



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Projekt pt. „Rozwój kompetencji specjalistów ochrony zdrowia z zakresu realizacji badań naukowych”, nr FERS.01.13-IP.07-0004/24, realizowany w ramach programu Fundusze Europejskie dla Rozwoju Społecznego 2021-2027 współfinansowanego ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego Plus, Priorytet FERS.01 Umiejętności, Działanie FERS.01.13 Umiejętności w sektorze zdrowia.

TYTUŁ:

Biostatystyka w badaniach klinicznych

PROWADZĄCY:

Lek. Jędrzej Chrzanowski

Zakład Biostatystyki i Medycyny Translacyjnej, Uniwersytet Medyczny w
Łodzi



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Metodologia, typy i rodzaje badań biomedycznych



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego

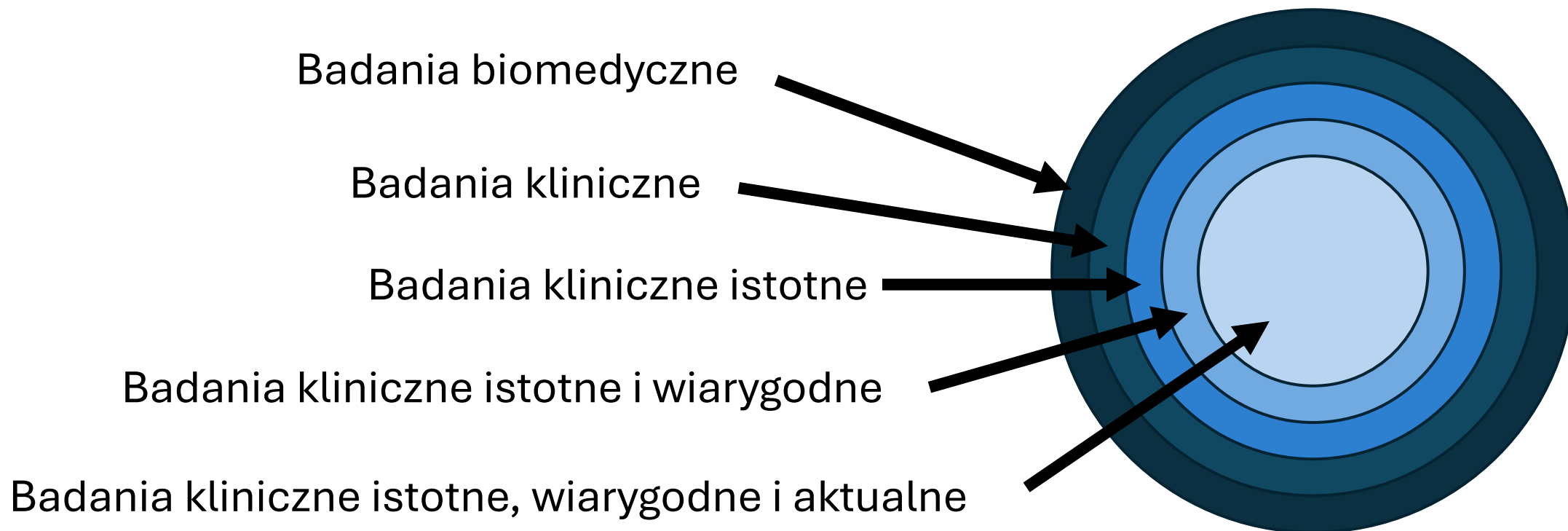


Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Dobór badań medycznych przydatnych w praktyce



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Badania biomedyczne

Czy badacz ma wpływ na osoby badane
(wprowadza narażenie, czynnik ochronny, interwencję)?

Badania obserwacyjne

Badania interwencyjne/
eksperymentalne



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH

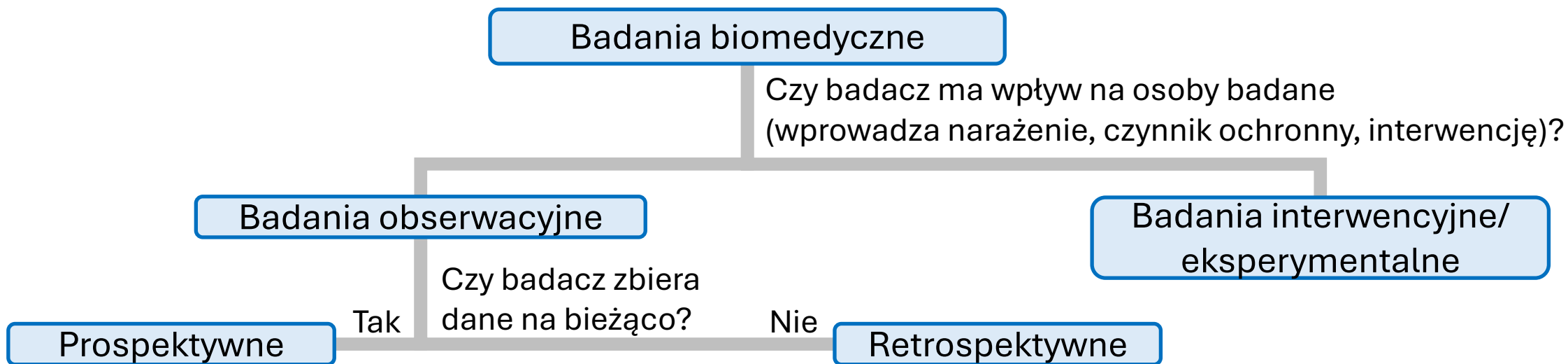


Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH

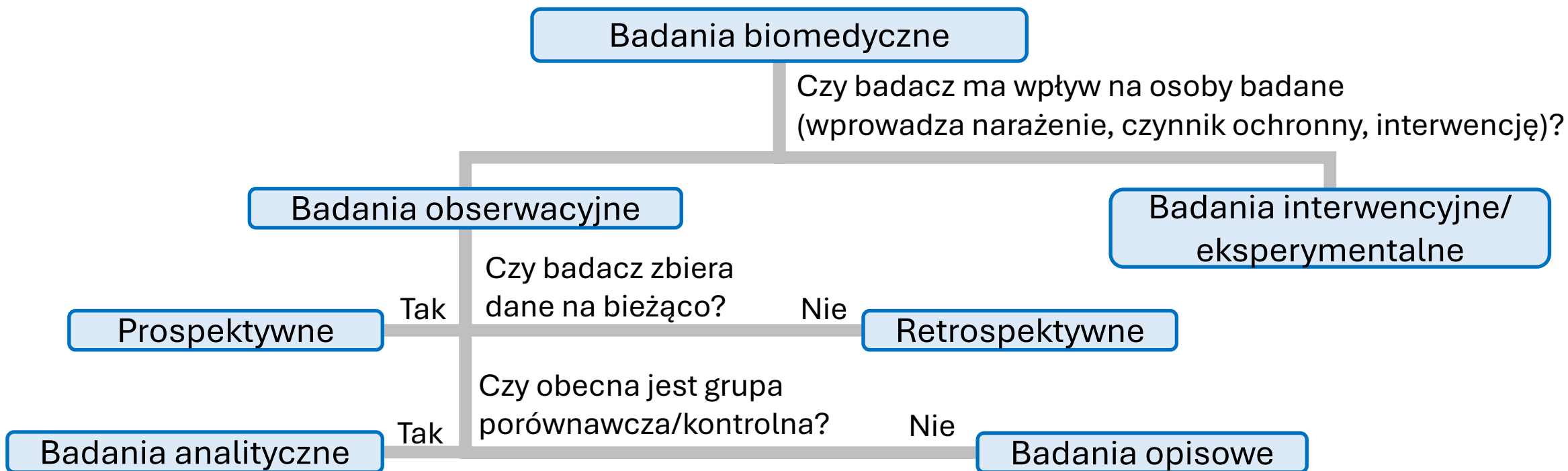


Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH

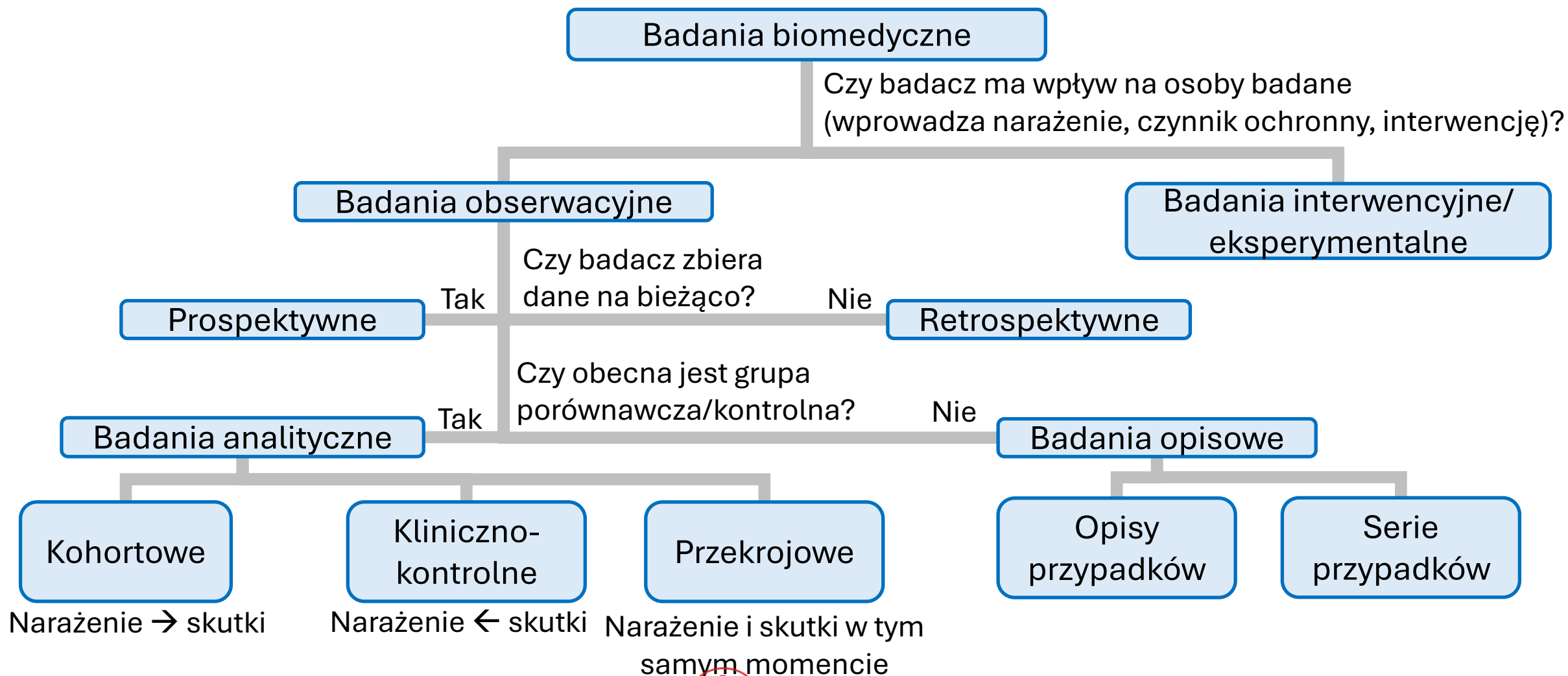


Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Badania opisowe (case study, case series)

- Dokładny opis przypadku, lub serii przypadków
- Skupiamy się na dokładnym opisanu kolejności zdarzeń, podjętych działań i ich efektów
- Zwracamy uwagę na trudności, problemy, odstępstwa od normy i oczekiwań

Zalety

- Wartość edukacyjna
- Często pierwsze doniesienia nt. rzadkich chorób, reakcji niepożądanych na leki, zagrożeń epidemiologicznych

Wady

- Dane mogą nie być zbierane i raportowane w sposób systematyczny
- Analiza statystyczna i uogólnienie obserwacji zwykle niemożliwe – ograniczone wnioski kliniczne



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



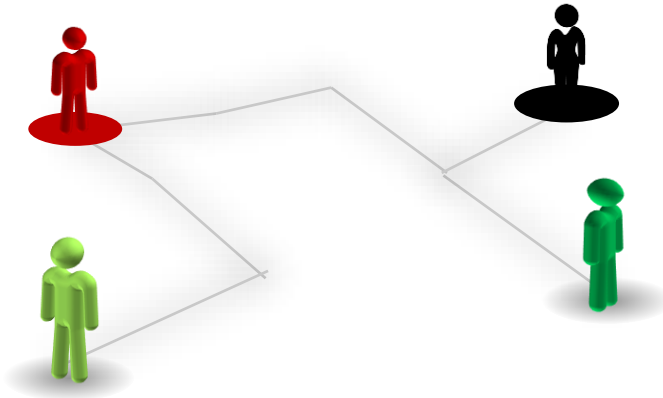
Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Ta sama grupa – inne podejście

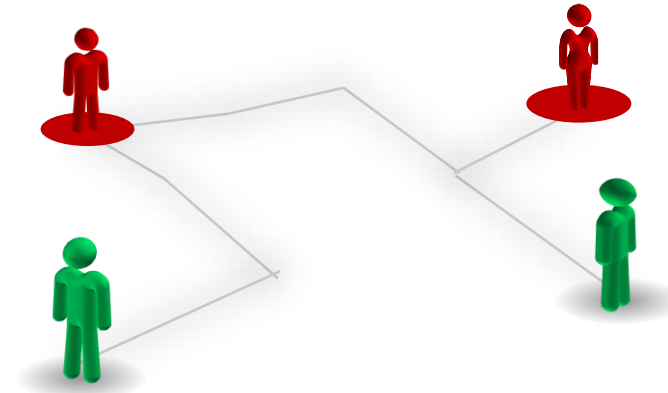
Badania opisowe



Po leczeniu X

- Pacjent 1 – niewielka poprawa
- Pacjent 2 – wyzdrowienie
- Pacjent 3 – pogorszenie
- Pacjent 4 – zagrożenie życia

Badania analityczne



Po leczeniu X

- **poprawa u 2/4, 50%**
lub
- **poprawa o 0 +/-2 pkt w skali**



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



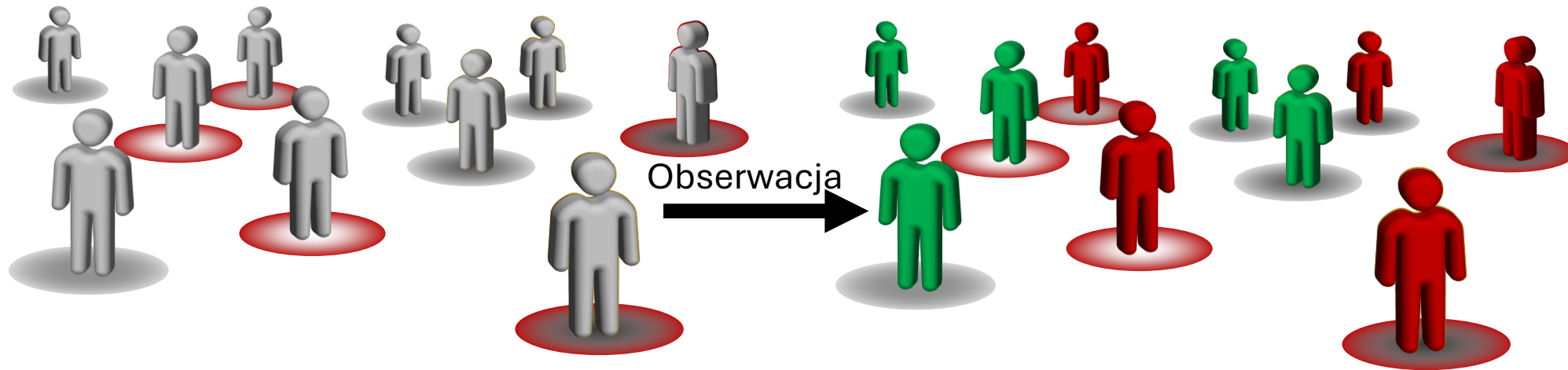
Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Badanie kohortowe

- Uczestnicy rekrutowani ze względu na **obecność** lub **brak** konkretnego czynnika ryzyka



- Obserwowani (zwykle prospektywnie) przez okres badania pod kątem wystąpienia interesującego nas zdarzenia – **wystąpiło** lub **nie**.



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

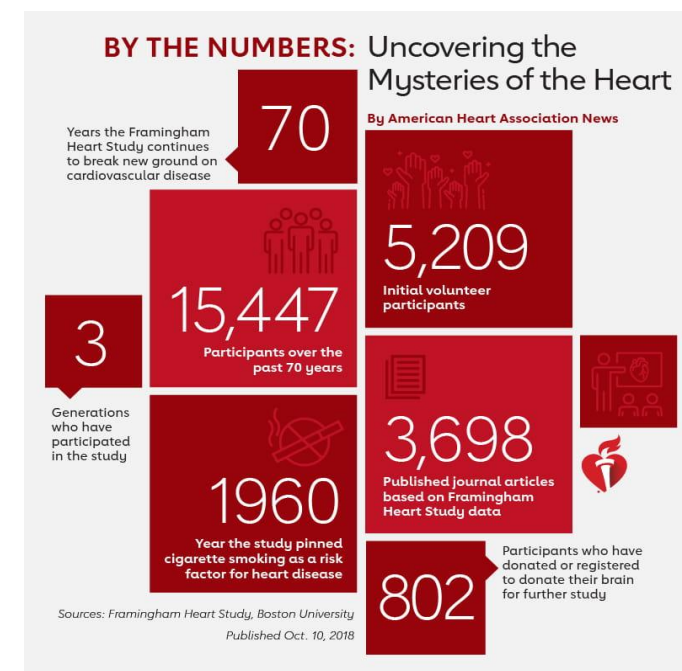
Dofinansowane przez
Unię Europejską



Przykład - Framingham Heart Study



- Rozpoczęte w 1948r
- Włączono ok. 5200 mężczyzn i kobiet w wieku 30-62 lata, u których dotąd nie wystąpił udar lub zawał
- 20 lat obserwacji w kierunku zdarzeń sercowo naczyniowych (+ kolejne kohorty)
- Identyfikacja głównych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (wysokie ciśnienie tętnicze, wysokie stężenie cholesterolu, otyłość, cukrzyca, brak aktywności fizycznej)



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Badania kohortowe (cohort studies)

Zalety badań kohortowych:

- Długi czas obserwacji
- Wysoka obiektywność zbieranych danych
- Możliwość oceny wielu czynników ryzyka
- Obserwacja zgodna z podejrzewanym związkiem przyczynowo-skutkowym

Wady badań kohortowych:

- Koszto- i czasochłonne
 - Uczestnictwo w badaniu może zmieniać zachowania zdrowotne uczestnika
 - Nie nadaje się do oceny bardzo rzadkich czynników ryzyka
 - Nie nadaje się do oceny rzadkich zdarzeń
- + pozostałe słabości badań obserwacyjnych



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



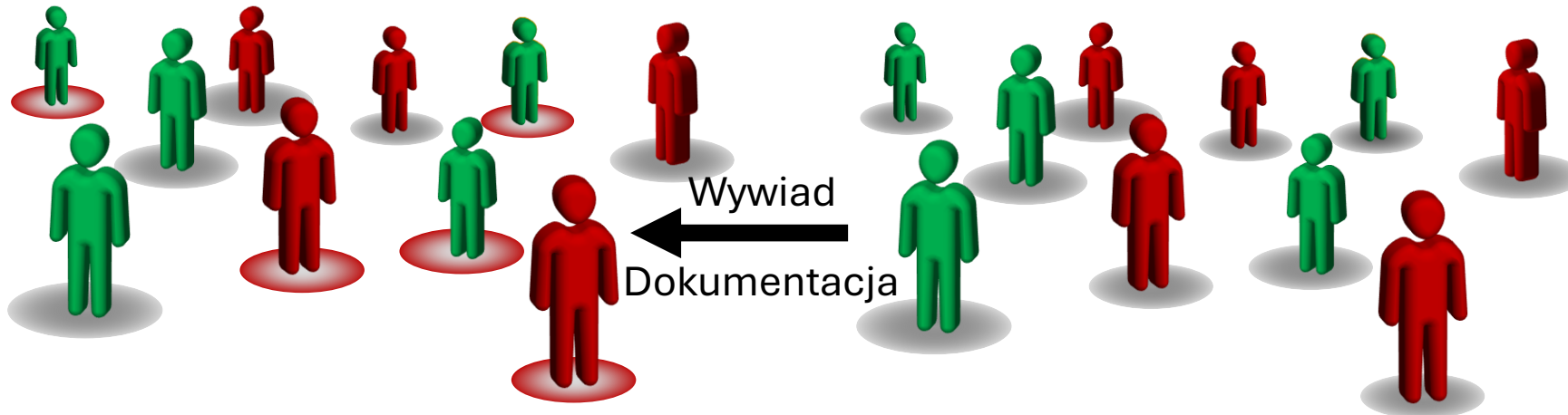
Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Badania kliniczno-kontrolne (case-control studies)

- Uczestnicy rekrutowani (zwykle retrospektywnie) ze względu na wystąpienie danej choroby lub zdarzenia (zaczynamy od obserwacji skutku) – zbieramy grupę, w której do choroby/zdarzenia doszło (**przypadki**) i nie (**grupa kontrolna**)



- U każdego uczestnika odnotowujemy **obecność** (lub **brak**) wybranego czynnika ryzyka i porównujemy częstość jego występowania między grupami



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Badania kliniczno-kontrolne (case-control studies)

- Grupy (**case – chorzy** i **control – zdrowi**) definiowane są wg obecności lub braku określonej choroby
- Retrospektywnie oceniane jest narażenie i czynniki ryzyka (pytanie „co się stało?”)
 - Prospektywne badania mogą badać np. rolę biomarkerów – pytanie „czy stężenie X we krwi różni chorych i zdrowych?”
- Możliwa jest analiza wielu narażeń
- Bardzo dogodnie dla analizy względnie rzadkich chorób
- Najczęściej stosowaną miarą efektu jest iloraz szans (OR)
- Wrażliwe na błędy odtwarzania przeszłości (ang. recall bias)



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Przykład – Doll i Bradford

BRITISH MEDICAL JOURNAL

LONDON SATURDAY SEPTEMBER 30 1950

SMOKING AND CARCINOMA OF THE LUNG PRELIMINARY REPORT

BY

RICHARD DOLL, M.D., M.R.C.P.

Member of the Statistical Research Unit of the Medical Research Council

AND

A. BRADFORD HILL, Ph.D., D.Sc.

Professor of Medical Statistics, London School of Hygiene and Tropical Medicine; Honorary Director of the Statistical Research Unit of the Medical Research Council

709 pacjentów z potwierdzonym nowotworem płuc vs 709 bez nowotworu. Wywiady dotyczące palenia tytoni i ilości wypalanych papierosów

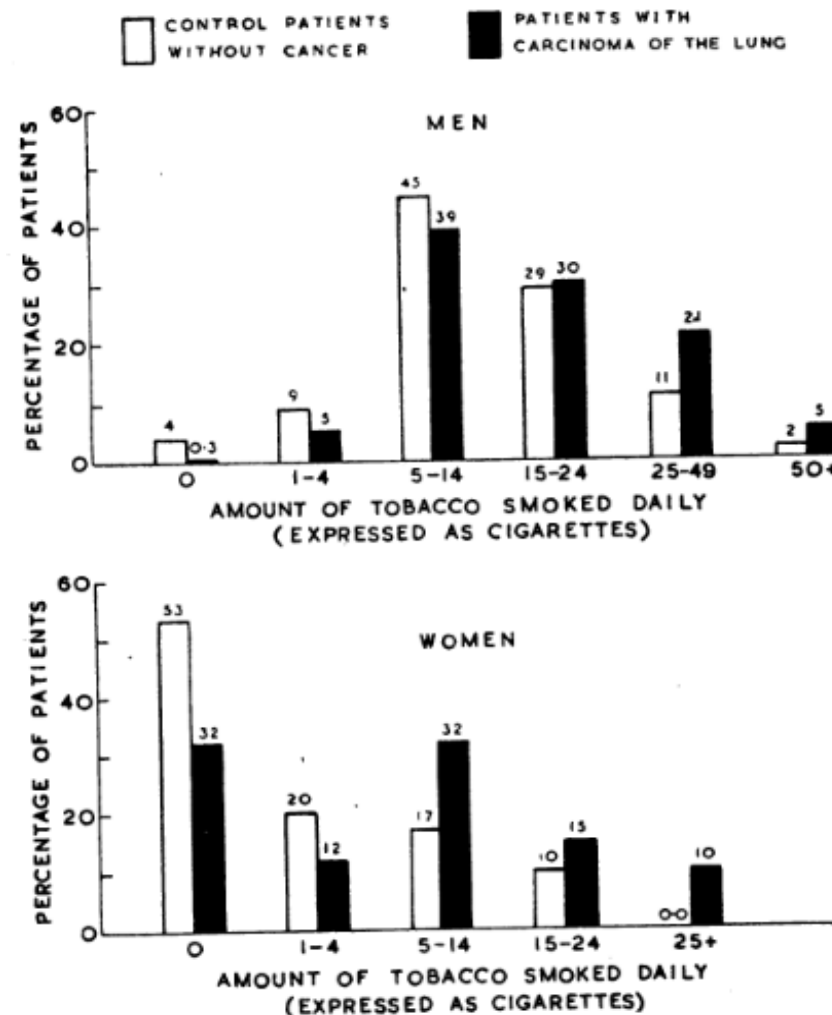


FIG. 1.—Percentage of patients smoking different amounts of tobacco daily.



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Badania kliniczno-kontrolne (case-control studies)

Zalety:

- Niższe koszty niż badania kohortowe
- Nie potrzeba długiej obserwacji
- Dobrze działają w chorobach rzadkich
- Możliwość oceny wielu czynników ryzyka

Wady:

- Kierunek obserwacji niezgodny z podejrzewanym związkiem przyczynowo-skutkowym
- Ograniczone do oceny pojedynczych skutków/outcome'ów
- Nie nadaje się do oceny rzadkich czynników ryzyka
- Wrażliwe na błędy odtwarzania przeszłości (recall bias)
- Nie pozwala na ocenę wskaźników epidemiologicznych (prewalencja, zapadalność itp.)
- + pozostałe słabości badań obserwacyjnych (omówione dalej)



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



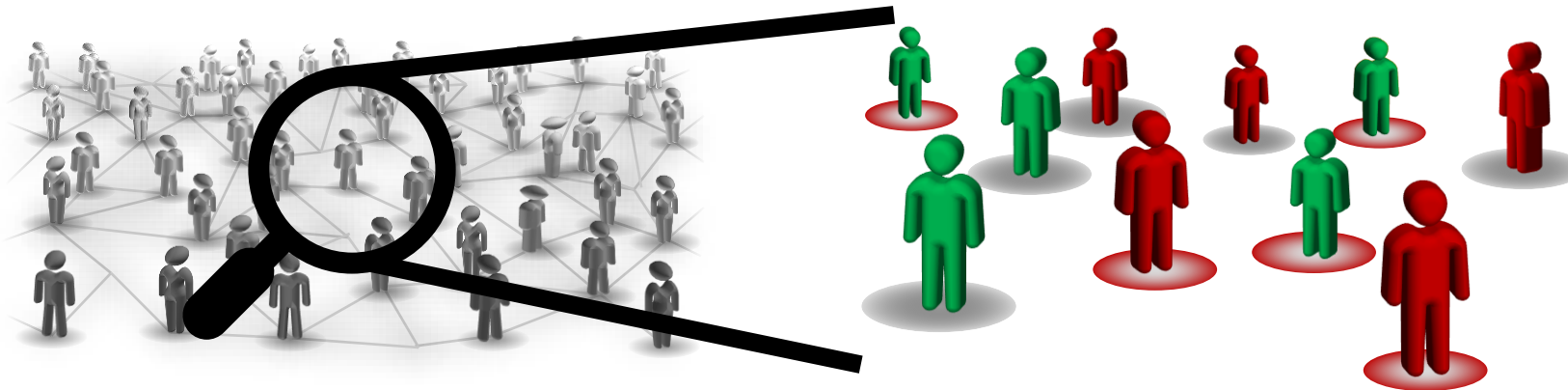
Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Badania przekrojowe (cross-sectional studies)

- Uczestnicy rekrutowani są jako próba z danej populacji narażonej na występowanie interesującej nas choroby lub punktu końcowego



- U każdego uczestnika odnotowujemy **obecność** (lub **brak**) wybranych chorób, zdarzeń i **czynników ryzyka** (lub ich brak)
- Pozwala nam oszacować częstość danej choroby w populacji, oraz opisać, jakie charakterystyki pacjentów wiążą się statystycznie z występowaniem danej choroby



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Przykład – badanie Natpol 2011

- Ocena prevalencji czynników choroby sercowo-naczyniowej i ich kontroli w reprezentatywnej próbie populacji Polskiej w wieku 18-79 lat.
- Próba losowana w kolejności:
Obszary miejskie/wiejskie → Ulice i wsie
→ Grupy docelowe (PESEL)
- Liczba wywiadów/uczestników kontrolowana proporcjonalnie do liczebności każdej „warstwy”

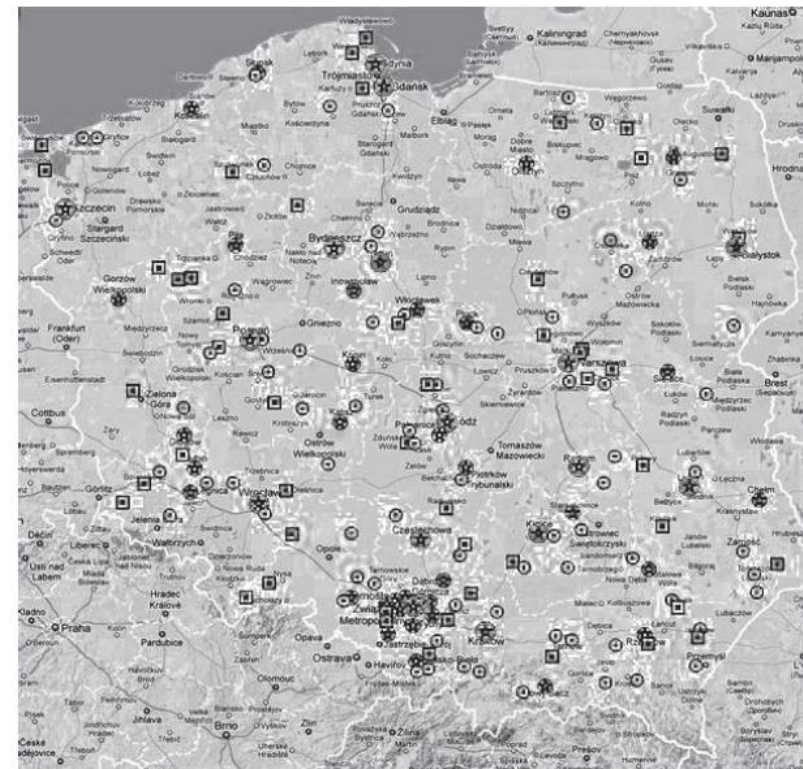


Figure 2. Distribution of municipalities (*gmina*) randomly drawn in the NATPOL 2011 Survey; Legend: ● Village; ■ Town ≤ 50,000 residents (age 0+); ★ Town 50,001–200,000 residents (age 0+); ●★ City > 200,000 residents (age 0+)

Table 3. Structure of examined sample compared to structure of adult population in Poland in 2010 according to the Main Statistical Office in Poland [1]

Age range: 18–79 years	Males		Females		All	
	NATPOL 2011	Poland GUS*	NATPOL 2011	Poland GUS*	NATPOL 2011	Poland GUS*
18–39	40.8%	45.9%	39.9%	41.7%	40.4%	43.7%
40–59	38.0%	36.1%	32.5%	35.3%	35.2%	35.7%
60–79	21.1%	18.0%	27.6%	23.0%	24.5%	20.6%

*GUS — the Main Statistical Office in Poland — data from 2010



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23788344/> - metodologia
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27004543/> - wyniki dot. prevalencji zaburzeń lipidowych i inne...



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Badania przekrojowe (cross-sectional studies)

Zalety:

- Względnie proste do realizacji (dane zbierane są tylko raz)
- Pozwala ocenić epidemiologię choroby oraz czynników ryzyka
- Pozwala na jednoczesną analizę wielu czynników narażenia i chorób/zdarzeń
- Efektywny sposób generowania hipotez do dalszych badań

Wady:

- Umożliwia tylko zaobserwowanie związku pomiędzy wystąpieniem czynnika ryzyka i zachorowaniem, który to nie musi (i często nie ma!) podłoża przyczynowo-skutkowego
- Nie wiadomo, czy analizowany czynnik wyprzedza chorobę czy z niej wynika
- Nie nadaje się do analizy chorób rzadkich w grupie z populacji ogólnej
- Mierzy częstość choroby/prewalencję w danym momencie, nie zapadalność
- Wykazane zależności mogą być trudne do interpretacji



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH

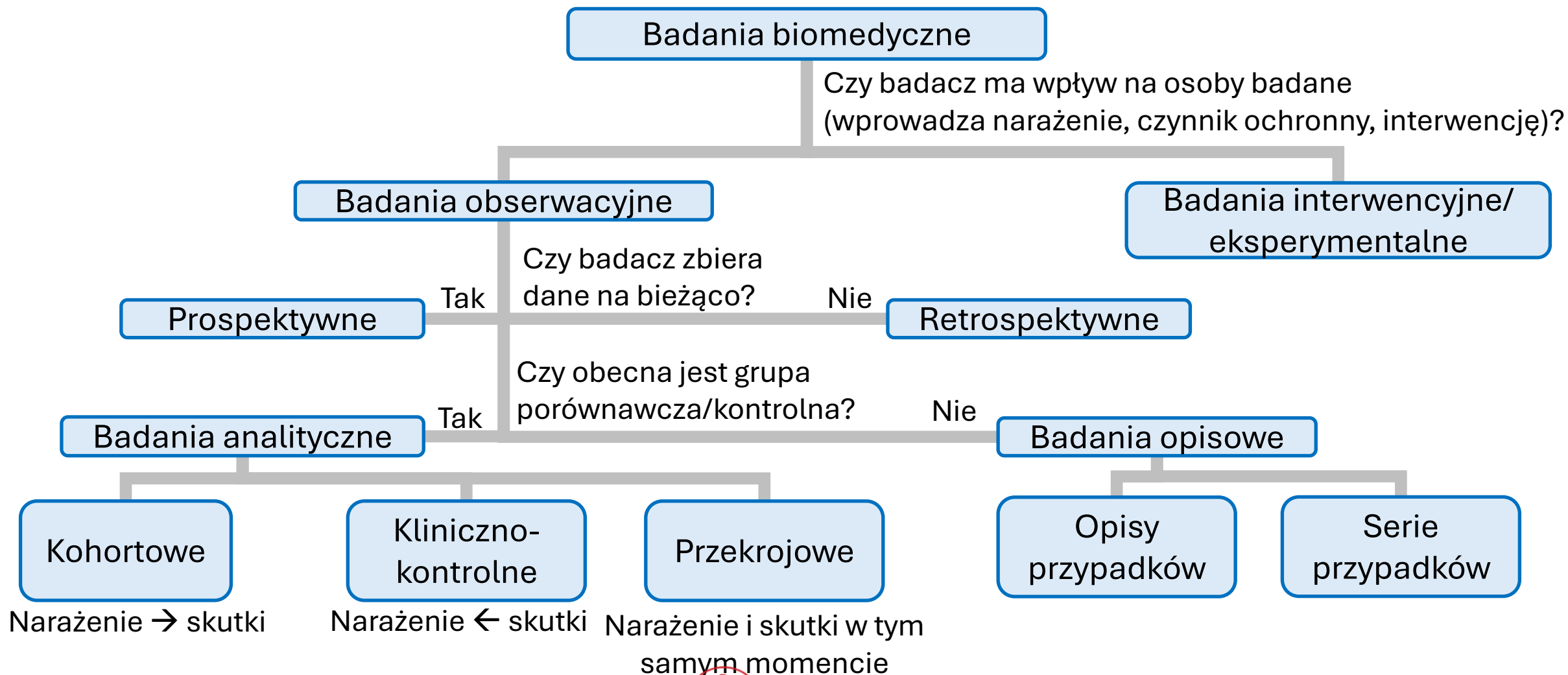


Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH

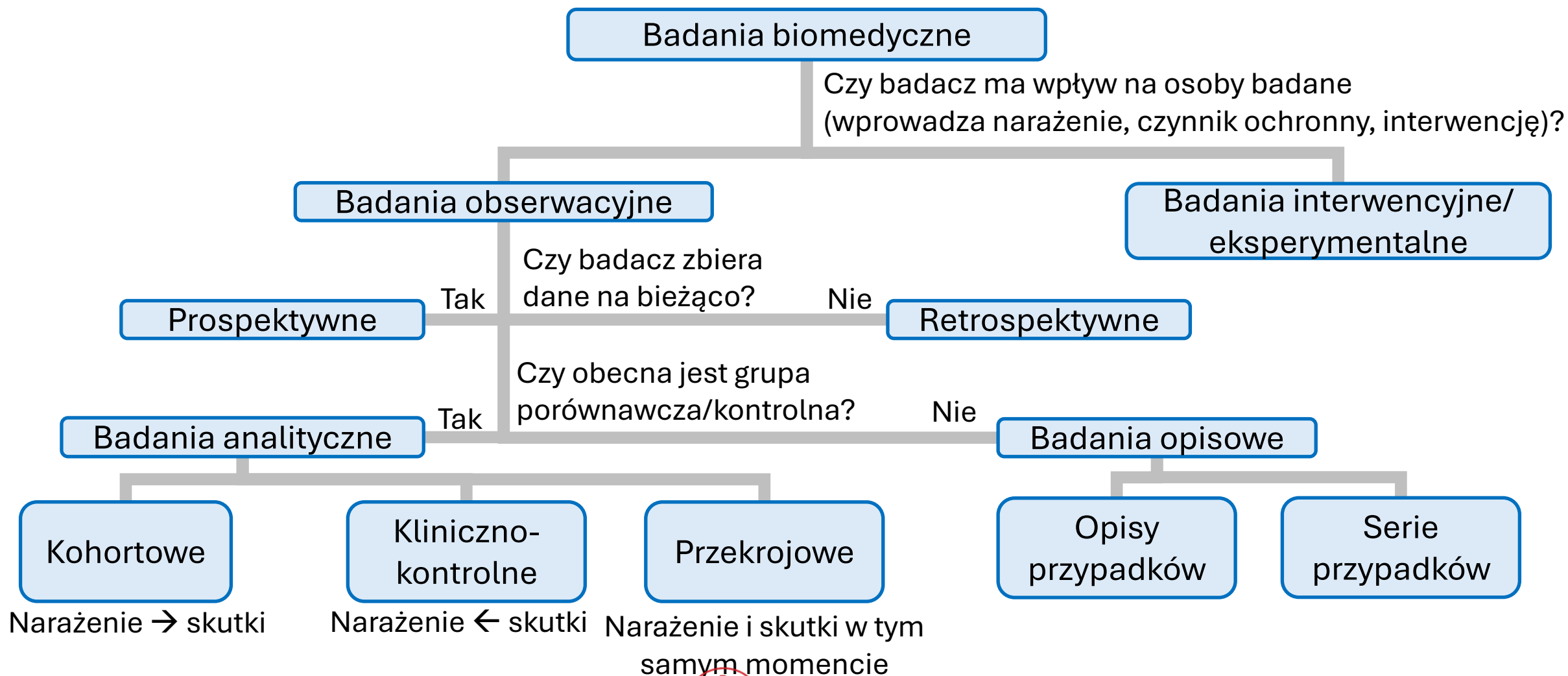


Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Badania biomedyczne

Czy badacz ma wpływ na osoby badane
(wprowadza narażenie, czynnik ochronny, interwencję)?

