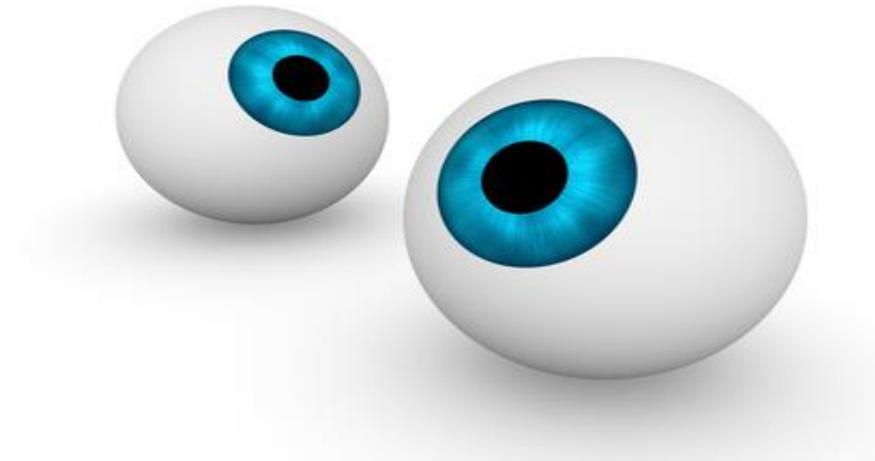


Gibt es Evidenz außerhalb von RCTs?



Verschiedene Blickwinkel auf Evidenzen

Es kommt drauf an!



Verschiedene Blickwinkel auf Evidenzen

- Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) bilden bei Arzneimitteln das zentrale Fundament für den Nachweis von Wirksamkeit und Sicherheit. Jedoch stößt dieses Studiendesign bei bestimmten Fragestellungen und Wirkstoffklassen, insbesondere in der Versorgungsforschung und bei der Bewertung von Arzneimitteln, an seine Grenzen!



Verschiedene Blickwinkel auf Evidenzen

Randomized Controlled Trial

- Risiken werden durch Randomisierung vorab ausgeglichen
- idealisierte Bedingungen
- definierte Ausgangskriterien
- externe Validität ist nicht gewährleistet, dafür aber die interne Validität

Verschiedene Blickwinkel auf Evidenzen

NIS bzw. epidemiologische Studien

- Prospektive Kohortenstudien
- Pragmatische Studien mit Randomisierung
- Patienten Surveys
- Kombinationen von Patienten Surveys und prospektiven Kohortenstudien
- Sekundärdatenanalysen
- Register
- Hybridstudien aus Sekundärdatenanalysen und prospektiven Daten (Data Linking)

Etymologischer Blickwinkel

Das Substantiv **Evidenz** ist abgeleitet vom Adjektiv **evident**, das im 18. Jahrhundert dem lat. Wort **evidens** (deutsch ersichtlich, augenscheinlich) entlehnt wurde. Diesem Adjektiv liegt das lat. Verb **videre** (deutsch: sehen) zugrunde, dem das deutsche Wort **Vision** entstammt. Das lat. Substantiv **Evidentia** wird mit **Anschaulichkeit** übersetzt. (Wikipedia)



Philosophischer Blickwinkel

- Evidenz bezeichnet das dem Augenschein nach unbezweifelbar Erkennbare oder die unmittelbare, mit besonderem Wahrheitsanspruch auftretende vollständige Einsicht. (Wikipedia)



Sprachlicher Blickwinkel

Der **philosophische Begriff Evidenz** darf nicht mit dem **englischen Wort evidence** verwechselt werden, das heute eher mit **Beweis oder Beleg**, im juristischen Bereich auch mit Zeugenaussage übersetzt wird. Insofern ist die englische Bezeichnung **evidence-based medicine** für eine medizinische Entwicklungsrichtung durch die deutsche Übersetzung Evidenzbasierte Medizin **nicht korrekt** wiedergegeben. (Wikipedia)



Medizinischer Blickwinkel

evidence-based medicine (Haynes et al., 2002)

Schnittmenge:

