

**Bestdenkbar, bestmöglich,
bestnützlich: Wie lässt sich Evidenz
vom Patienten her denken?**

Dr.Andreas L.G. Reimann

Geschäftsführender Gesellschafter
admedicum GmbH – die Patientenagentur

19.Eppendorfer Dialog, Hamburg, 20.4.2016

Vom Patienten her denken: Systematisch nachweisbarer Nutzen = individuell erlebbarer Nutzen ?



Beispiel:

Thrombozytenaggregationshemmer: NNT = 300 um ein tödliches kardiovaskuläres Ereignis zu vermeiden. NNT = 400 um eine gefährliche Blutung auszulösen.

Schwere Erkältung: NNT unbekannt um die Beschwerdeintensität unter einem Sekretolytikum für den Patienten spürbar zu mindern.

Evidenzbasierte Entscheidungsfindung



Für den individuellen Patienten ist der erlebbare Nutzen entscheidend. Dieser steht in keinem unmittelbaren Zusammenhang mit Studienergebnissen.



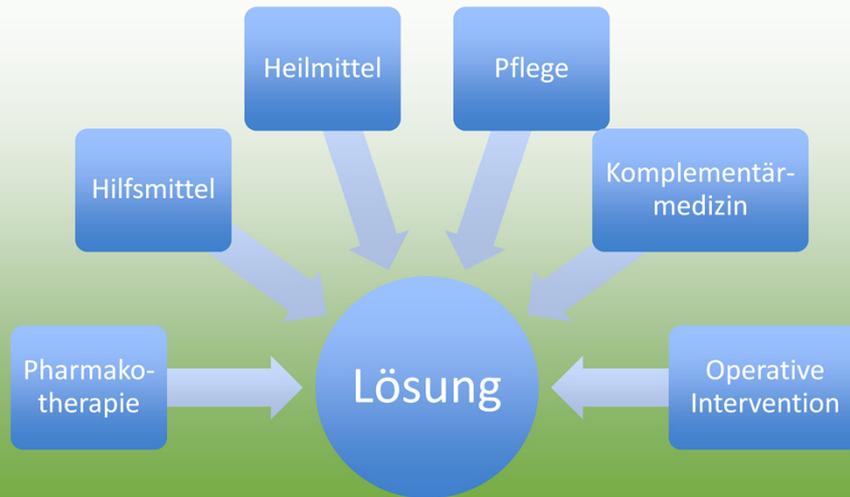
RCTs: Hohe interne Validität benötigt klare Bedingungen und hat ihren Preis



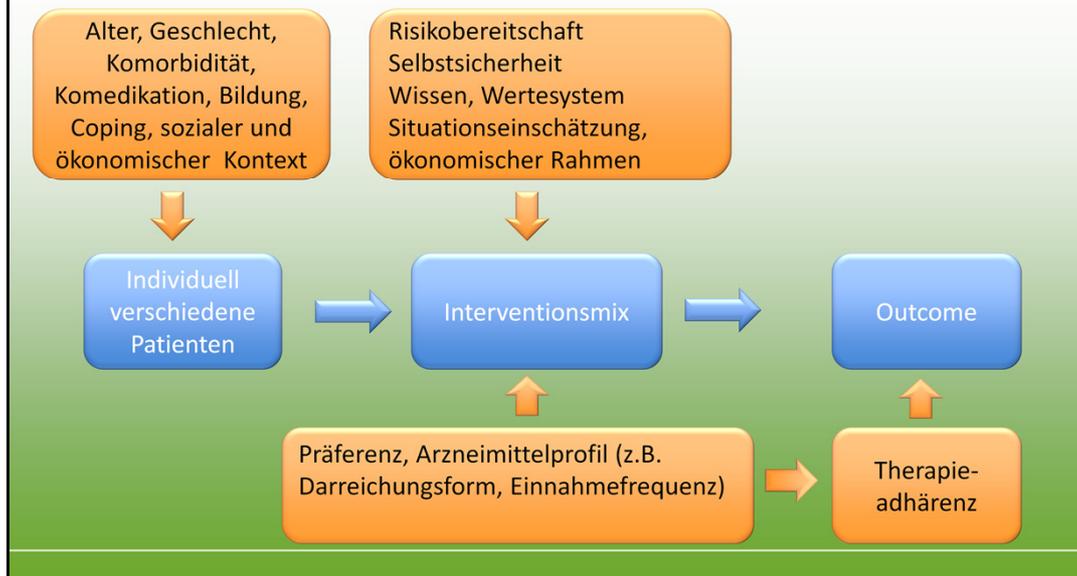
RCTs waren und werden (höchstwahrscheinlich) auch in Zukunft eine besonders bedeutende Erkenntnisquelle sein.

