie Ribavirin + Peginterferon alfa < 60 % (laut nicht systematisch recherchierten Herstellerangaben)

Beispiel 3: Allogene Stammzelltransplantation (SZT) bei T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom (Zweitlinie)

- Hepatosplenisches Lymphom / Endpunkt Mortalität
 - 1 retrospektive nicht vergleichende Auswertung der 49 weltweit publizierten Fälle (zur Allo-SZT)
 - 1 retrospektive Fallserie + 1 nicht vergleichende Auswertung der 31 weltweit publizierten Fälle (zum schicksalhaften Verlauf)
 - 1-J.-Gesamtüberlebensrate 74,5% versus 18,2% bzw. 27,6%
 - Kein Nutzenanhaltspunkt, da diverse mögliche Biasquellen und Unsicherheiten
- Endpunkt GvHD (Graft-versus-Host-Disease)
 - Da GvHD nur nach Allo-SZ-Tx. auftreten kann, wurde die Inzidenz von GvHD in den Fallserien als Anhaltspunkt für einen Schaden der allo-SZT gewertet.

Beispiel 4: Nusinersen bei spinaler Muskelatrophie (SMA) im präsymptomatischen Stadium

- Hat bei Babys mit SMA, die sehr früh entdeckt werden, Nusinersen (im Vergleich zu BSC) einen Nutzen?
- Evidenz
 - Fallserie zum präsymptomatischen Stadium (25 Babys, NUTURE-Studie)
 - RCT zur Behandlung im frühsymptomatischen Stadium (ENDEAR-Studie)
- Vergleiche
 - pU: NUTURE vs. BSC-Arm von ENDEAR
 - IQWiG: NUTURE vs. Nusinersen-Arm von ENDEAR
- Effekt vom früh- auf das prä-symptomatische Stadium übertragbar, daher nicht quantifizierbarer Zusatznutzen.

Beispiel 5: Pränatale Testung des fetalen Rhesus-Faktors

- Hat es Vorteile, wenn der RhD-Status des Babys pränatal statt postnatal bestimmt wird?
- Evidenz:
 - 11 von 63 Testgütestudien ausgewertet:
Sensitivität 99,9%, Spezifität 99,1%
 - Keine vergleichenden Interventionsstudien
(weder zur Gesamtbehandlungsstrategie,
noch zum Schaden einer unnötigen Anti-D-Prophylaxe)
- Fazit: Prä- und postnataler Test sind gleichwertig;
Nutzen unklar
- G-BA-Entscheidung: Test einführen

Erfahrungen aus der Arbeit mit Beobachtungsstudien

- Die Berücksichtigung von Beobachtungsstudien erhöht (bei oft geringem „Ertrag“) den Arbeitsaufwand enorm:
 - Literatursuche und Studienfilter
 - Abgrenzung der diversen Studiendesigns
 - Bewertung des Verzerrungspotenzials

Zusammenfassung

- Das IQWiG fordert für Interventionsfragestellungen RCTs, weil RCTs Effekte am verlässlichsten abbilden können.
- Beobachtungsstudien kommen in Betracht, wenn
 - wenn es keine RCTs gibt
 - wenn auch unsichere Ergebnisse ausreichen (Potenzial),
 - wenn Daten aus einer ähnlichen Fragestellung übertragbar sind,
 - wenn die Indikation extrem selten ist,
 - wenn sehr hochwertige Non-RCTs verfügbar sind.
- Ein Nutzen kann aus Beobachtungsstudien nur bei großen Effekten abgeleitet werden.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)



Im Mediapark 8
50670 Köln

Telefon +49 221 35685-0
Telefax +49 221 35685-1

info@iqwig.de

www.iqwig.de

www.gesundheitsinformation.de

www.themencheck-medizin.de

Twitter: @iqwig und @iqwig_gi