

# ПРЖДЕВРЕМЕННО ЗАВЕРШЕННЫЕ ИСПЫТАНИЯ

## ЧТО НАМ С НИМИ ДЕЛАТЬ?

**М.В. Авксентьева**

*профессор курса стандартизации в здравоохранении;  
заведующая лабораторией управления качеством  
медицинской помощи и медицины, основанной на  
доказательствах,  
ММА им. И. М. Сеченова*

# ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ЗАВЕРШЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Высокая эффективность  
исследуемого метода  
(for benefit)

Большое число  
побочных эффектов  
(for harm)

Низкая эффективность  
исследуемого метода  
(for futility)



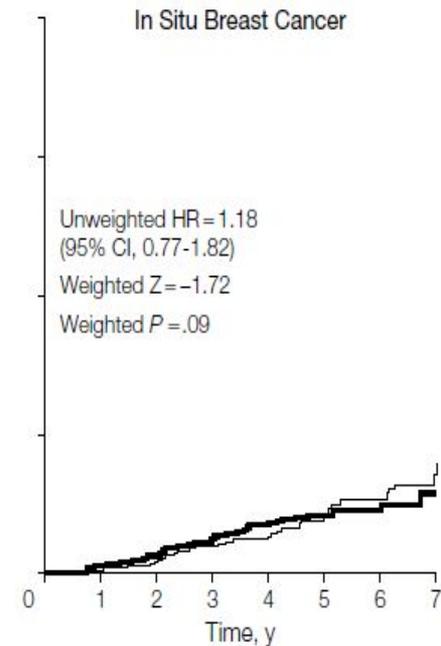
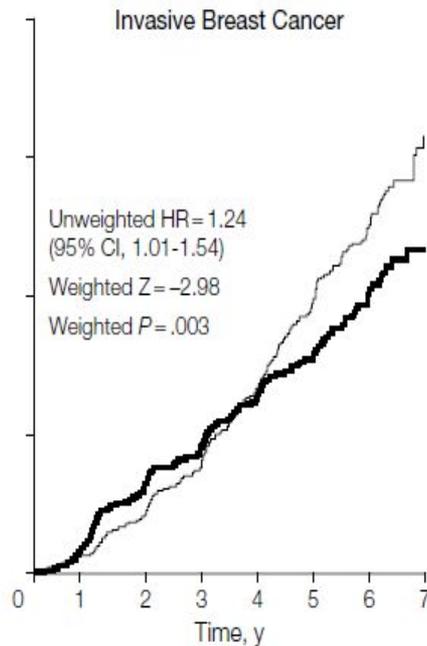
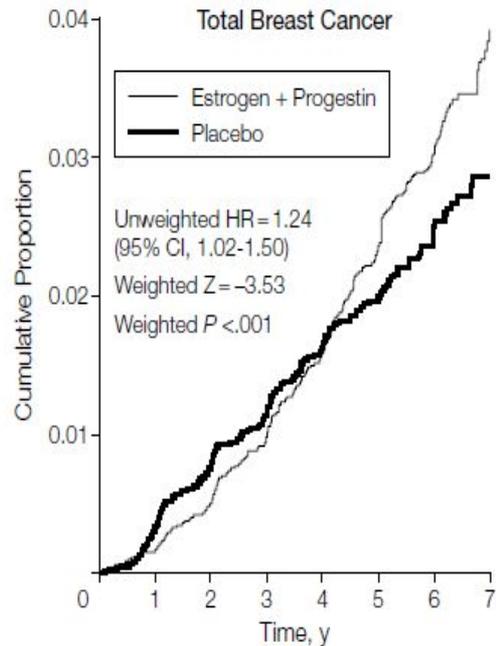
Планируемая длительность исследования

- Исследование считается **преждевременно** **завершенным**, если оно было остановлено после промежуточного анализа данных до полного набора планируемой выборки или до завершения планируемого срока наблюдения
- Пример 1: обнаружена разница в пользу исследуемого препарата, все пациенты из группы плацебо переводятся на исследуемый препарат
- Пример 2: накоплено какое-то число побочных эффектов или не наблюдается разницы в пользу исследуемого препарата - прекращается лечение

