

Wie verlässlich sind HTA-Entscheidungen, die sich auf einzelne RCTs beziehen?

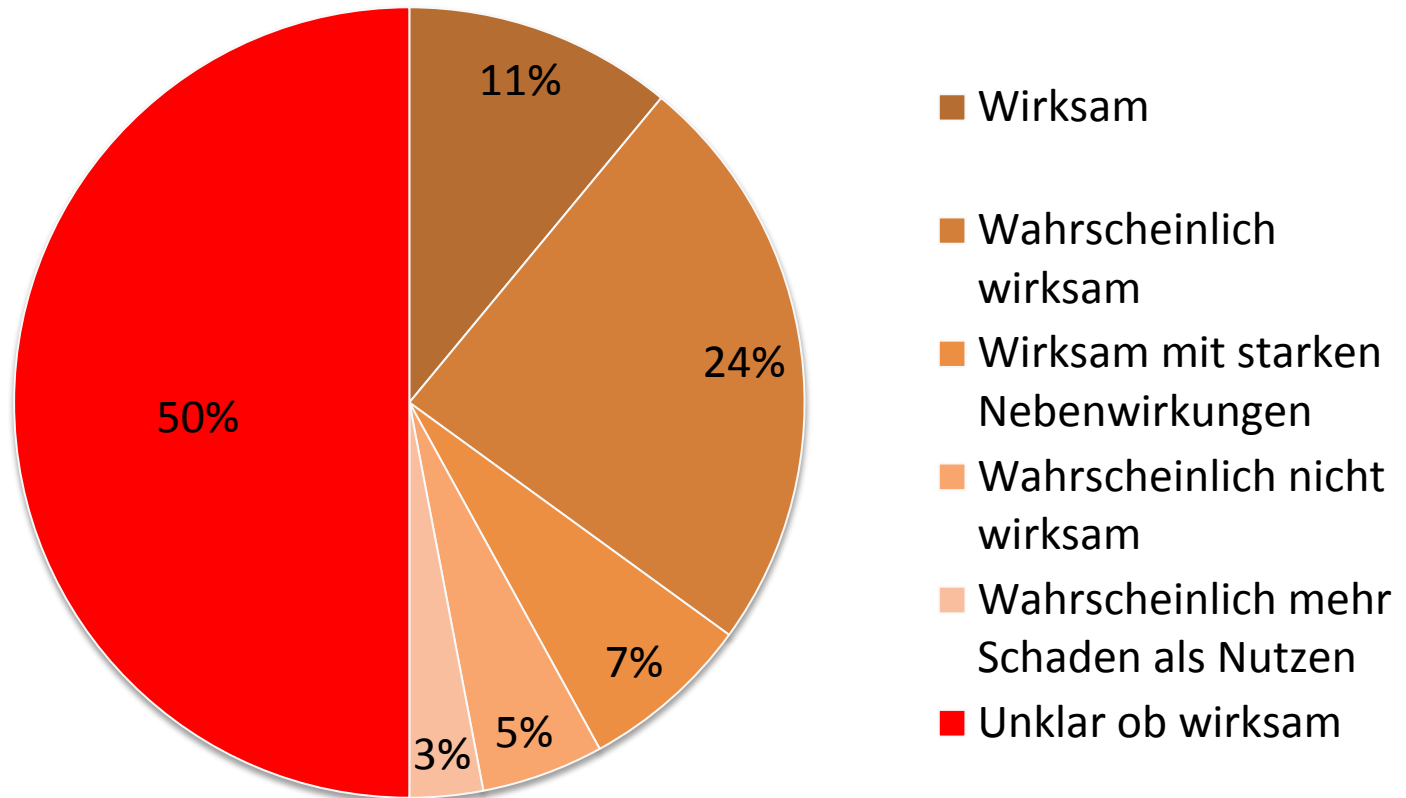
Gerald Gartlehner, 12. Juni 2015

Department für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie
Donau-Universität Krems



**Cochrane
Austria**

- Keine Interessenskonflikte in Bezug auf das Thema des Vortrages
- Methodenstudie wurde von der U.S. Agency for Healthcare Research and Quality finanziert



Wirksamkeit von 3000 medizinischen Behandlungen, basierend auf Resultaten von randomisierten kontrollierten Studien

<http://clinicalevidence.bmj.com/x/set/static/cms/efficacy-categorisations.html>

- Suche in Cochrane Library „1 Study“ in Tabellen (Summary of Findings)
- 1072 Reporte haben zumindest einen Endpunkt mit einem einzelnen RCT



Cochrane
Library

Trusted evidence.
Informed decisions.
Better health.

- Was sind die methodischen Herausforderungen bei der Beurteilung der Verlässlichkeit einzelner RCTs?
- Wie unterschiedlich sind die Effekte des ersten publizierten RCTs im Vergleich zur „Wahrheit“?

Beispiel: Integrierte Versorgung

Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung (COPD)

- Lt. WHO bis 2020 dritthäufigste chronische Erkrankung
- COPD führt zu hohen direkten und indirekten Kosten im Gesundheitssystem
- Management von COPD ist komplex; Vermeidung von Exazerbationen ein wesentliches Ziel

