

Kísérletes vizsgálatok

Ferenci Tamás
tamas.ferenci@medstat.hu

2017. október 22.

Emlékeztetőül

- ▶ Ez kell ahhoz, hogy randomizálhassunk. . .
- ▶ . . . ami az egyetlen módszer ahhoz, hogy *biztosan* megszabaduljunk a confoundingtól
- ▶ Ez adja a fő erejét
- ▶ De ez nem azt jelenti, hogy lehetetlen rosszul csinálni!

Emlékeztetőül

- ▶ Ez kell ahhoz, hogy randomizálhassunk. . .
- ▶ . . . ami az egyetlen módszer ahhoz, hogy *biztosan* megszabaduljunk a confoundingtól
- ▶ Ez adja a fő erejét
- ▶ De ez nem azt jelenti, hogy lehetetlen rosszul csinálni!

Emlékeztetőül

- ▶ Ez kell ahhoz, hogy randomizálhassunk. . .
- ▶ . . . ami az egyetlen módszer ahhoz, hogy *biztosan* megszabaduljunk a confoundingtól
- ▶ Ez adja a fő erejét
- ▶ De ez nem azt jelenti, hogy lehetetlen rosszul csinálni!

Emlékeztetőül

- ▶ Ez kell ahhoz, hogy randomizálhassunk. . .
- ▶ . . . ami az egyetlen módszer ahhoz, hogy *biztosan* megszabaduljunk a confoundingtól
- ▶ Ez adja a fő erejét
- ▶ De ez nem azt jelenti, hogy lehetetlen rosszul csinálni!

Vakosítás

- ▶ Mivel a kezelésben részesülés ténye is képes hatást kiváltani (*placebo-hatás*), így ebben a tudatban sem lehet eltérés
- ▶ Megoldás: nem mondjuk meg, hogy ki mit kap (nem is az a lényeg, hogy a kontrollcsoport se tudja, hogy ő nem kezelt, hanem, hogy ne legyen *eltérés*, ebből a szempontból sem, a két csoport között – hiszen innentől a kezelt csoport sem tudhatja, hogy ő a kezelt, ennek tudatában is teljesen azonosak lesznek)
- ▶ Minimum a betegnek (egyszeresen vak vizsgálat), de jobb esetben az orvosnak sem (dupla vak vizsgálat), így még tudattalan módon sem tudja a beteget befolyásolni

Vakosítás

- ▶ Mivel a kezelésben részesülés ténye is képes hatást kiváltani (*placebo-hatás*), így ebben a tudatban sem lehet eltérés
- ▶ Megoldás: nem mondjuk meg, hogy ki mit kap (nem is az a lényeg, hogy a kontrollcsoport se tudja, hogy ő nem kezelt, hanem, hogy ne legyen *eltérés*, ebből a szempontból sem, a két csoport között – hiszen innentől a kezelt csoport sem tudhatja, hogy ő a kezelt, ennek tudatában is teljesen azonosak lesznek)
- ▶ Minimum a betegnek (egyszeresen vak vizsgálat), de jobb esetben az orvosnak sem (dupla vak vizsgálat), így még tudattalan módon sem tudja a beteget befolyásolni

Vakosítás

- ▶ Mivel a kezelésben részesülés ténye is képes hatást kiváltani (*placebo-hatás*), így ebben a tudatban sem lehet eltérés
- ▶ Megoldás: nem mondjuk meg, hogy ki mit kap (nem is az a lényeg, hogy a kontrollcsoport se tudja, hogy ő nem kezelt, hanem, hogy ne legyen *eltérés*, ebből a szempontból sem, a két csoport között – hiszen innentől a kezelt csoport sem tudhatja, hogy ő a kezelt, ennek tudatában is teljesen azonosak lesznek)
- ▶ Minimum a betegnek (egyszeresen vak vizsgálat), de jobb esetben az orvosnak sem (dupla vak vizsgálat), így még tudattalan módon sem tudja a beteget befolyásolni

A kontrollálás jellege

- ▶ **Mi az optimális?**
- ▶ Placebo? „best available treatment”?
- ▶ Csakhogy ez utóbbinál meg nagyon számít a komparátor megválasztása!

