



# **Wo ist der Haken?**

## **Randomisierte Studien kritisch lesen**

**Natascha Einhart**

**Bundesärztekammer**

**Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik**

# Interessenkonflikte

---



- Arbeitgeber: Bundesärztekammer
- Mitgliedschaften: keine
- Honorare: keine

# Wo fang ich an?

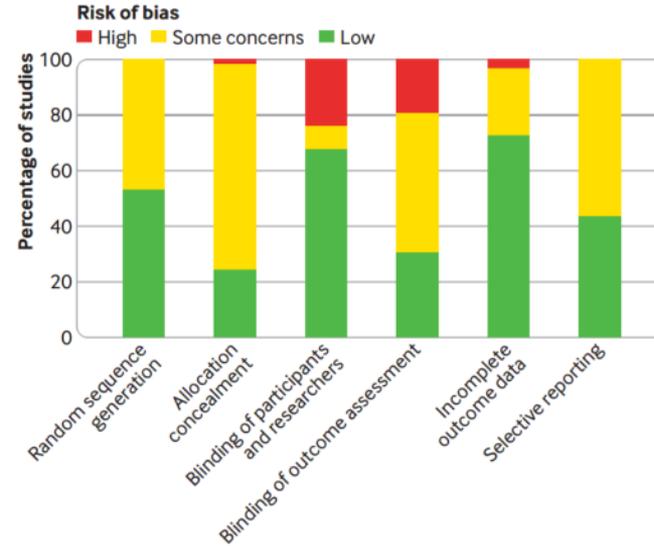
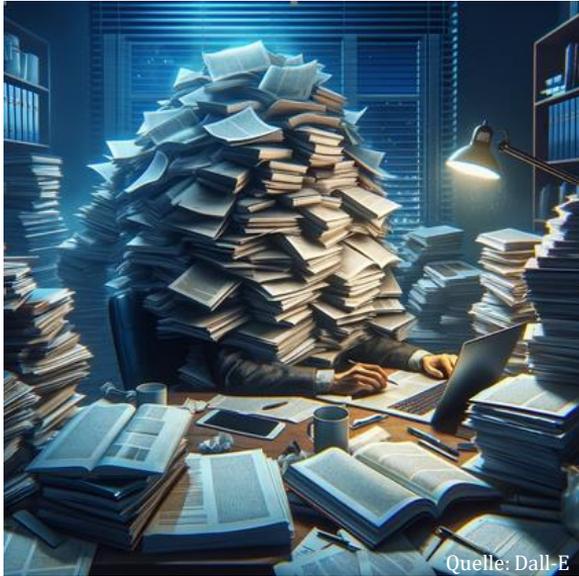
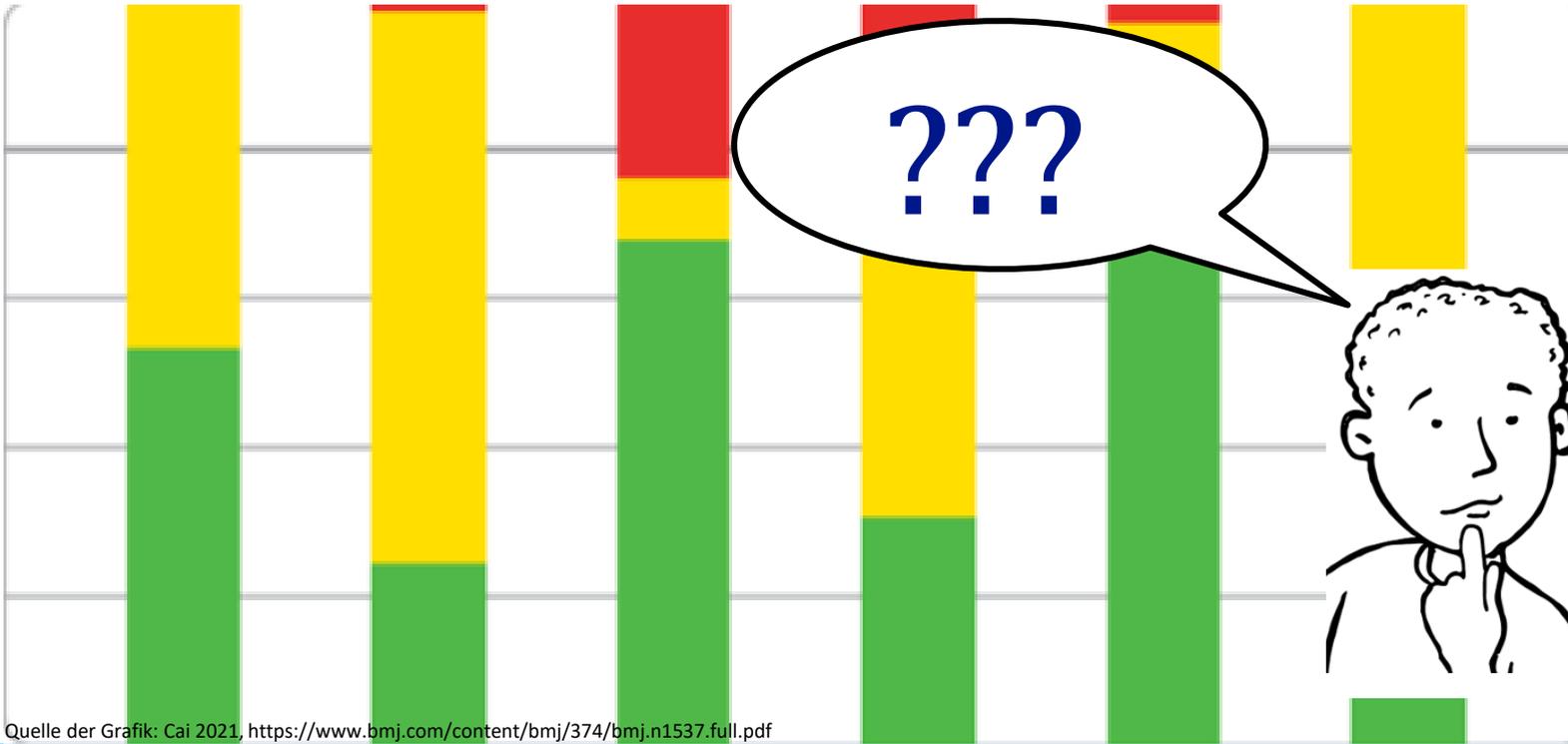


Fig 2 | Summary of risk of bias across all included studies

Quelle der Grafik: Cai 2021, <https://www.bmj.com/content/bmj/374/bmj.n1537.full.pdf>

# Wo fang ich an?



Quelle der Grafik: Cai 2021, <https://www.bmj.com/content/bmj/374/bmj.n1537.full.pdf>

# Was ist Ihre Frage an die Studie?



Ist die neue Therapie  
wirklich besser für  
meine Patienten als die  
bisherige Therapie?

