

Nutzen großer Patientendatenbanken
bei der Risikobewertung von
Arzneimittelanwendungen
auf Basis des Tools
IMS[®] Disease Analyzer - mediplus[®]

12. GAA-Jahrestagung

Dresden, 30. November 2005

Detlef Schröder-Bernhardi, Karel Kostev, Gerhard Dietlein



Nutzen großer Patientendatenbanken bei der Risikobewertung von Arzneimittelanwendungen

Basisinformationen zu Disease Analyzer

- Anwendungsbeispiel
 - Charakteristika der untersuchten Substanz Cimicifuga
 - Studiendesign
 - Beschreibung des untersuchten Kollektivs
 - Überprüfung der Validität von Disease Analyzer
 - Ergebnisse der Überlebensanalysen
 - Bewertung der Ergebnisse
- Stellenwert von Disease Analyzer für wissenschaftliche Analysen
- Ausblick

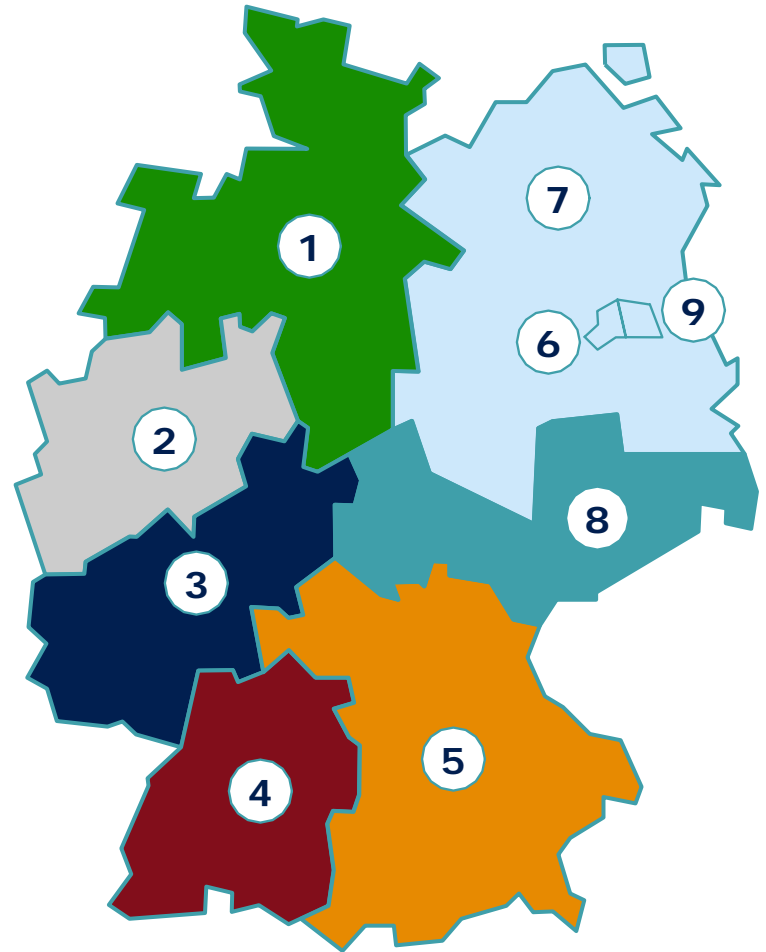
Daten von mehr als 1.900 Praxen sind die Basis für tatsächliche Therapie- und Krankheitsverläufe

- Daten werden direkt aus Praxiscomputersystemen gewonnen
- Harte Fakten aus dem Praxis-Alltag
- Tatsächliche Therapie- und Krankheitsverläufe
- Pseudomisierter Datenabzug über standardisierte Schnittstellen
- Monatliche Updates sechs Wochen nach Monatsabschluss in der Datenbank verfügbar
- Deutschlandweit mehr als 1.900 Arztpraxen an das IMS-Netzwerk angeschlossen; weiterer Panelausbau in Vorbereitung
- 11 verschiedene Facharztgruppen und 6 Praxisschwerpunkte