Badania obserwacyjne

Badania interwencyjne/ eksperymentalne

Zawsze prospektywne

**Zawsze z grupą
odniesienia/kontrolną**

POPULACJA

Grupa badana - PRÓBA

Obserwacja

Osoby bez poprawy
Osoby z poprawą

Lek

Placebo



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH

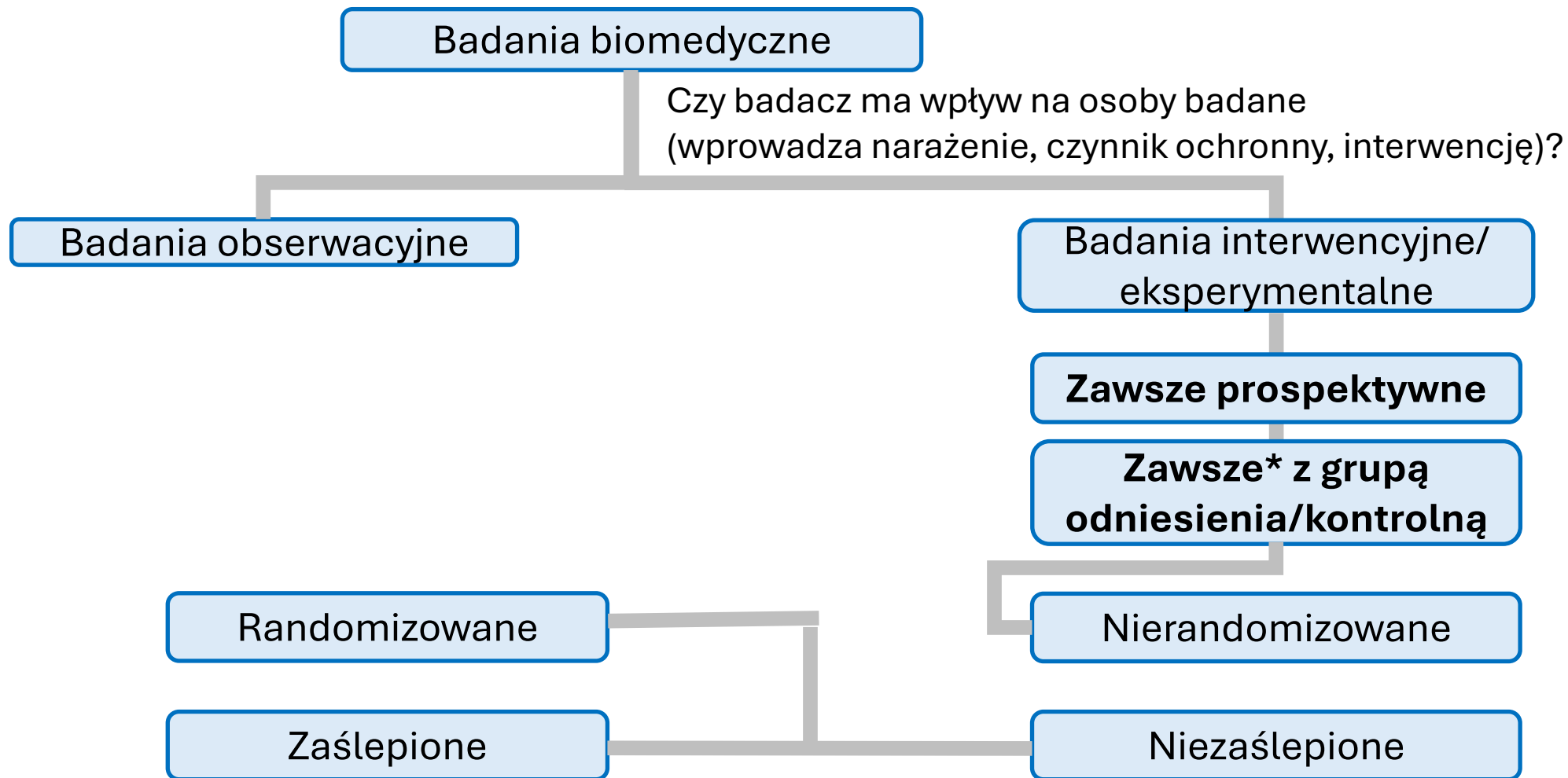


Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH

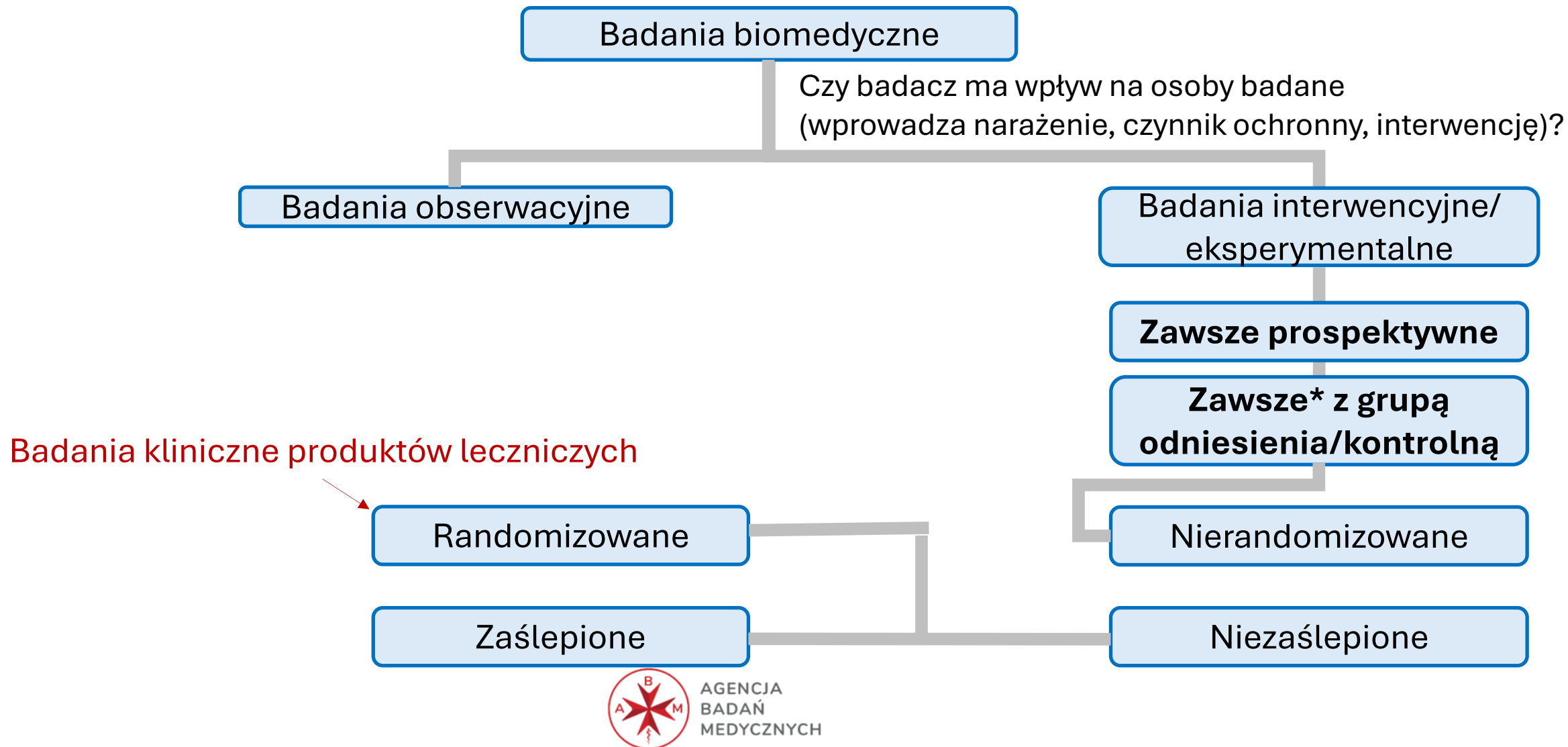


Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską





Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Przykład – EMPA-REG Outcome

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes

Bernard Zinman, M.D., Christoph Wanner, M.D., John M. Lachin, Sc.D.,
David Fitchett, M.D., Erich Bluhmki, Ph.D., Stefan Hantel, Ph.D.,
Michaela Mattheus, Dipl. Biomath., Theresa Devins, Dr.P.H.,
Odd Erik Johansen, M.D., Ph.D., Hans J. Woerle, M.D., Uli C. Broedl, M.D.,
and Silvio E. Inzucchi, M.D., for the EMPA-REG OUTCOME Investigators

Czy empagliflozyna, inhibitor SGLT2,
znacząco zmniejsza ryzyko sercowo-
naczyniowych zdarzeń niepożądanych oraz
śmiertelności u pacjentów z cukrzycą typu
2 i wysokim ryzykiem sercowo-
naczyniowym?



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Pytanie kliniczne

Zdefiniowane pytanie uwzględniające następujące elementy:

- **P** – Populacja – grupa docelowa
- **I** – Interwencja – jednoznaczna, zdefiniowana
- **C** – Komparator - Jaki jest główny komparator do interwencji, którą chcemy ocenić?
- **O** – Outcome = Punkt końcowy - Jakie są konsekwencje interwencji dla pacjenta albo które wyniki nas głównie interesują?

Jak skuteczna jest terapia empagliflozyną u osób z cukrzycą typu 2 i dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym?



Czy u

- [P] pacjentów z cukrzycą typu 2 i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym
- [I] terapia empagliflozyną (10 mg lub 25 mg doustnie, raz dziennie)

w porównaniu do

- [C] placebo + standardowa terapia hipoglikemizująca i leczenie innych czynników ryzyka

prowadzi do

- [O] zmniejszenia ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego (zgon sercowo-naczyniowy, niezakończony zgonem zawał serca, niezakończony zgonem udar mózgu)?





Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



EMPA-REG OUTCOME

Populacja	Kryteria włączenia i wyłączenia - dla jakiej populacji stawiamy pytanie?	• T2D • Dorośli • BMI$\leq$45kg/m², eGFR$\geq$30ml/min/1.73m² • HbA1c 7-9% (10%) przez 12 tyg przed randomizacją przy braku leczenia hipoglikemizującego (lub na stabilnej terapii)
-----------	---	---



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



EMPA-REG OUTCOME

Populacja	Kryteria włączenia i wyłączenia - dla jakiej populacji stawiamy pytanie?	- T2D - Dorośli - BMI ≤ 45 kg/m², eGFR ≥ 30 ml/min/1.73 m² - HbA1c 7-9% (10%) przez 12 tyg przed randomizacją przy braku leczenia hipoglikemizującego (lub na stabilnej terapii)
-----------	---	---

W praktyce – **bardzo szczegółowe kryteria**, pozwalające jednoznacznie określić który pacjent może zostać włączony do badania. Opisane w protokole badania klinicznego.



Section C. Definition of high risk of cardiovascular events

High risk of cardiovascular events was defined as the presence of ≥1 of the following:

- History of myocardial infarction >2 months prior to informed consent
- Evidence of multi-vessel coronary artery disease i.e. in ≥2 major coronary arteries or the left main coronary artery, documented by any of the following:
 - Presence of significant stenosis: ≥50% luminal narrowing during angiography (coronary or multi-slice computed tomography)
 - Previous revascularization (percutaneous transluminal coronary angioplasty ± stent or coronary artery bypass graft >2 months prior to consent)
 - The combination of revascularization in one major coronary artery and significant stenosis (≥50% luminal narrowing) in another major coronary artery
- Evidence of single-vessel coronary artery disease, ≥50% luminal narrowing during angiography (coronary or multi-slice computed tomography) not subsequently successfully revascularized, with at least 1 of the following:
 - A positive non-invasive stress test for ischemia
 - Hospital discharge for unstable angina ≤12 months prior to consent
- Unstable angina >2 months prior to consent with evidence of single- or multi-vessel coronary artery disease
- History of stroke (ischemic or hemorrhagic) >2 months prior to consent
- Occlusive peripheral artery disease documented by any of the following:
 - Limb angioplasty, stenting, or bypass surgery
 - Limb or foot amputation due to circulatory insufficiency
 - Evidence of significant peripheral artery stenosis (>50% on angiography, or >50% or hemodynamically significant via non-invasive methods) in 1 limb
 - Ankle brachial index <0.9 in ≥1 ankle

Section D. Exclusion criteria

- Uncontrolled hyperglycemia with glucose >240 mg/dL after an overnight fast during placebo run-in and confirmed by a second measurement (not on the same day)
- Indication of liver disease, defined by serum levels of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, or alkaline phosphatase above 3 x upper limit of normal during screening or run-in phase
- Planned cardiac surgery or angioplasty within 3 months
- Estimated glomerular filtration rate <30 ml/min/1.73 m² (according to the Modification of Diet in Renal Disease equation) at screening or during run-in phase
- Bariatric surgery within the past two years and other gastrointestinal surgeries that induce chronic malabsorption
- Blood dyscrasias or any disorders causing hemolysis or unstable red blood cells
- Medical history of cancer (except for basal cell carcinoma) and/or treatment for cancer within the last 5 years
- Contraindications to background therapy according to the local label
- Treatment with anti-obesity drugs 3 months prior to informed consent or any other treatment at time of screening leading to unstable body weight
- Treatment with systemic steroids at time of informed consent or change in dosage of thyroid hormones within 6 weeks prior to informed consent
- Any uncontrolled endocrine disorder except type 2 diabetes
- Pre-menopausal women (last menstruation ≤1 year prior to informed consent) who were nursing, pregnant, or of child-bearing potential and were not practicing an acceptable method of birth control, or did not plan to continue using this method throughout the study, or did not agree to submit to periodic pregnancy testing during the trial
 - Acceptable methods of birth control include tubal ligation, transdermal patch, intrauterine devices/systems, oral, implantable or injectable contraceptives, sexual abstinence, double barrier method, vasectomy of partner
- Alcohol or drug abuse within 3 months of informed consent that would interfere with trial participation or any ongoing condition leading to decreased compliance with study procedures or study drug intake
- Intake of an investigational drug in another trial within 30 days prior to intake of study medication in this trial or participating in another trial involving an investigational drug and/or follow-up



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

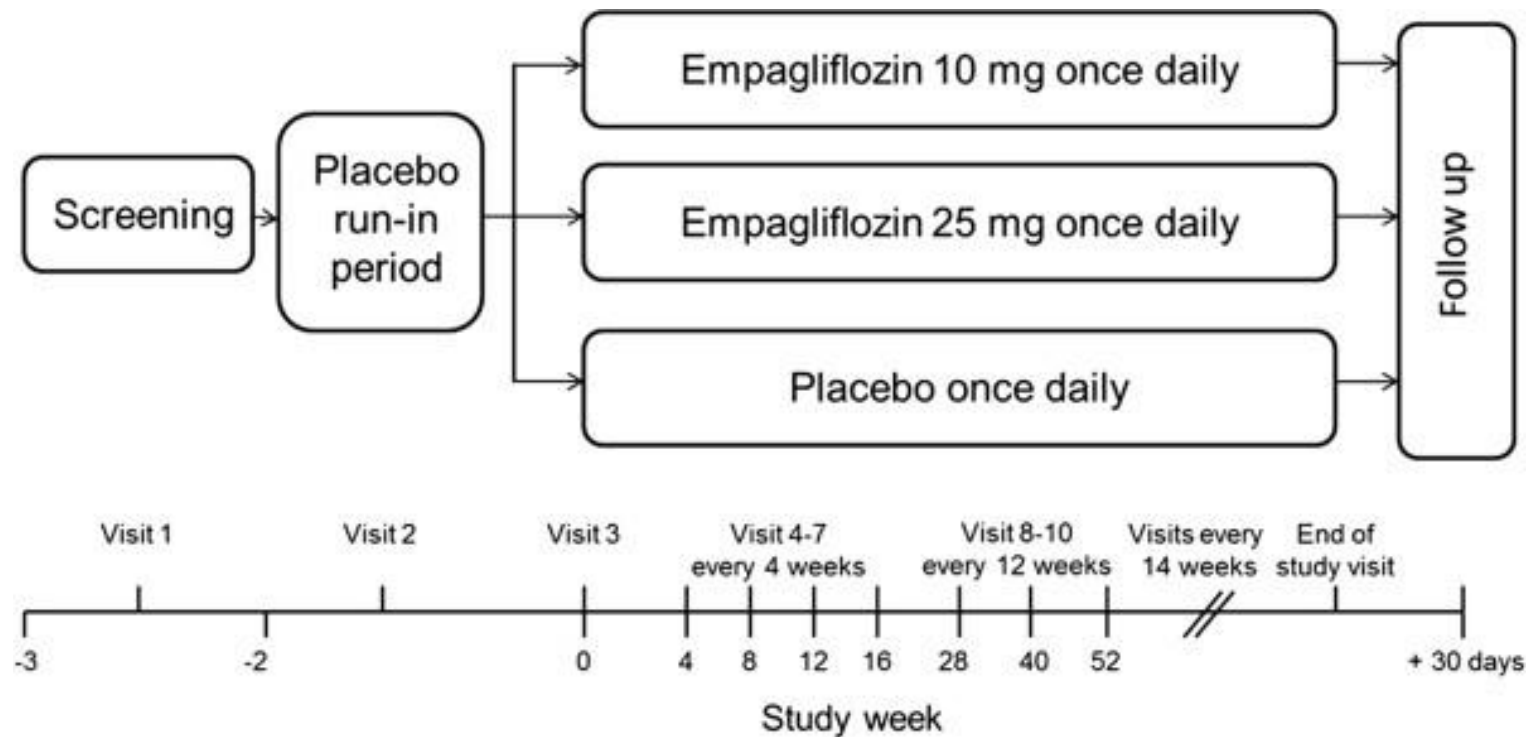
Dofinansowane przez
Unię Europejską



EMPA-REG OUTCOME

Interwencja

Co dokładnie
będziemy testować –
w jakiej dawce,
schemacie, przez jaki
czas?



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



EMPA-REG OUTCOME

Komparator /Kontrola	Do czego chcemy porównujemy nasze wyniki – Placebo? Standardowa terapia? Dane historyczne?	Placebo + Optymalne leczenie standardowe: • Podstawowe leczenie hipoglikemizujące utrzymane przez 12 tygodni – następnie korygowane wg lokalnych zaleceń w celu optymalizacji kontroli glikemii. • Aktywna terapia innych czynników ryzyka (dyslipidemia, nadciśnienie).
-------------------------	--	---



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



EMPA-REG OUTCOME

Oceniany efekt (Outcome)	Jak będziemy mierzyć efektywność leczenia? Pierwszorzędowy punkt końcowy	Czas do wystąpienia jednego z następujących zdarzeń (punkt złożony): 1. Śmierć z przyczyn sercowo-naczyniowych (6 stron definicji/kryteriów) 2. Zawał serca niezakończony zgonem (z wyj. tzw. cichych/ukrytych zawałów) 3. Udar mózgu niezakończony zgonem
-----------------------------	--	--



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego

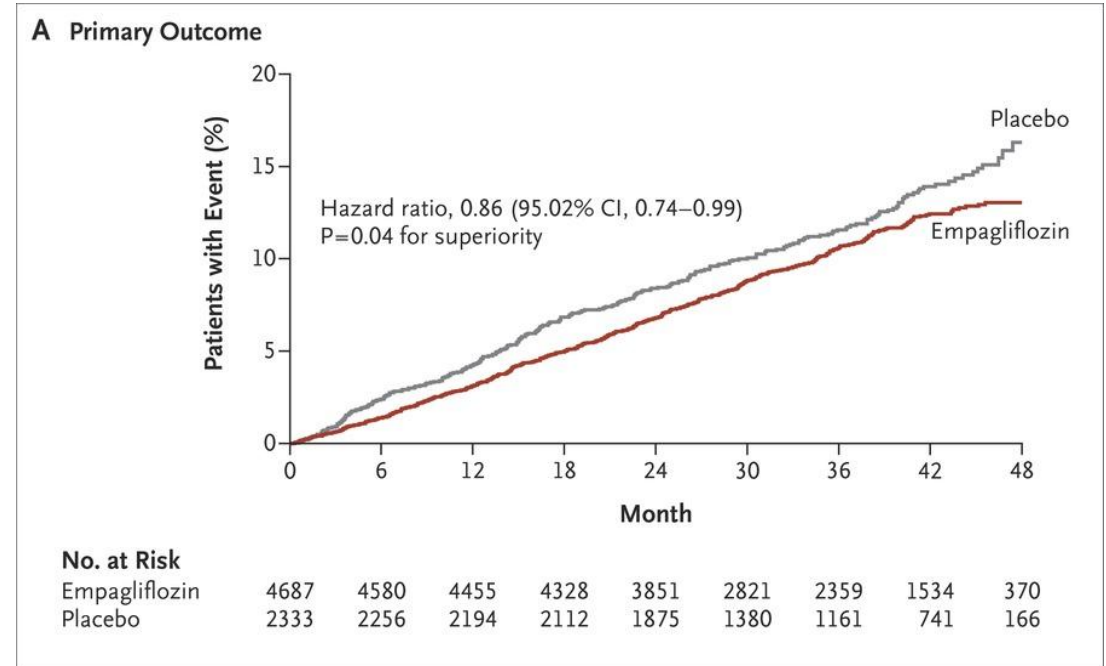
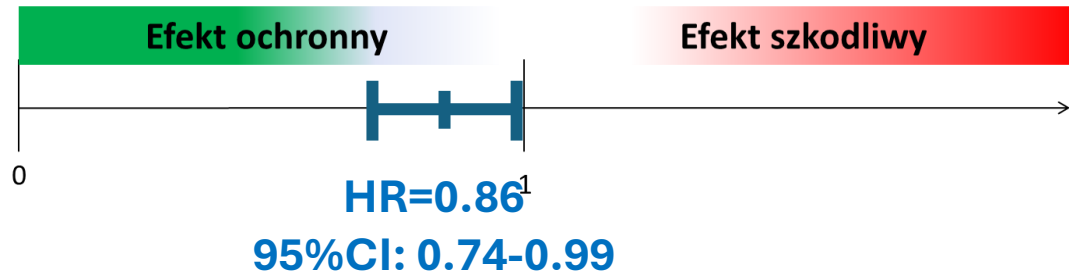


Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Punkt końcowy wystąpił u 490 z 4687 pacjentów (10,5%) w grupie otrzymującej empagliflozynę oraz u 282 z 2333 pacjentów (12,1%) w grupie placebo (współczynnik hazardu w grupie empagliflozyny: HR 0,86; 95% przedział ufności: 0,74–0,99; $p=0,04$ na korzyść empagliflozyny).



Wyniki tego badania wpłynęły na zmianę wytycznych leczenia cukrzycy typu 2 – wprowadzenie rekomendacji stosowania inhibitorów SGLT2, w tym empagliflozyny, u pacjentów z cukrzycą typu 2 i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Przegląd systematyczny, metaanaliza

- Jakościowy przegląd wszystkich badań dotyczących wybranego problemu klinicznego,
- Wykorzystujący odpowiednie metody zmniejszające błędy systematyczne
 - z góry określony sposób wyszukiwania wszystkich badań dotyczących danego problemu,
 - określone kryteria kwalifikacji i dyskwalifikacji odszukanych badań,
 - ocena jakości (wiarygodności) zakwalifikowanych badań,
 - ocena prowadzona równolegle przez 2 badaczy
- **Metaanaliza – ilościowa synteza wyników** wszystkich wiarygodnych badań dotyczących tego samego pytania klinicznego (podobne: badana populacja, interwencja i punkty końcowe lub oceniane zmienne) za pomocą odpowiednich metod statystycznych.



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH

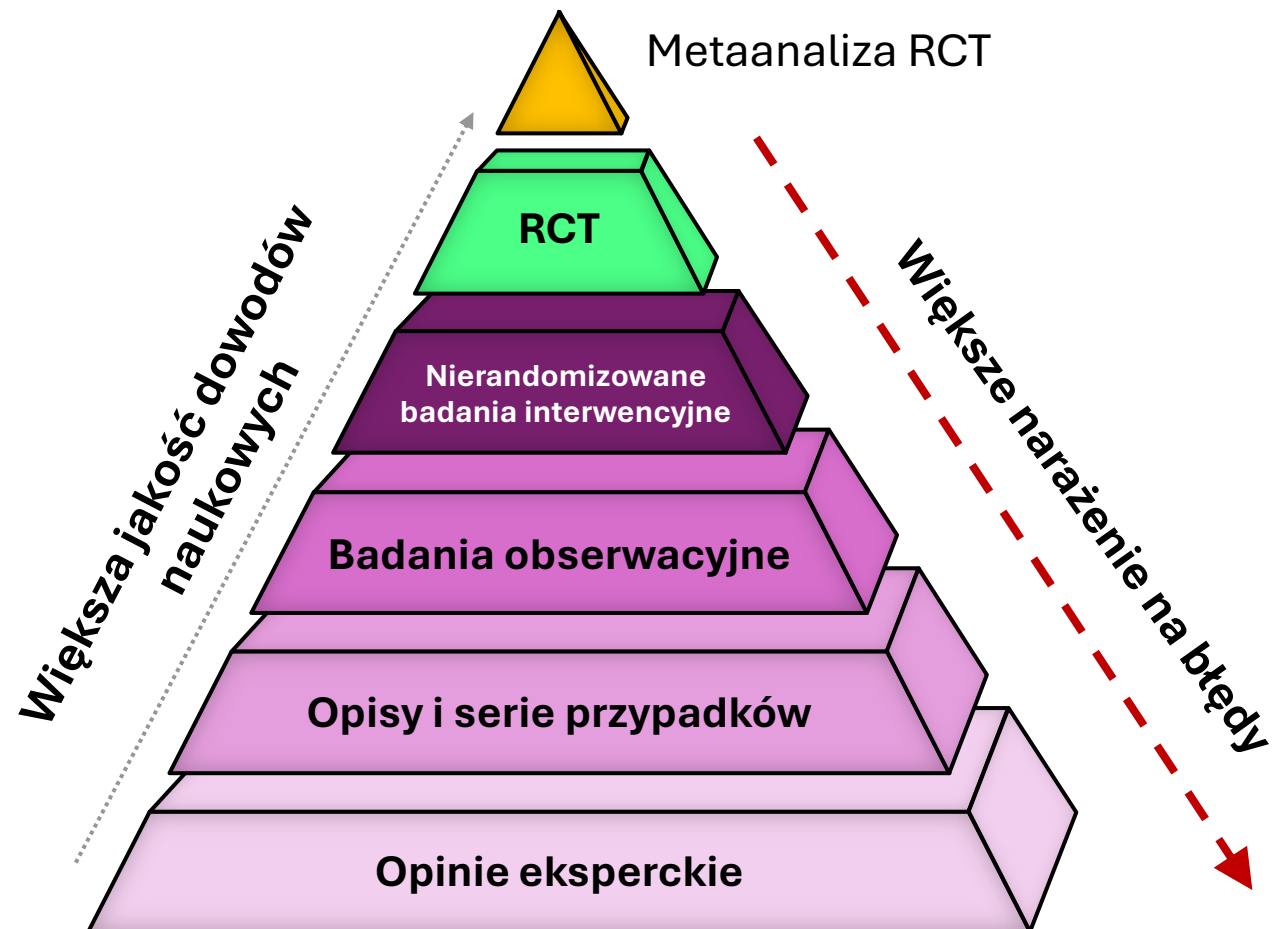


Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Wstęp do statystyki



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Populacja

- Teoretyczna grupa obejmująca wszystkie osoby o danej charakterystyce
- Z założenia niemożliwa do zebrania i pełnego opisania – **dlaczego?**



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Próba badana

- Uczestnicy badania poddawani danej interwencji lub oceniani pod kątem obecności danego czynnika ryzyka - z założenia mająca na celu odzwierciedlić cechy całej populacji.
- Im więcej, tym lepiej – **dłaczego?**



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



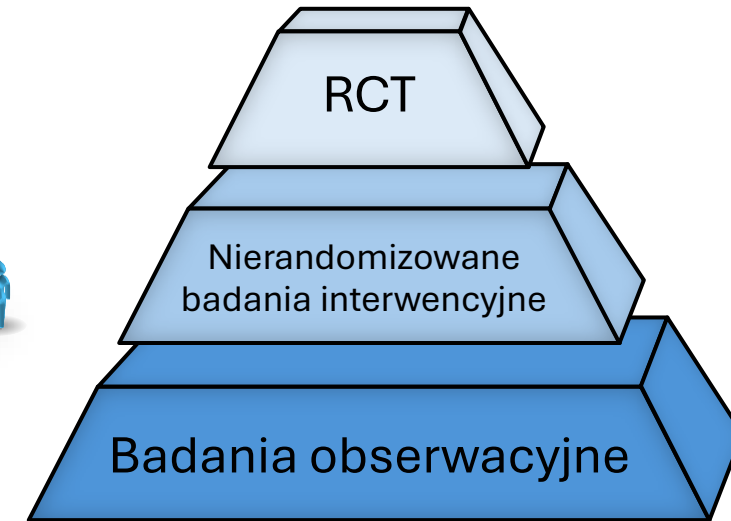
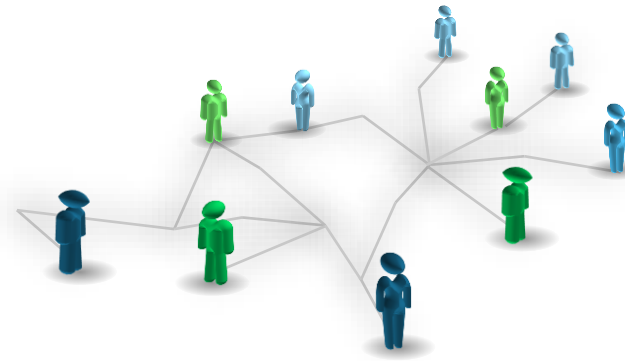
Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Próba badana

- Uczestnicy badania poddawani danej interwencji lub oceniani pod kątem obecności danego czynnika ryzyka - z założenia mająca na celu odzwierciedlić cechy całej populacji.
- Im więcej, tym lepiej – **dlaczego?**



Badanie przekrojowe
Badanie case-control

Retrospektywne

Badanie kohortowe

Prospektywne

Badanie interwencyjne



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Zmienność (wariancja)

- Cecha każdej grupy, to jak bardzo poszczególne cechy różnią się między jednostkami.
- Jedną z cech, która sprawia, że do badań klinicznych potrzebujemy dużej grupy, która dobrze odzwierciedli zmienność populacji



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



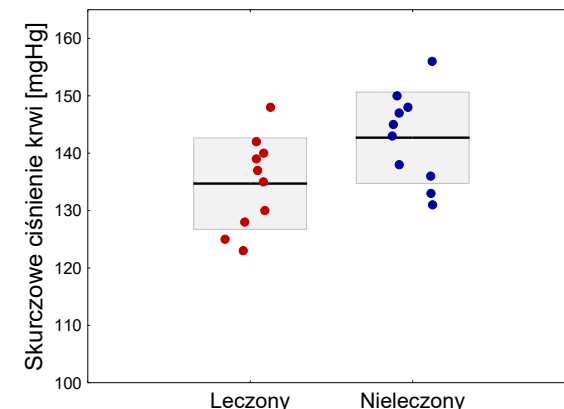
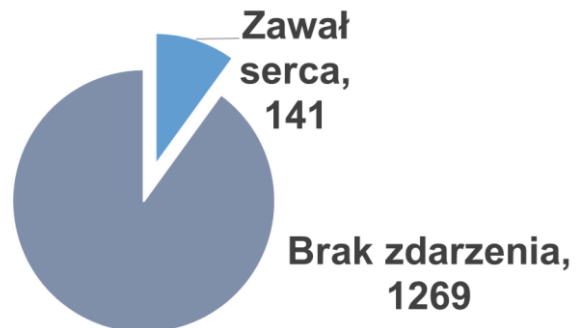
Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską

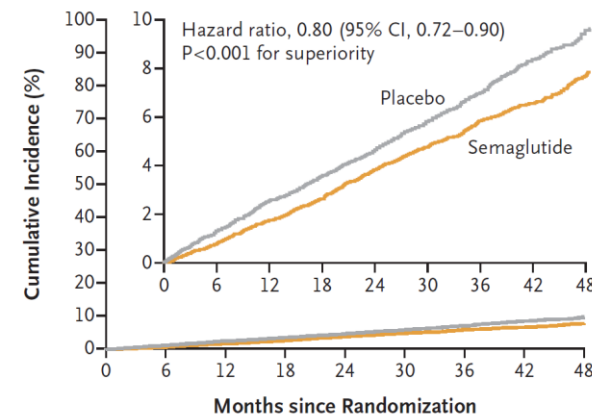


Miary efektu (statystyka)

- Wskaźniki podsumowujące wielkość odpowiedzi na wybrany czynnik lub interwencję **w grupie**
- Sposób podsumowania zależy od sposobu pomiaru punktu końcowego:
 - Nominalne – liczba i % zdarzeń, iloraz szans, ryzyko względne
 - Ciągłe – średnia i odchylenie standardowe, mediana i kwartyle
 - Czas do zdarzenia – współczynnik hazardu, mediana czasu przeżycia



A Primary Cardiovascular Composite End Point



No. at Risk

Placebo	8801	8652	8487	8326	8164	7101	5660	4015	1672
Semaglutide	8803	8695	8561	8427	8254	7229	5777	4126	1734



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Miary efektu (statystyka)

- Wskaźniki podsumowujące wielkość odpowiedzi na wybrany czynnik lub interwencję **w grupie**
- Często spotykane są również:
 - **iloraz szans (OR)**
 - ryzyko względne (RR)
 - bezwzględna i względna redukcja ryzyka (ARR/RRR)
 - liczba potrzebna do leczenia/szkody (NNT/NNH)
 - współczynnik hazardu (HR)

$$\text{Odds} = \frac{\text{2 red figures}}{\text{4 green figures}}$$

$$\text{Odds Ratio} = \frac{\text{Odds}_{\text{treatment}}}{\text{Odds}_{\text{placebo}}}$$