- Übertragbarkeit der Studienergebnisse
- Aussagesicherheit der Studie
- Nutzen-Risiko-Abwägung

Quelle der Grafik: Cai 2021, <https://www.bmj.com/content/bmj/374/bmj.n1537.full.pdf>

# Die klinische Frage im **PICO**-Schema

---

Entspricht die Studienpopulation  
der Zielgruppe?

**Population**



Wird die Intervention so auch  
in der Praxis angewendet?

**Intervention**

Entspricht die Vergleichstherapie  
dem Versorgungsstandard?

**Comparator**

Wurden patientenrelevante  
Endpunkte untersucht?

**Outcome**

# Entspricht die Studienpopulation der Zielgruppe?

## EMPEROR-Preserved, Anker 2021: Empagliflozin bei LVEF $\geq 40\%$

### RESULTS

#### PATIENT CHARACTERISTICS AND RANDOMIZATION

Between March 27, 2015, and April 13, 2020, a total of 11,583 patients were screened for eligibility, and 5988 patients were randomized to receive either empagliflozin (5988 patients) or placebo (2991 patients) at 22 centers in 23 countries (Fig. S1 in the Supplementary Appendix). The reasons for screening failure are described in Table S1. The characteristics of the

48 % der Patienten beim Screening ausgeschlossen

TABLE S1. REASONS THAT SCREENED PATIENTS WERE NOT RANDOMIZED

	Total, N (%)
Number of patients screened	11583
Number of patients not randomized	5595 (100.0)
Adverse event	33 (0.6)
Lost to follow-up	13 (0.2)
Consent withdrawn (not due to adverse event)	181 (3.2)
<u>Inclusion / exclusion criteria not met*</u>	5339 (95.4)
<u>Criteria for NT-proBNP not met</u>	<u>4353 (77.8)</u>
Criteria on ejection fraction not met	266 (4.8)
Any other clinical condition unsafe for participation that would jeopardize patient safety while participating in this clinical trial	200 (3.6)
Renal insufficiency or renal impairment	91 (1.6)
Patient with unstable conditions	74 (1.3)
Conditions on heart failure not met	64 (1.1)

Quelle: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2107038>

Quelle: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2107038>

# Entspricht die Studienpopulation der Zielgruppe?

## Einschlusskriterien EMPEROR-Preserved:

NT-proBNP-Werte

> 300 pg/ml (Patienten ohne Vorhofflimmern oder -flattern)

> 900 pg/ml (Patienten mit Vorhofflimmern oder -flattern)

**Herzinsuffizienz mit geringgradig eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFmrEF)**

**Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFpEF)**

Symptome +/- Zeichen\*

Symptome +/- Zeichen\*

LVEF 40-49%

LVEF  $\geq$  50%

- erhöhte natriuretische Peptide (BNP > 35 pg/ml und/oder NT-proBNP > 125 pg/ml)
- echokardiografisch objektivierte strukturelle oder funktionelle Störungen des linken Ventrikels

## NVL Herzinsuffizienz 2023

Tabelle 2: Definition der Herzinsuffizienz mit geringgradig eingeschränkter sowie erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion

Quelle: <https://www.leitlinien.de/themen/herzinsuffizienz/version-4>

# Entspricht die Studienpopulation der Zielgruppe?

## Risiko einer Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz

NNT ???



NT-proBNP > 125 pg/ml

<



NT-proBNP > 300 bzw. 900 pg/ml

NNT 32  
über 2 Jahre

Erhöhte Peptid-Plasmaspiegel korrelieren unter anderem mit der NYHA-Klasse und einer schlechteren Prognose (Risiko für Dekompensation, Mortalität). [39] Ihnen kommt daher auch für die Abschätzung des Verlaufs der Erkrankung Bedeutung zu. Quelle: <https://www.leitlinien.de/themen/herzinsuffizienz/version-4>



[https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/akdae/Arzneimitteltherapie/AVP/vorab/20220913-Empagliflozin-HI.pdf](https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/akdae/Arzneimitteltherapie/AVP/vorab/20220913-Empagliflozin-HI.pdf)

# Die klinische Frage im PICO-Schema

---

Entspricht die Studienpopulation  
der Zielgruppe?

**Population**



Wird die Intervention so auch  
in der Praxis angewendet?

**Intervention**

Entspricht die Vergleichstherapie  
dem Versorgungsstandard?

**Comparator**

Wurden patientenrelevante  
Endpunkte untersucht?

**Outcome**

# Wird die Intervention so auch in der Praxis angewendet?

---

## KALM-1, Fishbane 2020: Difelikefalin bei Pruritus unter Hämodialyse

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1912770>

### METHODS

In this double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial, we randomly assigned patients undergoing hemodialysis who had moderate-to-severe pruritus to receive either intravenous difelikefalin (at a dose of 0.5  $\mu\text{g}$  per kilogram of body weight) or placebo three times per week for 12 weeks. The primary outcome was the percentage of patients with an improvement (decrease) of at least 3 points from baseline at **week 12** in the weekly mean score on the 24-hour Worst Itching Intensity Numerical Rating Scale (WI-NRS; scores range from 0 to 10, with higher scores indicating greater itch intensity). The secondary outcomes included the change from baseline in itch-related quality-of-life measures, the percentage of patients with an improvement of at least 4 points in the WI-NRS score at week 12, and safety.



[https://www.akdae.de/fileadmin/user\\_upload/akdae/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/2023-2/111.pdf](https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/2023-2/111.pdf)

# Wie lang ist lang genug?

## ORAL-Surveillance, Ytterberg 2022: Tofacitinib bei rheumatoider Arthritis

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2109927>

### RESULTS

A total of 1455 patients received tofacitinib at a dose of 5 mg twice daily, and 1451 received tofacitinib at a dose of 10 mg twice daily, and 1451 received a TNF inhibitor. During a median follow-up of **4.0 years** the incidences of malignancies were higher with the combined tofacitinib doses (3.4% [98 patients], respectively) than with a TNF inhibitor (2.5% [42 patients]). The hazard ratios were 1.33 (95% confidence interval, 1.04 to 1.94) for MACE and 1.48 (95% CI, 1.04 to 2.09) for cancer. The incidence of tofacitinib was not shown. The incidences of adjudicated malignancies (including herpes zoster and tuberculosis), all herpes zoster infections, and adjudicated nonmelanoma skin cancer were higher with a TNF inhibitor. Efficacy was similar in all three groups from month 2 that were sustained through trial completion.