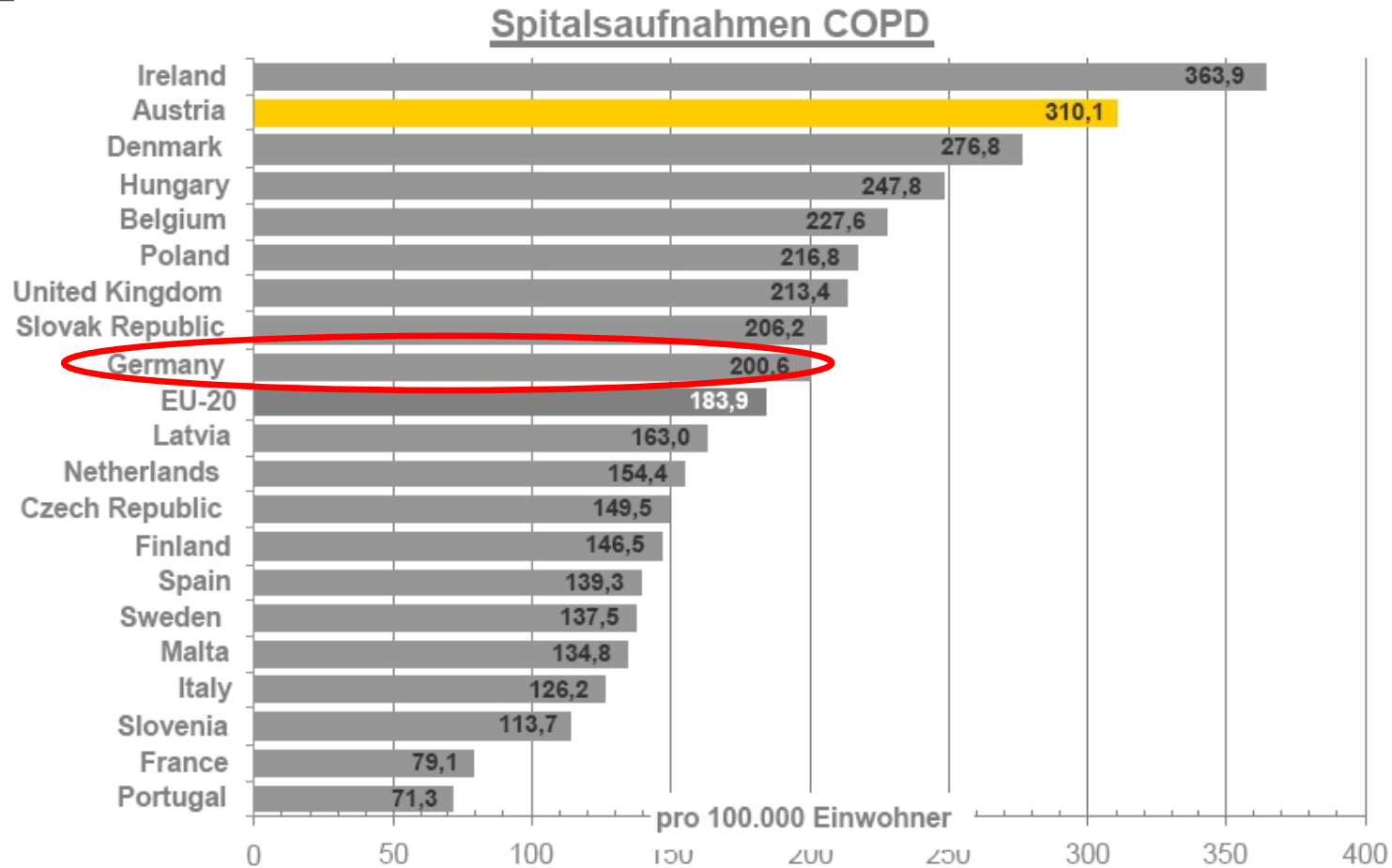
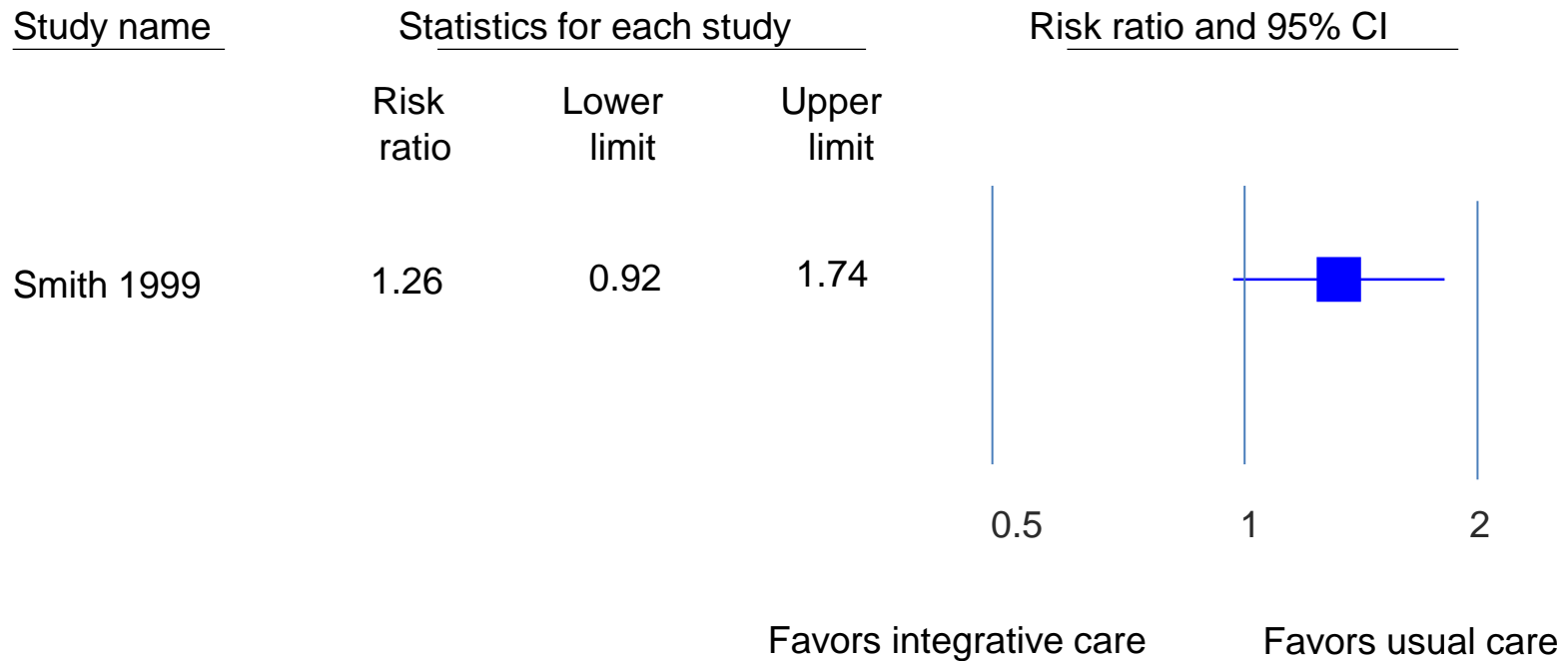


Abb. 2: OECD (2012), "Avoidable admissions: Respiratory diseases", in OECD, Health at a Glance: Europe 2012, OECD Publishing; Eigene Darstellung

Führt integrierte Versorgung bei PatientInnen mit COPD zu einer Reduktion von stationären Aufnahmen?



Smith et al. The effect of a respiratory home nurse intervention in patients with chronic obstructive pulmonary disease. (COPD).

Aust NZ J Med 1999; 29: 718-725

The effect of a respiratory home nurse intervention in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

B. J. Smith

Senior Lecturer, Department of Medicine, University of Adelaide, Adelaide, SA.

S. L. Appleton

Research Officer, Department of Medicine, University of Adelaide, Adelaide, SA.

