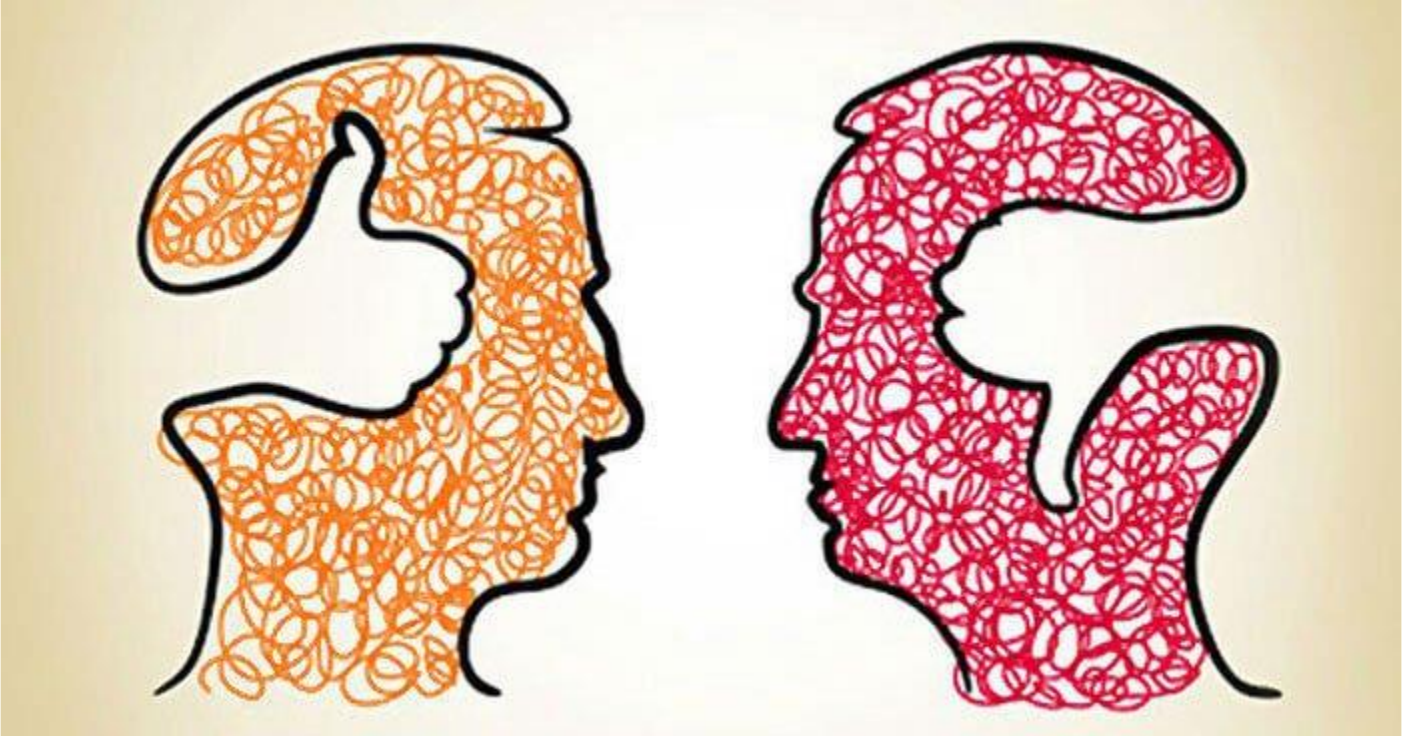
Bias in klinischen Studien

Thomas Lempert, Berlin

DGN 21.9.2016



Interessenkonflikte:

Keine finanziellen Interessenkonflikte

Interessen, die zu Bias führen können:

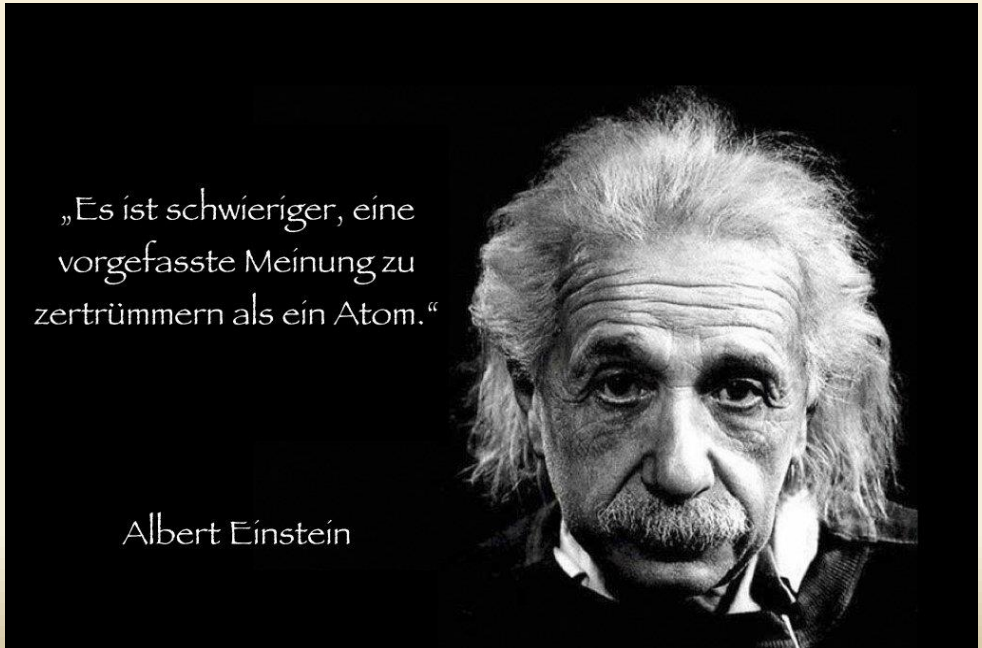
- Mezis
- NeurologyFirst
- AkdÄ
- Fachausschuss für Transparenz und Unabhängigkeit in der Medizin
- Leitlinienwatch.de

Interessenkonflikte:

Keine finanziellen Interessenkonflikte

Interessen, die zu Bias führen können:

- Mezis
- NeurologyFirst
- AkdÄ
- Fachausschuss für Transparenz und Unabhängigkeit in der Medizin
- Leitlinienwatch.de



Bias:

Voreingenommenheit
Vorurteil
Befangenheit

Tendenz
Einseitigkeit
Schieflage
Verzerrung

Systematischer Fehler

Verblindung und Randomisierung

Informations-Bias und Beurteilungs-Bias:

→ Verblindung

Bekannte und unbekannte Störgrößen:

→ werden durch Randomisierung gleichmäßig auf Behandlungs- und Kontrollgruppen aufgeteilt

Verblindung und Randomisierung

Informations-Bias und Beurteilungs-Bias:

→ Verblindung

Bekannte und unbekannte Störgrößen:

→ werden durch Randomisierung gleichmäßig auf Behandlungs- und Kontrollgruppen aufgeteilt

Irrtumswahrscheinlichkeit < 5% = Signifikanz

Verblindung und Randomisierung

Informations-Bias und Beurteilungs-Bias:

→ Verblindung

Bekannte und unbekannte Störfaktoren:

→ werden durch Randomisierung gleichmäßig auf Behandlungs- und Kontrollgruppen aufgeteilt

Irrtumswahrscheinlichkeit < 5% = Signifikanz

Sind Sie damit zufrieden?

RCTs in der Krise?

Nur 4,1% der Cochrane Reviews (25/608) fanden hochwertige Evidenz für positiv bewertete Therapien

Fleming et al, J Clin Epid 2016

„Why most published research findings are false“

JP Ioannidis, PLoS Medicine 2005

Design Bias: Wenn schon der Plan nicht stimmt

- Unangemessene Dosierung der Prüf-/Vergleichssubstanz

Design Bias: Wenn schon der Plan nicht stimmt

- Unangemessene Dosierung der Prüf-/Vergleichssubstanz
- Placebo statt aktivem Komparator

  z.B. bei Epilepsie, Parkinson, Kopfschmerz, MS-Medikamenten

Design Bias: Wenn schon der Plan nicht stimmt

- Unangemessene Dosierung der Prüf-/Vergleichssubstanz
- Placebo statt aktivem Komparator

  z.B. bei Epilepsie, Parkinson, Kopfschmerz, MS-Medikamenten

1970 1980 1990 2000 2010

Primärer Endpunkt = vorrangiges Ziel einer Studie

Klinisch relevant	Mortalität, Rezidivhäufigkeit
Surrogatparameter	BZ, RR, LDL-Cholesterin
Klinische Skala	VAS-Schmerz, Mini-Mental State

Qualität von FDA-Zulassungsstudien 2005-2012

	Alle Studien (n=448) %	Neurologie (n=37) %
Randomisiert	89	100
Doppelblind	80	100

Downing et al., JAMA 2014

Qualität von FDA-Zulassungsstudien 2005-2012

	Alle Studien (n=448) %	Neurologie (n=37) %
Randomisiert	89	100
Doppelblind	80	100
Aktiver Komparator	32	16
Placebo	55	79
Keiner	13	5

Downing et al., JAMA 2014

Qualität von FDA-Zulassungsstudien 2005-2012

	Alle Studien (n=448) %	Neurologie (n=37) %
Randomisiert	89	100
Doppelblind	80	100
Aktiver Komparator	32	16
Placebo	55	79
Keiner	13	5
Surrogat-Endpunkt	49	0
Klinischer Endpunkt	29	66
Klinische Skala	22	34

Downing et al., JAMA 2014

Head-to-head RCTs als Lösung?