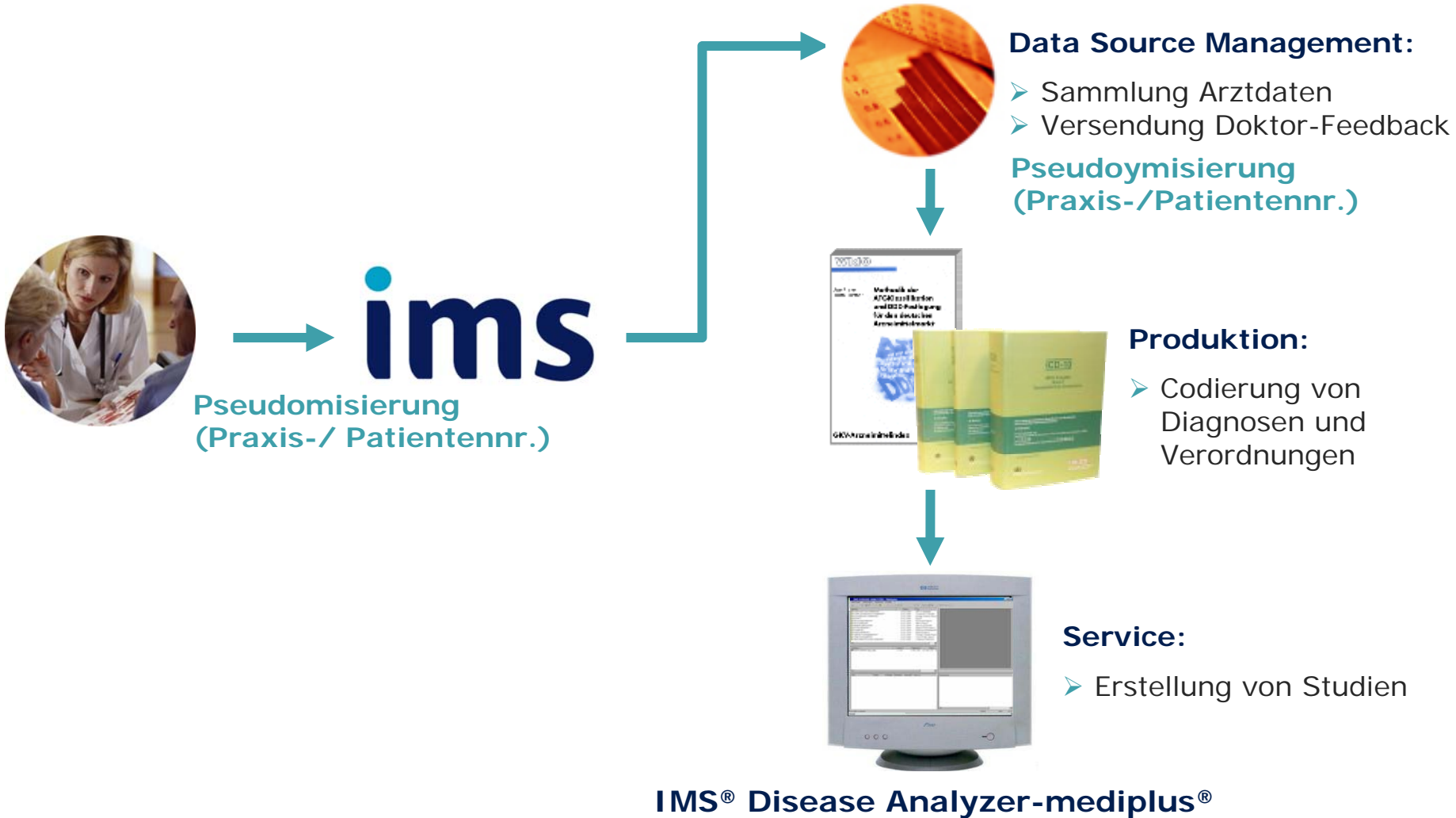
Die Auswahl der EDV-Praxen nach Schichtungskriterien gewährleisten Repräsentativität

Schichtungskriterien sind:

- Fachgruppe
- Region
- Gemeindegröße
- Arztalter



Datenschutz ist oberstes Gebot



IMS® Disease Analyzer – mediplus®

- liefert Informationen zu **Arzt- und Patient**

- **Arztstammdaten**

- Fachgruppe
- Alter, Geschlecht
- Region, Gemeindegröße
- Praxistyp
- Niederlassungsjahr
- Anzahl Klinikjahre
- Anzahl Praxishilfen

- **Praxisgröße**

- Patienten pro Praxis
- Verordnungen pro Praxis

- **Patientenstammdaten**

- Alter, Geschlecht
- Größe, Gewicht
- Versicherungsstatus
- Krankenkasse
- Gebührenordnung

- **Risikofaktoren**

- Raucher, Adipositas

- **Besuchsfrequenzen**

- **Bescheinigungen**

- KH-Einweisungen+Überweisungen
- AU-Bescheinigungen

- **In Vorbereitung: Umsetzung Laborparameter und Leistungsziffern**

IMS[®] Disease Analyzer – mediplus[®]:

- liefert Informationen zu **Diagnosen**

- **ICD 10-Codes (Level 1 – 5)***
- **Diagnosensicherheit**
 - manifest/ gesichert
 - Verdacht auf ...
 - Ausschluss von ...
 - Zustand nach ...
- **Krankheitsdauer (berechnete Variable)**
 - Ersterkrankung
 - „Wiederholungs“-Diagnose
- **Diagnosentyp (berechnete Variable)**
 - akut
 - chronisch
 - chronisch-rezidivierend
- **Diagnose und Therapie**
 - Medikamentös therapiert
 - Nicht-medikamentös therapiert

* Seit 1.1.2004 werden die erweiterten Regeln des ICD-10-GM, Version 2004 berücksichtigt.
In UK stehen zusätzlich "Read-Codes" zur Verfügung.
Eine Codierung nach MedDRA ist für niedergelassene Praxen nicht geplant.