▶ **Optimális komparátor**

▶ **Megfelelő komparátor nem megfelelő dőlt**

Mann H, Djulbegovic B. Comparator bias: why comparisons must address genuine uncertainties. J R Soc Med. 2013 Jan;106(1):30-3.

Castro M. Placebo versus best-available-therapy control group in clinical trials for pharmacologic therapies: which is better? Proc Am Thorac Soc. 2007 Oct 1;4(7):570-3.

Temple R, Ellenberg SS. Placebo-controlled trials and active-control trials in the evaluation of new treatments. Part 1: ethical and scientific issues. Ann Intern Med. 2000 Sep 19;133(6):455-63.

Ellenberg SS, Temple R. Placebo-controlled trials and active-control trials in the evaluation of new treatments. Part 2: practical issues and specific cases. Ann Intern Med. 2000 Sep 19;133(6):464-70.

Simon R. Are placebo-controlled clinical trials ethical or needed when alternative treatment exists? Ann Intern Med. 2000 Sep 19;133(6):474-5.

Wolinsky H. The battle of Helsinki: two troublesome paragraphs in the Declaration of Helsinki are causing a furore over medical research ethics. EMBO Rep. 2006 Jul;7(7):670-2.

A kontrollálás jellege

- ▶ Mi az optimális?
- ▶ Placebo? „best available treatment”?
- ▶ Csakhogy ez utóbbinál meg nagyon számít a komparátor megválasztása!
 - ▶ Nem megfelelő komparátor
 - ▶ Megfelelő komparátor nem megfelelő elbír.

Mann H, Djulbegovic B. Comparator bias: why comparisons must address genuine uncertainties. J R Soc Med. 2013 Jan;106(1):30-3.

Castro M. Placebo versus best-available-therapy control group in clinical trials for pharmacologic therapies: which is better? Proc Am Thorac Soc. 2007 Oct 1;4(7):570-3.

Temple R, Ellenberg SS. Placebo-controlled trials and active-control trials in the evaluation of new treatments. Part 1: ethical and scientific issues. Ann Intern Med. 2000 Sep 19;133(6):455-63. Ellenberg SS, Temple R. Placebo-controlled trials and active-control trials in the evaluation of new treatments. Part 2: practical issues and specific cases. Ann Intern Med. 2000 Sep 19;133(6):464-70.

Simon R. Are placebo-controlled clinical trials ethical or needed when alternative treatment exists? Ann Intern Med. 2000 Sep 19;133(6):474-5.

Wolinsky H. The battle of Helsinki: two troublesome paragraphs in the Declaration of Helsinki are causing a furore over medical research ethics. EMBO Rep. 2006 Jul;7(7):670-2.

A kontrollálás jellege

- ▶ Mi az optimális?
- ▶ Placebo? „best available treatment”?
- ▶ Csakhogy ez utóbbinál meg nagyon számít a komparátor megválasztása!
 - ▶ Nem megfelelő komparátor
 - ▶ Megfelelő komparátor nem megfelelő dózisban

Mann H, Djulbegovic B. Comparator bias: why comparisons must address genuine uncertainties. *J R Soc Med.* 2013 Jan;106(1):30-3.

Castro M. Placebo versus best-available-therapy control group in clinical trials for pharmacologic therapies: which is better? *Proc Am Thorac Soc.* 2007 Oct 1;4(7):570-3.

Temple R, Ellenberg SS. Placebo-controlled trials and active-control trials in the evaluation of new treatments. Part 1: ethical and scientific issues. *Ann Intern Med.* 2000 Sep 19;133(6):455-63.

Ellenberg SS, Temple R. Placebo-controlled trials and active-control trials in the evaluation of new treatments. Part 2: practical issues and specific cases. *Ann Intern Med.* 2000 Sep 19;133(6):464-70.

Simon R. Are placebo-controlled clinical trials ethical or needed when alternative treatment exists? *Ann Intern Med.* 2000 Sep 19;133(6):474-5.

