



# Zusammenfassung von Studien mit unterschiedlichen Studiencharakteristika

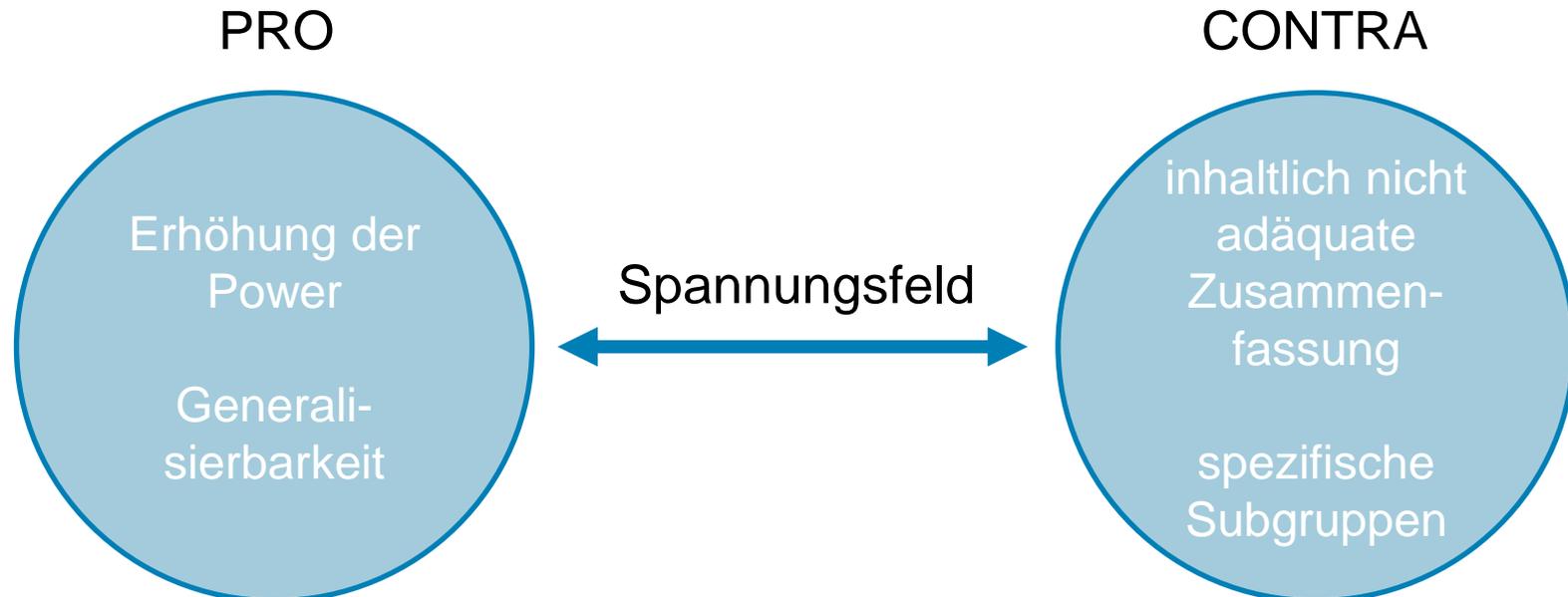
Volker Vervölgyi



IQWiG im Dialog  
17.06.2011



## Was ist das Problem?



## Überblick

- Was ist (klinische) Heterogenität / inhaltliche Vergleichbarkeit?
- Überlegungen zu inhaltlicher Vergleichbarkeit im Projektverlauf
- Beispiel „Kontrollintervention“
- Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

# Was ist Heterogenität?

## **IQWiG Methodenpapier 3.0**

- „Unterschiede zwischen den Ergebnissen einzelner Studien“

## **Cochrane Handbook:**

- “Any kind of variability among studies in a systematic review may be termed heterogeneity.”

# Arten der Heterogenität

- klinische Heterogenität
- methodologische Heterogenität
- statistische Heterogenität

# Definitionen für klinische Heterogenität

## AHRQ

- Variation in study population characteristics, coexisting conditions, cointerventions, and outcomes evaluated across studies included in an SR or CER that may influence or modify the magnitude of the intervention measure of effect.

