

Anwendung von Prädiktionsintervallen in Meta-Analysen mit zufälligen Effekten

Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR

Autoren: Ralf Bender, Oliver Kuß, Armin Koch, Carsten Schwenke & Dieter Hauschke

Am 28.11.2013 wurde die Version 4.1 der Allgemeinen Methoden des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) publiziert (IQWiG, 2013). Neben weiteren Details zur Umsetzung der neuen Anforderungen, die das im Januar 2011 in Kraft getretene Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (Deutscher Bundestag, 2010) an die frühe Nutzenbewertung von Arzneimitteln stellt, enthält die neue Methodenversion u. a. Erläuterungen zur Anwendung und Interpretation von Prädiktionsintervallen bei Meta-Analysen mit zufälligen Effekten. Da die Anwendung dieser Methode im Bereich der systematischen Übersichten relativ neu ist, erscheint es zur Akzeptanz von Entscheidungen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) auf der Basis von IQWiG-Berichten wünschenswert, einen wissenschaftlichen Konsens zu erzielen, wie Prädiktionsintervalle bei Meta-Analysen mit zufälligen Effekten im Rahmen von Nutzenbewertungen adäquat angewendet und interpretiert werden können.

Die Anwendung von Prädiktionsintervallen im Rahmen von Meta-Analysen geht zurück auf Skipka (2006) sowie Higgins, Thompson & Spiegelhalter (2009). Nach der Publikation von Riley, Higgins & Deeks (2011) im *British Medical Journal* sowie Guddat et al. (2012) in der Zeitschrift *Systematic Reviews* gewinnt diese Methode in praktischen Anwendungen an Bedeutung.

Im Rahmen von Meta-Analysen mit zufälligen Effekten quantifizieren Prädiktionsintervalle das Ausmaß der vorhandenen Heterogenität. Im Gegensatz zu einem Konfidenzintervall, das die Präzision eines geschätzten Effekts quantifiziert, überdeckt ein $(1-\alpha)$ -Prädiktionsintervall den wahren Effekt einer einzelnen (neuen) Studie mit der vorgegebenen Wahrscheinlichkeit $1-\alpha$. In der Regel wird hierbei – wie bei Konfidenzintervallen – das Niveau von $1-\alpha=0.95$ verwendet. Es ist wichtig zu beachten, dass auch in Fällen, in denen das Prädiktionsintervall den Wert des Nulleffekts enthält, der geschätzte Interventionseffekt statistisch signifikant sein kann. In der Literatur wird zum Teil sogar vorgeschlagen (siehe z. B. Graham & Moran (2012)), robuste Schlussfolgerungen über den Nutzen oder Schaden von Interventionen aus Meta-Analysen mit Hilfe von Prädiktionsintervallen zu ziehen. Die GMDS, die IBS-DR und das IQWiG stimmen jedoch darin überein, dass zur Beurteilung der statistischen Signifikanz eines Effekts das Konfidenzintervall und der korrespondierende p -Wert die ausschlaggebenden Größen sind und nicht das Prädiktionsintervall.

GMDS Geschäftsstelle

Beatrix Behrendt
Industriestraße 154
D-50996 Köln

Telefon: +49 (0)221) 37 99 47 55
Telefax: +49 (0)221) 37 99 47 56
E-Mail: info@gmDS.de
Internet: www.gmDS.de

GMDS-Präsidenten

Prof. Dr. Paul Schmücker
(Mannheim), Präsident

Prof. Dr. Ulrich Mansmann
(München), 1. Vizepräsident

Prof. Dr. Heike Bickeböller
(Göttingen), 2. Vizepräsidentin

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

Im Mediapark 8
D-50670 Köln

Telefon: +49 (0)221) 35685-0
Telefax: +49 (0)221) 35685-1
E-Mail: info@iqwig.de
Internet: www.iqwig.de

Prof. Dr. Jürgen Windeler
(Institutsleiter)

PD Dr. Stefan Lange
(Stellvertretender Institutsleiter)

Georg Baum
(Sprecher des Vorstands)

IBS-DR Geschäftsstelle

Heike Krubert
c/o Institut für Biometrie,
Epidemiologie und
Informationsverarbeitung
Tierärztliche Hochschule
Hannover
Bünteweg 2
D-30559 Hannover

Telefon: +49 (0) 511 953 79 51
Telefax: +49 (0) 511 953 79 74
E-Mail: biometrische-gesellschaft@tiho-hannover.de