Wolinsky H. The battle of Helsinki: two troublesome paragraphs in the Declaration of Helsinki are causing a furore over medical research ethics. *EMBO Rep.* 2006 Jul;7(7):670-2.

A kontrollálás jellege

- ▶ Mi az optimális?
- ▶ Placebo? „best available treatment”?
- ▶ Csakhogy ez utóbbinál meg nagyon számít a komparátor megválasztása!
 - ▶ Nem megfelelő komparátor
 - ▶ Megfelelő komparátor nem megfelelő dózisban

Mann H, Djulbegovic B. Comparator bias: why comparisons must address genuine uncertainties. *J R Soc Med.* 2013 Jan;106(1):30-3.

Castro M. Placebo versus best-available-therapy control group in clinical trials for pharmacologic therapies: which is better? *Proc Am Thorac Soc.* 2007 Oct 1;4(7):570-3.

Temple R, Ellenberg SS. Placebo-controlled trials and active-control trials in the evaluation of new treatments. Part 1: ethical and scientific issues. *Ann Intern Med.* 2000 Sep 19;133(6):455-63.

Ellenberg SS, Temple R. Placebo-controlled trials and active-control trials in the evaluation of new treatments. Part 2: practical issues and specific cases. *Ann Intern Med.* 2000 Sep 19;133(6):464-70.

Simon R. Are placebo-controlled clinical trials ethical or needed when alternative treatment exists? *Ann Intern Med.* 2000 Sep 19;133(6):474-5.

Wolinsky H. The battle of Helsinki: two troublesome paragraphs in the Declaration of Helsinki are causing a furore over medical research ethics. *EMBO Rep.* 2006 Jul;7(7):670-2.

A kontrollálás jellege

- ▶ Mi az optimális?
- ▶ Placebo? „best available treatment”?
- ▶ Csakhogy ez utóbbinál meg nagyon számít a komparátor megválasztása!
 - ▶ Nem megfelelő komparátor
 - ▶ Megfelelő komparátor nem megfelelő dózisban

Mann H, Djulbegovic B. Comparator bias: why comparisons must address genuine uncertainties. *J R Soc Med.* 2013 Jan;106(1):30-3.

Castro M. Placebo versus best-available-therapy control group in clinical trials for pharmacologic therapies: which is better? *Proc Am Thorac Soc.* 2007 Oct 1;4(7):570-3.

Temple R, Ellenberg SS. Placebo-controlled trials and active-control trials in the evaluation of new treatments. Part 1: ethical and scientific issues. *Ann Intern Med.* 2000 Sep 19;133(6):455-63.

Ellenberg SS, Temple R. Placebo-controlled trials and active-control trials in the evaluation of new treatments. Part 2: practical issues and specific cases. *Ann Intern Med.* 2000 Sep 19;133(6):464-70.

Simon R. Are placebo-controlled clinical trials ethical or needed when alternative treatment exists? *Ann Intern Med.* 2000 Sep 19;133(6):474-5.

Wolinsky H. The battle of Helsinki: two troublesome paragraphs in the Declaration of Helsinki are causing a furore over medical research ethics. *EMBO Rep.* 2006 Jul;7(7):670-2.

A kontrollálás jellege

- ▶ Mi az optimális?
- ▶ Placebo? „best available treatment”?
- ▶ Csakhogy ez utóbbinál meg nagyon számít a komparátor megválasztása!
 - ▶ Nem megfelelő komparátor
 - ▶ Megfelelő komparátor nem megfelelő dózisban

Mann H, Djulbegovic B. Comparator bias: why comparisons must address genuine uncertainties. *J R Soc Med.* 2013 Jan;106(1):30-3.

Castro M. Placebo versus best-available-therapy control group in clinical trials for pharmacologic therapies: which is better? *Proc Am Thorac Soc.* 2007 Oct 1;4(7):570-3.

Temple R, Ellenberg SS. Placebo-controlled trials and active-control trials in the evaluation of new treatments. Part 1: ethical and scientific issues. *Ann Intern Med.* 2000 Sep 19;133(6):455-63. Ellenberg SS, Temple R.