IMS[®] Disease Analyzer – mediplus[®]:

- liefert Informationen zu **Therapien**

- **Arzneimittel**

- Hersteller
 - Originalanbieter
 - Generika-Firma
 - Re-Importeur
- ATC (1. – 4. Level)
- Substanz (bei Mono-Präparaten)
- Produkt (Brand Name)
- Darreichungsform
- Handelsform (PZN)
- Packungsgröße
- Preis (Herstellerabgabepreis)

- **Nicht-Arzneimittel**

- Heilmittel
- Hilfsmittel
- Sachbedarf

- **Rezeptkennzeichnung**

- Kasse
- Privat
- Muster
- Grünes Rezept

- **Dosierungsempfehlungen**

- **Therapiewechsel (berechnet)**

Für die letzten 12 Monate besteht Zugriff auf Daten von mehr als 3 Millionen Patienten

Fachgruppen	# Dauerpanelpraxen für die letzten 12 Monate	# Patienten für die letzten 12 Monate
Allgemeinärzte, Praktiker und Internisten (APIs)	784	1.518.697
Pädiater	102	253.211
Gynäkologen	168	394.803
Dermatologen	33	147.319
HNO	49	166.940
Neurologen / Psychiater	66	95.950
Orthopäden	57	190.745
Urologen	46	107.827
Chirurgen	43	129.011

Stand: September 2005

Nutzen großer Patientendatenbanken bei der Risikobewertung von Arzneimittelanwendungen

- Basisinformationen zu Disease Analyzer



Anwendungsbeispiel

- Charakteristika der untersuchten Substanz Cimicifuga
- Studiendesign
- Beschreibung des untersuchten Kollektivs
- Überprüfung der Validität von Disease Analyzer
- Ergebnisse der Überlebensanalysen
- Bewertung der Ergebnisse
- Stellenwert von Disease Analyzer für wissenschaftliche Analysen
- Ausblick

Pharmakoepidemiologische Kohortenstudie zur Anwendung von Arzneimitteln mit dem isopropanolischen Extrakt aus *Cimicifuga racemosa* (iCR) bei Brustkrebspatientinnen

Schröder-Bernhardi, D.¹

Kostev, K.¹

Dietlein, G.¹

Henneicke-von Zepelin, H.-H.²

Stammwitz, U.²

Becher, H.³



Actaea (syn. *Cimicifuga*)
racemosa

Traubensilberkerze
Black Cohosh


¹IMS HEALTH GmbH & Co. OHG, Frankfurt/Main

²Schaper & Brümmer GmbH & Co. KG, Salzgitter

³Ruprecht-Karls-Universität, Heidelberg

Nutzen großer Patientendatenbanken bei der Risikobewertung von Arzneimittelanwendungen

Anwendungsbeispiel

- 
- **Charakteristika der untersuchten Substanz Cimicifuga**
 - Studiendesign
 - Beschreibung des untersuchten Kollektivs
 - Überprüfung der Validität von Disease Analyzer
 - Ergebnisse der Überlebensanalysen
 - Bewertung der Ergebnisse

Charakteristika der untersuchten Substanz Cimicifuga

- Wirksamkeit von Cimicifuga Extrakten gegen klimakterische Beschwerden in placebo-kontrollierten Studien erwiesen
- Selektiv Estrogen Rezeptor Modulator-ähnliche Eigenschaften:
 - keine östrogen-typischen vaginal-zytologischen Veränderungen
 - klinisch keine Zunahme der Endometriumsdicke
 - Einklang mit tierexperimentellen Ergebnissen
 - keine Proliferationsstimulation in Mammakarzinomzelllinien
 - estrogene und antiestrogene Eigenschaften
- Verschiedene ZNS-Rezeptor-Bindungen (wie GABA_A)

Ausgangslage

- Positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für Cimicifuga-Extrakte durch Monographien anerkannt (z.B.WHO 2003)
- iCR-haltige Arzneimittel (Remifemin[®]/ Remifemin[®] plus) verzichten aufgrund der produktspezifischen Sicherheitsdaten auf eine Kontraindikation bei Brustkrebs-Patientinnen
- iCR wird seit Jahrzehnten auch bei Brustkrebs-Patientinnen eingesetzt; bisher keine Anhaltspunkte, die gegen die Sicherheit bei diesem Kollektiv sprechen könnten

Fragestellung

- Lassen sich die Zellkultur- und tierexperimentellen In-Vivo-Ergebnisse durch Humandaten zum rezidivfreien Überleben bestätigen?

