

# SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ LIEČBY MBC NA SLOVENSKU

26.-27.09.2024

HOTEL PARTIZÁN, TÁLE



## Jak správně číst a interpretovat výsledky klinických studií aneb základy statistiky pro lékaře

*Adam Svobodník*

# Vyhlásenie o konflikte záujmov autora

- Nemám potenciálny konflikt záujmov**  
 **Deklarujem nasledujúci konflikt záujmov**

Forma finančného prepojenia	Spoločnosť
Participácia na klinických štúdiách/firemnom grante	
Nepeňažné plnenie (v zmysle zákona)	
Prednášajúci	
Akcionár	
Konzultant/odborný poradca	
Ostatné príjmy (špecifikovať)	

Podľa UEMS (upravené v zmysle slovenskej legislatívy)

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ

LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ

LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024

## Pravidlo č. 1

# *TRANSPARENTNOSŤ A REPRODUKOVATELNOSŤ*

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ

LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ

LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024

# Data transparency revolution

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ

1948:  
Publikovaná prvá klinická  
studie

OWNERSHIP → STEWARDSHIP

2006:  
*Trials*: „Whose data set is  
it anyway?“

1940

1960

1980

2000

2020

LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024



**EDITORIALS**

***The BMJ* requires data sharing on request for all trials**

Heeding calls from the Institute of Medicine, WHO, and the Nordic Trial Alliance, we are extending our policy

LIEČBY MBC NA SLOVENSKU

LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ  
LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ  
LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024

## Pravidlo č. 2

# *DE-MYSTIFIKACE P-HODNOTY*

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ  
LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ  
LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024

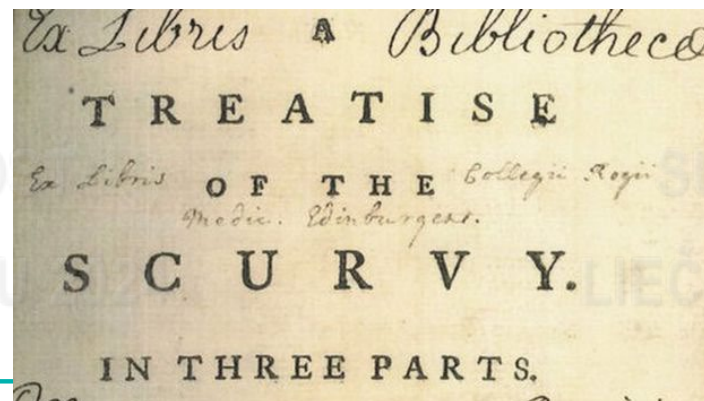
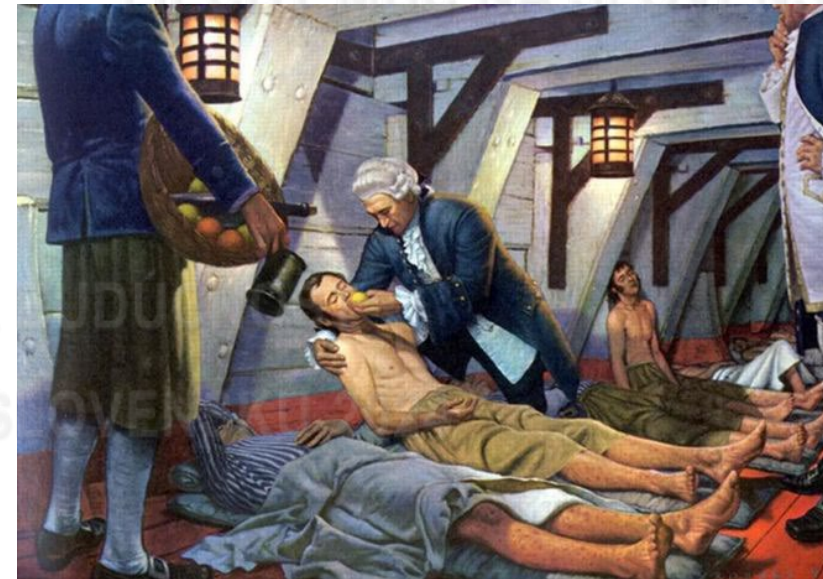
# Kolik pacientů je zapotřebí pro studii?

SÚČASNOSTĚ A BUDÚCNOSTĚ

LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024

**Klinická studie s 12 pacienty, léčebná ramena:**

- cider
- vitriol 3x denně
- mořská voda
- bylinná směs a balsám z Peru
- vinný ocet
- dva pomeranče a jeden citrón denně



# Klinicky vs. statisticky významný rozdíl

## Situace A:

N=20

$P_{(A)} = 80\%$

$P_{(B)} = 50\%$

P= 0,160

X

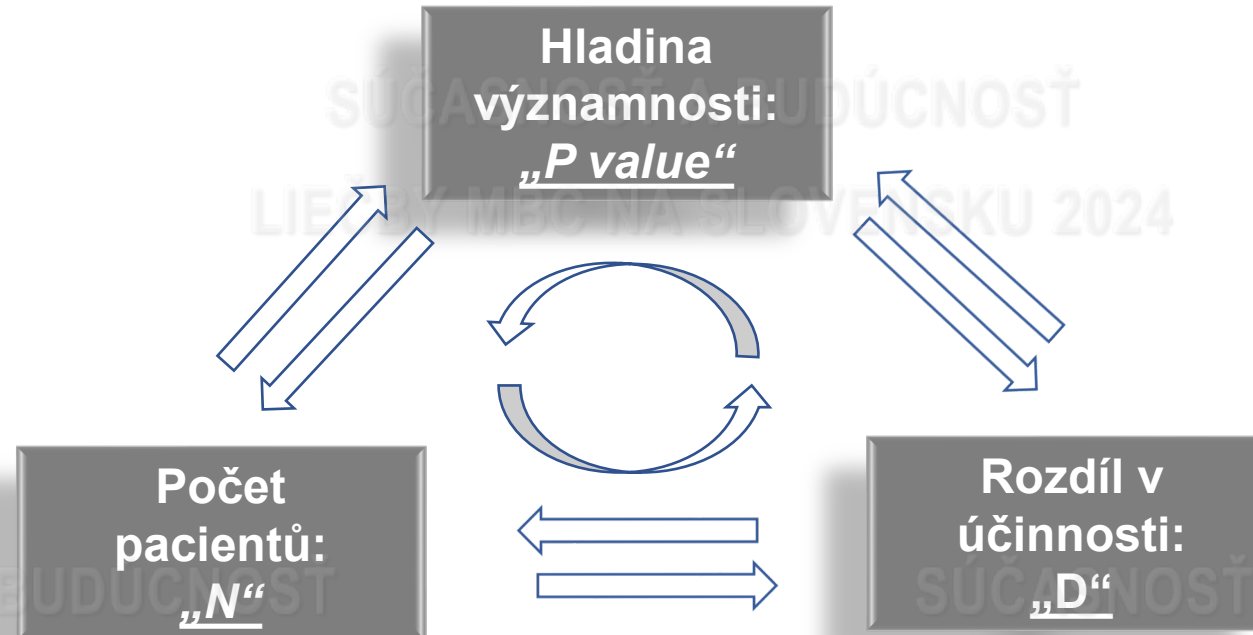
## Situace B:

N=20 000

$P_{(A)} = 80\%$

$P_{(B)} = 81\%$

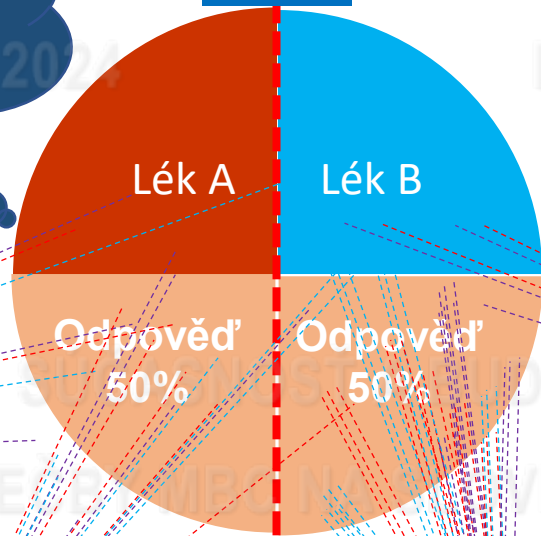
P<0,05



# Modelová klinická studie ověřující účinnost nové léčby

Teoretický soubor **VŠECH** pacientů na světě splňujících vstupní kritéria naší studie

N=?



## Situace 1:

N=20

$P_{(A)} = 60\%$

$P_{(B)} = 50\%$

P= 0,653

## Situace 2:

N=200

$P_{(A)} = 60\%$

$P_{(B)} = 50\%$

P= 0,155

## Situace 3:

N=20

$P_{(A)} = 80\%$

$P_{(B)} = 50\%$

P= 0,160

## Situace 4:

N=2 000

$P_{(A)} = 60\%$

$P_{(B)} = 50\%$

P<0,001

Randomizace 50:50

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ

LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ

LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024

## Pravidlo č. 3

***POZOR NA ANALÝZY  
PODSKUPIN***

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ

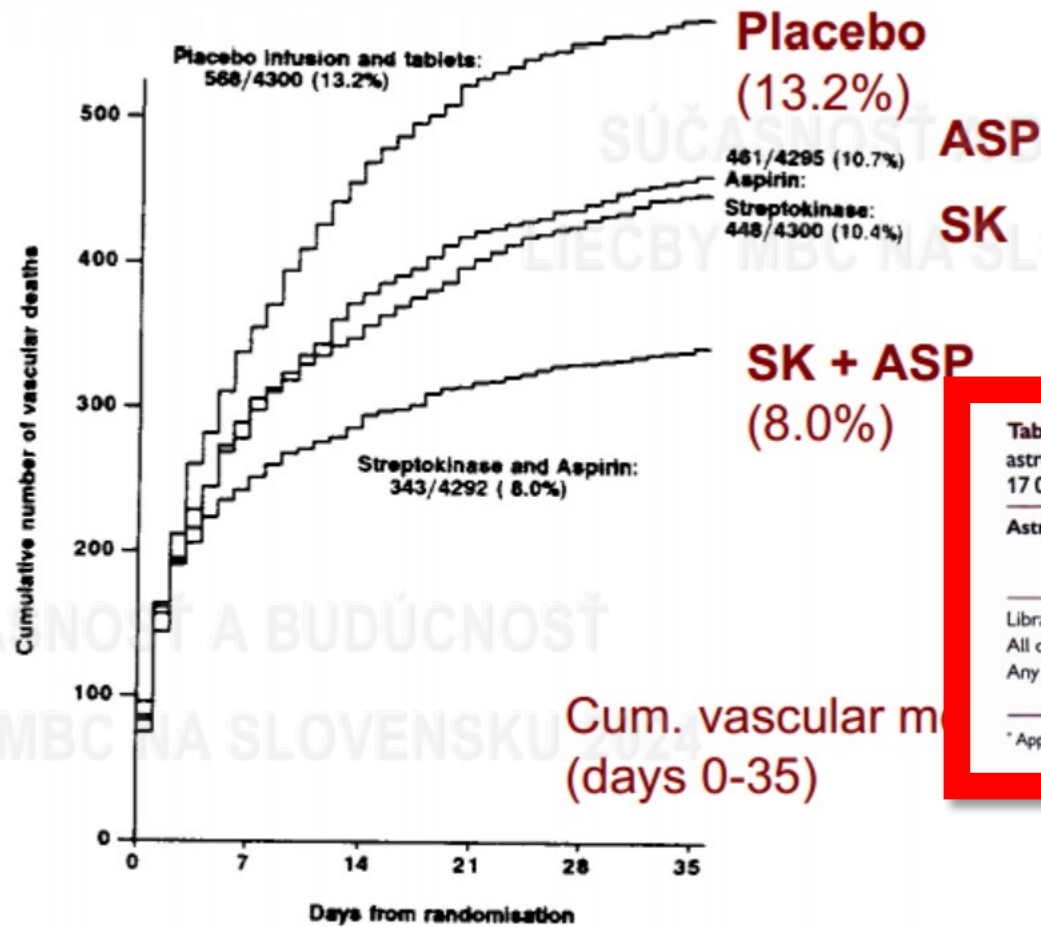
LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ

LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024

# Příklad kardiologické studie: Studie ISIS-2

- 17 187 pacientů
- Význam aspirinu (ASP) a streptokinázy (SK) pro dlouhodobé přežití po podezření na IM
- Studie prokázala (na celém souboru) výrazné snížení mortality při užívání ASP, SK a jejich kombinace



Analýza podskupin podle dne a měsíce narození pacientů ukázala, že ASP a SK nemají vliv na přežití pacientů narozených ve znamení Váhy a Blíženci

Table 2 False-negative mortality effect in a subgroup defined only by the astrological birth sign: the ISIS-2 (1988) trial of aspirin among over 17 000 patients with acute myocardial infarction

Astrological birth sign	No. of 1-month deaths (aspirin versus placebo)	Statistical significance
Libra or Gemini	150 vs. 147	NS
All other signs	654 vs. 869	2p < 0.000001
Any birth sign*	804 vs. 1016 (9.4%) (11.8%)	2p < 0.000001

\* Appropriate overall analysis for assessing the true effect in all subgroups.

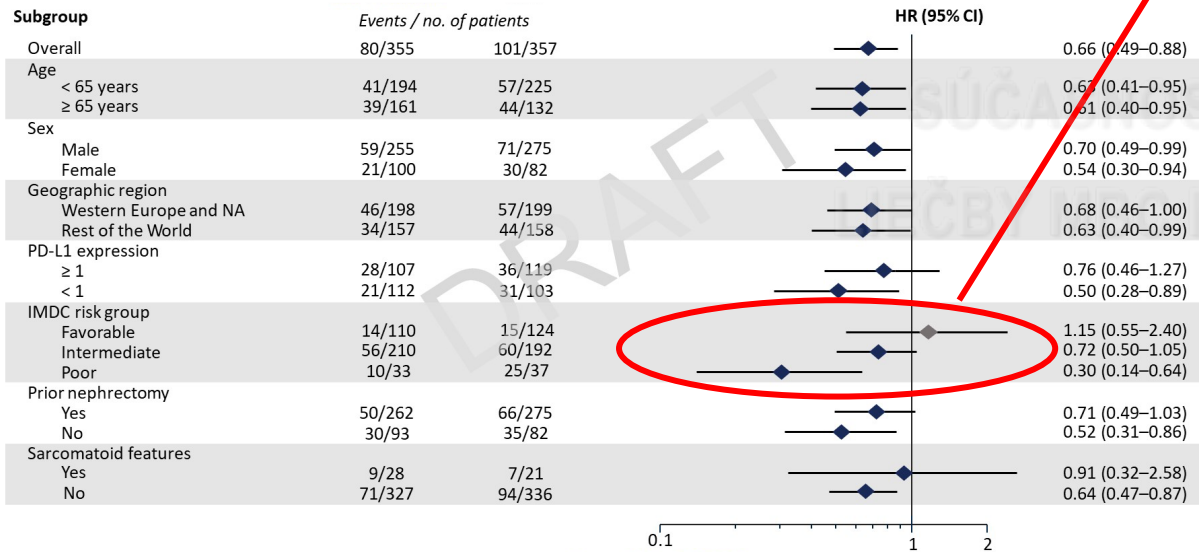
# Jak správně interpretovat subgroup analýzy?

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ  
LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024

Výsledek jedné sub-group analýzy  
neznamená, že léčba funguje/nefunguje  
v podskupině

**Pro tvrzení, že léčba funguje/nefunguje  
v podskupině potřebujeme alespoň:**

- Obdobné a konzistentní výsledky jiných  
nezávislých analýz podskupin
- „Biological plausibility“ – opodstatnění  
rozdílů na základě biologie, patologie apod.
- Statistickou korektnost (velikost  
podskupiny, korekce hladiny významnosti)
- Vyrovnanost skupin z hlediska  
stratifikačních faktorů



SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ

LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ

LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024

## Pravidlo č. 4

# ***MULTIPLICITA (POČET A KLASIFIKACE ENDPOINTŮ)***

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ

LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ

LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024

Představme si, že hodíme 100x mincí a padne nám 100x orel...

Jaká je pravděpodobnost nastání tohoto velmi nepravděpodobného jevu, pokud mince není „cinknutá“ a toto se může stát pouze vzácnou náhodou?

Pravděpodobnost nastání této situace je  $1/2^{100}$

Představme si, že máme  $2^{100}$  mincí a každou hodíme 100x

Jaká je pravděpodobnost, že alespoň u jedné mince padne 100x orel a tedy nastane tato velmi nepravděpodobná událost?

**63,2 %.....**

---

# Korekce hladiny významnosti (multiplicita)

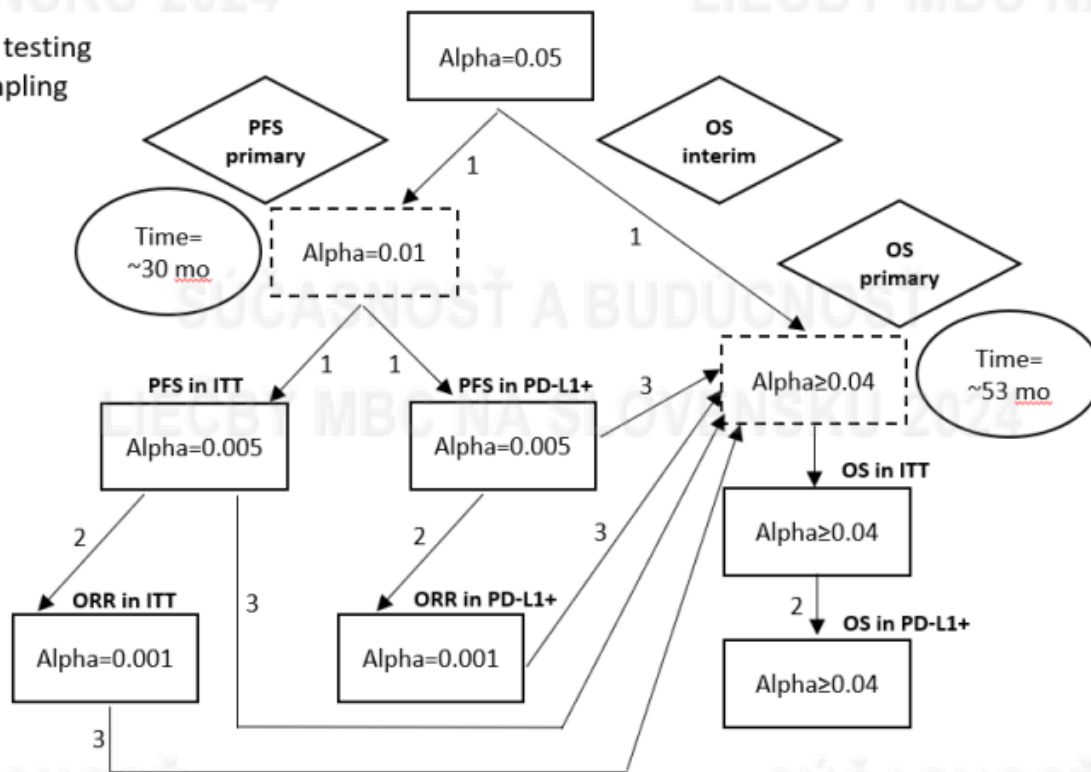
SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ

LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024

LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024

Type I error control:  
1 = alpha split  
2 = hierarchical testing  
3 = alpha resampling



ITT, intent-to-treat; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; PD-L1, programmed death-ligand 1.

LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024

LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ

LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ

LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024

## Pravidlo č. 4

***ZACHOVEJME SI  
ZDRAVÝ „SELSKÝ“ ROZUM***

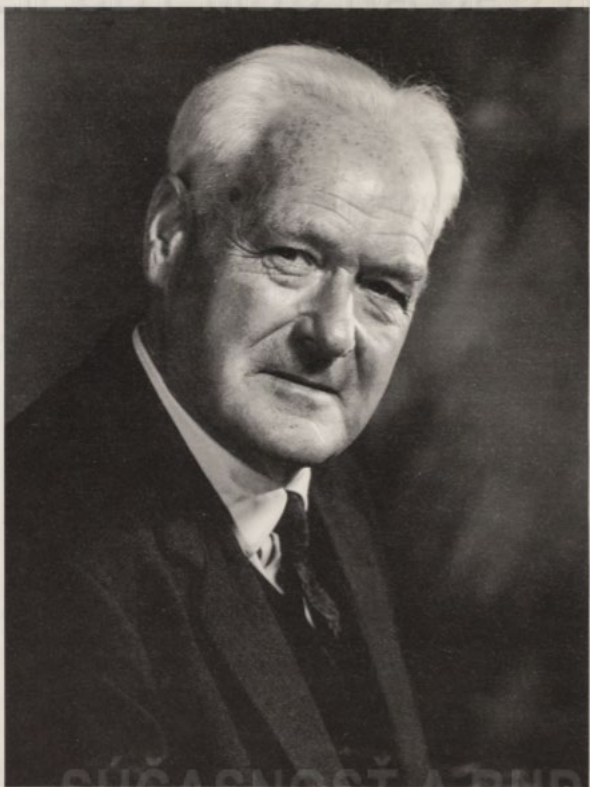
SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ

LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ

LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024

# CO NÁM (NE)ŘÍKAJÍ KLINICKÉ STUDIE?



A. Bradford Hill

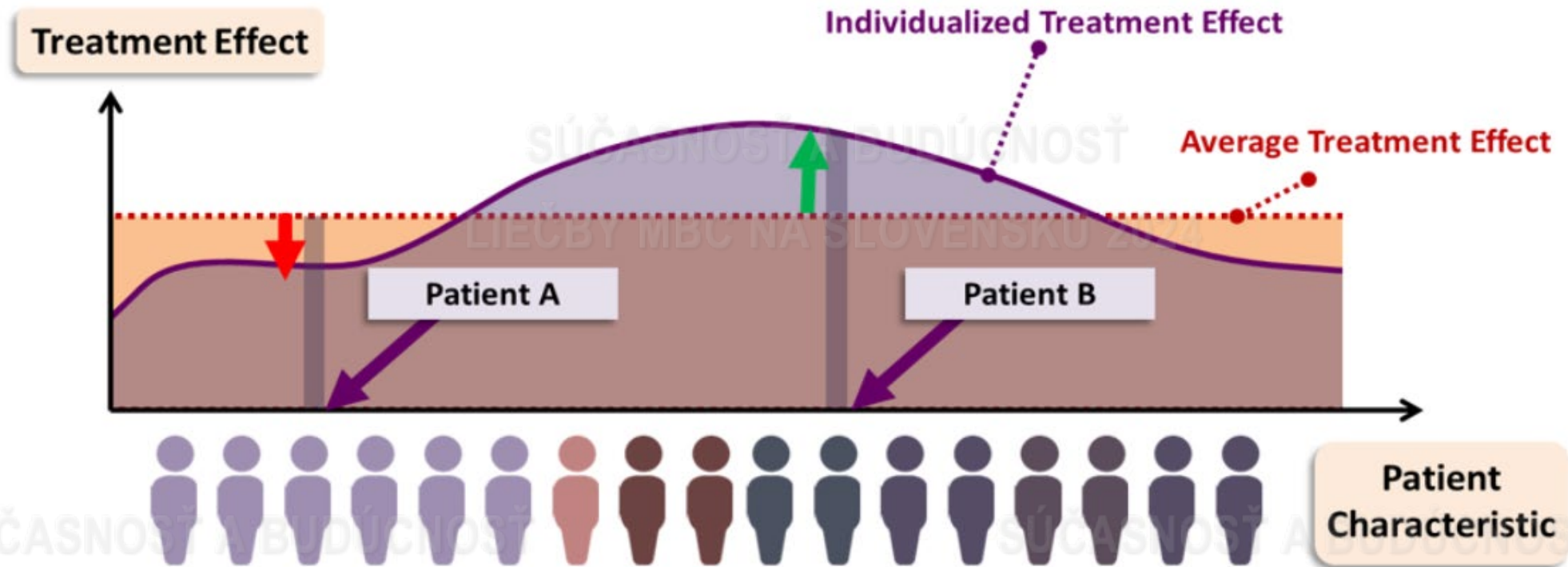
Austin Bradford Hill: „.....***RCTs do not answer the practicing doctor's question: what is the most likely outcome when this particular drug is given to a particular patient?***”



Klinická studie nám „pouze“ říká, jaká bude průměrná odpověď na léčbu u skupiny pacientů splňujících všechna vstupní a vylučující kritéria dané klinické studie.

# PROBLÉM TRADIČNÍHO SYSTÉMU ZAVÁDĚNÍ NOVÝCH PŘÍPRAVKŮ:

## Heterogeneity of Treatment Effect



# Zbytek desatera....

*Pravidlo č. 6: SAP – Prospektivní plán analýz*

*Pravidlo č. 7: Pravidla pro to, kteří pacienti ze studie budou zařazení do analýzy jsou předem jasně dána*

*Pravidlo č. 8: Randomizace a stratifikace*

*Pravidlo č. 9: Respektování úrovně důkazu a limitací jednotlivých typů studií/analýz*

*Pravidlo č. 10: Výsledek studie je možno hodnotit jen v přede definovaných časech (interim analýzy)*