Aber: Sie sind weder hinreichend noch in jedem Fall notwendig.

Individuelle Lösungen und Patientenpräferenzen

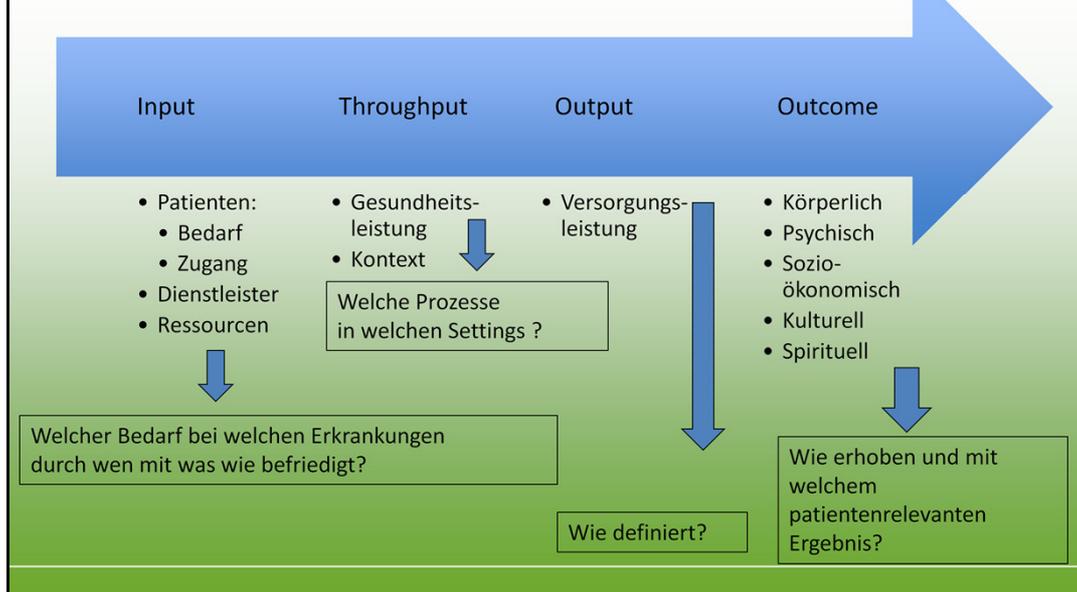


Die Wirklichkeit ist komplexer



Therapieadhärenz ist nicht Synonym mit Compliance.

Die Sache mit dem Outcome...



Der Outcome ist Ergebnis einer hochkomplexen Interaktion und (leider) nicht linear zum Input.

Outcome = Patientimpact ?

- Biomarker vs. Surrogatparameter vs. Morbiditäts und Mortalitätsendpunkte (z.B. totale Mortalität vs. Progression Free Survival) ?
- Lebensqualität und Coping ?
- Patientenberichtete Endpunkte (PROs): Welche sind akzeptiert?
- Convenience = Verbesserte Adhärenz ?
- Wie berücksichtigen wir Patientenpräferenzen?