# Woman's Health Initiative (WHI) Trial

- Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование комбинированной заместительной гормональной терапии для первичной профилактики
- 16 608 здоровых женщин в постменопаузе (50-79 лет)
- Исходы: ИБС, инвазивный рак молочной железы (РМЖ), инсульт, ТЭЛА, рак эндометрия, колоректальный рак, перелом шейки бедра, смерть от других причин
- Планировалось наблюдение в течение 8,5 лет (1997-2005)
- Остановлено в 2002 г. после 5,2 лет наблюдения и 10 промежуточного анализа: высокая частота РМЖ, увеличение риска ИБС, инсульта и ТЭЛА при некотором уменьшении риска переломов и возможном уменьшении риска колоректального рака,

**Figure 1. Breast Cancer by Category and Treatment Group (Estrogen Plus Progestin vs Placebo)**



No. at Risk

Estrogen +

Progestin 8506 8396 8303 8194 7943 5751 3013 1302

Placebo 8102 8002 7895 7793 7581 5430 2696 977

8506 8398 8309 8209 7963 5771 3027 1316

8102 8006 7905 7811 7609 5448 2707 981

8506 8396 8303 8194 7943 5751 3013 1302

8102 8002 7895 7793 7581 5430 2696 977

Hazard ratios (HRs) are from unweighted Cox proportional hazards regression models, stratified by age and dietary modification randomization group. Z statistics and P values are from weighted Cox proportional hazards regression models, stratified by age and dietary modification randomization group. CI indicates confidence interval.

...mones through other sources were ... women with no menopausal hormones

# Другие исследования ЗГТ, преждевременно завершённые

- WISDOM trial, Великобритания – решение Международного независимого комитета
- The HABITS trial (Hormonal replacement therapy after breast cancer diagnosis--is it safe?), Швеция – высокий риск рецидива рака в основной группе

# CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial)

- Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование антиаритмиков у пациентов, перенесших инфаркт миокарда
- Остановлено после того, как при промежуточном анализе выявилось, что частота смерти и нефатального сердечного приступа у пациентов, получающих энкаинид или флекаинид, в 3,5 раза превышает аналогичный показатель в группе плацебо (несмотря на устранение аритмии)
- Продолжительность составила 10 мес вместо 3 лет

# Почему исследование должно идти как планировали?

- Потому что должен был быть заранее рассчитан объем выборки, исходя из ожидаемой разницы в исходах и планируемого уровня статистической значимости исследования
- Если выборка уменьшается, вероятность ошибки повышается, а оценка эффекта становится менее точной
- Проведение множественных промежуточных сравнений повышает вероятность ложноположительных результатов (вероятность увидеть различия там, где их нет)
- Существует вероятность случайно обнаруженных больших различий (random high), которые в дальнейшем уменьшатся
- Если уменьшается период наблюдения, уменьшается и возможность выявить значимые отсроченные эффекты, например, оценить выживаемость

# Случайно обнаруженные большие различия

## Physicians' Health Study

- В процессе исследования относительный риск инфаркта на фоне приема аспирина составил 0,53 при 1-м промежуточном анализе и 0,7 при 2-м промежуточном анализе

## AML (acute myeloid leukemia trial) 12

- При промежуточном анализе было показано, что 5 курсов химиотерапии лучше, чем 4, отношение рисков смерти 0,47 и 0,55,  $p = 0,003$  и  $0,002$
- Однако наблюдательный комитет рекомендовал продолжить рандомизацию, объясняя это тем, что выявленный эффект слишком велик, чтобы быть правдой
- В итоге после рандомизации всех пациентов отношение рисков равнялось 1,09, т.е. РАЗНИЦЫ НЕ БЫЛО

- ЛЮБЫЕ ОТКЛОНЕНИЯ ОТ ПРОТОКОЛА - ВОЗМОЖНОСТЬ ОСОЗНАННОЙ ИЛИ НЕОСОЗНАННОЙ МАНИПУЛЯЦИИ ДАННЫМИ
- Если провести сравнение 2 групп по множеству критериев, по каким-нибудь обязательно будет найдены статистически значимые различия
- Где гарантии того, что в исследовании все шло так, как говорят?