Begründung der Datenbankanalyse auf Basis von Disease Analyzer

- Klinische Prüfungen (Jacobsson 2001, Hernández 2003) und Anwendungsbeobachtungen (Briese 2005, Fischer 2005) sprechen bisher nicht gegen die Sicherheit des iCR bei diesem Patientinnen-Kollektiv, sind aber für diese Fragestellung zu kurz oder klein
- Disease Analyzer bietet eine große Fallzahl bei ausreichender Nachbeobachtungszeit
- Disease Analyzer ist keine tumorspezifische Datenbank, sondern im wesentlichen auf Interventionen und Outcomes beschränkt
- Disease Analyzer enthält im Gegensatz zu Tumorregistern vollständige Informationen zur tumorunabhängigen Therapie

Nutzen großer Patientendatenbanken bei der Risikobewertung von Arzneimittelanwendungen

Anwendungsbeispiel

- Charakteristika der untersuchten Substanz Cimicifuga



Studiendesign

- Beschreibung des untersuchten Kollektivs
- Überprüfung der Validität von Disease Analyzer
- Ergebnisse der Überlebensanalysen
- Bewertung der Ergebnisse

Studiendesign

- **Ein- und Ausschlusskriterien**
- Rohdaten
- Fallauswahl
- **Fallzahl für die statistische Analyse**
- **Statistik**

Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

- Patientinnen mit der Diagnose Mammakarzinom
- Verordnung von Remifemin[®]/ Remifemin[®] plus nach Brustkrebs im Zeitraum vom 01.07.1992 bis 31.12.2003

Ausschlusskriterien:

- Kein metastasierendes Mammakarzinom
- Zweiter Primärtumor, wenn Rezidiv nicht klar zuzuordnen ist
- Beobachtungsdauer von weniger als 6 Monaten, außer wenn in dieser Zeit ein Rezidiv auftritt
- Verordnung anderer Cimicifuga-Präparate

Rohdaten

- Import aus Disease Analyzer-Datenbank
- 1.512 Praxen:
 - 1.278 Allgemeinärzte, Praktiker, Internisten (APIs)
 - 233 Gynäkologen
- 47.795 Fälle (Patientinnen) mit mindestens einem Eintrag Mamma CA = „C50“
- 1.150.236 Einträge

Fallauswahl

- 47.795 Patientinnen mit mindestens 1 Nennung „C50“
- Ausschlüsse
 - 6.373 Verdachtsdiagnose nicht bestätigt
 - 2.079 bei erstmaliger Erwähnung bereits metastasierend
 - 1.580 mit anderem Tumor vor Mammakarzinom
 - 598 mit anderem Primärtumor nach Mammakarzinom
 - 13.066 ohne Bestätigung der einmaligen C50-Nennung
 - 378 Verordnung eines anderen Cimicifuga-Präparates
 - 4.860 Beobachtungsdauer weniger als 6 Monate

Fallzahl für die statistische Analyse

- **18.861 Patientinnen**
 - **1.102** mit Verordnung von Remifemin[®] bzw. Remifemin[®] plus nach Brustkrebs
 - **17.759** ohne eine derartige Verordnung

Statistik

- **Prospektiv in Unkenntnis der Medikationszuordnung definiert**
- **Cox-Regression** $\lambda_{ij}(t) = \lambda_{0j}(t) \exp(\beta x_t + \gamma' z)$ mit
 - Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs als Zielgröße
 - Verordnung von Remifemin®/ Remifemin® plus als zeitabhängigem Faktor
- **Primäres Modell**
 - Alter (Stratifizierungsvariable, in 5-Jahres-Altersgruppen); Tamoxifen binär; Anzahl weiterer VO pro Zeit (klassiert); Anzahl Überweisungen pro Zeit (klassiert)
- **5 weitere Gesamtmodelle zur Validierung mit Variation der Kombinationen obiger Confounder-Kombinationen mit/ohne folgender Kovariaten**
 - Einträge pro Jahr (klassiert), Naturheilverfahren binär, Diagnosejahr binär (klassiert)
- **Kaplan-Meier-Kurven zum rezidivfreien Überleben**

Nutzen großer Patientendatenbanken bei der Risikobewertung von Arzneimittelanwendungen

Anwendungsbeispiel

- Charakteristika der untersuchten Substanz Cimicifuga
- Studiendesign
- **Beschreibung des untersuchten Kollektivs**
- Überprüfung der Validität von Disease Analyser
- Ergebnisse der Überlebensanalysen
- Bewertung der Ergebnisse

Beschreibung des untersuchten Kollektivs

- **Altersstruktur**

Mittleres Alter:

Remifemin-Gruppe	54,59 Jahre
Kontroll-Gruppe	61,85 Jahre
Alle Patientinnen	61,42 Jahre

- **Beobachtungsdauer**

Mittlere Beobachtungsdauer:

Remifemin-Gruppe	4,56 Jahre
Kontroll-Gruppe	3,58 Jahre
Alle Patientinnen	3,64 Jahre

Nutzen großer Patientendatenbanken bei der Risikobewertung von Arzneimittelanwendungen