## Cochrane Collaboration

- variability in the participants, interventions and outcomes studied (also termed “clinical diversity”).

## CRD

- Differences in participants, interventions, or outcome measures

## DERP

- Variation in, or diversity of, participants, interventions, and measurement of outcomes across a set of studies

## EUnetHTA

- Differences in participant characteristics, interventions, or outcome measures

# Klinische Heterogenität bzw. inhaltliche Vergleichbarkeit im IQWiG

## Methoden 3.0

- „Bevor eine Meta-Analyse durchgeführt wird, muss zunächst überlegt werden, ob die Zusammenfassung der betrachteten Studien überhaupt sinnvoll ist, **da die Studien bezüglich der Fragestellung vergleichbar sein müssen.**“
- „Gibt es a priori Kenntnis von einem möglichen Effektmodifikator (z. B. Alter, Pathologie), so ist es sogar erforderlich, eine mögliche **Heterogenität bezüglich des Effekts in den verschiedenen Patientengruppen vorab** zu untersuchen.“
- Anforderung an einen Beleg: „Bei den zwei voneinander unabhängig durchgeführten Studien muss es sich nicht um solche mit exakt identischem Design handeln. **Welche Abweichungen im Design zwischen Studien noch akzeptabel sind, hängt von der Fragestellung ab.**“

# Ursachen für klinische Heterogenität bzw. Aspekte zur Beurteilung der inhaltlichen Vergleichbarkeit

- **PICO-Fragestellung**
  - Patienten(charakteristika)
    - Altersstruktur
    - Schweregrad / Stadien der Erkrankung
    - Begleiterkrankungen
    - Begleitbehandlungen
    - etc.
  - Behandlungen (z. B. Dosierungen)
  - Endpunktoptimalisierungen
    - z. B. Scores bei QoL
  - Zeiträume (Beobachtungsdauer)
  - ...

## Warum können unterschiedliche Studiencharakteristika ein Problem sein?

- im Falle einer Effektmodifikation durch die unterschiedlichen Studiencharakteristika
- dadurch ggf. ziehen falscher Schlussfolgerungen
- **Cochrane Handbook:** Meta-analysis should only be considered when a group of studies is sufficiently homogeneous in terms of participants, interventions and outcomes **to provide a meaningful summary.**

# Überblick

- Was ist (klinische) Heterogenität / inhaltliche Vergleichbarkeit?
- Überlegungen zu inhaltlicher Vergleichbarkeit im Projektverlauf
- Beispiel „Kontrollintervention“
- Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

# Überlegungen zu inhaltlicher Vergleichbarkeit im Projektverlauf

1. Auftrag und ggf. Konkretisierung (mit dem Auftraggeber)
2. Erstellung Berichtsplan
3. Sichtung Studienpool
4. Meta-Analyse

## „Typische“ Fragestellung eines IQWiG-Berichts

### A04-02: L-Methionin bei Patienten mit neurogenen Blasenstörungen

- **Ziel der vorliegenden Untersuchung:** Nutzenbewertung einer Behandlung mit L-Methionin bei Patienten mit neurogenen Blasenstörungen im Vergleich zu einer anderen medikamentösen oder nichtmedikamentösen Behandlung oder zu Placebo [mit dem Ziel der Verhinderung von Harnwegsinfektionen] hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

### Übersetzt in das PICO-Schema

- **P** → Patienten mit neurogenen Blasenstörungen
- **I** → L-Methionin
- **C** → andere medikamentösen oder nichtmedikamentösen Behandlung oder zu Placebo
- **O** → patientenrelevante Endpunkte

# Überlegungen zu inhaltlicher Vergleichbarkeit im Projektverlauf

1. Auftrag und ggf. Konkretisierung (mit dem Auftraggeber)
2. Erstellung Berichtsplan
3. Sichtung Studienpool
4. Meta-Analyse

# Mögliche sich ergebende PIC(O)-Fragestellungen „L-Methionin bei Patienten mit neurogenen Blasenstörungen“

P	I	C
Rückenmarkstrauma	L-Methionin	Placebo
Multiple Sklerose		Methenamin
Morbus Parkinson		Ammoniumchlorid
Hirnfarkt		Preisselbeerextrakt
Liquorzirkulationsstörungen		Nitrofurantoin
Demenz		TMPS
Diabetes mellitus		Direkte medikamentöse Behandlung der neurogenen Blase
Meningomyelocele		
Spina bifida		
Tumoren		CIC
...		OP-Verfahren
	...	