17.03.2023

**Cibinco (Abrocitinib), Jyseleca (Filgotinib), Olumiant (Baricitinib), Rinvoq (Upadacitinib) und Xeljanz (Tofacitinib)**

**Aktualisierte Empfehlungen zur Minimierung der Risiken für maligne Erkrankungen, schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse, schwerwiegende Infektionen, venöse Thromboembolie und Mortalität in Zusammenhang mit der Anwendung von Janus-Kinase-Inhibitoren (JAKi).**

Quelle: [https://www.akdae.de/fileadmin/user\\_upload/akdae/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2023/20230317-JAKi.pdf](https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2023/20230317-JAKi.pdf)

# Die klinische Frage im **PICO**-Schema

---

Entspricht die Studienpopulation  
der Zielgruppe?

**Population**



Wird die Intervention so auch  
in der Praxis angewendet?

**Intervention**

Entspricht die Vergleichstherapie  
dem Versorgungsstandard?

**Comparator**

Wurden patientenrelevante  
Endpunkte untersucht?

**Outcome**

# Entspricht die Vergleichstherapie dem Versorgungsstandard?



## CLEAR OUTCOMES, Nissen 2023: Bempedoinsäure bei Statintoleranz

### METHODS

We conducted a double-blind, randomized, placebo-controlled trial involving patients who were unable or unwilling to take statins owing to unacceptable adverse effects (“statin-intolerant” patients) and had, or were at high risk for, cardiovascular disease. The patients were assigned to receive oral bempedoic acid, 180 mg daily, or placebo. The primary end point was a four-component composite of major adverse cardiovascular events, defined as death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or coronary revascularization.

Outcome	Bempedoic Acid (N = 6992)	Placebo (N = 6978)	Difference (95% CI)*
<b>Primary efficacy end point</b>			
Four-component MACE — no. (%)‡	819 (11.7)	927 (13.3)	0.87 (0.79 to 0.96)

Quelle: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2215024>

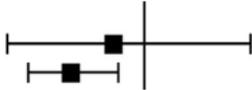
# Entspricht die Vergleichstherapie dem Versorgungsstandard?

Hochrisikopatienten mit Statintoleranz: Standard = Therapieverzicht?

- Bempedoinsäure vs. Ezetimib? *Nicht untersucht*
- Bempedoinsäure plus Ezetimib vs. Ezetimib? *Subgruppenanalyse*

Figure S3. Prespecified Subgroup Analyses for the Primary Endpoint

Baseline ezetimibe use

Yes		0.94 (0.74, 1.20)	127 (15.8)	134 (16.6)
No		0.86 (0.78, 0.95)	692 (11.2)	793 (12.9)

Quelle: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2215024>



<https://www.akdae.de/arzneimitteltherapie/lf/leitfaden-cholesterinsenkung>

# Die klinische Frage im **PICO**-Schema

---

Entspricht die Studienpopulation der Zielgruppe?

**Population**



Wird die Intervention so auch in der Praxis angewendet?

**Intervention**

Entspricht die Vergleichstherapie dem Versorgungsstandard?

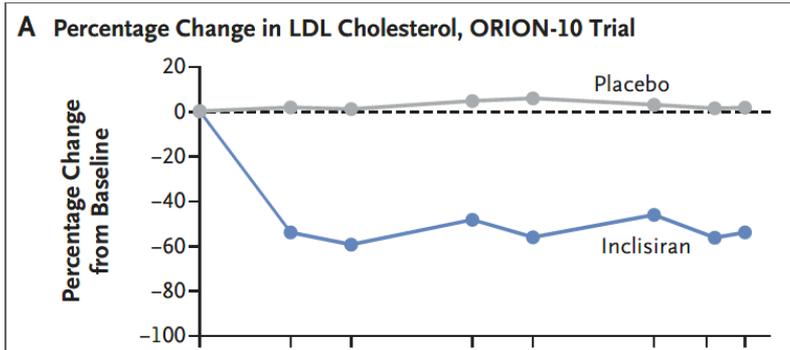
**Comparator**

Wurden patientenrelevante Endpunkte untersucht?

**Outcome**

# Wurden patientenrelevante Endpunkte untersucht?

## ORION-10/11, Kausik 2020: Inclisiran bei Hochrisikopatienten



Quelle: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1912387>

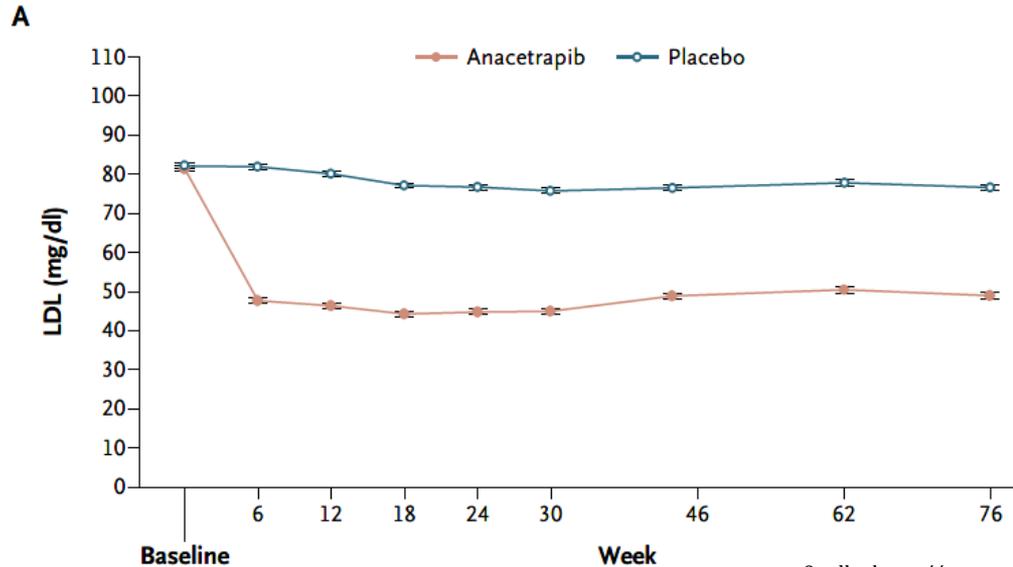
This first NHS 'population health agreement', announced today and agreed between the NHS and Novartis, will enable 300,000 patients with high cholesterol and a history of cardiovascular disease to benefit from the lifesaving drug over the next three years, a figure that could rise to nearly half a million people beyond that initial period.

