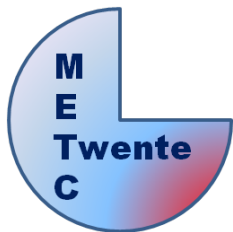


# Waarom studies voortijdig stoppen

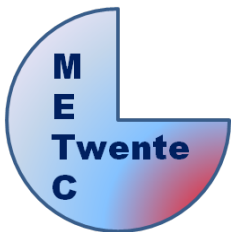
Job van der Palen

METC Twente



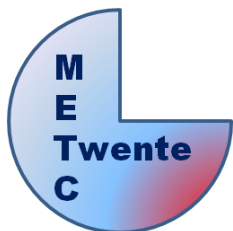
# Waarom studies voortijdig stoppen?

- Veiligheid
- Effectiviteit
- Futiliteit
- Andere redenen



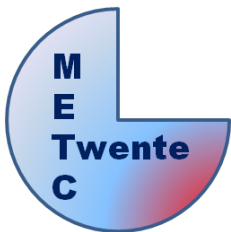
# Veiligheid (1)

- Data and Safety Monitoring Board (DSMB)
  - Onafhankelijk!
  - Samenstelling: vaak twee artsen, één statisticus/epidemioloog
  - Samenstelling en charter goedgekeurd door METc
- Studies met (sterk) verhoogd risico
  - met uitzondering van fase I geneesmiddelen trials
- Onderzoeker rapporteert periodiek aan DSMB
  - Frequentie hangt af van risico, duur en omvang studie: op maat
    - Bv éénmaal halverwege
    - Na elke 200 patiënten
    - Na elke patiënt



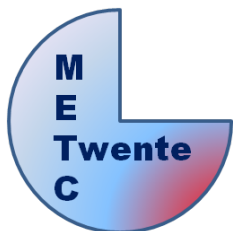
# Veiligheid (2)

- DSMB evalueert en geeft advies aan hoofdonderzoeker over voortzetting of aanpassing studie
- Bij aanpassing studie of stoppen: via amendement of melding beëindiging studie melden aan METc
- Als onderzoeker advies DSMB niet opvolgt: melden aan METc
  
- Praktisch punt: Het is moeilijk mensen te vinden voor DSMB's
  - Vooral epidemiologen....



# Veiligheid (3)

- SAEs en SUSARs in elk investigator initiated onderzoek verplicht bij oordelende METc melden via ToetsingOnline
- Indien veel SAE's worden verwacht (bv overlijdens bij kankerstudies) kunnen SAE's ook via line listings gemeld worden
- Is het geoorloofd met een METc af te spreken om helemaal geen meldingen te doen?
- METc kan studie on hold zetten of stoppen



# Rol METC bij veiligheidsissues (1)

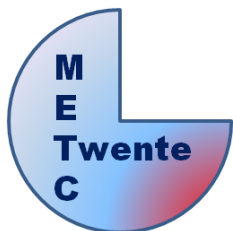
- RCT naar galwegdrainage: twee gangbare methoden vergeleken
- Voortijdig beëindigd vanwege oversterfte in één van beide groepen
- Op verzoek van METC was een DSMB ingesteld
- CCMO: DSMB functioneerde naar tevredenheid. Ook rol METC was positief
- Aanbevelingen CCMO:
  1. METC moet bij voortijdige beëindiging binnen 7 dagen CCMO inlichten, ovv reden voortijdige beëindiging
  2. Bij opschorting/voortijdige beëindiging vanwege onaanvaardbare risico's: METC dient in een commissievergadering te reflecteren op haar rol in het beoordelingsproces
  3. Bij opschorting/voortijdige beëindiging dient METC erop toe te zien dat proefpersonen hierover op adequate wijze worden geïnformeerd

# Rol METC bij veiligheidsissues (2)

- Device studie naar verhelpen incontinentie bij mannen na prostaatoperatie: reeds gangbare methode bij vrouwen
- Na N=10 voortijdig beëindigd vanwege toename incontinentie
  - Door onderzoeker en METC gemeld bij IGJ
- Onderzoeker moest op verzoek METC na de eerste 10 patiënten veiligheid rapporteren
- Commissies (IGJ en beroepsgroep) hebben dit onderzocht
  - Geen redenen voor toename incontinentie gevonden
  - Geen verwijt richting onderzoeker
  - Geen verwijt richting METC

# Rol METC bij veiligheidsissues (3)

- Veiligheidstudie naar vernevelen antibiotica bij COPD exacerbaties
  - Geregistreerd medicijn via andere toedieningsweg
- N=10 gepland
- Onderzoeker moest op verzoek METC na elke patiënt veiligheid rapporteren → geen DSMB in laten stellen (veel werk voor 10 patiënten)
- Geen problemen (kan dus ook 😊)



