Parametry EBM - terapia

Rk - ryzyko w grupie kontrolnej

RR – ryzyko względne; *relative risk* lub *risk ratio*

RRR – redukcja ryzyka względnego; *relative risk reduction*

OR – iloraz szans; *odds ratio*

ARR – absolutne lub bezwzględne zmniejszenie ryzyka; *attributable/absolute risk reduction*

NNT – liczba osób, które należy poddać interwencji, by zapobiec jednemu negatywnemu wynikowi; *number needed to treat*

Parametry niezbędne do oceny siły interwencji

- RR
- RRR

⟷

- ARR
- NNT

R_k

PARAMETRY EBM

Parametry względne

Odpowiadają na pytanie **w jakim stopniu** (proporcji) interwencja badana zmniejsza (zwiększa) ryzyko wystąpienia punktu końcowego

RR, RRR, OR

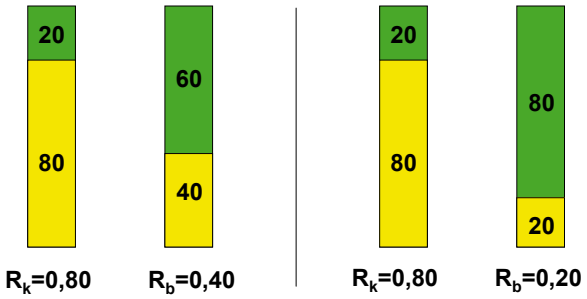
Parametry bezwzględne

Odpowiadają na pytanie **o ile** interwencja badana zmniejsza (zwiększa) ryzyko wystąpienia punktu końcowego

ARR, NNT

Jaka część ryzyka pozostała po interwencji?

Jaka część ryzyka została usunięta dzięki interwencji?



Ryzyko w grupie badanej (R_b)

- Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia (zgonu, zachorowania) w grupie badanej

$$R_b = a/(a+b)$$

	Liczba pacjentów ze zdarzeniem +	Liczba pacjentów bez zdarzenia -
grupa badana	a	b
grupa kontrolna	c	d

- **a** – liczba pacjentów ze zdarzeniem negatywnym (zgon)
- **b** – liczba pacjentów ze zdarzeniem pozytywnym (przeżycie)

Ryzyko w grupie kontrolnej (R_k)

- Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia (zgonu, zachorowania) w grupie kontrolnej

$$R_k = c/(c+d)$$

	Liczba pacjentów ze zdarzeniem +	Liczba pacjentów bez zdarzenia -
grupa badana	a	b
grupa kontrolna	c	d

- **c** – liczba pacjentów ze zdarzeniem negatywnym (zgon)
- **d** – liczba pacjentów ze zdarzeniem pozytywnym (przeżycie)

Ryzyko względne (*Relative Risk; RR*)

➢część ryzyka jaka pozostaje po interwencji

RR = R_b/R_k

- **R_b** – ryzyko w grupie badanej
- **R_k** – ryzyko w grupie kontrolnej

	Liczba pacjentów ze zdarzeniem +	Liczba pacjentów bez zdarzenia -
grupa badana	a	b
grupa kontrolna	c	d

$$RR = \frac{a}{a+b} / \frac{c}{c+d} = R_b / R_k$$

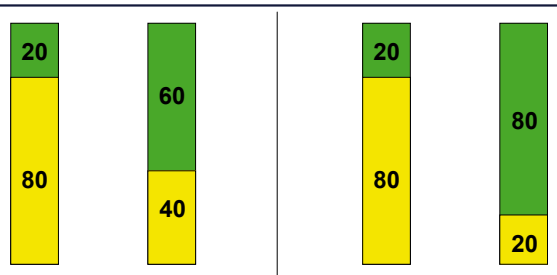
Zmienność RR

Wartości w granicach od 0 do +∞

- **RR>1** $R_b > R_k$
- **RR=1** $R_b = R_k$
- **RR<1** $R_b < R_k$

Jaka część ryzyka pozostała po interwencji?

Jaka część ryzyka została usunięta dzięki interwencji?



R_k=0,80 R_b=0,40

$$RR = R_b / R_k$$

R_k=0,80 R_b=0,20

$$RR = \frac{40}{40+60} / \frac{80}{80+20} = 0{,}40 / 0{,}80 = 0{,}5$$

$$RR = \frac{20}{20+80} / \frac{80}{80+20} = 0{,}2 / 0{,}8 = 0{,}25$$

Redukcja ryzyka względnego
(Relative Risk Reduction; RRR)

- część ryzyka jaka zostaje usunięta w wyniku interwencji

	Liczba pacjentów ze zdarzeniem +	Liczba pacjentów bez zdarzenia -
grupa badana	a	b
grupa kontrolna	c	d

RRR = 1 – RR

- **RR** – Ryzyko względne

$$RR = \frac{a}{a+b} / \frac{c}{c+d} = R_b / R_k$$

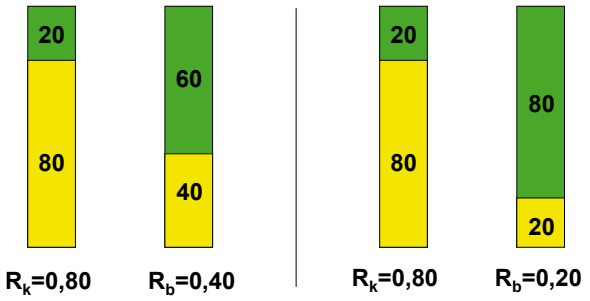
Zmienność RRR

Wartości w granicach od -∞ do 1

- **RRR<0**
- **RRR=0**
- **RRR>0**

Jaka część ryzyka pozostała po interwencji?