Zufallsstichprobe von 319 publizierten RCT mit > 100 Pat.

- Davon 57% Industrie-finanziert, 27% unabhängig
- Nur 3 RCTs wurden von konkurrierenden Unternehmen finanziert
- Industrie-Sponsoring war mit „günstigen“ Ergebnissen assoziiert (OR 2,8)
- Industrie-finanzierte Non-inferiority-Studien lieferten in 97% günstige Ergebnisse

Flacco et al. Head-to-head randomized trials are mostly industry sponsored and almost always favor the industry sponsor. J Clin Epidemiol 2015

Data-Fishing: Auf der Suche nach der Signifikanz

- Multiples Testen
- Subgruppen-Analysen
- HARKing (Hypothesizing after the results are known)
- Veränderung primärer Endpunkte (ändern, nachträglich einführen, weglassen)

  ist bei 40-62% der RCTs nachweisbar.

  Dwan et al., PLoS One 2013

Signifikanz und klinische Relevanz

Signifikante Ergebnisse können irrelevant sein

Beispiel:
Antidementiva verbessern die Leistung auf der ADAS-Cog-Skala signifikant um 3 Punkte, als klinisch relevant wird eine Verbesserung von mindestens 4 Punkten angesehen.

Nicht-signifikante Ergebnisse können relevant sein

Beispiel:
2 von 500 Patienten, die innerhalb von 4 Wochen nach der ersten Einnahme eines neuen Medikaments ein Lyell-Syndrom entwickeln (n=0 in der Kontrollgruppe)

Publikations-Bias: Selektive Veröffentlichung klinischer Studien

Positive Studien werden 3,9 mal häufiger veröffentlicht als negative

Hopewell et al., Cochrane Review 2009

Publikations-Bias: Selektive Veröffentlichung klinischer Studien

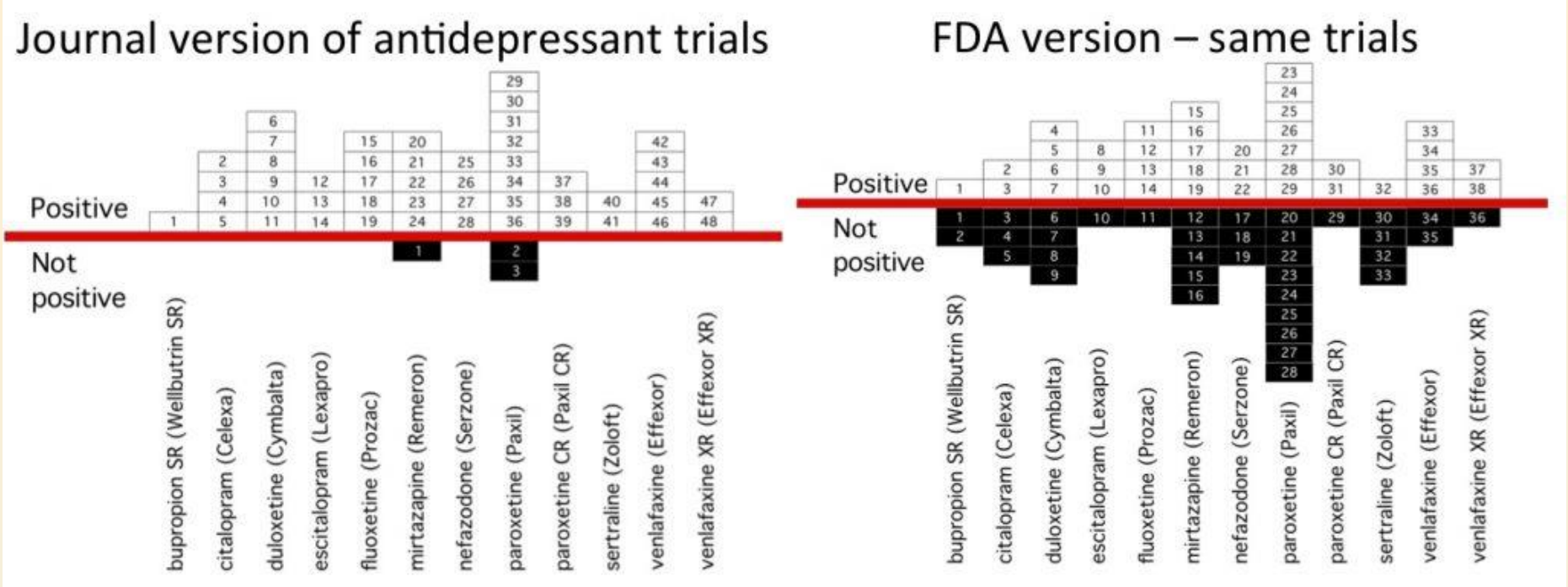
Positive Studien werden 3,9 mal häufiger veröffentlicht als negative