Beispiel En

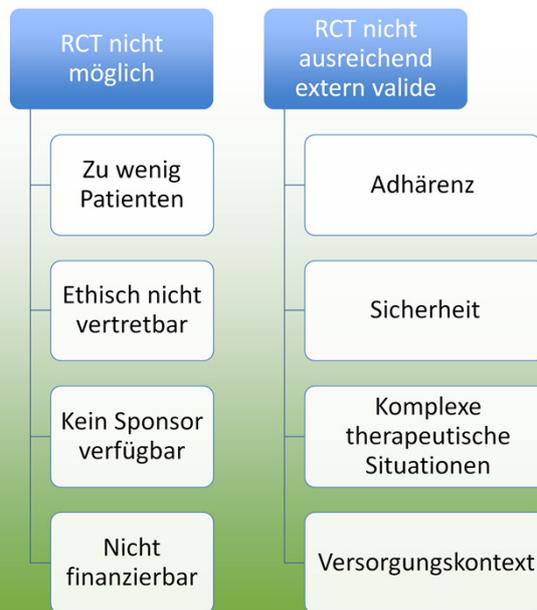
Wir brauchen Methodenvielfalt, um den Patientennutzen verstehen zu können.



RCT



Real Life



Beispiele

Seltene Erkrankungen

Demenz

Arzneimittelanwendung

Pflege

Seltene Erkrankungen

- 34 Arzneimittel für Seltene Erkrankungen (Orphan Drugs) mit abgeschlossenem Verfahren gem. § 35a SGB V (Frühe Nutzenbewertung).
 - Davon: 16 Arzneimittel mit „nicht quantifizierbarem Zusatznutzen“
 - 8 Onkologische Arzneimittel mit besonderen Fragestellungen (z.B. Entitätsdefinitionen, Endpunkte)
 - 8 „Typische“ Seltene Erkrankungen

„Zusatznutzen nicht quantifizierbar“

Arzneimittel	Indikation	Prävalenz (GKV-D)	RCT vorhanden?
Alipogentiparvovec (Glybera®)	Familiäre Lipoproteinlipasedeffizienz	17 - 35	Nein
Asfotase-Alfa (Strensiq®)	Hypophosphatasie mit kindl.Manif.	Ca. 1.000	Ja*
Cholsäure (Orphacol®)	angeb. Störungen der primären Gallensäuresynthese	10-25	Nein
Eliglustat (Cerdelga®)	M.Gaucher Typ 1 (Erwachsene)	150 - 500	Ja*
Idebenon (Raxone®)	Lebersche hereditäre Opticusneuropathie	1.500 – 3.000	Ja*
Pirfenidon (Esbriet®)	Idiopath. Lungenfibrose	Ca. 14.000	Ja*
Sebelipase-Alfa (Kamuna®)	Defizienz der lysosomalen sauren Lipase	Säuglinge: 4-5 >6 Jahre: 27 - 838	Nein Ja*
Situximab (Sylvant®)	Multizentrische Castleman-Erkrankung	130 - 1460	Ja*

* Bewertung aufgrund unterschiedlicher methodischer Mängel

Kein RCT – mangelhafte Evidenz?

- **Mortalität:**
 - Sebelipase-Alfa: 5/9 Säuglingen leben länger als 24 Monate.
 - Historische Kontrolle: Praktisch alle Säuglinge versterben innerhalb der ersten 12 Monate.
- **Morbidität:**
 - Sebelipase-Alfa: Gewicht nimmt stetig zu.
 - Historische Kontrolle: Stagnation bis zum Tod

Beispiel Ginkgo Biloba Extrakt EGb761: Kohortenstudie und Subgruppenanalysen stärken Evidenzkörper

„Es gibt Hinweise für die Wirksamkeit von Ginkgo Biloba EGb 761 auf Kognition bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Alzheimer-Demenz oder vaskulärer Demenz und nicht-psychotischen Verhaltenssymptomen.

Eine Behandlung kann erwogen werden.