# ПРОБЛЕМЫ

- МНОГОЕ ОСТАЕТСЯ НЕЯСНЫМ
- Неточная оценка – широкий доверительный интервал
- Не исключена вероятность ложно положительного результата
- Небольшим (по числу наблюдений) исследованиям верят меньше
- Слишком выраженная разница в эффекте выглядит нереалистично
- Недостаточно времени для оценки всех последствий и затрат
- По результатам формируются чрезмерно оптимистичные (или пессимистичные) рекомендации

# Уменьшение точности оценки эффекта: влияние на восприятие исследования

- Исследование химиотерапии (цисплатин + винбластин) + лучевой терапии по сравнению с лучевой терапией при немелкоклеточном раке легкого III стадии
- Планировали включить 240 пациентов
- Остановили исследование после включения 155 пациентов, когда различия в выживаемости достигли уровня значимости  $p = 0,007$
- Развернулась дискуссия: достаточно ли 155 пациентов, чтобы рекомендовать к широкому использованию токсичное и дорогое лечение, при котором 2-летняя выживаемость составляет всего 23%?

# ОСТАНОВКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Этическая дилемма:

Баланс между интересами  
индивидуальных пациентов –  
участников исследования – и общества,  
т.е. большого числа пациентов в  
будущем

# 2 примера

- Исследование экстракорпоральной мембранной оксигенации по сравнению с обычным лечением у новорожденных с легочной гипертензией
- Решено прекратить рандомизацию после 4 смертей из 10 больных в контроле и 0 из 9 в основной группе ( $p = 0,054$ )
  
- ISIS-2: 17 187 больных с острым инфарктом миокарда рандомизировано для получения стрептокиназы или плацебо, смертность в течение 5 недель 9,2 и 12,0 %,  $p < 0,000000001$
- Очевидно, что доказательства эффективности были получены ранее запланированного срока, но комитет по мониторингу данных решил публиковать результаты тогда, когда они смогут повлиять на медицинскую практику в будущем
- До этого 22 небольших исследования показали те же результаты, но не повлияли существенно на практику

*Россов, BMJ 1992*

# CONSORT STATEMENT

- **7b Должно присутствовать описание промежуточного анализа и правила остановки исследования (когда применимо к исследованию)**
- **Промежуточный анализ (interim analysis)**
- Анализ сравнения групп в любой период времени до завершения исследования, обычно и до полного набора участников исследования. Частота и время определяются протоколом
- **Правило остановки (stopping rule)**
- Статистический критерий, который показывает, что исследование может или должно быть остановлено ранее запланированного срока из-за того, что испытуемые подвергаются необоснованному риску или из-за того, что выявлен значительный эффект исследуемого вмешательства и дальнейший сбор данных не нужен. Должен быть определен протоколом и используется при проведении промежуточного анализа

# CONSORT STATEMENT

- **ПРИМЕРЫ:**
- Результаты исследования ... анализировали каждые 6 мес, чтобы обеспечить раннюю остановку исследования, если будет получен ясный результат (как это и случилось).
- 2 промежуточных анализа было проведено в период исследования. Уровень значимости поддерживался равным 0,05 и рассчитывался по правилу O'Брайена-Флеминга. В окончательном анализе использовали значение критерия  $Z = 1.985$ , что соответствовало  $P = 0.0471$ .

# CONSORT STATEMENT

- **РАЗЪЯСНЕНИЕ**
- **Во многих исследованиях пациентов набирают в течение длительного периода времени. Если исследуемое вмешательство будет очень хорошим или, напротив, плохим, исследование может быть остановлено ранее запланированного срока по этическим причинам. Решение основывается на анализе результатов по мере накопления данных. Однако статистическая обработка накапливаемых данных без должной поправки может привести к неправильным результатам и их неправильной интерпретации....**
- **Есть несколько статистических методик для проведения промежуточного анализа. Их использование должно быть предусмотрено протоколом.**

# Статистические правила остановки исследования

- Логика простая: при промежуточном анализе данных должен быть достигнут большой уровень статистической значимости различий:
  - 1-й промежуточный анализ
    - $p < 0,000000001$
  - 2-й промежуточный анализ
    - $p < 0,0001$
  - 3-й промежуточный анализ
    - $p < 0,001$
  - 4-й промежуточный анализ
    - $p < 0,004$
  - Окончательный анализ
    - $p < 0,009$
- Другие факторы, которые принимаются во внимание:
  - Неблагоприятные явления,
  - Данные других исследований,
  - Смертность
- ЕСЛИ ЕСТЬ ПОДОЗРЕНИЕ, ЧТО ВМЕШАТЕЛЬСТВО ПРИНОСИТ ВРЕД, ТРЕБОВАНИЯ К УБЕДИТЕЛЬНОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ НИЖЕ (не всегда ждут статистической значимости)