- aktueller Diagnose und Rahmenbedingungen
- aktuellem Stand der Forschung
- klinischer Erfahrung und Expertise
- Präferenzen und Handlungen des Patienten



Medizinischer Blickwinkel



- **Evidenz umgangssprachlich: Augenschein, Offenkundigkeit, völlige Klarheit**
- Im Kontext der **Evidenzbasierten Medizin** hat der Begriff Evidenz eine völlig andere Bedeutung. Hier leitet er sich vom englischen Wort "evidence" (= Aussage, Zeugnis, Beweis, Ergebnis, Unterlage, Beleg) ab und bezieht sich auf die **Informationen aus wissenschaftlichen Studien und systematisch zusammengetragenen klinischen Erfahrungen**, die einen Sachverhalt erhärten oder widerlegen.
- Evidenzbasierte Medizin (EbM = beweisgestützte Medizin) ist demnach der gewissenhafte, ausdrückliche und vernünftige Gebrauch der **gegenwärtig besten externen, wissenschaftlichen Evidenz für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung individueller Patienten**.
- Konzept der EbM sind IQWiG und G-BA bei Bewertung und Entscheidungen zur medizinischen Versorgung sowie der von der GKV zu erstattenden Leistungen verpflichtet

Kritischer Blickwinkel



„... **das Evidenzproblem ist absolut unlösbar** ... alle Argumente für die Evidenz stellen einen Teufelskreis dar und alle Argumente gegen sie einen Selbstwiderspruch... Wer für die Evidenz argumentiert, begeht einen Zirkel, denn er will beweisen, dass es die Evidenz gibt; das zu Beweisende soll also das Ergebnis der Überlegungen darstellen, während er vom ersten Augenblick seiner Argumentation an Evidenz bereits voraussetzen muss.

Wer gegen sie argumentiert, begeht einen Selbstwiderspruch; denn er muss ebenfalls voraussetzen, dass seine Argumentationen evident sind. (Wikipedia)

Bauchevidenz

Josef Hecken auf einer Veranstaltung zu Patientenpräferenzen:

- Momentan fälle der G-BA seine Entscheidungen in dieser Hinsicht noch weitgehend auf der Grundlage von „**Bauchevidenz**“, die aber nach seinem Willen durch wissenschaftliche Evidenz ersetzt werden sollte.

(aus „Gerechte Gesundheit Ausgabe 33, Feb. 2016)



Evidenzeinteilung Cochrane



- Ia wenigstens ein systematischer Review auf der Basis methodisch hochwertiger kontrollierter, randomisierter Studien (RCTs)
- Ib wenigstens ein ausreichend großer, methodisch hochwertiger RCT
- IIa wenigstens eine hochwertige Studie ohne Randomisierung
- IIb wenigstens eine hochwertige Studie eines anderen Typs quasi-experimenteller Studien
- III mehr als eine methodisch hochwertige nichtexperimentelle Studie
- IV Meinungen und Überzeugungen von angesehenen Autoritäten (aus klinischer Erfahrung); Expertenkommissionen; beschreibende Studien

Zur Beschreibung von Studiendesigns zur Ermittlung von Daten z.B. zur Therapie geeignet, weniger z.B. für die Diagnose geeignet

Evidenzeinteilung BÄK (2011)



- I Evidenz aus mindestens einer korrekt randomisierten Studie

- II-1 Evidenz aus gut angelegten kontrollierten Studien ohne Randomisierung

- II-2 Evidenz aus gut angelegten Kohorten- oder Fall-Kohorten- Studien vorzugsweise von mehr als einem Zentrum oder einer Forschungsgruppe

- II-3 Evidenz aus multiplen Zeitserien mit oder ohne Intervention. Wichtige Ergebnisse aus unkontrollierten Studien können auch zu diesem Evidenztyp gerechnet werden.

- III Meinungen von angesehenen Experten, gestützt auf klinische Erfahrungen, deskriptive Studien oder Berichte von Expertenkommissionen

Evidenzeinteilung CEBM



CENTRE FOR EVIDENCE BASED MEDICINE: UNIVERSITY OF OXFORD

- erweiterte Evidenzhierarchie
- geht auf die Erfordernisse unterschiedlicher Fragestellungen ein
- ermöglicht Berücksichtigung von Schwächen in der Ausführung einer Studie und Inkonsistenzen zwischen mehreren Studien

Do you have good reason to believe that your patient is sufficiently similar to the patients in the studies you have examined?