Jaka część ryzyka została usunięta dzięki interwencji?



R_k=0,80 R_b=0,40

$RR = 0{,}4 / 0{,}8 = 0{,}5$

$RRR = 1 - 0{,}5 = 0{,}5$

R_k=0,80 R_b=0,20

$RR = 0{,}2 / 0{,}8 = 0{,}25$

$RRR = 1 - 0{,}25 = 0{,}75$

Ryzyko względne

Interpretacja

Ryzyko względne (RR) zgonu

RR = R_b/ R_k = 0,20/0,80 = 0,25

Ryzyko zgonu w grupie badanej stanowi 25% ryzyka zgonu w grupie kontrolnej

Redukcja ryzyka względnego

Interpretacja

Redukcja ryzyka względnego (RRR) śmierci w grupie badanej:

RRR = 1 – RR = 1 – 0,25 = 0,75

Ryzyko śmierci w grupie badanej zostało zmniejszone o 75% w porównaniu z ryzykiem w grupie kontrolnej (wyjściowym)

Iloraz szans (odds ratio; OR)

- szansa wystąpienia zdarzenia w grupie badanej / szansa wystąpienia zdarzenia w grupie kontrolnej

OR = (a / b) / (c / d)

	Liczba pacjentów ze zdarzeniem +	Liczba pacjentów bez zdarzenia -
grupa badana	a	b
grupa kontrolna	c	d

Interpretacja OR

- Przeprowadzono badanie, w którym jednej grupie pacjentów podawano nowy lek, a drugiej – lek stosowany do tej pory. Wśród 120 pacjentów przyjmujących nowy lek poprawa nastąpiła u 42, a w grupie 270 pacjentów przyjmujących stary lek poprawa nastąpiła u 80 osób. Czy nowy lek jest skuteczniejszy?

	Liczba pacjentów ze zdarzeniem +	Liczba pacjentów bez zdarzenia -
grupa badana	42	78
grupa kontrolna	80	190

- Iloraz szans wynosi: $OR = 1{,}28$

$$OR = \frac{a}{b} : \frac{c}{d} = \frac{ad}{bc}$$

- Wniosek: ***szansa poprawy u pacjentów przyjmujących nowy lek jest 1,28 raza większa od szansy poprawy u pacjentów przyjmujących stary lek***

Zmienność OR

Wartości w granicach od 0 do +∞

- **OR<1**
- **OR=1**
- **OR>1**

Kiedy OR, a kiedy RR?

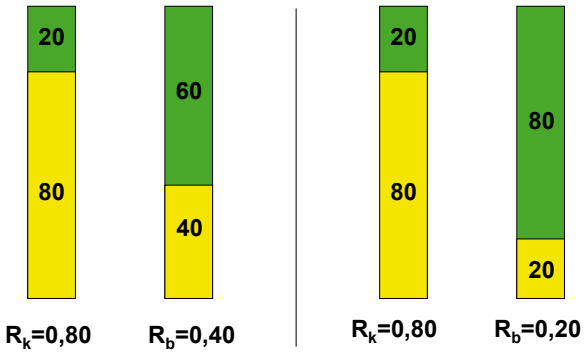
- Wyniki badań randomizowanych i kohortowych mogą być przedstawiane za pomocą **RR** i **OR**
- Wyniki badań kliniczno-kontrolnych (ang. *case-control*) przedstawiane są tylko za pomocą **OR**

RR a OR

- OR i RR są parametrami względnymi, które w zestawianiu z parametrami bezwzględnymi pozwalają wnioskować o sile interwencji
- OR jest bliskie wielkością do RR, jeżeli punkt końcowy występuje rzadko
- OR, w porównaniu z RR, zawsze zawyża skuteczność

Czy samo RR i RRR wystarczy?

O ile (bezwzględnie) zostało zmniejszone ryzyko dzięki interwencji?