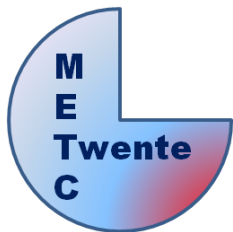


# Rol METC bij veiligheidsissues (4)

- Kan een DSMB echt veiligheid van proefpersonen in de gaten houden?
- Grote studie (n=1000)
  - Beoordeling veiligheid na 100, 250, 500 en 750 patiënten
  - Stel dat er echt een groot probleem is, dan is het na 100 patiënten al te laat...
  - Stel dat je pas een veiligheidsissue vindt na 750 mensen. Dan is het een zéér klein probleem. Is een DSMB gedurende het hele onderzoek zinvol?
- Kleine (pilot) studie met hoog risico (N=25)
  - Instellen DSMB nodig (of door METC!)
  - Rapportage na bv elke patiënt tot patiënt 10 en dan na elke 5 patiënten?

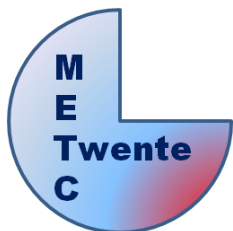
# Waarom voortijdig stoppen?

- Veiligheid
- **Effectiviteit**
- Futiliteit
- Andere redenen



# Effectiviteit

- Interim analyse door onderzoeker
- Onverwacht groot effect van interventie
- Onderzoeker wil studie stoppen
  - “Doorgaan niet ethisch”
  - “Onthouden van effectieve behandeling aan controlegroep”
- Mag *onder voorwaarden*
  - Interim analyse voor effectiviteit in protocol opgenomen
  - Stopregels helder



# Probleem van interim analyse

- Hebben behandeling A en B hetzelfde effect?
- $H_0$ : effect A = effect B (geen verschil)
- Bij statistische toets met significantieniveau  $\alpha$  (meestal 5%).
  - Kans van 5% om ten onrechte  $H_0$  te verwerpen (=zeggen dat er een verschil is)
  - Foute conclusie: Effect A  $\neq$  Effect B. In werkelijkheid: Effect A = Effect B
- Interim analyses veranderen de *totale kans* om minstens één keer de  $H_0$  ten onrechte te verwerpen (als er in werkelijkheid geen verschil is)
  - Overall significantie niveau verandert!

# Bij $x$ onafhankelijke toetsen, elk met $\alpha = 5\%$

- Kans om  $\geq 1$  keer ten onrechte een  $H_0$  te verwerpen: *overall*  $\alpha = 1 - (0,95)^n$

- | <u>Aantal toetsen</u> | <u>overall <math>\alpha</math></u> |
|-----------------------|------------------------------------|
|-----------------------|------------------------------------|

1	5,0%
---	------

2	9,8%
---	------

3	14,3%
---	-------

10	40,1%
----	-------

- Interim analyse en eindanalyse zijn niet onafhankelijk van elkaar
- Maar: overall  $\alpha$  moet 0,05 blijven
- 2 veelgebruikte methoden

Analyse nummer	O'Brien-Fleming $\alpha$	Pocock $\alpha$
1	0,0054	0,0294
2	0,0492	0,0294
1	0,0006	0,0221
2	0,0151	0,0221
3	0,0471	0,0221

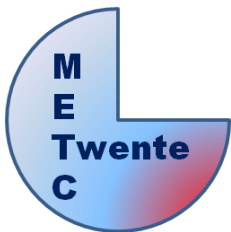
- Pocock:
  - Grootste kans op voortijdig stoppen; aan einde grote “straf” in p-waarde
  - (Veel) meer mensen nodig
- O'Brien-Fleming:
  - Grootste kans op significantie aan eind; erg moeilijk voortijdig te stoppen
  - Niet (veel) meer mensen nodig (nagenoeg ‘gratis’)

# Interim analyse in protocol opnemen!

- Aangeven wanneer (bv na  $\frac{1}{3}$ ,  $\frac{2}{3}$  aantal patiënten en einde studie)
- Berekening aantal patiënten moet uitgaan van laatste  $\alpha$

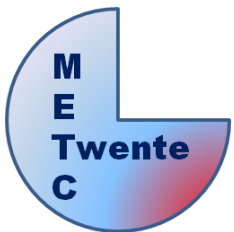
Als je aan wilt tonen dat therapie A 5% succes heeft en B 10%

- Eén analyse aan het eind:  $n=870$
- Twee interim analyses en eindanalyse
  - Pockock:  $N=1086$
  - O'Brien-Fleming:  $N=884$