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



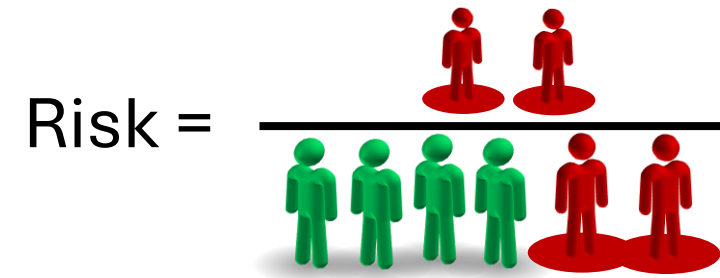
Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Miary efektu (statystyka)

- Wskaźniki podsumowujące wielkość odpowiedzi na wybrany czynnik lub interwencję **w grupie**
- Często spotykane są również:
 - iloraz szans (OR)
 - **ryzyko względne (RR)**
 - bezwzględna i względna redukcja ryzyka (ARR/RRR)
 - liczba potrzebna do leczenia/szkody (NNT/NNH)
 - współczynnik hazardu (HR)



$$\text{Risk Ratio} = \frac{\text{Risk}_{\text{treatment}}}{\text{Risk}_{\text{placebo}}}$$



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



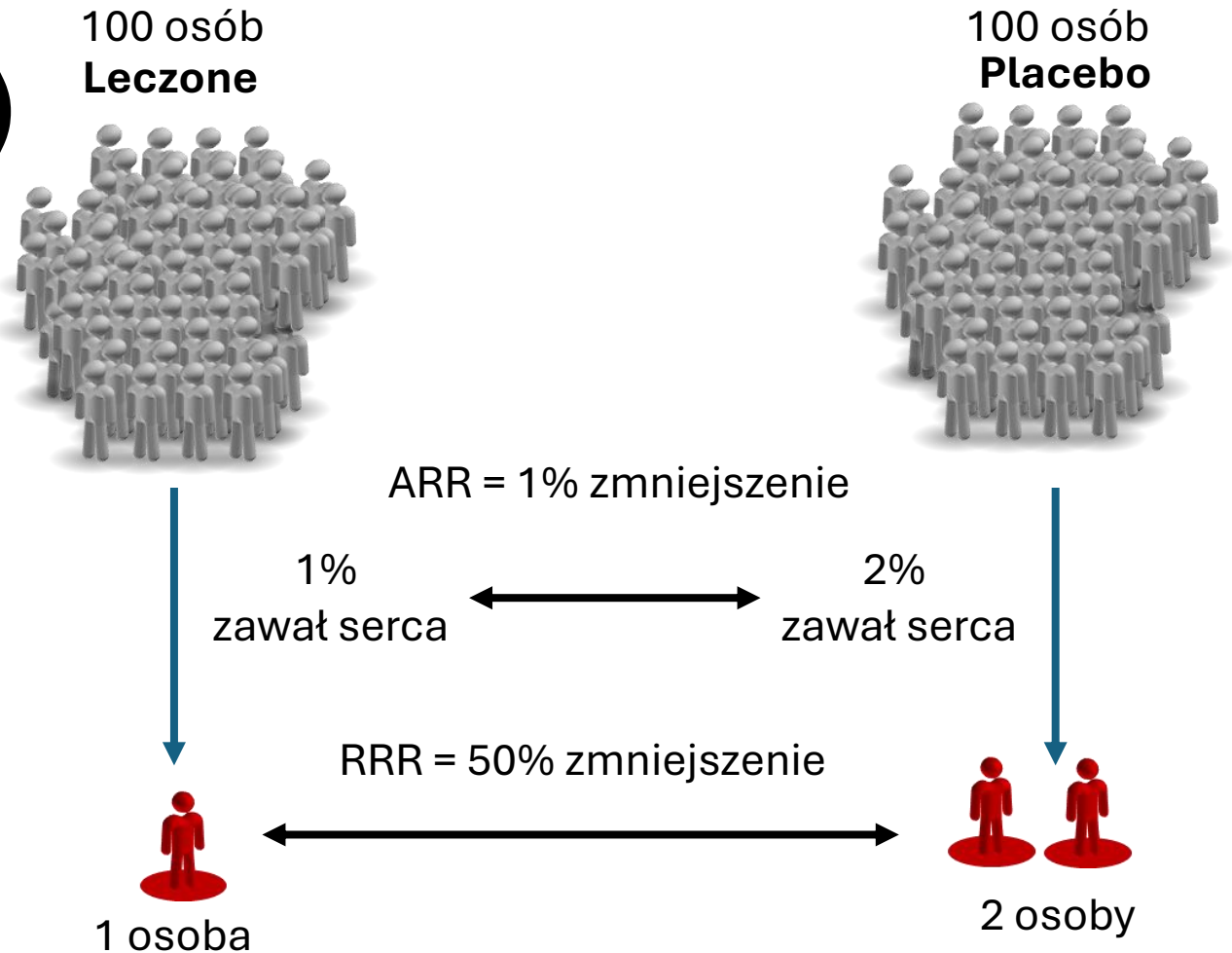
Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Miary efektu (statystyka)

- Wskaźniki podsumowujące wielkość odpowiedzi na wybrany czynnik lub interwencję **w grupie**
- Często spotykane są również:
 - iloraz szans (OR)
 - ryzyko względne (RR)
 - bezwzględna i względna redukcja ryzyka (ARR/RRR)**
 - liczba potrzebna do leczenia/szkody (NNT/NNH)
 - współczynnik hazardu (HR)



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



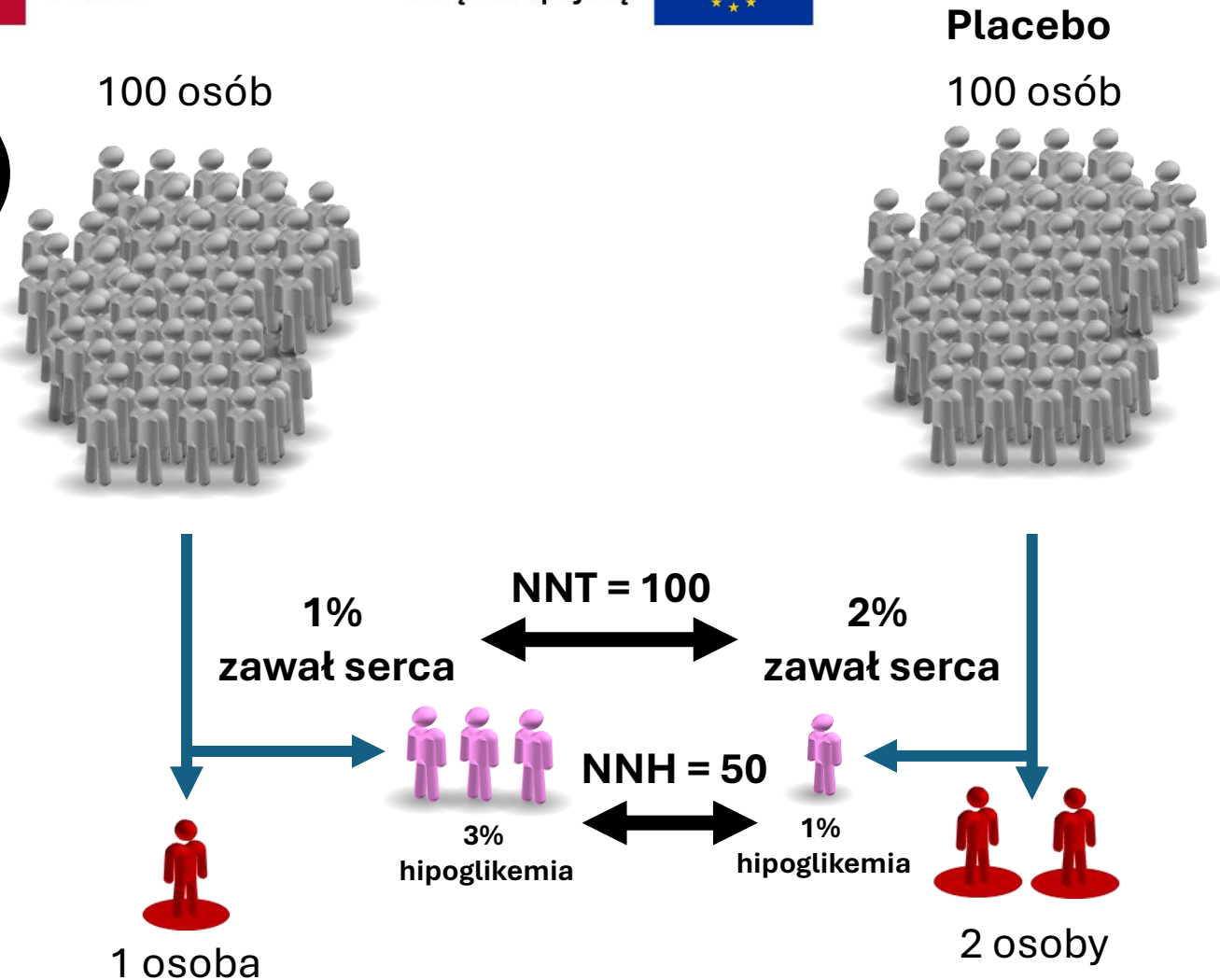
Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Miary efektu (statystyka)

- Wskaźniki podsumowujące wielkość odpowiedzi na wybrany czynnik lub interwencję **w grupie**
- Często spotykane są również:
 - iloraz szans (OR)
 - ryzyko względne (RR)
 - bezwzględna i względna redukcja ryzyka (ARR/RRR)
 - liczba potrzebna do leczenia/szkody (NNT/NNH)**
 - współczynnik hazardu (HR)



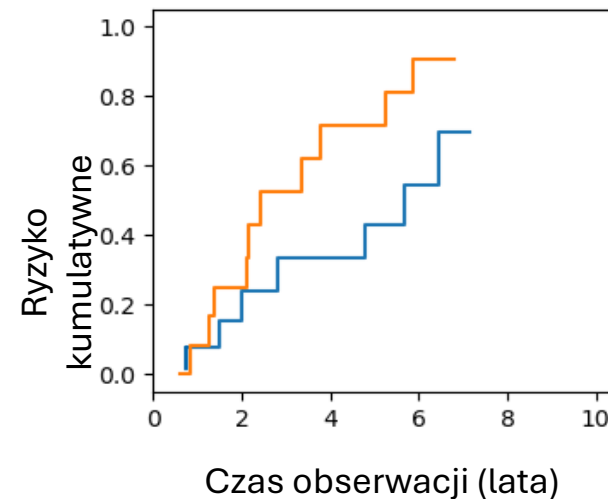
AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Miary efektu (statystyka)

- Wskaźniki podsumowujące wielkość odpowiedzi na wybrany czynnik lub interwencję **w grupie**
- Często spotykane są również:
 - iloraz szans (OR)
 - ryzyko względne (RR)
 - bezwzględna i względna redukcja ryzyka (ARR/RRR)
 - liczba potrzebna do leczenia/szkody (NNT/NNH)
 - współczynnik hazardu (HR)**

$$HR = \frac{\sum \text{ryzyko zgonu}_{\text{leczona}}}{\sum \text{ryzyko zgonu}_{\text{placebo}}}$$



Czas (lata)	0	2	4	6	8	10
Grupa leczona						
N dostępnych obserwacji	13	9	7	4	0	0
Śmierć w ostatnim okresie	0	3	1	2	1	0
Survival probability	100.00%	76.15%	66.64%	45.69%	30.46%	30.46%
Cumulative incidence	0.00%	23.85%	33.36%	54.31%	69.54%	69.54%
Grupa placebo						
N dostępnych obserwacji	13	9	3	1	0	0
Śmierć w ostatnim okresie	0	3	5	3	0	0
Survival probability	100.00%	75.00%	28.57%	9.52%	9.52%	9.52%
Cumulative incidence	0.00%	25.00%	71.43%	90.48%	90.48%	90.48%





Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską

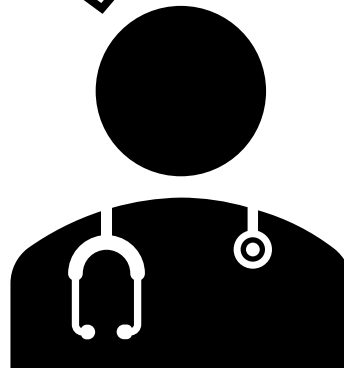


Wnioskowanie statystyczne

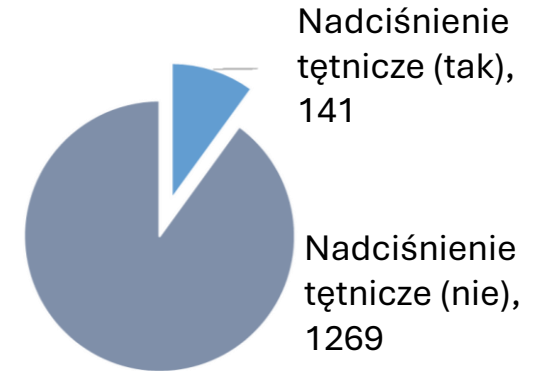
Zbiór metod matematycznych pozwalających na sprawdzenie sądu o populacji przez badanie jej wycinka (próby statystycznej).

Dzisiaj skupimy się na najpopularniejszym – czyli wnioskowaniu częstościowym (ang. *frequentist inference*)

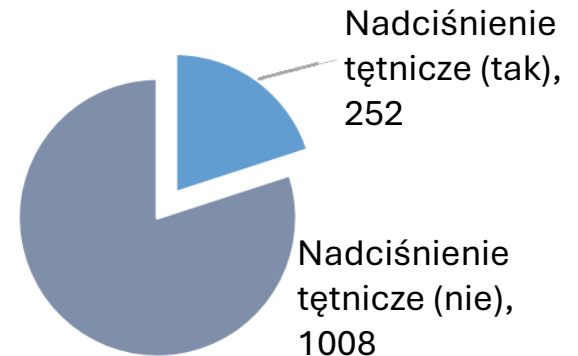
Te dwie grupy są
od siebie różne!
 $p < 0.05!$



Grupa leczona



Grupa placebo



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

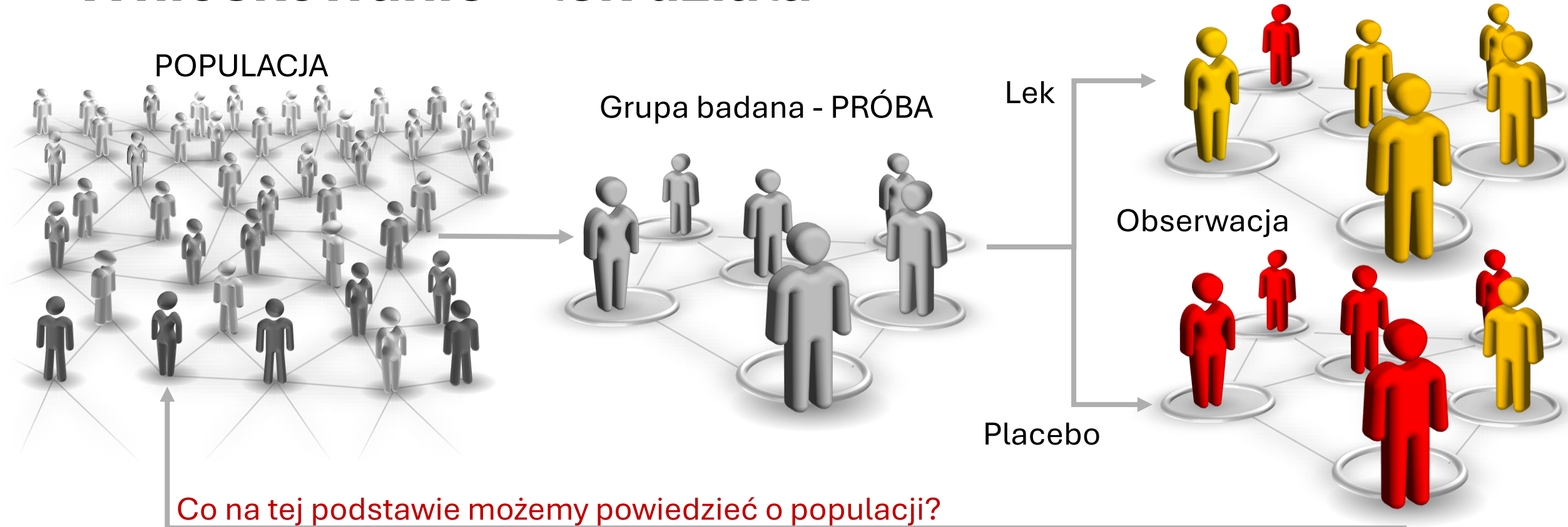
Dofinansowane przez
Unię Europejską



Osoby bez poprawy

Osoby z poprawą

Wnioskowanie – lek działa



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Co w tej sytuacji? Czy jest różnica?



Lek



Placebo



Osoby bez poprawy

Osoby z poprawą



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Hipoteza statystyczna

- Dwa zdania, wzajemnie uzupełniające się, przeciwstawne ale uwzględniające wszystkie możliwe odpowiedzi.

Hipoteza zerowa (H_0)

Nie ma różnicy dla danego
parametru między
populacjami leczoną i
nieleczoną

Hipoteza alternatywna (H_A)

Istnieje różnica dla wybranego parametru
między populacjami leczoną i nieleczoną

Wszystkie możliwości





Hipoteza statystyczna

- Dwa zdania, wzajemnie uzupełniające się, przeciwstawne ale uwzględniające wszystkie możliwe odpowiedzi.
- **Standardowo przyjmujemy hipotezę zerową – czyli musimy udowodnić istnienie różnicy, *innocent until proven guilty*.**

Hipoteza zerowa (H_0)

Nie ma różnicy dla danego parametru między populacjami leczoną i nieleczoną

Hipoteza alternatywna (H_A)

Istnieje różnica dla wybranego parametru między populacjami leczoną i nieleczoną

Wszystkie możliwości





Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Wnioskowanie statystyczne: Sprawdzenie hipotez względem rzeczywistości

		Rzeczywistość	
Decyzja		H_0 fałszywa Lek działa	H_0 prawdziwa Lek nie działa
	Odrzucam H_0 Moim zdaniem lek działa		Błąd typu 1 (α)
	Nie odrzucam H_0 Moim zdaniem lek nie działa	Błąd typu 2 (β)	



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego

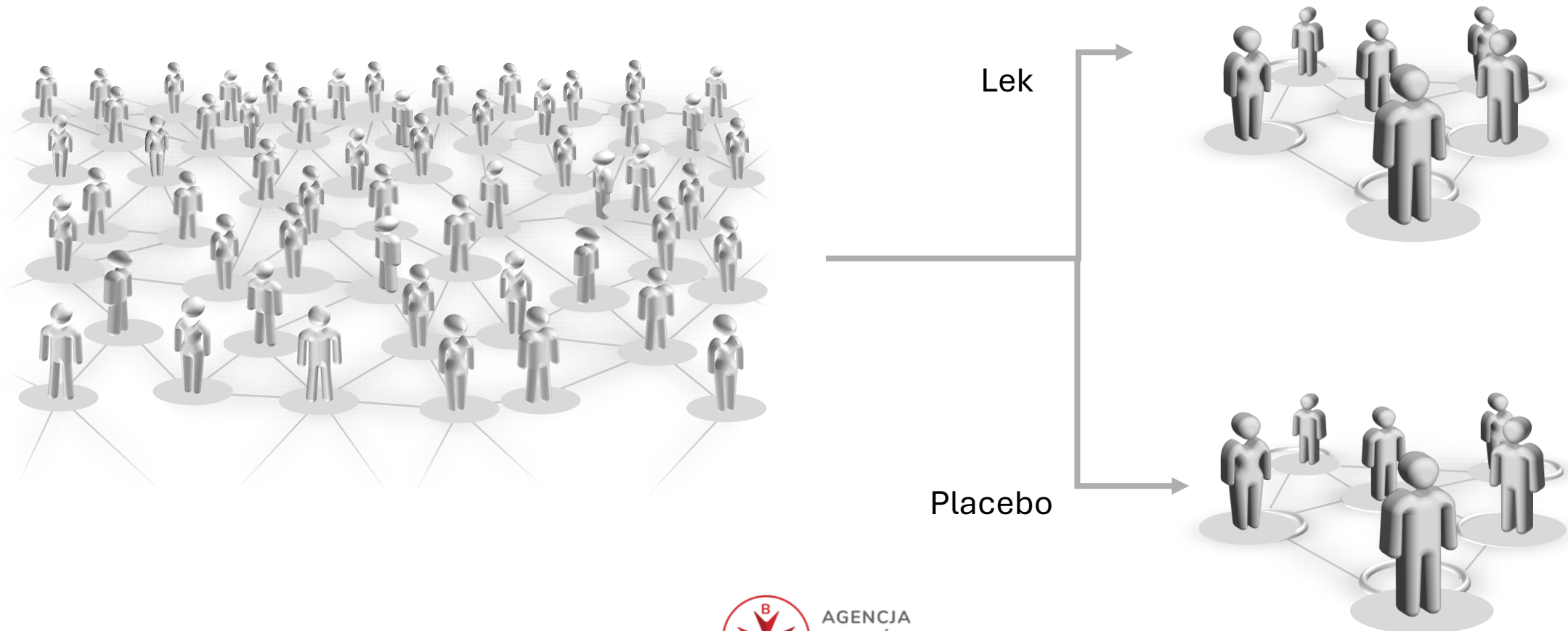


Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Teoria a praktyka we wnioskowaniu statystycznym



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego

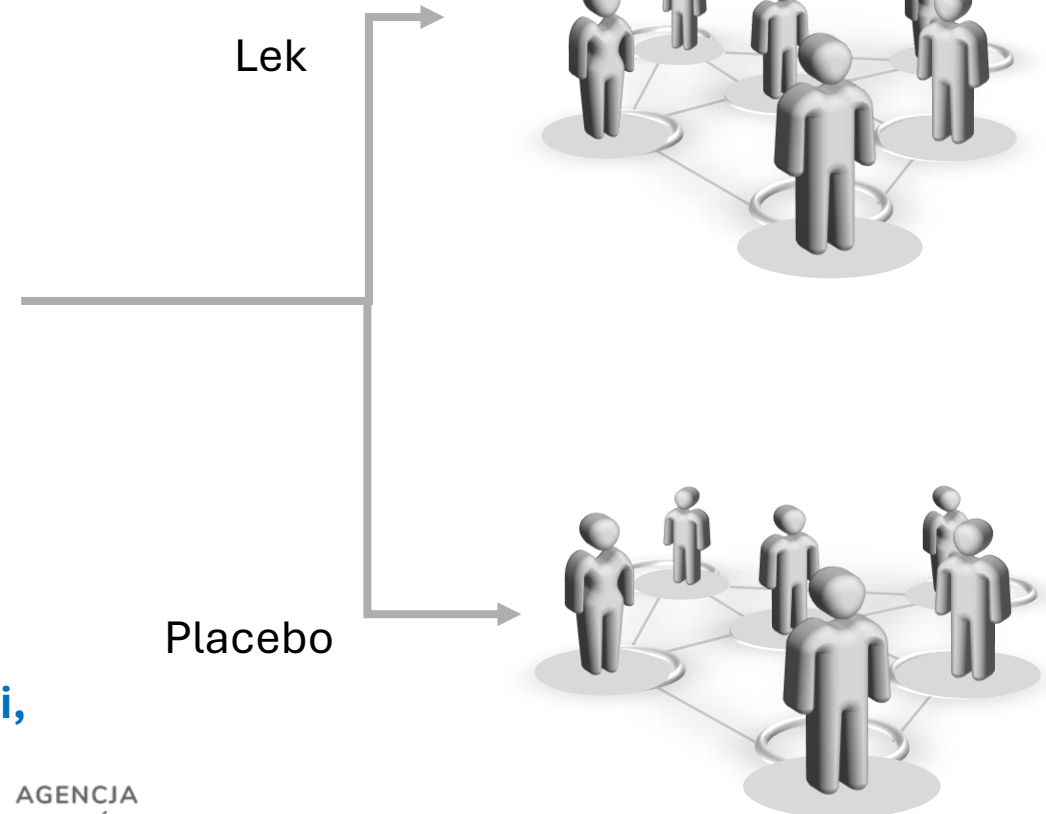


Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Teoria a praktyka we wnioskowaniu statystycznym



Skąd wiemy, czy nasz lek działa, jeżeli:
część osób nie odpowie niezależnie od jego skuteczności,
a części osób niezależnie się poprawi...



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Teoria a praktyka we wnioskowaniu statystycznym



Skąd wiemy, czy nasz lek działa, jeżeli:
część osób nie odpowie niezależnie od jego skuteczności,
a części osób niezależnie się poprawi...

Lek



Liczmy, że nasze próby
są rzeczywiście losowe

Placebo



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego

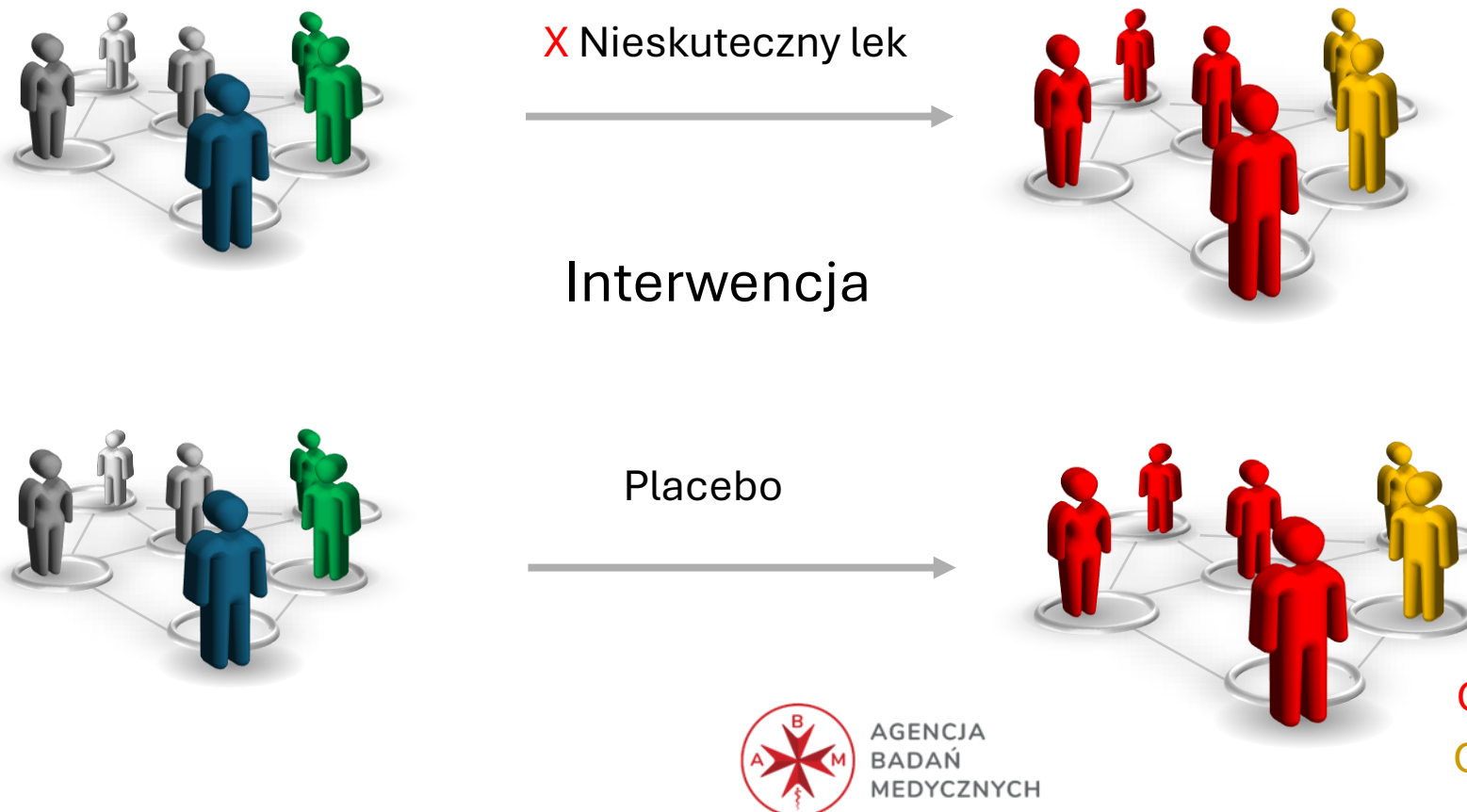


Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Scenariusz 1: Lek nie działa (wynik prawdziwie negatywny)



Brak różnicy przy rzeczywistym braku
skuteczności leku



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego

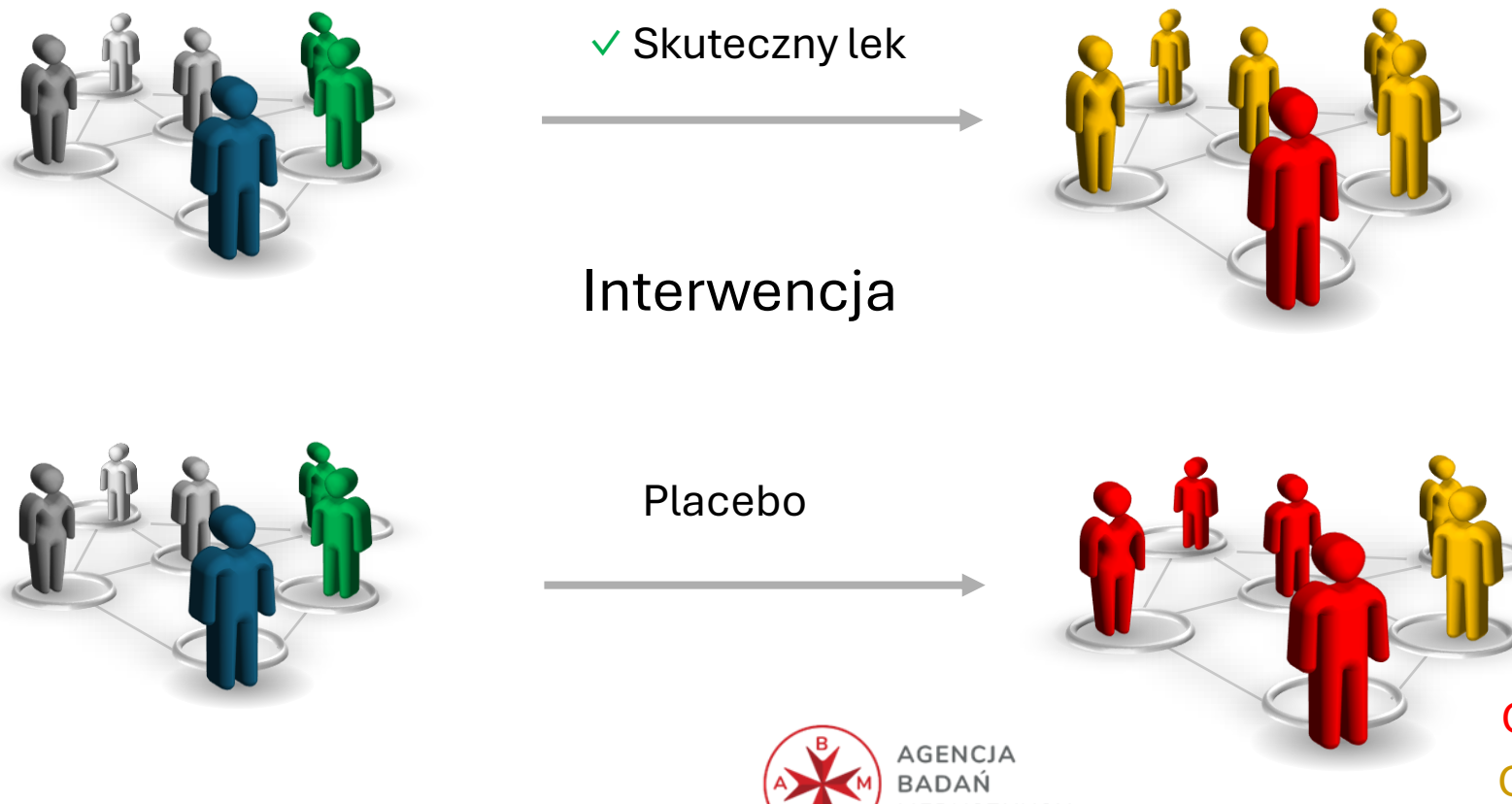


Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Scenariusz 2: Lek działa (wynik prawdziwie pozytywny)



Osoby bez poprawy
Osoby z poprawą

Różnica przy rzeczywistej skuteczności leku



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Zderzenie z rzeczywistością – co może pójść nie tak?



Lek



Placebo



część osób nie odpowie niezależnie od jego skuteczności,
a części osób niezależnie się poprawi...



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Scenariusz 3: Błąd typu 1 (wynik fałszywie pozytywny, α)



X Nieskuteczny lek



Interwencja



Placebo



Osoby bez poprawy
Osoby z poprawą



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH

Różnica przy rzeczywistym braku
skuteczności leku



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Zderzenie z rzeczywistością – co może pójść nie tak?



Lek



Placebo



część osób nie odpowie niezależnie od jego skuteczności,
a części osób niezależnie się poprawi...



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego

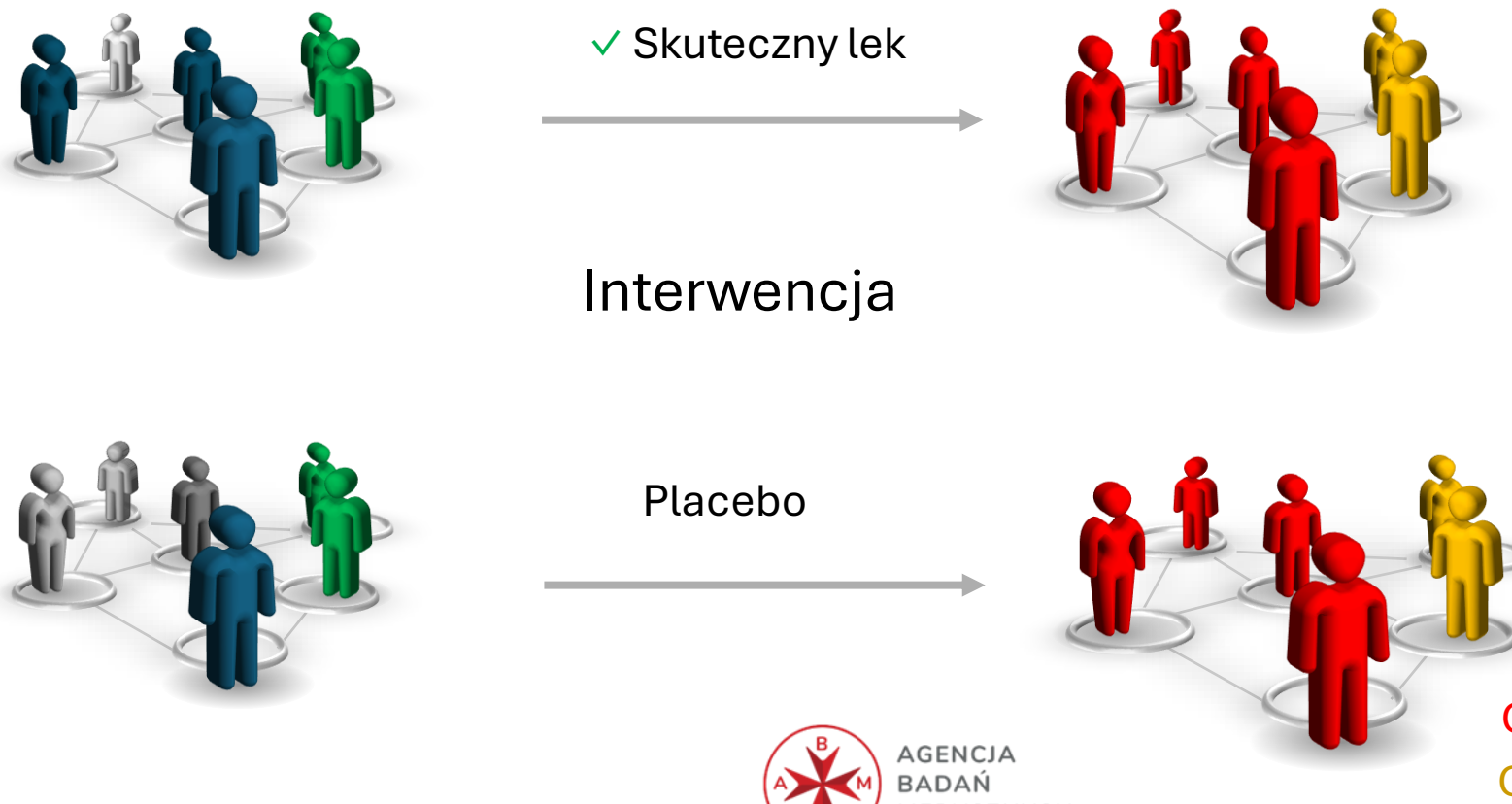


Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Scenariusz 4: Błąd typu 2 (wynik fałszywie ujemny, β)



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH

Brak różnicy przy rzeczywistej
skuteczności leku



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Czemu hipoteza zerowa jest WAŻNA?