## Berichtsplan „L-Methionin bei Patienten mit neurogenen Blasenstörungen“

- „Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:
  - Geschlecht
  - Alter
  - stationäre oder ambulante Behandlung
  - **der neurogenen Blasenstörung zugrundeliegende Erkrankung“**

# Überlegungen zu inhaltlicher Vergleichbarkeit im Projektverlauf

1. Auftrag und Konkretisierung
2. Erstellung Berichtsplan
3. Sichtung Studienpool
4. Meta-Analyse (statistische Heterogenität)

# Sichtung Studienpool

- **Gruppierung der Studien nach**
  - untersuchter Intervention
  - placebo- und aktivkontrollierten Studien
  - Lang- und Kurzzeitstudien
  - weiteren Studienmerkmalen abhängig von der Fragestellung
- **Festlegung der einzelnen Studienpools nach jeweils sinnvollen PICO-Fragestellungen**

# Überlegungen zu inhaltlicher Vergleichbarkeit im Projektverlauf

1. Auftrag und Konkretisierung
2. Erstellung Berichtsplan
3. Sichtung Studienpool
4. Meta-Analyse (statistische Heterogenität)

## Überblick

- Was ist (klinische) Heterogenität / inhaltliche Vergleichbarkeit?
- Überlegungen zu inhaltlicher Vergleichbarkeit im Projektverlauf
- Beispiel „Kontrollintervention“
- Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

## Zusammenfassung ist abhängig von der Fragestellung

- “It is often appropriate to take a broader perspective in a meta-analysis than in a single clinical trial. A common analogy is that systematic reviews bring together apples and oranges, and that combining these can yield a meaningless result. This is true if **apples and oranges** are of intrinsic interest on their own, but may not be if they are used to contribute to a wider question about **fruit**. For example, a meta-analysis may reasonably evaluate the average effect of a class of drugs by combining results from trials where each evaluates the effect of a different drug from the class.”

Cochrane Handbook

# Zusammenfassung von verschiedenen Wirkstoffklassen



photo by davesunningplan

## Beispiel: A09-01 „Dipyridamol + ASS zur Sekundärprävention nach Schlaganfall oder TIA“

- **Ziel der Untersuchung:** Nutzenbewertung einer Behandlung mit der **Wirkstoffkombination Dipyridamol und ASS** in der Sekundärprävention nach ischämischem Schlaganfall oder TIA im Vergleich zu einer **anderen medikamentösen Behandlung oder Placebo** hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

## Studienpool der Nutzenbewertung

- 6 relevante Studien
  - darunter 3 aktivkontrollierte Langzeitstudien:

Studie	Intervention	Kontrolle
ESPS-2	Dipyridamol + ASS	ASS
JASAP	Dipyridamol + ASS	ASS
PRoFESS	Dipyridamol + ASS	Clopidogrel

- → Poolen dieser Studien in einer Meta-Analyse gerechtfertigt?

# Beispiel: A09-01 „Dipyridamol + ASS zur Sekundärprävention nach Schlaganfall oder TIA“

## Entscheidungsfindung

1. medizinischen Begründung
  - Clopidogrel und ASS sind Thrombozytenaggregationshemmer
  - für die Schlaganfallprävention zugelassen
  - in Leitlinien als alternative Therapien betrachtet
  - kein Vorteil einer der Therapien in Nutzenbewertung gezeigt
  - → **Basishypothese** FÜR das Poolen der Komparatoren
2. Bestätigung der Basishypothese in der Meta-Analyse