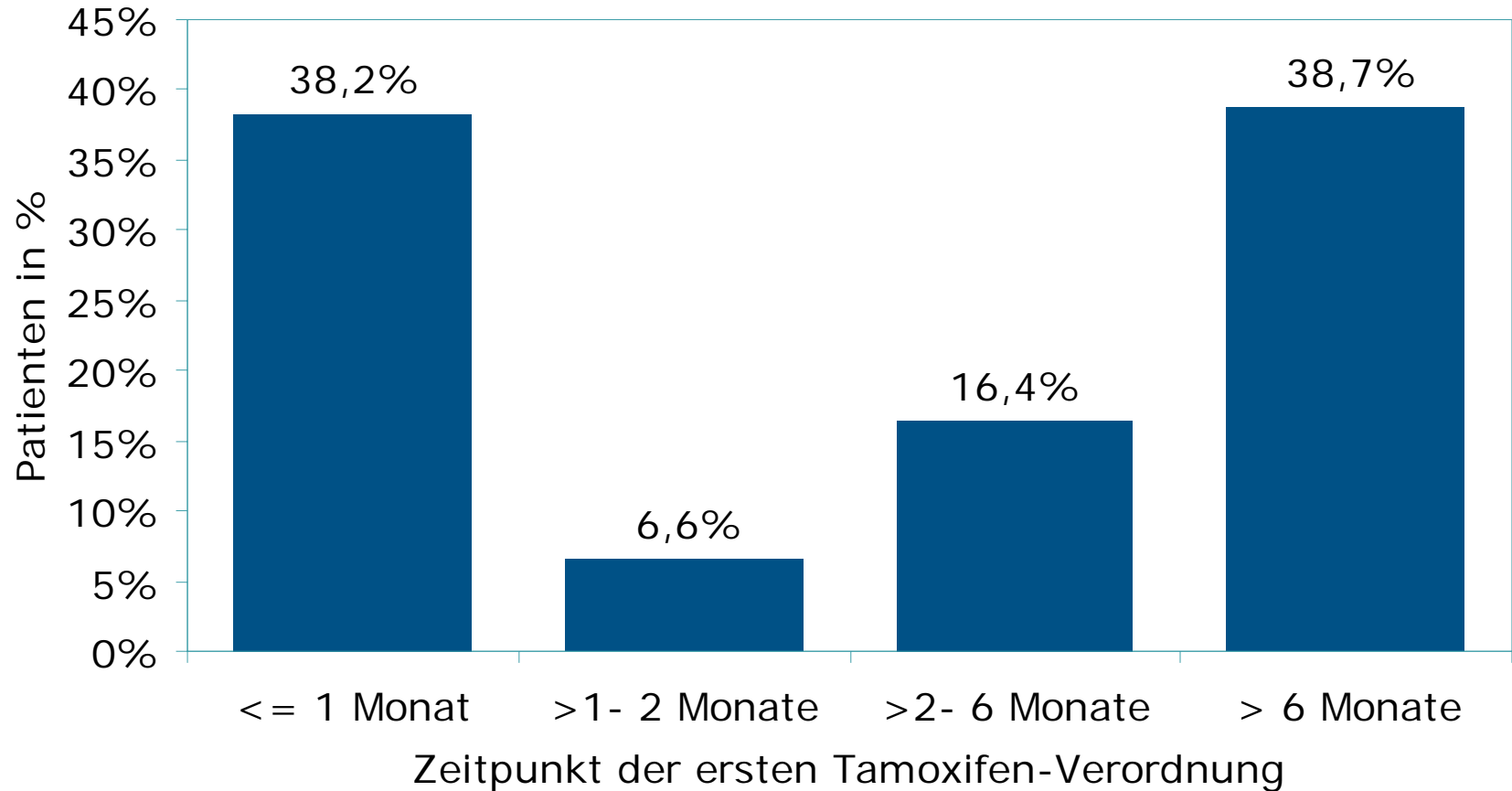
Anwendungsbeispiel

- Charakteristika der untersuchten Substanz Cimicifuga
- Studiendesign
- Beschreibung des untersuchten Kollektivs
- **Überprüfung der Validität von Disease Analyzer**
- Ergebnisse der Überlebensanalysen
- Bewertung der Ergebnisse

Überprüfung der Validität von Disease Analyzer hinsichtlich der Fragestellung

- Zeitpunkt der ersten Tamoxifen-Verordnung nach der Diagnose Mamma-Karzinom
- Rezidivhäufigkeit – gruppenübergreifend
- Rezidivraten pro Altersklasse

Zeitpunkt der ersten Tamoxifen-Verordnung nach der Diagnose Mamma-Karzinom



Rezidivhäufigkeit - gruppenübergreifend

- 3.261 Rezidive (= 17,3% von 18.861)
- mittlere Beobachtungsdauer 3,64 Jahre
- Rezidivrate pro Jahr 4,8 %

Rezidivraten pro Altersklasse

Alters- gruppe	REMIFEMIN-Gruppe			KONTROLL-Gruppe			GESAMT		
	GESAMT	REZIDIV	REZIDIV %	GESAMT	REZIDIV	REZIDIV %	GESAMT	REZIDIV	REZIDIV %
<=40	60	7	11,67%	1.122	280	24,96%	1.182	287	24,28%
41-45	120	12	10,00%	1.052	251	23,86%	1.172	263	22,44%
46-50	184	24	13,04%	1.507	303	20,11%	1.691	327	19,34%
51-55	245	24	9,80%	1.901	366	19,25%	2.146	390	18,17%
56-60	216	29	13,43%	2.414	438	18,14%	2.630	467	17,76%
61-65	142	8	5,63%	2.576	405	15,72%	2.718	413	15,19%
66-70	77	6	7,79%	2.280	341	14,96%	2.357	347	14,72%
71-75	40	2	5,00%	1.962	341	17,38%	2.002	343	17,13%
>75	18	1	5,56%	2.945	423	14,36%	2.963	424	14,31%
SUMME	1.102	113	10,25%	17.759	3.148	17,73%	18.861	3.261	17,29%