# Fout voorbeeld interim analyse

- Behandeling met Azidothymidine (AZT) bij AIDS

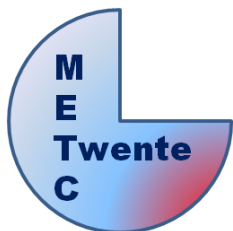




# Effect AZT bij behandeling AIDS <sup>1</sup>

	AZT	Placebo	RR	p-waarde
Sterfgevallen	1/145 (0.7%)	19/137 (13.9%)	0.07	<0.001

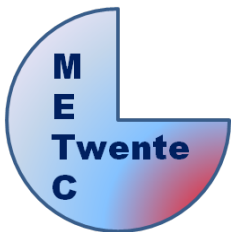
- Conclusie: AZT werkt, data zijn overtuigend
- Toch werkt AZT niet zo goed. Aanwijzingen destijds:
  - RR extreem laag
  - Trial is te vroeg gestopt. **Interim analyse niet a-priori in protocol opgenomen**
- Geplande FU was 24 weken
  - “When the study was terminated, 27 subjects had completed 24 weeks”



<sup>1</sup>: Fischl et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1987;317:185-91

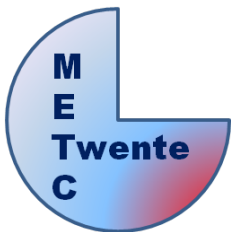
# Waarom voortijdig stoppen?

- Veiligheid
- Effectiviteit
- **Futiliteit**
- Andere redenen



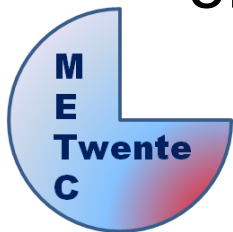
# Futiliteit

- Stoppen wegens gebrek aan effectiviteit
- Op basis van interim analyse(s)
- Vooraf in protocol opnemen: welk (klein) verschil is niet relevant?
- Als grootte van het effect van tevoren onbekend is
  - Voorlopige powerberekening in protocol
  - Op basis van interim analyse definitieve berekening doen en beslissing nemen



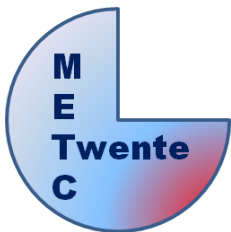
# Voorbeeld

- Verwachting: behandeling A is beter dan B
  - Behandeling A: 25% remissie; behandeling B: 15% remissie
  - Minimaal interessant verschil: 5% (arbitrair bepaald)
- Aantal nodig: 2 groepen van 250
- Interimanalyse na bv  $2 \times 50$  patiënten
  - Behandeling A: 21% remissie; behandeling B: 18% remissie
  - Aantal nodig: 2 groepen van 2700
- Studie stoppen. Verschil in effectiviteit  $< 5\%$  en aantal (waarschijnlijk) onhaalbaar



# Waarom voortijdig stoppen?

- Veiligheid
- Effectiviteit
- Futiliteit
- Andere redenen

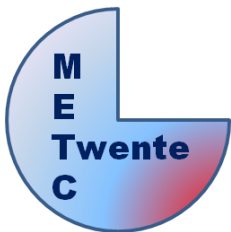


# Anders (1): Onderzoekers ingehaald door andere studies/werkelijkheid

- Nieuwe publicaties over zelfde middel. Doorgaan onethisch?
- Verandering in vergoedingen (bv stoppen-met-roken studies)
- E-cigarettes zijn dodelijk voor stoppen-met-roken studies gebleken

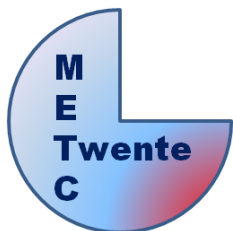
# Anders (2): Studie duurt te lang

- Personele redenen
  - Vertrek personeel, bv klaar met opleiding
    - METc: let hier op! Coassistenten project? Max 20 weken, inclusief METc, analyseren en schrijven!
- Geld is op/financiering stopt



# Anders (3): Problemen met inclusiesnelheid

- Is inclusiesnelheid realistisch?
  - ..... Meestal niet ☹️
  - Vaak: te strenge in- en exclusie criteria (moeten we als METc op letten!)
    - Bv Depressie als exclusie criterium
      - aangetoond met een diagnose?
      - behandeld hiervoor?
      - zelfgerapporteerd?
  - Angst (of luiheid) om multicenter onderzoek te doen
  - Concurrerende studies: moeten we als METc op letten!
  - In het hoofdcentrum gaat het vaak goed; in andere centra (veel) minder





# Anders (4):

- Voorbeelden uit de zaal!
  - Waar moeten we als METc nog meer op letten?