It has been estimated that Inclisiran could prevent 55,000 heart attacks and strokes, saving 30,000 lives within the next decade.

Quelle: <https://www.england.nhs.uk/2021/09/nhs-cholesterol-busting-jab-to-save-thousands-of-lives/>

# Wurden patientenrelevante Endpunkte untersucht?

DEFINE, Cannon 2010: Anacetrapib bei Hochrisikopatienten



Quelle: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1009744>

# Wurden patientenrelevante Endpunkte untersucht?

---

## Journal Watch

“Anacetrapib has a knock-your-socks-off effect on HDL and a jaw-dropping effect on LDL,” said Chris Cannon, the study’s first author, in **an AHA press release**.



*Sanjay Kaul, MD* says:

November 17, 2010 at 7:46 pm

I would hold on to my legs (sans socks) and my head (jaw up) while sliding down the slippery slope of biomarkers!

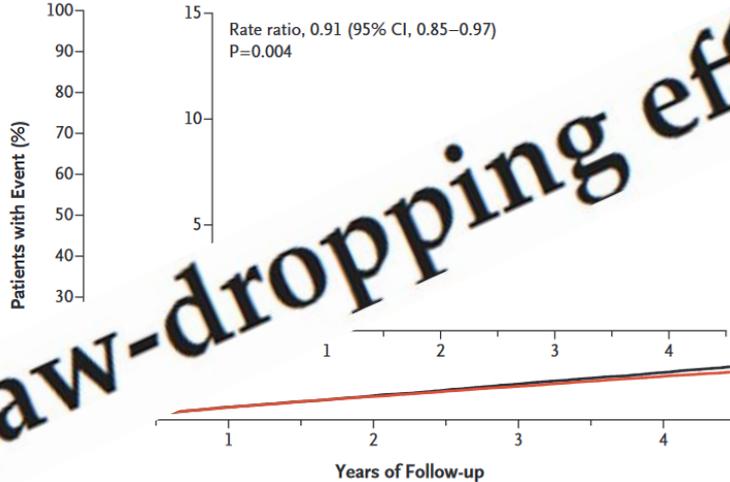
Outcomes, hard outcomes, nothing but the cold hard outcomes!

Quelle: <https://blogs.jwatch.org/cardioexchange/2010/11/17/anacetrapib-knock-your-socks-off-effect-on-hdl-and-a-jaw-dropping-effect-on-ldl/>

# Wurden patientenrelevante Endpunkte untersucht?

## REVEAL, 2017: Anacetrapib bei Hochrisikopatienten

First Major Coronary Event



**jaw-dropping effect?**

Mortalität: kein signifikanter Unterschied  
Schlaganfall: kein signifikanter Unterschied  
Myokardinfarkt: NNT (4 Jahre) 143

Quelle: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1706444>

# Wo ist der Haken?

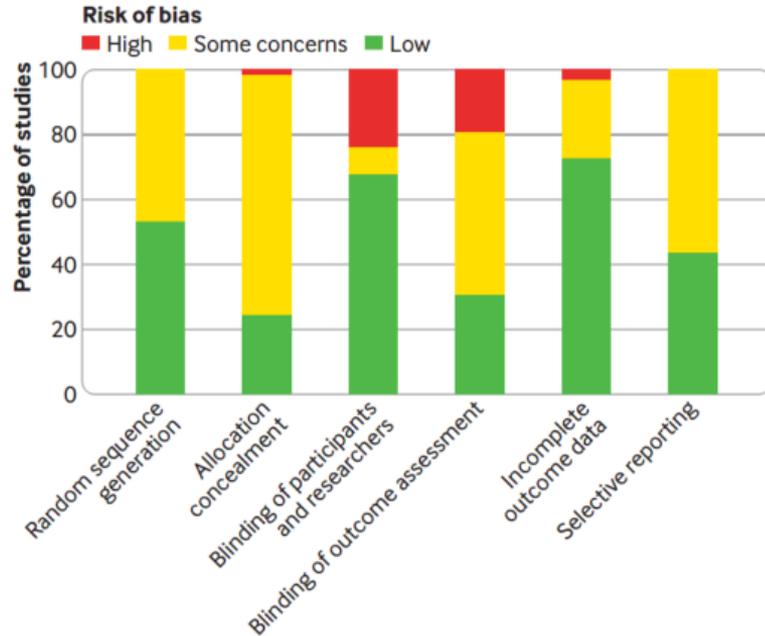
Beantwortet die  
Studie meine Frage?

Die Studie...

- schließt Patienten mit einem anderen Risikoprofil ein
- beobachtet die Auswirkungen der Therapie nicht lange genug
- vergleicht die neue Therapie nicht mit dem bisherigen Standard
- untersucht keine patientenrelevanten Endpunkte.