Placebo-controlled trials and active-control trials in the evaluation of new treatments. Part 2: practical issues and specific cases. *Ann Intern Med.* 2000 Sep 19;133(6):464-70. Simon R. Are placebo-controlled clinical trials ethical or needed when alternative treatment

exists? *Ann Intern Med.* 2000 Sep 19;133(6):474-5. Wolinsky H. The battle of Helsinki: two troublesome paragraphs in the Declaration of Helsinki are causing a furore over medical research ethics. *EMBO Rep.* 2006 Jul;7(7):670-2.

Szelekciós torzítás: kizárási és bevonási kritériumok

Table 3 Percentage of individuals who potentially meet eligibility criteria for included asthma randomised controlled trials

RCT reference	Current asthma (%), n = 179	Current asthma on treatment (%), n = 127
13	5	7
14	7	10
15	6	9
16	6	8
17	0	0
18	4	6
19	2	3
20	1	1
21	7	9
22	8	11
23	7	9
24	36	43
25	2	2
26	1	0
27	1	2
28	2	3
29	3	5

RCT, randomised controlled trial.

Travers J, Marsh S, Williams M, Weatherall M, Caldwell B, Shirtcliffe P, Aldington S, Beasley R. External validity of randomised controlled trials in asthma: to whom do the results of the trials apply? *Thorax*. 2007 Mar;62(3):219-23.

Kísérletek korai leállítása

- ▶ Egy rendszeresen vakosított vizsgálatban csak a legvégén derül(het)nek ki az eredmények
- ▶ Nem feltétlenül jó: sem akkor, ha nagyon hat a gyógyszer, de pláne akkor, ha véletlenül káros lenne
- ▶ Nézzünk bele menet közben (egy lehetőleg független bizottság), hogy „hogyan alakul” az ábra

Kísérletek korai leállítása

- ▶ Egy rendesen vakosított vizsgálatban csak a legvégén derül(het)nek ki az eredmények
- ▶ Nem feltétlenül jó: sem akkor, ha nagyon hat a gyógyszer, de pláne akkor, ha véletlenül káros lenne
- ▶ Nézzünk bele menet közben (egy lehetőleg független bizottság), hogy „hogyan alakul” az ábra

Kísérletek korai leállítása

- ▶ Egy rendesen vakosított vizsgálatban csak a legvégén derül(het)nek ki az eredmények
- ▶ Nem feltétlenül jó: sem akkor, ha nagyon hat a gyógyszer, de pláne akkor, ha véletlenül káros lenne
- ▶ Nézzünk bele menet közben (egy lehetőleg független bizottság), hogy „hogyan alakul” az ábra

Kísérletek korai leállítása

- ▶ Különösen kérdéses a nagyon jó hatás miatti leállítás: megnő a fals találat esélye azáltal, hogy többször belekukucskálok, több esélyt adok arra, hogy *valamikor* hatásos legyen (mint a szignifikanciavadászat, lásd ott)
- ▶ Ezt figyelembe kell venni a végelszámolásakor *még akkor is* (igen, agyzsibbasztó, de tényleg így van!), ha végülis nem állítottam meg semmikor sem

Zannad F, Gattis Stough W, McMurray JJ, et al. When to stop a clinical trial early for benefit: lessons learned and future approaches. *Circ Heart Fail.* 2012 Mar 1;5(2):294-302. Cuzick J, Howell A, Forbes J. Early stopping of clinical trials. *Breast Cancer Res.* 2005;7(5):181-3. Guyatt GH, Briel M, Glasziou P, et al. Problems of stopping trials early. *BMJ.* 2012 Jun 15;344:e3863. Cannistra SA. The ethics of early stopping rules: who is protecting whom? *J Clin Oncol.* 2004 May 1;22(9):1542-5. Schulz KF, Grimes DA. Multiplicity in randomised trials II: subgroup and interim analyses. *Lancet.* 2005 May 7-13;365(9471):1657-61. Chow SC. Adaptive clinical trial design. *Annu Rev Med.* 2014;65:405-15.