# Систематический обзор 143 РКИ, преждевременно завершенных из-за высокой эффективности исследуемого метода

- 92 опубликовано в 5 журналах с высоким импакт-фактором. В основном это спонсорские исследования: кардиология, онкология, СПИД
- Доля среди всех РКИ, опубликованных в журналах с высоким импакт-фактором: 0.5% в 1990-1994 и 1.2% в 2000-2004 ( $P < .001$ ).
- В среднем набирали 63% участников от запланированного и проводили один промежуточный анализ данных
- 135 (94%) из 143 РКИ не опубликовали по крайней мере одно из нижеследующего:
  - запланированный объем выборки
  - порядковый номер промежуточного анализа, после которого исследование остановили
- статистическую методику определения потребности в прекращении и использованное правило остановки
- **Заключение: преждевременное завершение РКИ становится более распространенным явлением, при этом зачастую не публикуются все необходимые данные. Клиницисты должны скептически оценивать результаты подобных исследований**

*Montori et al., JAMA, 2005, Vol 294, Vol.17*

# Анализ преждевременно завершенных РКИ в онкологии

- Анализ всех опубликованных РКИ в области онкологии, преждевременно завершенных в течение 11 лет и содержащих промежуточный анализ данных
- 93 исследования: 28 (30%) остановлено по причине высокой эффективности, 28 (30%) низкой эффективностью и 4 (4%) – из-за побочных эффектов.
- Анализировали 25 исследований, в т.ч.:
  - Сунитиниб и сорафениб для лечения метастатического рака почки;
  - Трастузумаб для HER2+ рака молочной железы;
    - Бевацизумаб для лечения метастатического колоректального рака

*Trotta et al. Annals of Oncology 2008 19(7):1347-1353*

# Анализ преждевременно завершенных РКИ в онкологии

- 56% были опубликованы в течение 3 последних лет (2005–2007), 11 из них (79%) использовались для регистрации в ЕМЕА или FDA
- Комитета по безопасности и мониторингу данных не было в 24% (6 из 25) РКИ.
- Исследования отличались хорошим дизайном
  - В 95% РКИ (22 из 23) при промежуточном анализе использовалась запланированная конечная точка
- В 16 исследованиях проводилось сравнение с другим лечением, 4 – с плацебо, 5 – отсутствие лечения, но ни в одном случае не было информации, как планировалось исследование – как исследование на не меньшую эффективность, большую эффективность или равнозначную эффективность
- Исходы для оценки: >40% общая выживаемость (10 из 23, в 2 не было информации), в 2 случаях не было ясного определения конечных точек

*Trotta et al. Annals of Oncology 2008 19(7):1347-1353*

# Анализ преждевременно завершенных РКИ в онкологии

- Все РКИ опубликовали, что произошло после завершения исследования: перевод в основную группу, прекращение набора участников и раскрытие результатов
- Критерии промежуточного анализа были опубликованы (конкретная дата, число выявленных исходов или число набранных пациентов)
- В 15 РКИ промежуточный анализ проводился при 50% наборе от планируемой выборки, в 5 – 43% набор, в 5 – не было сведений.
- Планируемое число участников - 8000 пациентов, в результате преждевременного завершения 3300 пациентов избежали участия в исследовании
- Медиана времени между прекращением набора пациентов и публикацией - 22 мес (3 мес - 15 лет).

*Trotta et al. Annals of Oncology 2008 19(7):1347-1353*

Файл Правка Вид Журнал Закладки Инструменты Справка

http://www.guardian.co.uk/society/2008/apr/09/health.pharmaceuticals

Самые популярные

Norton Защита от фишинга включена Identity Safe Идентификационные данные

Re: Ответ: reading - Входящие - Yah... Pharma firms end drug trials earl...