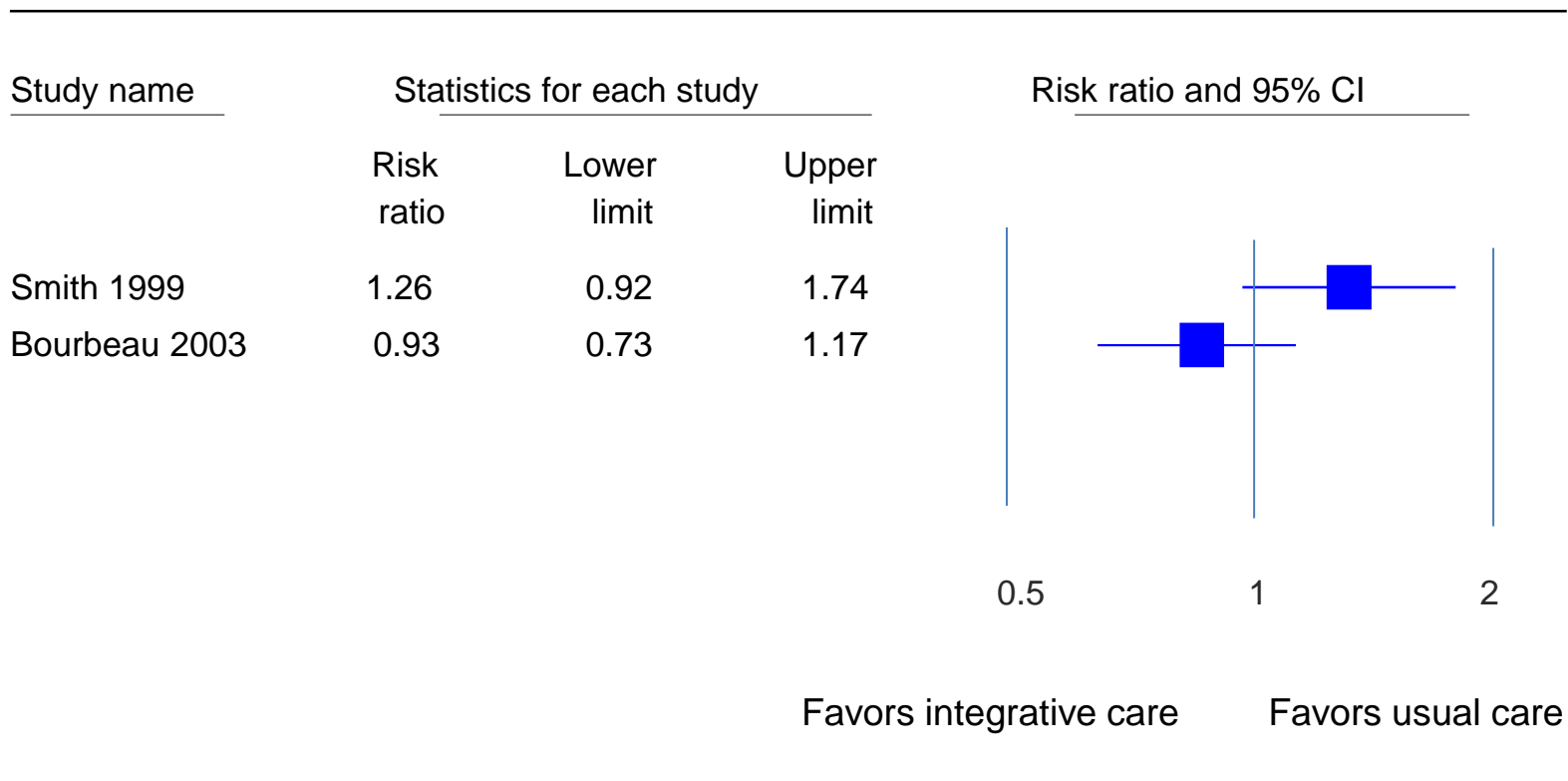
R. Adams

Research Fellow, The Queen Elizabeth Hospital, Adelaide, SA.

C. M. Trott

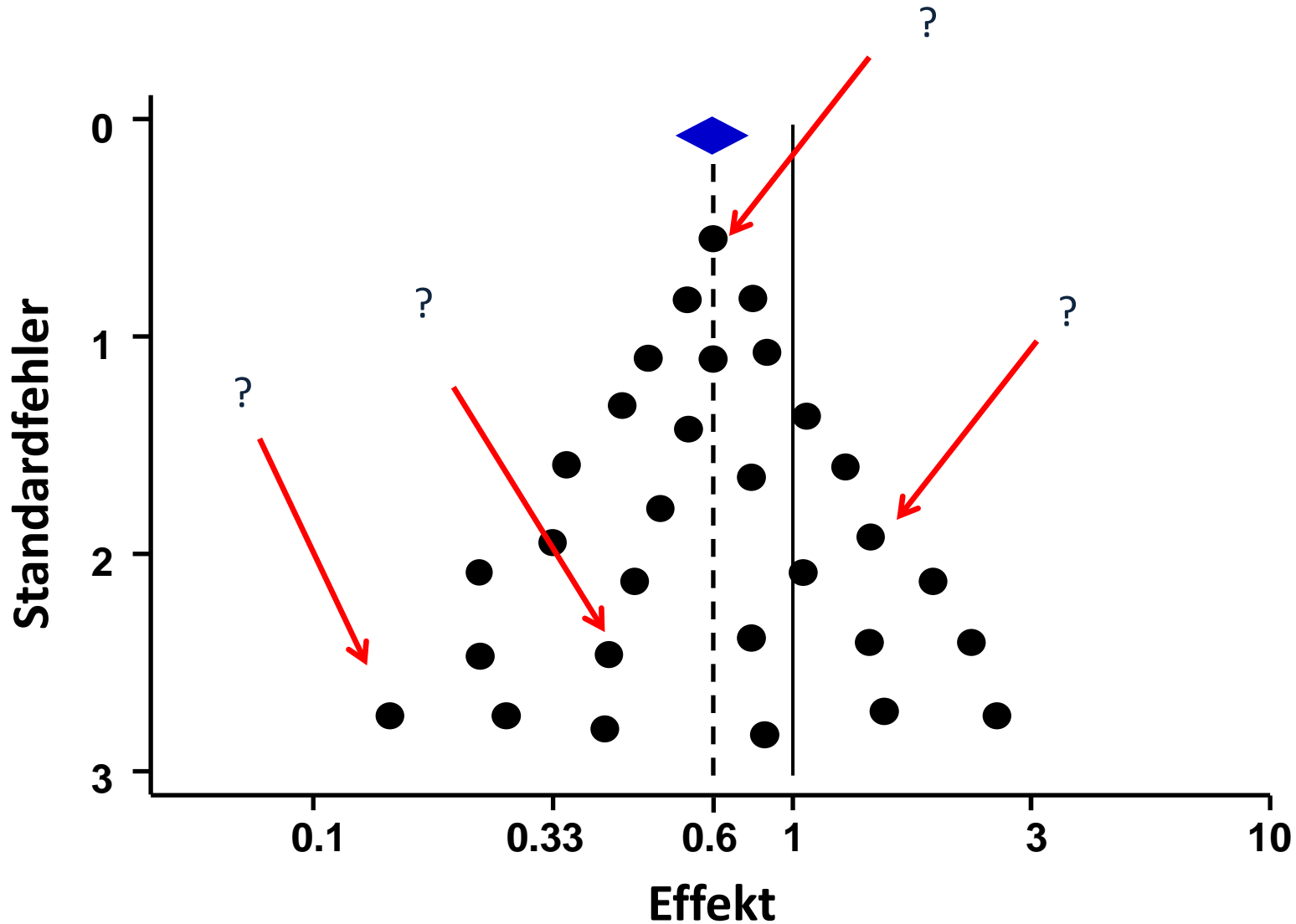
Administrative Officer, Adelaide Western Division of General Practice, Adelaide, SA.

An increased level of caredid not result in the prevention of deaths or reduced health care utilisation.