IBS-DR-Präsidenten

Dr. Jürgen Kübler
(Marburg), Präsident

Prof. Dr. Katja Ickstadt
(Dortmund), Vizepräsidentin

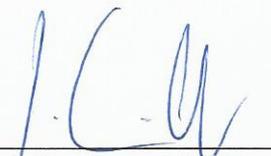
Da Prädiktionsintervalle das Ausmaß der vorhandenen Heterogenität beschreiben, ist es insbesondere sinnvoll, Prädiktionsintervalle zu berechnen und darzustellen, wenn aufgrund zu ausgeprägter Heterogenität kein interpretierbarer Gesamteffekt geschätzt und dargestellt werden kann. In diesen heterogenen Situationen ist die Ableitung von Nutzensaussagen bezüglich medizinischer Interventionen schwieriger als in einer homogenen Situation mit einem vorliegenden geschätzten Gesamteffekt. In heterogenen Situationen ist das Prädiktionsintervall eine wertvolle Hilfe bei der Beurteilung, ob und wie deutlich die einzelnen (heterogenen) Studieneffekte gleichgerichtet sind. Dies wiederum ermöglicht eine transparente Operationalisierung zur Ableitung von Nutzensaussagen bezüglich medizinischer Interventionen mit abgestuften Aussagesicherheiten bei heterogener Datenlage. Überdeckt z. B. das Prädiktionsintervall nicht den Wert des Nulleffekts, so liegt – bei entsprechend ergebnissicheren Studien – ein Beleg für einen Effekt vor, auch wenn aufgrund zu ausgeprägter Heterogenität kein Gesamteffekt sinnvoll angegeben werden kann. Das genaue Vorgehen des IQWiG ist in der Version 4.1 der Allgemeinen Methoden (IQWiG, 2013) beschrieben.

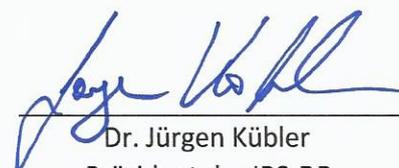
Bei der Anwendung von Prädiktionsintervallen existiert zur Zeit das praktische Problem, dass die internationale Standardmethode zur Berechnung von Prädiktionsintervallen nach Higgins, Thompson & Spiegelhalter (2009) auf der *t*-Verteilung beruht, während die (noch) übliche Standardmethode zur Intervallschätzung des Gesamteffekts nach DerSimonian & Laird (1986) auf der Normalverteilung basiert. Diese Anwendung von unterschiedlichen Prüfverteilungen kann zu einem unverhältnismäßig großen Unterschied in der Breite zwischen Konfidenz- und Prädiktionsintervall in einer homogenen Meta-Analyse führen. Es ist jedoch – zumindest innerhalb der Cochrane Collaboration – geplant, die Standardmethode zur Intervallschätzung des Gesamteffekts in Meta-Analysen mit zufälligen Effekten zukünftig zu ändern, u. a. indem als Basis die *t*-Verteilung gemäß Knapp & Hartung (2003) verwendet wird. Die GMDS, die IBS-DR und das IQWiG stimmen darin überein, dass die Verwendung einer konsistenten Methodik zur Berechnung von Konfidenz- und Prädiktionsintervallen in Meta-Analysen mit zufälligen Effekten sinnvoll ist.

Die GMDS, die IBS-DR und das IQWiG sind sich einig, dass die Anwendung von Prädiktionsintervallen eine wertvolle Ergänzung der bisherigen Methoden für Meta-Analysen mit zufälligen Effekten darstellt, und zwar insbesondere wenn es aufgrund zu ausgeprägter Heterogenität nicht möglich ist, einen interpretierbaren Gesamteffekt darzustellen. Die GMDS, die IBS-DR und das IQWiG unterstützen die internationalen Bestrebungen, eine konsistente Methodik zur Berechnung von Konfidenz- und Prädiktionsintervallen in Meta-Analysen mit zufälligen Effekten zu etablieren.

Köln, den 7. März 2014


Prof. Dr. Paul Schmücker
– Präsident der GMDS –


Prof. Dr. Jürgen Windeler
– Institutsleiter IQWiG –


Dr. Jürgen Kübler
– Präsident der IBS-DR –

Anhang: Literatur

Anhang

Literatur

- [1] DerSimonian, R. & Laird, N. (1986): Meta-analysis in clinical trials. *Control. Clin. Trials* **7**, 177-188.
- [2] Deutscher Bundestag (2010): Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz – AMNOG). *Bundesgesetzblatt Teil 1(67)*, 2262-2277.
- [3] Graham, P.L. & Moran, J.L. (2012): Robust meta-analytic conclusions mandate the provision of prediction intervals in meta-analysis summaries. *J. Clin. Epidemiol.* **65**, 503-510.
- [4] Guddat, C., Grouven, U., Bender, R. & Skipka, G. (2012): A note on the graphical presentation of prediction intervals in random-effects meta-analyses. *Syst. Rev.* **1**, 34.
- [5] Higgins, J.P.T., Thompson, S.G. & Spiegelhalter, D.J. (2009): A re-evaluation of random-effects meta-analysis. *J. R. Stat. Soc. A* **172**, 137-159.
- [6] IQWiG (2013): *Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013*. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Köln.
- [7] Knapp, G. & Hartung, J. (2003): Improved tests for a random effects meta-regression with a single covariate. *Stat. Med.* **22**, 2693-2710.
- [8] Riley, R.D., Higgins, J.P.T. & Deeks, J.J. (2011): Interpretation of random effects meta-analyses. *BMJ* **342**, d549.
- [9] Skipka, G. (2006): The inclusion of the estimated inter-study variation into forest plots for random effects meta-analysis – a suggestion for a graphical representation. *XIV Cochrane Colloquium; 23-26 October 2006, Dublin, Ireland; Program and Abstract Book*, p. 134.