



N=1-trials bij kleine populaties

Implementatie bij de beoordeling van geneesmiddelen

7 april 2016

ZonMW GGG congres

Stephanie Weinreich, VU Medisch Centrum, Amsterdam

www.vumc.com/researchcommunitygenetics

Belangen

Ook in dienst bij Zorginstituut Nederland (sinds 1-1-2015)

Wat is een N=1-trial?

1		2		3	
A	B	B	A	A	B

Waarom N=1-design gebruiken?

1		2		3	
A	B	B	A	A	B

Beperkingen

- Chronische, stabiele ziekte
- Symptomatische behandeling
- Snelle on- en offset
- Risico op carry-over
- Risico incomplete blinding

Voordelen

- Sterkste vorm bewijs voor individu
- Therapeutische precisie
- Statistische methodes voor aggregatie → populatie-effect
- Efficiënt, dus bij zeldzame ziektes

Toepassing 1 2 3 4

myasthenia gravis (MG)

- auto-immuun ziekte
- spierzwakte, vermoeidheid
- 1^e keus pyridostigmine
- als onvoldoende...



- immuunosuppressiva, b.v. corticosteroïden
- risico's bij hoge dosering, lang gebruik

Toepassing 1 2 3 4

kenmerken van efedrine

- sympathicomimeticum
- tabletten gebruikt in sommige landen voor astma
- tabletten niet geregistreerd in Nederland
- incidenteel gebruikt voor MG
- vergoeding is niet formeel geregeld

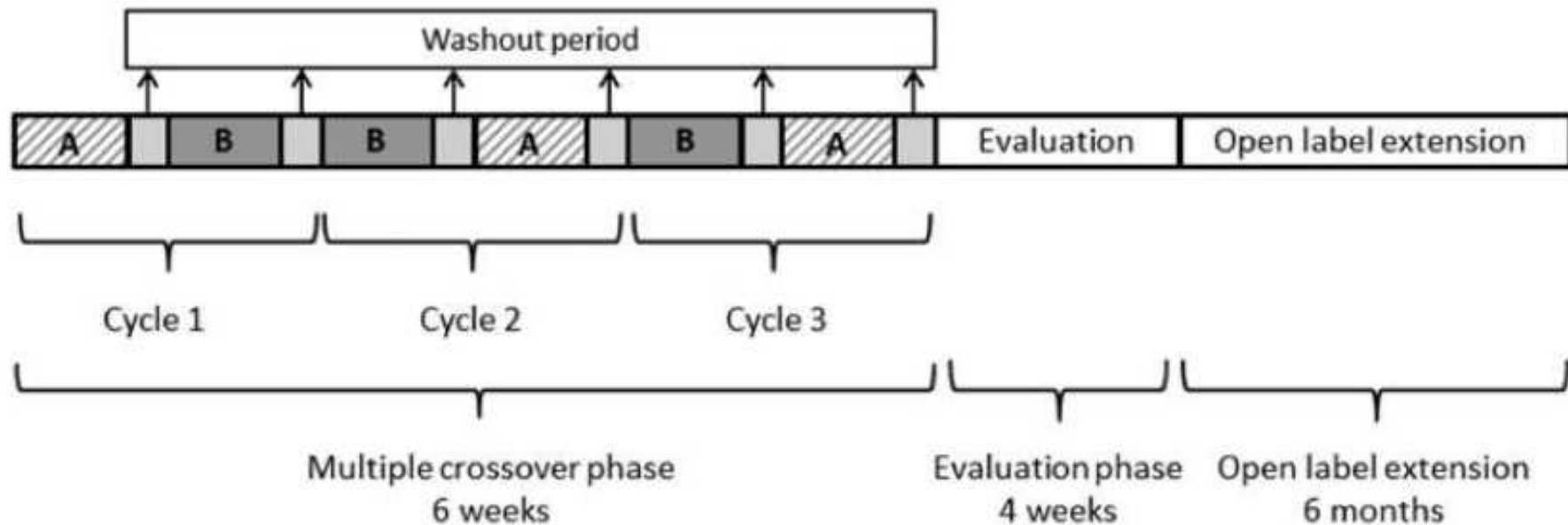
Cochrane review

53 niet-gerandomiseerde studies bij 308 patiënten

Vrinten C et al. Ephedrine for myasthenia gravis, neonatal myasthenia and the congenital myasthenic syndromes. Cochrane Database Syst Rev. 2014;12:CD010028.

Toepassing 1 2 3 4

N=1-trial opzet efedrine bij MG



Vrinten C et al. Ephedrine as add-on therapy for patients with myasthenia gravis: protocol for a series of randomised, placebo-controlled n-of-1 trials. *BMJ Open*. 2015;5(7):e007863.

Bijproduct: effect individuele patiënt

Indien ja, is er een effect op populatieniveau?

Opbrengst

- N=1-trials (RCTs!) kunnen bewijs leveren over effect van behandelingen bij kleine patiëntenpopulaties
- Vergoeding: kaders voor gebruik N=1-data zijn duidelijk
- Registratie: kaders voor gebruik N=1-data minder duidelijk
- N=1-trial kostte €50.000 (+ tijd van adviseurs)
Efedrine kost €1000 per jaar x 40 patiënten=€40.000

Afd. Neurologie, LUMC

Sander Lipka
Jan Verschuuren

Gert van Dijk

Erik Niks
Arda Pels

Chiara Straathof
Ellen Strijbos

Apotheek, LUMC

Kirsten Schimmel

Medische statistiek, LUMC

Erik van Zwet
Giulio Flore

Community Genetics, VUMC

Stephanie Weinreich
Charlotte Vrinten
Martina Cornel

Zorginstituut Nederland

Marja Kuijpers

Spierziekten Nederland

Marcel Timmen

College Beoord. G'middelen

Chiel Hekster[†]