Unsicherheiten bei der Beurteilung von Einzelstudien

- Konsistenz mit anderen Studien kann nicht beurteilt werden
- Unklar, ob 1. publizierte Studie wirklich die erste durchgeführte Studie ist
- Unklar, ob die Wahrscheinlichkeit für Publikations Bias bei der 1. durchgeführten Studie anders ist, als bei späteren Studien



Das Ausmaß unseres Vertrauens, dass die Evidenz adäquat ist, um eine bestimmte Entscheidung oder Empfehlung zu unterstützen.



GRADE

Hoch

Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.

Moderat

Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.

Niedrig

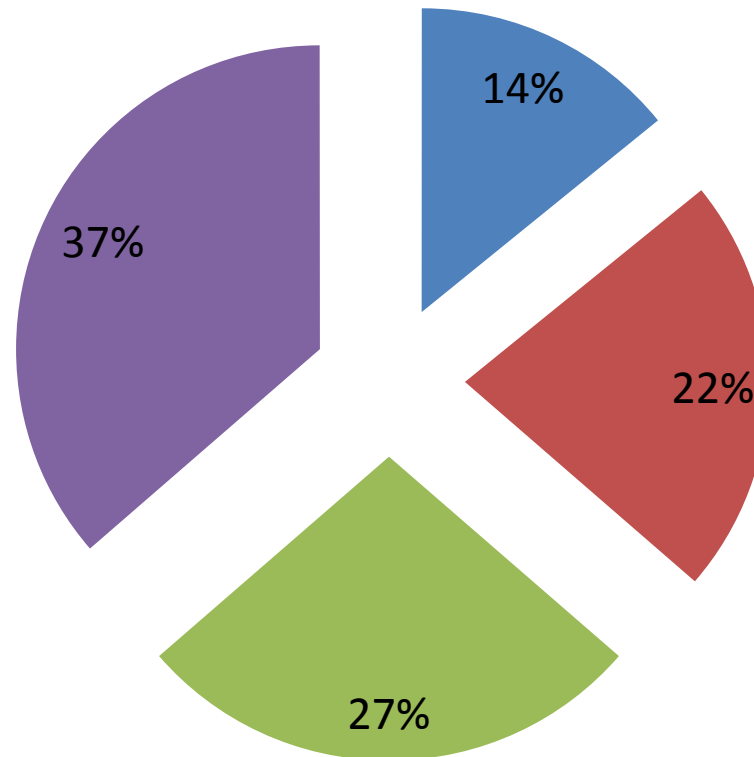
Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.

Sehr niedrig

Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.

Qualität der Evidenz bei Endpunkten mit 1 RCT

■ hoch ■ moderat ■ niedrig ■ sehr niedrig



Research White Paper

Comparison of Effects as Evidence Evolves From Single Trials to High-Quality Bodies of Evidence

Wie unterschiedlich sind die Effekte von RCTs, die als erste publiziert wurden, im Vergleich zu den „wahren Effekten“?

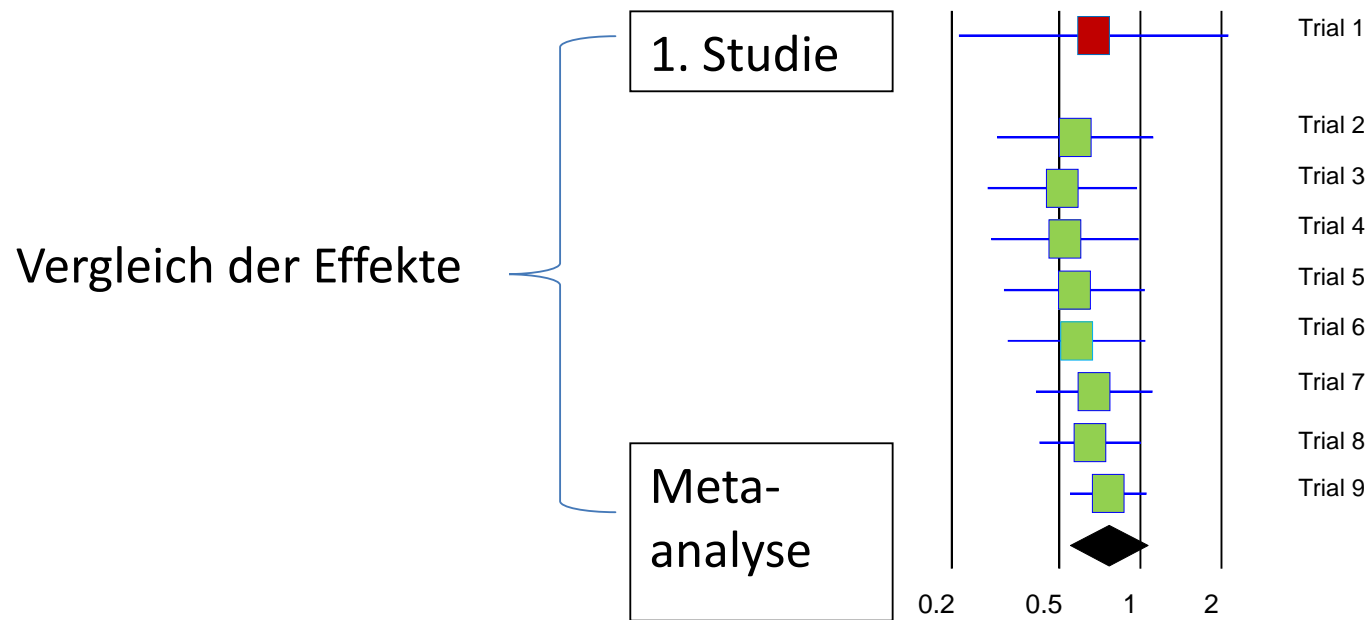


Hoch

Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.