Evidenzgüte und Evidenzstärke



- Abzugrenzen von diesen Klassifikationen von **Evidenzgüte** sind Einteilungen zur **Stärke von Empfehlungen**. Diese berücksichtigen neben der Qualität der Einzelstudien die Gesamtheit der Evidenz zu einer Frage. Ein bekanntes Beispiel ist die **Scottish Intercollegiate Guidelines Network Grading Review Group** die Empfehlungen zwischen A und D vergibt. Vergleichbare Systeme werden zur Zeit auch in vielen deutschen Leitlinien verwendet.

Evidenzbewertung nach GRADE

„Dieses Nebeneinander unterschiedlicher Systeme der Bewertung von Qualität und Empfehlungsstärke kann verwirren.“

- Seit dem Jahr 2000 hat sich daher eine internationale Arbeitsgruppe GRADE Working Group (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) zur Aufgabe gemacht, diese zu ordnen und weitere wichtige Aspekte wie Relevanz und Durchführbarkeit mit zu berücksichtigen.



„Die Regelungsdichte in Bezug auf die ... Forschung sucht ihresgleichen und lässt den Normanwender doch teils ratlos zurück.“ (Frohn/Brixius in PharmInd 77 Nr. 5 . 703 708 (2015))

Evidenzeinteilung G-BA



I a

Systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe Ib

I b

Randomisierte klinische Studien

II a

Systematische Übersichtsarbeiten der Evidenzstufe IIb

II b

Prospektiv vergleichende Kohortenstudien

III

Retrospektiv vergleichende Studien

IV

Fallserien und andere nicht vergleichende Studien

V

Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte, nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Konsensuskonferenzen und Berichte von Expertenkomitees

Evidenzeinteilung HTA



- aus sorgfältig geplanten, gut durchgeführten, hochwertigen wissenschaftlichen Studien
- für verschiedene Arten von Fragen sind jeweils unterschiedliche wissenschaftliche Untersuchungsmethoden (Studientypen)
- randomisierte kontrollierte Studien beste Möglichkeit für Interventionen

ABER:

nicht für alle denkbaren Fragen die beste Form von Evidenz liefert nicht für jede Art von Fragen die besten Antworten stattdessen beispielsweise epidemiologische Studien

Evidenzeinteilung HTA



- Jürgen Windeler: „...es ist zwar möglich ist, auf dieses Verfahren (Randomisierung) zu verzichten, wenn die Strukturgleichheit auf anderem Wege in angemessener Form sichergestellt ist, dass es aber mindestens als sehr unklug bewertet werden muss, nicht zu randomisieren, wenn man es könnte...“

Beispiele Limitationen von RCT

- **Ethische Gründe** sprechen gegen Randomisierung
- **Persönliche Haltung** der Patienten (z.B. bei alternativen Heilmethoden)
- **Finanzierungsprobleme** - RCTs kosten viel Geld, sind die teuerste Form der Forschung zu Arzneimittel und Medizinprodukten. Deshalb ist es für die Gesellschaft und ihr Gesundheitssystem von höchster Bedeutung Kosten zu reduzieren, z.B. durch wertvolle NIS (Politischer Auftrag: Einsparungen im Gesundheitswesen)
- **Rekrutierung** (seltene Erkrankungen, Datenschutz bei genetischer Stratifizierung)
- **chronische Erkrankungen**: Endpunkt-Unterschiede erst nach Jahren sichtbar/darstellbar

Der BIG DATA-Blickwinkel

- mehr als 5000 deutschsprachige Gesundheits-Apps auf deutschen Markt, davon weniger als 10 als Medizinprodukte
- Diktum: More data are better than better data?
- Zukunft: Algorithmen als Evidenzgrundlage?
- Überrollt uns die Big data-Welle?

- Ist die Kombination aus BIG DATA und EbM die Zukunft?

Damit Sie mich nicht falsch verstehen...