Empfehlungsgrad 0, Evidenzebene Ia, Leitlinienadaptation MOH 2007

– AWMF S3-Leitlinie Demenz - 2016

Quellen:

- Amieva H et al, PLOS ONE 8:1 (2013)
- Gauthier S, Schlaefke S, Clin Interv Aging 9:2065 (2014)
- AWMF-S3-Leitlinie Demenz, 2016

Ginkgo Biloba Extract and Long-Term Cognitive Decline: A 20-Year Follow-Up Population-Based Study

Hélène Amieva^{1,2*}, Céline Meillon¹, Catherine Helmer¹, Pascale Barberger-Gateau¹, Jean François Dartigues¹

20 Jahre Beobachtungszeit

Abfall Kognition (MMSE) unter EGb761

(n=589), signifikant

langsamer als bei Nichtbehandelten

(n=2874)

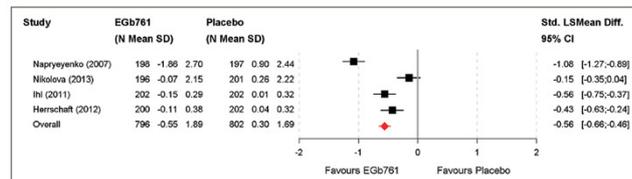
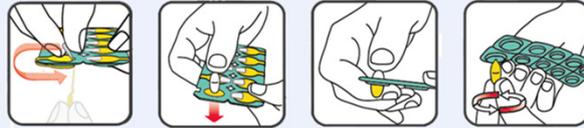


Figure 3. Changes of ADL scores (GBS-ADL, ADL-IS) based on the full analysis set (FAS).

Subgruppenanalyse bei Patienten mit Neuropsychiatrischen Symptomen (z.B. Depression, Wachheitsstörungen, Halluzinationen etc.)

Beispiel Anwendungsverbesserung durch Schluckhilfe: RCTs realistisch?

So einfach funktioniert MEDCOAT® Schluckhilfe



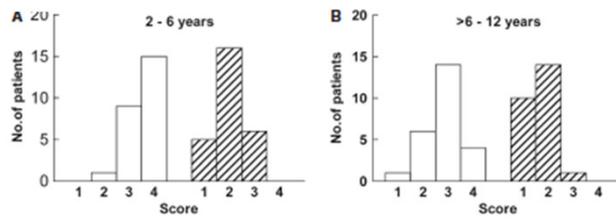
ACTA PÆDIATRICA
EXPLORING THE FUTURE

Acta Paediatr ISSN 0803-5253

REGULAR ARTICLE

In situ coating makes it easier for children to swallow and tolerate tablets and capsules

R El Edetli (rmaa.edetli@karolinska.se)^{1*}, S Ekborg¹, S Lindemalm^{2,3}



Beispiel Pflege: Was bringt ein Fußbad?



„Mit einem Fußbad am Abend habe ich früher den Patienten etwas Gutes getan und sie konnten gut durchschlafen. Heute habe ich dafür keine Zeit mehr und gebe stattdessen das verordnete Schlafmittel“.

Ambulante Pflegekraft, 25 Jahre Berufserfahrung

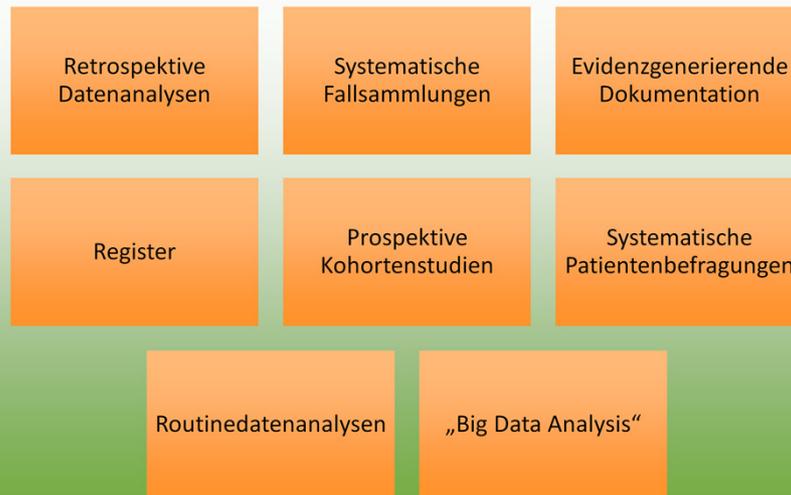
Patientennutzen nicht mit RCTs ausreichend erfassbar



Nicht jede Fragestellung lässt sich mit RCTs beantworten.