Bezwzględna redukcja ryzyka (*Absolute risk reduction*; **ARR**)

- Różnica między ryzykiem w grupie kontrolnej, a ryzykiem w grupie badanej

ARR = R_k – R_b

	Liczba pacjentów ze zdarzeniem +	Liczba pacjentów bez zdarzenia -
grupa badana	a	b
grupa kontrolna	c	d

- R_k – ryzyko w grupie kontrolnej
- R_b – ryzyko w grupie badanej

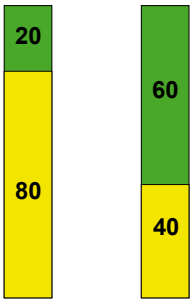
$$ARR = \frac{c}{c+d} - \frac{a}{a+b} = R_k - R_b$$

Zmienność ARR

Wartości w granicach od -1 do +1

- **ARR<0**
- **ARR=0**
- **ARR>0**

Interpretacja parametrów bezwzględnych



R_k=0,80

R_b=0,40

- Stosując placebo u 100 osób przez 1 rok wystąpi 80 zgonów
- Stosując lek u 100 osób przez 1 rok wystąpi 40 zgonów
- Stosując lek zamiast placebo u 100 osób zapobiegamy 40 zgonom

Ile osób trzeba leczyć aby zapobiec jednemu zgonowi?

NNT - *Number needed to treat*;

- Określa ilu pacjentów należy poddać leczeniu by zapobiec jednemu negatywnemu wynikowi

	Liczba pacjentów ze zdarzeniem +	Liczba pacjentów bez zdarzenia -
grupa badana	a	b
grupa kontrolna	c	d

$$NNT = \frac{1}{ARR}$$

$$ARR = \frac{c}{c+d} - \frac{a}{a+b} = R_k - R_b$$

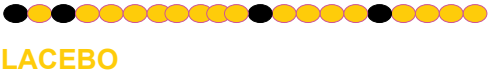
NNT - *Number Needed To Treat*

n = 20

Lek X

NNT = 10

zawsze **na określony czas ! ! !**



n = 20

PLACEBO

Przykład

Która technologia jest korzystniejsza?

NNT_1 = 5 czy **NNT_2 = 10**

Co oznacza wynik:
NNT = -10

NNH - *Number needed to harm*

- Określa ilu pacjentów musi zostać poddanych leczeniu, aby przyczynić się do wystąpienia dodatkowego negatywnego wyniku (zgon, zachorowanie)

NNT < 0 => NNH

Number needed to treat (NNT)

Przykład

Która technologia jest skuteczniejsza?

NNT_1 = 10 w okresie 2 lat

NNT_2 = 8 w okresie 4 lat

Zasady przeliczania NNT

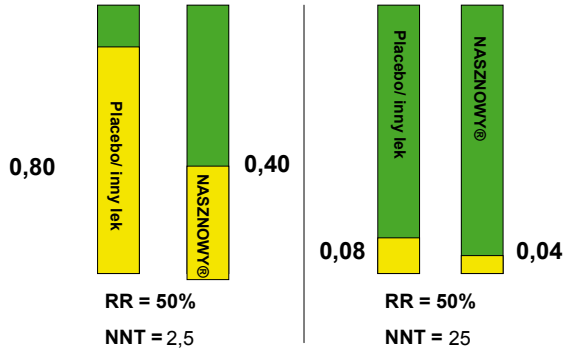
NNT_1 (2 lata) = 10 **NNT_2 (4 lata) = 8**

$$NNT_2(t_1) = NNT_2 \times (t_2/t_1)$$

$$NNT_2(2\ \text{lata}) = 8 \times (4/2) = 16$$

Czy samo RR i RRR wystarczy?

Przykład wyników



Przykładowa ocena badania

W badaniu udział wzięło 2000 osób z nadciśnieniem tętniczym. Połowę z nich poddano interwencji podając inhibitor konwertazy (ACE) – w dawce 10 mg 2 razy dziennie, pozostali otrzymywali placebo. Po zakończeniu okresu obserwacji (1 rok) stwierdzono, że w grupie ACE zmarło 200 osób, a w grupie placebo 250 osób.

Proszę obliczyć

- jakie jest prawdopodobieństwo, że ludzie leczeni umrą?
- jakie jest prawdopodobieństwo, że ludzie nieleczeni umrą?
- jak zmniejszy się ryzyko śmierci lub choroby w grupie badanej po podaniu leku (RR)?
- jaką część ryzyka usunięto interwencją (RRR)?
- jaka jest różnica między ryzykiem w grupie placebo a ryzykiem w grupie badanej (ARR)?
- określić ilu pacjentów trzeba poddać leczeniu by zapobiec jednej śmierci (NNT)

Wyniki

	ACE+	ACE-
śmierć +	200	250
śmierć -	800	750
	1000	1000

R_b =
R_k =
RR =
RRR =
ARR =
NNT =

Wyniki

	ACE+	ACE-
śmierć +	200	250
śmierć -	800	750
	1000	1000

R_b = 200 / 1000 = 0,20
R_k = 250 / 1000 = 0,25
RR = 0,20/0,25 = 0,80
RRR = 1 – 0,80 = 0,20
ARR = 0,25 – 0,20 = 0,05
NNT = 1 / 0,05 = 20

Zaawansowane parametry EBM

1. **Punkt końcowy negatywny (zgon)**
   - Interwencja zmniejsza ryzyko
   - Interwencja zwiększa ryzyko
2. **Punkt końcowy pozytywny (wyleczenie)**
   - Interwencja zmniejsza ryzyko (korzyść!)
   - Interwencja zwiększa ryzyko (korzyść!)