ABER (=HYPOTHESE):

- Derzeit werden unterschiedliche Maßstäbe angelegt!
- Es ist nicht ausgeschlossen und somit ein Problem!, dass potentiell nutzenstiftenden Therapien nur aufgrund des Studiendesigns nicht beim Patienten ankommen.
- Durch einseitige Fokussierung auf RCTs ist es möglich, dass das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) einem Arzneimittel fälschlicherweise keinen Zusatznutzen attestiert.
(Hessel, Workshop BPI, vfa, BMC zu Studiendesigns, Okt. 2015)

CAVE: Wird in der FNB der Nutzen nicht nachgewiesen ist das nicht gleichbedeutend, dass das Arzneimittel schlechter oder gar nicht wirkt, nur weil eine Studie, die keine RCT ist, nicht anerkannt wird!

FRAGE: RCTs in der FNB, um Arzneimittel mit nachgewiesenem Nutzen besser zu platzieren?

Harmonisierung der Evidenzstandards

G-BA fokussiert weiter auf Mortalität und akzeptiert selten Morbiditätsendpunkte wie progressionsfreies Überleben. Obwohl die Lebensqualität für Patienten eine enorme Rolle spielt, tut sie das im Zulassungs- und Nutzenbewertungsverfahren eher untergeordnet. Ein **Harmonisierung** der Evidenzstandards von Zulassung und Nutzenbewertung ist unumgänglich“!!!

(Schriftenreihe „Interdisziplinäre Plattform zur Nutzenbewertung“ Heft 2, Januar 2016)



Research - Practice – Gap



- Forderung nach bias-minimierten bzw. minimierenden RCTs bildet nur zufällig und unzureichend die für Routineversorgung – und damit für GKV-Erstattungsentscheidungen relevanten – Fragestellungen (z.B. Ko-Morbidität, Multi-Medikation) ab
- unmöglich für alle für den Versorgungsalltag entscheidenden Fragestellungen neue, weitere RCTs durchzuführen

Was nun ?



Vorschläge (Hessel, Workshop BPI, vfa, BMC zu Studiendesigns, Okt. 2015)

- Bewusste, strengen Regeln folgende Öffnung der akzeptierten Evidenz auch für nicht-randomisierten Studiendesign bei Forschungsfragen, für die keine oder keine Bias-freien RCTs möglich sind
- Genaue Definition der versorgungsrelevanten Fragestellungen und darauf abgestimmte evidenzhierarchisch optimalen Studiendesigns
- Einfordern „guter RCTs“ kombiniert mit einem verantwortungsvollen Zurück zu Archie Cochrane's „Best available evidence“

Politischer Blickwinkel



- RCTs sollten von komplementären Studiendesigns ergänzt werden
- Einbezug von alternativen Studiendesigns muss stets im Einzelfall geprüft werden
- MdB Stamm-Fibich (SPD): „Innovationen müssen auch bei den Patienten ankommen, was momentan nicht immer der Fall ist.“
- MdB Hüppe (CDU) fordert für Politiker „handfeste Entscheidungshilfen vonseiten der Wissenschaft, in welchen Bereichen Evidenz außerhalb von RCTs generiert werden muss... Die Bereitschaft der Politik, sich auf alternative Studiendesigns zuzubewegen, ist in jedem Falle vorhanden.“

David L. Sacketts Blickwinkel

aus dem Grußwort zum EbM Kongreß 2016 in Köln

- „David L. Sackett : „EBM is the integration of best research evidence with clinical expertise and patient values.“
- EbM im Sackett'schen Sinne umfasst dabei die Kompetenzen, Präferenzen und Wertvorstellungen von **Handelnden und Betroffenen**. Wir wollen diesen Aspekt, sozusagen die 3. Säule der Evidenzbasierten Medizin in den Mittelpunkt unserer Jahrestagung in Köln stellen.