Nutzen großer Patientendatenbanken bei der Risikobewertung von Arzneimittelanwendungen

Anwendungsbeispiel

- Charakteristika der untersuchten Substanz Cimicifuga
- Studiendesign
- Beschreibung des untersuchten Kollektivs
- Überprüfung der Validität von Disease Analyser
- **Ergebnisse der Überlebensanalysen**
- Bewertung der Ergebnisse

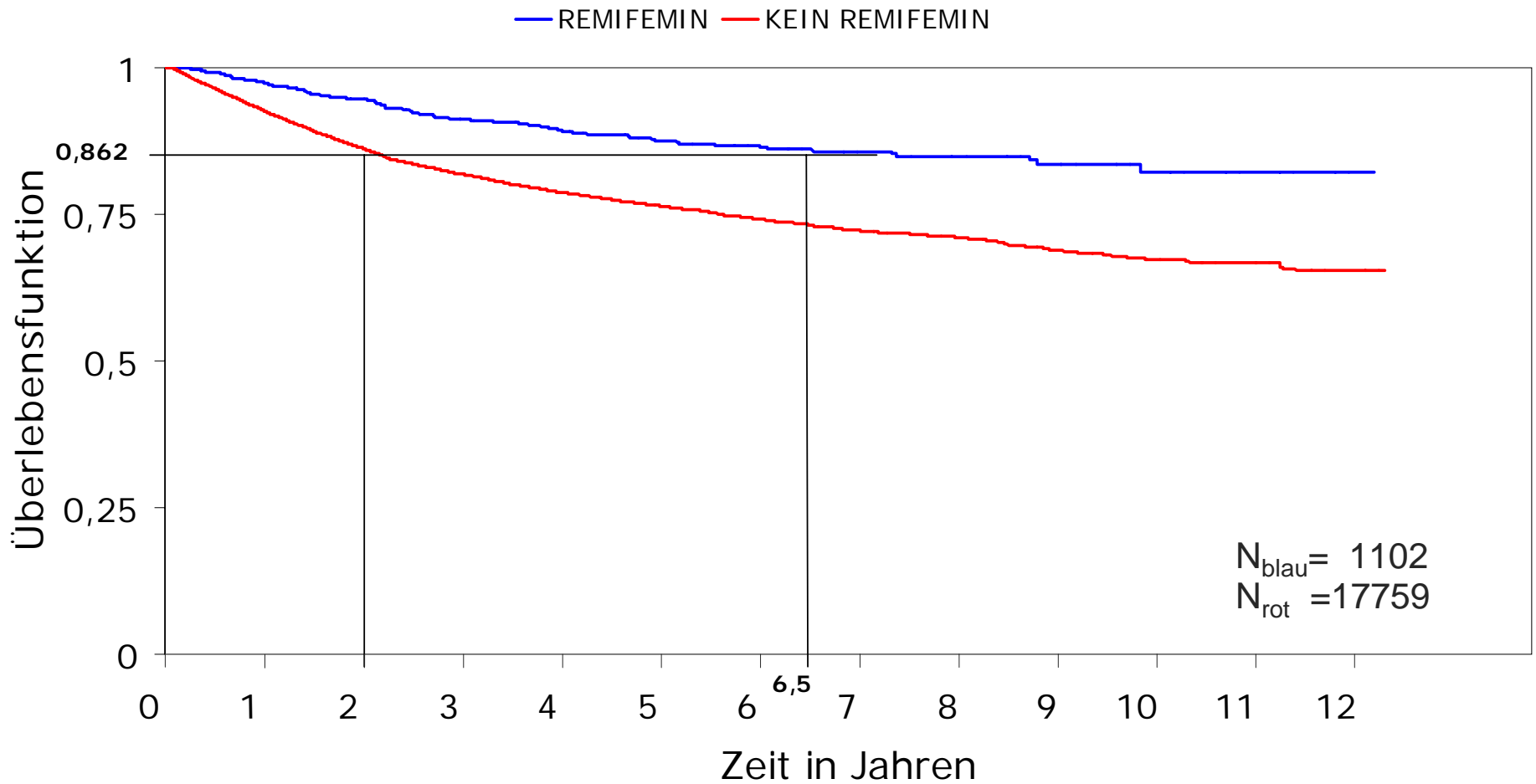
Ergebnisse der Überlebensanalysen

- **Expositionsdauer**
- **Rezidivfreies Überleben**
- Korrelation zwischen
Remifemin- und Tamoxifen-Verordnung
- **Rezidivfreies Überleben unter Tamoxifen-Verordnung**
- **Rezidivfreies Überleben (primäre Cox-Regression)**
- **Rezidivfreies Überleben (validierende
Subgruppenanalysen)**