Decyzja	Rzeczywistość	
		H_0 prawdziwa Lek nie działa
	Odrzucam H_0 Moim zdaniem lek działa	Błąd typu 1
	Nie odrzucam H_0 Moim zdaniem lek nie działa	



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Czemu hipoteza zerowa jest WAŻNA?

Jeżeli uznamy, że lek nie działa, to nie podamy go, i nie spowodujemy szkody.

Decyzja	Rzeczywistość	
		H_0 prawdziwa Lek nie działa
	Odrzucam H_0 Moim zdaniem lek działa	Błąd typu 1 (α)
	Nie odrzucam H_0 Moim zdaniem lek nie działa	

Wartość p – prawdopodobieństwo otrzymania obserwowanych różnic przy założeniu, że hipoteza zerowa jest prawdziwa.

Porównywana względem wartości α , czyli prawdopodobieństwa błędu typu I – wykrycia efektu przy jego braku

Ponadto, standardowym wynikiem testowania statystycznego jest prawdopodobieństwo błędu typu 1. To je głównie kontrolujemy i zawsze raportujemy!





Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Kolejny przykład – czy lek działa?

Próba
(po 50 osób w grupie)



Placebo



Testowany lek

Osoby bez poprawy
Osoby z poprawą

Interwencja

Efekt

N=9 (18%) pacjentów odniosło
poprawę w grupie placebo

N=41 (82%) pacjentów odniosło
poprawę w grupie leczonej

Czy to przypadek?

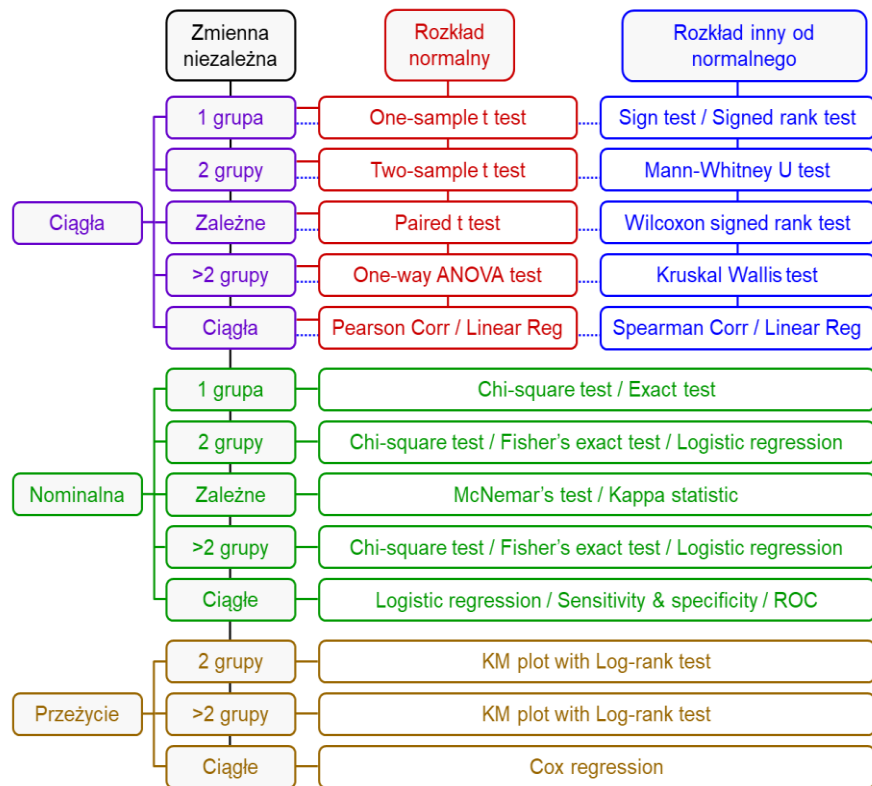


AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Zagłębiamy statystyce „pod maskę” - co robią testy

Podstawowe testy statystyczne



1. Wybieramy test statystyczny dla naszego konkretnego przykładu

2. Obliczamy statystykę testową i wartość p

3. Porównujemy z wartością krytyczną / przyjętym progiem istotności





Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



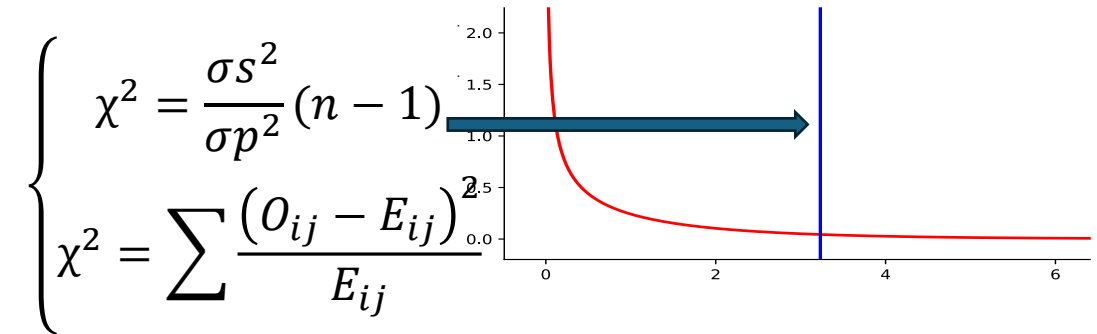
Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Zaglądamy statystyce „pod maskę” - co robią testy

Obliczamy statystykę testową

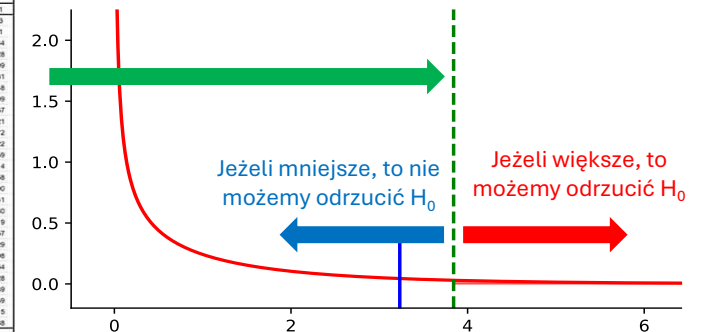


Wartość p – prawdopodobieństwo
otrzymania obserwowanych różnic przy
założeniu, że hipoteza zerowa jest
prawdziwa.

Porównywana względem wartości α , czyli
prawdopodobieństwa błędu typu I –
wykrycia efektu przy jego braku

Porównujemy z wartością krytyczną

Degree of Freedom	0.99	0.95	0.90	0.75	0.50	0.25	0.10	0.05	0.01
1	0.000	0.004	0.016	0.102	0.455	1.32	2.71	3.84	6.63
2	0.020	0.103	0.211	0.575	1.386	2.77	4.61	5.99	9.21
3	0.115	0.352	0.584	1.212	2.366	4.11	6.25	7.81	11.34
4	0.297	0.711	1.064	1.923	3.357	5.39	7.78	9.49	13.28
5	0.554	1.145	1.610	2.475	4.351	6.63	9.24	11.07	15.09
6	0.872	1.635	2.204	3.455	5.348	7.88	10.64	12.59	16.81
7	1.239	2.167	2.833	4.255	6.346	9.04	12.02	14.07	18.48
8	1.647	2.733	3.490	5.071	7.344	10.22	13.36	15.51	20.09
9	2.088	3.325	4.168	5.899	8.343	11.39	14.68	16.92	21.67
10	2.558	3.940	4.865	6.737	9.342	12.55	15.99	18.31	23.21
11	3.053	4.575	5.578	7.584	10.341	13.70	17.28	19.68	24.72
12	3.571	5.228	6.304	8.438	11.340	14.85	18.55	21.03	26.22
13	4.102	5.892	7.042	9.299	12.340	15.98	19.81	22.36	27.69
14	4.646	6.571	7.790	10.165	13.339	17.12	21.06	23.68	29.14
15	5.209	7.261	8.547	11.037	14.339	18.25	22.31	25.00	30.58
16	5.782	7.962	9.312	11.912	15.338	19.37	23.54	26.30	32.00
17	6.367	8.672	10.085	12.792	16.335	20.49	24.77	27.59	33.41
18	6.965	9.390	10.865	13.675	17.334	21.60	25.99	28.87	34.80
19	7.575	10.117	11.651	14.562	18.334	22.72	27.20	30.14	36.19
20	8.200	10.851	12.443	15.452	19.337	23.83	28.41	31.41	37.57
22	9.542	12.338	14.041	17.240	21.337	26.04	30.81	33.92	40.29
24	10.896	13.848	15.659	19.037	23.337	28.24	33.20	36.42	42.98
26	12.198	15.379	17.292	20.843	25.336	30.43	35.56	38.89	45.64
28	13.460	16.928	18.939	22.657	27.336	32.62	37.92	41.34	48.28
30	14.693	18.493	20.599	24.470	29.336	34.80	40.28	43.77	50.89
40	22.164	26.509	29.051	33.660	38.582	43.62	51.80	55.76	63.69
50	27.707	34.764	37.589	42.982	48.335	53.33	63.17	67.50	76.15
60	37.455	43.189	46.459	52.204	58.335	63.69	74.40	79.08	88.38
	Not Significant					Significant			



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Populacja
(po 50 osób w grupie)



Placebo



Testowany lek

Osoby bez poprawy

Osoby z poprawą

Interwencja

Efekt

18% pacjentów odniosło
poprawę w grupie placebo

83% pacjentów odniosło
poprawę w grupie leczonej

Istotne?

**Zakładając wartość α na poziomie 0,05, otrzymaliśmy
wynik $p < 0,0001$ – czy jest on istotny statystycznie?**



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Populacja
(po 50 osób w grupie)



Placebo



Testowany lek

Osoby bez poprawy

Osoby z poprawą

18% pacjentów odniosło
poprawę w grupie placebo

83% pacjentów odniosło
poprawę w grupie leczonej

**Zakładając wartość α na poziomie 0,05, otrzymaliśmy
wynik $p < 0,0001$ – czy jest on istotny statystycznie?**

$\alpha = 0,05$

$p < 0,0001$

$p < \alpha$

**WYNIK ISTOTNY
STATYSTYCZNIE**

Efekt
Istotne?



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Czy każdy „istotny” wynik jest klinicznie ważny?

ONWARDS1 - Weekly Icodec versus Daily Glargine U100 in Type 2 Diabetes without Previous Insulin

- P** Dorośli (≥ 18 lat) z cukrzycą typu 2, którzy wcześniej nie otrzymywali insuliny, z wartością HbA1c od 7 do 11% (53,0 do 96,7 mmol/mol) oraz BMI ≤ 40 w chwili kwalifikacji zostali włączeni do badania.
- I** Raz w tygodniu podawana insulina icodec
- C** Raz dziennie podawana insulina glargine U100
- O** Odsetek czasu w zakresie TIR 70–180 mg/dl w tygodniach 48–52, mierzony za pomocą zaślepionego ciągłego monitorowania glikemii.



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH

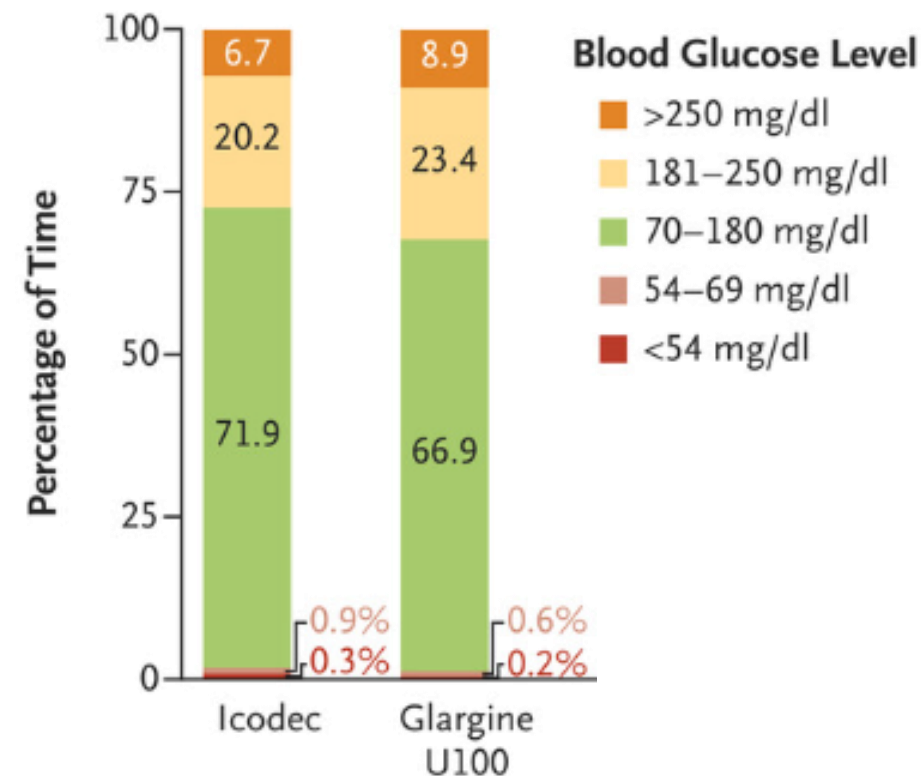


Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Różnica między grupami dla TIR 4,27%, $p < 0.001$

Różnica 1 godziny i 1 minuty czasu spędzonego w zakresie docelowym



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH

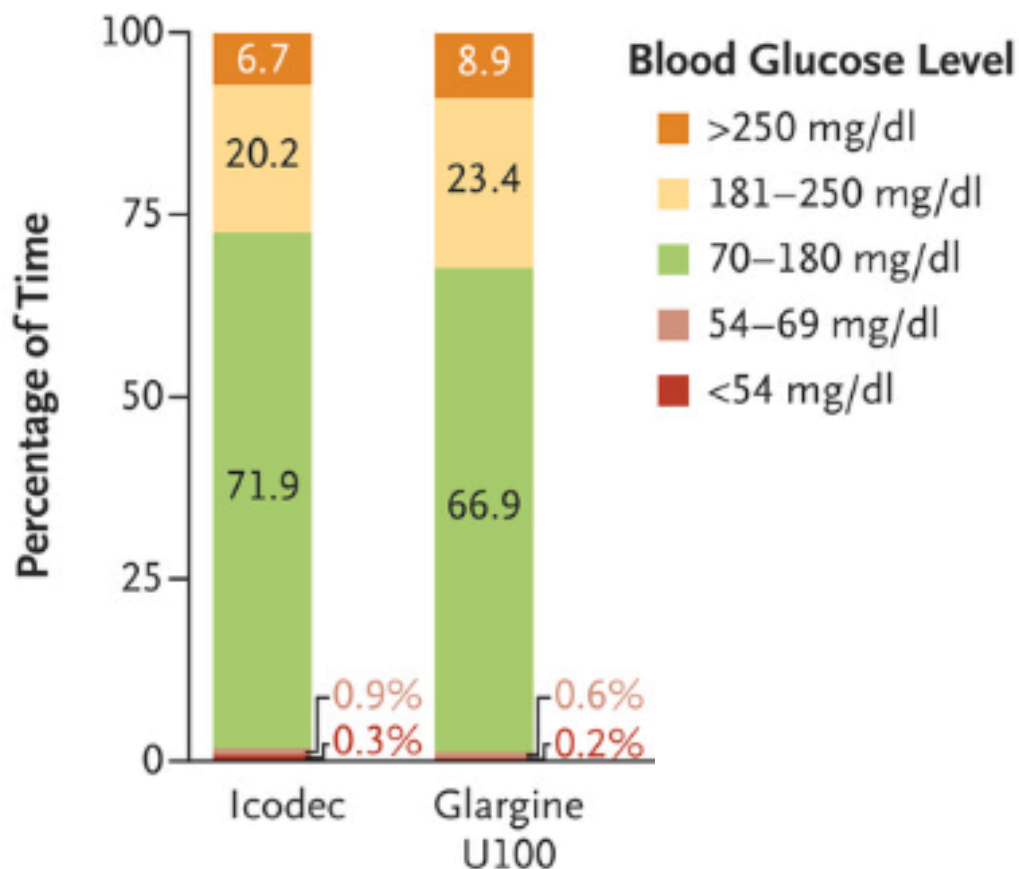


Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Różnica między grupami dla TIR 4,27%, $p < 0.001$

Continuous glucose monitoring and metrics for clinical trials: an international consensus statement

Each of the recommendations in this consensus have been assigned a level of supporting evidence (ie, A, B, C, or E), that adheres to the evidence-grading system of the American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes.³⁸

- A difference of $\geq 5\%$ (absolute percentage points) in time in range is considered clinically meaningful for an individual participant in a clinical study and 3% is considered clinically meaningful for a treatment group difference in mean time in range (B)⁸⁴
- The change in time in range should be reported separately for each study group from beginning to end of the study, and the difference between the study groups should be compared statistically with adjustment for the baseline value (E)
- Studies can be powered to detect a minimum 3% change in mean time in range between study groups (E)

4,27% > 3% = wynik istotny KLINICZNIE



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Podstawy projektowania badań



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



1. Wybór interwencji i hipotezy badawcze



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Hipoteza badawcza

Hipotezy w badaniach epidemiologicznych zwykle dotyczą relacji pomiędzy:

- hipotetycznym czynnikiem ryzyka („narażeniem”) a skutkiem zdrowotnym
- hipotetycznym czynnikiem ochronnym a skutkiem zdrowotnym



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Problem definicji i interpretacji problemu klinicznego



**„Palenie zwiększa
ryzyko raka płuc”**

O ile palenie zwiększa ryzyko raka?
Jak dużo trzeba wypalić, aby zwiększyć to ryzyko?
Czy każdy kto pali będzie miał raka?

**„Aspiryna chroni
przed zawałem”**

Jeśli aspiryna chroni przed zawałem, to czemu
nie podajemy jej wszystkim od małego?



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Stawianie pytania klinicznego

Co powiecie o takim pytaniu:

„Jakie są wyniki leczenia pacjentów z rozpoznaniem raka regionu głowy i szyi jeżeli zastosujemy immunoterapię?”



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Stawianie pytania klinicznego

Co powiecie o takim pytaniu:

„Jakie są wyniki leczenia pacjentów z rozpoznaniem raka regionu głowy i szyi jeżeli zastosujemy immunoterapię?”

- Co rozumiemy przez wyniki leczenia?
- Kogo chcemy brać pod uwagę? Czynniki ryzyka?
- Czy chcemy analizować wszystkie nowotwory regionu głowy i szyi, czy może tylko wybraną (podobną biologicznie) grupę?
- Czy chcemy znać wyniki bliskie, czy dalsze w czasie?



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Pytanie kliniczne musi być precyzyjne (PICO!)

Skrót	Rozwinięcie	Definicja
P	population, patients, problem	populacja, o której chcemy się czegoś dowiedzieć, którą chcemy zbadać, i o której będziemy wnioskować na podstawie naszych badań.
I	intervention	interwencja, lek, procedura lub narażenie (w badaniach obserwacyjnych), których efekt chcemy badać.
C	comparison, control	warunki kontrolne, do których będziemy porównywać efekt interwencji. Może to być grupa kontrolna leczona placebo, otrzymująca leczenie standardowe, lub poddawana innym procedurom kontrolnym. Czasem mogą być to ci sami pacjenci co poddawani interwencji – ale w innym momencie badania.
O	outcome	sposób pomiaru efektu interwencji lub narażenia. Determinuje to, jaką zmienną wyrażony będzie efekt, i jakich statystyk/testów będziemy mogli użyć w analizie. W badaniach klinicznych outcome może być też nazywany punktem końcowym .



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Sformułujmy pytanie kliniczne

„Jakie są wyniki leczenia pacjentów z rozpoznaniem raka regionu głowy i szyi jeżeli zastosujemy immunoterapię?”



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



W jakim stopniu zaawansowania?
P: W jakim wieku, płci?
Z czy bez czynników ryzyka, mutacji?

„Jakie są wyniki leczenia pacjentów z rozpoznaniem raka regionu głowy i szyi jeżeli zastosujemy immunoterapię?”



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



P: W jakim stopniu zaawansowania?
W jakim wieku, płci?
Z czy bez czynników ryzyka, mutacji?

I: Jaki lek? Jak długo?

„Jakie są wyniki **leczenia pacjentów z rozpoznaniem raka
regionu głowy i szyi **jeżeli zastosujemy immunoterapię?**”**



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



P: W jakim stopniu zaawansowania?
W jakim wieku, płci?
Z czy bez czynników ryzyka, mutacji?

I: Jaki lek? Jak długo?

„Jakie są wyniki **leczenia pacjentów z rozpoznaniem raka
regionu głowy i szyi **jeżeli zastosujemy immunoterapię?**”**

C: W porównaniu z innym leczeniem?



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



P: W jakim stopniu zaawansowania?
W jakim wieku, płci?
Z czy bez czynników ryzyka, mutacji?

I: Jaki lek? Jak długo?

„Jakie są wyniki **leczenia pacjentów z rozpoznaniem raka
regionu głowy i szyi **jeżeli zastosujemy immunoterapię?**”**

C: W porównaniu z innym leczeniem?

O: Frakcja sukcesu terapeutycznego?
Czas od śmierci/ progresji/ nawrotu choroby?
Bezpieczeństwo?



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Czy u...

P

Pacjentów w wieku 18-80 lat z rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (krtani, gardła, jamy ustnej) w stadium III-IV...

I

Leczenie onkologiczne, które obejmuje: leczenie operacyjne z rekonstrukcją + pooperacyjna radioterapia lub radiochemioterapia + **immunoterapia**...

C

W porównaniu z pacjentami, których leczenie obejmuje: leczenie operacyjne z rekonstrukcją + pooperacyjna radioterapia lub radiochemioterapia **bez immunoterapii**...

O

Wpływa na przeżycie całkowite (OS – overall survival) po 1, 3, 5 latach?



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Czy u...

P

Pacjentów w wieku 18-80 lat z rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (krtani, gardła, jamy ustnej) w stadium III-IV...

I

Leczenie onkologiczne, które obejmuje: leczenie operacyjne z rekonstrukcją + pooperacyjna radioterapia lub radiochemioterapia + **immunoterapia...**

C

W porównaniu z pacjentami, których leczenie obejmuje: leczenie operacyjne z rekonstrukcją + pooperacyjna radioterapia lub radiochemioterapia **bez immunoterapii...**

O

Wpływa na przeżycie całkowite (OS – overall survival) po 1, 3, 5 latach?



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Czy u...

P

Pacjentów w wieku 18-80 lat z rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (krtani, gardła, jamy ustnej) w stadium III-IV...

I

Leczenie onkologiczne, które obejmuje: leczenie operacyjne z rekonstrukcją + pooperacyjna radioterapia lub radiochemioterapia + **immunoterapia...**

C

W porównaniu z pacjentami, których leczenie obejmuje: leczenie operacyjne z rekonstrukcją + pooperacyjna radioterapia lub radiochemioterapia **bez immunoterapii...**

O

Wpływa na przeżycie całkowite (OS – overall survival) po 1, 3, 5 latach?



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Czy u...

- P** Pacjentów w wieku 18-80 lat z rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (krtani, gardła, jamy ustnej) w stadium III-IV...
- I** Leczenie onkologiczne, które obejmuje: leczenie operacyjne z rekonstrukcją + pooperacyjna radioterapia lub radiochemioterapia + **immunoterapia**...
- C** W porównaniu z pacjentami, których leczenie obejmuje: leczenie operacyjne z rekonstrukcją + pooperacyjna radioterapia lub radiochemioterapia **bez immunoterapii**...
- O** Wpływa na przeżycie całkowite (OS – overall survival) po 1, 3, 5 latach?



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską

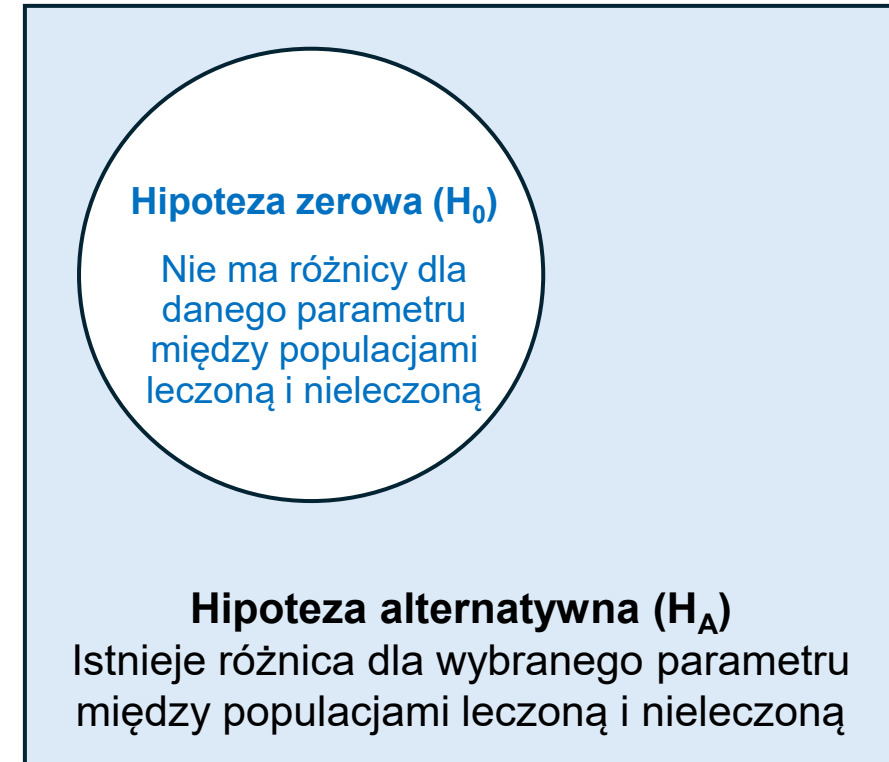


Problem kliniczny

- P** Pacjentów w wieku 18-80 lat z rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (krtani, gardła, jamy ustnej) w stadium III-IV...
- I** Leczenie onkologiczne, które obejmuje: leczenie operacyjne z rekonstrukcją + pooperacyjna radioterapia lub radiochemioterapia + **immunoterapia**...
- C** W porównaniu z pacjentami, których leczenie obejmuje: leczenie operacyjne z rekonstrukcją + pooperacyjna radioterapia lub radiochemioterapia **bez immunoterapii**...
- O** Wpływa na przeżycie całkowite (OS – overall survival) po 1, 3, 5 latach?

Hipoteza statystyczna

Wszystkie możliwości



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



2. Formułowanie celu i punktu końcowego w badaniach interwencyjnych



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Dlaczego robimy badania interwencyjne?

Udokumentowanie skuteczności klinicznej

Porównanie interwencji pod kątem:

- Bezpieczeństwa
- Skuteczności
 - Oszacowanie wielkości efektu, krzywej dawka-efekt
 - Porównanie ze standardem/placebo
 - Różnica
 - Nie-niższosc
 - Wyższosc
 - Równowaznosc



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Punkt końcowy – czyli co tak naprawdę oceniamy?

- istotne klinicznie punkty końcowe badania, czyli mające znaczenie dla pacjenta, np.:
 - zachorowanie,
 - ustąpienie objawów choroby,
 - zgon.



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Rodzaje punktów końcowych

- **Twarde** – o bezpośrednim znaczeniu dla zdrowia uczestnika, np. wystąpienie zawału, zgonu, ustąpienie objawów choroby, urodzenie zdrowego dziecka, wystąpienie powikłań cukrzycy
- **Miękkie** – łatwiejsze do zmierzenia/zaobserwowania, o znanym, ale nie zawsze bezpośrednim znaczeniu dla zdrowia uczestnika, często związane z ryzykiem wystąpienia twardych punktów końcowych, np.:
 - stężenie HbA1c w kontroli cukrzycy (przekładające się na ryzyko odległych powikłań naczyniowych),
 - zmiana masy ciała u pacjentów z chorobą otyłościową (zamiast „osiągnięcia prawidłowej masy ciała”).



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Punkt końcowy – czyli co tak naprawdę oceniamy?

- zastępcze punkty końcowe badania, np.:
 - stężenie kreatyniny w surowicy,
 - stężenie gonadotropiny łożyskowej w surowicy,
 - zapis kardiostokograficzny.



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



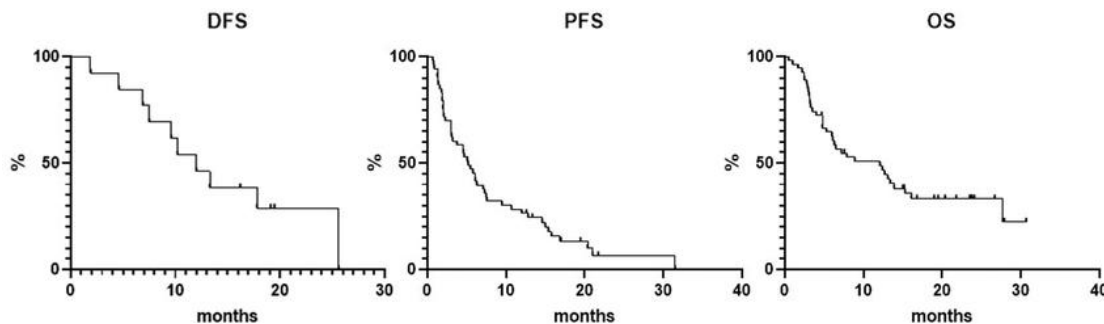
Zastępcze punkty końcowe - przykład z onkologii

Twardy punkt końcowy:

- Overall survival (OS) – czas od randomizacji do zgonu. **GŁÓWNY WYKŁADNIK SKUTECZNOŚCI TERAPII**

Zastępcze:

- Progression-free survival (PFS) – czas od randomizacji do progresji choroby lub zgonu (na podstawie osobnych kryteriów, np. radiologicznych, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors - RECIST)
- Disease-free survival (DFS) – czas od randomizacji do nawrotu choroby (wznowy nowotworu) lub śmierci po zastosowaniu terapii z intencją wyleczenia.



<https://www.nature.com/articles/s41571-023-00823-5>
[https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(22\)00015-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(22)00015-8/fulltext)
<https://dailynews.ascopubs.org/doi/disease-free-survival-clinical-trial-endpoint-does-matter-and-whom>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37202499>
Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (europa.eu)



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego

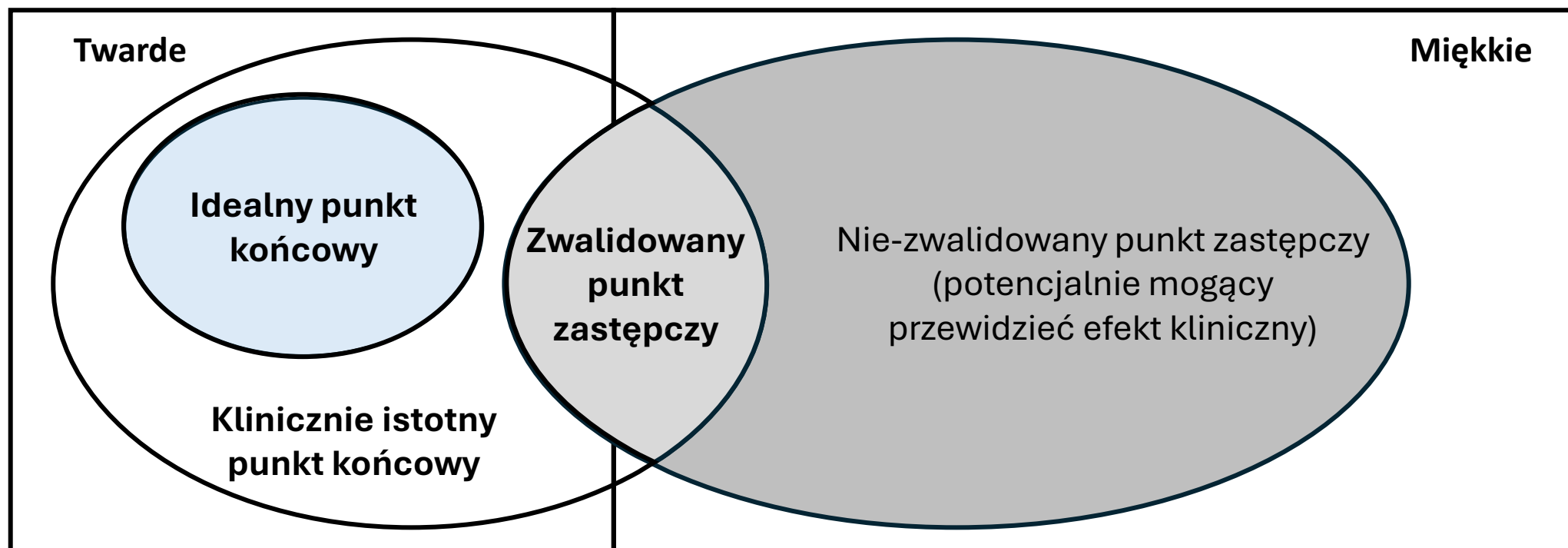


Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Podział punktów końcowych



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Jak zaprojektować dobry złożony punkt końcowy?

1. Czy składowe mają podobne znaczenie?
2. Czy któreś składowe występują częściej?
3. Czy podłoże biologiczne składowych jest na tyle podobne, że można oczekiwać podobnych redukcji względnego ryzyka?



Udar

Hospitalizacja z
powodu UA/STEMI

Niedokrwienie serca
niezakończone zgonem

Śmierć z powodu zdarzenia
sercowo-naczyniowego



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Decyzja o wyborze punktów końcowych

O tym, które punkty końcowe mierzyć w badaniu, decyduje **Główny Badacz**, biorąc pod uwagę pytanie kliniczne na które badanie ma odpowiedzieć, obecny stan wiedzy oraz doświadczenie kliniczne (np. czy dany punkt końcowy da się zmierzyć/zaobserwować przy danym projekcie badania).

Czasem wybór punktu końcowego podyktowany jest wytycznymi zewnętrznymi, np. regulatora (np. EMA, FDA), który wymaga zmierzenia wybranych punktów końcowych przed dopuszczeniem leku na rynek.