Blickwinkel auf Patienten



Patientenpräferenzen müssen stärker in den Fokus gerückt werden (Axel Mühlbacher)

- Die Messung und Berücksichtigung von Patientenpräferenzen ist unverzichtbar, weil das Wissen über kausale klinische Effekte für eine rationale Entscheidungsfindung nicht ausreicht.
- Während unsere Präferenzen im alltäglichen Leben durchaus einen hohen Stellenwert haben, so scheinen die Patientenpräferenzen bei der Nutzenbewertung bisher noch eine stark ungeordnete Rolle zu spielen.
- Notwendig ist es nun, dass die Präferenzen der Patienten evidenzbasiert gemessen werden und wirksam in die Bewertung von Nutzen einfließen.

Blickwinkel auf Patienten



- Rechte für Patientenvertreter finden sich im SGB V und auch in der Geschäftsordnung des G-BA
- Es muss endlich beachtet werden, dass der Nutzen für den Patienten nicht geringer ist als für jeden anderen Akteur des Gesundheitssystems.

Blickwinkel auf Ärzte

aerzteblatt.de

THEMEN DER ZEIT

Versorgungsforschung: Auf gesetzlicher Grundlage systematisch ausbauen

Dtsch Arztebl 2010; 107(26): A-1295 / B-1142 / C-1122

Glaeske, Gerd; Rebscher, Herbert; Willich, Stefan N.

These 1: Versorgungsforschung ist eine notwendige Ergänzung klinischer Studien

BPI-Blickwinkel

LEITFADEN

zur Planung von Versorgungsforschungsstudien
in pharmazeutischen Unternehmen



BPI-Blickwinkel

BPI-Leitfaden

„Outcomes“

- primäre und sekundäre Ergebnisse einer Studie („Outcomes“) = „harte“ klinische Outcomes
- klinische Surrogatparameter,
- die gesundheitsbezogene Lebensqualität,
- sonstige Patient-Reported-Outcomes (PROs),
- Adhärenz/Persistenz in Bezug auf eine Therapie,
- direkte/indirekte Behandlungskosten sowie

BPI-Blickwinkel

BPI-Leitfaden

- **„Gesundheitsbezogene Lebensqualität:**
mit validierten Fragebögen ermittelte gesundheitsbezogene Lebensqualität
- **Sonstige PROs:**
Präferenzen, unter anderem ermittelt in sogenannten Discrete Choice-Analysen
- **Patientenzufriedenheit**
- **Schmerz**



BPI-Blickwinkel

BPI-Leitfaden

➤ „Adhärenz/Persistenz:

Qualität der Therapieumsetzung und generelle Therapietreue von Patienten z.B. durch Patientenbefragungen oder Messung auf Basis von Kassendaten



➤ Kosten:

Direkte Kosten (Medikation, Hospitalisierung und ambulante Behandlung) und indirekte Behandlungskosten (Arbeitsausfall)

