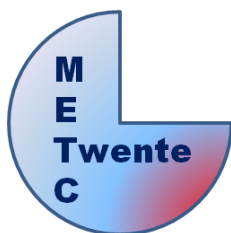


Veiligheid en methodologie *of* Waarom voortijdig stoppen?

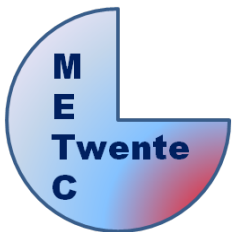
Job van der Palen

METC Twente



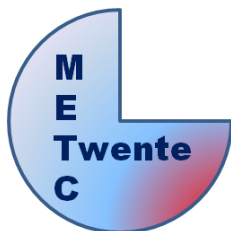
Waarom voortijdig stoppen?

- Veiligheid
- Effectiviteit
- Futiliteit
- Andere redenen



Veiligheid (1)

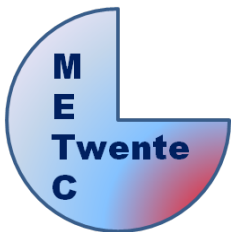
- Data and Safety Monitoring Board (DSMB)
 - Onafhankelijk!
 - Samenstelling: vaak twee artsen, één statisticus/epidemioloog
 - Samenstelling en charter goedgekeurd door METc
- Studies met (sterk) verhoogd risico
 - met uitzondering van fase I geneesmiddelen trials
- Onderzoeker rapporteert periodiek 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)

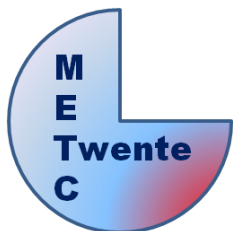
- DSMB evalueert en geeft advies aan hoofdonderzoeker over voortzetting of aanpassing studie
- Bij aanpassing studie of stoppen: via amendement of melding beëindiging studie melden aan METc
- Als onderzoeker advies DSMB niet opvolgt: melden aan METc

- Praktisch punt: Het is moeilijk mensen te vinden voor DSMB's
 - Vooral epidemiologen....



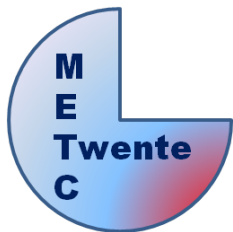
Veiligheid (3)

- 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
- METc kan studie on hold zetten of stoppen



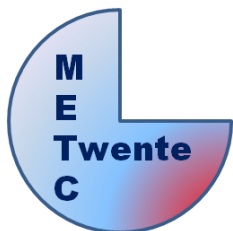
Waarom voortijdig stoppen?

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

- | <u>Aantal toetsen</u> | <u>overall α</u> |
|-----------------------|------------------------------------|
|-----------------------|------------------------------------|

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

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

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

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

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

Analyse nummer	O'Brien-Fleming α	Pocock α
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

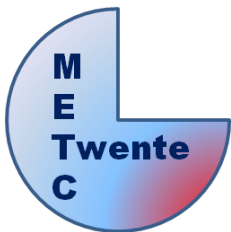
- Pocock:
 - Grootste kans op voortijdig stoppen; aan einde grote “straf” in p-waarde
 - (Veel) meer mensen nodig
- O'Brien-Fleming:
 - Grootste kans op significantie aan eind; erg moeilijk voortijdig te stoppen
 - Niet (veel) meer mensen nodig (nagenoeg ‘gratis’)

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 α

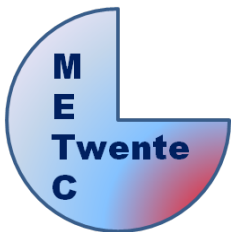
Als je aan wilt tonen dat therapie A 5% succes heeft en B 10%

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



Fout voorbeeld interim analyse

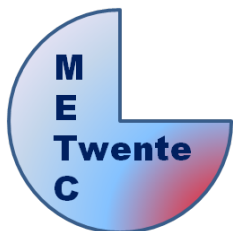
- Behandeling met Azidothymidine (AZT) bij AIDS



Effect AZT bij behandeling AIDS ¹

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

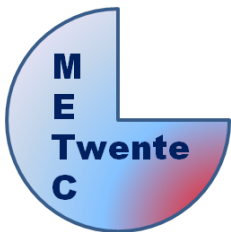
- Conclusie: AZT werkt, data zijn overtuigend
- Toch werkt AZT niet zo goed. Aanwijzingen destijds:
 - RR extreem laag
 - Trial is te vroeg gestopt. **Interim analyse niet a-priori in protocol opgenomen**
- Geplande FU was 24 weken
 - “When the study was terminated, 27 subjects had completed 24 weeks”



¹: 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

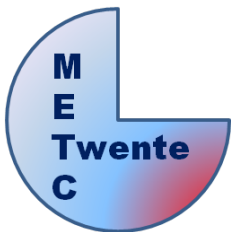
Waarom voortijdig stoppen?

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



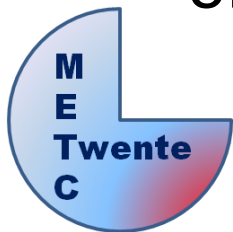
Futiliteit

- 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



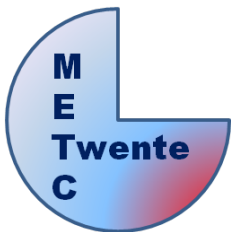
Voorbeeld

- 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 2×50 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

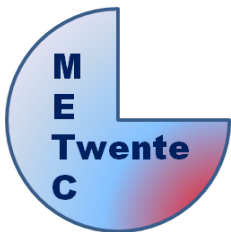


Anders (1): Onderzoekers ingehaald door andere studies/werkelijkheid

- 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

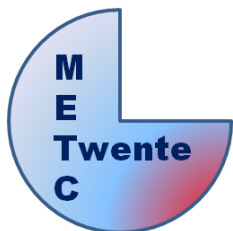
Anders (2): Studie duurt te lang

- 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?