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Rzędy punktów końcowych

Punkt końcowy	Opis	Znaczenie w analizie
Pierwszorzędowy	Predefiniowany, odpowiada bezpośrednio na hipotezę badania	Podstawowy wynik Analiza mocy
Drugorzędowy	Oceniane po pierwszorzędowych, grupa nie musi być wystarczająca do ich analizy z wystarczającą mocą, ostrożnie w interpretacji	Analiza podgrup
Eksploracyjny	Dodatkowe porównania, bez konieczności raportowania	Analizy dodatkowe, Ocena mechanizmu, Hypothesis-generating



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



3. Wybór modelu badania klinicznego



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



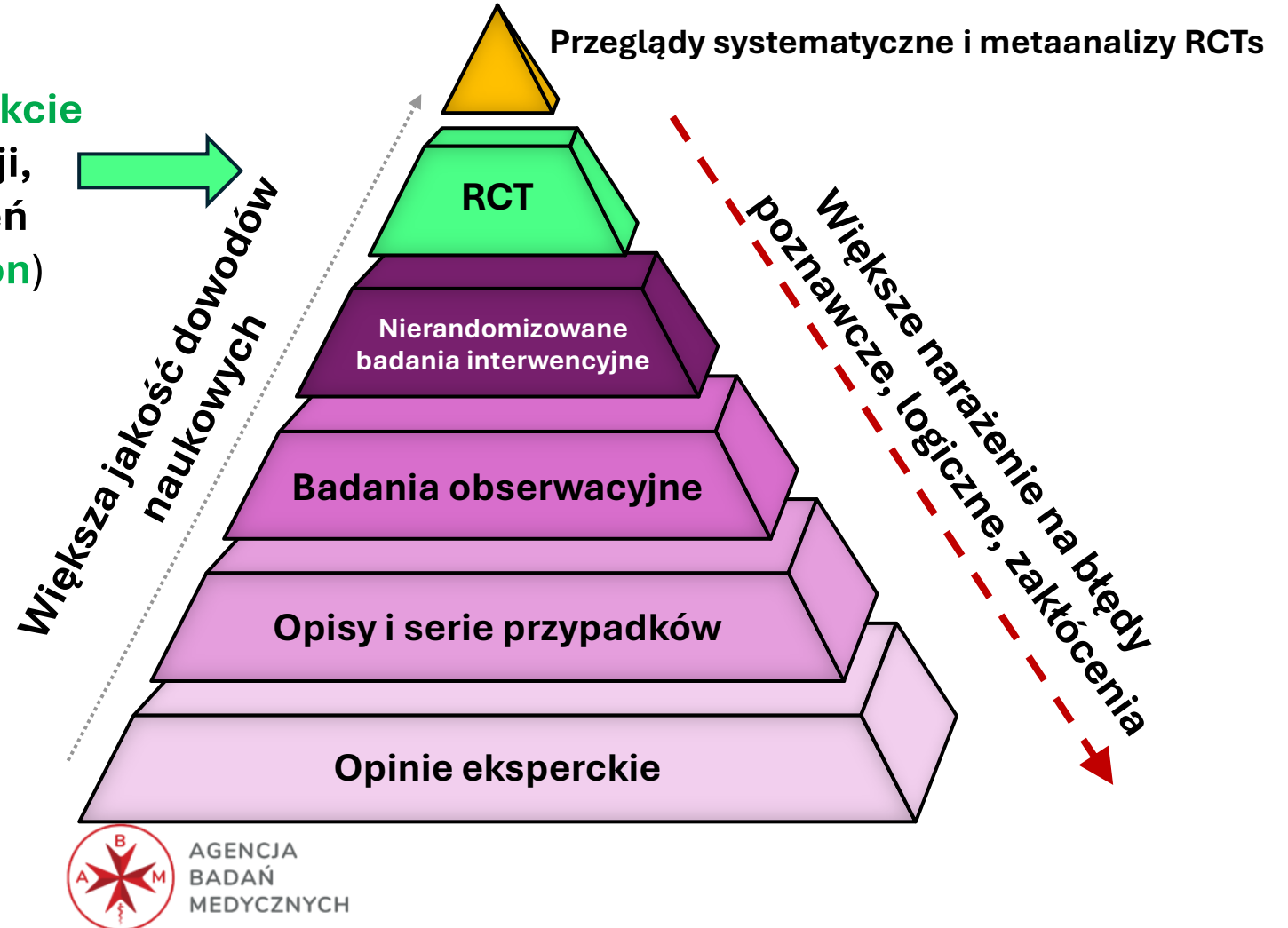
Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Hierarchia dowodów naukowych - dlaczego RCTs?

Umożliwia **wnioskowanie o efekcie**
jednej konkretnej interwencji,
minimalizuje ryzyko zakłóceń
(**strong evidence for causation**)





Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Badanie eksperymentalne – interwencyjne

- Badania eksperymentalne (interwencyjne) wymagają **aktywnego podejścia do zmiany czynników determinujących chorobę (np. narażenia)**
- Zasadniczą cechą badania eksperymentalnego jest **losowy przydział osób do grupy badanej i kontrolnej.**



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Badania biomedyczne

Czy badacz ma wpływ na osoby badane
(wprowadza narażenie, czynnik ochronny, interwencję)?

Badania obserwacyjne

Badania interwencyjne/
eksperymentalne

Zawsze prospektywne

Zawsze* z grupą
odniesienia/kontrolną



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Badania biomedyczne

Czy badacz ma wpływ na osoby badane
(wprowadza narażenie, czynnik ochronny, interwencję)?

Badania obserwacyjne

Badania interwencyjne/ eksperymentalne

Zawsze prospektywne

Zawsze* z grupą
odniesienia/kontrolną

W kontekście prawno-administracyjnym „badanie biomedyczne” i „badanie kliniczne” mają nieco inny zakres znaczeniowy niż w języku „naukowym”.

- 1) „badanie biomedyczne” oznacza każde badanie dotyczące ludzi, mające na celu:
 - a) odkrycie lub potwierdzenie klinicznych, farmakologicznych lub innych farmakodynamicznych skutków jednego lub większej liczby produktów leczniczych;
 - b) stwierdzenie wszelkich działań niepożądanych jednego lub większej liczby produktów leczniczych; lub
 - c) zbadanie wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania jednego lub większej liczby produktów leczniczych;mające na celu upewnienie się co do bezpieczeństwa lub skuteczności tych produktów leczniczych;
- 2) „**badanie kliniczne**” oznacza badanie biomedyczne spełniające którykolwiek z następujących warunków:
 - a) przydział uczestnika do danej strategii terapeutycznej ustalany jest z góry i odbywa się w sposób niestanowiący standardowej praktyki klinicznej zainteresowanego państwa członkowskiego;
 - b) decyzja o przepisaniu badanego produktu leczniczego jest podejmowana łącznie z decyzją o włączeniu uczestnika do badania biomedycznego; lub
 - c) oprócz standardowej praktyki klinicznej u uczestników wykonuje się dodatkowe procedury diagnostyczne lub procedury monitorowania;

W praktyce, badanie kliniczne (produktu leczniczego) zawsze będzie badaniem interwencyjnym, prawie zawsze z grupą kontrolną, i chcielibyśmy, by było randomizowane i podwójnie zaślepiene



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Badania interwencyjne – rodzaje

- Model dwóch lub więcej niezależnych grup
- Model krzyżowy
- Model grupowy
- Model sekwencyjny
- Model adaptacyjny
- Model mieszany

Parallel Trial



Randomisation Treatment



Screening



Treatment A

Treatment C

Treatment B



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

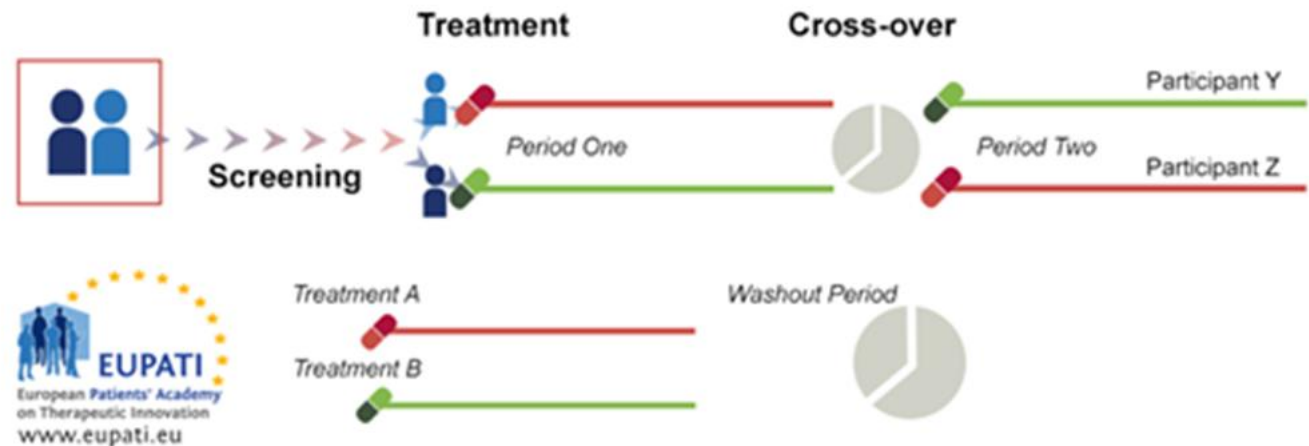
Dofinansowane przez
Unię Europejską



Badania interwencyjne – rodzaje

- Model dwóch lub więcej niezależnych grup
- **Model krzyżowy**
- Model grupowy
- Model sekwencyjny
- Model adaptacyjny
- Model mieszany

Cross-over Trial



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



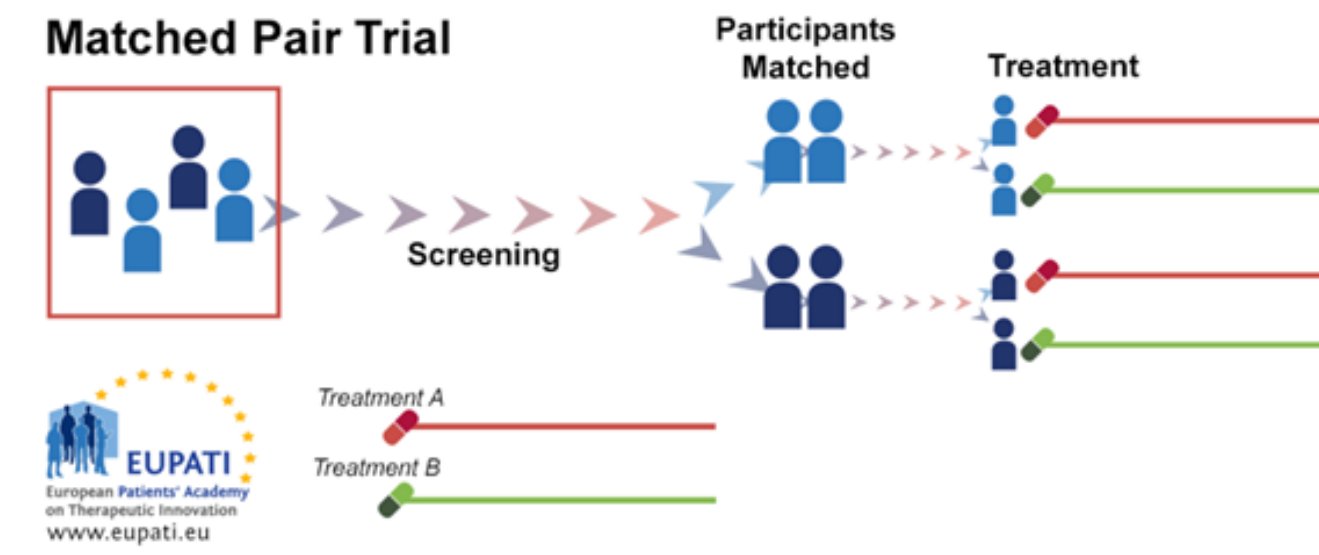
Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Badania interwencyjne – rodzaje

- Model dwóch lub więcej niezależnych grup
- Model krzyżowy
- **Model grupowy**
- Model sekwencyjny
- Model adaptacyjny
- Model mieszany



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



4. Formułowanie problemów badawczych, celów i hipotez w oparciu o przegląd literatury

Case study 1: *LAMainDiab – lisdeksamfetamina vs
metylfenidat dla pacjentów pediatrycznych z zespołem
ADHD i cukrzycą typu 1 - randomizowane krzyżowe
badanie kliniczne*



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH

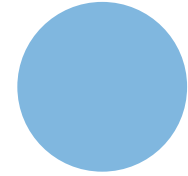


Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Cukrzyca typu 1 (T1D)

- Choroba metaboliczna spowodowana zniszczeniem produkujących insulinę komórek beta w trzustce
- Typowo zachorowują dzieci oraz młodzi dorośli (jedna z najbardziej obciążających chorób przewlekłych w pediatrii)
- Wymaga podawania insuliny (zastrzyki lub pompa insulinowa) przez całe życie
- Pomimo zastosowania nowoczesnych technologii, jedynie ~40% dzieci osiąga docelową kontrolę glikemii ([Zimmermann et al. 2025](#))



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH

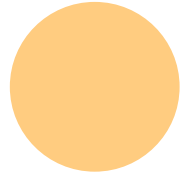


Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Zespół nadpobudliwości z deficytem uwagi (ADHD)

- Najczęstsze zaburzenie neurorozwojowe u dzieci w wieku szkolnym (5-10%)
- Podstawą terapii jest edukacja rodziców oraz farmakoterapia (leki poprawiające kontrolę impulsów oraz uwagę)
- Nieleczone prowadzi do powikłań w postaci gorszych wyników w nauce, zachowań agresywnych i aspołecznych, zaburzeń lękowych i depresyjnych, problemów z nadużywaniem substancji psychoaktywnych, a także zwiększa ryzyko wypadków i zgonów z ich powodu.
- W Polsce dostęp do diagnostyki oraz leczenia ADHD jest utrudniony ([raport NIK](#))



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH

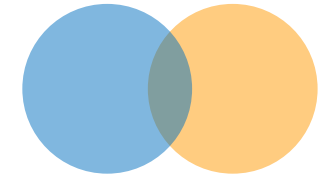


Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



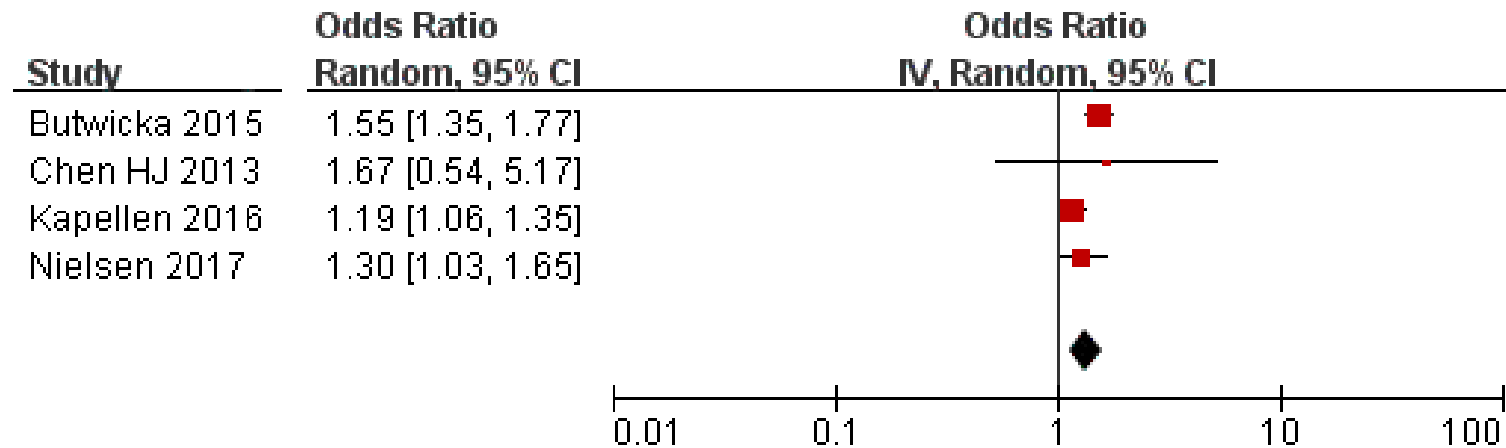
Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Punkty wspólne

- ADHD u dzieci z T1D występuje częściej niż w populacji ogólnej



Front Pediatr. 2022 Sep 29;10:936813. doi: 10.3389/fped.2022.936813



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH

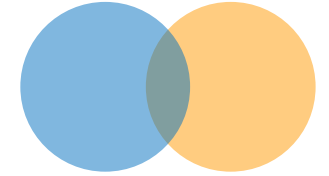


Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



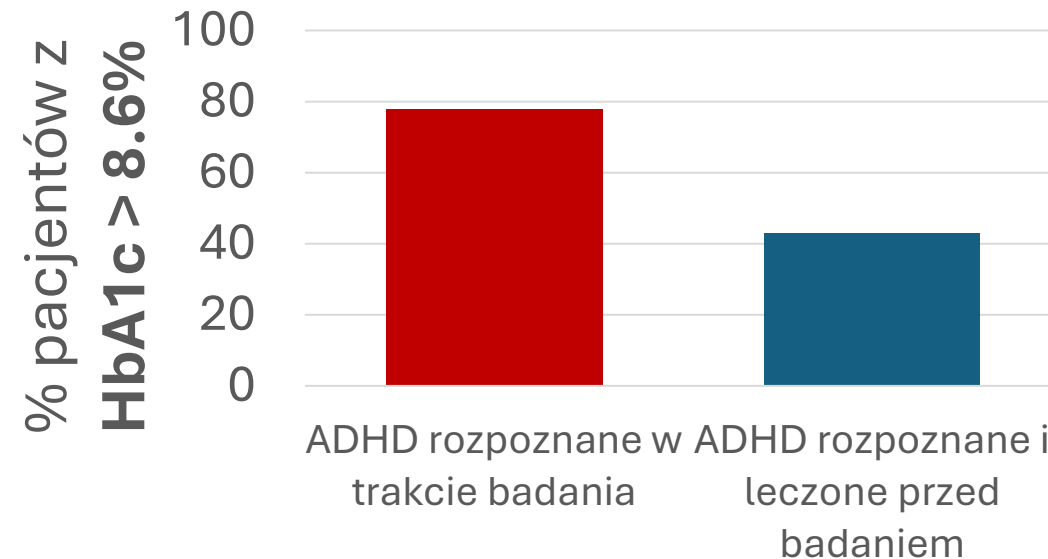
Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Punkty wspólne

- **Dzieci z T1D i ADHD osiągnęły gorszą kontrolę metaboliczną, mają większe ryzyko zagrażających życiu ostrych powikłań i hospitalizacji**



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską

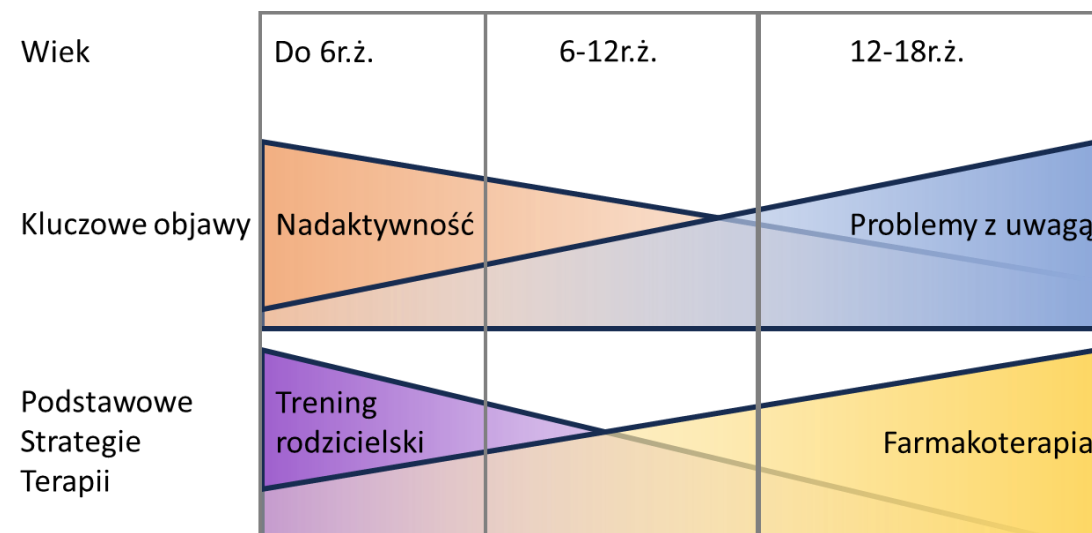


AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH

Terapia ADHD

Podstawową zalecaną interwencją jest psychoedukacja (zwłaszcza rodziców) ALE – ADHD jest zaburzeniem neurorozwojowym, i **niezbędna** jest w nim farmakoterapia:

- Metylfenidat (MPH) - **lek pierwszego rzutu** do leczenia ADHD u dzieci w Polsce.
 - względnie krótki okres działania → „objawy końca dawki”, np. chwilowy znaczny wzrost apetytu i nadaktywności.
- Lisdeksamfetamina (LDX) – prolek, **stabilniejszy profil i dłuższy czas działania** (do 13h).
 - Jest to lek nowy, dostępny na rynkach amerykańskim i europejskim od kilku lat. **Niedostępny na Polskim rynku.**



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH

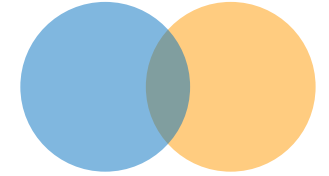


Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Problemy kliniczne / pytania badawcze

- Jaka jest rzeczywista częstość ADHD u dzieci z T1D w Polsce?
- Jakie są potrzeby tej grupy pacjentów w zakresie koordynacji opieki diabetologicznej i psychiatrycznej?
- Czy standardowe leki zarejestrowane do leczenia ADHD są tak samo skuteczne/bezpieczne u dzieci z T1D?
- Czy skuteczne leczenie ADHD przekłada się na poprawę kontroli T1D?



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH

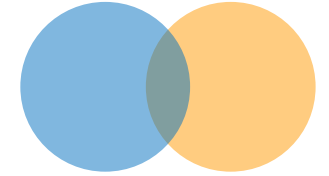


Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Problemy kliniczne / pytania badawcze

- Jaka jest rzeczywista częstość ADHD u dzieci z T1D w Polsce?
→ **Przekrojowe badanie populacyjne (screening)**
- Jakie są potrzeby tej grupy pacjentów w zakresie koordynacji opieki diabetologicznej i psychiatrycznej?
→ **Badania jakościowe (wywiady z lekarzami, rodzicami, dziećmi)**
- Czy standardowe leki zarejestrowane do leczenia ADHD są tak samo skuteczne/bezpieczne u dzieci z T1D?
→ **Badanie kliniczne**
- Czy skuteczne leczenie ADHD przekłada się na poprawę kontroli T1D?
→ **Badanie kliniczne**



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



P

Kryteria włączenia

- Wiek 8-16,5 roku w momencie włączenia do badania;
- **T1D rozpoznana i leczona** (funkcjonalna insulinoterapia) od min. 12 miesięcy przed podpisaniem zgody
- **ADHD rozpoznane według kryteriów DSM-5 potwierdzone** przez psychiatrę lub według innych uznawanych w Polsce kryteriów, potwierdzonych przez osobę uprawnioną jako zgodne z DSM-5; **(może być już w trakcie leczenia jeśli stosowany jest MPH!)**
- **Obywatelstwo polskie i polskie ubezpieczenie zdrowotne.**
- W przypadku pacjentek zdolnych do zajścia w ciążę, które rozpoczęły współżycie stosowanie skutecznej antykoncepcji przez cały okres udziału w badaniu, a w przypadku pacjentek, które nie rozpoczęły współżycia zachowanie wstrzeźliwości seksualnej.
- **Dodatkowe kryteria rozpoczęcia farmakoterapii:**
 - Przebycie pełnej terapii PTBM, tj. udział w minimum 8 spotkaniach
 - Nasilenie objawów ADHD upośledzające funkcjonowanie dziecka (wynik w kwestionariuszu Conners 3 >60 pkt w skali „nadaktywność/impulsywność” lub „nieuwaga” w kwestionariuszu rodzica lub dziecka - kryterium to będzie rozpatrywane tylko przed włączeniem pierwszego badanego leku);
 - Zdolność do pożknięcia tabletki/kapsułki;
 - Brak przeciwwskazań do rozpoczęcia farmakoterapii LDX lub MPH.



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Kryteria wyłączenia (podstawowe – dodatkowe na etapie rozpoczęcia farmakoterapii)

Diabetologiczne:

- $DDI < 0,3 \text{ j/kg}$ i $HbA1c \leq 6,5\%$ z ostatnich 3 miesięcy (kliniczna częściowa remisja T1D);
- Skrajnie nieprawidłowe wyrównanie cukrzycy – średnia $HbA1c$ z ostatniego roku $\geq 12\%$ (nie uwzględniając pomiaru $HbA1c$ przy rozpoznaniu T1D);

Pediatryczne:

- Niskorosłość lub niedowaga
- Jawne klinicznie choroby układu sercowo-naczyniowego: rozpoznana hemodynamicznie istotna wada serca, zaawansowana miażdżyca naczyń;
- Rozpoznana nadczynność tarczycy wymagająca leczenia
- Noworozpoznane choroby (rozpoznanie do 1m przed podpisaniem świadomej zgody) mogące wpływać na ocenę skuteczności badanych leków lub bezpieczeństwo

uczestnika badania. Rozpoznane niepełnosprawność umysłowa lub inna niepełnosprawność uniemożliwiająca udział w badaniu lub dostosowanie się do jego reżimu terapeutycznego;

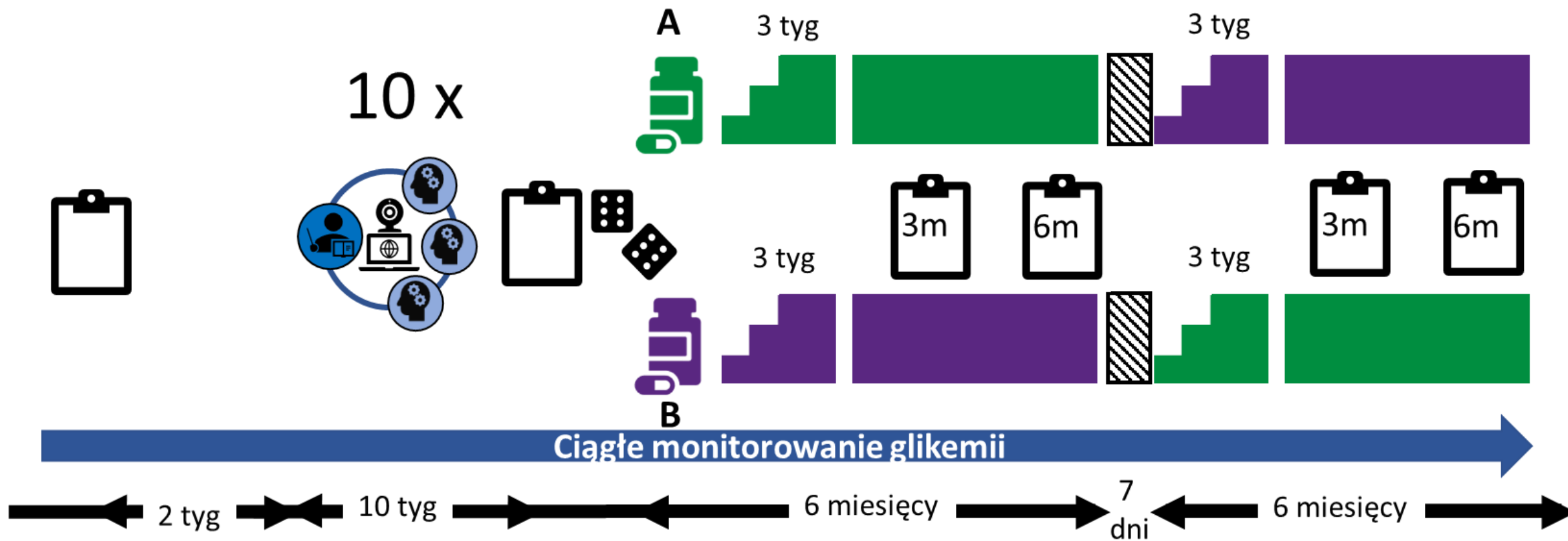
Neurologiczno-psychiatryczne:

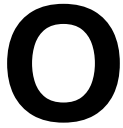
- Rozpoznana choroba lub zaburzenie psychiczne uniemożliwiające udział w badaniu np. choroba afektywna dwubiegunowa, schizofrenia, inne zaburzenia psychotyczne;
- Zadeklarowany przez rodziców/opiekunów prawnych brak możliwości lub chęci przyjazdu do Ośrodka w czasie określonym przez protokół, w szczególności - w celu odbioru leków badanych na etapie dostosowania dawki (konieczność odbioru 4-5 razy na przestrzeni 6-8 tygodni, za każdym razem w ciągu 2-3 dni od otrzymania zaleceń);



Rodzaj badania:

interwencyjne niekomercyjne badanie kliniczne randomizowane i skrzyżowane





Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Cel pierwszorzędowy:

- Ocena i porównanie wpływu leczenia LDX i MPH na nasilenie objawów ADHD (kwestionariusz Conners 3 w wersji szczegółowej oceniana przez rodzica i dziecko, skale “nieuwaga” oraz “nadaktywność/impulsywność”)

Cele drugorzędowe - ocena wpływu leczenia MPH i LDX na:

- poprawę kontroli glikemii ocenianej odsetkiem HbA1c oraz CGM
- jakość życia (PedsQL),
- frakcję (%) pacjentów osiągających znaczącą poprawę nasilenia objawów ($\geq 1/3$)
- frekwencję w szkole



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Finansowane: Agencja Badań Medycznych

Lider Konsorcjum: Uniwersytet Medyczny w Łodzi



UNIWERSYTET
MEDYCZNY
W ŁODZI

Konsorcjanci:

- Ogólnopolska Federacja Organizacji Pomocy Dzieciom i Młodzieży Chorym na Cukrzycę
- Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Centralny Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi



SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ
CENTRALNY SZPITAL KLINICZNY
UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO W ŁODZI



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



5. Projektowanie badań – błędy systematyczne w badaniach klinicznych i jak im przeciwdziałać?



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



**Zakłócenia systematyczne,
tendancyjność, błąd systematyczny,
obciążenie** - nieprzypadkowy błąd
wynikający z projektu badania,
sposobu zbierania danych lub
nieplanowanych czynników, który w
powtarzalny sposób zmienia wynik,
zniekształcając obserwowaną
zależność.



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



(Nieprawidłowa) Metodologia

(Źle zaplanowana) Rekrutacja pacjentów

(Nierzetelna) Analiza statystyczna



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



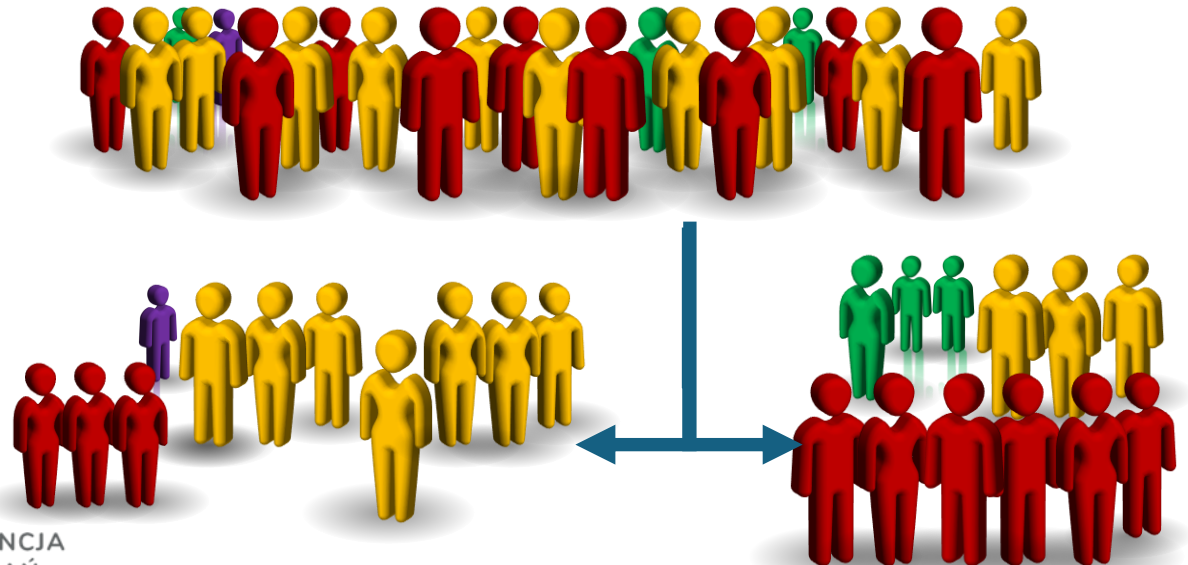
Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



W badaniach interwencyjnych...

- kontrolujemy/przydzielamy narażenie – ale również jesteśmy narażeni na błędy systematyczne (świadomie bądź nie)
- Jeśli przydział do leczenia zależy od jakiegoś czynnika, który ma jednocześnie wartość prognostyczną – powstaje ryzyko błędu systematycznego (efekt leku będzie zwiększony/zmniejszony przez efekt zakłócający).
- **Ciężko w praktyce przewidzieć, jaki błąd wygenerujemy.**



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

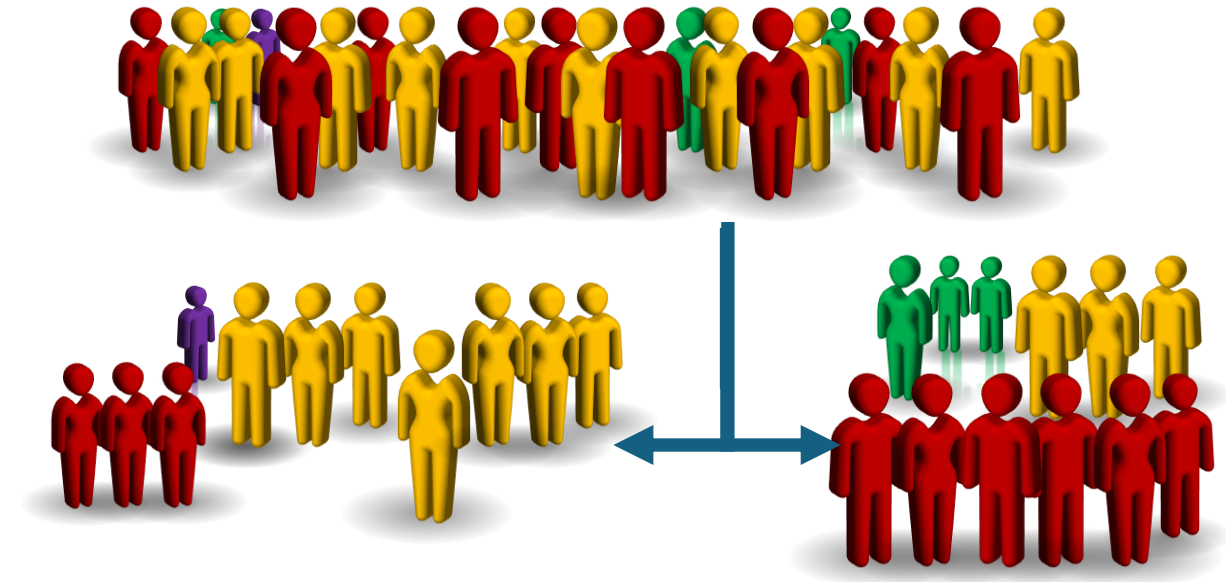
Dofinansowane przez
Unię Europejską



W praktyce...

Wyobraźmy sobie dwa scenariusze przydziału do leczenia nowym, dopiero testowanym, lekiem onkologicznym:

1. Lek dajemy najciężej chorym, bo wiemy, że leczenie standardowe nie zadziała;
2. Lek dajemy chorym w najlepszym stanie ogólnym, ponieważ ma duże ryzyko toksyczności



Niezależnie od decyzji, generujemy bias



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Teoria a praktyka we wnioskowaniu statystycznym



Skąd wiemy, czy nasz lek działa, jeżeli:
część osób nie odpowie niezależnie od jego skuteczności,
a części osób niezależnie się poprawi...

Lek



**Liczymy, że nasze próby
są rzeczywiście losowe!**

Placebo



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



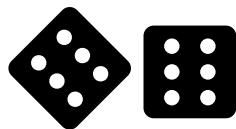
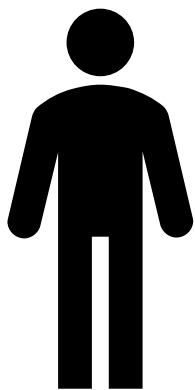
Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Randomizacja – przydział losowy

- Sposób przydziału uczestników badania do grup (np. badanej i kontrolnej) który nie zależy od badacza włączającego pacjenta lub protokołu badania, lecz jest oparty na przydziale losowym.
- Poszczególne przydziały oparte są na liście randomizacyjnej utworzonej przed rozpoczęciem badania w sposób losowy.
- Przydział/randomizacja w chwili włączenia pacjenta może polegać na otwarciu nieprzezroczystej koperty lub poprzez system informatyczny odnoszący się do listy randomizacyjnej.



A

A

B

A

B

B

Generujemy w wybrany sposób listę
kolejnych przydziałów do grup A i B



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



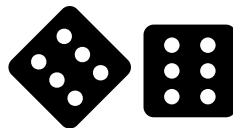
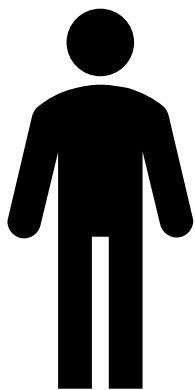
Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską

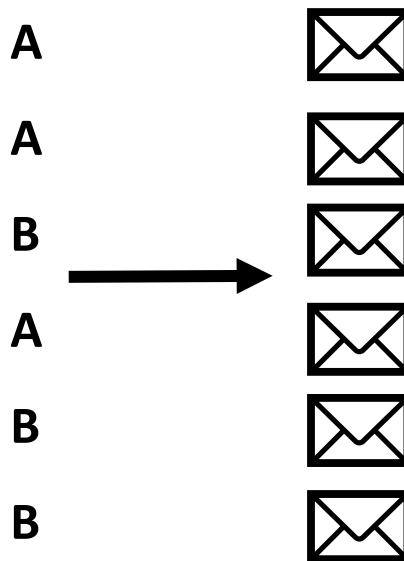


Randomizacja – przydział losowy

- Sposób przydziału uczestników badania do grup (np. badanej i kontrolnej) który nie zależy od badacza włączającego pacjenta lub protokołu badania, lecz jest oparty na przydziale losowym.
- Poszczególne przydziały oparte są na liście randomizacyjnej utworzonej przed rozpoczęciem badania w sposób losowy.
- Przydział/randomizacja w chwili włączenia pacjenta może polegać na otwarciu nieprzezroczystej koperty lub poprzez system informatyczny odnoszący się do listy randomizacyjnej.