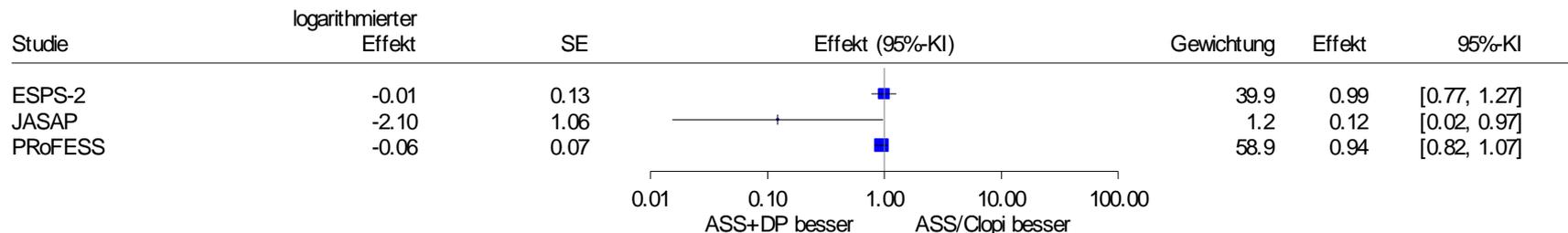
# Ergebnisse zur Heterogenität – A09-01

- bedeutende statistische Heterogenität in der Meta-Analyse nur in wenigen Fällen
- Gründe für Heterogenität eher durch unterschiedliche Effekte in den beiden ASS-Studien

ASS+Dipyridamol vs. ASS/Clopi - Langzeitstudien

Vaskuläre Mortalität, Effektmaß: RR/HR

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)



- ➔ in keinem Fall Mehrwert an Information durch getrennte Auswertung

# Zusammenfassen von Arzneimitteln einer Wirkstoffklasse



## Beispiel: A05-20A „SNRI bei Patienten mit Depressionen“

- **Ziel der Untersuchung:** Ziele der vorliegenden Untersuchung [ist]
  - die Nutzenbewertung der **SNRI Venlafaxin und Duloxetin** bei der Behandlung der akuten Phase der Depression, bei der Erhaltungstherapie (Rückfallprävention) und bei der Rezidivprophylaxe im Vergleich **untereinander und zu anderen Antidepressiva [oder zu Placebo]** jeweils bei Patienten mit Depressionen hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.
- Komparatoren (u.a.): **Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)**
  - Fluoxetin
  - Paroxetin
  - Sertralin
  - Citalopram
  - Escitalopram
  - Fluvoxamin

# Studienpool der Nutzenbewertung

- insgesamt 80 relevante Studien
  - 40 Studien im Vergleich zu SSRI

Komparator	Venlafaxin (# Studien)	Duloxetin (# Studien)
<b>SSRI gesamt</b>	<b>30</b>	<b>10</b>
Fluoxetin	16	2
Paroxetin	4	5
Sertralin	4	
Citalopram	2	
Escitalopram	2	3
Fluvoxamin	1	

- → Poolen dieser Studien in Meta-Analyse gerechtfertigt?

# Entscheidungsfindung

- Berichtsplan 2.0:
  - „Eine Zusammenfassung von Studien verschiedener Wirkstoffe aus derselben Wirkstoffklasse (z. B. SSRI) ist vorgesehen. Bei Hinweisen auf eine durch die verschiedenen Substanzen einer Klasse bedingte Heterogenität erfolgt dann gegebenenfalls eine separate Analyse nach den einzelnen Substanzen. Diese Betrachtung erfolgt auf Zielgrößenebene. Schlussfolgerungen werden bei Abwesenheit von Hinweisen auf Heterogenität auch in Bezug auf die Wirkstoffklasse gezogen.“
  
- 1. medizinischen Begründung
  - alle Komparatoren sind SSRI (ATC-Code N06AB)
  - → **Basishypothese** FÜR das Poolen der Komparatoren
- 2. Bestätigung der Basishypothese in der Meta-Analyse
- 3. Sekundär in den allen Fällen getrennte Auswertung und Aussagen für jedes einzelne SSRI

