

# Kísérletes vizsgálatok

Ferenci Tamás  
tamas.ferenci@medstat.hu

Utoljára frissítve: 2023. május 12.

- 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!

- 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
- (Mi van akkor, ha a két gyógyszer formája is eltérő? Ez is megoldható, *double dummy* elrendezés)
- A hatás mérete függhet a várakozásoktól (és a végponttól is)
- A klinikai kísérletek további előnye, hogy maszkolhatóak

- 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.

- A kérdés nem annyira kritikus, ha a relatív metrikákat használunk, mert azok általában jól vonatkoztathatóak más populációkra is (lásd a végpontoknál mondottakat)
- Ez persze csak az általánosság, a helyzetet adott esetben külön-külön minden esetben meg lehet vizsgálni

- 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

- 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 végelszámoláskor *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.



- Protokollsértések szinte minden klinikai kísérletben elkerülhetetlenek: az alany nem kapja meg a karjának megfelelő készítményt, a másikat kapja meg, elfogadhatatlan mellékhatás miatt muszáj abbahagyni a kezelést, kizárásra kerül (visszavonja a bejegyzést, kizáró készítményt kap, teherbe esik stb.), lost to follow-up stb. stb.
- (A „sértés” szót általános értelemben használom, ez lehet valamilyen előre tervezetten megengedett esemény is, például progresszió utáni átkeresztezés a kezelt csoportra egy onkológiai vizsgálatban)
- A megsértés lehet all-or-nothing (pl. egy műtéti eljárás vizsgálatánál), vagy időbeli, dinamikus jelenség (például egy hosszabb időn keresztül adott gyógyszer esetén); ez utóbbi lesz most inkább a fókuszunk
- Mit kezdünk ezzel?
- Zárjuk ki a vizsgálatból a nem protokoll szerint kezelteteket?
- Első ránézésre logikus, sőt, csak ez a logikus, hiszen *nyilván* egy protokoll értékeléséhez nem használhatjuk a nem is a protokoll szerint kezelt betegeket

Csakhogy:

- Az még a kisebbik probléma, hogy csökken a mintanagyság, csökken az erő
- Az már nagyobb gond, hogy ilyenek a valóságban is előfordulhatnak, tehát miért ne kellene ezt is belemérni
- De a fő probléma, ha a kizárás nem véletlenszerű: ez elrontja a randomizációt!
- Márpedig ez nagyon is várható (súlyos mellékhatás is gyakoribb a rosszabb állapotú betegeknél, a nem-placebot kapóknál, értelemszerűen; továbbá ők valószínűbb, hogy reményüket is vesztik és kiszállnak a kutatásból; az adherensek általában jobb outcome-ot érnek el stb.)
- Összességében ez szinte biztos, hogy felnagyítja a gyógyszer hatását

# Kiértékelés elve: ITT vs PP

- Megoldás: intention-to-treat (ITT) vs. per-protocol (PP) elv
- ITT: mindenkit abban a csoportban számolunk el, ahová randomizáltuk, *függetlenül* attól, hogy mi történt vele
- Megtartja a mintanagyságot, realiztikusabb, fenntartja a randomizálásból fakadó kiegyensúlyozottságot
- Konzervatív kiértékelés (értsd: kevésbé valószínű, hogy felülbecsli a gyógyszer hatásosságát)
- Ma már lényegében de facto kötelező az ITT használata (de legalább mindkettő közlése)
- Persze így hatást is nehezebb lesz kimutatni (gondoljunk bele, elvileg még azokat is elszámoljuk a kezelt csoportban, akik egyetlen kezelést sem kaptak, hígítja a hatást – mITT)
- (A nem-inferioritás külön történet, ott nem biztos, hogy az ITT a konzervatív elv, sőt)

Priya Ranganathan, C. S. Pramesh, Rakesh Aggarwal. Common pitfalls in statistical analysis: Intention-to-treat versus per-protocol analysis. *Perspect Clin Res.* 2016 Jul-Sep; 7(3): 144–146. Victor M. Montori, Gordon H. Guyatt. Intention-to-treat principle. *CMAJ.* 2001 Nov 13; 165(10): 1339–1341. Sandeep K. Gupta. Intention-to-treat concept: A review. *Perspect Clin Res.* 2011 Jul-Sep; 2(3): 109–112. Giovanni Tripepi, Nicholas C Chesnaye, Friedo W Dekker, Carmine Zoccali, Kitty J Jager. Intention to treat and per protocol analysis in clinical trials. *Nephrology (Carlton).* 2020 Jul;25(7):513-517. 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.