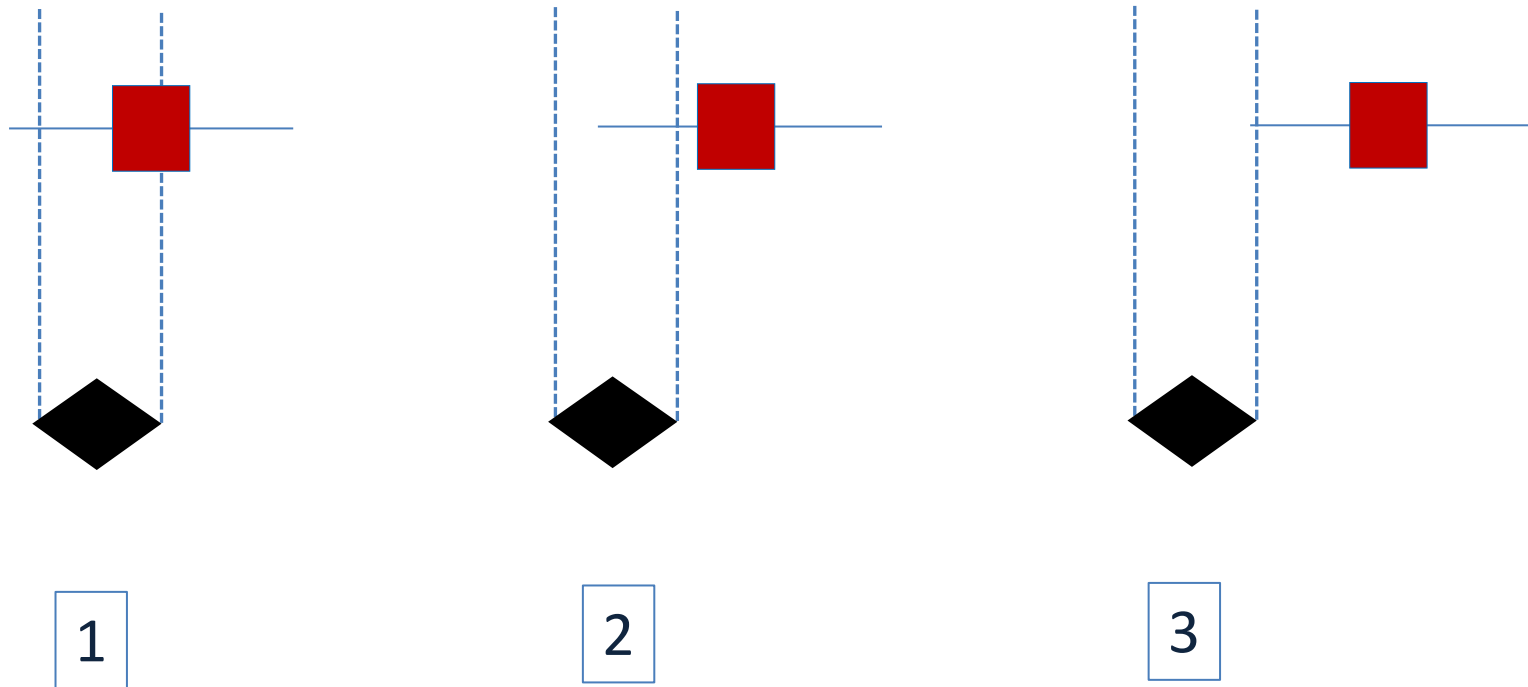
Endpunkte mit hoher Qualität der Evidenz als Referenzpunkte (Gold Standard), um die Richtung und Größe der Effekte von 1. Studien zu vergleichen

Vergleich der 1. publizierten Studie mit der Meta-analyse aller nachfolgenden Studien



Gartlehner G, et al. Comparison of Effects as Evidence Evolves From Single Trials to High-Quality Bodies of Evidence. Agency for Healthcare Research and Quality. 2015, Report No.: 15-EHC010-EF.

- Meta-epidemiologisches Studiendesign
- Systematische Suche der Cochrane Library um Endpunkte mit hoher Qualität (nach GRADE) zu finden
- 1311 Reporte hatten Summary of Findings Tabellen
- Davon 293 zumindest 1 Endpunkt mit „hoher Qualität“
- Zufällige Auswahl von 100 Endpunkten



- Modifizierte Methode nach Shojania et al.: Signale zum Update von systematischen Reviews
- Beurteilt Änderungen in statistischer Signifikanz und Größe der Behandlungseffekte

Shojania et al. Updating Systematic Reviews. Agency for Healthcare Research and Quality. AHRQ Publication No. 07-0087.; 2007.

- 1. *Änderungen der statistischen Signifikanz***
($P < 0.04$ oder $P > 0.06$)

- 2. *Änderungen der Größe des Effektes***
 - a. Relative Risiko Reduktion <25% (<0.20 SMDs)
 - b. Relative Risiko Reduktion <50% (<0.5 SMDs)
 - c. Abgestufte Definitionen
 - a) <25% für kleine Effekte (0.2 SMDs)
 - b) <50% für große Effekte (0.5 SMDs)
 - c) <10% für extrem Patienten-relevante Endpunkte (Mortalität, Schlaganfall, etc.)

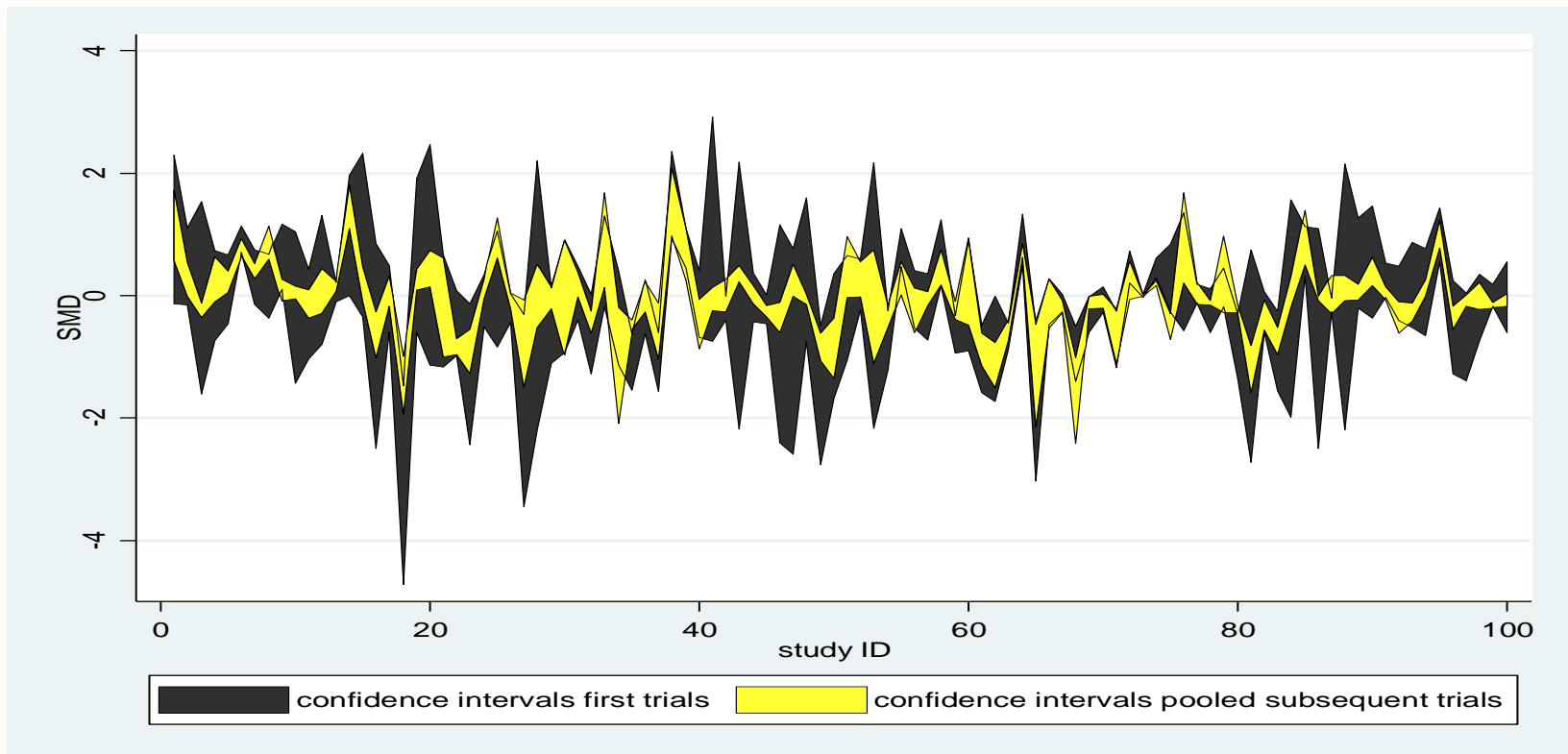
- Lin's concordance correlation coefficient
- Vergleich von z-scores

$$z = \frac{\textit{effect}_{first\ trial} - \textit{effect}_{pooled\ trials}}{\sqrt{\textit{variance}_{first\ trial} + \textit{variance}_{pooled\ trials}}}$$