## **Ergebnisse zur Heterogenität – A05-20A**

- weitgehend keine hohe Heterogenität bei Zusammenfassung aller SSRI-Studien
- abweichende Aussage zu Nutzen bei getrennter Auswertung am ehesten Powereffekt

# Unterschiedliche Anwendungsformen einer Kontrollintervention



## Beispiel: A05-01 „Langwirksame Insulinanaloga bei Diabetes mellitus Typ 1“

- **Ziel der Untersuchung:** die Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit einem langwirksamen Insulinanalogon im Vergleich untereinander oder **im Vergleich zu einer Behandlung mit einem auf Humaninsulin basierendem Verzögerungsinsulin** jeweils bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.
- hier relevant: Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin bei Erwachsenen

# Studienpool der Nutzenbewertung

- 17 relevante Studien
- darunter 6 Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin bei erwachsenen Patienten

Therapie-schema	Intervention	Kontrolle	# Studien
1	Insulin Glargin	NPH-Insulin (1x täglich abends)	2
2	Insulin Glargin	NPH-Insulin (1 – 2x täglich)	2
3	Insulin Glargin	NPH-Insulin (bis zu 4x täglich)	2

- → Poolen dieser Studien in einer Meta-Analyse gerechtfertigt?

# Entscheidungsfindung

## 1. Medizinische Begründung:

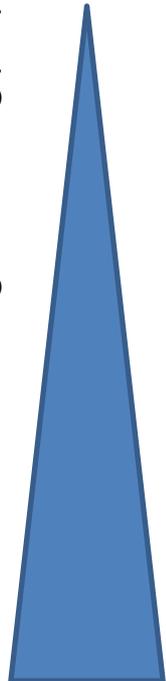
- unterschiedliches Wirkprofil von NPH-Insulin und Insulin Glargin
- Fachinformation zu NPH-Insulin
  - „Die Dosierung muss vom Arzt individuell auf den Bedarf des jeweiligen Patienten eingestellt werden. [...] die Dosierung (Menge, Zahl und Zeitpunkt der Injektionen) wird individuell festgelegt“
  - → bei einmal täglicher Gabe keine optimierte Anwendung der NPH-Gabe
- → wahrscheinlich Auswirkungen auf Blutzuckersenkung und Hypoglykämien
- → **keine Zusammenfassung** der Studien für die Endpunkte, die unmittelbar mit der Blutzuckersenkung zu tun haben

## Überblick

- Was ist (klinische) Heterogenität / inhaltliche Vergleichbarkeit?
- Überlegungen zu inhaltlicher Vergleichbarkeit im Projektverlauf
- Beispiel „Kontrollintervention“
- Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

# Zusammenfassung

Präzision der Fragestellung(en)



1. Auftrag des G-BA und ggf. Konkretisierung
2. Erstellung des Berichtsplans
  - Ziele der Untersuchung
  - Festlegung der Ein-/Ausschlusskriterien
  - A priori-Festlegung möglicher Effektmodifikatoren
3. Sichtung des Studienpools
  - ggf. Gruppierung nach Studien-/Patientencharakteristika
4. Durchführung der Meta-Analysen
  - Erklärung auftretender statistischer Heterogenität

} a priori

} post hoc

# Schlussfolgerungen

- Es gibt international (bisher) keine Standardvorgehen, wann Studien mit unterschiedlichen Studiencharakteristika zusammengefasst werden können oder nicht
- Die möglichen Auswirkungen von (fehlender) inhaltlicher Vergleichbarkeit sind fragestellungsbezogen zu klären
- Inhaltliche Vergleichbarkeit ist nicht in Gänze a priori beschreibbar
  - alles Beschreibbare sollte aber in der Planung des Reviews beschrieben werden
- Für post hoc-Festlegungen ist eine transparente Vorgehensweise notwendig

## Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

- Dillenburger Straße 27
- D-51105 Köln
  
- Telefon +49-221/3 56 85-0
- Telefax +49-221/3 56 85-1
  
- [info@iqwig.de](mailto:info@iqwig.de)
- [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