Generujemy w wybrany sposób listę
kolejnych przydziałów do grup A i B



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



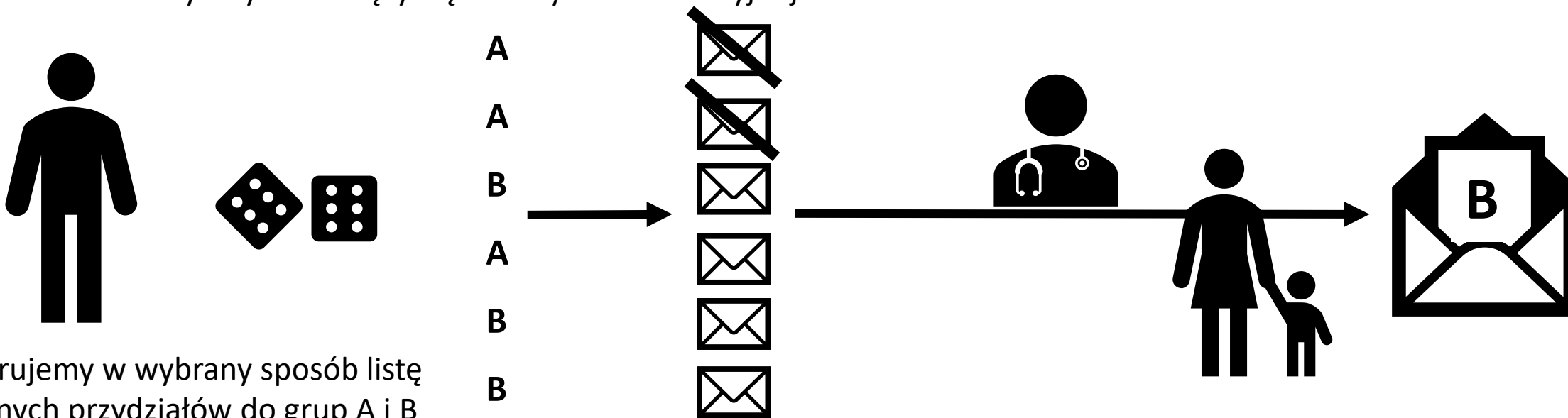
Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Randomizacja – przydział losowy

- Sposób przydziału uczestników badania do grup (np. badanej i kontrolnej) który nie zależy od badacza włączającego pacjenta lub protokołu badania, lecz jest oparty na przydziale losowym.
- Poszczególne przydziały oparte są na liście randomizacyjnej utworzonej przed rozpoczęciem badania w sposób losowy.
- Przydział/randomizacja w chwili włączenia pacjenta może polegać na otwarciu nieprzezroczystej koperty lub poprzez system informatyczny odnoszący się do listy randomizacyjnej.



Generujemy w wybrany sposób listę
kolejnych przydziałów do grup A i B



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego

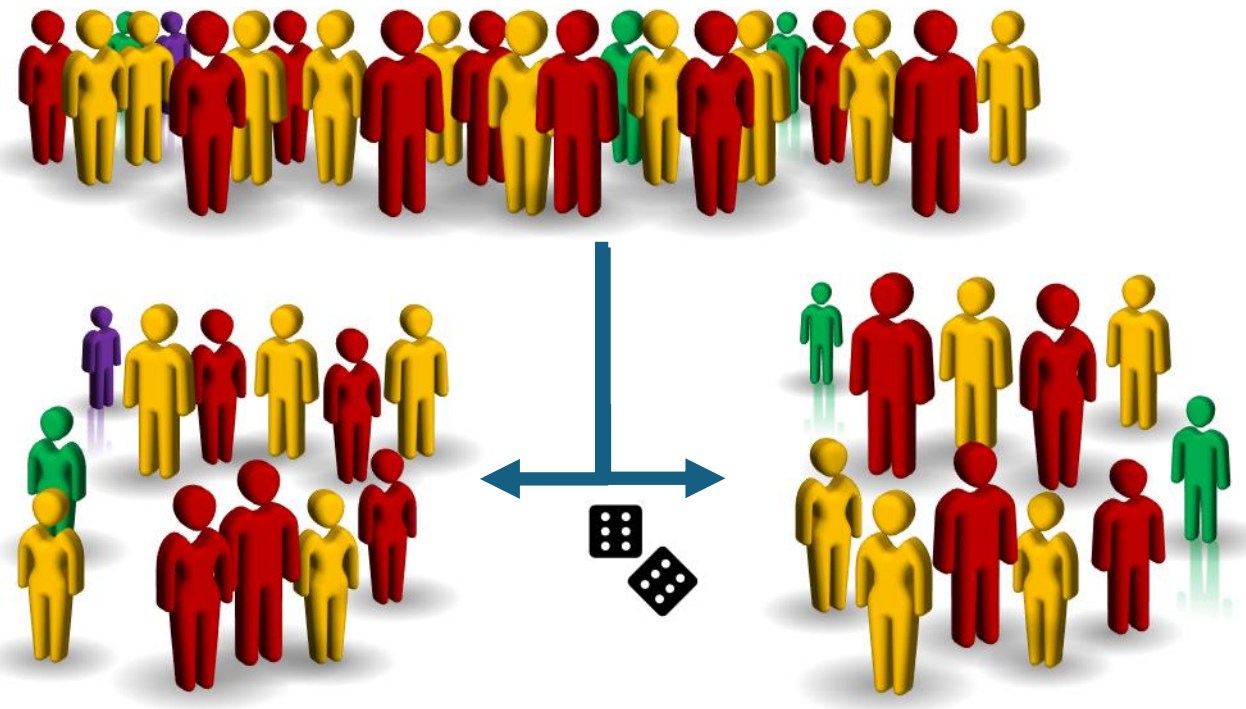


Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



- Każdy uczestnik badania ma takie samo prawdopodobieństwo przydzielenia do danej interwencji
- Przydział oparty jest na losowaniu, więc ani uczestnik ani badacz nie mogą przewidzieć przydziału pacjenta (**tzw. allocation concealment** – „nieprzewidywalność przydziału”?) – zmniejsza selection bias
- Zmniejsza też confounding, ponieważ rozkłada wszystkie czynniki prognostyczne (znane i nieznane) w przybliżeniu równo między grupami



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego

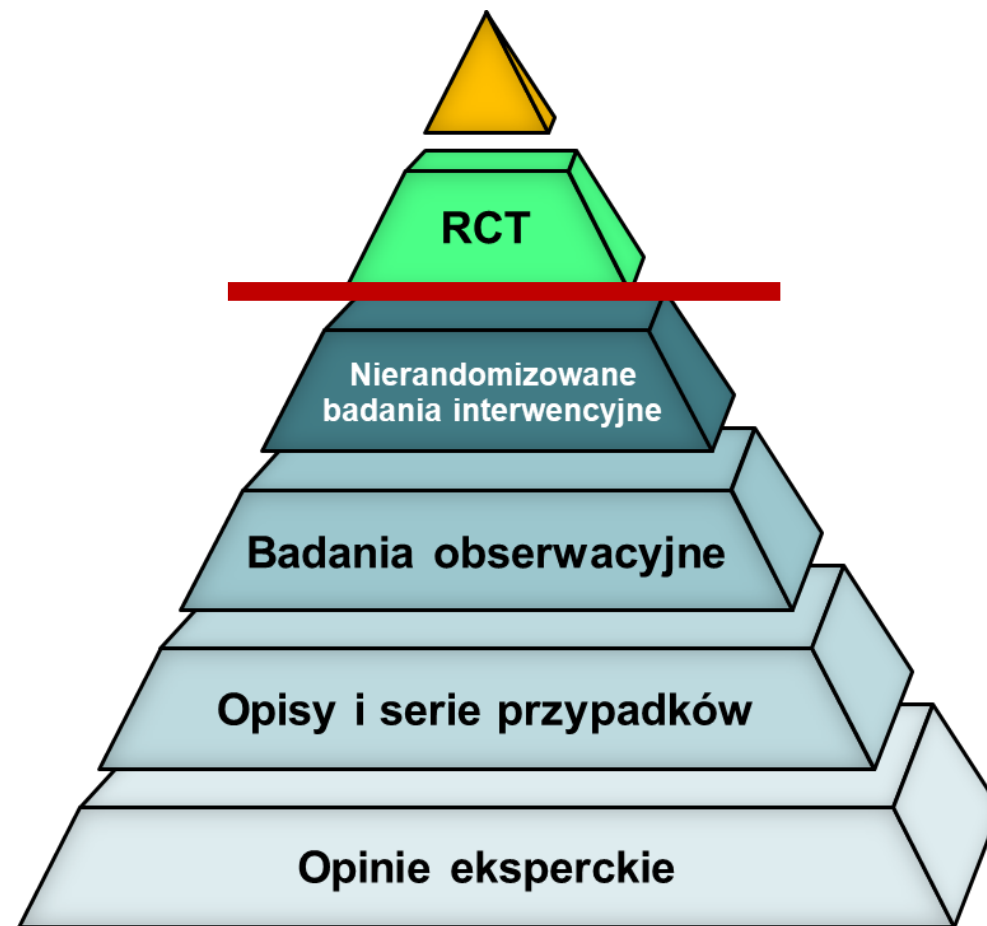


Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



- Każdy uczestnik badania ma takie samo prawdopodobieństwo przydzielenia do danej interwencji
- Przydział oparty jest na losowaniu, więc ani uczestnik ani badacz nie mogą przewidzieć przydziału pacjenta (**tzw. allocation concealment** – „nieprzewidywalność przydziału”?) – zmniejsza selection bias
- Zmniejsza też confounding, ponieważ rozkłada wszystkie czynniki prognostyczne (znane i nieznane) w przybliżeniu równo między grupami



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Co, jeśli uda się zgadnąć?

- **Allocation concealment jest tym, co zapobiega selection/allocation bias**
- Jeśli w badaniu osoba prowadząca randomizację wie (lub może z dużym prawdopodobieństwem zgadnąć) jaki będzie jej wynik – pojawiają się dylematy.



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



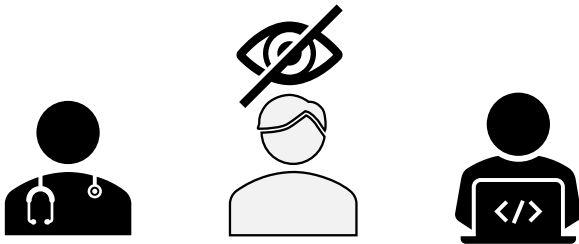
Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



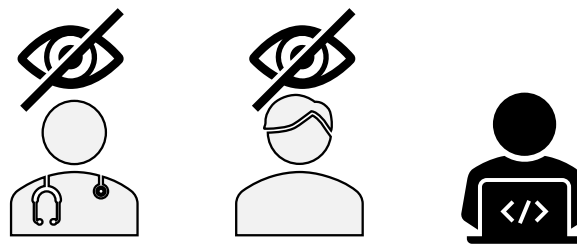
Zaślepienie

- expectation bias



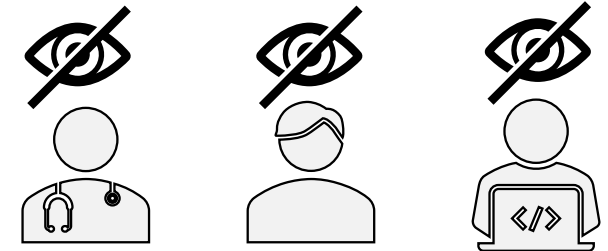
Zaślepienie pojedyncze
- najczęściej zaślepiony jest
**uczestnik badania (osoba
przyjmująca lek)**

- observer bias
- selection/allocation bias



Zaślepienie podwójne
- zaślepiony jest uczestnik
badania (osoba przyjmująca
lek) **oraz (najczęściej) lekarz
prowadzący leczenie i
oceniający punkty końcowe**

- expectation bias
- observer bias
- selection/allocation bias
- reporting bias, cherrypicking



Zaślepienie potrójne
- zaślepiony jest uczestnik
badania (osoba przyjmująca
lek), personel medyczny **oraz
osoba analizująca dane**



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Kiedy wolno prowadzić badania niezaślepiene

W skrócie – kiedy skuteczne zaślepienie jest niemożliwe, nieetyczne lub niecelowe ze względu na to, co badamy:

- Badania nad zabiegami chirurgicznymi
- Dotyczące zmiany stylu życia
- Badania kliniczne produktów leczniczych fazy 4
- Badania w których kwestie etyczne uniemożliwiają zaślepienie
- Badania w których nie ma możliwości dobrania grupy kontrolnej

Schulz, K.F., Grimes, D.A. (2002) Blinding in randomised trials: hiding who got what. *Lancet*, 359, 696-700. Retrieved 21 August, 2015,



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



6. Projektowanie badań – określenie wielkości próby i analiza mocy statystycznej



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Wnioskowanie statystyczne: Sprawdzenie hipotez względem rzeczywistości

		Rzeczywistość	
Decyzja		H_0 fałszywa Lek działa	H_0 prawdziwa Lek nie działa
	Odrzucam H_0 Moim zdaniem lek działa		Błąd typu 1 (α)
	Nie odrzucam H_0 Moim zdaniem lek nie działa	Błąd typu 2 (β)	



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Kiedy błąd typu 2 może się wydarzyć?



Lek



Placebo



część osób nie odpowie niezależnie od jego skuteczności,
a części osób niezależnie się poprawi...



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Błąd typu 2 (wynik fałszywie ujemny, β)



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH

Brak różnicy przy rzeczywistej
skuteczności leku



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



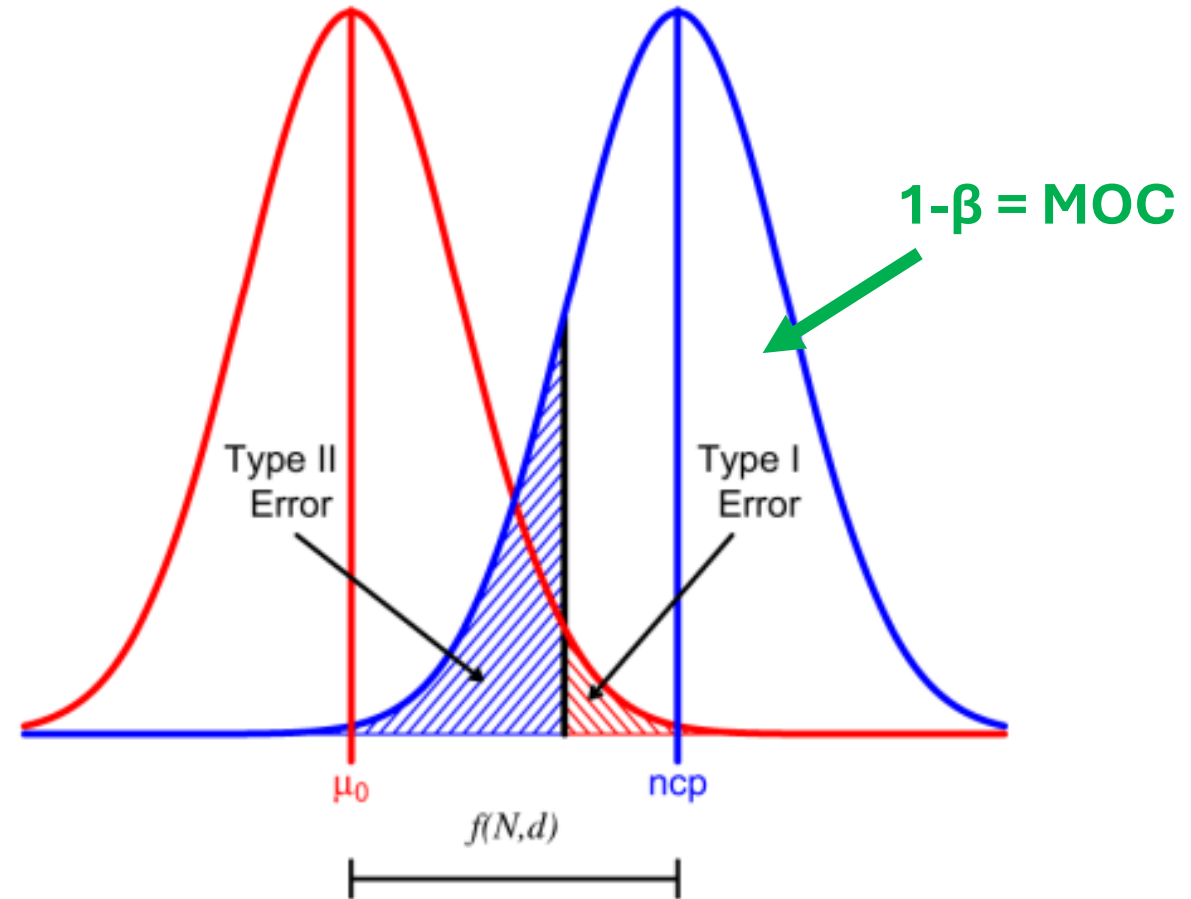
1

Moc statystyczna

β – prawdopodobieństwo błędu typu II - wyniku fałszywie ujemnego (stwierdzamy, że lek nie działa – chociaż działa)

Moc statystyczna ($1 - \beta$) – prawdopodobieństwo wykrycia różnicy (stwierdzenia, że lek działa – jeśli rzeczywiście działa)

Na potrzeby badań klinicznych zwykle żądamy, żeby moc wynosiła 80-90%



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Siła a konserwatywność testu

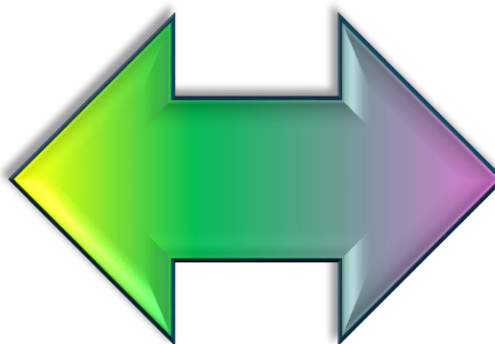
Nie potwierdzaj
niczego czego nie
jesteś pewien

Nie odrzucaj H_0 bez
bardzo silnych
dowodów

Niska α

Wysoka β

Niska moc



**Wykryj różnice
gdzie się da**

Odrzucaj H_0 tak często
jak to możliwe

Wysoka α

Niska β

Wysoka moc

Klasycznie:

$\alpha=0.05$

$\beta=0.1-0.2$

Moc=80-90%



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Jak to działa w praktyce?

Przy danej liczebności grupy:

- Im **większa różnica**, tym łatwiej ją wykryć (**większa moc**)
- Im **mniejsza zmienność** w obrębie danej cechy, tym łatwiej wykryć różnicę (**większa moc**)

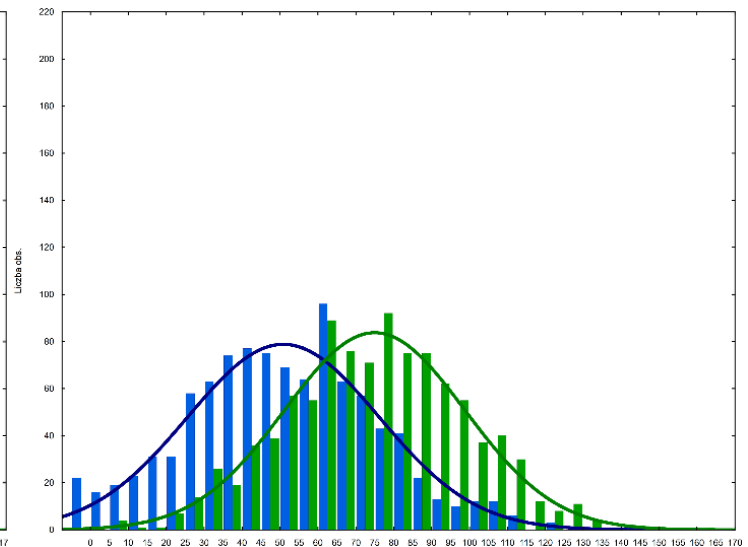
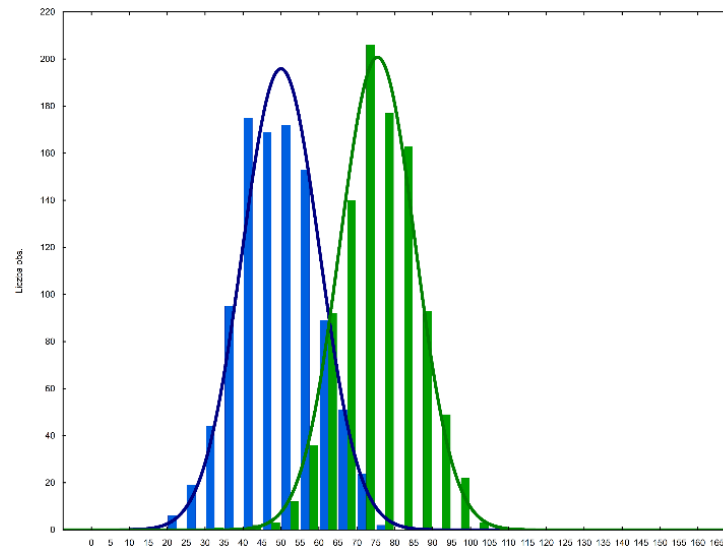
**Większa
zmienność w
obrębie grupy**



Układ badawczy



**Większa
liczebność grupy**



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Do czego to stosujemy?

Analiza mocy statystycznej	Szacowanie liczebności próby
Liczebność grupy narzucona / niemodyfikowalna	Liczebność grupy podlega naszej kontroli
Chcemy określić moc testu dla wybranych zmiennych / punktów końcowych, dla różnych możliwych wielkości efektów	Znamy klinicznie istotne punkty końcowe które chcemy osiągnąć/uniknąć, domyślamy się wielkości efektu – i chcemy zdefiniować optymalną grupę.
Wykonywana przed badaniem, by dobrać odpowiednie punkty końcowe - Lub post-factum aby sprawdzić jaką faktyczną moc miało badanie (czy wynik negatywny jest pechem...)	Wykonywana przed badaniem (planowanie) lub post-factum by ocenić ilu jeszcze pacjentów musielibyśmy dobrać



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego

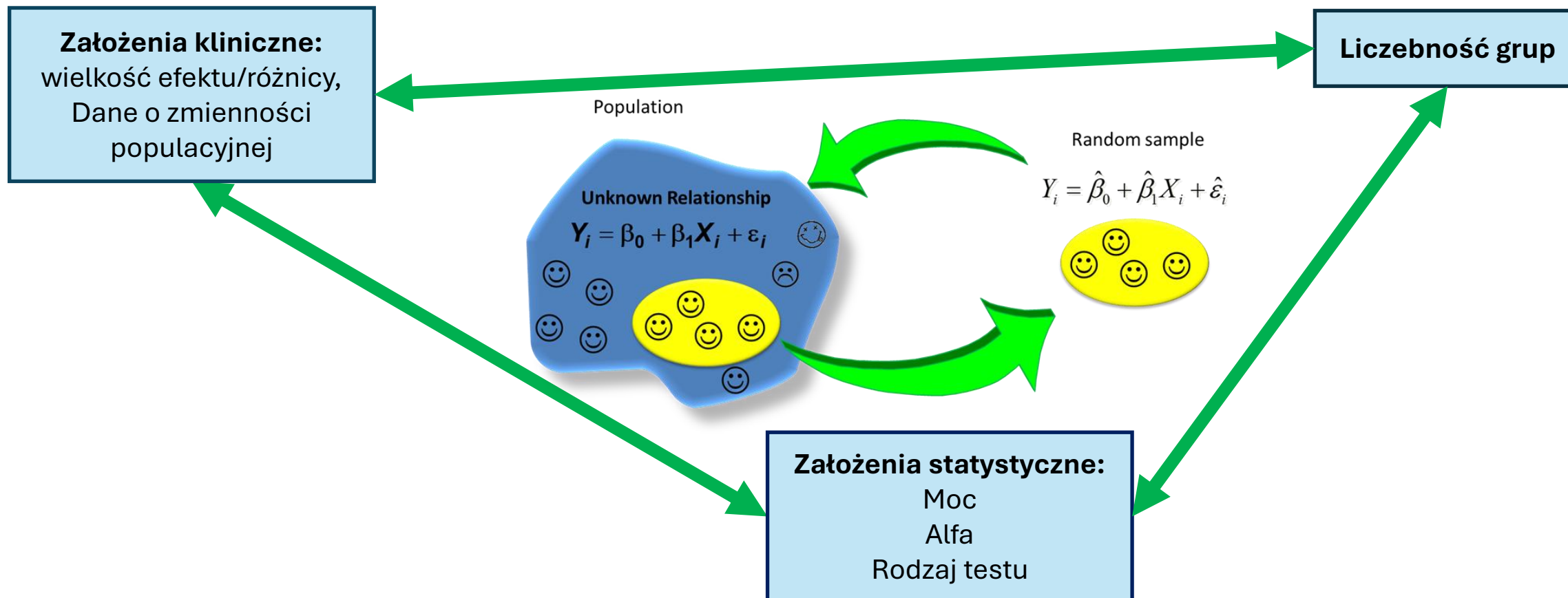


Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Jak to się liczy? Oszacuj/zaplanuj dwa, wylicz trzeci



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Założenia statystyczne

- α – zwykle 0.05 (mniej jeśli korekta na wielokrotne porównania)
- Moc – zwykle 80 do 90%
- Rodzaj testu – odpowiedni do układu badawczego
- Stronność – zwykle dwustronny, chyba że mamy podstawy żeby stosować testy jednostronne (np. badania biorównoważności)



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Założenia kliniczne - czyli czemu badacz i statystyk potrzebują siebie nawzajem

- Określamy założenia dotyczące **stanu podstawowego / populacji ogólnej** – takiego rozkładu zmiennych spodziewamy się w **grupie randomizowanej do kontroli / grupie nienarażonej na czynnik ryzyka**
- Określamy nasze **oczekiwania co do efektu interwencji** – co najmniej takiego rozkładu zmiennych spodziewamy się w **grupie randomizowanej do interwencji**
- Robimy to **(tylko) dla pierwszorzędowego punktu końcowego**
 - Pierwszorzędowy punkt końcowy musi być konkretną, pojedynczą zmienną!

Kluczowa współpraca między głównym badaczem a statystykiem

- Łatwo wpisać zbyt duży efekt, który jest nierealny klinicznie ale da niską liczebność grupy
- Dane z innych badań (albo z nieopublikowanych baz danych) bardzo ułatwiają szacowanie



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



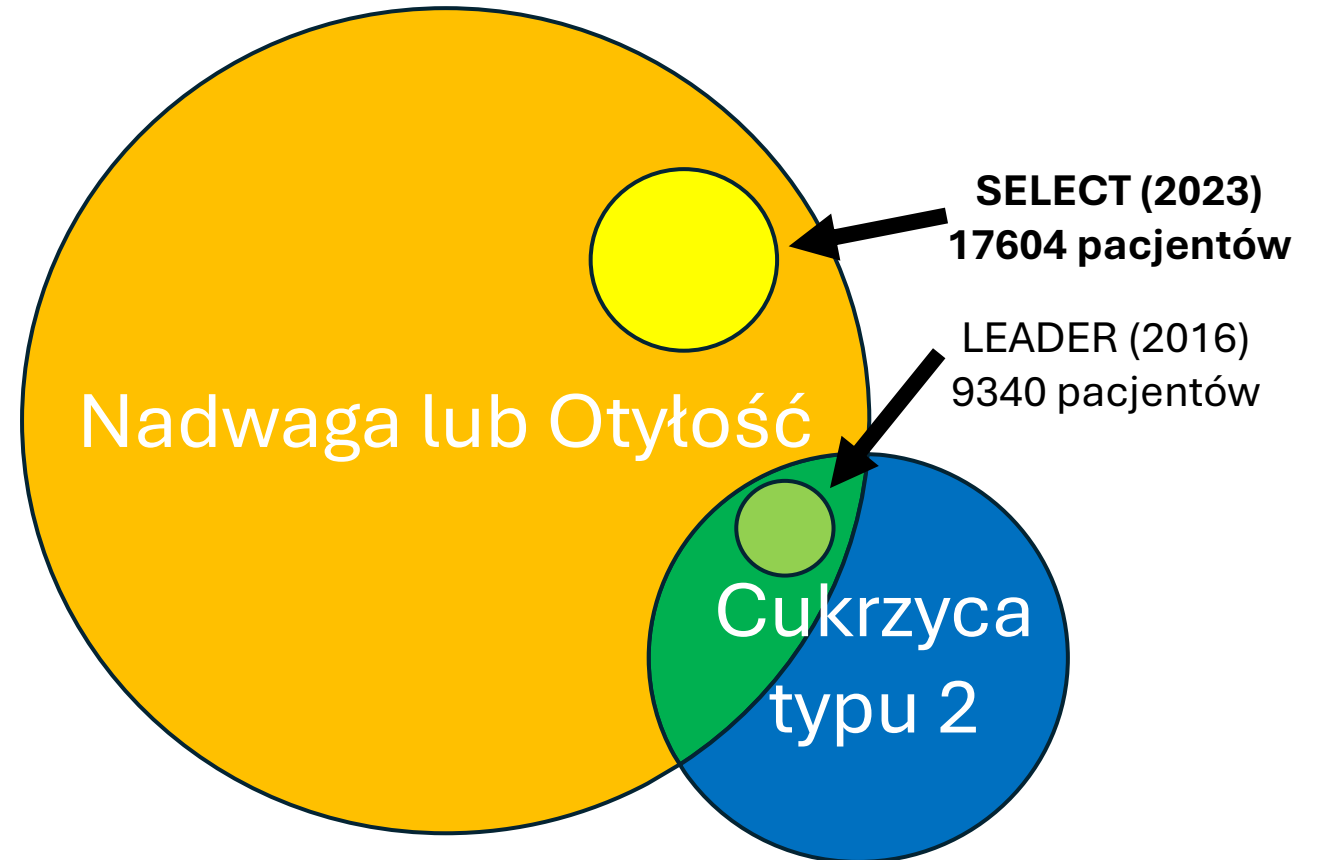
Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Możliwe podejścia:

- Szacowanie na podstawie (mniej lub bardziej) podobnych badań
- Określenie minimalnej użytecznej klinicznie różnicy



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Założenia dot. liczebności - na co jeszcze warto zwrócić uwagę?

- Częstość choroby w populacji
- Szacowaną proporcję chorych z danym schorzeniem spełniających wstępnie kryteria włączenia
- Frakcję, do której jesteśmy w stanie dotrzeć (charakterystyka ośrodka – liczba pacjentów, liczba wizyt rocznie itp.)
- Czas rekrutacji
- Zakładany % sukcesu rekrutacji (ilu pacjentów się zgodzi, spełni kryteria itp.)
- Zakładany współczynnik wypadania (drop-out) – ilu pacjentów zrezygnuje, spełni kryteria wyłączenia itp.

**Ilu kompletnych pacjentów
potrzebuje statystyk**



**Ilu pacjentów należy poddać
screeningowi lub włączyć**



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Jak obstawić, aby wygrać?

- Założony efekt kliniczny pozostaje tylko założeniem
- Alfa i moc statystyczna to twory matematyczne – w praktyce wiele nieprzewidzianych rzeczy może na nie wpłynąć,
- Rzeczywiste efekty i moc porównań mogą być inne
- Przy niepewnych założeniach - im wyższa moc, tym większy parasol bezpieczeństwa



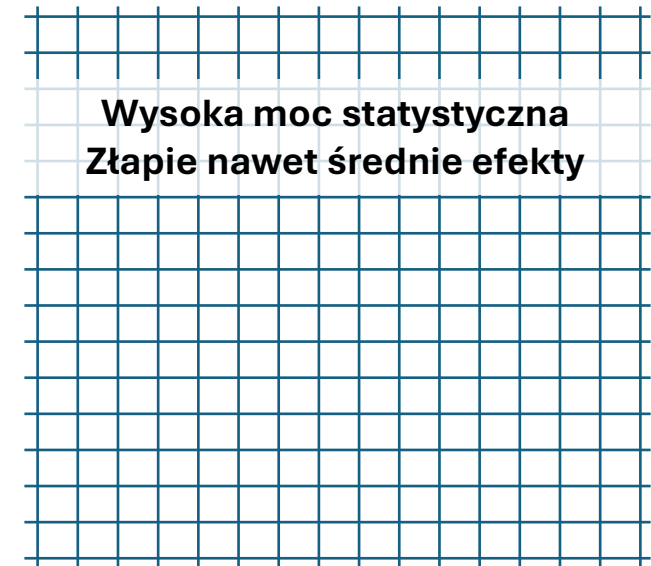
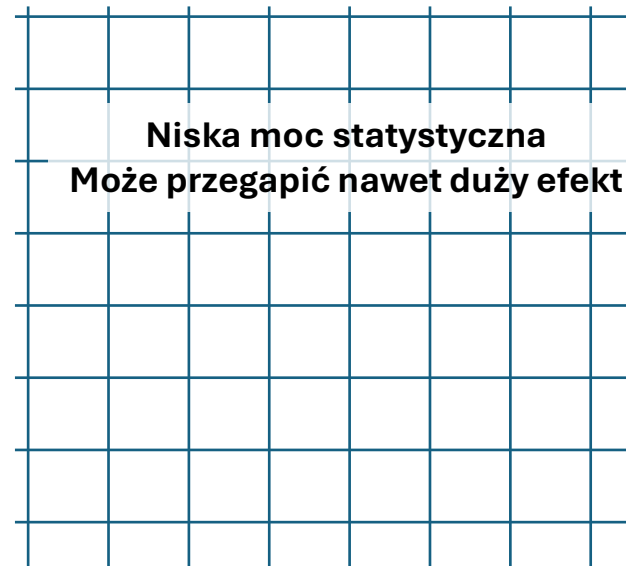
Efekt duży



Efekt średni



Efekt mały



Ale małe efekty można przegapić nawet przy dużej mocy



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Praktyczne podejście do estymacji liczebności próby

Szukamy odpowiedzi na pytania:

1. Ile uczestników/pacjentów/zwierząt potrzebuję do badania?
2. Jak duże/małe różnice między grupami mogę wykryć, dysponując taką liczbą?
3. **Czy projekt mojego badania jest optymalny?**



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego

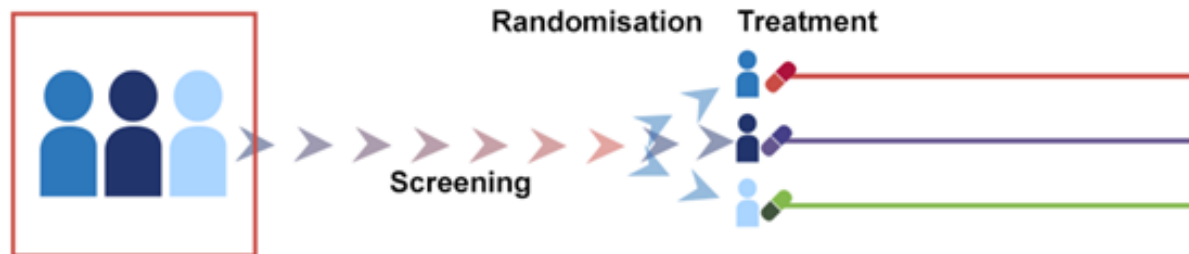


Rzeczpospolita
Polska

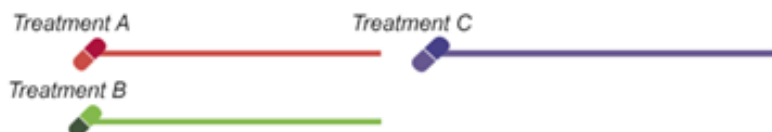
Dofinansowane przez
Unię Europejską



Parallel Trial



Prostszy układ badawczy, ale wymaga więcej pacjentów aby ocenić efekt leczenia



Bardziej wymagający układ badawczy, ale pozwala na ocenę tego samego efektu z niższym N

Natomiast zwiększa ryzyko drop-out, zwiększa liczbę wizyt, wymaga wash-out; nie wszystkie badania da się w nim zaplanować

Cross-over Trial



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Jak to wszystko wpływa na... koszty?