Punkt końcowy negatywny (zgon) – interwencja zmniejsza ryzyko

1. RR – ryzyko względne
   (Relative Risk)
2. RRR – redukcja ryzyka względnego
   (Relative Risk Reduction)
3. ARR – bezwzględne zmniejszenie ryzyka
   (Absolute Risk Reduction)
4. NNT – liczba osób, które „należy poddać terapii" aby zapobiec jednemu negatywnemu wynikowi
   (Number Needed to Treat)

Punkt końcowy negatywny (zgon) – interwencja zwiększa ryzyko

1. RR – ryzyko względne
   (Relative Risk)
2. RRI – zwiększenie ryzyka względnego
   (Relative Risk Increase)
3. **ARI – bezwzględne zwiększenie ryzyka**
   (Absolute Risk Increase)
4. **NNH – liczba osób, które „należy poddać terapii" aby zaszkodzić jednemu**
   (Number Needed to Harm)

Parametry EBM – zgon (↑)

	Zgon	Przeżycie	Suma	Ryzyko w grupie
Grupa badana	150	350	500	0,30
Grupa kontrolna	120	380	500	0,24
Nazwa parametru	Wartość	CI +	CI -	Nazwa parametru
RR	1,25	1,54	1,02	RR = 1,25
RRR	-0,25	-0,02	-0,54	RRI = 0,25
ARR	-0,06	-0,01	-0,11	ARI = 0,06
NNT	-16,67	-8,70	-196,39	NNH = 16,67

Punkt końcowy pozytywny – interwencja zwiększa korzyść

1. RB – korzyść względna
   (Relative Benefit)
2. RBI – zwiększenie korzyści względnej
   (Relative Benefit Increase)
3. **ABI – bezwzględne zwiększenie korzyści**
   (Absolute Benefit Increase)
4. **NNT – liczba osób, które „należy poddać terapii" aby uzyskać jeden dodatkowy efekt zdrowotny**
   (Number Needed to Treat)

Parametry EBM – wyleczenie (↑)

	Wyleczenie	Niewyleczenie	Suma	Ryzyko w grupie
Grupa badana	150	350	500	0,30
Grupa kontrolna	120	380	500	0,24
Nazwa parametru	Wartość	CI +	CI -	Nazwa parametru
RR	1,25	1,54	1,02	RB = 1,25
RRR	-0,25	-0,02	-0,54	RBI = 0,25
ARR	-0,06	-0,01	-0,11	ABI = 0,06
NNT	-16,67	-8,70	-196,39	NNT = 16,67

Punkt końcowy pozytywny– interwencja zmniejsza korzyść

1. RB – korzyść względna
   (Relative Benefit)
2. RBR – zmniejszenie korzyści względnej
   (Relative Benefit Reduction)
3. **ABR – bezwzględne zmniejszenie korzyści**
   (Absolute Benefit Reduction)
4. **NNH – liczba osób, które „należy poddać terapii" aby zaszkodzić jednemu**
   (Number Needed to Harm)

Parametry EBM – wyleczenie (↓)

	Wyleczenie	Niewyleczenie	Suma	Ryzyko w grupie
Grupa badana	80	420	500	0,16
Grupa kontrolna	120	380	500	0,24
Nazwa parametru	Wartość	CI +	CI -	Nazwa parametru
RR	0,67	0,86	0,52	RB = 0,67
RRR	0,33	0,48	0,14	RBR = 0,33
ARR	0,08	0,13	0,03	ABR = 0,08
NNT	12,50	32,61	7,73	NNH = 12,50

Istotność statystyczna i istotność kliniczna

Analiza statystyczna

- Czy zaobserwowane wyniki są dziełem **przypadku**,
- Czy należy szukać innego wyjaśnienia np. wpływ stosowanego **leku, zabiegu, itd.?**

Analiza wyników badania

ISTOTNOŚĆ STATYSTYCZNA

Jakie jest prawdopodobieństwo, że wynik jest dziełem przypadku? p≤0,05?

ISTOTNOŚĆ KLINICZNA

Jakie znaczenie kliniczne mają uzyskane wyniki?

Metody statystycznej analizy wyników

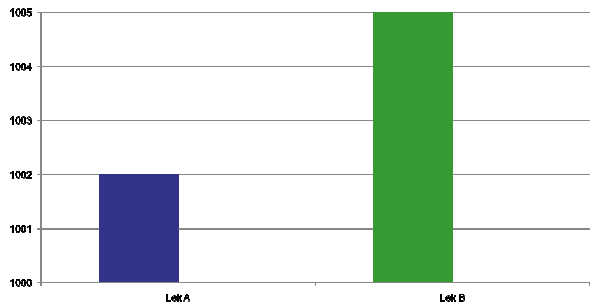
- Wartość **p** - z jakim prawdopodobieństwem zaobserwowana różnica była dziełem przypadku?
- Przedział ufności **(CI)** - w jakim przedziale wartości znajduje się prawdziwa różnica?

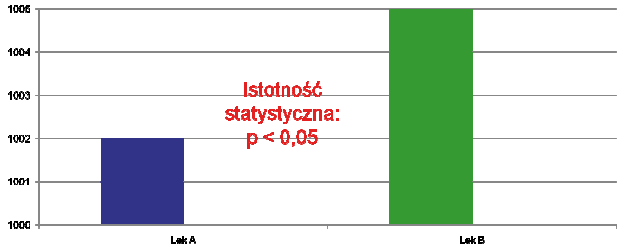
Wyniki statystycznie istotne

- W naukach przyrodniczych przyjmuje się, że gdy prawdopodobieństwo zaobserwowania jakiegoś zjawiska

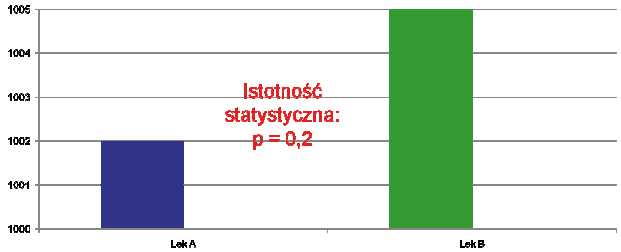
$$p < 0.05$$

to jego wystąpienia nie da się wytłumaczyć udziałem przypadku





WNIOSEK?



WNIOSEK?

Przedział ufności (CI)

- przedział, w obrębie którego z zadanym prawdopodobieństwem (poziomem ufności) mieści się dany parametr populacji

CI (a-b)

- a,b - wartości “skrajne”, dolna i górna granica przedziału ufności

Interpretacja przedziału ufności

RR = 0,45 [95% CI: 0,37; 0,67]

Wynik ten oznacza, że z prawdopodobieństwem 95% ryzyko względne dla populacji ogólnej mieści się w podanym zakresie przedziału ufności

Poziom istotności (α)

α = 0.05 to CI 95%

prawdopodobieństwo nie zawarcia wyliczonej wartości w przedziale wynosi 5%

α = 0.01 to CI 99%

prawdopodobieństwo nie zawarcia wyliczonej wartości w przedziale wynosi 1%

Poziom istotności α vs wartość p

Poziom istotności α	Wartość p
⇩	⇩
etap projektowania badań	poziom istotności uzyskany realnie w badaniu

Szerokość CI zależy od

- **poziomu ufności (1-α)**
  im większa pewność zawarcia rzeczywistej średniej w przedziale tym przedział szerszy
- **liczebności populacji**
  im liczniejsza tym przedział węższy
- **stopnia rozproszenia danych**
  im większy rozrzut wyników tym przedział szerszy

Przedział ufności, a istotność statystyczna wyników

Wyniki **są istotne** w zakresie danego parametru (np.RR) jeżeli przedział ufności nie zawiera wartości oznaczającej brak różnic pomiędzy grupami.

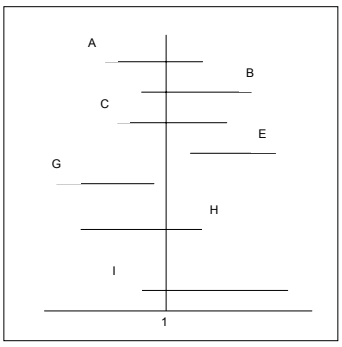
Czyli zarówno wartość najmniejsza, jak i największa przedziału ufności świadczą o przewadze tej samej grupy (interwencji).

Przedział ufności, a istotność statystyczna wyników

Przedział ufności jest istotny statystycznie dla:

RR, gdy nie zawiera wartości ...1...
OR, gdy nie zawiera wartości ...1...
RRR, gdy nie zawiera wartości ...0...
ARR, gdy nie zawiera wartości ...0...
NNT, gdy nie zawiera wartości ...0...

CI dla RR lub OR

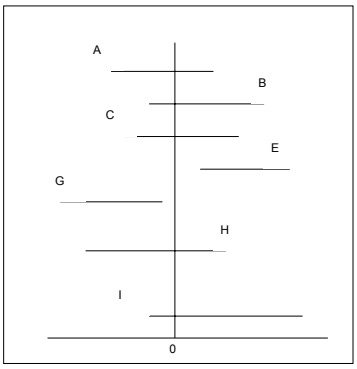


- 95% Przedział Ufności (*Confidence Interval*) dla **RR**

Przykładowe wyniki

1. RR = 0,99; (95% CI: **0,91**; **1,07**)
2. RR = 1,14; (95% CI: **1,01**; **1,30**)
3. RR = 0,88; (95% CI: **0,77**; **1,01**)
4. RR = 0,72; (95% CI: **0,66**; **0,79**)

CI dla ARR



95% Przedział Ufności (*Confidence Interval*) dla **ARR**

Przykładowe wyniki

1. ARR = 0,05; (95% CI: **-0,03; 0,13**)
2. ARR = 0,23; (95% CI: **-0,04; 0,49**)
3. ARR = 0,33; (95% CI: **0,26; 0,40**)
4. ARR = -0,21; (95% CI: **-0,16; -0,30**)

Istotność kliniczna

- Subiektywna ocena zdolności wyniku lub wniosku do zmiany lub potwierdzenia prawidłowości postępowania medycznego;
- Wynik może być nieistotny statystycznie, ale istotny klinicznie, gdy potwierdza brak różnic między opcjonalnymi interwencjami;
- Wynik może być istotny statystycznie, ale nieistotny klinicznie, gdy obserwowana różnica jest niewielka względem wpływu na zdrowie pacjenta;

Istotność statystyczna i istotność kliniczna

Chromanie przestankowe

Lek X wydłuża dystans średnio o 50 m

Lek Y wydłuża dystans średnio o 500 m

Istotność statystyczna i istotność kliniczna

Chromanie przestankowe

Lek X wydłuża dystans średnio o 50 m
($CI_{95\%}$ 49; 51, p = 0,0001)

Lek Y wydłuża dystans średnio o 500 m
($CI_{95\%}$ 400; 600, p = 0,05)

Istotność statystyczna i istotność kliniczna

Chromanie przestankowe

Lek A wydłuża dystans średnio o 250 m

Lek B wydłuża dystans średnio o 300 m

Istotność statystyczna i istotność kliniczna

Chromanie przestankowe

Lek A wydłuża dystans średnio o 250 m
($CI_{95\%}$ 240-255, p = 0,0001)

Lek B wydłuża dystans średnio o 300 m
($CI_{95\%}$ 40-500, p = 0,03)

Istotność statystyczna i istotność kliniczna

Chromanie przestankowe

Lek C wydłuża dystans średnio o 15 m
(wynik istotny statystycznie)

Lek D wydłuża dystans średnio o 300 m
(różnica między grupami nieistotna statystycznie)

Istotność statystyczna i istotność kliniczna

Chromanie przestankowe

Lek C wydłuża dystans średnio o 15 m ($CI_{95\%}$ 5; 24, p = 0,001)

Lek D wydłuża dystans średnio o 300 m ($CI_{95\%}$ 100; 500, p = 0,3)

Podsumowanie (1)

- Zanim włączymy do analiz badanie kliniczne, analizujemy je pod względem wiarygodności oraz użyteczności wyników;
- Do oceny wiarygodności możemy wykorzystać skalę Jadad (oraz jej modyfikacje);
- Ocena użyteczności to określenie istotności statystycznej i klinicznej;

Podsumowanie (2)

- Metody analizy statystycznej to ocena wartości p lub przedziału CI;
- Istotność kliniczna nie ma „sztywnych” granic, ale powinna być określana zgodnie z przyjętymi wcześniej kryteriami.

Dziękuję za uwagę

Zasady i metody oceny wiarygodności badań klinicznych

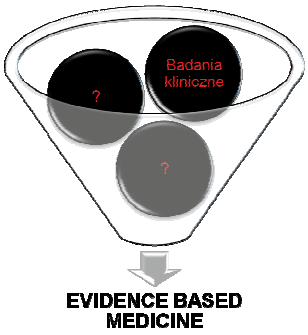
Definicja EBM – Prof. David Sackett

EBM to sposób praktykowania medycyny pozwalający na integrację

aktualnych i **wiarygodnych** doniesień naukowych

z doświadczeniem klinicznym i preferencjami pacjenta

Ocena technologii medycznej jest tak dobra, jak dobre są zebrane dane



Analiza doniesień naukowych

Wiarygodność badania

Stopień, w jakim wyniki badania odzwierciedlają rzeczywistość, czyli są wolne od odchylenia; termin absolutnie różny i niezwiązany z precyzją czy istotnością statystyczną wyników

Badanie jest wiarygodne jeżeli…

…metodologia badania nie budzi zastrzeżeń

oraz

kiedy wyniki zaprezentowano we właściwy sposób, wykluczający jakiekolwiek wątpliwości, co do poprawności wyciągniętych wniosków.

Ocena wiarygodność informacji

Badania pierwotne

- RCT
- badania kohortowe
- badania kliniczno-kontrolne
- serie przypadków
- opisy przypadków

METODYKA BADANIA

Badania wtórne

- przeglądy systematyczne
- przeglądy niesystematyczne
- wytyczne, standardy itp.

WIARYGODNOŚĆ SYSTEMATYCZNOŚĆ

Jak zapewnić wiarygodność w badaniu klinicznym, czyli „złoty standard”

1. Randomizacja
2. Zaślepienie próby
3. Porównanie ze standardem lub placebo
4. ITT oraz *allocation concealment*
5. Punkty końcowe
6. Wielkość próby

Za większą wiarygodnością badania przemawia również…

- niezależność badania
- cechy populacji, na której badanie zostało przeprowadzone (m.in. skala ciężkości przypadków)
- dokładny opis warunków używania testu (dieta, wpływ leków, skutki uboczne, technika wykonywania, ból, sposób analizy i interpretacji wyników)

Ocena wiarygodności badań randomizowanych

1) Skala Jadad
2) Zmodyfikowana skala Jadad, Moher, Schultz i Begg

Jadad AR, Moore A, Carroll D, et al.; Assessing the Quality of Reports of Randomized Clinical Trials: Is Blinding Necessary?; Controlled Clinical Trials; 1996, 17:1-12

OCENA WG SKALI JADAD DLA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH

Pytanie	TAK/NIE	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?			
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione?			
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?			
	SUMA		

Jadad AR, Moore A, Carroll D, et al.; Assessing the Quality of Reports of Randomized Clinical Trials: Is Blinding Necessary?; Controlled Clinical Trials; 1996, 17:1-12

Skala Jadad
Właściwa metoda randomizacji
+ 1 punkt

Metoda randomizacji jest uznana za właściwą, jeżeli zapewniała **takie samo prawdopodobieństwo** trafienia do każdej z grup każdemu pacjentowi a badacze nie mogli przewidzieć, która interwencja będzie następna, np.

- tablica liczb losowych
- wygenerowane komputerowo kody randomizacji
- metoda permutowanych bloków

Jadad AR, Moore A, Carroll D, et al.; Assessing the Quality of Reports of Randomized Clinical Trials: Is Blinding Necessary?; Controlled Clinical Trials; 1996, 17:1-12

Skala Jadad
Niewłaściwa metoda randomizacji - 1 punkt

Badanie opisano jako randomizowane, ale metoda randomizacji jest uznana za niewłaściwą, np.

- pacjenci byli alokowani do grup na zmianę,
- alokacja wg daty urodzin,
- alokacja numeru przyjęcia do szpitala, itp.

Jadad AR, Moore A, Carroll D, et al.; Assessing the Quality of Reports of Randomized Clinical Trials: Is Blinding Necessary?; Controlled Clinical Trials; 1996, 17:1-12

Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione?

- double-blind
- triple-blind

- ~~single-blind~~
- ~~open-label~~

Jadad AR, Moore A, Carroll D, et al.; Assessing the Quality of Reports of Randomized Clinical Trials: Is Blinding Necessary?; Controlled Clinical Trials; 1996, 17:1-12

Skala Jadad
Właściwa metoda zaślepienia + 1 punkt

Metoda zaślepienia jest uznana za właściwą, jeżeli wyraźnie podano, że ani lekarz (osoba oceniająca wyniki kliniczne), ani pacjent nie byli w stanie rozpoznać jaka interwencja była zastosowana

Jadad AR, Moore A, Carroll D, et al.; Assessing the Quality of Reports of Randomized Clinical Trials: Is Blinding Necessary?; Controlled Clinical Trials; 1996, 17:1-12

Skala Jadad
Czy podano informację o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?

1. Ważna informacja świadcząca o wiarygodności wyników
2. Jaki był odsetek pacjentów utraconych (im większy tym gorzej)?
3. Nie ma jednoznacznych kryteriów umożliwiających określenie dopuszczalnej utraty z badania (zależy to od liczebności próby oraz częstości występowania danego punktu końcowego)
4. Nie uważa się za utraconych pacjentów którzy osiągnęli punkt końcowy, zmarli lub zostali wyłączeni z badania w wyniku wystąpienia działań niepożądanych

OCENA WG SKALI JADAD DLA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH

Pytanie	TAK/NIE	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	TAK	1	
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione?	TAK	1	
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	TAK	1	
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	TAK	1	
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	TAK	1	
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	NIE		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	NIE		
	SUMA	5	

Jadad AR, Moore A, Carroll D, et al.; Assessing the Quality of Reports of Randomized Clinical Trials: Is Blinding Necessary?; Controlled Clinical Trials; 1996, 17:1-12

OCENA WIARYGODNOŚCI BADANIA WG ZMODYFIKOWANEJ SKALI JADAD, MOHER, SHULZ I BEGG

Pytanie	Komentarz	Pkt.
Czy cel badania został określony precyzyjnie?		
Czy przedstawiono kalkulację wielkości próby?		
Czy podano kryteria włączenia i wykluczenia z badania?		
Czy zastosowano właściwą metodę randomizacji ?		
Czy grupy były porównywalne ? /czas trwania choroby, wiek etc./		
Czy pacjenci byli zaślepieni?		
Czy osoba oceniająca wyniki była zaślepiona?		
Czy zastosowano analizę intention-to-treat?		
Czy zdefiniowano jasno interwencję?		
Czy przedstawiono analizę „compliance analysis”?		
Czy podano przyczyny wykluczenia pacjentów z badania?		
Czy wyniki były prezentowane zgodnie z zasadami EBM? /CI, parametr p/		
	SUMA	

Czy cel badania został zdefiniowany precyzyjnie?

Wykrycie związku przyczynowo-skutkowego między interwencją a efektem / wynikiem zdrowotnym

Czy przedstawiono kalkulację wielkości próby?

Czy opisano w jaki sposób przeprowadzono kalkulację wielkości próby badanej (błąd alfa, beta, zakładana różnica w efektach zdrowotnych między grupami)?

Jakiego typu jest badanie:

- badanie jest typu przewagi (*superiority*)
- badanie typu równowagi (*non-inferiority*)?

Czy podano kryteria włączenia i wykluczenia?

Każde badanie randomizowane posiada jasno sprecyzowane kryteria kwalifikowania pacjentów do badania, opierające się na wybranych charakterystykach np. wiek, płeć, obecność / nieobecność choroby.

- Czy podano zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do / z badania?
- Czy ww. kryteria nie spowodowały nadmiernej (nieuzasadnionej) selekcji pacjentów włączonych do badania?

Czy zastosowano właściwą metodę randomizacji?

- rzut monetą ??
- tablica liczb losowych ??
- komputerowo generowany kod randomizacji ??
- pacjenci alokowani do grup „na zmianę" ??
- metoda permutowanych bloków ??
- randomizacja w oparciu o numer kartoteki ??

Czy zastosowano właściwą metodę randomizacji?

- ~~rzut monetą ??~~
- tablica liczb losowych ??
- komputerowo generowany kod randomizacji ??
- ~~pacjenci alokowani do grup „na zmianę" ??~~
- metoda permutowanych bloków ??
- ~~randomizacja w oparciu o numer kartoteki ??~~

Czy grupy były porównywalne pod względem płci, wieku, czasu trwania choroby, itd.?

- Czy w publikacji zaprezentowano ww. informacje?
- Czy podano wartości p lub przedział ufności dla parametrów populacyjnych na początku badania?
- Czy grupy rzeczywiście były porównywalne (brak różnic)?

Informacja ta w sposób pośredni świadczy o prawidłowości randomizacji

Czy pacjenci byli zaślepieni? Czy osoba oceniająca wyniki była zaślepiona?

- Badanie pojedynczo zaślepione
- Badanie podwójnie zaślepione
- Badanie potrójnie zaślepione
- Maskowanie (double-dummy)

Czy zdefiniowano jasno interwencję?

1. Dla technologii lekowych - czy opisano dawkę (ewentualnie kryteria zmiany dawki leków w trakcie badania), częstość podawania leków, drogę podania?
2. Dla technologii nielekowych – czy opisano precyzyjnie sposób przeprowadzenia zabiegu ?

Czy przedstawiono „*compliance analysis*”?

Należy zwrócić uwagę czy przedstawiono informację o sprawdzaniu w trakcie badania czy interwencja stosowana była zgodnie z protokołem:

- odbieranie od pacjentów pustych opakowań po lekach;
- badanie poziomu leku w płynach ustrojowych;
- kwestionariusze.

Czy podano przyczyny utraty z badania?

1. Dla oceny wiarygodności wyników istotny wpływ ma odsetek pacjentów utraconych (im większy tym gorzej)
2. Nie ma jednoznacznych kryteriów umożliwiających określenie dopuszczalnej utraty z badania (zależy to od liczebności próby oraz częstości występowania danego punktu końcowego)
3. Nie uważa się za utraconych pacjentów którzy osiągnęli punkt końcowy, zmarli lub zostali wyłączeni z badania w wyniku wystąpienia działań niepożądanych

Czy wyniki były prezentowane zgodnie z zasadami EBM?

- Jakich parametrów EBM użyto?
- Jaka jest wartość p – właściwa interpretacja?
- Czy podano przedział ufności?

Wyniki zgodne z EBM

PARAMETRY BEZWZGLĘDNE	PARAMETRY WZGLĘDNE
ARR/ARI	RR/OR
NNT/NNH	RRR/RRI

- Przedział ufności (CI)
- Wartość p *(p-value)*

Autorzy	Tytuł	Czasopismo	Data/numer
Ocena wiarygodności badania wg zmodyfikowanej skali Jadad, Moher, Shulz i Begg			
Kryterium	Komentarz oceniającego		Punktacja
Jasna definicja celu badania klinicznego			
Określenie wielkości badanej próby			
Dokładna definicja kryteriów włączenia i wykluczenia z badania klinicznego			
Zaślepienie badania klinicznego			
Opis metody randomizacji			
Porównywalność grup pod kątem wieku, płci i czasu trwania dolegliwości			
Opis interwencji			
Zaślepienie osób oceniających wyniki			
Ukrycie kodu randomizacji			
Analiza zgodnie z intencją leczenia (ITT)			

Formularz oceny wiarygodności badań wg zmodyfikowanej skali **Jadad, Moher, Shulz i Begg**

HTA Audit

Kiedy wyłonimy już badania wiarygodne, należy zwrócić uwagę na istotność statystyczną i istotność kliniczną