Kísérletek korai leállítása

- ▶ Különösen kérdéses a nagyon jó hatás miatti leállítás: megnő a fals találat esélye azáltal, hogy többször belekukucskálok, több esélyt adok arra, hogy *valamikor* hatásos legyen (mint a szignifikanciavadászat, lásd ott)
- ▶ Ezt figyelembe kell venni a végelszámolásakor *még akkor is* (igen, agyzsibbasztó, de tényleg így van!), ha végülis nem állítottam meg semmikor sem

Zannad F, Gattis Stough W, McMurray JJ, et al. When to stop a clinical trial early for benefit: lessons learned and future approaches. *Circ Heart Fail.* 2012 Mar 1;5(2):294-302. Cuzick J, Howell A, Forbes J. Early stopping of clinical trials. *Breast Cancer Res.* 2005;7(5):181-3. Guyatt GH, Briel M, Glasziou P, et al. Problems of stopping trials early. *BMJ.* 2012 Jun 15;344:e3863. Cannistra SA. The ethics of early stopping rules: who is protecting whom? *J Clin Oncol.* 2004 May 1;22(9):1542-5. Schulz KF, Grimes DA. Multiplicity in randomised trials II: subgroup and interim analyses. *Lancet.* 2005 May 7-13;365(9471):1657-61. Chow SC. Adaptive clinical trial design. *Annu Rev Med.* 2014;65:405-15.

Kísérletek korai leállítása

- ▶ Különösen kérdéses a nagyon jó hatás miatti leállítás: megnő a fals találat esélye azáltal, hogy többször belekukucskálok, több esélyt adok arra, hogy *valamikor* hatásos legyen (mint a szignifikanciavadászat, lásd ott)
- ▶ Ezt figyelembe kell venni a végelszámolásakor *még akkor is* (igen, agyzsibbasztó, de tényleg így van!), ha végülis nem állítottam meg semmikor sem

Zannad F, Gattis Stough W, McMurray JJ, et al. When to stop a clinical trial early for benefit: lessons learned and future approaches. *Circ Heart Fail.* 2012 Mar 1;5(2):294-302. Cuzick J, Howell A, Forbes J. Early stopping of clinical trials. *Breast Cancer Res.* 2005;7(5):181-3. Guyatt GH, Briel M, Glasziou P, et al. Problems of stopping trials early. *BMJ.* 2012 Jun 15;344:e3863. Cannistra SA. The ethics of early stopping rules: who is protecting whom? *J Clin Oncol.* 2004 May 1;22(9):1542-5. Schulz KF, Grimes DA. Multiplicity in randomised trials II: subgroup and interim analyses. *Lancet.* 2005 May 7-13;365(9471):1657-61. Chow SC. Adaptive clinical trial design. *Annu Rev Med.* 2014;65:405-15.

Kiértékelés elve: ITT vs PP

- ▶ Per-protocol (PP): azok alapján értékelünk ki, akik protokoll szerint végig részt vettek a vizsgálatban
 - ▶ Noncompliance, protokoll megsértése, adathiány, hozzájárulás visszavonása stb. eltünteti az alanyt, mintha részt sem vett volna
- ▶ Probléma: a kihullás és az – így meg nem ismert – kimenet nem független, például a súlyosabb állapotúak inkább esnek ki, viszont így a gyógyszer hatásosságát is fölébecsüljük
- ▶ Az igazi lényeg: elrontja a randomizáció előnyét!

Kiértékelés elve: ITT vs PP

- ▶ Per-protocol (PP): azok alapján értékelünk ki, akik protokoll szerint végig részt vettek a vizsgálatban
 - ▶ Noncompliance, protokoll megsértése, adathiány, hozzájárulás visszavonása stb. eltünteti az alanyt, mintha részt sem vett volna
- ▶ Probléma: a kihullás és az – így meg nem ismert – kimenet nem független, például a súlyosabb állapotúak inkább esnek ki, viszont így a gyógyszer hatásosságát is fölébecsüljük
- ▶ Az igazi lényeg: elrontja a randomizáció előnyét!