# Wie sicher sind Sie, dass die Aussagen der Studie stimmen?

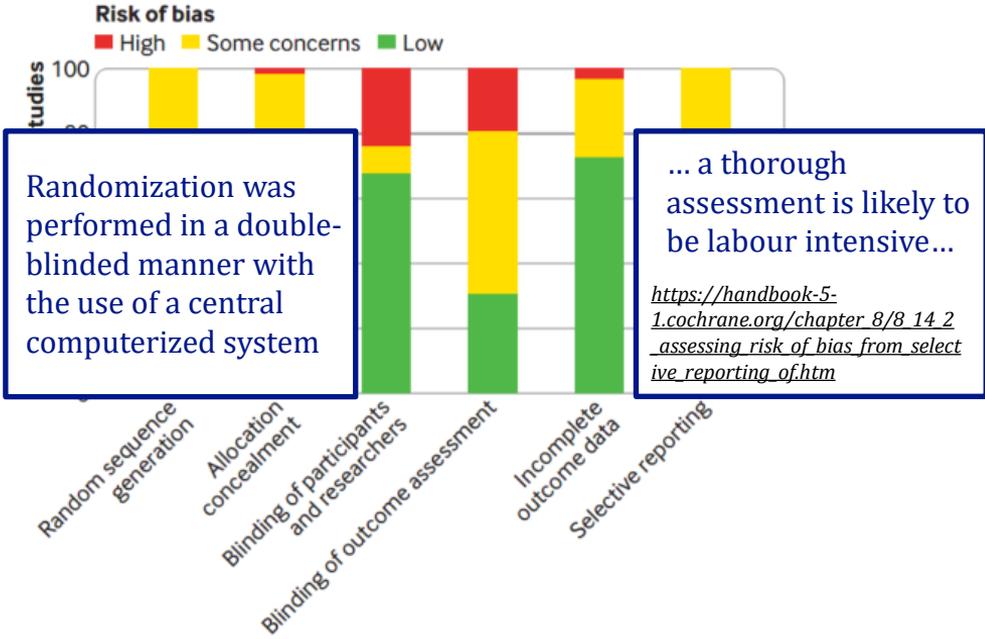


Kann ich der Studie vertrauen?



Fig 2 | Summary of risk of bias across all included studies  
 Quelle der Grafik: Cai 2021, <https://www.bmj.com/content/bmj/374/bmj.n1537.full.pdf>

# Wie sicher sind Sie, dass die Aussagen der Studie stimmen? ...wenn Sie 10 Minuten Zeit haben?



Randomization was performed in a double-blinded manner with the use of a central computerized system

... a thorough assessment is likely to be labour intensive...  
[https://handbook-5-1.cochrane.org/chapter\\_8/8\\_14\\_2\\_assessing\\_risk\\_of\\_bias\\_from\\_selective\\_reporting\\_of.htm](https://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_8/8_14_2_assessing_risk_of_bias_from_selective_reporting_of.htm)

Fig 2 | Summary of risk of bias across all included studies  
Quelle der Grafik: Cai 2021, <https://www.bmj.com/content/bmj/374/bmj.n1537.full.pdf>

# Wie sicher sind Sie, dass die Aussagen der Studie stimmen? ...wenn Sie 10 Minuten Zeit haben?

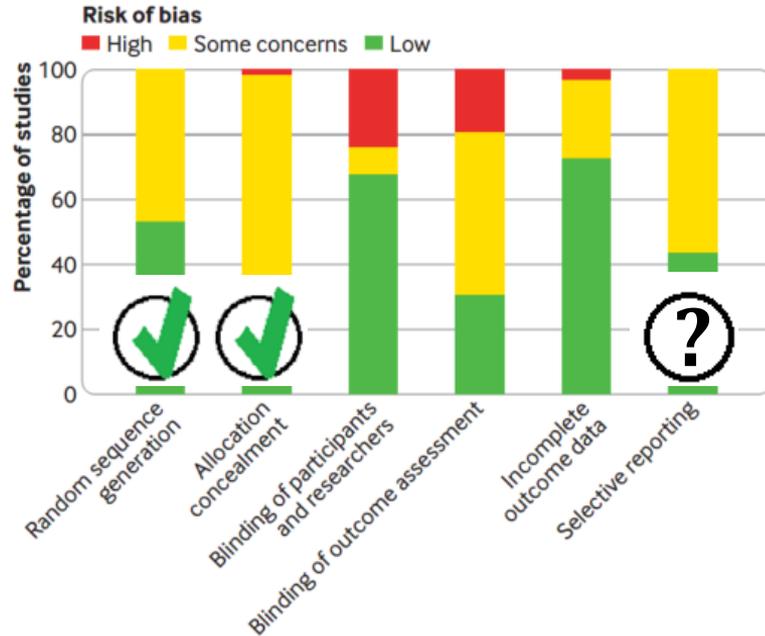
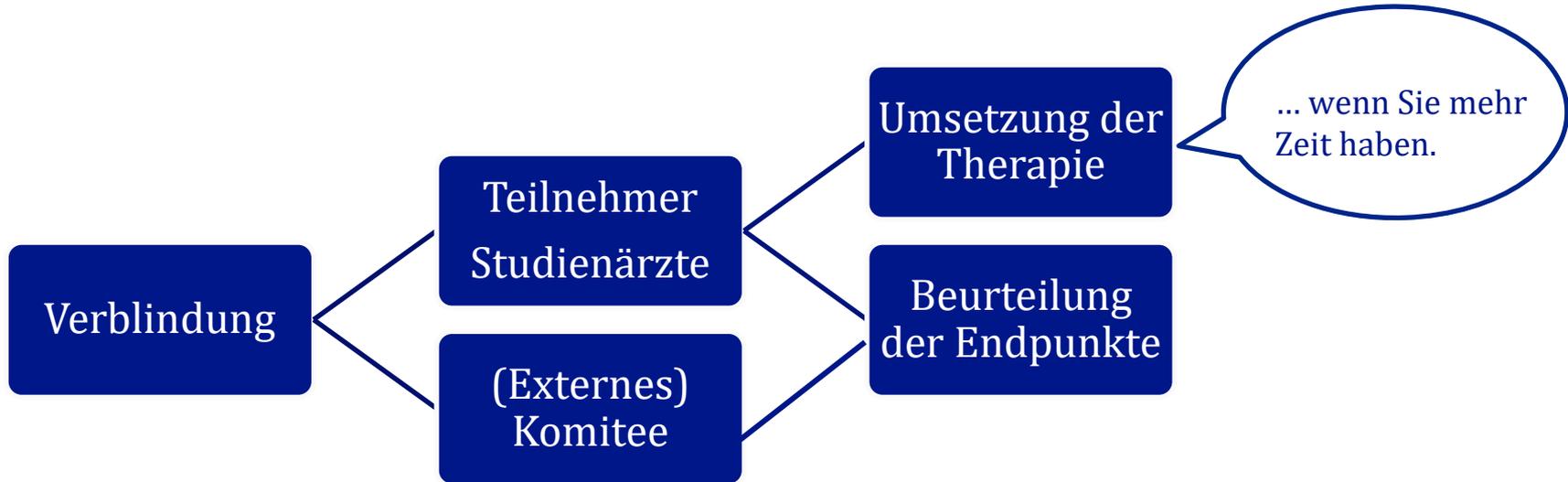


Fig 2 | Summary of risk of bias across all included studies

Quelle der Grafik: Cai 2021, <https://www.bmj.com/content/bmj/374/bmj.n1537.full.pdf>

# Verblindung



# Verblindung?

---



## FOURIER, Sabatine 2017: Evolocumab bei kardiovaskulärer Erkrankung

### METHODS

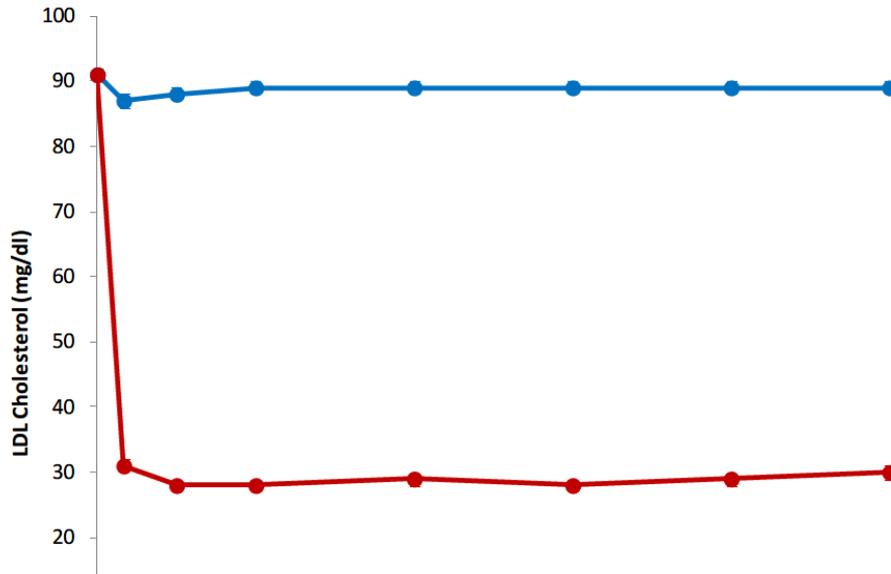
We conducted a randomized, **double-blind**, placebo-controlled trial involving 27,564 patients with atherosclerotic cardiovascular disease and LDL cholesterol levels of 70 mg per deciliter (1.8 mmol per liter) or higher who were receiving statin therapy. Patients were randomly assigned to receive evolocumab (either 140 mg every 2 weeks or 420 mg monthly) or matching placebo as subcutaneous injections. The primary efficacy end point was the composite of cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, hospitalization for unstable angina, or coronary revascularization. The key secondary efficacy end point was the composite of cardiovascular death, myocardial infarction, or stroke. The median duration of follow-up was 2.2 years.

Quelle: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1615664>



# Verblindung?

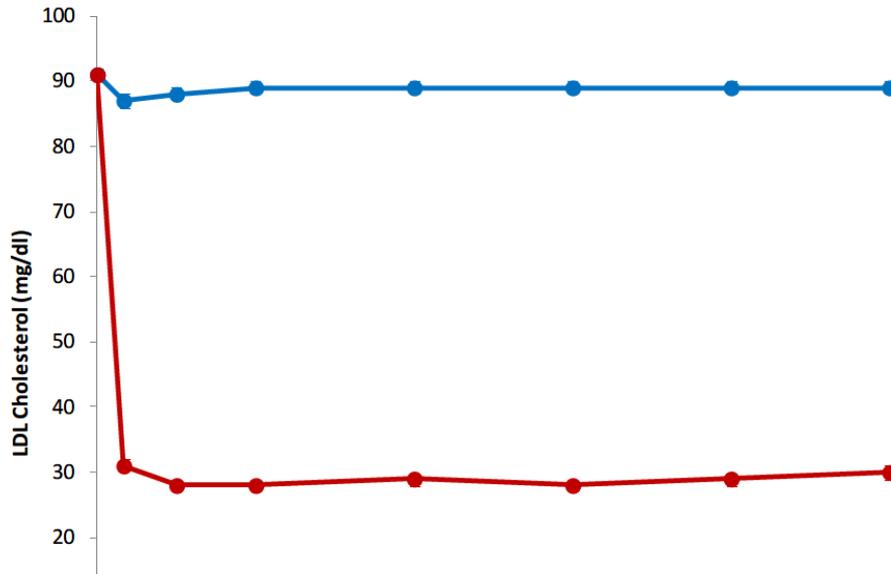
Supplementary Figure S2 – LDL cholesterol values over time



Quelle: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1615664>

# Verblindung?

Supplementary Figure S2 – LDL cholesterol values over time



A central clinical-events committee led by the TIMI Study Group, whose members were unaware of study-group assignments and lipid levels, adjudicated all potential efficacy end-point events and cases of new-onset diabetes.

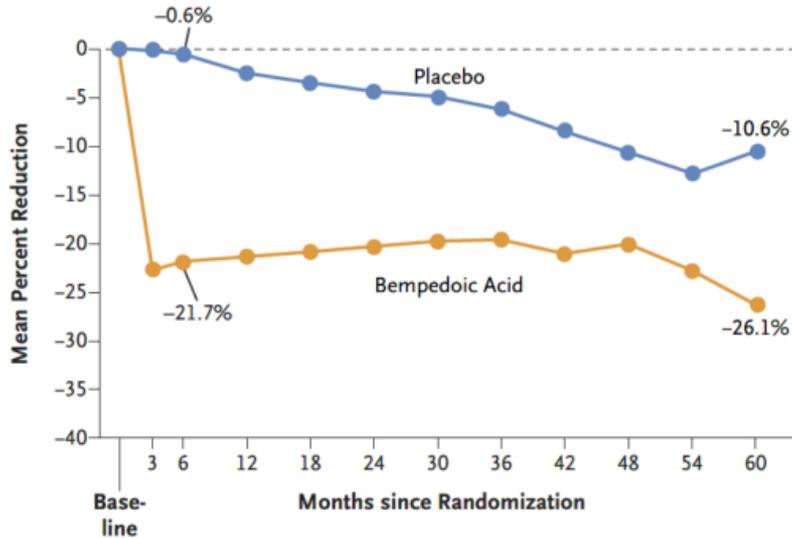
Quelle: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1615664>

Quelle: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1615664>

# Verblindung?

## CLEAR OUTCOMES, Nissen 2023: Bempedoinsäure bei Statinintoleranz

A LDL Cholesterol Level



End points were adjudicated by the C5Research clinical end-points committee, the members of which were unaware of the trial-group assignments.

Quelle: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2215024>

Quelle: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2215024>

# Verblindung | Beurteilung der Endpunkte



Hat das Wissen um die Zuteilung die Beurteilung der Endpunkte beeinflusst?

Genauere Definition  
Objektive Kriterien

Vage Definition  
Ermessensspielraum

Subjektive Wahrnehmung  
Keine objektiven Kriterien

nein

möglich

Gesamtmortalität

Kardiovaskuläre  
Mortalität

Hospitalisierung  
aufgrund von  
Herzinsuffizienz

Nicht-elektive  
Revaskularisation

Lebensqualität

# Fehlende Ergebnisdaten | Intention-to-treat-Analyse

## CAPSTONE-2, Ison 2020: Baloxavir bei Influenza (< 48h nach Symptombeginn)

**Findings** 2184 patients were enrolled from Jan 11, 2017, to March 30, 2018, and randomly assigned to receive baloxavir (n=730), placebo (n=729), or oseltamivir (n=725). The modified intention-to-treat population included 1163 patients: 388 in the baloxavir group, 386 in the placebo group, and 389 in the oseltamivir group. 557 (48%) of 1163 patients had influenza A H3N2, 484 (42%) had influenza B, 80 (7%) had influenza A H1N1, 14 patients had a mixed infection, and 28 had infections with non-typable viruses. The median TTIIS was shorter in the baloxavir group (73.2 h [95% CI 67.2 to 85.1]) than in the placebo group (102.3 h [92.7 to 113.1]; difference 29.1 h [95% CI 14.6 to 42.8];  $p < 0.0001$ ). The median TTIIS in the oseltamivir group was 81.0 h (95% CI 69.4 to 91.5), with a difference from the baloxavir group of 7.7 h (-7.9 to 22.7). Adverse events were reported in 183 (25%) of 730 patients in the baloxavir group, 216 (30%) of 727 in the placebo group, and 202 (28%) of 721 in the oseltamivir group. Serious adverse events were

Quelle: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32526195/>



[https://www.akdae.de/fileadmin/user\\_upload/akdae/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv/2021-02-Baloxavir\\_marboxil.pdf](https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv/2021-02-Baloxavir_marboxil.pdf)

# Fehlende Ergebnisdaten | Drop-out

---

Das alleinige Intention-to-Treat-Prinzip (ITT-Prinzip) verhindert nur dann Bias, wenn

- (fast) alle Daten vorliegen oder
- fehlende Daten alle Studienarme in gleicher Weise betreffen



... hinsichtlich  
prognostischer  
Faktoren!

Ansonsten brauchen Sie...

...Sensitivitätsanalysen, multiple Imputation,...

...einen Statistiker und Zeit

# Wo ist der Haken?

---

Kann ich der Studie vertrauen?



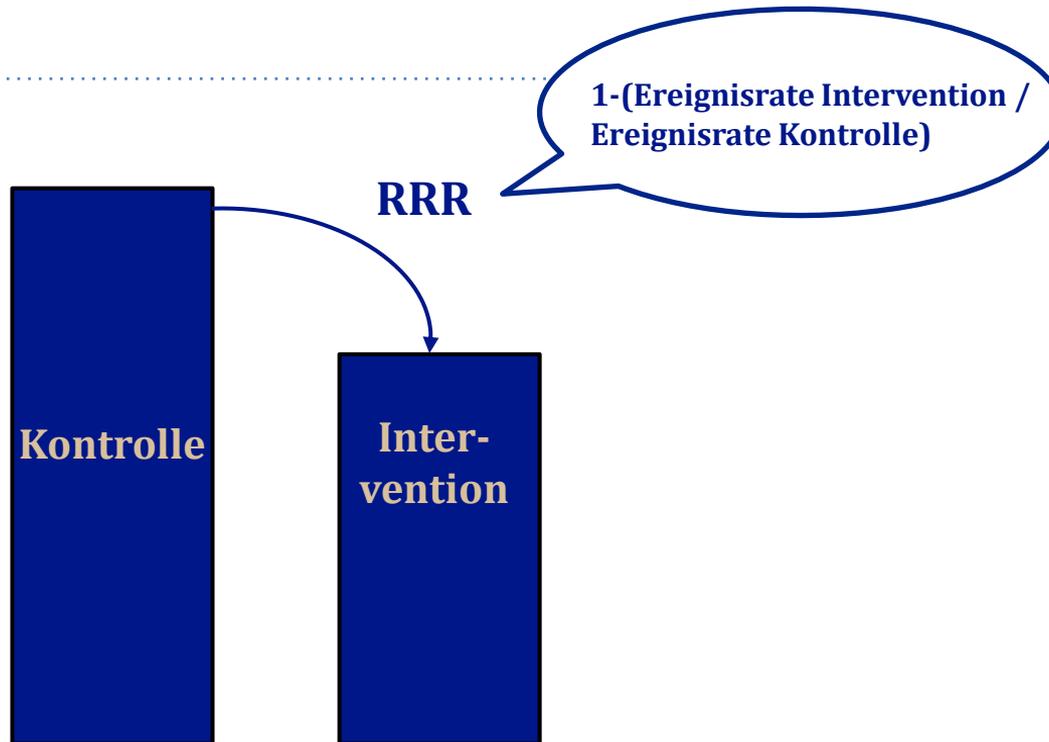
Subjektive Endpunkte wurden unverblindet beurteilt.



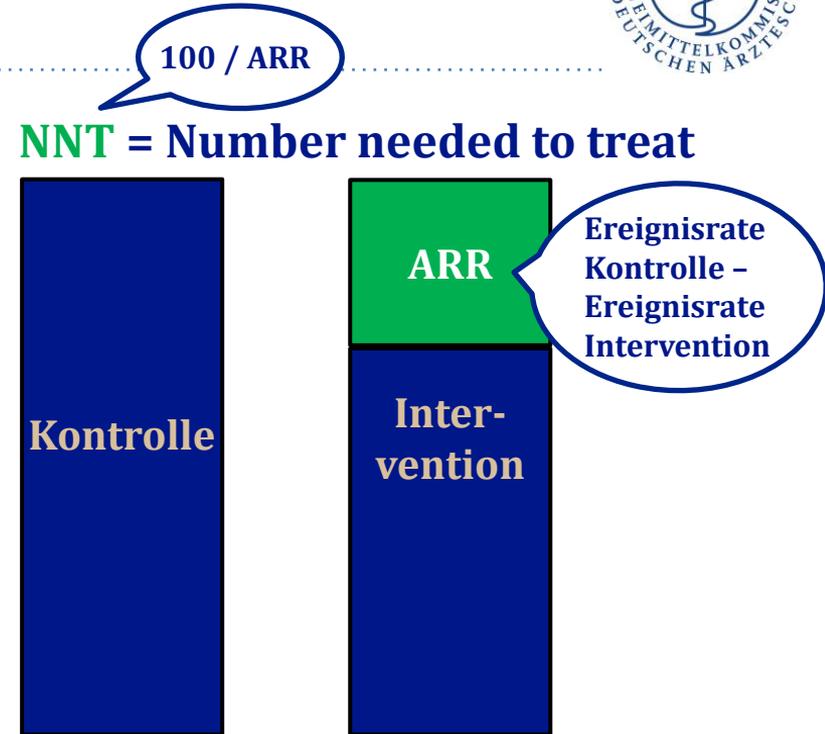
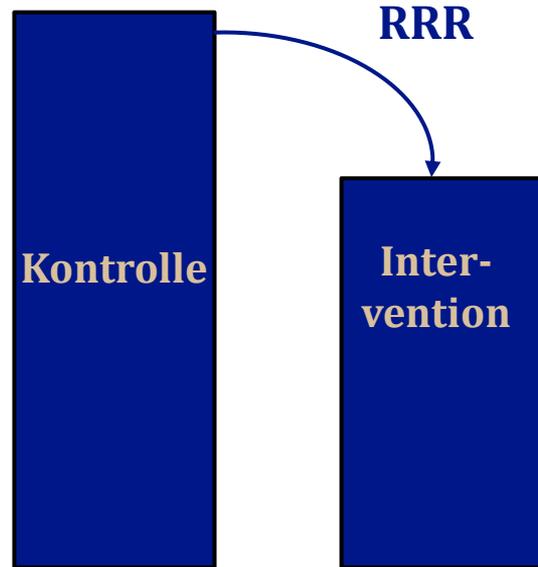
Die analysierte Patientengruppe entspricht nicht der randomisierten Patientengruppe.



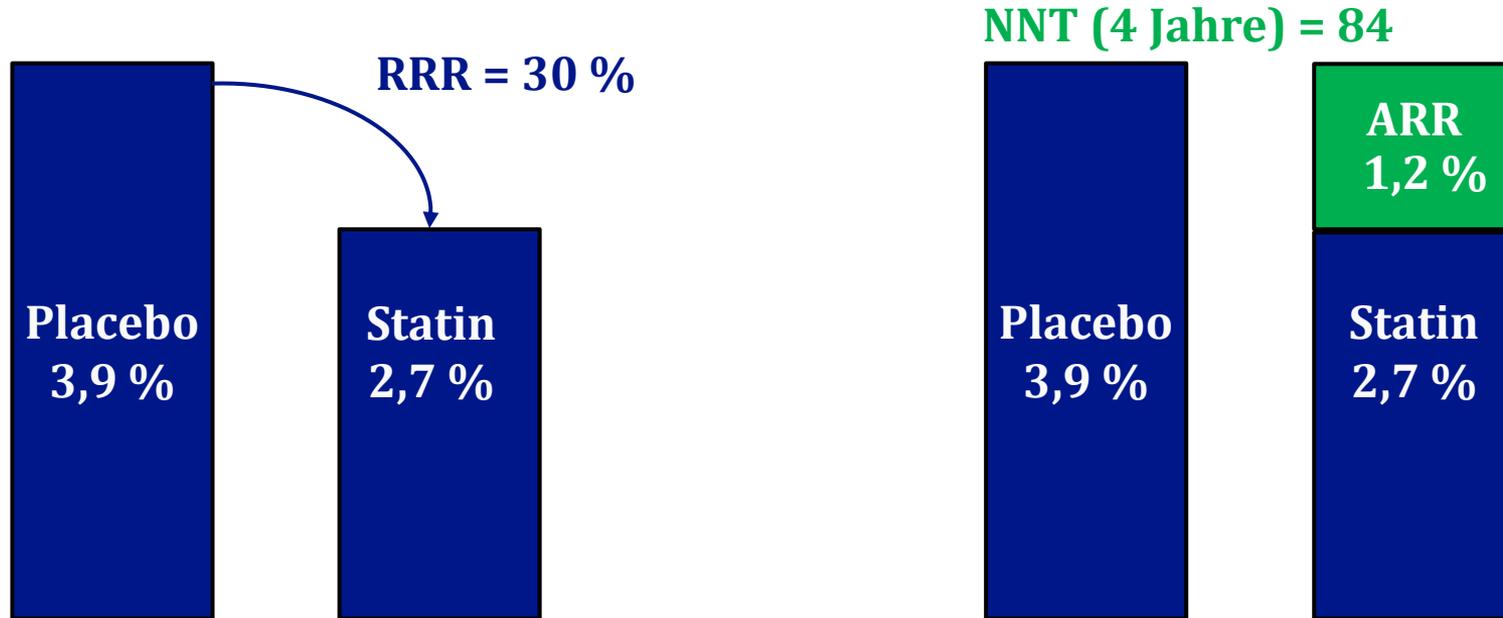
# Relative und absolute Risikoreduktion



# Relative und absolute Risikoreduktion



# Reduktion von Myokardinfarkten durch Statine bei T2DM ohne kardiovaskuläre Erkrankung



Studienergebnisse zitiert nach de Vries 2012, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23186103/>

# Wo ist der Haken?

---

Überwiegt der  
Nutzen die Risiken?



- ➔ ⚡ Das Ausmaß des Nutzens ist klinisch nicht relevant.
- ➔ ⚡ Es gibt Hinweise auf schwerwiegende Risiken.

# Randomisierte Studien kritisch lesen



The screenshot shows the homepage of the Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ). The browser address bar displays <https://www.akdae.de>. The website header includes the AKdÄ logo, the title "Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft", and the subtitle "Wissenschaftlicher Fachausschuss der Bundesärztekammer". Navigation links for "Datenschutz", "Impressum", and "Kontakt" are visible. A main navigation bar contains several dropdown menus: "Arzneimittelsicherheit", "Arzneimitteltherapie" (highlighted with a red circle), "Stellungnahmen", "Fortbildung", "Die AkdÄ", and "Service". Below the navigation bar, there are sections for "Aktuelle M" (with a date of 07.03.2023), "Änderung de - Empfehlung", and "gebrauchsinformationen". A red circle highlights the "Arzneimitteltherapie" menu item.