Table 1 | Influence of selected factors on clinical trial costs

Factor	Description	Total trial cost*
Sites	Number of sites randomizing	▲
Subjects	Number of subjects randomized	▲
Visits	Number of subject visits	▲
Duration	Duration of trial (time from protocol authorization to final clinical trial report)	▲
Molecule size	Large versus small molecules	NS
Rare disease	Rare versus not-rare disease	NS
Adaptive design	Adaptive versus not-adaptive design	NS
Emerging market activity	Emerging market activity versus no emerging market activity	▲
Emerging market subjects	Percentage of subjects in emerging markets	▲
Regions	Number of regions	▲
Countries	Number of countries	▲

Martin et al., Nature, June 2017

Table 1 Influence of main cost drivers on the study budget

Sections in study budget	Main cost drivers of study budget		
	Recruitment period (FPI to LPI)	Study period (FPI to CSR)	No. of patients
Project design and set-up			
Regulatory and ethics review	+		
Monitoring	+	+	+
Quality assurance			
Trial master file handling & administration	+	+	
Safety			+
Data management		+	+
Statistics, report and publication			
Project management	+	+++	
Patient and public involvement		+	
Intervention (medication/device) handling		+	+
Site costs			+++
External vendors/contractors/central review			

+ low impact, ++ moderate impact, +++ high impact

Nevens et al., Trials, 2019



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



7. Formułowanie problemów badawczych, celów i hipotez w oparciu o przegląd literatury oraz estymacja liczebności próby

***Case study 2: Cytisine for nicotine-containing electronic
cigarette and tobacco cigarette cessation: a randomized
placebo-controlled trial***



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Papierosy elektroniczne – realny problem?

Rozpowszechnienie codziennego używania e-papierosów wśród Polaków w wieku 15 lat i starszych wzrosło **ponad dwukrotnie** z **2,0%** w 2020 r. do **4,8%** w 2022 r.

- Papierosy elektroniczne (EC) zostały pierwotnie opracowane jako potencjalnie mniej szkodliwa alternatywa dla tradycyjnych papierosów tytoniowych (TC);
- Użytkownicy EC to obecnie głównie młodzież i młodzi dorośli, którzy nie próbują rzucić palenia TC, a raczej są nowymi użytkownikami.
- Palacze TC, którzy używają EC, robią to głównie w celu rzucenia palenia, ale wielu używa zarówno EC, jak i TC ([Etter i Bullen, 2011](#)).

Zjawisko podwójnego stosowania EC i TC rośnie.



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Jak pomóc rzucić wape-owanie?

Istnieje niewiele dowodów naukowych potwierdzających skuteczność jakichkolwiek interwencji w rzucaniu wape-owania ([Caponnetto i in., 2023](#); [Palmer i in., 2023](#); [Rigotti i in., 2024](#)).

Żaden lek nie uzyskał zatwierdzenia Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) w zakresie rzucania wape-owania.



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Jak pomóc rzucić wape-owanie?

Cytyzyna jest szeroko stosowana **w celu rzucenia palenia papierosów tradycyjnych**. Lek działa jako częściowy agonista receptorów nikotynowych acetylocholino $\alpha 4\beta 2$, które uważa się za pośredniczące w działaniu nikotyny ([Coe i in., 2005](#)).

W przypadku rzucania palenia papierosów tytoniowych stwierdzono, że **cytyzyna jest skuteczniejsza niż placebo** ([Vinnikov i in., 2008](#); [West i in., 2011](#); [Nides i in., 2021](#); [Rigotti i in., 2023](#)) i **nikotynowa terapia zastępcza (NRT)** ([Walker i in., 2014](#); [Tavakoli-Ardakani i in., 2023](#)).

Wyniki dotyczące skuteczności cytyzny w porównaniu z innymi lekami przeciwnikotynowymi wskazują, że cytyzyna działa niegorzej, a może powodować mniej działań niepożądanych.

Cytyzyna jest tańsza niż inne leki wspomagające rzucanie palenia i dostępna bez recepty.



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



PICO

P: Osoby pełnoletnie, używające papierosy elektroniczne zawierające nikotynę lub papierosy elektroniczne zawierające nikotynę razem z papierosami tradycyjnymi

I: 12-tygodniowa terapią cytyzyną w określonej, zmniejszającej się dawce

C: Placebo przyjmowane w takim samym schemacie jak cytyzyna

O: Całkowite zaprzestanie stosowania papierosów elektronicznych i tradycyjnych utrzymane przez 18 tygodniu po zakończeniu terapii



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



JAK PRZEBIEGA INTERWENCJA

DZIEŃ	DAWKA
1-3	Jedna tabletka 1,5 mg cytyzyny co 2 godziny w czasie czuwania (max 6 tabletek dziennie)
4-12	Jedna tabletka 1,5 mg cytyzyny co 2,5 godziny w czasie czuwania (max 5 tabletek dziennie)
13-16	Jedna tabletka 1,5 mg cytyzyny co 4 godziny w czasie czuwania (max 4 tabletki dziennie)
17-84	Jedna tabletka 1,5 mg cytyzyny co 6 godziny w czasie czuwania (max 3 tabletki dziennie)



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH

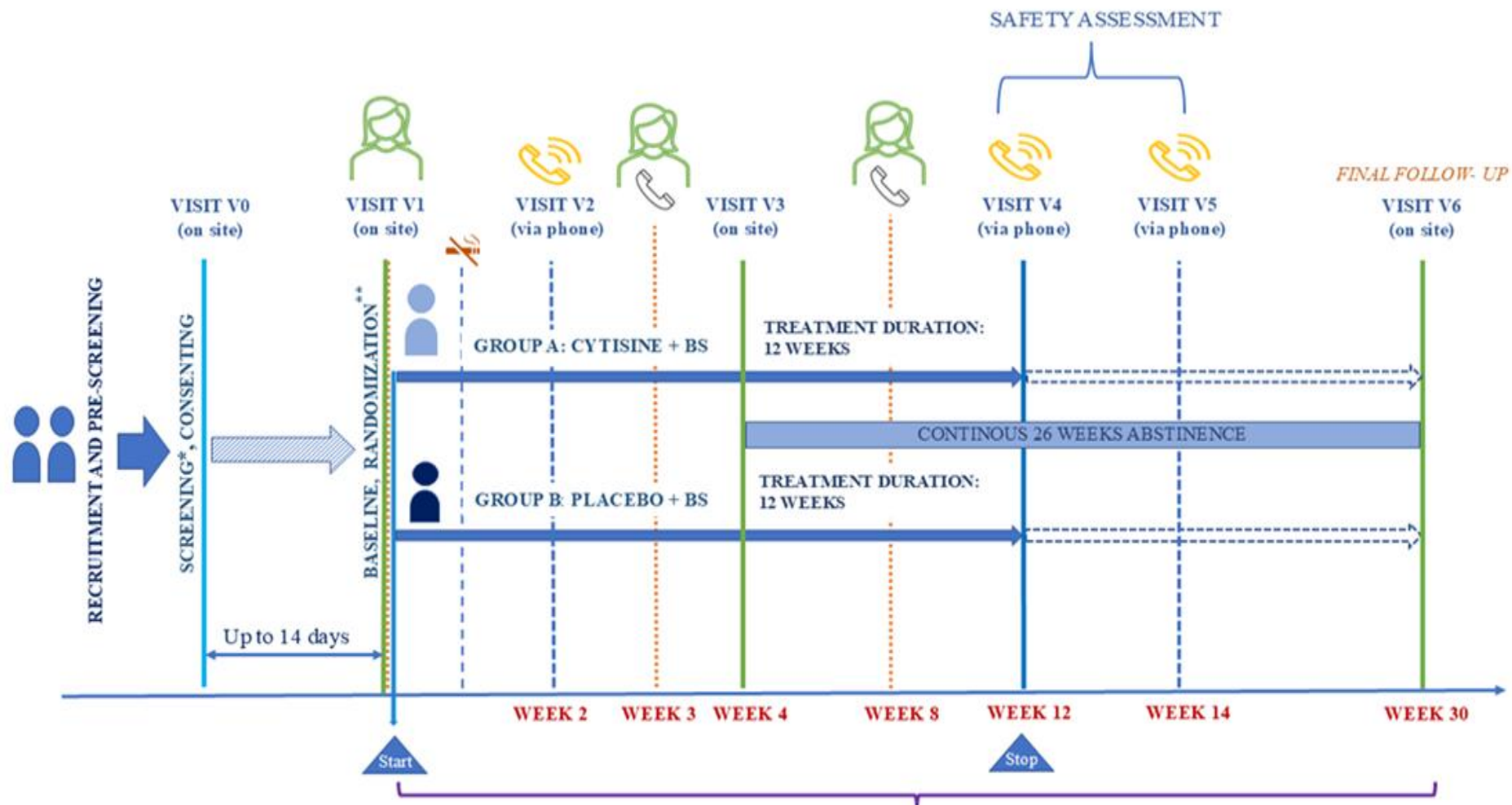


Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



30 WEEKS OBSERVATION PERIOD

AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Cel pierwszorzędowy

Ocena odsetka uczestników, którzy osiągnęli abstynencję w 30. tygodniu obserwacji w grupie cytyzyny i placebo.

Cele drugorzędowe

- Ocena odsetka uczestników, którzy osiągnęli abstynencję w pośrednich punktach czasowych (2., 4. i 12. tygodniu obserwacji)
- Ocena odsetka uczestników, którzy rzucili tylko papierosy tradycyjne
- Ocena zmniejszenia ilości spożywanej nikotyny u pacjentów, którzy nie rzucili wapowania
- Ocena ilości zdarzeń niepożądanych w grupie placebo i cytyzyny
- Wpływ dodatkowych czynników na skuteczność działania cytyzyny (analiza eksploracyjna)



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



ANALIZA MOCY

- Bazując na podobnych publikacjach, przyjęliśmy **5% wskaźnik rzucenia palenia w grupie placebo**. Biochemicznie zweryfikowany 6-miesięczny **wskaźnik ciągłej abstynencji w grupie cytyzyny uważany za konserwatywny wynosi 12%** (różnica 7 punktów procentowych abstynencji między grupą cytyzyny i placebo po 30 tygodniach obserwacji).
- Analiza mocy aby w teście chi-kwadrat osiągnąć moc 80% przy progu istotności $\alpha = 0,05$ wykazała konieczność zrekrutowania łącznie 496 uczestników (248 w grupie cytyzyny i 248 w grupie placebo).
- Dopuszczając 20% utratę pacjentów w czasie obserwacji, zaplanowano rekrutację łącznie 600 uczestników.



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Dzień II



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



8. Identyfikacja i metody zmniejszania błędów systematycznych w badaniach klinicznych



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Ryzyko związane z nieprawidłowo wykonaną analizą mocy/liczebności

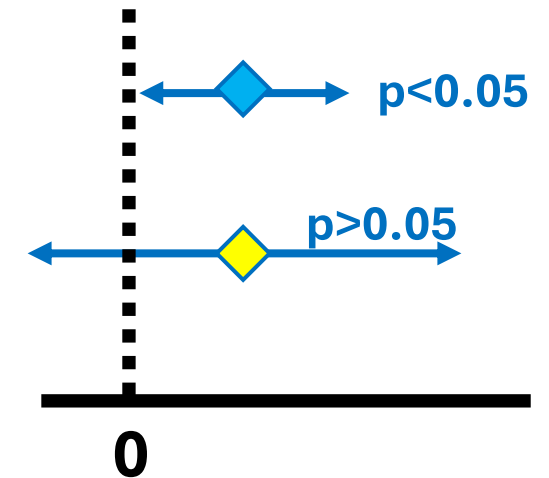
Najczęściej – zbyt niska liczebność badanej grupy i niska moc badania. Konsekwencje:

1. Badanie wykazuje efekt podobny do prawdziwego, ale nie osiąga on istotności statystycznej

- Aneks protokołu, przedłużenie badania lub włączenia dodatkowych ośrodków
- Lek wymaga kolejnego badania (koszty, czas, konkurencja)
- Rozwój leku zostaje wstrzymany

Prawidłowo
zaprojektowane
badanie
Pechowe badanie z
niską mocą

◆ Prawdziwy efekt



Ioannidis JP., Epidemiology. 2008 Sep;19(5):640-8. doi: 10.1097/EDE.0b013e31818131e7.
Why most discovered true associations are inflated.



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH

UM | UNIWERSYTET
MEDYCZNY
W ŁÓDZI

CKP...
CENTRUM Kształcenia Podyplomowego

SCIENTIA

PATRONAT:

AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH

GCP.pl



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Ryzyko związane z nieprawidłowo wykonaną analizą mocy/liczebności

2. Błąd losowy działa w korzystną dla nas stronę

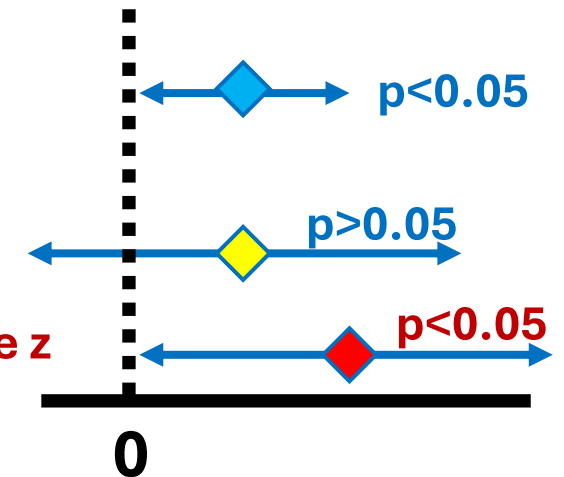
- Wykrywamy efekt większy niż prawdziwy. Efekt publikujemy i na jego podstawie działamy dalej
- **...Prawdopodobnie nigdy więcej, nikomu nie uda się powtórzyć naszego wyniku**
 - Badania weryfikacyjne projektowane będą z myślą o wykryciu zawyżonego efektu (wykryją go tylko jeśli – znowu – będą mieć duże „szczęście”)
 - Słabsze efekty i negatywne wyniki trudniej się publikują

Prawidłowo
zaprojektowane
badanie

Pechowe badanie z
niską mocą

„Szczęśliwe” badanie z
niską mocą

◆ Prawdziwy efekt



Ioannidis JP., Epidemiology. 2008 Sep;19(5):640-8. doi: 10.1097/EDE.0b013e31818131e7.
Why most discovered true associations are inflated.



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Czynniki zakłócające

Obecność nieuwzględnionego dodatkowego czynnika, związanego istotnie zarówno z badanym narażeniem, interwencją oraz efektem.

Może powodować, że wykryjemy pozorną zależność mimo jej braku.



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Zakłócenia związane z rekrutacją – selection bias

Wpływ dodatkowego czynnika na to, czy ktoś weźmie udział w badaniu

- **Ostre kryteria włączenia i wyłączenia** – „oceniamy tylko stan pacjentów przyjętych w tygodniu i w godzinach 8:00-15:00”
- **Self-selection / „samozgłaszalność”** – „mam bardzo zdecydowane poglądy polityczne i chętnie podzielę się nimi w każdym badaniu ankietowym”
- **Non-responders / „niezainteresowani”** – „ten problem mnie nie dotyczy, więc nie chcę się badać”, „jestem w tak złym stanie, że nie mam siły chodzić do lekarza”
- **Czynniki wykluczające (np. technologiczne)** – rekrutujemy dzwoniąc tylko na numery stacjonarne



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Zakłócenia związane z rekrutacją – selection bias

Wpływ dodatkowego czynnika na to, czy ktoś weźmie udział w badaniu

- **Ostre kryteria włączenia i wyłączenia** – „oceniamy tylko stan pacjentów przyjętych w tygodniu i w godzinach 8:00-15:00”
- **Self-selection / „samozgłaszalność”** – „mam bardzo zdecydowane poglądy polityczne i chętnie podzielę się nimi w każdym badaniu ankietowym”
- **Non-responders / „niezainteresowani”** – „ten problem mnie nie dotyczy, więc nie chcę się badać”, „jestem w tak złym stanie, że nie mam siły chodzić do lekarza”
- **Czynniki wykluczające (np. technologiczne)** – rekrutujemy dzwoniąc tylko na numery stacjonarne



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Inne źródła zakłóceń

- **Recall bias** – brak lub błędne ustalenie narażenia lub punktów końcowych zgłaszanych przez pacjentów ze względu na długi czas, jaki upłynął od ich wystąpienia
„Nie, nigdy nie paliłem papierosów. No, może w młodości...
No tak, te 15 lat tak szybko minęło”
- **Observer bias** – wpływ oczekiwań badacza na subiektywnie oceniane punkty końcowe
- **Lead time bias** - aktywna rekrutacja powoduje wyłapanie pacjentów o wcześniejszym stadium choroby i dłuższym czasie przeżycia niż w populacji ogólnej co zmniejsza reprezentatywność wyników





Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



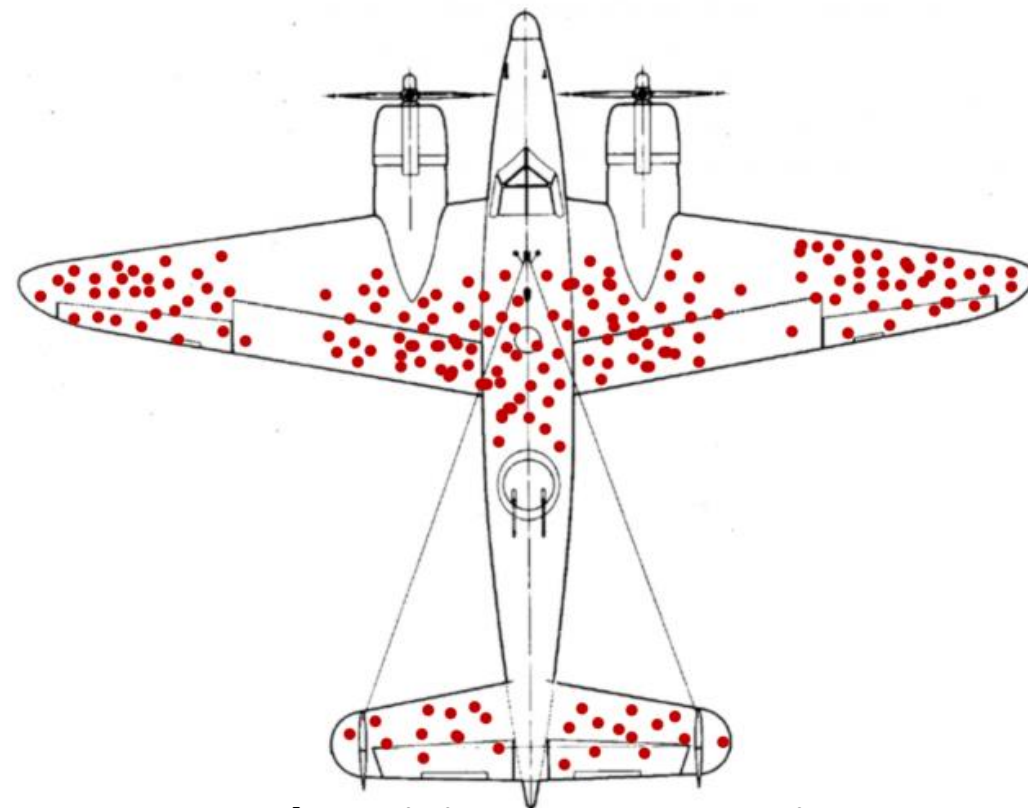
Czynniki zakłócające związane z „przeżyciem”

Przykład historyczny:

- Szukamy kluczowych miejsc, w których należy wzmocnić pancerz samolotów wojskowych
- Badamy rozkład trafień w samolotach wracających do bazy z działań wojennych
- Wyniki przedstawiono na schemacie takim jak po prawej stronie

Cameron Moll, za Abraham Wald (1943)

https://pl.wikipedia.org/wiki/B%C5%82%C4%85d_prze%C5%BCywalno%C5%9Bci#/media/Plik:Survivorship-bias.svg



**Które miejsca na podstawie
obserwowanego rozkładu trafień
należy wzmocnić?**



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

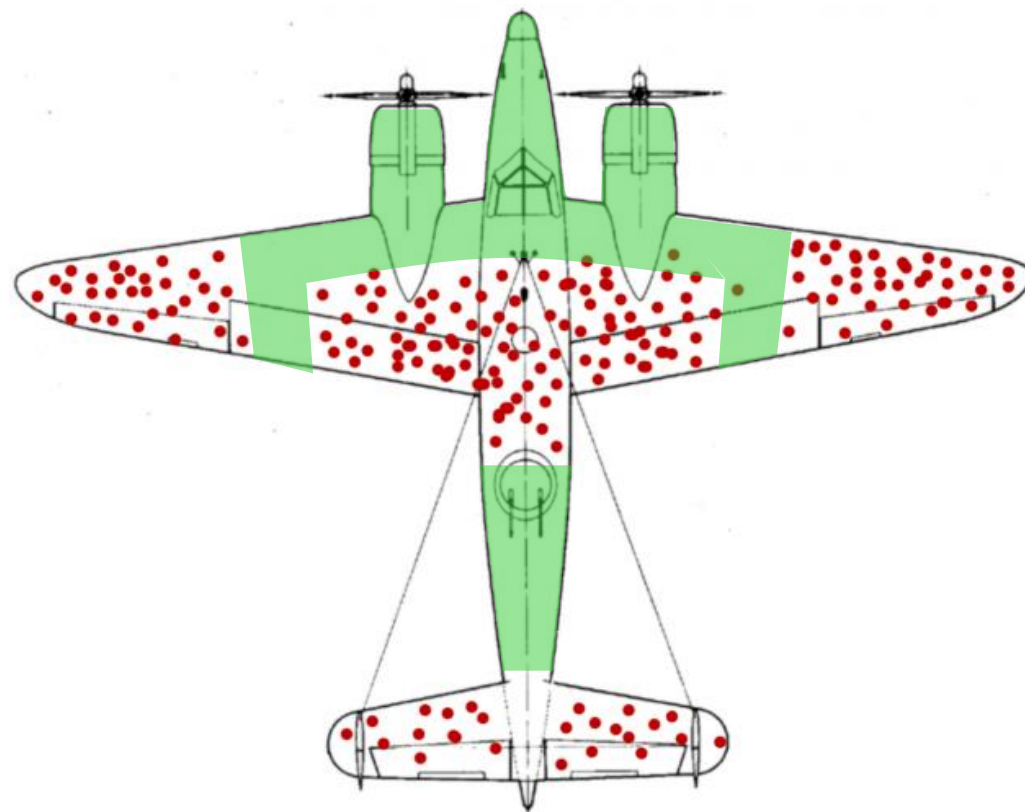
Dofinansowane przez
Unię Europejską



Czynniki zakłócające związane z „przeżyciem”

Przykład historyczny:

- Szukamy kluczowych miejsc, w których należy wzmocnić pancerz samolotów wojskowych **aby nie ulegały zniszczeniu (aby „przeżyły”)**
- Badamy rozkład trafień w samolotach wracających do bazy z działań wojennych **i nie widzimy trafień powodujących zniszczenie maszyny**
- Wyniki przedstawiono na schemacie takim jak po prawej stronie



Miejsca, w których nie odnotowaliśmy trafień.

Cameron Moll, za Abraham Wald (1943)

https://pl.wikipedia.org/wiki/B%C5%82%C4%85d_prze%C5%BCywalno%C5%9Bci#/media/Plik:Survivorship-bias.svg



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH

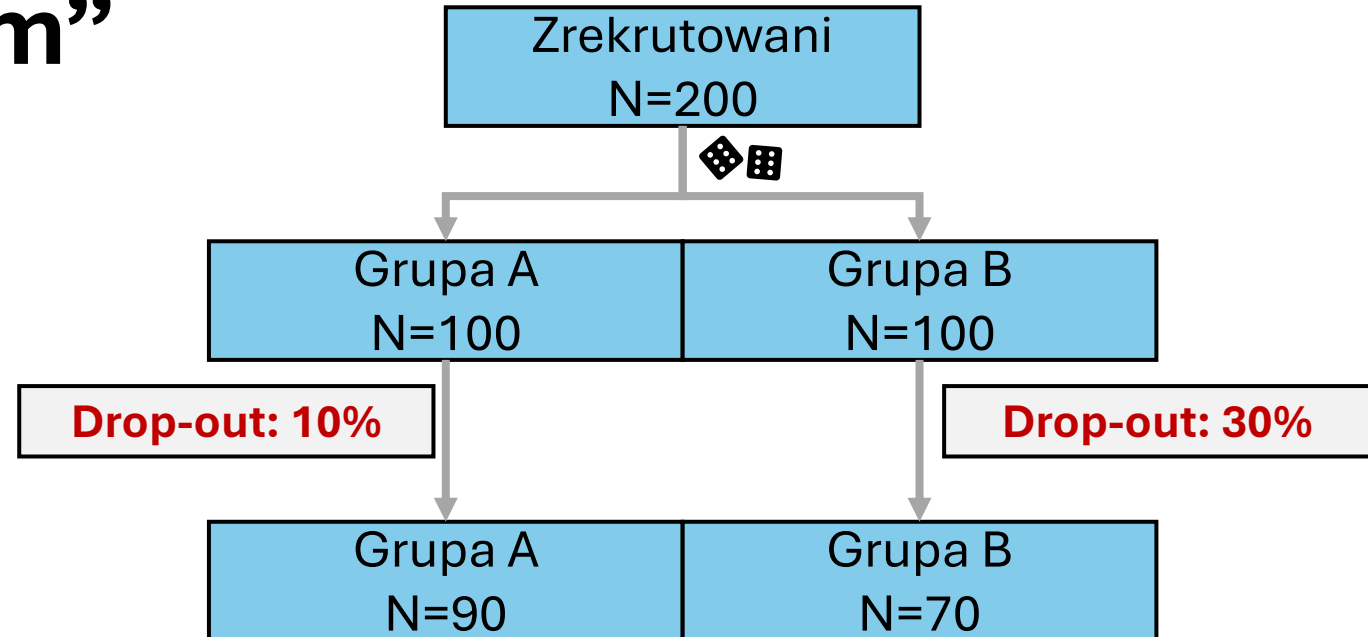


Czynniki zakłócające związane z „przeżyciem” – w praktyce

Błąd logiczny powstający, kiedy analizowane są niekompletne dane.

Założenie, że przypadki dostępne analizie są (nadal) reprezentatywne dla populacji **może, ale nie musi być prawdziwe.**

W szczególności, **jeśli brak danych wynika z nieprzypadkowych, istotnych zdarzeń** (np. działania niepożądane leku badanego) – niewzięcie ich pod uwagę prowadzi do błędu systematycznego.





Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego

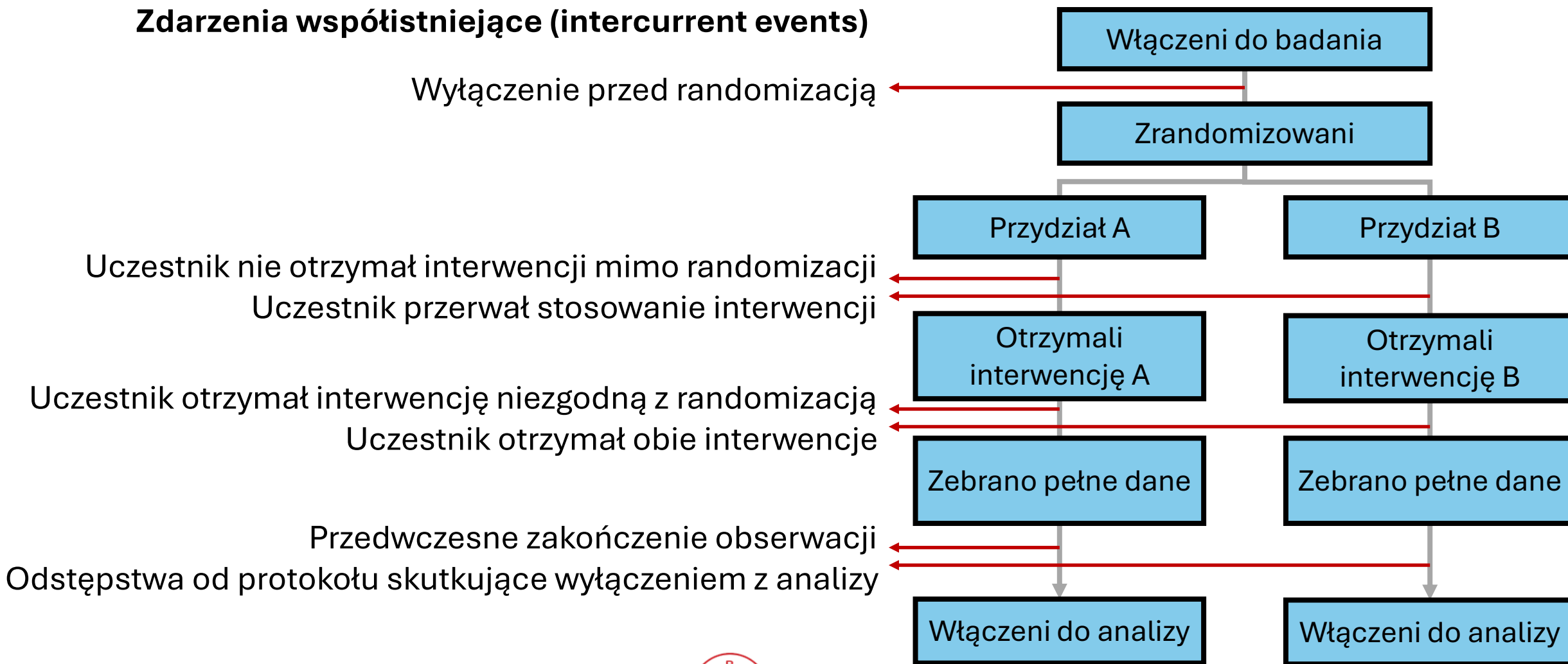


Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Zdarzenia współistniejące (intercurrent events)



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Klasyczne populacje w badaniach klinicznych

As-treated	Intention-to-treat (ITT)	Per protocol
Uwzględnia faktycznie zastosowane leczenie (niezależnie od przydziału wynikającego z randomizacji)	Uwzględnia tylko przydział wg randomizacji (ignoruje zmiany w trakcie badania)	Uwzględnia uczestników, którzy otrzymali leczenie zgodne z randomizacją i spełnili założenia protokołu



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Klasyczne populacje w badaniach klinicznych

As-treated	Intention-to-treat (ITT)	Per protocol
Uwzględnia faktycznie zastosowane leczenie (niezależnie od przydziału wynikającego z randomizacji) Najbardziej liczna próba, odwzorowuje rzeczywisty efekt terapii mimo non-adherence	Uwzględnia tylko przydział wg randomizacji (ignoruje zmiany w trakcie badania)	Uwzględnia uczestników, którzy otrzymali leczenie zgodne z randomizacją i spełnili założenia protokołu Najmniej liczna próba, ale opisuje efekt dla 100% adherence



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Estymanda - zalecana rozwiązanie wg. ICH-E9 R1

- Zaplanowany i usystematyzowany plan odpowiedzi na wybrane pytanie kliniczne.
- Struktura podobna do PICO
- Wszystkie składniki są powiązane i wymagają spójnego planowania i łącznej interpretacji
- W prostych sytuacjach łatwo tłumaczone na ITT/AT/PP
- Większa elastyczność i przejrzystość planowanych analiz

Populacja

Osoby spełniające kryteria włączenia, bez kryteriów wyłączenia. Może być określona konkretnymi parametrami lub obecnością zdarzenia – np. tolerancji leczenia

Punkt końcowy

Główny, oczekiwany efekt zastosowania interwencji. Może być zmienną różnego typu (nominalną, ciągłą itp.) mierzoną w określonym czasie

Zdarzenia współistniejące

Wymagane jest zdefiniowanie strategii postępowania dla przewidywanych zdarzeń współistniejących.

Miary efektu dla populacji

Zależna od typu zmiennej forma wyrażenia wyniku z oceną istotności statystycznej i, zazwyczaj, przedziału ufności.

<https://www.ema.europa.eu/en/ich-e9-statistical-principles-clinical-trials-scientific-guideline>





Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



PICO

Populacja

pacjenci z cukrzycą typu 2 w wieku 18-65 lat, nie osiągający właściwej kontroli glikemii przy leczeniu maksymalną tolerowaną dawką metforminy

Interwencja

Semaglutyd (analog GLP-1) – lek hipoglikemizujący, 14mg/dziennie p.o.

Kontrola

Empagliflozyna (inhibitor SGLT2) – lek hipoglikemizujący, 25mg/d

Outcome

Zmiana czasu spędzonego w zakresie docelowej glikemii 70-180mg/dl (time in range) o co najmniej 10% po 52 tygodniach terapii

Estymanda

Populacja

pacjenci z cukrzycą typu 2 w wieku 18-65 lat, nie osiągający właściwej kontroli glikemii przy leczeniu maksymalną tolerowaną dawką metforminy

Punkt końcowy

uzyskanie poprawy czasu spędzonego w docelowym zakresie glikemii (70-180mg/dl) (TIR) o co najmniej 10% po 52 tygodniach

Miary efektu dla populacji

ryzyko względne osiągnięcia sukcesu terapeutycznego w grupie badanej względem kontrolnej

Zdarzenia współistniejące

- uwzględnienie pomiarów TIR u wszystkich włączonych do badania, bez względu na stosowanie dodatkowych leków lub zakończenie terapii lekami badanymi.
- w przypadku braków danych (wycofanie zgody, brakujące wizyty, śmierć), wartość TIR z ostatniej dostępnej obserwacji posłuży do oceny efektu terapeutycznego

Podobne badanie: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31530666/>



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską

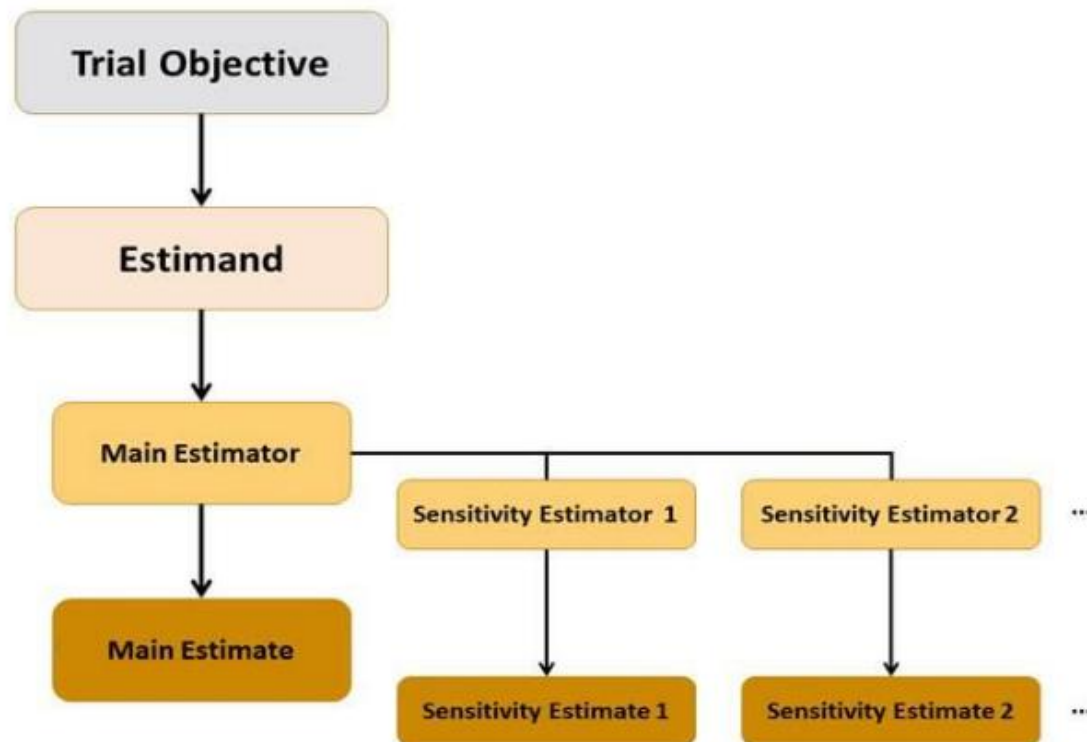


Figure 1: Aligning target of estimation, method of estimation, and sensitivity analysis, for a given trial objective

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e9-r1-addendum-estimands-and-sensitivity-analysis-clinical-trials-guideline-statistical-principles-clinical-trials-step-5_en.pdf



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



9. Dokumentacja źródłowa badań i standardy operacyjne



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Jak ustrzec się błędów w badaniach?