Expositionsdauer

- Durchschnittlich 5,9 Remifemin-Verordnungen pro Patientin im Datensatz
- Verordnungsanteil etwa 50% (1994: 53%; 1998: 59%; 2000: 47%; Quelle: IMS-VIP)
- Reichweite einer durchschnittlichen Packungsgröße 50 Tage
- jede VO im Datensatz entspricht also einer Exposition von etwa 100 Tagen
- ↪ mittlere Expositionsdauer = 590 Tage

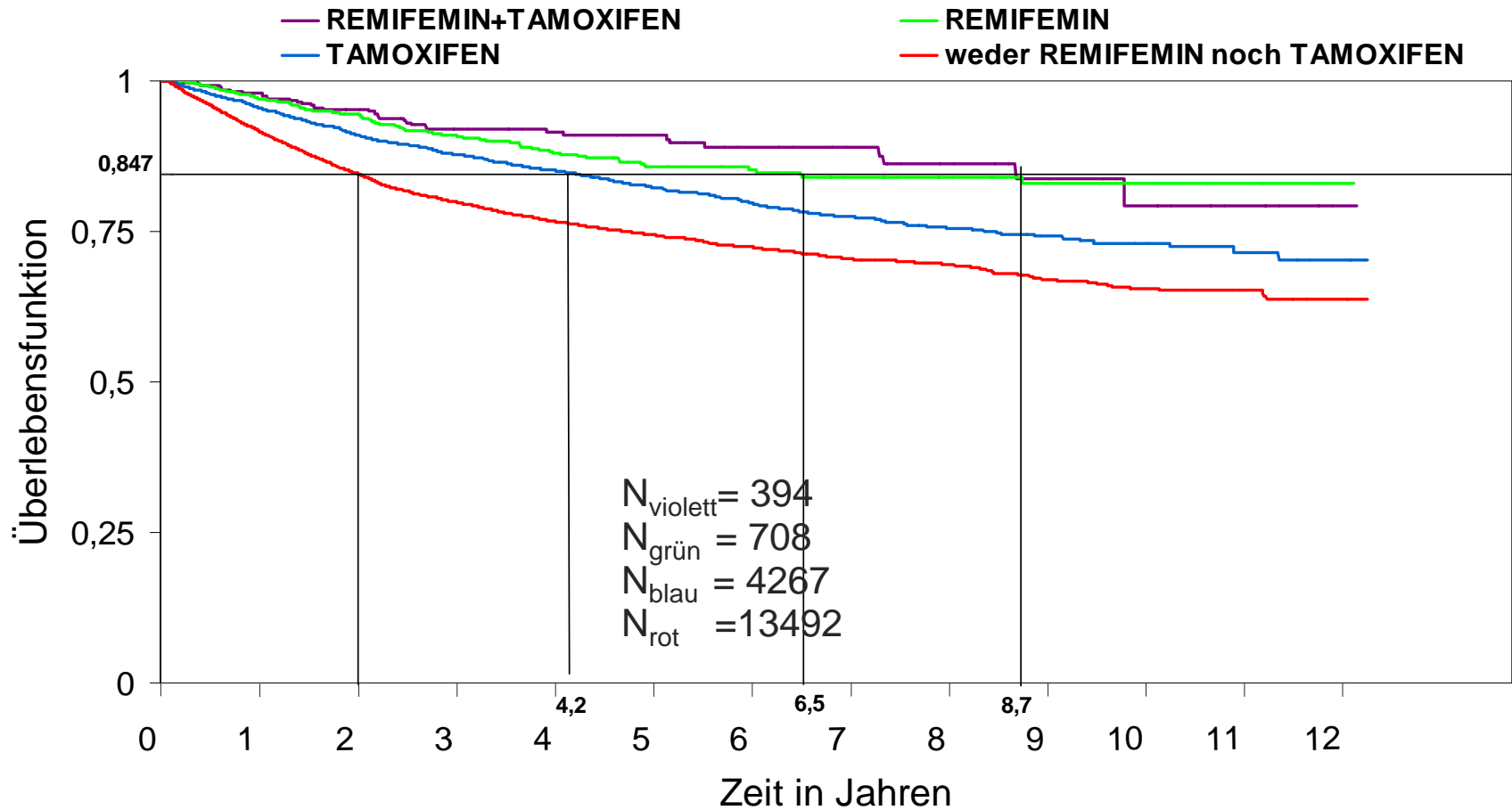
Rezidivfreies Überleben



Korrelation zwischen Remifemin- und Tamoxifen-Verordnung

Häufigkeit Prozent		TAMOXIFEN-Verordnung		TOTAL
		nein	ja	
REMIFEMIN- Verordnung	nein	13492 71,53	4267 22,62	17759 94,16
	ja	708 3,75	394 2,09	1102 5,84
TOTAL		14200 75,29	4661 24,71	18861 100
Chi-Square		Value 76.6816	Prob. <.0001	odds ratio 1.76