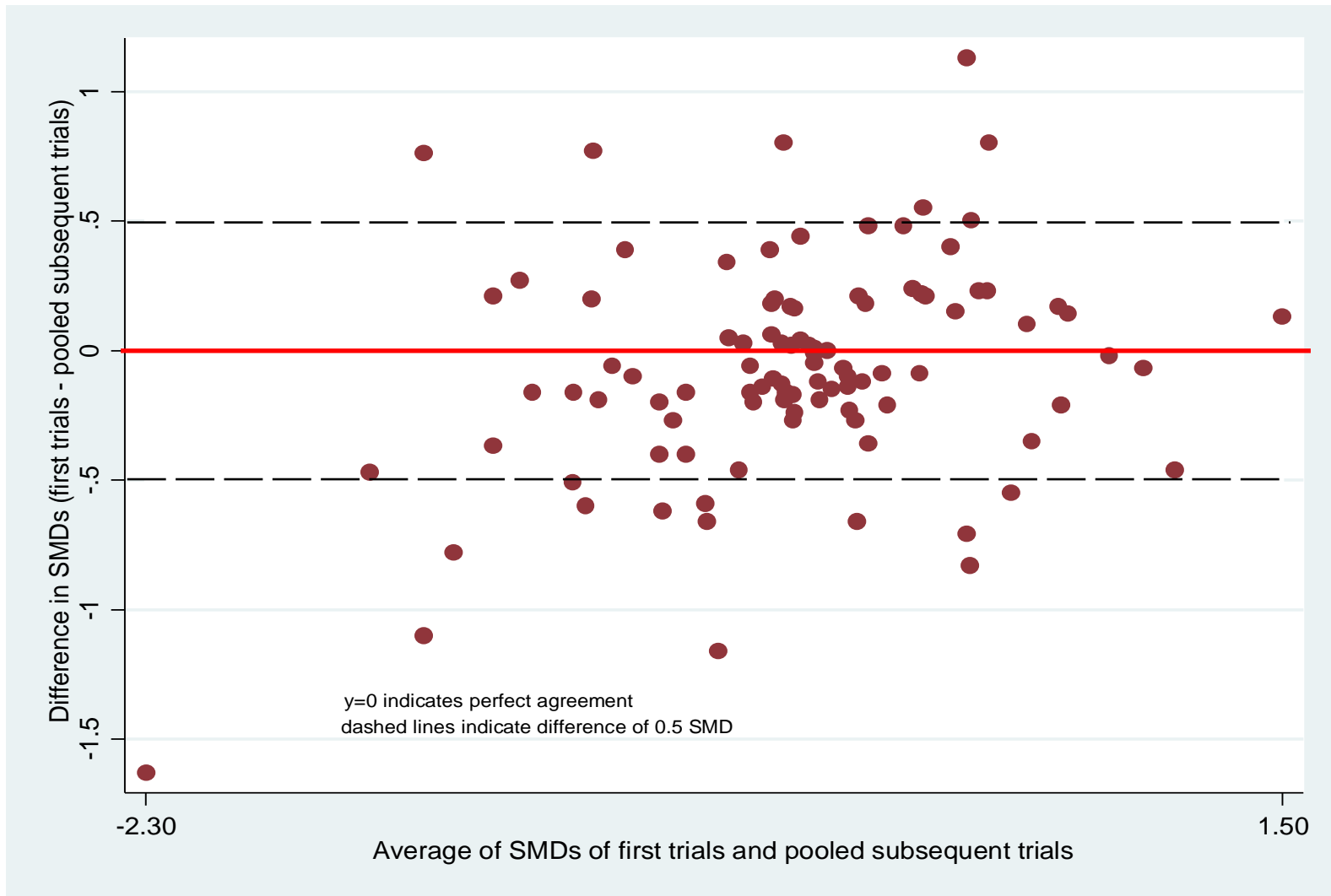
- Ratios von relativen Risiken und Unterschiede in standardisierten Mittelwertdifferenzen

Gartlehner G, et al. Comparison of Effects as Evidence Evolves From Single Trials to High-Quality Bodies of Evidence. Agency for Healthcare Research and Quality. 2015, Report No.: 15-EHC010-EF.

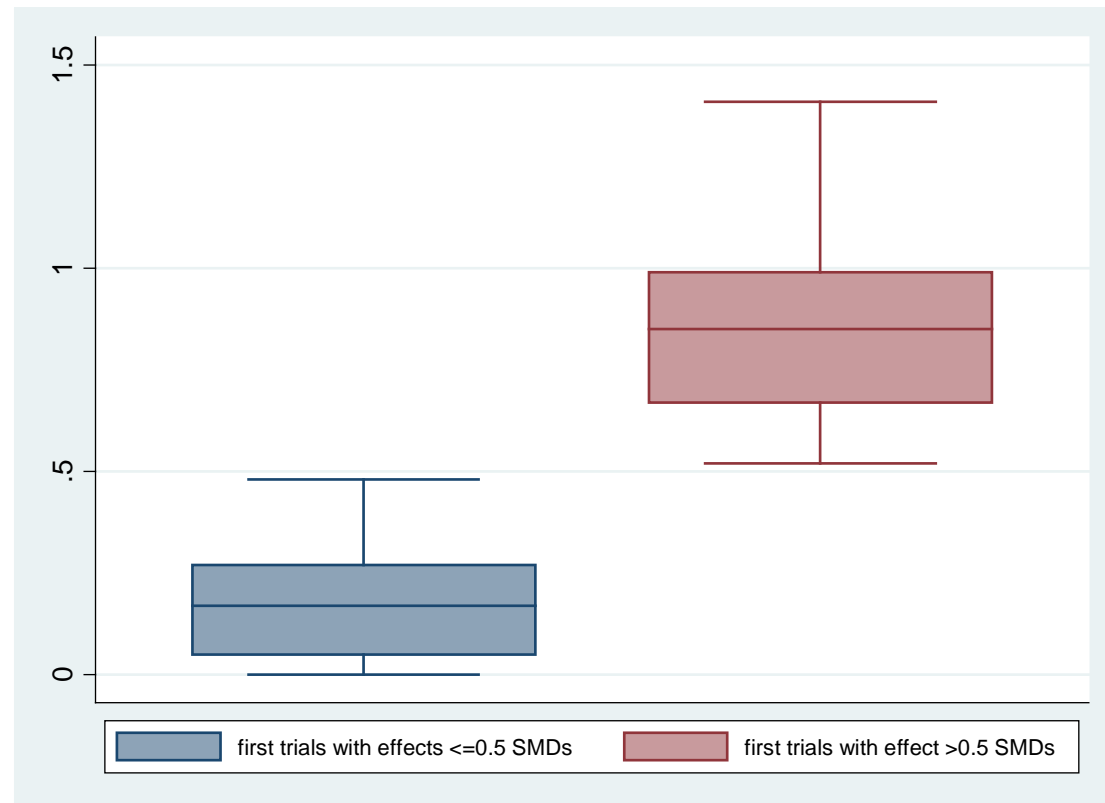
- Die 1. publizierten Studien über- und unterschätzten den „wahren Effekt“ (für Nutzen und Schaden), ohne dass sich ein Muster feststellen ließ



