



TERVEYDEN JA HYVINVOINNIN LAITOS

**What to do with outcome reporting bias?
Mitä tehdä tulosten raportointiharhalle?**

Prof. Marjukka Mäkelä, FINOHTA/THL



Sidonnaisuudet

- IJTAHCin päätoimittaja (Cambridge University Press, palkkio THL:lle)
- EUnetHTA-tutkimusapuraha EU→THL
- INAHTAn ja HTAi:n hallituksen jäsen, kulukorvauksia
- Luentopalkkioita ja kulukorvauksia (Diabetesliitto, yliopistot, Duodecim)
- Tekijänpalkkioita (eri kustantajat)

Muut työpaikat

- Kööpenhaminan yliopisto (yleislääketieteen professori 20%)

Teemat ja työtapa

- Mikä on outcome eli (terveys)tulos
- Mitä on tulosten raportointiharha
 - miten yleistä se on
 - kuinka sen voi tunnistaa
- Mitä raportointiharhalle tehdään Cochranessa

- Määritelmät ja tiedon tarpeen kuvaus
- Taustakirjallisuuden kuvaus
- Keskustelu ja Cochrane-käsikirja online





Mitä haluat tietää tulosten raportointiharhasta ja sen käsittelystä Cochranessa?

Outcome reporting bias: Ydinviitteet

- Chan A et al: Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomised trials: Comparison of protocols to published articles. JAMA 2004;291:2457-65.
- Dwan K et al: Systematic review of the empirical evidence of study publication bias and outcome reporting bias. PLoS ONE 2008;3:e3081
- Moher D et al: CONSORT 2010 explanation and elaboration. J Clin Epidemiol 2010;63:e1-e37
- Ioannidis J et al: Better reporting of harms in randomised trials: an extension of the CONSORT statement. Ann Intern Med 2004; 141:781-8
- Bourgeois F et al: Outcome reporting among drug trials registered in ClinicalTrials.gov. Ann Intern Med 2010;153:158
- Guyatt G et al: GRADE guidelines:4. Rating the quality of evidence - study limitations (risk of bias). J Clin Epidemiol 2011;64:407-15
- Lexchin J: Those who have the gold make the evidence: How the pharmaceutical industry biases the outcomes of clinical trials in medications. Sci Eng Ethics 2011:DOI 10.1007/s11948-011-9265-3



Outcome eli terveystulos: Yksi, monta, millaisia?

- PICOt:n osa
- Yhdessä trialissa yksi tulos osoitettavissa (Popper)
 - muut outcome-mittaukset antavat hypoteeseja
- Välimuuttuja, terveydentilan muutos, potilaalle relevantti terveystulos
- Nominaali- ordinaali- vai intervallimuuttuja
- Mittausaika, yksi vai useita



Tulosten raportointiharha

- Mitä se on? Määrittele naapurisi kanssa!
CONSORT 6a & 6b: Report
- Primary outcome measure = pre-specified outcome of greatest importance, used in sample size calculation
 - All outcome measures should be identified and completely defined, and
 - measurement scales
 - time point of primary interest and
 - type and number of assessors for these should be specified
 - Changes to trial outcomes & their reasons shown



Esimerkkejä

- Tulostimet kuvattava kattavasti - miten valita:
 - Reumapotilaiden NSAID-tutkimukset (N=196): 70
 - Skitsofrenia, 2000 trialia: 640 mittaria, 369 uniikkia
- Primaaritulos määritelty selvästi
 - 519 RCT:a vuonna 2000: 49%
 - 614 RCT:a vuonna 2005: 53%
- Protokollan muutokset kuvattava
 - Syitä erilaisia, esimerkiksi:
? keksi ja kerro!



Tulosten raportointiharha - 2

CONSORT 17a, 17b & 19: Report

- For each primary and secondary outcome, results for each group, effect size and its precision
- For binary outcome, both absolute & relative risk
- Important harms or unintended effects in each group



A close-up photograph of a field of dandelions. The image is filled with numerous white, fluffy seed heads (pappi) on tall green stems, interspersed with green leaves and some small yellow flowers. The background is a dense field of similar plants.

Raportointiharhan yleisyys?

Raportointiharhan yleisyys

- Comparing trial publications to protocols (16 studies), 40–62% of studies had a primary outcome that was changed, introduced, or omitted (Dwan 2008)
- Primary outcome stated in protocol is
 - the same as in the publication: 40-74%
 - downgraded to secondary: 23-34%
 - omitted: 13-31%
- Secondary outcome changed to primary: 9-19%
- New primary outcome included: 10-18%



Raportointiharhan tunnistaminen

- Miten harhan voi havaita?

Cochrane handbook: Assessing risk of bias

- Authors acknowledge
 - prespecified outcomes not reported
 - outcomes reported incompletely'
- Key expected outcome missing
- Gold standard: Comparison to protocol





**Miten raportointiharha huomioidaan
Cochrane-katsauksissa?**

Miten raportointiharha huomioidaan Cochrane-katsauksissa?

- Kerro esimerkki!



Those who have the gold make the evidence

Industry ensuring research results that are commercially favorable: HOW + examples (Lexchin 2011)

- **More resources, better powered studies**
- **Preliminary data analysis → design positive studies**
- **Statistical vs. clinical difference**
- **Choice of doses, dosing intervals, comparators**
- **Selective publication ("failed studies")**
- **Discordance between results & conclusions**
- **Conflict of interest → more favorable conclusions**
- **Ghostwriting**
- **Seeding trials (postmarketing studies)**





Onnea
kriittiseen
arviointiin!