Sign in Register Text larger smaller

Clue: A major city

guardian.co.uk

News Sport Comment Culture Business Money Life & style Tra

News Society Health

# Pharma firms end drug trials early in rush to beat rivals, say experts

- Study covered well-known cancer treatments
- Full period 'necessary to show benefits and risks'

Sarah Boseley, health editor  
The Guardian, Wednesday 9 April 2008  
Article history

The real benefit of some cancer drugs may be exaggerated because of a

Они [эксперты] рекомендуют, чтобы независимые советы решали, останавливать или продолжать исследования Проф. Керр призывает компании к большей прозрачности, указывая, что они должны публиковать протокол каждого исследования



Own  
a Piece of Paradise  
IN BARBADOS

PorticoBarbados.com/register



Telegraph.co.uk

- Home
  - News**
  - Sport
  - Finance
  - Comment
  - Travel
  - Lifestyle
  - Culture
- UK
  - World
  - Politics
  - Celebrities
  - Obituaries
  - Weird
  - Earth
  - Science
  - Health News
  - Ec...

HOME > NEWS > UK NEWS

# Cancer drug trials 'being stopped too soon'

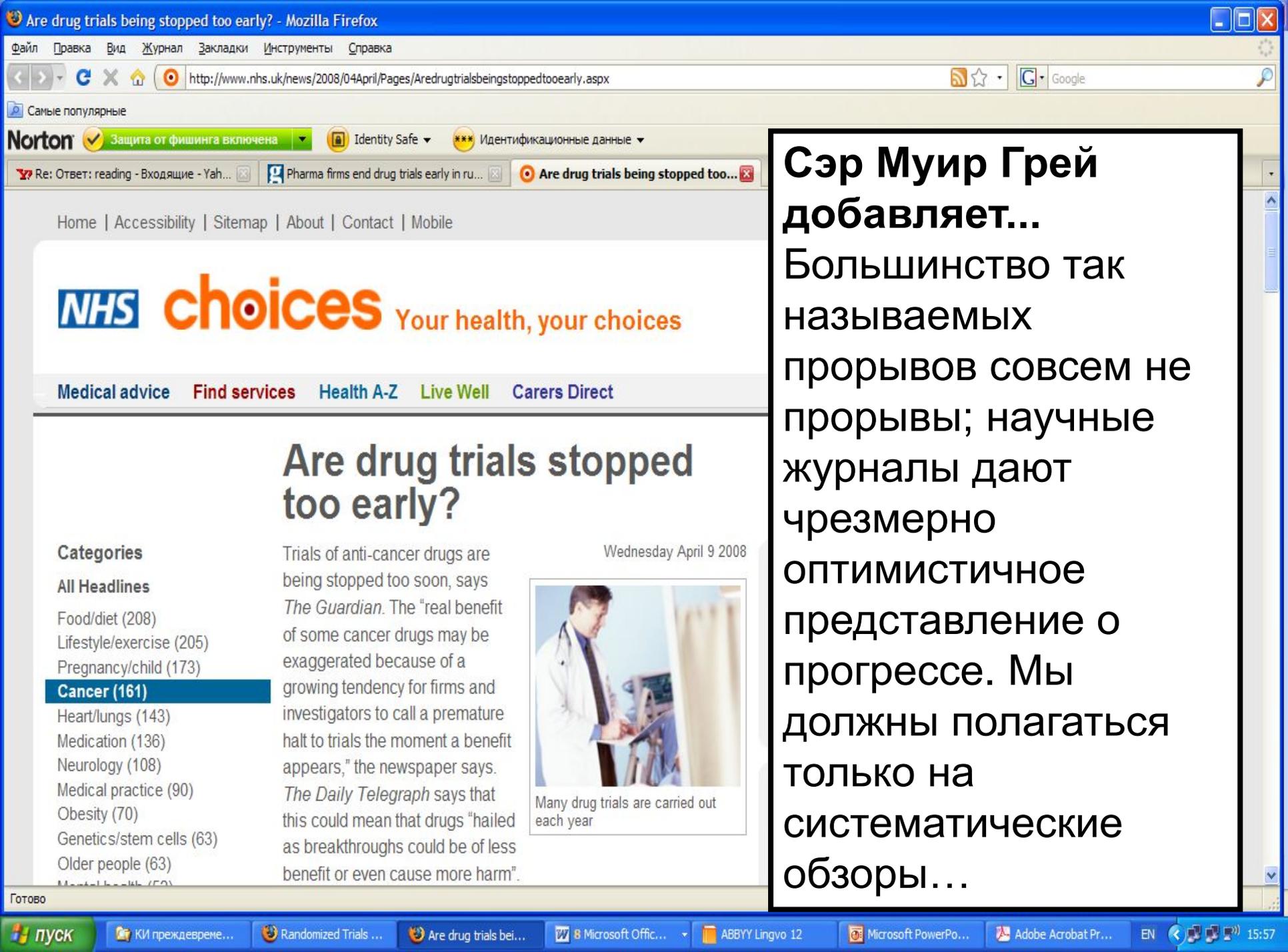
By Gary Cleland  
Last Updated: 2:13AM BST 14 Apr 2008

The usefulness of some cancer drugs is being exaggerated because manufacturers are stopping trials the moment they find a benefit, experts will warn today.

Researchers have discovered a sharp increase in the number of studies that are terminated early and they argue that drugs companies are halting the trials whenever benefits are discovered. They use the premature results as the basis

- Text Size + -
- Email this article
- Print this article
- Share this article
- Digg submit

**Полезность некоторых лекарств против рака преувеличивается, так как производители останавливают исследования в момент, когда они обнаруживают пользу ...**



# NHS choices Your health, your choices

## Are drug trials stopped too early?

Wednesday April 9 2008

### Categories

#### All Headlines

- Food/diet (208)
- Lifestyle/exercise (205)
- Pregnancy/child (173)
- Cancer (161)**
- Heart/lungs (143)
- Medication (136)
- Neurology (108)
- Medical practice (90)
- Obesity (70)
- Genetics/stem cells (63)
- Older people (63)
- Mental health (59)

Trials of anti-cancer drugs are being stopped too soon, says *The Guardian*. The "real benefit of some cancer drugs may be exaggerated because of a growing tendency for firms and investigators to call a premature halt to trials the moment a benefit appears," the newspaper says. *The Daily Telegraph* says that this could mean that drugs "hailed as breakthroughs could be of less benefit or even cause more harm".



Many drug trials are carried out each year

**Сэр Муир Грей добавляет...**  
 Большинство так называемых прорывов совсем не прорывы; научные журналы дают чрезмерно оптимистичное представление о прогрессе. Мы должны полагаться только на систематические обзоры...

# ДРУГИЕ ПРИЧИНЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ ОСТАНОВКИ ИССЛЕДОВАНИЙ

- Не удастся набрать участников
- Плохая организация исследования
- Проблемы с финансированием
- «Стратегические соображения» - перераспределение финансирования
  
- Пример: первое плацебо-контролируемое исследование эффективности статинов для первичной профилактики у пожилых с гиперхолестеринемией было начато в 1999 г. и остановлено после рандомизации 1208 пациентов
- ОФИЦИАЛЬНАЯ ПРИЧИНА: опасение, что другое исследование, начатое в те же сроки, будет завершено ранее

Файл Правка Вид Журнал Закладки Инструменты Справка

http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(97)21029-9/fulltext?\_e

Самые популярные

Norton Защита от фишинга включена Identity Safe Идентификационные данн

A curious stopping rule from Hoechst M... A curious stopping rule from Hoe...

Search for tuberculosis in All Fields

# THE LANCET

Search for in All Fields

Home | Journals | Collections | Series | Audio | Conferences | For Authors | About Us | Subscribe | RSS | My Account

**Новое любопытное правило остановки Хехст Марион Руссел: исследование пимаджедина (аминогуанидин) для замедления прогрессирования нарушения функции почек у больных сахарным диабетом типа I остановлено после того как одна фирма купила другую... 50 пациентов уже было включено**

## Editorial

The Lancet, [Volume 350, Issue 9072](#), Page 155, 19 July 1997  
doi:10.1016/S0140-6736(97)21029-9 [Cite or Link Using DOI](#)

[Next Article >](#)

# A curious stopping rule from Hoechst Marion Roussel

[The Lancet](#)

Only last month (June 7, p 1635) we criticised Bristol-Myers Squibb for their perverse decision to put pressure on a data-monitoring committee to stop a trial involving the company's drug—paclitaxel—for women with ovarian cancer. The committee considered, to the company's clear irritation, that the trial should continue. No sooner had we put this file to one side