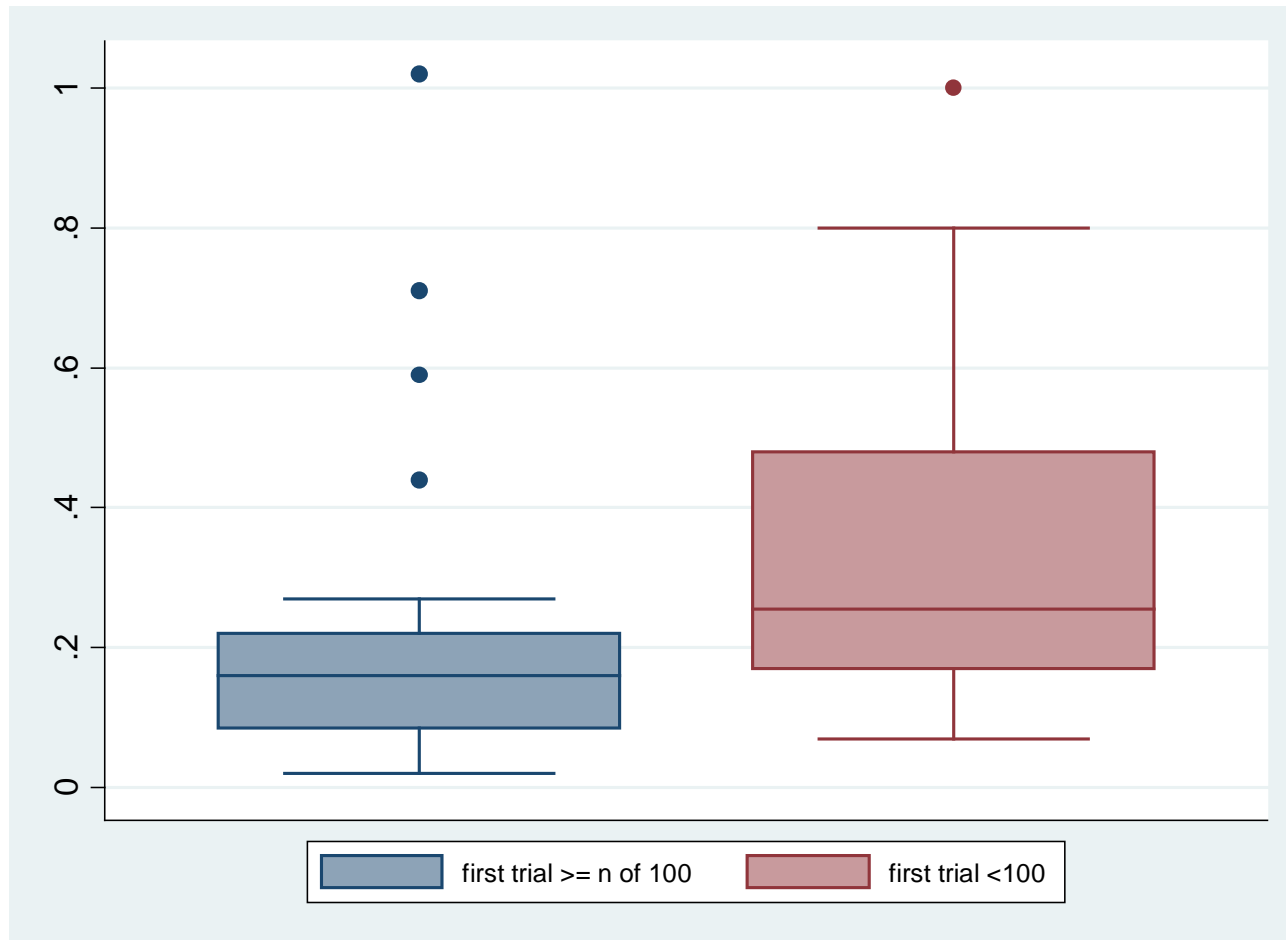
- Der durchschnittliche gepoolte Unterschied zwischen erster Studien und dem „wahren Effekt“ war relativ klein: 0,16 SMD (95% CI 0,12-0,21)
- Effekte zwischen ersten Studien und den „wahren Effekten“ waren in 33%-50% konkordant
- In 80% war der Unterschied kleiner als 0,5 SMD