1. Uważnie zaplanować badanie i spróbować przewidzieć możliwe zagrożenia
2. Konsultować plan badania z ekspertami (zarówno klinicznymi jak i statystykami)
3. Wpływ niektórych źródeł błędu można zminimalizować podczas analizy statystycznej.
4. Niektórych źródeł błędu wyeliminować się nie da – co nie znaczy, że nie należy ich prowadzić
- 5. Możliwe źródła błędów należy uczciwie ocenić i raportować**



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Znaczenie dokumentacji źródłowej

Każda informacja dotycząca pacjentów wykorzystywana w naszym badaniu powinna mieć oparcie w dokumentacji źródłowej. Standard ALOCA-C:

- **Attributable:** Kto wykonał/zarejestrował daną czynność
- **Legible:** Czy informacja jest czytelna
- **Contemporaneous:** Czy informacja jest aktualna, kiedy została zarejestrowana
- **Original:** Czy informacja jest oryginalna/zgodna z oryginałem
- **Accurate:** Czy informacja jest precyzyjna, czy nie jest sprzeczna z inną
- **Complete:** Czy dokumentacja jest kompletna



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Plan analizy statystycznej (SAP)

Dokument przygotowywany i zatwierdzany przed odśledzeniem badania, mający na celu jasno opisać planowane działania statystyczne. Dokument ten powinien zawierać:

1. **Tło, uzasadnienie i cel** – krótkie omówienie tła badania, opis problemu badawczego Opis konkretnych celów i hipotez badania.
2. **Metody badania** – układ (grupy równoległe, krzyżowe), alokacja, randomizacja (i jej szczegóły), wielkość próby (pełne obliczenia), schemat testowania hipotez (detalicznie), analizy interim i kryteria zatrzymania badania, planowany moment przeprowadzenia analizy końcowej, moment oceny punktów końcowych.
3. **Zasady statystyczne** – poziom istotności, sposób kontrolowania błędu typu I, raportowanie przedziału ufności, definicja przestrzegania interwencji, adherencji i opis odchyień od protokołu, populacje analityczne (estymand)
4. **Populacja badana** – screening, kryteria włączenia/wyłączenia, rekrutacja (za CONSORT), drop-out, charakterystyka wyjściowa (lista cech, sposób oceny)
5. **Analiza** – definicje punktów końcowych wg. estymand, metody analizy (analiza wrażliwości, analizy podgrup), brakujące dane (raportowanie, zasady operacyjne), analizy dodatkowe, dane dotyczące bezpieczeństwa (sposób kodowania, kategoryzowania, raportowania)
6. **Odniesienia i detale implementacyjne** – oprogramowanie (pakiety, wersje), odwołania do innej dokumentacji (protokół, plan zarządzania danymi, standardowe procedury operacyjne).



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2666509>



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Wzorce i zapewnienie jakości w SAP

Dobłą praktyką jest a priori określenie wzoru raportów, np.:

- **Wzorce tabel, wykresów i list generowanych w analizie** – pełne tytuły, jednoznaczne wskazanie populacji, opis jednostek/wartości, uwzględnienie przyjętego poziomu istotności statystycznej.
- **Pełna ścieżka przetwarzania danych** – każdy wynik w raporcie powinien mieć jasno udokumentowane źródło danych surowych z badania klinicznego, oraz wszelkie przekształcenia i algorytmy stosowane w kolejnych etapach analizy.
- Ocena niezależna przez więcej niż jeden zespół, przygotowana ścieżka analityczna na syntetycznych danych. Zapewnia to zgodność algorytmów, możliwość wykrycia błędów statystycznych lub obliczeniowych.



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Zasady operacyjne w SAP

Przy analizie danych możemy mieć do czynienia z odstępstwami od protokołu, w związku z czym należy przewidywać ich możliwe konsekwencje i opisać plan działania:

1. **Okna wizyt** – przy braku wizyty lub braku danych z wizyty, można określić sposoby wykorzystania danych z np. najbliższej bądź poprzedzającej planowanej wizyty
2. **Sprzeczne dane** – w przypadku oznaczeń z różnych źródeł, można określić preferencyjne źródło informacji, np. laboratorium centralne względem lokalnego, jeśli brak w obu – ostatnia wiarygodna ocena sprzed okna wizyty
3. **Czas do zdarzenia** – określenie zasad cenzurowania, momentu zakończenia obserwacji gdy zdarzenie nie wystąpiło – np. ostatni kontakt z pacjentem, albo ponowny kontakt na koniec badania przez komitet oceniający, albo lost to follow-up i data cut-off.
4. **Braki danych** – zasady zależne od charakterystyki - jeżeli występują zależnie od zaobserwowanych wartości, można imputować; jeżeli braki wynikają z niemierzonego czynnika zakłócającego – uzupełnianie ostatnią wartością lub z przesunięciem. Jasno określony zasady raportowania braków danych.



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



SAP – matryca dla estymandy

Punkt końcowy (odniesienie do protokołu)	Populacja	Interwencja/Komparator	Zdarzenia współistniejące i strategia	Raportowana miara	Okno dla danych
1a (OS)	ITT	A vs B	Utrzymaj przydział	HR (Cox), KM, mediana OS, 95% CI	od randomizacji do zgonu
2a (PFS)	mITT	A vs B	Progresja/zgon; brak danych traktuj jako cenzurę	HR (Cox), KM	wg RECIST; wizyty ±X dni
2b (HbA1c ΔT12)	mITT	A vs B	Utrzymaj przydział; brak danych – estymuj z T11	Średnia różnica oraz model mieszany	T12 ±14 dni (closest)
2c Bezpieczeństwo	Safety/As-treated	A vs B	Ekspozycja	% pacjentów, IR/IRR	okres ryzyka zdefiniowany w SAP



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Zgodność SAP z protokołem i raportem

SAP powinien odpowiadać aktualnej dokumentacji badania klinicznego:

- **Kontrola wersji i dokumentowanie zmian** – wszystkie wersje SAP powinny być przechowywane i oznakowane odpowiednim kodem wersji, wraz z opisem wszystkich zmian, datami ich wprowadzenia i osobą odpowiedzialną. W przypadku zmian po rozpoczęciu analiz, konieczne jest również uzasadnienie.
- **Zgodność wewnętrzna** – przygotowany SAP powinien być zgodny z protokołem badania klinicznego i końcowym raportem. Wszystkie odrębności powinny być czytelnie opisane, przypisane do autora i uzasadnione.



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego

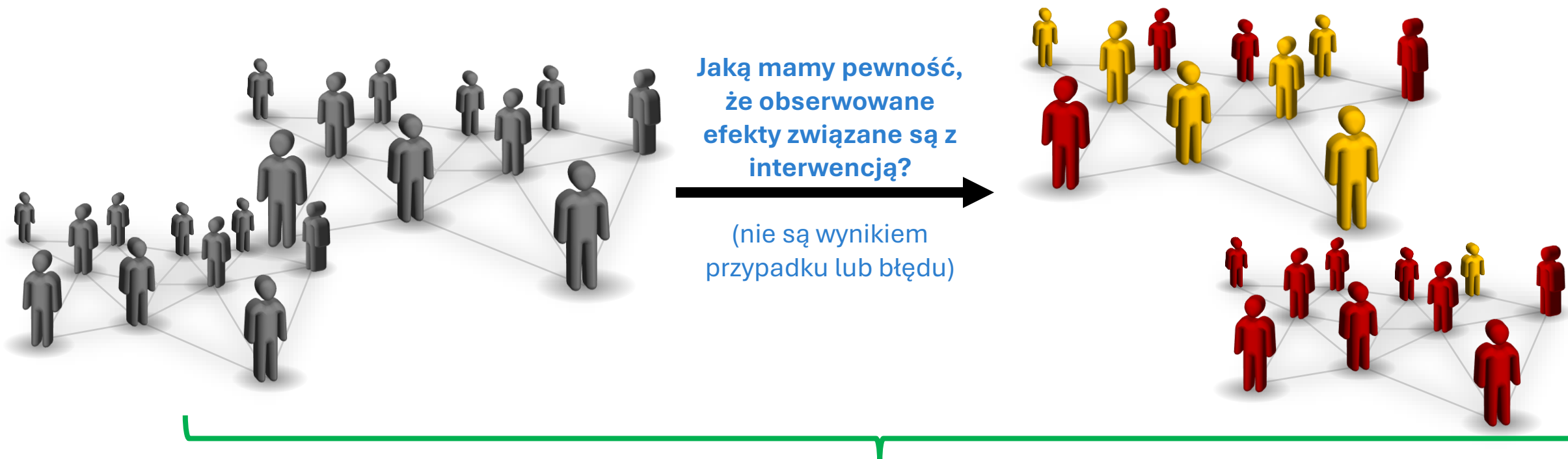


Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Spójność wewnętrzna (internal validity)



Spójność zewnętrzna (external validity)

Jaką mamy pewność, że zastosowana interwencja
zadziała podobnie w kolejnych badaniach lub codziennej praktyce?



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Standardy raportowania w artykułach naukowych



Enhancing the QUALity and
Transparency Of health Research



[Website translation help](#)

Home

About us

Library

Toolkits

Courses & events

News

Blog

Librarian Network

Contact

Your one-stop-shop for writing and publishing high-impact health research

[find reporting guidelines](#) | [improve your writing](#) | [join our courses](#) | [run your own training course](#) | [enhance your peer review](#) | [implement guidelines](#)



Library for health research reporting

The Library contains a comprehensive searchable database of reporting guidelines and also links to other resources relevant to research reporting.



Search for reporting
guidelines



Not sure which reporting
guideline to use?



Reporting guidelines
under development



Visit the library for
more resources



Reporting guidelines for main study types

[Randomised trials](#)

[Observational studies](#)

[Systematic reviews](#)

[Study protocols](#)

[Diagnostic/prognostic studies](#)

[Case reports](#)

[Clinical practice guidelines](#)

[Qualitative research](#)

[Animal pre-clinical studies](#)

[Quality improvement studies](#)

[Economic evaluations](#)

[CONSORT](#)

[STROBE](#)

[PRISMA](#)

[SPIRIT](#)

[STARD](#)

[CARE](#)

[AGREE](#)

[SRQR](#)

[ARRIVE](#)

[SQUIRE](#)

[CHEERS](#)

[Extensions](#)

[Extensions](#)

[Extensions](#)

[PRISMA-P](#)

[TRIPOD](#)

[Extensions](#)

[RIGHT](#)

[COREQ](#)

[Extensions](#)

[Extensions](#)



[See all 634 reporting guidelines](#)

<https://www.equator-network.org>



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Standardy raportowania w artykułach naukowych



Enhancing the QUALity and
Transparency Of health Research



[Website translation help](#)

Home

About us

Library

Toolkits

Courses & events

News

Blog

Librarian Network

Contact

STROBE Statement—checklist of items that should be included in reports of observational studies

	Item No	Recommendation
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found
Introduction		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses
Methods		
...		
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias

[See all 634 reporting guidelines](#)

<https://www.equator-network.org>



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



10. Zaawansowane układy badawcze w badaniach klinicznych



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Klasyczny schemat badania klinicznego

Planowanie:

- Hipoteza statystyczna
- Oczekiwany efekt kliniczny
- Minimalną liczebność próby
- Niepewność (drop-outy, missing data)

Zebranie danych

- Otwarcie ośrodków
 - Rekrutacja
- Do chwili zebrania planowanej ilości danych

Analiza

- Przeprowadzenie zaplanowanych testów
 - Raportowanie
- Dodatkowe eksploracje

- Zapewnia jakość badania klinicznego
- Kontroluje częstość błędów typu 1 w rygorystyczny, zaplanowany sposób
- Działa od ~70 lat





Klasyczny schemat badania klinicznego

Planowanie:

- Hipoteza statystyczna
- Oczekiwany efekt kliniczny
- Minimalną liczebność próby
- Niepewność (drop-outy, missing data)

Zebranie danych

- Otwarcie ośrodków
 - Rekrutacja
- Do chwili zebrania planowanej ilości danych

Analiza

- Przeprowadzenie zaplanowanych testów
 - Raportowanie
- Dodatkowe eksploracje

- Zapewnia jakość badania klinicznego
- Kontroluje częstość błędów typu 1 w rygorystyczny, zaplanowany sposób
- Działa od ~70 lat

Czy to znaczy, że nie da się go ulepszyć?

Czy odpowiada zadowalająco współczesnym wyzwaniom i potrzebom?





Klasyczny schemat badania klinicznego

Planowanie:

- Hipoteza statystyczna
- Oczekiwany efekt kliniczny
- Minimalną liczebność próby
- Niepewność (drop-outy, missing data)

Zebranie danych

- Otwarcie ośrodków
 - Rekrutacja
- Do chwili zebrania planowanej ilości danych

Analiza

- Przeprowadzenie zaplanowanych testów
 - Raportowanie
- Dodatkowe eksploracje

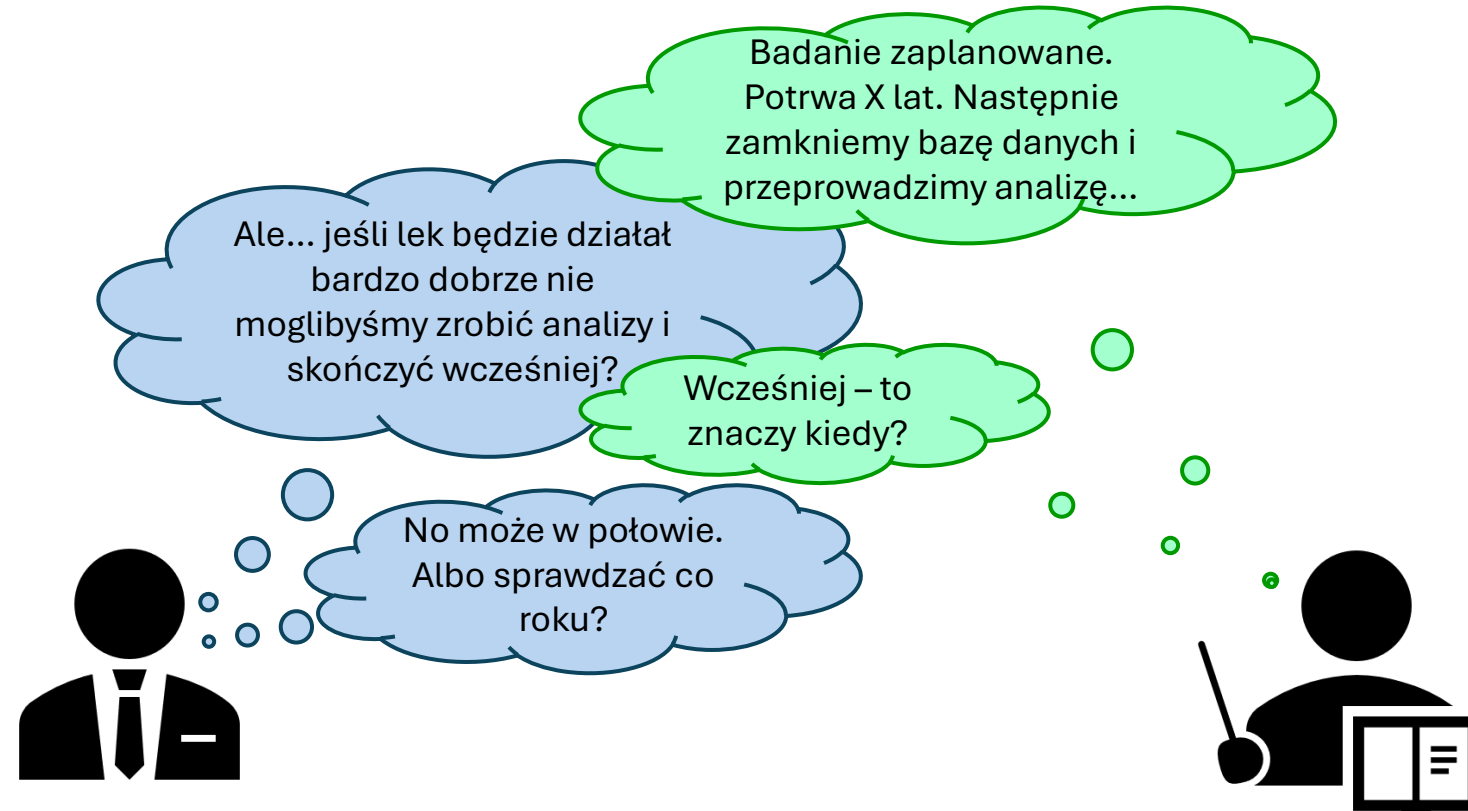
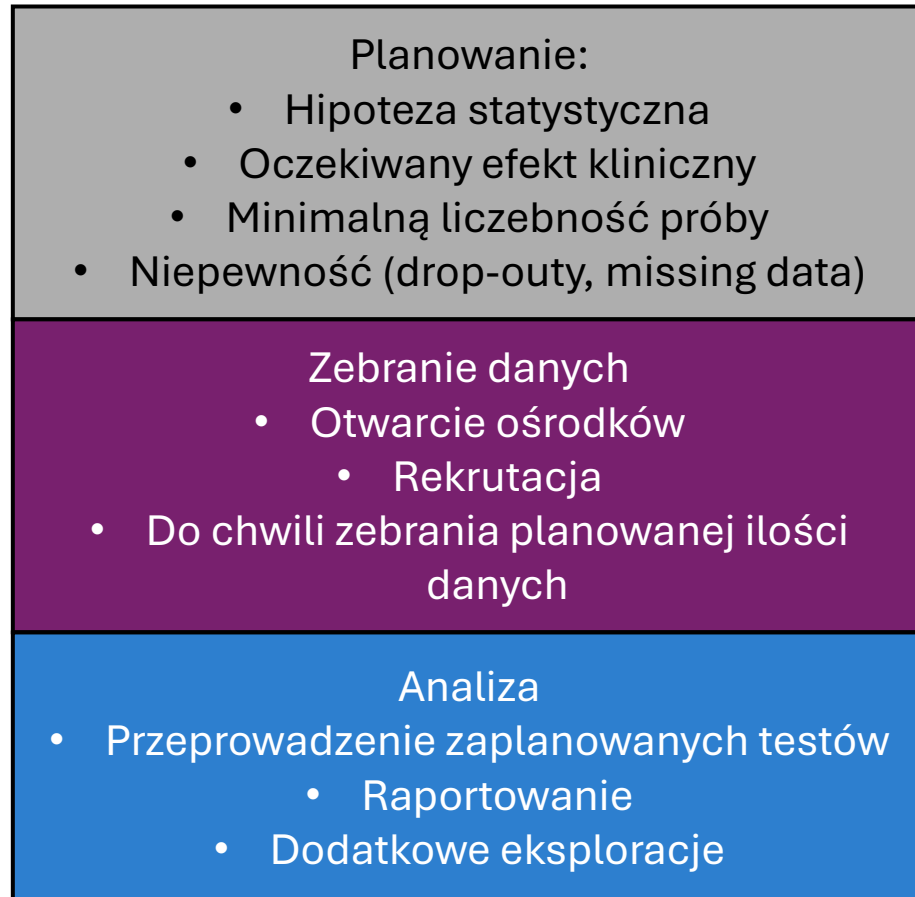
- **Co, jeśli nie znamy efektu leczenia?**
(robimy badania pilotażowe i tracimy czas/środki, Zgadujemy i możemy spektakularnie przegrać)
- **Co, jeśli nasz lek okaże się szkodliwy?**
(pharmacovigilance committee może wstrzymać badanie)
- **Co, jeśli populacja (i efekt terapii) zmieni się w trakcie trwania badania?**





Klasyczny schemat badania klinicznego

- Co, jeśli nasz lek jest lepszy niż oczekiwaliśmy?





Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Wnioskowanie statystyczne: Sprawdzenie hipotez względem rzeczywistości

		Rzeczywistość	
Decyzja		H_0 fałszywa Lek działa	H_0 prawdziwa Lek nie działa
	Odrzucam H_0 Moim zdaniem lek działa		Błąd typu 1 (α)
	Nie odrzucam H_0 Moim zdaniem lek nie działa	Błąd typu 2 (β)	



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego

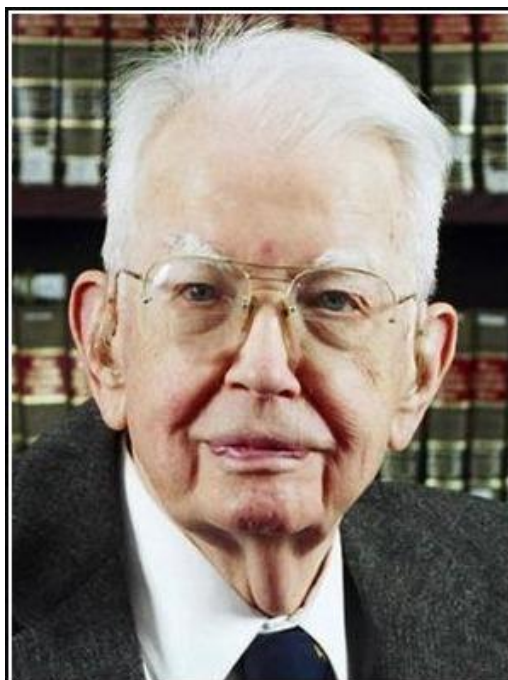


Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Wielokrotne porównania

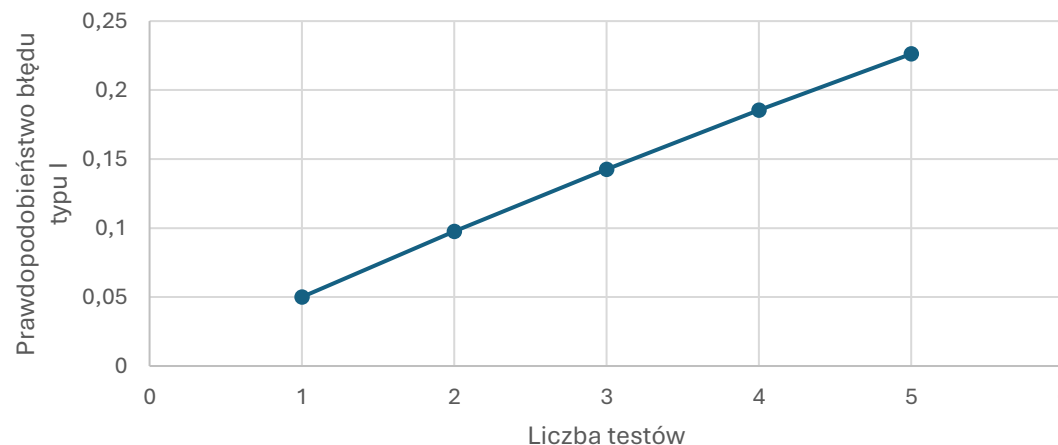


If you torture the data long enough,
it will confess.

— Ronald Coase —

AZ QUOTES

Prawdopodobieństwo popełnienia co najmniej jednego błędu typu 1 przy wykonaniu N niezależnych testów, każdego z $\alpha=0.05$ – $p(N)=1 - (1 - 0.05)^N$



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Adaptive designs

- Zamiast dokonywać **nieplanowanych zmian** podczas badania, **projektujemy badanie tak, by uwzględniło wybrane modyfikacje**
- Dla takiego układu **wciąż możemy kontrolować/zaplanować ryzyko błędów statystycznych**
- Wykorzystujemy informacje zbierane w trakcie badania, aby je udoskonalić
- W efekcie – badanie może być **efektywniejsze**, a co za tym idzie **bardziej etyczne** (mocne wnioski przy mniejszej grupie badanej i narażeniu)



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



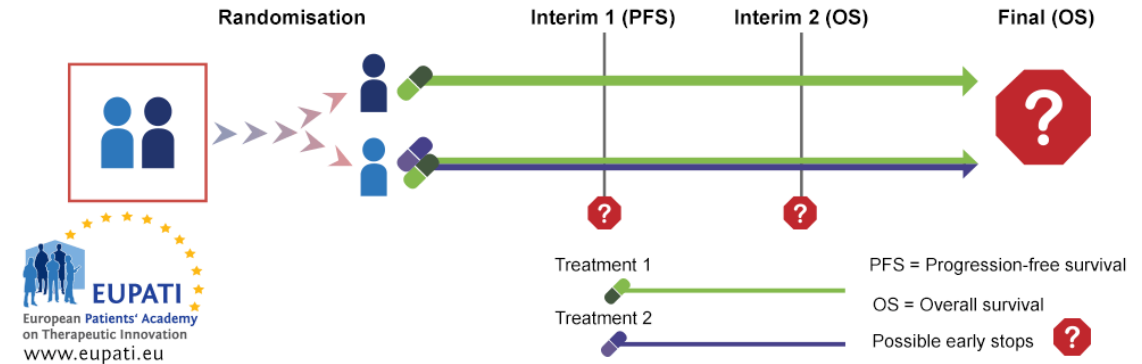
Adaptive designs

Przykłady:

- **Sample size reestimation** – modyfikacja docelowej liczebności próby opierająca się na danych zebranych w trakcie badania
- **Group sequential designs** – wprowadzenie punktów kontrolnych umożliwiających wcześniejsze zakończenie badania

Group sequential design

An example trial using group-sequential design



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską

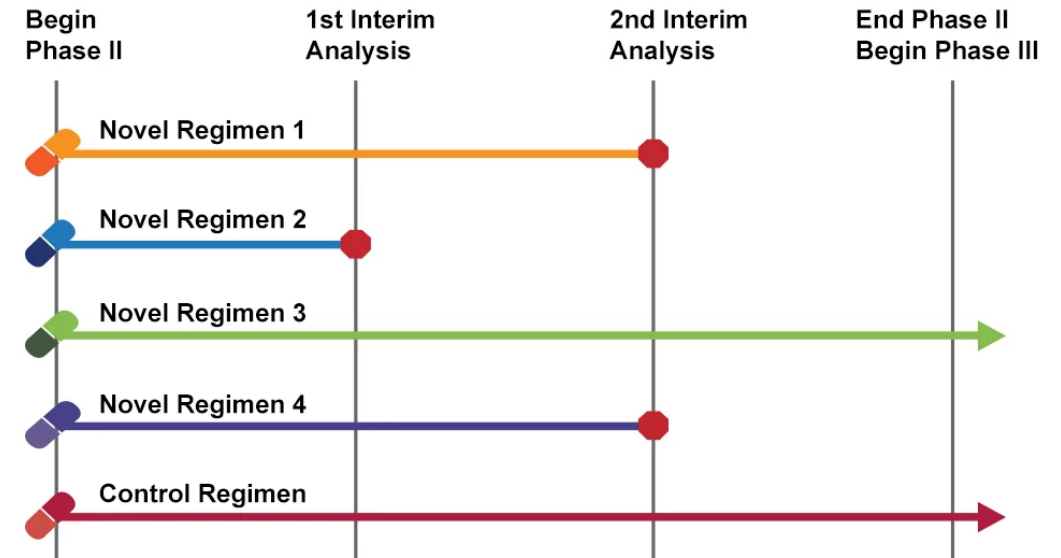


Adaptive designs

Przykłady:

- **Sample size reestimation** – modyfikacja docelowej liczebności próby opierająca się na danych zebranych w trakcie badania
- **Group sequential designs** – wprowadzenie punktów kontrolnych umożliwiających wcześniejsze zakończenie badania
- **Multi-arm multi-stage design** – badanie wielu leków/interwencji, umożliwiające wczesne zamknięcie ramion nieskutecznych, dołączanie nowych ramion w trakcie badania, łączenie faz klinicznych.

Multi-arm multi-stage (MAMS) design



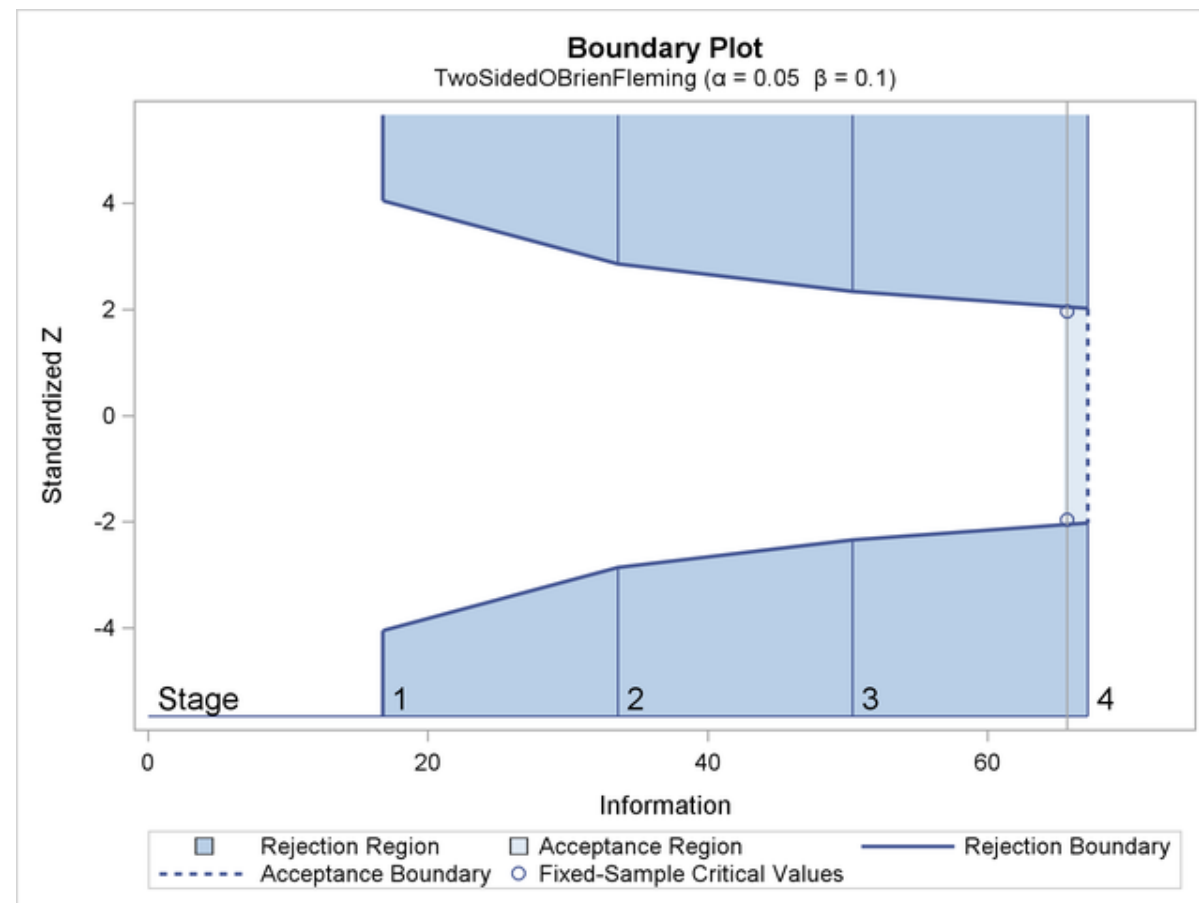
AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Analizy interim

- Przeprowadzamy je na niepełnej grupie badanej (mamy mniej informacji, niż zakładaliśmy)
- Zwykle obserwowany efekt musi (znacznie – zależy od sposobu planowania) przekraczać oczekiwany
- Zwykle ich zastosowanie wiąże się z utratą pewnego odsetka mocy statystycznej dla ostatniego (końcowego) porównania
 - Ale to my kontrolujemy/planujemy jak „wydajemy” moc

Interim Analysis Number	O'Brien-Fleming	
	B	α
1	4.084	0.00005
2	2.888	0.0039
3	2.358	0.0184
4	2.042	0.0412





Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Zysk z analiz interim

- Mogą przyspieszyć rozwój leku lub zaoszczędzić czas i pieniądze w przypadku nieefektywnych cząsteczek
- Muszą być uwzględnione na etapie planowania badania
- Zwykle ich zastosowanie wiąże się z utratą pewnego odsetka mocy statystycznej dla ostatniego (końcowego) porównania
- Obecnie dostępnych jest wiele metod i narzędzi ułatwiających ich planowanie

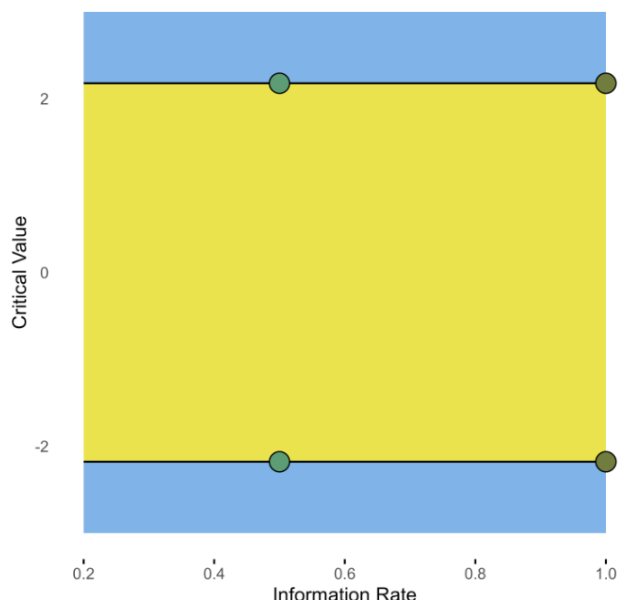


AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Metody/narzędzia stosowane w interim analyses - szczegóły

Pocock design



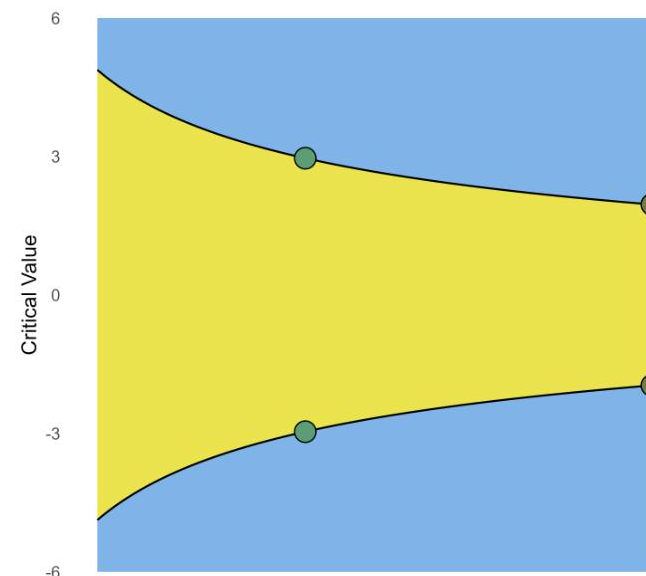
1. Obliczamy próg odrzucenia – jeśli statystyka testowa go przekroczy (= otrzymane p będzie niższe niż odpowiadające granicy α), możemy odrzucić testowaną hipotezę zerową.
2. Bardzo duża elastyczność
 - Granice jednostronne – tylko efficacy, tylko futility
 - Bounding/non-bounding

Function: Exact Pocock Bounds

k	Times	Lower Bounds	Upper Bounds	$\alpha[i]-\alpha[i-1]$	cumulative alpha
1	0.5	-2.1783	2.1783	0.029387053	0.029387053
2	1	-2.1783	2.1783	0.0204440295	0.0498310825

<https://rpahl.github.io/GroupSeq/articles/understanding-gs-designs.html>

O'Brien-Fleming design



Function: O'Brien-Fleming Type

k	Times	Lower Bounds	Upper Bounds	$\alpha[i]-\alpha[i-1]$	cumulative alpha
1	0.5	-2.9626	2.9626	0.0030506455	0.0030506455
2	1	-1.9686	1.9686	0.0469493545	0.05

<https://online.stat.psu.edu/stat509/lesson/9/9.5>





Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Group-sequential design (+MAMS) - podsumowanie

Zalety

- Tracimy moc na ostatnim porównaniu, ale średnio zmniejszamy liczebność grup
- Badania mogą być efektywniejsze, a przez to bardziej etyczne
- Zmniejszenie kosztów
- Mogą przyspieszyć rozwój leku lub zaoszczędzić czas i pieniądze w przypadku nieefektywnych części

Wady (wyzwania?)

- Trudne w planowaniu
- Nieplanowane zmiany nadal szkodzą (a mogą być trudniejsze do uwzględnienia)
- Ryzyko biasu, ryzyko związane z randomizacją
- Trudniejsze w finansowaniu (bad. niekomercyjne)



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Badania skomplikowane - przykłady

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35585600/> - INNODIA Master Protocol for the evaluation of investigational medicinal products in children, adolescents and adults with newly diagnosed type 1 diabetes
- <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11086520/> - Repurposing of dextromethorphan as an adjunct therapy in patients with major depressive disorder: a randomised, group sequential adaptive design, controlled clinical trial protocol



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Fundusze Europejskie
dla Rozwoju Społecznego



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską

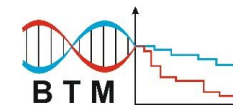


Dziękuję za uwagę

Lek., Jędrzej Chrzanowski

jedrzej.chrzanowski@umed.lodz.pl

Zakład Biostatystyki i
Medycyny Translacyjnej
Uniwersytet Medyczny w Łodzi



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH