

Δημοσίευση Αποτελεσμάτων Κλινικών Δοκιμών: Κατευθυντήριες Οδηγίες

Ουρανία Δαφνή
Εργαστήριο Βιοστατιστικής
Τμήμα Νοσηλευτικής
Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΠΟΡΕΙΑ ΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗΣ ΟΔΗΓΙΩΝ

Οκτώβριος 1993	Standards of Reporting Trials (SORT) <i>JAMA</i> 1995; 273-276
Μάρτιος 1994	Asilomar Working group on Recommendations for Reporting of Clinical Trials in the Biomedical Literature <i>Annals of Internal Medicine</i> 1994; 844-895
Σεπτέμβριος 1995	CONSORT group Εκδότες / κλινικοί επιδημιολόγοι /στατιστικοί

The CONSORT statement

Consolidated standards of Reporting Trials

Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, *et al.* **Improving the quality of reporting of randomized controlled trials.** The CONSORT statement. *JAMA* 1996; 276: 637-639

The CONSORT statement

Σκοπός:

Μετάδοση πληροφορίας όσον αφορά στην:

- ☐ Σχεδίαση
- ☐ Διεξαγωγή
- ☐ Ανάλυση
- ☐ Δυνατότητα γενίκευσης των αποτελεσμάτων

ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ Ι

- Μη ικανοποιητικός αριθμός ασθενών 1960-1975, 71 αρνητικές RCTs)

Frieman SA *et al. N. Engl. J. Med.* 1978; 299: 690-694

Moher D *et al. JAMA* 1994; 272: 122-124

- Μη αναφορά στο μέγεθος του δείγματος 40/45

- Έλλειψη Διαστημάτων Εμπιστοσύνης 39/45

- Αναφορά στατιστικά σημαντικών αποτελεσμάτων σε μεγαλύτερο ποσοστό στις περιλήψεις.

Pocock SJ *et al. N. Engl. J. Med.* 1987; 317: 426-432

ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ II

- Μη αναφορά του τύπου τυχαιοποίησης 48/40 (1987-1988, 80 RCTs)

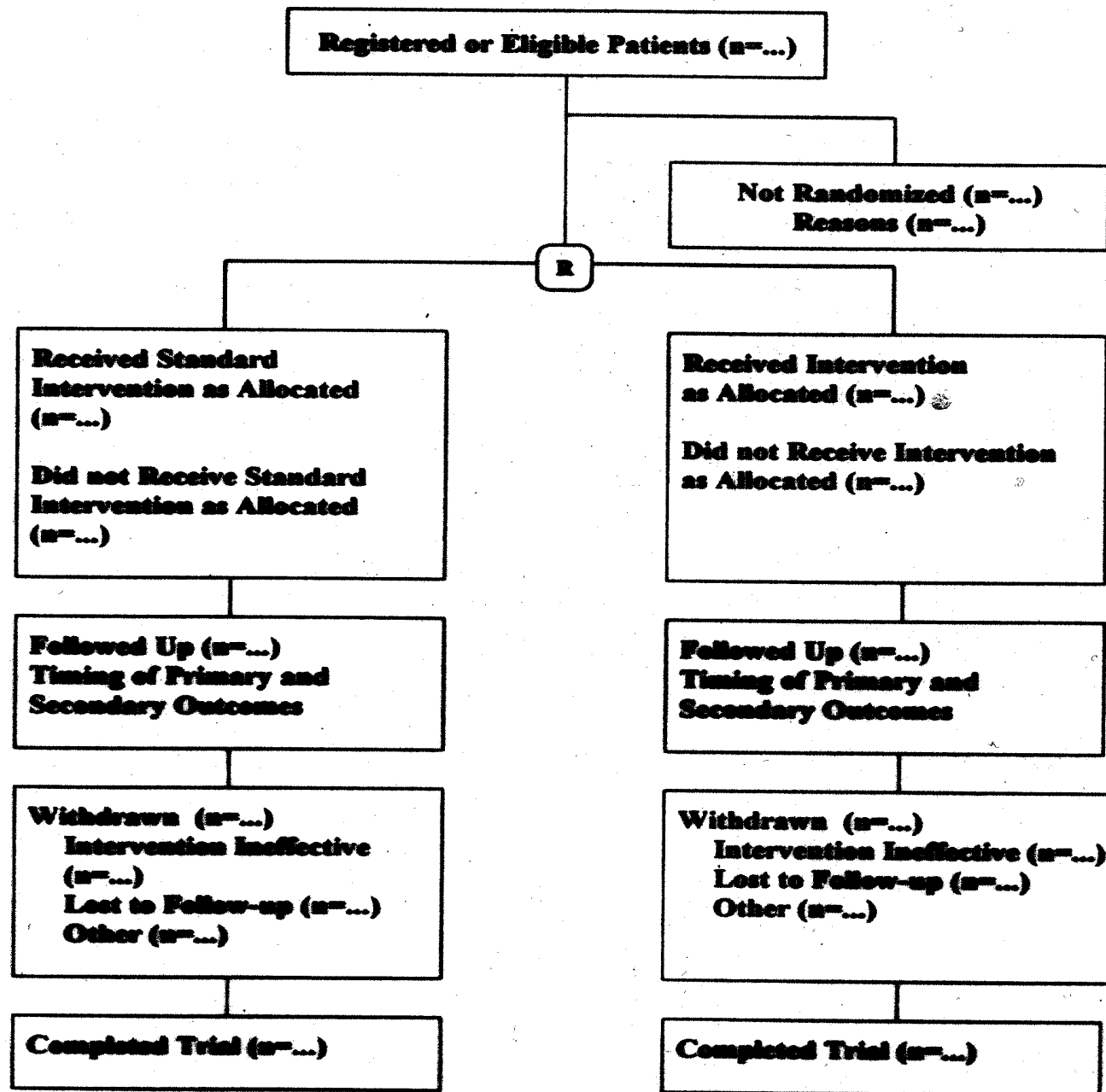
Altman DG, Dore CJ. *Lancet* 1990; 335: 149-153

- Μη αναφορά του τρόπου τυχαιοποίησης 140/206

- Μη αναφορά τρόπου απόκρυψης θεραπείας πριν την αρχή της με συνέπεια μεγαλύτερες εκτιμήσεις επίδρασης θεραπείας κατά 30-40% 159/206 (1990-1991, Αγγλία και ΗΠΑ)

Schulz UF, *et al.* JAMA 1994; 272: 125-128

Τίτλος	Υπότιτλος	Περιγραφή	Αναφέρεται;	Σε ποια σελίδα;
Τίτλος		Αναγνώριση της μελέτης ως τυχαιοποιημένη δοκιμή		
Περίληψη		Χρήση μιας δομημένης μορφής		
Εισαγωγή		Προοπτική δήλωση της καθορισμένης υπόθεσης, των κλινικών σκοπών και των σχεδιασμένων αναλύσεων υποομάδων ή αναλύσεων με επεξηγηματικές μεταβλητές		
Μέθοδοι	Πρωτόκολλο	<u>Περιγράφονται τα εξής:</u> -Προγραμματισμένος μελετώμενος πληθυσμός συμπεριλαμβανομένων των κριτηρίων εισαγωγής και αποκλεισμού. -Προγραμματισμένες παρεμβάσεις και χρονοδιάγραμμα. -Προγραμματισμένα μέτρα κύριου και δευτερεύοντος αποτελέσματος και η ελάχιστη σημαντική διαφορά -Τρόπος υπολογισμού μεγέθους δείγματος (λεπτομερής περιγραφή) -Δικαιολόγηση και περιγραφή των μεθόδων στατιστικής ανάλυσης, παρέχοντας λεπτομέρειες για τις κύριες συγκριτικές μεθόδους και αν ολοκληρώθηκαν σύμφωνα με την αρχή “intention-to-treat”. -Οι κανόνες διακοπής της δοκιμής οι οποίοι πρέπει να ορίζονται εκ των προτέρων κατά τη σχεδίαση		



Παράγοντες που Συνεισφέρουν στην Ποιότητα μιας Κλινικής Δοκιμής

- Σχεδιασμός Μελέτης
 - Πρωτόκολλο
 - Φόρμες Συλλογής στοιχείων
- Τρόπος Διεξαγωγής μιας Μελέτης
 - Έλεγχος Ποιότητας
 - Παρακολούθηση (Monitoring)
 - Εξωτερική Ίατρική Αξιολόγηση
- Αξιολόγηση και αναφορά αποτελεσμάτων
 - Ανάλυση
 - Εξαιρέσεις
 - Δημοσιεύσεις

Εξαίρεση Περιπτώσεων από την Ανάλυση

Βασικοί Λόγοι:

1. Ασθενείς που δεν πληρούν τα κριτήρια εισαγωγής στη Μελέτη (Ineligible)
2. Ασθενείς που δεν έλαβαν «ικανοποιητική» θεραπεία σύμφωνα με το πρωτόκολλο (protocol variations) ή την καταστράτηγαν (protocol violations)
3. Ασθενείς με ελλιπή, μη επαρκή στοιχεία (π.χ. ο ασθενής χάθηκε από παρακολούθηση, Lost to Follow-up)
4. Ασθενείς που αποσύρθηκαν από τη μελέτη – ακυρώσεις και αρνήσεις (early withdrawals)

Εναλλακτικοί Τρόποι Ανάλυσης για κάθε Περίπτωση Εξαίρεσης

- A. Η ανάλυση περιλαμβάνει όλες τις Περιπτώσεις χωρίς Εξαίρεση
- B. Η ανάλυση ΔΕΝ περιλαμβάνει καμία από αυτές τις περιπτώσεις
- Γ. Επιλεκτικά εξαιρούνται κάποιες περιπτώσεις

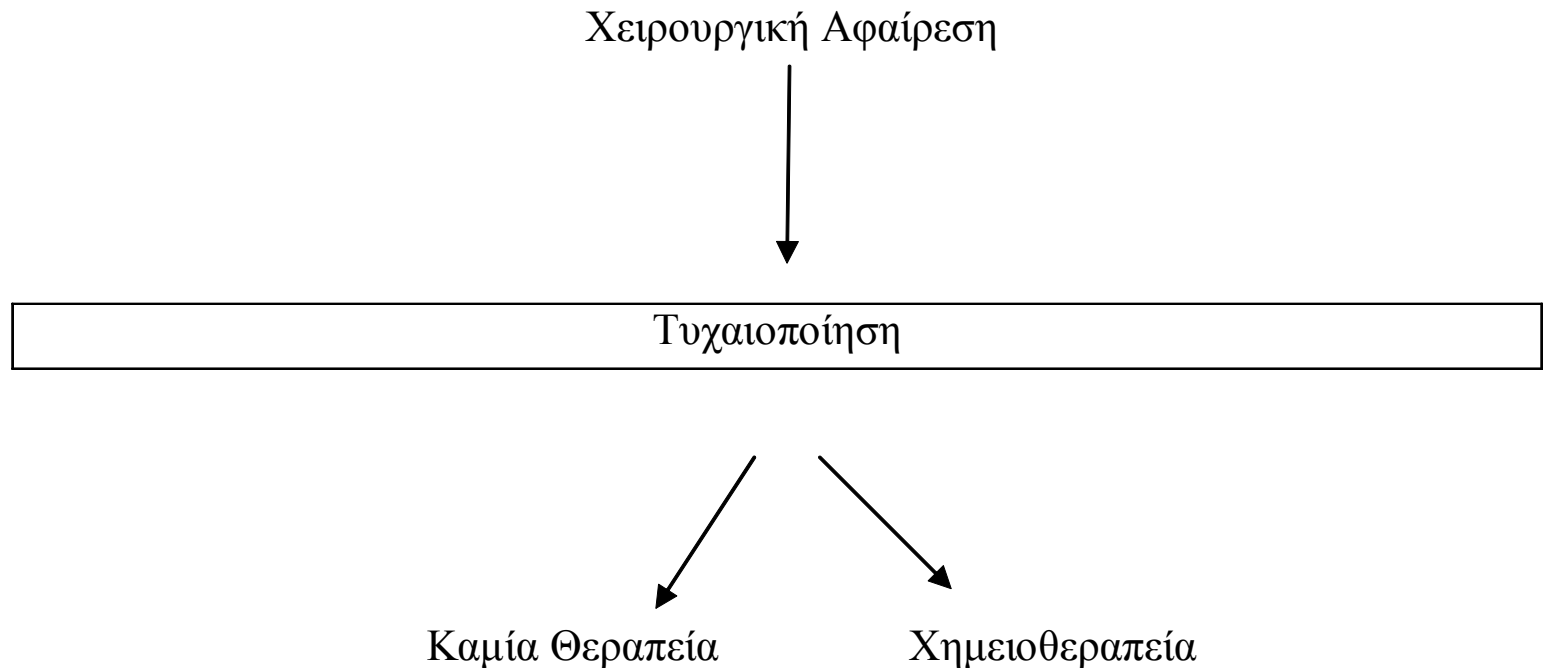
1. Ασθενείς που δεν πληρούν τα κριτήρια εισαγωγής στη Μελέτη (Ineligible)

Τα κριτήρια καταλληλότητας των ασθενών σύμφωνα με το πρωτόκολλο είναι απαραίτητα για τον ξεκάθαρο ορισμό του πληθυσμού των ασθενών. Με αυτόν τον τρόπο παρέχεται η δυνατότητα γενίκευσης των συμπερασμάτων στον κατάλληλο πληθυσμό

- Κριτήρια κατά την εισαγωγή (χαρακτηριστικά που είναι γνωστά πριν την είσοδο στη μελέτη – ηλικία, στάδιο νόσου)
- Κριτήρια με κάποια καθυστέρηση (αναμενόμενη επιβίωση τουλάχιστον 3 μηνών), μπορεί να προκαλέσουν μεροληψία (bias)

Παράδειγμα: Μεροληψία λόγω «καθυστερημένου» κριτηρίου εισαγωγής

Το πρωτόκολλο απαιτεί οι ασθενείς που παίρνουν
χημειοθεραπεία να είναι ικανοί να αρχίζουν θεραπεία
εντός 60 ημερών



Παράδειγμα: Μεροληψία λόγω «καθυστερημένου» κριτηρίου εισαγωγής

ΠΡΟΒΛΗΜΑ: Η ομάδα «μη θεραπείας» δεν απαιτείται να πληροί αυτό το κριτήριο

ΜΕΡΟΛΗΨΙΑ: Οι ασθενείς με κακή φυσική κατάσταση εισέρχονται στην ομάδα «μη θεραπείας» αλλά όχι στην ομάδα «χημειοθεραπείας»

ΛΥΣΗ: Η τυχαιοποίηση διεξάγεται όταν ο ασθενής είναι έτοιμος για χημειοθεραπεία

2. Ασθενείς που δεν έλαβαν «ικανοποιητική» θεραπεία σύμφωνα με το πρωτόκολλο (protocol variations)

- Εξαίρεση από την ανάλυση «άμεσων» θανάτων:
Υπέρ: Άδικος έλεγχος της θεραπευτικής αγωγής
Κατά: Εισαγωγή μεροληψίας στο αποτέλεσμα
- Παράδειγμα: Προχωρημένος Καρκίνος του Πνεύμονα
Διάμεση Επιβίωση – 6 μήνες
Ρυθμός Ανταπόκρισης – 30%

Παράδειγμα: Προχωρημένος Καρκίνος του Πνεύμονα

		Εξαίρεση Θανάτων		
	Ανάλυση Όλων των Περιπτώσεων	< 1 μήνα	<3 μήνες	<6 μήνες
Αριθμός Ασθενών που Εισήχθηκαν στη Μελέτη	100	100	100	100
Αριθμός Ασθενών που Αναλύθηκαν	100	89	71	50
Διάμεση Επιβίωση	6 μήνες	7 μήνες	9 μήνες	12 μήνες
Ρυθμός Ανταπόκρισης	30%	34%	42%	60%

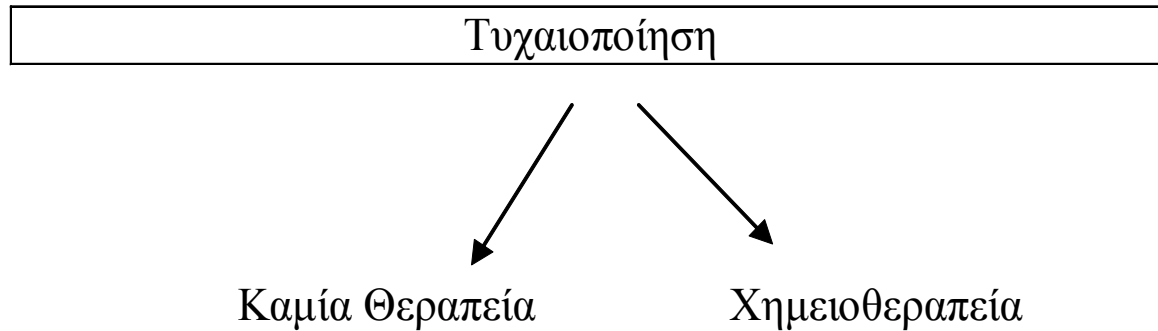
Μία ομάδα από την οποία εξαιρούνται οι «άμεσοι» θάνατοι μπορεί να εμφανιστεί ότι υπερέχει όταν δεν υπάρχει αληθινή διαφορά (ή το αντίθετο, π.χ., χειρουργική θνησιμότητα)

Καταστρατήγηση Θεραπευτικής Αγωγής (Protocol Violation)

Λόγος Εξαίρεσης: Η θεραπευτική αγωγή πρέπει να έλεγχθεί δίκαια και να χορηγείται επακριβώς σύμφωνα με το πρωτόκολλο

Πρόβλημα: Εάν η καταστρατήγηση της θεραπείας εξαρτάται από παράγοντες του ασθενούς ή της θεραπείας, καταλήγουμε σε μεροληψία των αποτελεσμάτων. Οι εξαιρούμενοι ασθενείς μπορεί να είναι μία ομάδα είτε καλής ή κακής πρόγνωσης.

Καταστρατήγηση Θεραπευτικής Αγωγής (Protocol Violation)

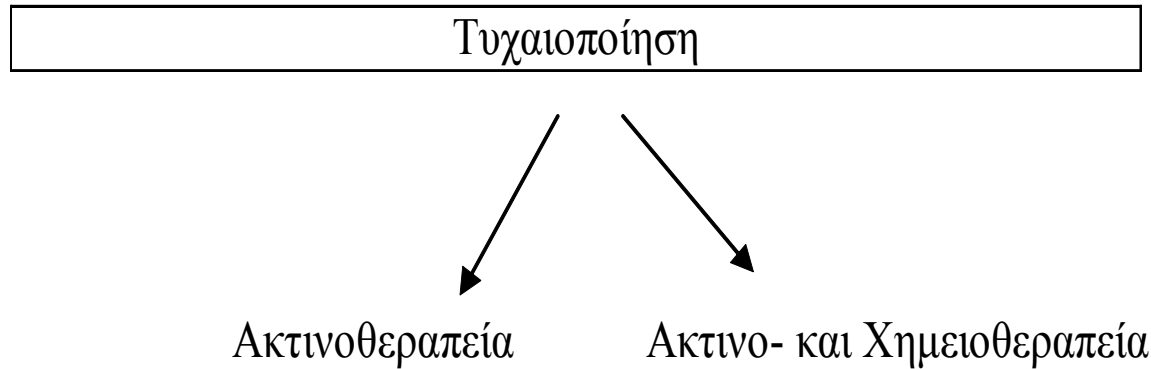


Η απαίτηση «ικανοποιητικής» θεραπείας μπορεί να οδηγήσει σε μεροληψία

Υπάρχουν περισσότερες ευκαιρίες για καταστρατηγήσεις στην ομάδα χημειοθεραπείας

Οι ασθενείς με καταστρατηγήσεις στην ομάδα χημειοθεραπείας μπορεί να είναι ασθενείς με κακή πρόγνωση

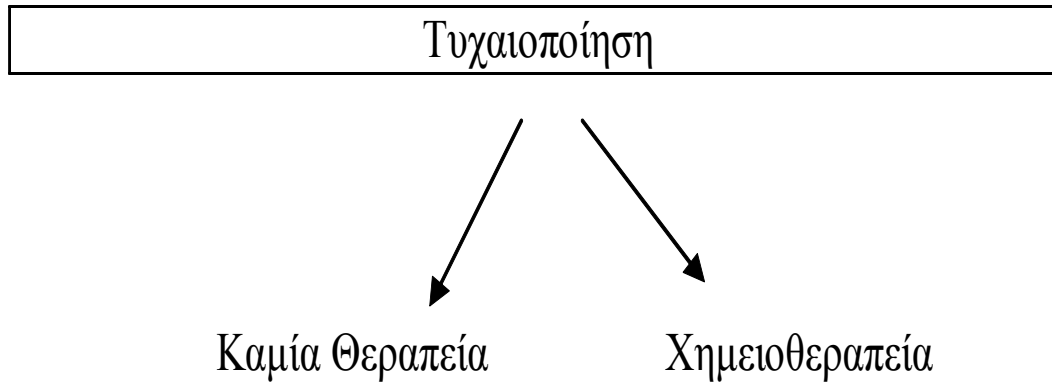
Καταστρατήγηση Θεραπευτικής Αγωγής (Protocol Violation)



Οι σύνθετες ή περίπλοκες θεραπείες προσφέρουν μεγαλύτερη δυνατότητα καταστρατήγησης

Οδηγία: Μη εξαίρεση ασθενών από την ανάλυση

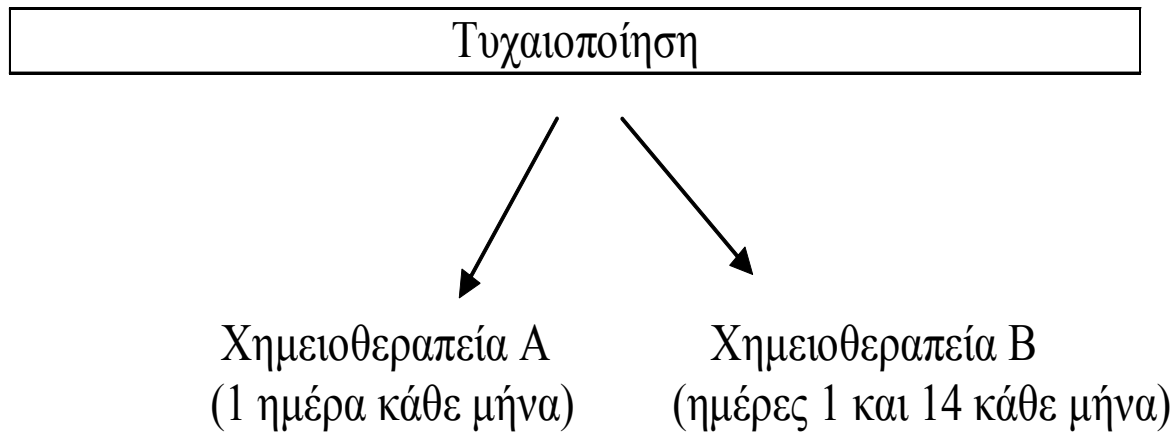
3. Ασθενείς με ελλιπή, μη επαρκή στοιχεία



Υποχρεωτική Εξαίρεση (συνολικά ή σε τμήμα της ανάλυσης)

- Οι επισκέψεις και η συλλογή στοιχείων γίνονται με διαφορετικό χρονοδιάγραμμα (σφάλμα σχεδιασμού)
- Ο ορισμός του μέτρου τελικής έκβασης υστερεί σε καταλληλότητα για την ομάδα «μη θεραπείας»

3. Ασθενείς με ελλιπή, μη επαρκή στοιχεία



Λιγότερη Αιματολογική Τοξικότητα στην Α

- Το Ναδύρ συμβαίνει περίπου στην ημέρα 14
- Η χημειοθεραπεία Α δεν έχει μετρήσεις λόγω του ότι ο ασθενής δεν είχε ειδωθεί την ημέρα 14

Ασθενείς που χάθηκαν από παρακολούθηση (Lost to Follow-up)

Ο ασθενής αλλάζει περιοχή κατοικίας ή Νοσοκομείο και χάνεται η επαφή

Οι λόγοι για Lost to Follow-up:

1. Ανεξάρτητοι της θεραπείας / νόσου
2. Εξαρτημένοι από τη θεραπεία και τη νόσο
 - καλή εξέλιξη ή κακή εξέλιξη

Η ευχή είναι οι λόγοι να είναι ανεξάρτητοι της θεραπείας ή της νόσου. Στην ανάλυση επιβίωσης αυτές οι περιπτώσεις ασθενών λέγονται περικεκομμένες (censored). Όταν έχουμε περιπτώσεις εξαρτημένης περικοπής, συνήθως αντιστοιχεί σε κακή έκβαση και άρα οδηγεί σε ψευδή αύξηση στην επιβίωση.

Ασθενείς που χάθηκαν από παρακολούθηση (Lost to Follow-up)

Παράδειγμα – Διακριτή Τελική Έκβαση

Μία Μελέτη Φάσης II (ρυθμός ανταπόκρισης) του
Φαρμάκου Α σε ασθενείς με Προχωρημένο Καρκίνο
του Πνεύμονα

- Εισάγονται 20 ασθενείς με αναμενόμενο χρόνο έως ανταπόκρισης 5-8 εβδομάδες
- 5 ασθενείς χαμένοι από παρακολούθηση πριν την 4η εβδομάδα
- 15 ασθενείς παρακολουθήθηκαν πέραν της 8ης εβδομάδας
- 5 στους 15 ανταποκρίθηκαν

Ασθενείς που χάθηκαν από παρακολούθηση (Lost to Follow-up)

Παράδειγμα (συν.)

ΕΡΩΤΗΜΑ:

Ο ρυθμός ανταπόκρισης είναι
 $5/15=33\%$ ή $5/20=25\%$;

ΟΔΗΓΙΑ:

Εάν υπάρχει κάποια υπόνοια ότι ο λόγος που ένας ασθενής χάθηκε από παρακολούθηση εξαρτάται από τη θεραπεία ή τη νόσο τότε πρέπει να συμπεριληφθεί στην ανάλυση

4. Ασθενείς που αποσύρθηκαν από τη μελέτη (early withdrawals)

- Συνήθεις Λόγοι

Ακύρωση – απόσυρση μεταξύ τυχαιοποίησης και έναρξης
θεραπείας

- Θάνατος
- Χειροτέρευση Κατάστασης
- Αναγνώριση με καθυστέρηση μη πλήρωσης κριτηρίων εισαγωγής
- Απόσυρση συγκατάθεσης ασθενούς

Άλλες Αποσύρσεις – μεταξύ έναρξης και ολοκλήρωσης
θεραπείας

- Απόσυρση συγκατάθεσης ασθενούς
- Περιπλοκές Θεραπείας
- Υποψία Αποτυχίας Θεραπείας

Ασθενείς που αποσύρθηκαν από τη μελέτη (early withdrawals)

ΟΔΗΓΙΕΣ:

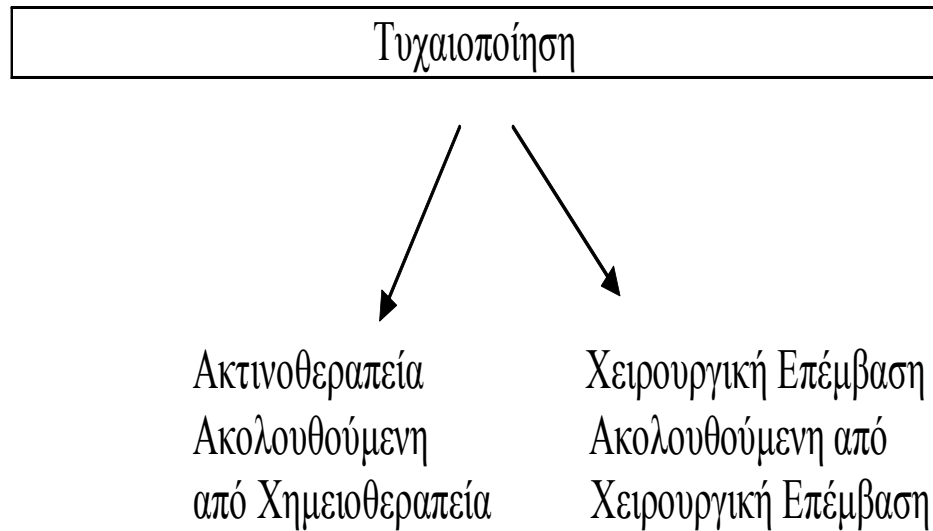
Οι ακυρώσεις συνήθως εξαιρούνται από την ανάλυση.
Στις περισσότερες των περιπτώσεων οδηγούν σε αμελητέα μεροληψία.

Εξαιρέσεις άλλων αποσύρσεων όμως συνήθως οδηγούν σε μεροληπτικά αποτελέσματα.

Ακόμη και η εξαίρεση των ακυρώσεων θα μπορούσε να οδηγήσει σε μεροληψία.

Ασθενείς που αποσύρθηκαν από τη μελέτη (early withdrawals)

Παράδειγμα: Καρκίνος Κεφαλής-Τραχήλου



Ασθενείς που αποσύρθηκαν από τη μελέτη (early withdrawals)

Παράδειγμα: Καρκίνος Κεφαλής-Τραχήλου

Προβλήματα:

1. Η άρνηση θεραπείας είναι πιθανόν να διαφέρει μεταξύ ομάδων τυχαιοποίησης
2. Οι μηχανισμοί άρνησης είναι διαφορετικοί μεταξύ των δύο ομάδων

Συμπέρασμα:

Οι ασθενείς τυχαιοποιούνται σε θεραπευτικό πρόγραμμα και όχι θεραπευτική αγωγή. Όλοι οι ασθενείς που τυχαιοποιούνται παρακολουθούνται και περιλαμβάνονται στη τελική αναφορά

Περίληψη και Οδηγίες

1. Όλες οι εξαιρέσεις πρέπει να αναφέρονται με λεπτομέρεια – Συγκρίσεις έναντι εκτιμήσεων
2. Οι κανόνες εξαιρέσεων πρέπει να αναφέρονται και στο πρωτόκολλο για να αποφεύγεται διαφορετική τακτική
3. Το να συμπεριληφθεί ένας ασθενής στην ανάλυση δεν πρέπει να εξαρτάται από τη θεραπεία ή την έκβαση
4. Εξαίρεση προβληματικών περιπτώσεων μπορεί να εισαγάγει μεροληψία
5. Επιλεκτική εξαίρεση είναι υποκειμενική
6. Μεγάλος αριθμός εξαιρέσεων δημιουργεί αμφιβολίες για τη συνολική ποιότητα της μελέτης

Υπολογισμός Μεγέθους Δείγματος για Σύγκριση Μέσων

$$H_0 : \mu_1 - \mu_2 \leq 0$$

$$H_1 : \mu_1 - \mu_2 > 0$$

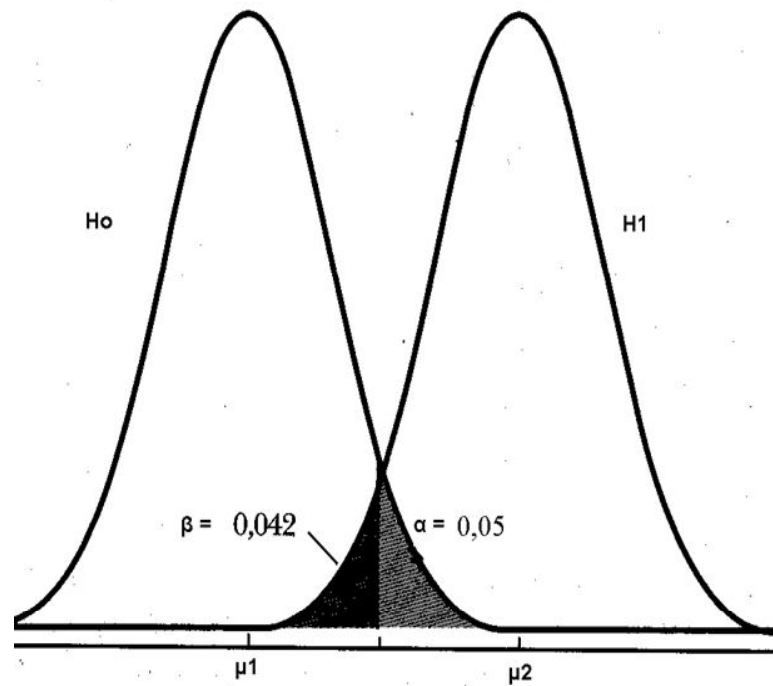
$\Delta = \mu_1 - \mu_2$, διαφορά με κλινική σημασία

$$\alpha = P(\text{απόρριψης } H_0 \mid H_0 \text{ αλήθεια})$$

$$\beta = P(\text{μή απόρριψης } H_0 \mid H_1 \text{ αλήθεια})$$

		ΑΛΗΘΕΙΑ	
		H_0	H_1
Απόφαση Βάσει Μελέτης	$p \geq 0.5$ Δεν απορρίπτω την H_0	Σωστό	β Σφάλμα Τύπου II
	$p < 0.5$ Απορρίπτω την H_0	α Σφάλμα Τύπου I	Σωστό Στατιστική Ισχύς $1-\beta$

p = Πιθανότητα να συμβεί το παρατηρούμενο αποτέλεσμα (ή κάτι πιο ακραίο) όταν ισχύει η μηδενική υπόθεση, δηλ. Όταν δεν υπάρχει διαφορά στην αποτελεσματικότητα μεταξύ των θεραπειών



Σχήμα 1: Κατανομές μέσων δειγμάτων κάτω από τη μηδενική υπόθεση H_0 και την εναλλακτική υπόθεση H_1 , όπου $H_0: \mu \leq \mu_1$ και $H_1: \mu > \mu_1$, με επίπεδο σημαντικότητας $\alpha = 0,05$ και στατιστική ισχύ $1 - \beta = 0,958$ για την κλινικά σημαντική διαφορά $\delta = \mu_2 - \mu_1$ (Pagano @ Gauvreau).

Υπολογισμός Μεγέθους Δείγματος για Σύγκριση Μέσων

Για $\Delta = \mu_1 - \mu_2$, και διασπορά σ^2

$$n = \frac{[(z_{\alpha} + z_{\beta})\sigma]^2}{\Delta^2}$$

Σύγκριση Ποσοστών Απόκρισης

π.χ. %CR, %PR

1. Αρχικό Ποσοστό p_0
2. Διαφορά ποσοστών που θεωρείται κλινικά σημαντική $\Delta = p_1 - p_0$

Αριθμός ασθενών που πρέπει να λάβουν μέρος στη μελέτη για συγκεκριμένη **Στατιστική Ισχύ**

Υπολογισμός Μεγέθους Δείγματος για Ποσοστά Απόκρισης

Απόκριση	Θεραπεία	
	A	B
Ναι	a	b
Όχι	c	d

Υπολογισμός Μεγέθους Δείγματος για Ποσοστά Απόκρισης

Για $p_1 = a/(a + c)$ και $p_2 = b/(b + c)$, $\Delta = p_1 - p_2$

$$n = \frac{\left[z_{\alpha} \sqrt{2p(1-p)} + z_{\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{\Delta^2}$$

$$\text{όπου } p = \frac{p_1 + p_2}{2}$$

Σύγκριση Επιβίωσης – Χρόνου μέχρι κάποιο γεγονός

π.χ. Χρόνος μέχρι υποτροπή

1. Αρχική Διάμεσος Επιβίωση
2. Διαφορά στη Διάμεση Επιβίωση (Λόγος)
3. Ρυθμός Εισόδου στη Μελέτη (Accrual Rate)
4. Διάρκεια Εισόδου στη Μελέτη

Συνολική Διάρκεια Μελέτης ή Συνολικός Αριθμός
Ασθενών για συγκεκριμένη Στατιστική Ισχύ

Υπολογισμός Μεγέθους Δείγματος για Σύγκριση Κατανομών Επιβίωσης

$$H_0 : \lambda_1 / \lambda_2 = 1$$

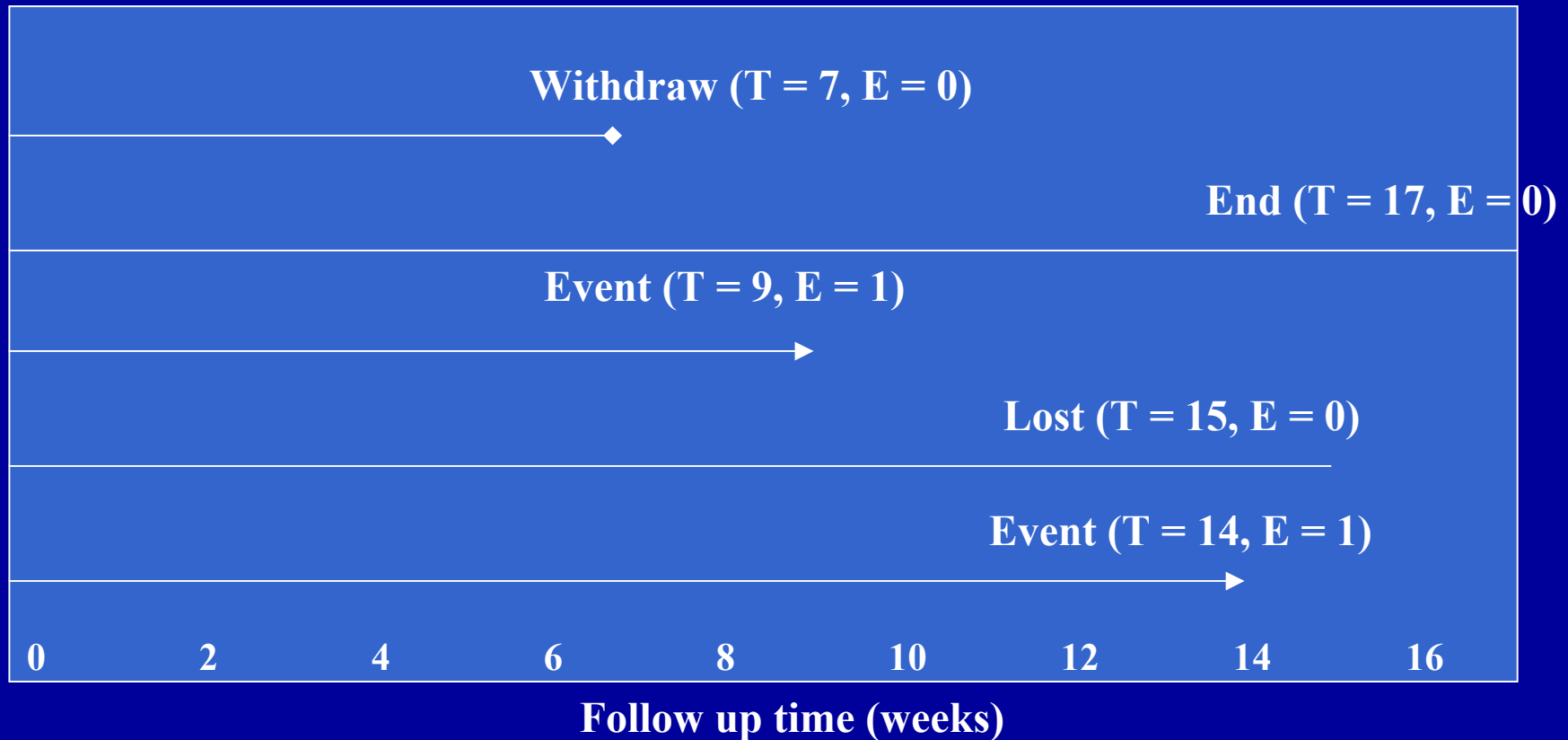
$$H_1 : \lambda_1 / \lambda_2 \neq 1$$

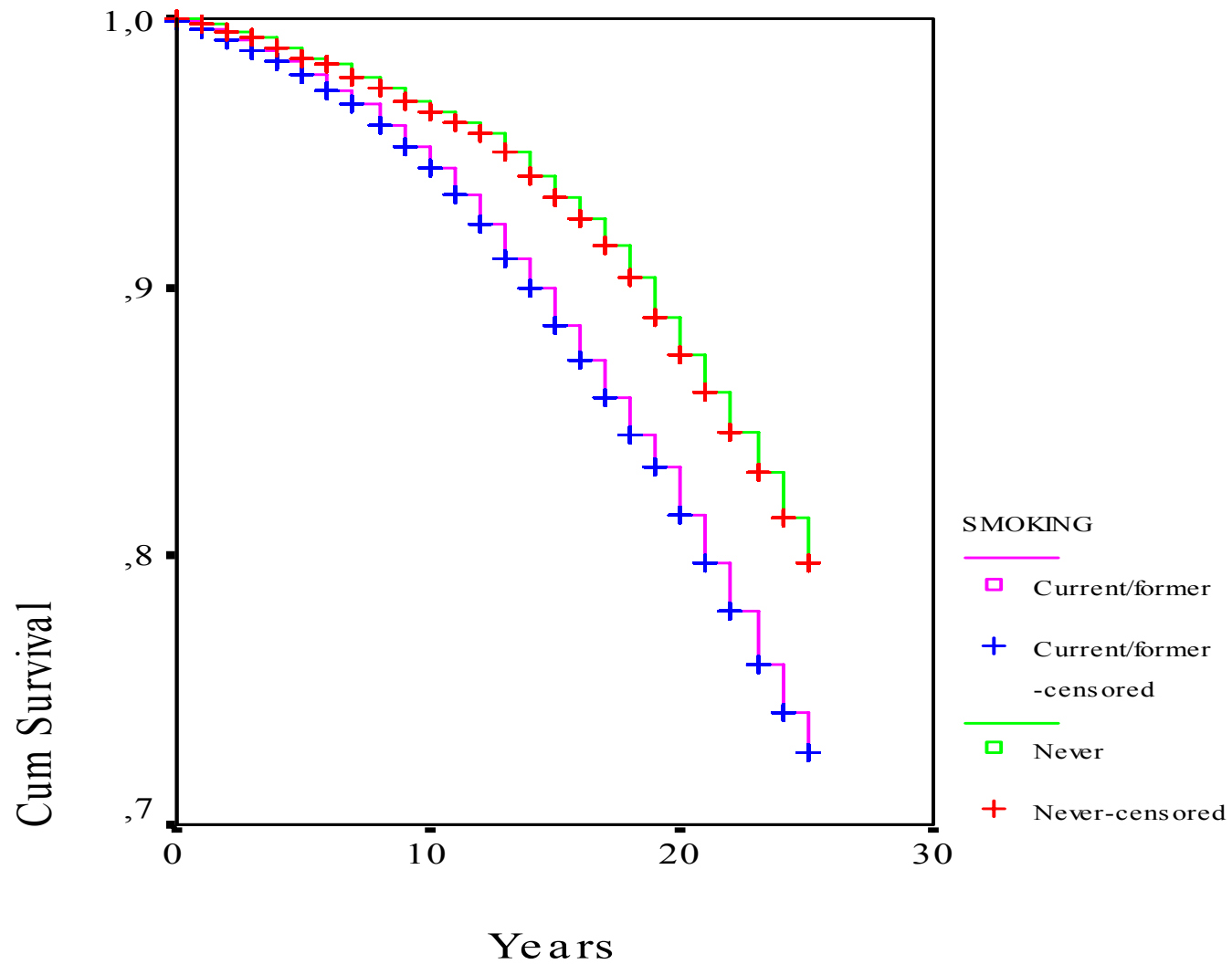
$$\text{Για } \Delta = \lambda_1 / \lambda_2,$$

$$n = \frac{\left[2 (z_\alpha + z_\beta) \right]^2}{(\ln \Delta)^2}$$

Ανάλυση Επιβίωσης

- Censored data





Επιτάχυνση Συμπερασμάτων μέσω Σχεδιασμού Κλινικής Δοκιμής

- Χρήση Δεικτών που Υποκαθιστούν την Κλινική Έκβαση (Surrogate Markers)

Π.χ. Ανταπόκριση του Όγκου ως υποκατάστατου μέτρου στη θέση του Χρόνου Επιβίωσης

– Απαραίτητη Προϋπόθεση:

Η θεραπευτική δράση του Φαρμάκου να αντανakλάται πλήρως από τη δράση του στο υποκατάστατο μέτρο

Επιτάχυνση Συμπερασμάτων μέσω Σχεδιασμού Κλινικής Δοκιμής

- Σχεδιασμός με Δυνατότητα Πρώιμης Διακοπής της Μελέτης
 - Ακολουθιακός Σχεδιασμός και Ανάλυση
 - Δίνει τη δυνατότητα να διακοπεί η μελέτη εάν υπάρχει απόδειξη διαφοράς αποτελεσματικότητας σε ενδιάμεση ανάλυση βάσει της διαθέσιμης πληροφορίας (ή δεν υπάρχει)
 - Στοχαστική Περικοπή – Δεσμευμένη Ισχύς
 - Δίνει τη δυνατότητα να διακοπεί η μελέτη εάν η συνέχισή της έως τέλους δεν θα οδηγήσει σε συμπέρασμα διαφοράς στην αποτελεσματικότητα

Plan1

2-Sided

0,05

0,90

0,5

5

Equal

H0 Only

SpF (Pub)

LD (OF)

8,00

20,0000

40,0000

Min

Max

11,187

25,000

35,368

89

200

283

38,868

95

H0

H1

H 1/2

200

197

199

31,786

30,710

33,016

94

70

89

Plan2

2-Sided

0,05

0,90

0,5

5

Equal

H0 Only

SpF (Pub)

LD (OF)

8,00

20,0000

30,0000

Min

Max

32,694

37,500

62,412

262

300

499

95,431

262

H0

H1

H 1/2

300

298

300

79,963

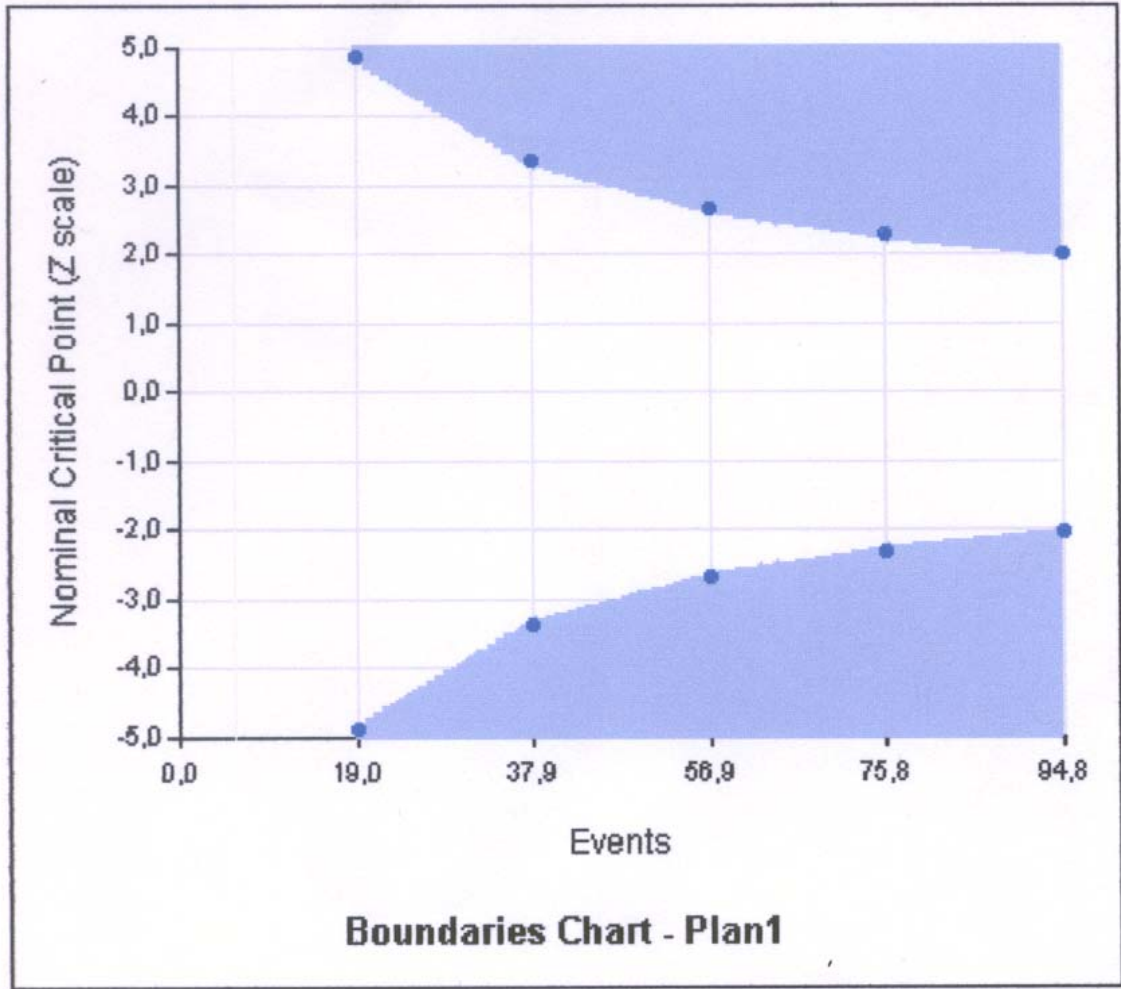
62,836

79,320

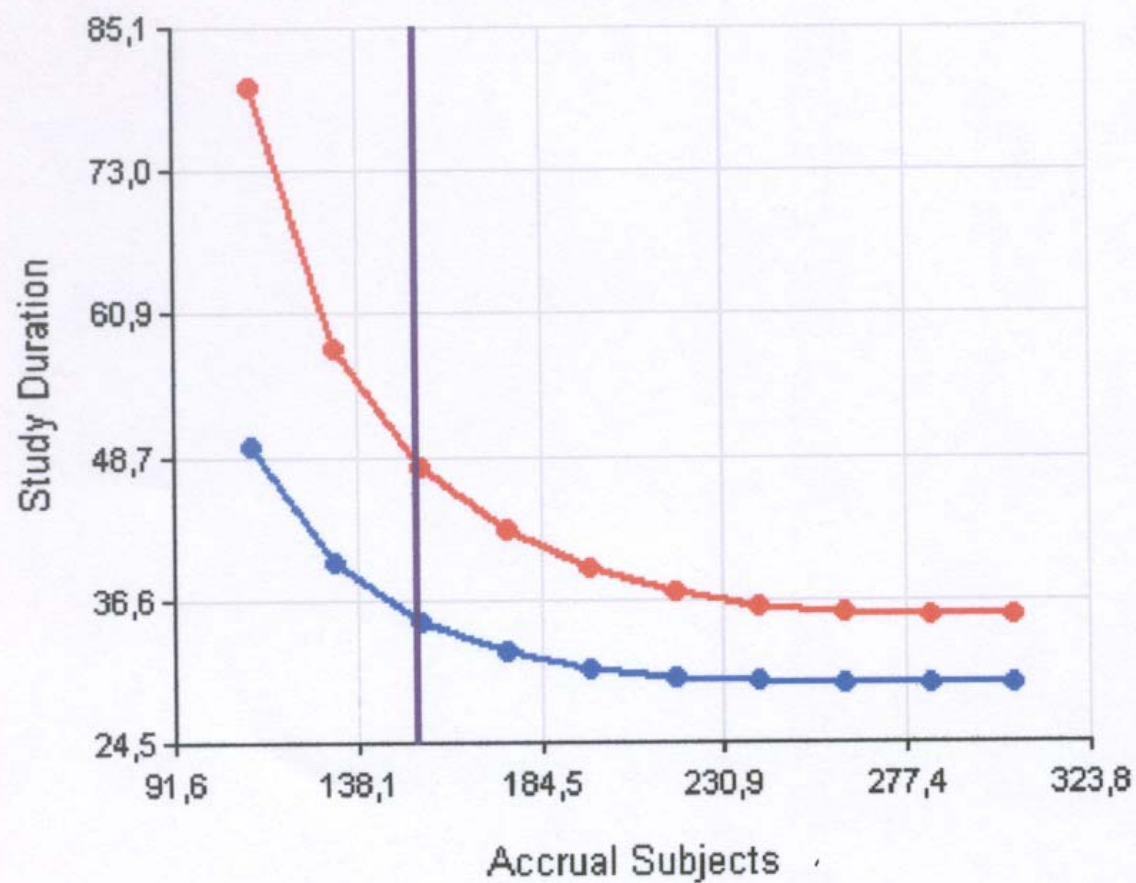
261

195

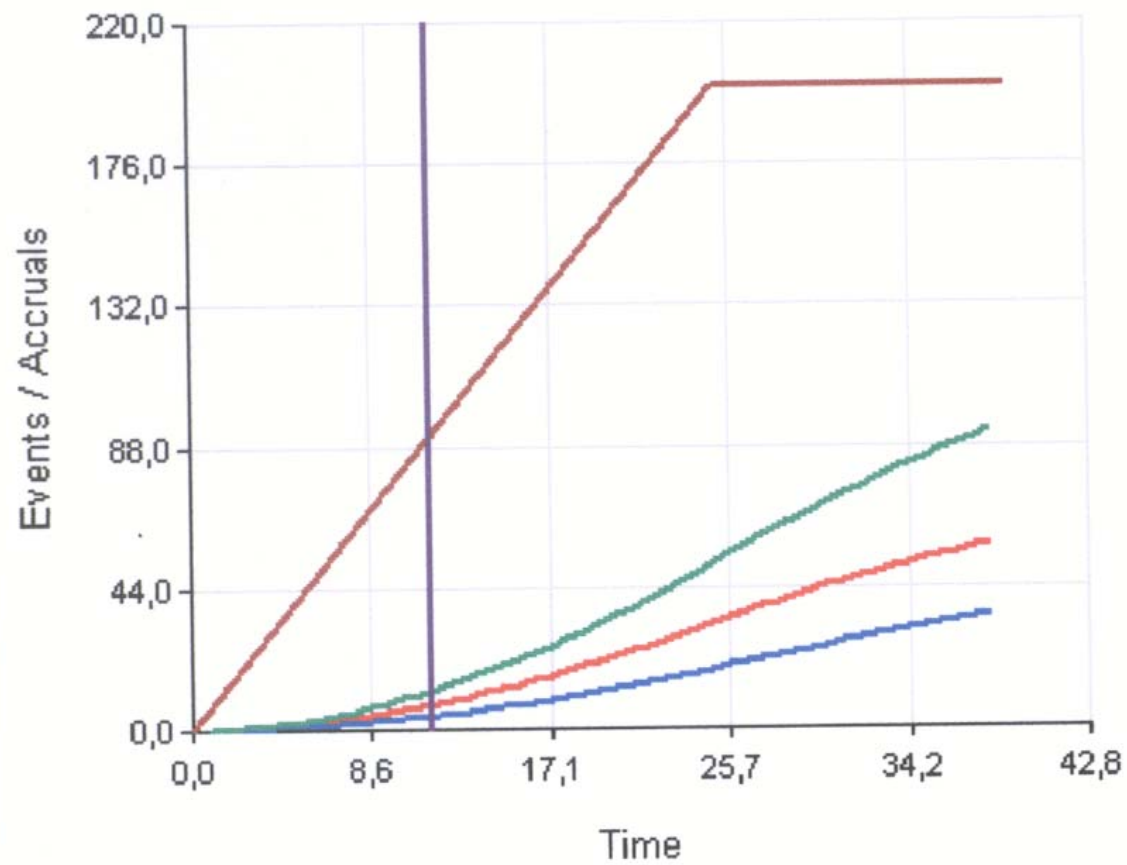
246



Duration-Accrual Chart - Plan1



Events / Accruals Vs. Time Chart - Plan1



Συμπέρασμα

- Ο Στατιστικός Σχεδιασμός Κλινικών Δοκιμών απαιτεί στενή συνεργασία μεταξύ των Επιστημόνων Υγείας και των Βιοστατιστικών
- Ο Σωστός Στατιστικός Σχεδιασμός προστατεύει το συμφέρον των ασθενών
- Υπάρχουν εναλλακτικοί τρόποι σχεδιασμού που οδηγούν
 - Σε συμπέρασμα με μικρότερο συνολικό αριθμό ασθενών ή με μικρότερη διάρκεια μελέτης
 - Στην καλύτερη διαφύλαξη του συμφέροντος και των ασθενών που εισάγονται στη μελέτη και των ασθενών στην κοινότητα