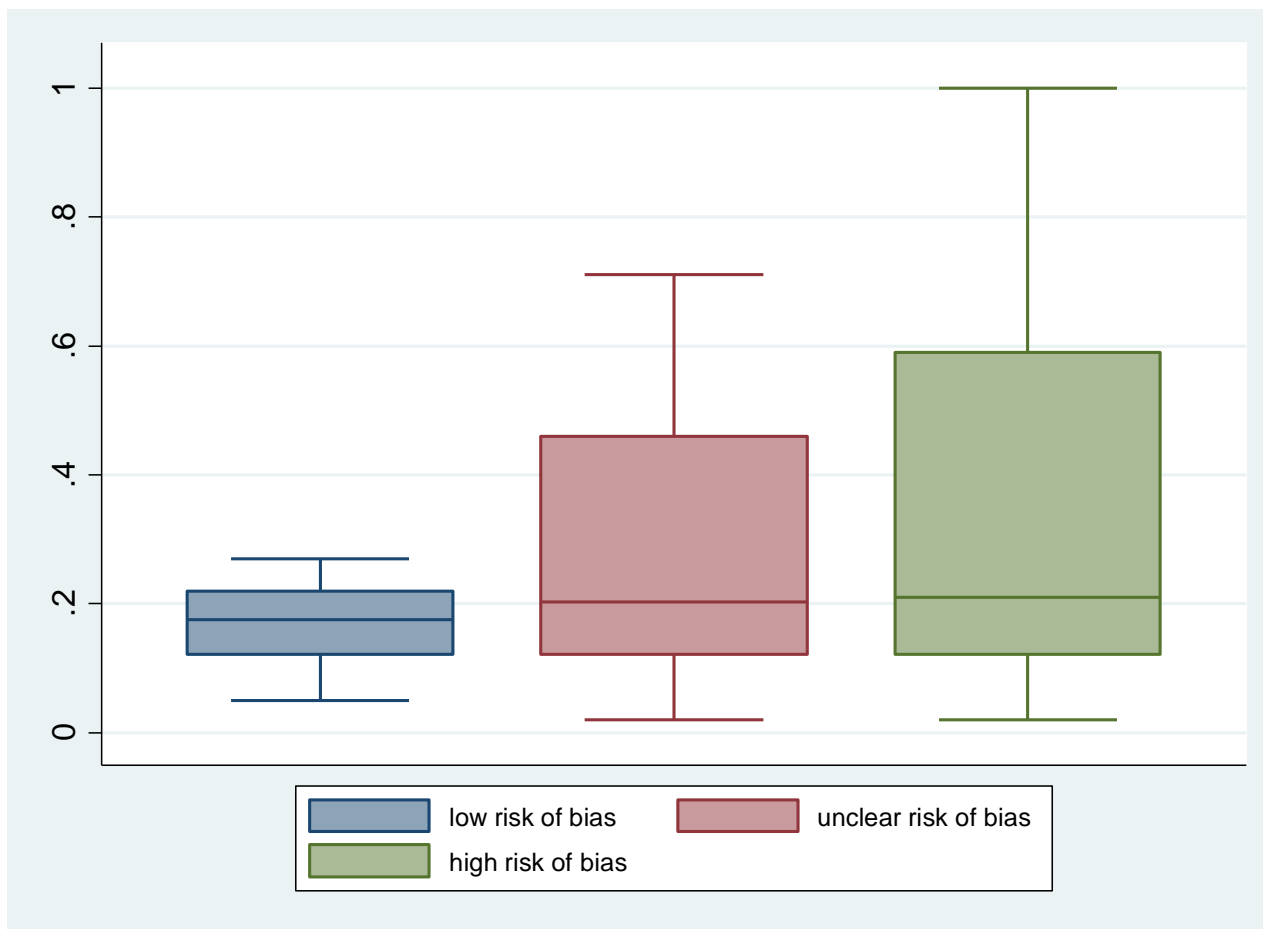


- Bei ersten Studien, bei denen der Effekt größer als 0.5 SMD, gab es große Überschätzungen (Durchschnitt 0.68; 95% CI 0.50-0.86)



Einfluss der Größe der 1. Studie





Empirical Evaluation of Very Large Treatment Effects of Medical Interventions

Tiago V. Pereira, PhD

Ralph I. Horwitz, MD

John P. A. Ioannidis, MD, DSc

Context Most medical interventions have modest effects, but occasionally some clinical trials may find very large effects for benefits or harms.

Objective To evaluate the frequency and features of very large effects in medicine.

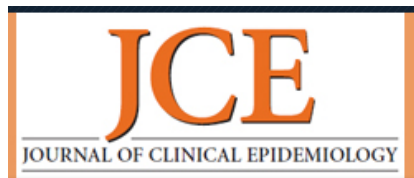
Establishment of genetic associations for complex diseases is independent of early study findings

Thomas A Trikalinos^{1,2}, Evangelia E Ntzani¹, Despina G Contopoulos-Ioannidis^{1,3,4}
and John PA Ioannidis^{*,1,2,5}

Effect sizes in cumulative meta-analyses of mental health randomized trials evolved over time

Thomas A. Trikalinos^{a,b}, Rachel Churchill^c, Marica Ferri^d, Stefan Leucht^e, Arja Tuunainen^f,
Kristian Wahlbeck^g, John P.A. Ioannidis^{a,b,*}; for the EU-PSI project¹

- Einzelne RCTs mit großen Behandlungseffekten ($>0,5$ SMD) sollten kritisch betrachtet werden. Die Wahrscheinlichkeit, dass nachfolgende Studien wesentlich kleinere Effekte zeigen ist groß.
- Einzelne RCTs mit kleinen Effekten ($<0,5$ SMD) bieten eine gute Einschätzung über Richtung und Größe des Effektes
- HTAs sollte einzelne RCTs daher nicht automatisch als „sehr niedrige Qualität“ (nach GRADE) beurteilen



Article in Press

Average effect estimates remain similar as evidence evolves from single trials to high-quality bodies of evidence: a meta-epidemiologic study

[Gerald Gartlehner](#)  [Andreea Dobrescu](#), [Tammeka Swinson Evans](#), [Kylie Thaler](#), [Barbara Nussbaumer](#), [Isolde Sommer](#), [Kathleen N. Lohr](#)

Accepted: February 23, 2015; Published Online: February 28, 2015

Publication stage: In Press Corrected Proof

3. - 7. Oktober 2015

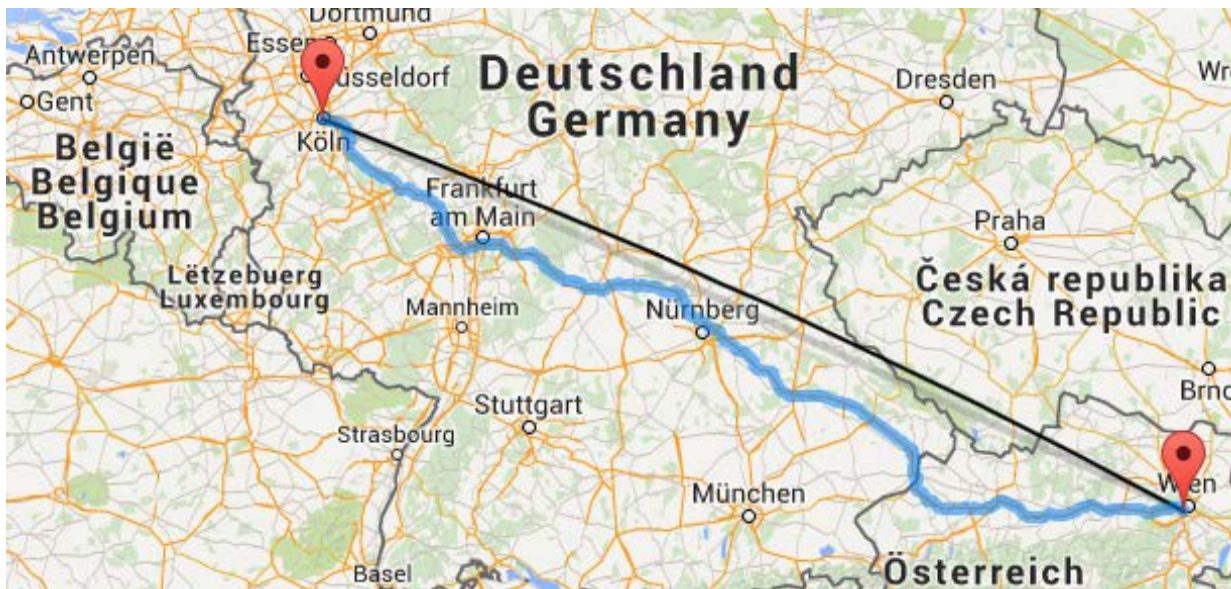



Cochrane
Colloquium Vienna



<https://colloquium.cochrane.org/>

Köln-Wien: 744 km Luftlinie



Flug von Köln-Bonn nach Wien (CGN-
VIE) ab 33 €*


Vielen Dank!