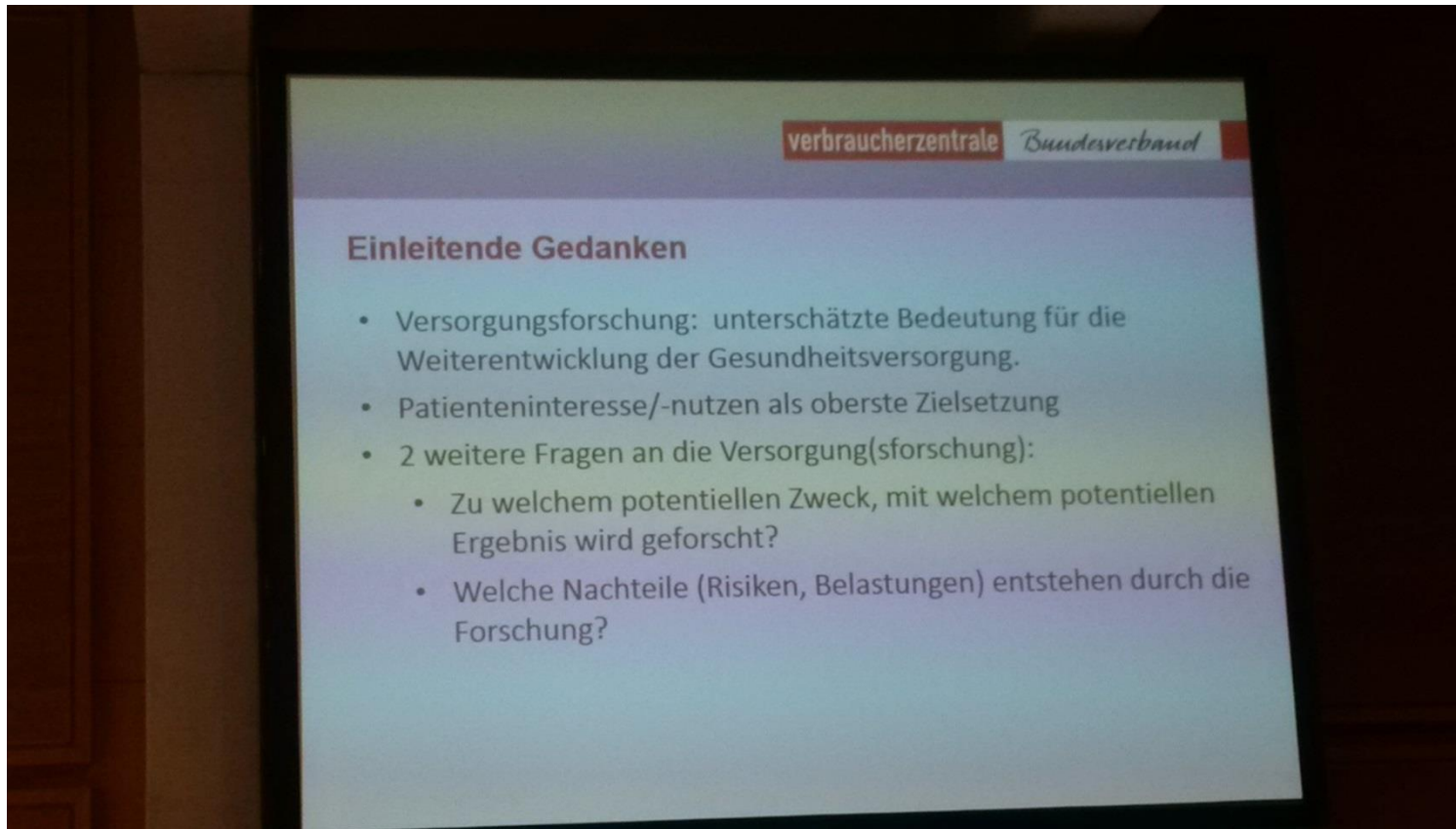
Wichtigkeit und Relevanz der Outcomes leiten sich aus der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion, aber auch aus den wichtigsten Adressaten der Studie ab.

Blickwinkel auf Akzeptanz der Evidenz außerhalb der RCT

- Die Akzeptanz durch die genannten Gruppen hängt von zahlreichen Faktoren ab und ist auch laufenden Änderungen unterworfen. So spielen auch qualitative Faktoren wie der Umfang verfügbarer klinischer Daten in der Indikation oder die bisherige Akzeptanz von Real-World-Daten in der speziellen Indikation eine Rolle.
- Die Akzeptanzwahrscheinlichkeit fällt und steigt mit der Qualität einer Studie!

Blickwinkel auf Akzeptanz

➤ Evidenz als Verbraucherschutz:

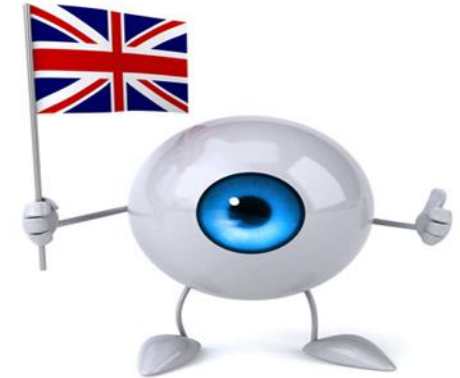


verbraucherzentrale Bundesverband

Einleitende Gedanken

- Versorgungsforschung: unterschätzte Bedeutung für die Weiterentwicklung der Gesundheitsversorgung.
- Patienteninteresse/-nutzen als oberste Zielsetzung
- 2 weitere Fragen an die Versorgung(sforschung):
 - Zu welchem potentiellen Zweck, mit welchem potentiellen Ergebnis wird geforscht?
 - Welche Nachteile (Risiken, Belastungen) entstehen durch die Forschung?