### Article Options

**Full Text**

PDF (23 KB)

Cited by in Scopus (11)

Printer Friendly Version

Request permission

### Linked Articles

**Editorial** [Good manners for the pharmaceutical industry](#)

# ДРУГИЕ ПРИМЕРЫ

- Проспективное исследование кардизема (дилтиазем) остановлено, по финансовым соображениям, а также потому что на рынок выходил дженерик
- Исследование липосомального доксорубина при раке молочной железы остановлено из-за того, что не оказалось соответствующим стратегии компании по продвижению данного лекарства

# РЕКОМЕНДАЦИИ

- Клинические исследования должны преждевременно останавливаться только из-за проблем с действенностью, безопасностью или выполнимостью
- Преждевременное завершение исследований по «стратегическим соображениям» вводит в заблуждение пациентов, вредит отношениям между врачом и пациентом и медицинскому сообществу в целом
- Придание большей власти независимым наблюдательным комитетам с участием пациентов может снизить риск неоправданного раннего завершения исследований
- Могут быть полезными: исследования с финансированием из общественных фондов, увеличение времени патентной защиты

BMJ, 2001

# ПАРАДОКСАЛЬНОЕ СЛЕДСТВИЕ

- Комитеты по анализу безопасности и мониторингу данных стали чаще участвовать в оценке данных
- Побочный эффект - комитеты стали вносить поправки в протоколы, которые потенциально могли привести систематическую ошибку: перерасчет объема выборки, изменение конечных точек для оценки исходов

*BMC Medical Research Methodology* 2008, **8**:12  
<http://www.biomedcentral.com/1471-2288/8/12>

# Систематический обзор КИ методов лечения СПИДа, преждевременно завершенных из-за высокой частоты побочных эффектов исследуемого метода

- 10 РКИ, 9 исследовали противовирусные средства, 1 – витамины для профилактики вертикальной передачи вируса
- 5 исследований опубликовали ожидаемое число побочных эффектов (ПЭ), 1 – планируемое руководство по остановке исследования
- Основные ПЭ: токсичность, смерть, увеличение частоты передачи вируса
- 2 исследования выявили неожиданные ПЭ (синдром Стивена-Джонса, смерть и энцефалопатию)
- Точечная оценка относительного риска составила от 1 до 6,18
- 6 исследований опубликовали сведения о наличии совета по безопасности и мониторингу данных
- **ЗАКЛЮЧЕНИЕ: данные плохо освещаются. Надо относиться к подобным исследованиям с осторожностью. Исследователям следует обеспечивать большую прозрачность процесса принятия решения о прекращении исследования**
  - *Mills et al. HIV Clin Trials. 2006 Jan-Feb;7(1):24-33.*

# ВЫВОДЫ

- Преждевременное завершение исследования является сложной этической проблемой. Такое решение должно приниматься Комитетом по анализу безопасности и мониторингу данных (наблюдательным комитетом) – междисциплинарным и независимым экспертным органом
- В протоколе исследования должны быть предусмотрены правила проведения промежуточного анализа и условия преждевременной остановки исследования
- Необходимо стимулировать меры, направленные на повышение прозрачности (регистрацию начатых исследований, раскрытие протоколов, быструю публикацию преждевременно завершенных исследований)

# ВЫВОДЫ

- К исследованиям, преждевременно завершенным по неясным причинам и причинам финансового характера, следует относиться с осторожностью
- К исследованиям, преждевременно завершенным по причине раннего достижения доказательств преимущества исследуемой технологии, также не следует относиться чрезмерно оптимистично, особенно если в публикации отсутствует ясное описание условий остановки исследования
- Следует развивать качественные постмаркетинговые исследования, включая регистры пациентов

# ВЫВОДЫ

- Есть много интересных, сложных и практически значимых вопросов в области методологии проведения исследований, которые почти не обсуждаются у нас
- Без их понимания сложно принимать адекватные решения
- Многие из этих вопросов затрагивают этические аспекты и должны решаться с учетом наших представлений об этике
- Нам необходимо больше внимания уделять методологии и этике проведения исследований

Авксентьева  
Мария Владимировна  
[avksent@yahoo.com](mailto:avksent@yahoo.com)

Благодарность Власову Василию  
Викторовичу за помощь в  
подготовке презентации