Rezidivfreies Überleben unter Tamoxifen-Therapie



Rezidivfreies Überleben (primäre Cox-Regression)

Hazard-Ratio_{iCR} = 0,827 (d.h. 17% niedrigeres Risiko)

$p_{iCR} = 0,038$ (signifikanter Ausschluss jeglicher Risiko-
Erhöhung)

95%-Konfidenzintervall: 0,692 – 0,989

(Alter zur Stratifizierung; Covariaten: Tamoxifen, Anzahl
weiterer VO pro Zeit, Anzahl Überweisungen pro Zeit)

Rezidivfreies Überleben (validierende Subgruppenanalysen)

	Variablen im Modell	Pr > ChiSq	Hazard Ratio	95% KI
I	iCR; Alter zur Stratifizierung	0,0012	0,746	0,625-0,891
II	I + Tamoxifen	0,0015	0,750	0,628-0,896
III	II + Anzahl Einträge/Zeit	0,040	0,830	0,694-0,992
primär	II + Anzahl VO/Zeit + Anzahl Überweisungen/Zeit	0,038	0,827	0,692-0,989
V	II + Naturheilverfahren	0,007	0,736	0,615-0,879
VI	iCR + Tamoxifen + Alter als kategoriale Variable	0,0016	0,751	0,629-0,897

Angegeben sind die Resultate des Einflusses der iCR-haltigen Arzneimittel

Nutzen großer Patientendatenbanken bei der Risikobewertung von Arzneimittelanwendungen

Anwendungsbeispiel

- Charakteristika der untersuchten Substanz Cimicifuga
- Studiendesign
- Beschreibung des untersuchten Kollektivs
- Überprüfung der Validität von Disease Analyser
- Ergebnisse der Überlebensanalysen



Bewertung der Ergebnisse

Bewertung der Ergebnisse

- Valide Diagnose-Angaben
- Plausible Rezidiv-Häufigkeit
- Mittlere Beobachtungsdauer der iCR-Gruppe 4,6 Jahre
- Hazard-Raten zum iCR-Einfluss zwischen 0,74 und 0,83
- Hazard-Rate im Hauptmodell 0,83 (95% KI 0,69-0,99)
- Signifikanter Ausschluss einer Rezidiv-Risiko-Erhöhung durch iCR

Fazit: Der in Remifemin[®] und Remifemin[®] plus enthaltene iCR ist bei klimakterischen Beschwerden von Brustkrebspatientinnen sicher anwendbar.

Nutzen großer Patientendatenbanken bei der Risikobewertung von Arzneimittelanwendungen

- Basisinformationen zu Disease Analyzer
- Anwendungsbeispiel
 - Charakteristika der untersuchten Substanz Cimicifuga
 - Studiendesign
 - Beschreibung des untersuchten Kollektivs
 - Überprüfung der Validität von Disease Analyzer
 - Ergebnisse der Überlebensanalysen
 - Bewertung der Ergebnisse



Stellenwert von Disease Analyzer für wissenschaftliche Analysen

- Ausblick

Der Einsatz von Disease Analyzer in der Wissenschaft hat in den letzten Jahren zugenommen

- Disease Analyzer erweist sich als ein valides Instrument bei der Analyse von Fragestellungen zur Arzneimittelsicherheit
- Aufgrund veränderter Rahmenbedingungen (GMG, IQWiG) nimmt der Einsatz zur Beurteilung der Nutzenbewertung von Arzneimitteln zu
- Mittlerweile wurden mehr als 100 Disease Analyzer-Studien auf europäischer Ebene publiziert, viele in Zusammenarbeit mit Wissenschaftlern aus dem universitären Bereich (Prof. Hasford, Prof. Becher, Prof. Giani, Prof. Willich)
- Das vorgestellte Beispiel wurde bereits erfolgreich bei der Deutschen Menopause Gesellschaft in Münster und der GMDS-Tagung in Freiburg präsentiert; zwei wissenschaftliche Publikationen sind in Vorbereitung

Nutzen großer Patientendatenbanken bei der Risikobewertung von Arzneimittelanwendungen

- Basisinformationen zu Disease Analyzer
- Anwendungsbeispiel
 - Charakteristika der untersuchten Substanz Cimicifuga
 - Studiendesign
 - Beschreibung des untersuchten Kollektivs
 - Überprüfung der Validität von Disease Analyzer
 - Ergebnisse der Überlebensanalysen
 - Bewertung der Ergebnisse
- Stellenwert von Disease Analyzer für wissenschaftliche Analysen



Ausblick

Nutzen großer Patientendatenbanken bei der Risikobewertung von Arzneimittelanwendungen

- Weiterer Ausbau der deutschen Stichprobe, insbesondere im Fachgruppenbereich
- Freischaltung der Laborparameter und Leistungsziffern
- Externe Validierung durch Befragungen
- Ausbau der englischen, französischen und österreichischen Stichprobe
- Aufbau von Disease Analyzer in weiteren Ländern Europas und außerhalb Europas