Kiértékelés elve: ITT vs PP

- ▶ Per-protocol (PP): azok alapján értékelünk ki, akik protokoll szerint végig részt vettek a vizsgálatban
 - ▶ Noncompliance, protokoll megsértése, adathiány, hozzájárulás visszavonása stb. eltünteti az alanyt, mintha részt sem vett volna
- ▶ Probléma: a kihullás és az – így meg nem ismert – kimenet nem független, például a súlyosabb állapotúak inkább esnek ki, viszont így a gyógyszer hatásosságát is fölébecsüljük
- ▶ Az igazi lényeg: elrontja a randomizáció előnyét!

Kiértékelés elve: ITT vs PP

- ▶ Per-protocol (PP): azok alapján értékelünk ki, akik protokoll szerint végig részt vettek a vizsgálatban
 - ▶ Noncompliance, protokoll megsértése, adathiány, hozzájárulás visszavonása stb. eltünteti az alanyt, mintha részt sem vett volna
- ▶ Probléma: a kihullás és az – így meg nem ismert – kimenet nem független, például a súlyosabb állapotúak inkább esnek ki, viszont így a gyógyszer hatásosságát is fölébecsüljük
- ▶ Az igazi lényeg: elrontja a randomizáció előnyét!

Kiértékelés elve: ITT vs PP

- ▶ Valamint a gyakorlatban is előfordulnának ilyen eltérések a protokolltól
- ▶ Intention-to-treat (ITT): *mindenki* alapján értékelünk ki, akit randomizáltunk, *függetlenül* attól, hogy később mi történt vele (akkor is a kezelt csoportba tartozik, ha egyszer sem kapott kezelést!)

Montori VM, Guyatt GH. Intention-to-treat principle. CMAJ. 2001 Nov 13;165(10):1339-41. Gupta SK. Intention-to-treat concept: A review. Perspect Clin Res. 2011 Jul;2(3):109-12. Hollis S, Campbell F. What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomised controlled trials. BMJ. 1999 Sep 11;319(7211):670-4. Montedori A, Bonacini MI, Casazza G, et al. Modified versus standard intention-to-treat reporting: are there differences in methodological quality, sponsorship, and findings in randomized trials? A cross-sectional study. Trials. 2011 Feb 28;12:58.

Kiértékelés elve: ITT vs PP

- ▶ Valamint a gyakorlatban is előfordulnának ilyen eltérések a protokolltól
- ▶ Intention-to-treat (ITT): *mindenki* alapján értékelünk ki, akit randomizáltunk, *függetlenül* attól, hogy később mi történt vele (akkor is a kezelt csoportba tartozik, ha egyszer sem kapott kezelést!)

Montori VM, Guyatt GH. Intention-to-treat principle. CMAJ. 2001 Nov 13;165(10):1339-41. Gupta SK. Intention-to-treat concept: A review. Perspect Clin Res. 2011 Jul;2(3):109-12. Hollis S, Campbell F. What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomised controlled trials. BMJ. 1999 Sep 11;319(7211):670-4. Montedori A, Bonacini MI, Casazza G, et al. Modified versus standard intention-to-treat reporting: are there differences in methodological quality, sponsorship, and findings in randomized trials? A cross-sectional study. Trials. 2011 Feb 28;12:58.

Kiértékelés elve: ITT vs PP

- ▶ Valamint a gyakorlatban is előfordulnának ilyen eltérések a protokolltól
- ▶ Intention-to-treat (ITT): *mindenki* alapján értékelünk ki, akit randomizáltunk, *függetlenül* attól, hogy később mi történt vele (akkor is a kezelt csoportba tartozik, ha egyszer sem kapott kezelést!)

Montori VM, Guyatt GH. Intention-to-treat principle. CMAJ. 2001 Nov 13;165(10):1339-41. Gupta SK. Intention-to-treat concept: A review. Perspect Clin Res. 2011 Jul;2(3):109-12. Hollis S, Campbell F. What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomised controlled trials. BMJ. 1999 Sep 11;319(7211):670-4. Montedori A, Bonacini MI, Casazza G, et al. Modified versus standard intention-to-treat reporting: are there differences in methodological quality, sponsorship, and findings in randomized trials? A cross-sectional study. Trials. 2011 Feb 28;12:58.