Hopewell et al., Cochrane Review 2009

Verantwortlich:

- Firmen
- Autoren
- Herausgeber medizinischer Zeitschriften
- Journalisten
- Öffentlichkeit

Publikationsbias bei Antidepressiva: Gehirnwäsche für Psychiater



Turner et al. Selective Publication of Antidepressant Trials and Its Influence on Apparent Efficacy. NEJM 2008.

Outcome reporting bias bei 101 Zulassungsstudien

Wieseler et al., Completeness of reporting of patient-related outcomes, PLoS Med 2013

PLoS MEDICINE

Ergebnisse (n = 1080)	Study reports	Publikationen
Nutzenbezogene Ergebnisse	84%	35%
Nebenwirkungen	87%	43%
Schwere NW	88%	51%

Einflussnahme bei der Publikation klinischer Studien

- Publikationsstrategie
- Ghostwriting
- Gastautorschaften für Meinungsführer

(„Standard operating procedure“, Richard Horton 2004)

Richard Horton, Lancet

Catherine de Angelis, JAMA

Richard Smith, BMJ

„Medical journals are an extension of the marketing arm of drug companies.“ Richard Smith, 2005

All trials registered – all results reported

www.alltrials.net

Ben Goldacre

Fiona Godlee, BMJ

88.500 Unterzeichner

682 medizinische und wissenschaftliche Organisationen, darunter DGN, WHO, UNO

2015: EU beschließt vollständige Offenlegung aller Zulassungsstudien

Industrie-Bias in klinischen Studien

Wissenschaft	⟷	Wirtschaft
Erkenntnisprozess		Produktentwicklung

Industrie-Bias in klinischen Studien

Wissenschaft ⟷ Wirtschaft

Erkenntnisprozess — Produktentwicklung

Data "Ownership" and Transfer

- Pfizer-sponsored studies belong to Pfizer, not to any individual
- Purpose of data is to support, directly or indirectly, marketing of our product
  - Through use in label enhancements, sNDA filings
  - Through publications for field force use
  - Through publications that can be utilized to support off-label data dissemination

„From evidence-based to marketing-based medicine: evidence from internal industry documents."
Spielmans & Parry, Bioethical Inquiry 2010

Industrie-Bias

Herstellergesponserte Studien haben häufiger als unabhängige Studien vorteilhafte Ergebnisse für den Auftraggeber im Hinblick auf:

- Wirkung RR: 1,24
- Nebenwirkungen: RR: 1,87
- Schlussfolgerungen RR: 1,31

Lundh et al.,Cochrane Methodology Review Group, 2012

Bias und Manipulationen in Zulassungsstudien

Verschwiegene NW:

Rosiglitazon	erhöhte kardiale Mortalität
Rofecoxib	erhöhte kardiovaskuläre Mortalität
Paroxetin	erhöhte Suizidalität bei Jugendlichen

Selektive Publikation:

Oseltamivir	fehlende Wirksamkeit
Reboxetin	fehlende Wirksamkeit
SSRI	geringe Wirksamkeit

Mehrfachpublikation:

Ondansetron	geringe Wirksamkeit

Surrogatendpunkte:

Gliptine, Glitazone	fehlender Wirksamkeitsnachweis für patientenrelevante Endpunkte
Antidementiva	Bewertung überwiegend mit ADAS-Cog-Skala

Veränderte Endpunkte, Marketing-getriebene Publikationsstrategie:

Gabapentin	zweifelhafte Wirksamkeit

Placebo statt aktiver Kontrollen

Epilepsie-, Parkinson-, MS-, Kopfschmerz-Medikamente

Fazit:

Verblindung und Randomisierung
bleiben wichtige Gütekriterien klinischer Studien.

Sie müssen jedoch durch weiter Qualitätsmerkmale ergänzt werden:

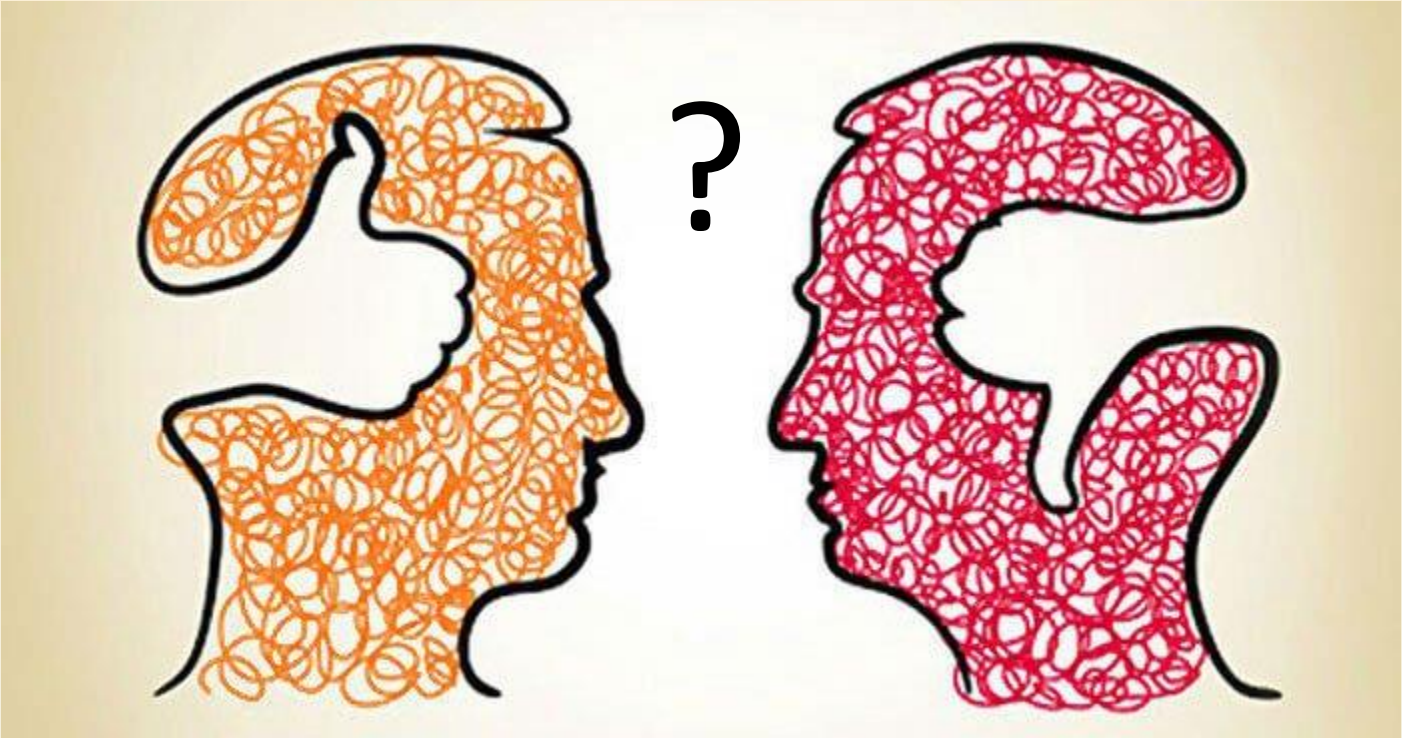
- Patientenrelevante Endpunkte, die vorab definiert werden
- Aktive Komparatoren
- Vollständige Veröffentlichung der Ergebnisse
- Bewertung der klinischen Relevanz der Ergebnisse
- Detaillierte Beschreibung der Nebenwirkungen.

Fazit:

Verblindung und Randomisierung
bleiben wichtige Gütekriterien klinischer Studien.

Sie müssen jedoch durch weiter Qualitätsmerkmale ergänzt werden:

- Patientenrelevante Endpunkte, die vorab definiert werden
- Aktive Komparatoren
- Vollständige Veröffentlichung der Ergebnisse
- Bewertung der klinischen Relevanz der Ergebnisse
- Detaillierte Beschreibung der Nebenwirkungen.

Industrie-finanzierte Studien dienen vor allem der Produktentwicklung.
Wissenschaftliche Ergebnisse sind glaubwürdig,
wenn sie von unabhängigen Untersuchern repliziert werden können.

Vielen Dank!