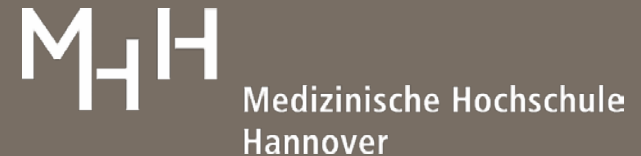


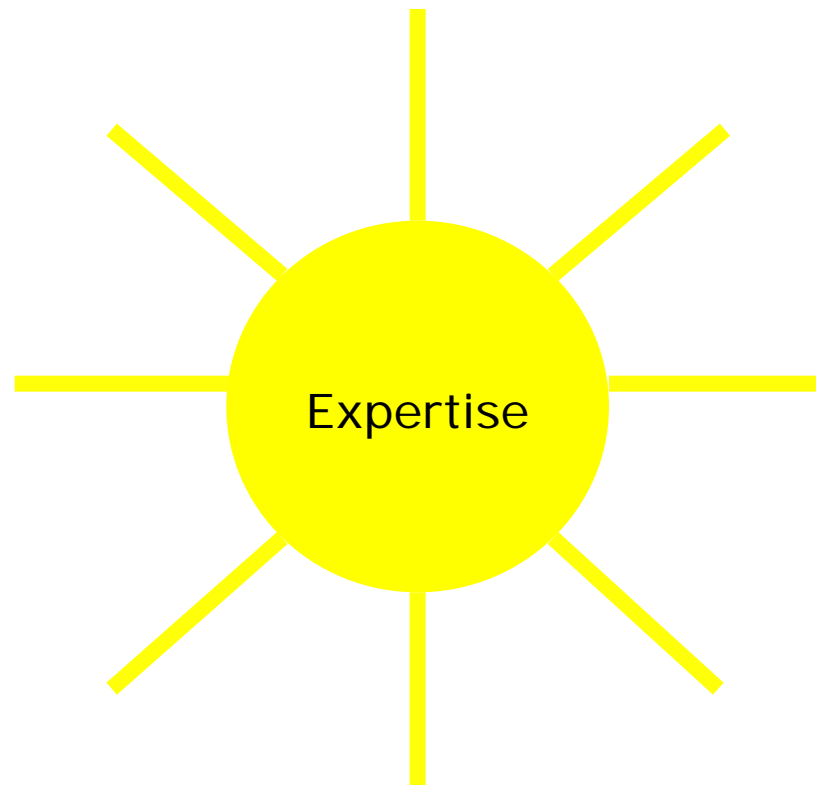
Wissenschaftliche Voraussetzungen und Bewertungskriterien für qualitativ hochwertige Klinische Forschung

Prof. Dr. Dr. Daniel Strech

DFG Workshop „Qualitätskriterien Patienten-orientierter Forschung als Grundlage
für Erkenntnisgewinn“, Bonn 3-4.3.2015



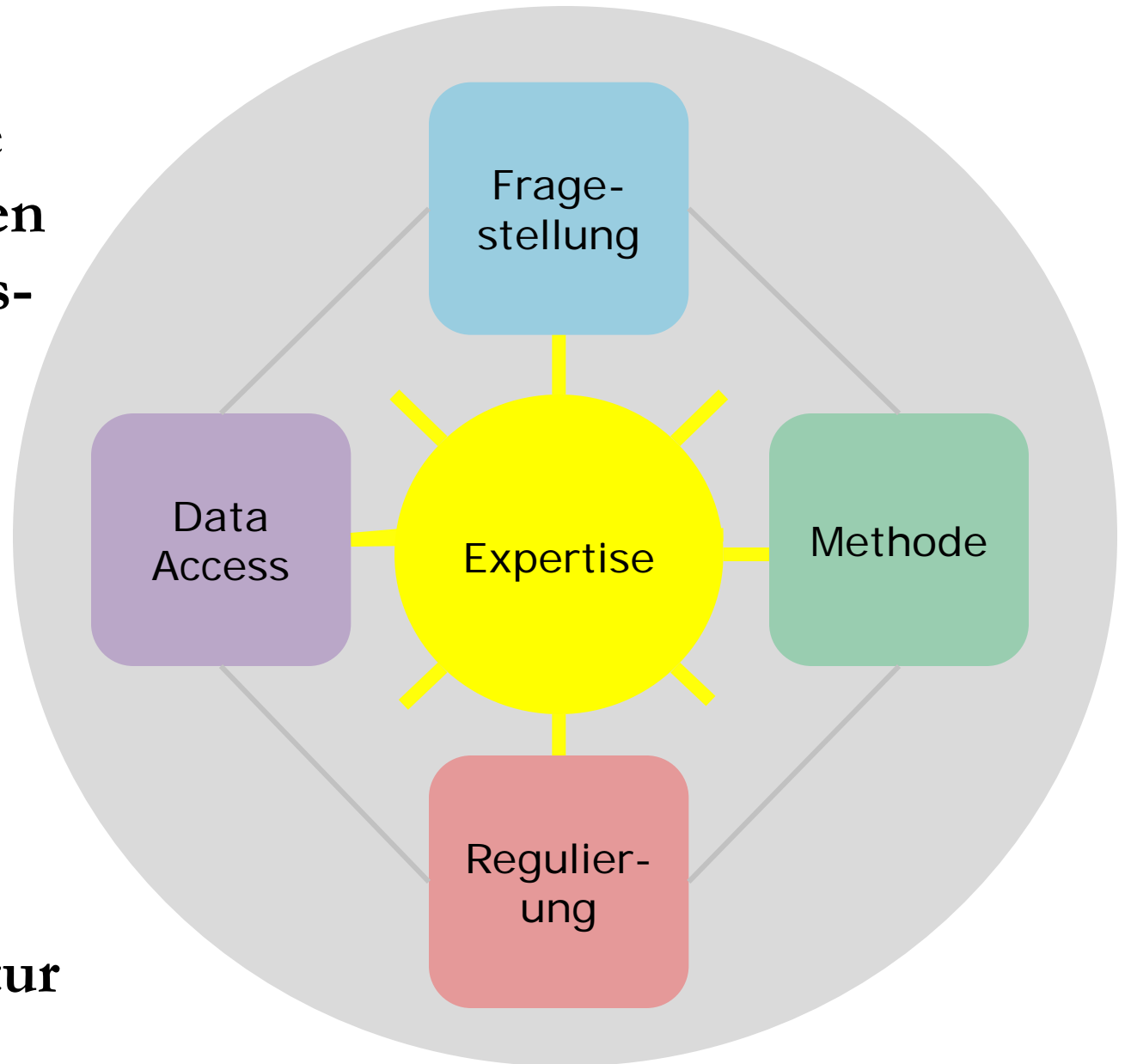
Voraussetzungen für qualitativ hochwertige Klinische Forschung



Ergänzende
wissenschaftliche
Voraussetzungen
und **Bewertungs-**
kriterien

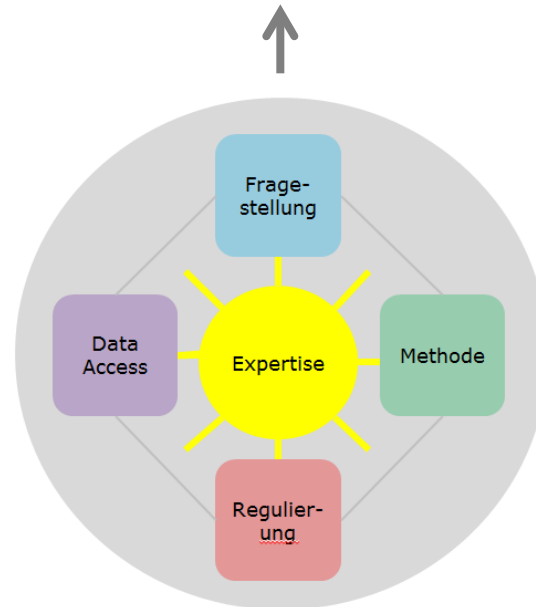
Lancet Series:
Research:
increasing value,
reducing waste
(2014)

Forschungskultur



Voraussetzungen & Bewertungskriterien

Fragestellung



Systematic Reviews

- RCTs funded by NIHR (n=48, 2006-2008)¹
 - 37 trials (77%) referenced a systematic review
 - 20 trials (42%) used information in the design or planning of the new trial
 - Selection or definition of outcomes (15%)
 - Sample size calculation (15%)
 - Duration of follow up (17%)
 - Approach to describing adverse events (19%)

- Protokoll Auswertung (n=446)²
 - Fallzahlplanung mit SRs = 1%

1) Jones et al. (2013) BMC Med Research Method; 2) Clark et al. (2013) BMJ

Patientenorientierung



Tackling treatment uncertainties together

[Home](#) | [Contact](#) | [Sitemap](#)

About JLA

Partnerships

Affiliates

Research Priorities:

top 10s

JLA Method

Research

Publications

Events

Newsletters

Notice Board

Get Involved

[Show all page content](#)

[Search our website](#)

How the James Lind Alliance Works

What the JLA does

The JLA facilitates Priority Setting Partnerships. These bring patients, carers and clinicians together to identify and prioritise for research the treatment uncertainties which they agree are the most important. The JLA believes that:

- addressing uncertainties about the effects of treatments should become accepted as a much more routine part of clinical practice
- patients, carers and clinicians should work together to agree which, among those uncertainties, matter most and thus deserve priority attention



Patientenorientierung als Förderbedingung



*National Institute for
Health Research*

- PCORI → Research prioritization
 - “a coordinated set of activities used for identifying the important clinical information gaps that can be addressed by new PCOR”

- NIHR → Public Involvement

Methodenkompetenz in Deutschland

- Kaum Infrastruktur/Qualitätskriterien für Stakeholder Beteiligung in der Klinischen Forschung
- Bedarf an Fachdiskurs und Pilotprojekten
 - Standards/Roadmap für Deutschland

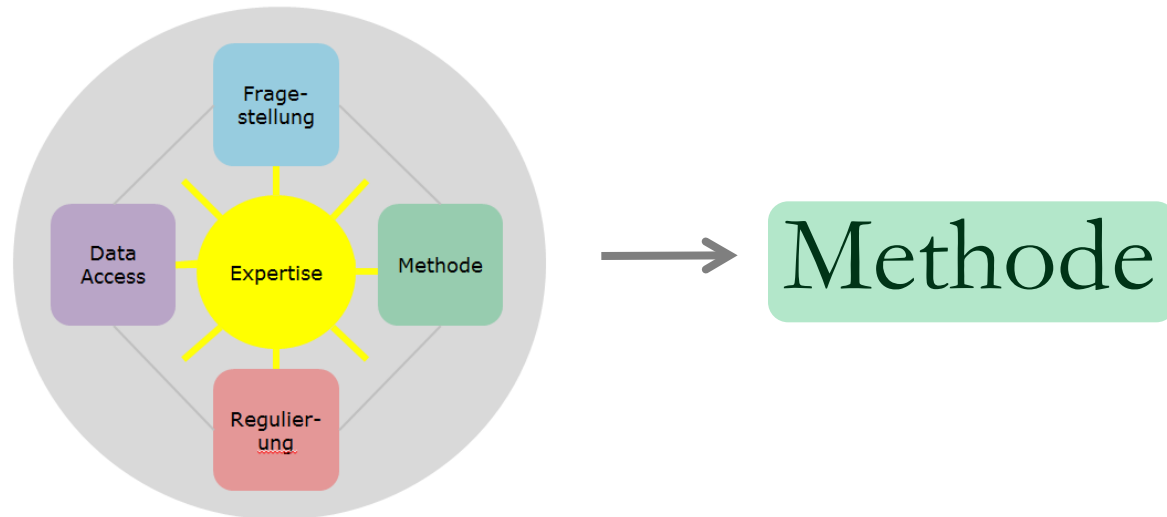
Einschluss älterer Menschen

- Übersichtsarbeit zu 251 Herzinsuffizienzstudien¹
 - 25% = Obere Altersgrenze unbegründet
 - 43% = Obere Altersgrenze schlecht begründet
 - z.B. „Vermutete“ Komorbidität bei älteren Patienten

- Retrospektive Analyse von 225 Studienprotokollen einer lokalen Ethikkommission²
 - 155 Studien von 225 relevant für alte Menschen
 - 85 (55%) = Altersbegrenzung unnötig/unangemessen

1. Cherubini et al. (2011) Arch Intern Med; 2. Bayer & Tadd (2010) BMJ

Voraussetzungen & Bewertungskriterien



Bias Reduktion

- Kriterien zur Bewertung von Glaubwürdigkeit/Bias klinischer Studien
 - GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)¹
 - American Heart Association criteria for novel biomarkers²

- SPIRIT³
 - **S**tandard **P**rotocol **I**tems: **R**ecommendations for **I**nterventional **T**rials

- Bedarf statistischer Kompetenz/Partner

1) Guyatt et al. (2008) BMJ; 2) Hlatky (2009) Circulation; 3) Chan et al. (2013) BMJ

Rekrutierung und Retention

- Einflussfaktoren*
 - Unzureichende Finanzierung
 - Administrative Bürden
 - Unrealistische Prüfung der Machbarkeit
 - Zu enge Einschluss/Ausschluss-Kriterien
 - Ineffiziente Rekrutierungsmethoden
 - Studienprotokolle mit unnötigen Belastungen für Teilnehmer

- Bewertungskriterium = Machbarkeit gut begründet?
 - Bedarf an Pilot-/Machbarkeitsstudien

* Ford et al. (2008) Cancer

Pragmatic clinical studies



- ❑ Investigates a care option's effectiveness in "real-life" practice situations, such as typical hospital and outpatient care settings
 - involves more diverse patient populations.

- ❑ 24.2.2015: PCORI Awards \$64.1 Million to Support Five Pragmatic Clinical Studies

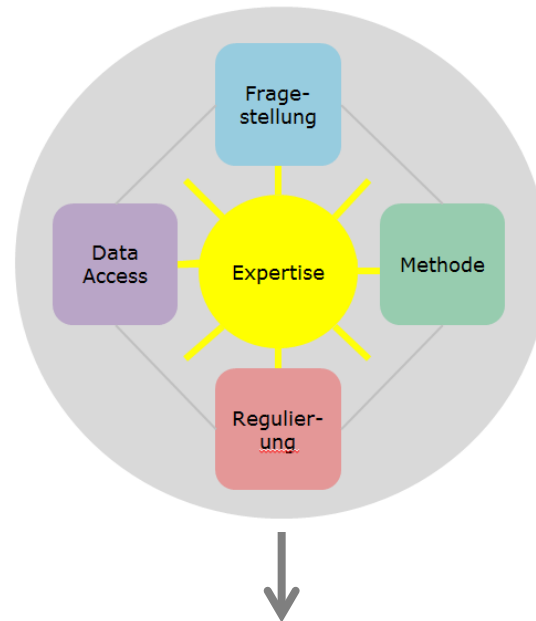
Komplexe Interventionen

- MRC Framework “Developing and evaluating complex interventions” *

- Bewertungskriterien
 - Developing an intervention
 - Piloting and feasibility
 - Evaluating the intervention

* Medical Research Council (2008) Developing and evaluating complex interventions.
www.mrc.ac.uk/documents/pdf/complex-interventions-guidance/.

Voraussetzungen & Bewertungskriterien



Regulierung & Governance

Einwilligung/Begutachtung

□ Risikoadaptiert?

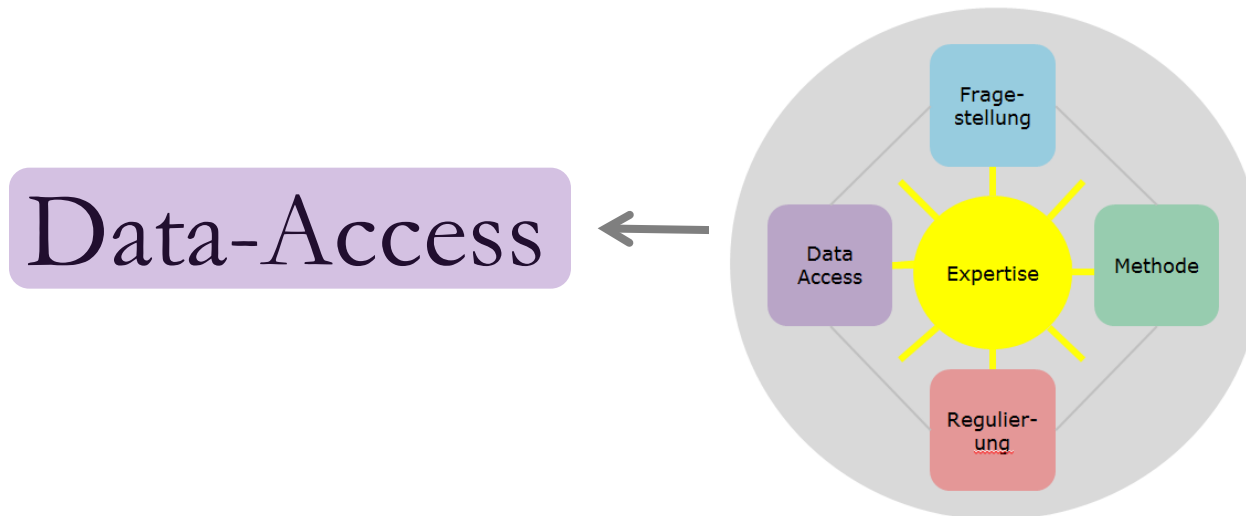
1. Learning Health Systems, Quality Improvement
 2. Big Data (Biobank, Data Warehouse, GKV Routedaten)
- AMS (2011) A new pathway for the regulation and governance of health research*

□ Vertrauenswürdigkeit begründen

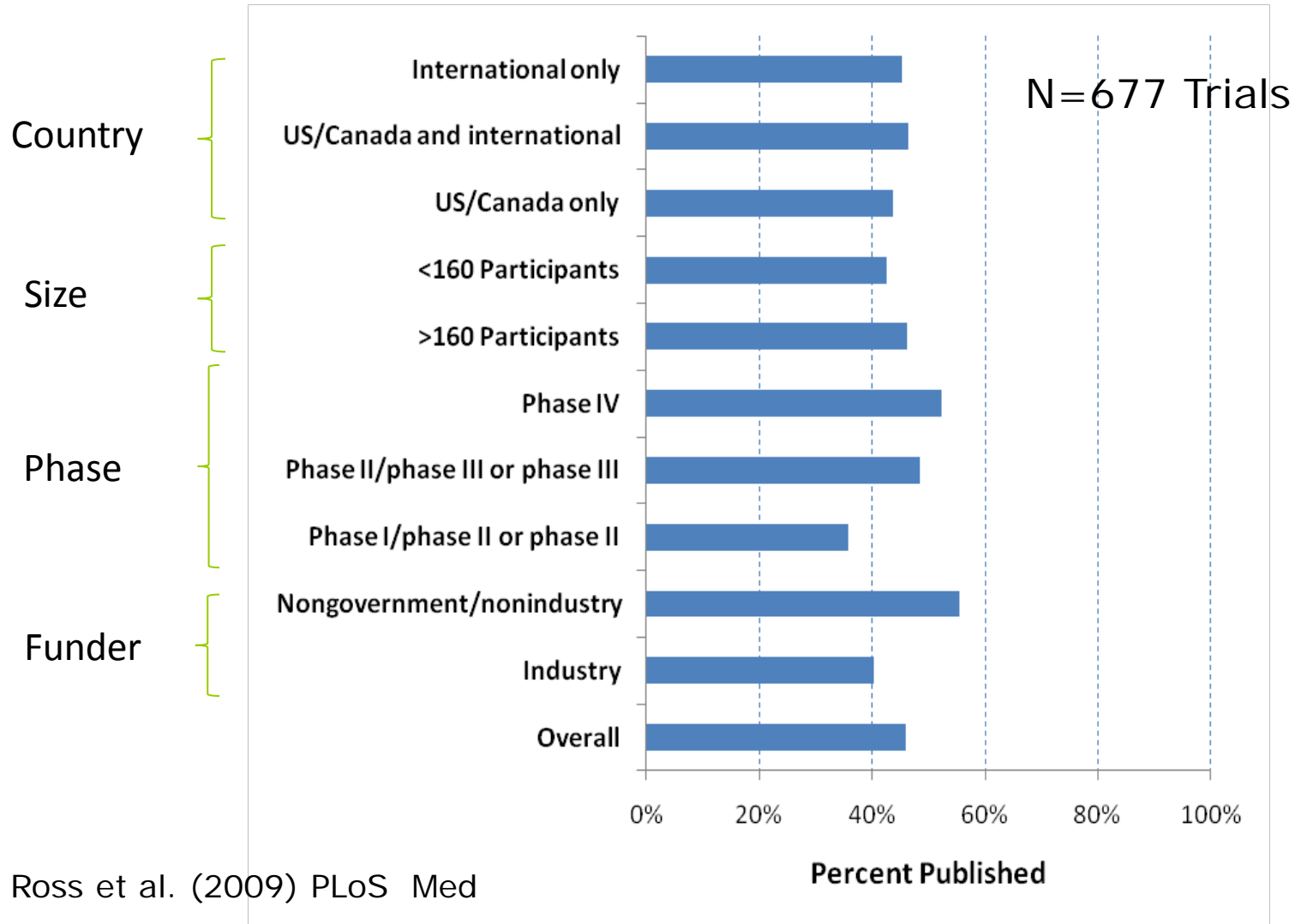
- Verständliche Einwilligungsunterlagen/Nutzertestung?
- Professionelle Bürger-/Patientenbeteiligung?
- Transparenz

* www.acmedsci.ac.uk/viewFile/publicationDownloads/newpathw.pdf

Voraussetzungen & Bewertungskriterien



Publication after registration in ClinicalTrials.Gov*



* Ross et al. (2009) PLoS Med

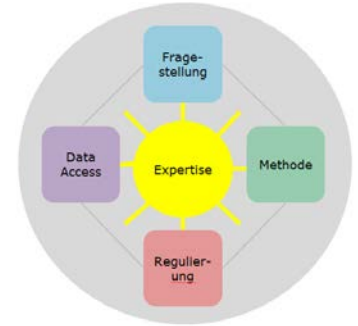
Empfehlungen zur Disseminierung

- Deklaration von Helsinki (2013)
 - NEU: “At the end of the study, the investigators must submit a final report to the committee containing a summary of the study’s findings and conclusions”

- OPEN Consortium (FP7) → Forschungsförderer*
 - Require publication of results and a dissemination plan of funded projects in all **calls for proposals**
 - **Follow up** of each project until agreed data have been disseminated
 - Provide **incentives** for researchers that disseminate their results

* Meerpohl et al. (2015) BMJ Open

Diskussionsgrundlage



□ Bewertungskriterien

1. Patientenbeteiligung (PCORI, NIHR)
2. Fallzahlplanung (SR/MA) & Rekrutierungsstrategien
3. Biasreduktion (GRADE) & Einschlusskriterien
4. Pragmatik (PCORI) & Komplexität (MRC)
5. Transparenz: Registrierung, Disseminierung
6. Standards für Protokolle (SPIRIT)

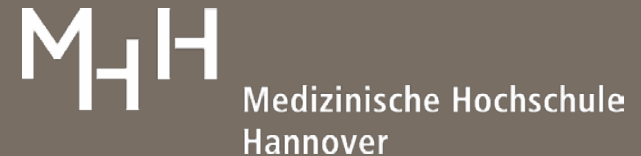
□ Voraussetzungen

- I. Risiko-adaptierte UND evaluierte Regulierung
- II. Anreize/Kultur für patientenorientierte Forschung

Wissenschaftliche Voraussetzungen und Bewertungskriterien für qualitativ hochwertige Klinische Forschung

Prof. Dr. Dr. Daniel Strech

DFG Workshop „Qualitätskriterien Patienten-orientierter Forschung als Grundlage
für Erkenntnisgewinn“, Bonn 3-4.3.2015



Fallzahl → Signifikanz oder Relevanz?

- Surrogatparameter zur Vermeidung hoher Fallzahlen?
 - Siehe: Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz
- “We suggest that trials should not be declared positive based only on a statistically significant P value, but should also require detection of a difference in survival outcome that equals or exceeds a clinically important value that is specified in the protocol” *

* Ocana & Tannock (2011) NEJM

Publication of Trials Funded by the National Heart, Lung, and Blood Institute*

- < 2/3 of NHLBI-funded RCTs were published within 30 months after completion
 - N=244 (data collection completed 2000-2011)

- Independent predictor for rapid publication:
 - Trials focusing on clinical events; cost at least \$5 million → 37 trials (15%)
 - 67% of the funds spent on clinical trials
 - 82% of the citations

* Gordon et al. (2013) NEJM