Beispiele für Akzeptanz



- A **post-authorisation safety study (PASS)** is defined in Article 1(15) of Directive 2001/83/EC **as any study** relating to an authorised medicinal product conducted with the aim of identifying, characterising or quantifying a safety hazard, confirming the safety profile of the medicinal product, or of measuring the effectiveness of risk-management measures.

Beispiele für Akzeptanz



Anwendungsbeispiele für Extrapolation:

- Kinderarzneimittel
(Reflection paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development)

- Phytotherapeutika



Beispiele für Akzeptanz



ENGLISH PRESSE RSS GLOSSAR KONTAKT | LEICHTE SPRACHE

Suchbegriff

Über das BfArM [Arzneimittel](#) [Medizinprodukte](#) [Bundesopiumstelle](#) [Forschung](#) [Service](#)

Nicht-interventionelle Prüfungen



Paul-Ehrlich-Institut

Newsletter | RSS Feeds | Kontakt | English | Deutsch

Informationen Institut Forschung Arzneimittel Vigilanz IVD Veranstaltungen Service

Suchbegriff

Beispiele für Akzeptanz

- **Hemangiol®** (Propranolol)

Compassionate Use

- **Blinicyto®** (Blinatumomab)

retrospektive Kohortenstudie

- **Orphacol®** (Cholsäure)

Fallberichte, Literaturrecherche



Blickwinkel auf die Kosten

aus dem BPI-Leitfaden:

„Argumente, die darauf abstellen, dass beispielsweise prospektive Studien oder repräsentative Patient Surveys mit einem zu hohen zeitlichen/finanziellen Aufwand verbunden sind und deshalb auf einfachere Designs wie Datenbankstudien oder Panelbefragungen zurückgegriffen wurde, sind in der Regel wissenschaftlich nicht akzeptabel, so wie sie auch bei klinischen Studien nicht akzeptabel wären.“



Blickwinkel und Positionen des BPI

- **Verfügbarkeit von Routinedaten der Sozialversicherung** ergänzen, um Stammdaten und ein Regionalmerkmal (Kreis) der Versicherten, Versicherungszeiten, Todeszeitpunkte sowie Daten zu Pflegeversicherung und Rehabilitation für die Forschung nutzbar machen zu können
- **geregelter Zugang zu Sozialversicherungsdaten für alle Teilnehmer am Gesundheitsmarkt**, um Ergebnisse aus klinischen Studien unter Alltagsbedingungen zu evaluieren bzw. um gemeinsame Handlungsfelder zu identifizieren und die Versorgungsqualität zu verbessern.
- **stärkere Berücksichtigung von Patientenpräferenzen** zur Gewinnung wesentlicher Erkenntnisse zu patientenrelevanten Endpunkten für versorgungsrelevante Nutzenbewertung und Beurteilung der Gesamtperformance der Versorgung

Blickwinkel und Positionen des BPI



Positionspapier

Zugang zu Arzneimitteln

Blick der Wissenschaft

PD Dr. Kurt Bestehorn im Interview mit der „pharmazeutischen medizin (1,2014):

- „....Ähnliches gilt auch für die Daten aus der Versorgungsforschung, deren Bedeutung weiter zunehmen wird. So kann der G-BA gemäß § 92 Abs. 2a SGB V vom pU fordern, innerhalb einer angemessenen Frist versorgungsrelevante Studien zur Bewertung der Zweckmäßigkeit eines Arzneimittels zur Verfügung zu stellen... **Daher ist es im ureigensten Interesse der „Betroffenen“, schon an der Entwicklung von Methoden zur VF aktiv Anteil zu nehmen und diesen Bereich und die Deutungshoheit nicht nur Institutionen wie dem IQWiG oder dem G-BA zu überlassen.“**



Botschaft

Ja, es gibt Evidenz außerhalb von RCTs!

Nutzen wir sie!

Entwickeln wir sie weiter!