

Checkliste zur wissenschaftlichen Aussagekraft von Wirksamkeitsstudien zur Allergie-Immuntherapie

ja	Fragen (Fragen höchster Relevanz sind fett gedruckt)	nein
	Ist diese Studie für meine Patienten relevant? (z.B. Kinder/Erwachsene, Sensibilisierung, Rhinitis/Asthma)	
	Ist die Studie placebo-kontrolliert, doppelblind, randomisiert, multizentrisch?	
	Ist der primäre Endpunkt genannt und berücksichtigt dieser Symptome und Medikamentenverbrauch (einzeln oder in Kombination)?	
	Wurden alle eingeschlossenen Patienten für die Wirksamkeitsbeurteilung des primären Endpunktes ausgewertet (ITT/FAS)?	
	Zeigte sich ein signifikanter Unterschied vs. Placebo für den primären Endpunkt?	
	Wird die klinische Relevanz ausreichend dargestellt und diskutiert?	
	Gibt es eine Vorbeobachtungsphase (Baseline)?	
	Wurde die klinische Wirksamkeit im 1. Jahr erreicht (EMA 1)?	
	Wurde die klinische Wirksamkeit über 2-3 Jahre kontinuierlich gezeigt (EMA 2)?	
	Wurde die klinische Wirksamkeit über mind. 2 Jahre nach Therapieende gezeigt (EMA 3)?	
	Ist die Patientenzahl ausreichend und wird diese begründet (Fallzahlschätzung)?	



Checkliste zur wissenschaftlichen Aussagekraft von Wirksamkeitsstudien zur Allergie-Immuntherapie

Kommentare
<p>DBPC-(Doppel-blind-placebokontrollierte) Studie: Vergleich des Prüfpräparats gegen ein Placebo, wobei weder Untersucher noch Patient wissen, welches von beiden das Prüfpräparat ist (doppelte Verblindung).</p> <p>randomisiert: Zuordnung der Versuchspersonen (Patienten) zu unterschiedlichen Therapiegruppen unter Verwendung eines Zufallsmechanismus.</p> <p>multizentrisch: Durchführung der klinischen Studie (national und/oder international) an mehreren Prüfzentren. Multizentrische Studien haben eine höhere Aussagekraft als monozentrische.</p> <p>Das oben beschriebene Studiendesign entspricht dem heutigen Standard.</p>
<p>Primärer Endpunkt: Als primärer Endpunkt wird in klinischen Studien das primäre (erstrangige) Ziel der Studie bezeichnet. Wird der primäre Endpunkt nicht erreicht, ist die Studie regulatorisch als negativ zu bewerten. Zusätzlich werden in einer Studie sekundäre Endpunkte definiert, die zur weiteren klinischen Charakterisierung einer Behandlung dienen, für sich alleine genommen allerdings nicht einen klinisch signifikanten Behandlungseffekt beweisen können.</p> <p>Symptome: Die allergischen Symptome der Patienten in der Verum- bzw. der Placebogruppe werden als <u>Symptomscore</u> angegeben.</p> <p>Medikamentenverbrauch: In Studien zur allergenspezifischen Immuntherapie ist es aufgrund der Dauer des Pollenfluges und der resultierenden allergischen Beschwerden unethisch, die Patienten in der Placebogruppe unbehandelt zu lassen. Aus diesem Grund haben alle Studienpatienten Zugang zu einer symptomatischen Medikation. Die Inanspruchnahme dieser Medikation je Gruppe wird als <u>Medikationsscore</u> angegeben.</p> <p>NB: Da die Einnahme von symptomatischen Medikamenten Einfluss auf die Symptome hat, sollten immer beide Scores oder ein kombinierter Score, der beides erfasst, angegeben werden. Ansonsten kann nicht ausgeschlossen werden, dass eine Symptomreduktion auf eine vermehrte Einnahme von symptomlindernden Medikamenten zurückzuführen ist. Die europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) empfiehlt in erster Linie einen kombinierten Symptom-Medikationsscore und akzeptiert (in begründeten Ausnahmefällen) ein positives Studienergebnis für beide Einzelscores. Die EMA legt sich aber nicht auf einen konkret zu benutzenden Score fest.</p>
<p>ITT (Intention-To-Treat) Analyse: Alle randomisierten Patienten werden am Ende auch in der Ergebnisauswertung berücksichtigt, unabhängig davon, ob z.B. Tagebucheinträge vorliegen oder die Patienten die Studie nicht beendet haben. Auch wenn das vorzeitige Studienende nicht aufgrund von studienspezifischen, sondern aus persönlichen Gründen erfolgt (z.B. Umzug, Kinderwunsch), gehen alle randomisierten Patienten in die Auswertung ein.</p> <p>FAS (Full Analysis Set): Orientiert am ITT-Prinzip. Alle Daten fließen in die Auswertung ein, mit folgenden Ausnahmen (ICH-Guideline): grober Verstoß gegen die Einschlusskriterien, keine Einnahme der Medikation, kein einziger Wert (Score) liegt für den Patienten vor.</p> <p>PP-Analyse: Nur die Patienten, die sich an das Studienprotokoll gehalten haben, werden ausgewertet (z.B. nur die Patienten, die die Therapie abgeschlossen haben, bei denen die Mehrzahl der Tagebucheinträge vorliegt).</p> <p>Eine Angabe, wie viele Patienten randomisiert wurden und wie viele tatsächlich in die Wirksamkeitsanalyse mit eingegangen sind, findet sich, sofern dieser dargestellt ist, im Flow-Chart einer Publikation.</p>
<p>Die Signifikanz wird mit dem p-Wert angegeben: Der p-Wert gibt die Irrtumswahrscheinlichkeit eines Ergebnisses an. Je kleiner der p-Wert, umso geringer die Irrtumswahrscheinlichkeit. Üblicherweise wird ein $p < 0,05$ als signifikant angesehen.</p>
<p>Eine allgemeingültige Definition für die klinisch relevante Wirksamkeit existiert z.Zt. aufgrund der verschiedenen Scoringsysteme und Auswertemethoden nicht. Die klinische Relevanz muss daher in der Publikation diskutiert und nachvollziehbar begründet werden.</p>
<p>Eine Vorbeobachtungsphase ermöglicht die Beurteilung des Effektes in der Placebogruppe (z.B. Einfluss des Pollenfluges, der Einnahme von Symptomlindernden Medikamenten, der Arztzuwendung etc.)</p>
<p>EMA-Kriterium 1: Es wird eine Wirksamkeit nach Beginn der Immuntherapie gegen saisonale Allergene in der ersten Pollensaison oder bei perennialen Allergenen nach einigen Monaten Behandlung gefordert.</p>
<p>EMA 2: Es wird eine anhaltende signifikante klinische Wirksamkeit der Immuntherapie während 2 - 3 Jahren Behandlung gefordert.</p>
<p>EMA 3: Es wird eine langfristige Wirksamkeit und krankheitsmodifizierende Wirkung (disease-modifying effect) für mind. 2 Jahre nach Therapieende gefordert.</p>
<p>Die Aussagekraft der Studie erhöht sich durch eine nachvollziehbare Fallzahlab-schätzung (Power calculation). Die Fallzahlkalkulation berücksichtigt die erwartete Wirkstärke und Streuung. Eine große Patientenzahl reduziert das Risiko einer Verzerrung durch individuelle Schwankungen.</p>