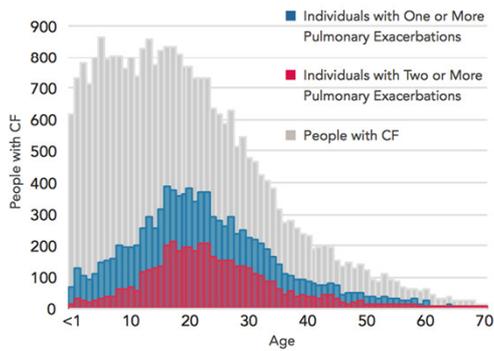
Alternative und supportive Stärkung des Evidenzkörpers



Cave: „Big Data“ als Buzzword, aber: Potenzial verstehen wir heute erst anfanghaft.
EMA trägt diesen Ansätzen mit „adaptive Pathways“ und „adaptive Licensing“ Rechnung.
Auch HTA-Institutionen (z.B. NICE) stehen dem offen gegenüber.

Mukoviszidose: Patientenregister als Grundlage für Verbesserungen der Versorgungsqualität

Pulmonary Exacerbations by Age, 2014



Patientregistry der Cystic Fibrosis Foundation, www.cff.org, 2016

Exacerbation Treatment Duration in Days, by Center							
	0	10	20	30	Median	Min	Max
Median Total Duration of IV Antibiotic Treatment for a Pulmonary Exacerbation in Individuals Less than 18 Years	[Box plot]				13.1	4.0	21.0
Median Duration of Hospital Stay for Treatment of a Pulmonary Exacerbation in Individuals Less than 18 Years	[Box plot]				9.7	3.0	15.0
Median Total Duration of IV Antibiotic Treatment for a Pulmonary Exacerbation in Individuals 18 Years and Older	[Box plot]				14.0	4.0	23.5
Median Duration of Hospital Stay for Treatment of a Pulmonary Exacerbation in Individuals 18 Years and Older	[Box plot]				8.0	2.9	15.0

Glucose Testing in Non-Diabetic Individuals, by Center							
	0	50	100	Median	Min	Max	
Any Glucose Measurements in Non-Diabetic Individuals 10 to 17 Years	[Box plot]				92.3	21.1	100.0
Any Glucose Measurements in Non-Diabetic Individuals 18 Years and Older	[Box plot]				84.8	30.8	100.0
OGTT Screening in Non-Diabetic Individuals 10 to 17 Years	[Box plot]				53.6	0.0	95.0
OGTT Screening in Non-Diabetic Individuals 18 Years and Older	[Box plot]				27.5	0.0	88.2

Wann ist ein Patientenregister sinnvoll?

Epidemiologie und Pathophysiologie

- Inzidenz/Prävalenz, Demographie
- Genetik
- Gesundheitsstatus der Patientenpopulation
- "natürlicher Verlauf"

Versorgungsforschung

- Diagnosewege/-zeit und Patientenpfade
- Versorgungsstrukturen, -prozesse, -ergebnisse

Arzneimittelentwicklung

- Evidenzerweiterung Nutzen/Risiko-Profil
- Erfüllung von regulatorischen Auflagen (z.B. Post-Approval-Safety-Studies)

Der Evidenzkörper kann auf verschiedene Weise gestärkt werden.



Zum Mitnehmen:

Für den individuellen Patienten ist der erlebbare Nutzen entscheidend. Dieser steht in keinem unmittelbaren Zusammenhang mit Studienergebnissen.

Wir brauchen Methodenvielfalt, um den Patientennutzen verstehen zu können.

Nicht jede Fragestellung lässt sich mit RCTs beantworten.

Der Evidenzkörper kann auf verschiedene Weise gestärkt werden.

Patientenorientierung leben ... und erlebbar machen !



admedicum GmbH
An der Wachsfabrik 25
50996 Köln

Geschäftsführer:
Dr. Andreas L.G. Reimann, MBA
Tel.: +49-2236-947.33.60
Fax: +49-221-985.455.1
info@admedicum.de
www.patientenagentur.de



Strategie



Produktentwicklung



Servicedesign



Therapieadhärenz



Versorgungsprozesse



Kommunikation