

Tutkijan näkökulma tutkimusten etiikasta ja eettisten toimikuntien työskentelystä

Markku Partinen

LKT, prof, tutkimusjohtaja

Helsingin uniklinikka, tutkimuskeskus Vitalmed

Clinicum, Helsingin yliopisto

Akademiska Sjukhuset, Uppsalan yliopisto

Tutkimustyytit

- Epidemiologiset tutkimukset
 - Kyselytutkimukset, haastattelut
 - Poikkileikkaus
 - Kohorttitutkimukset / Rekisteritutkimukset
- Kliiniset/ kliinis-epidemiologiset tutkimukset
 - Tapauskertomukset
 - Retrospektiiviset potilasaineistoon perustuvat selvitykset
 - Hoidon vaikutus paranemiseen
 - Ongelma: Saako sairauskertomuksista kerätä tietoa julkaisua varten? Mitä voi julkaista ?
 - Esimerkki: Käytössä olevan hoidon haittavaikutus, joka halutaan saattaa lääkärin tietoisuuteen
 - Pharmacovigilanssi
 - Uuden lääkkeen/ hoitomuodon tutkimukset - RCT
- Tutkijalähtöiset tutkimukset
- Monikeskustutkimukset
 - Valtaosa lääkeainetutkimuksista
 - Tutkimussuunnitelman on valmiiksi kirjoitettu ja siihen on vaikeata vaikuttaa

Rekisteritutkimukset / Biopankit

- Tietorekisterit ja tutkimustietokannat
 - Identifikaatio
 - Tietojen käyttö
 - Tapausselostukset
 - Hoitojen tulokset / case studies
- Eri rekisteritietojen linkittäminen
- Kuka omistaa datan/t ?
- Informed consent
- Biopankit
 - Mitä näytteillä saa tehdä ?
- Lupien käsittelyaika

Kliiniset tutkimukset / tutkijoiden velvollisuudet

- Good Clinical Practice – GCP-säännöt
 - Sertifiointi
- Tutkimuksesta vastaavan henkilön (TVH) lausunto
 - Lausunto tutkimuspaikoista
 - Muut dokumentit
 - Haittavaikutusraportit
 - Väli- ja vuosiraportit

TVH:n lausunto

- TVH:n lausunto tutkimuksesta XXX
- Eettinen toimikunta
- Tutkimuksen toimeksiantaja: XXX
- Tutkimuksen koodi: XXX
- EudraCT number: 2016-XXXXXXX-XX
- Tutkimuslääke: XXXX (NNN-XXX)
- Tutkimuksen nimi
- Otsikko englanniksi
- Tutkimuksen tarkoitus
- Perustelut tutkimuksen tarpeellisuudesta ja oikeutuksesta
- Riskit
- Eritysryhmät
- Tiedote ja suostumus
- Kerättävien tietojen tarpeellisuus
- Tietosuojasta huolehtiminen ja henkilötietojen käsittely
- Käypää hoitoa koskevien suositusten noudattaminen
- Häätätila- ja komplikaatiovalmiudet
- Taloudelliset resurssit ja tutkimushenkilökunnan korvaukset
- Tutkittaville maksettavat palkkiot
- Tutkimuspotilaiden rekrytointisuunnitelma
- TVH:n, tutkimushenkilökunnan ja tutkimuskeskusten soveltuvuus
- Tutkimuskeskuksen tilojen ja varustusten laatu
- Yhteenveto tutkimuksen eettisyydestä
- XXX
- Paikka ja aika, allekirjoitukset
- Tutkimuksesta vastaava henkilö

TVH:n lausunto 1/2

- **TVH:n lausunto tutkimuksesta XXX**
- **Eettinen toimikunta**
- **Tutkimuksen toimeksiantaja: XXX**
- **Tutkimuksen koodi: XXX**
- **EudraCT number: 2016-XXXXXXX-XX**
- **Tutkimuslääke: XXXX (NNN-XXX)**
- **Tutkimuksen nimi**
- **Otsikko englanniksi**
- **Tutkimuksen tarkoitus**
- **Perustelut tutkimuksen tarpeellisuudesta ja oikeutuksesta**
- **Riskit**
- **Eritysryhmät**
- **Tiedote ja suostumus**

TVH:n lausunto 2/2

- **Kerättävien tietojen tarpeellisuus**
- **Tietosuojasta huolehtiminen ja henkilötietojen käsittely**
- **Käypää hoitoa koskevien suositusten noudattaminen**
- **Hätätila- ja komplikaatiovalmiudet**
- **Taloudelliset resurssit ja tutkimushenkilökunnan korvaukset**
- **Tutkittaville maksettavat palkkiot**
- **Tutkimuspotilaiden rekrytointisuunnitelma**
- **TVH:n, tutkimushenkilökunnan ja tutkimuskeskusten soveltuvuus**
- **Tutkimuskeskuksen tilojen ja varustusten laatu**
- **Yhteenveto tutkimuksen eettisyydestä**
- **XXX**
- **Paikka ja aika, allekirjoitukset**
- **Tutkimuksesta vastaava henkilö**

Mitä tutkitaan ja miksi?

- Sairaus, oireet
 - Merkitys
 - Hypoteesit
 - Vrt: alpratsolaami → paniikkihäiriöstä uusi sairaus → alpratsolaamille viralliseksi indikaatioksi
 - Vrt: ”nukahtamislääkkeet” – ”omegareseptori”
- Hoito
 - vaihtoehdot
 - Hoidon saatavuus
- Rahoitus

Mittarit

- Subjektiiiviset mittarit
 - Eniten käytetyt eivät ole aina parhaita
 - Vrt. ESS väsymyksen mittarina
- Objektiiviset mittarit
- Kvalitatiiviset, kvantitatiiviset
 - Ei / kyllä
 - Ei koskaan, harvoin, joskus, usein, aina
 - Miten kukin ymmärtää nämä?

Tutkimushenkilöiden vertailtavuus

- Verrokkihenkilöt
- Matching-ongelmat
 - Liiallinen samankaltaistaminen
- Sekoittavat tekijät
- Harhat
- Sisäinen ja ulkoinen validiteetti
- ”Carbage in – carbage out”

Aikaisemmin hoitoa saaneet

- Aikaisemman lääkkeen lopettaminen
- WASH-OUT jakso
 - Jakson pituus
 - Riittävän pitkä
 - Perussairaus ei saa pahentua
 - Oireet voivat pahentua wash-out jakson aikana

Vertailulääkkeen / plasebon käyttö

- Plasebo – lume – nosebo
- Aktiivinen vertailuhoito
- Kuinka pitkä plasebojakso voi olla?
- Aktiivisen plasebon käyttö
 - Annetaan vaikutelma, että hoito on tehokas
 - Vrt fysioterapia, vitamiinit, hivenaineet ym.
 - Vrt. Meniskikirurgia (Sihvonen ym. NEJM 2013)

Plasebovaikutukseen uskominen

- Plasebo tehoaa paremmin, jos hoitoa antava (lääkäri, terapeutti) ja hoidettava uskovat plasebovaikutuksen hyödylliseen ja potilasta auttavaan vaikutukseen
 - $E_{\text{tot}} = (e_{\text{fys}} + e_{\text{kem}} + e_{\text{pla}}) > (e_{\text{fys}} + e_{\text{kem}})$ koska $e_{\text{pla}} > 0$
- Jos hoitava henkilö (ja hoidettava) ei usko plasebon hyödyllisyyteen tai käytetään noseboa, voi hoidon kokonaisteho pienentyä,
 - ts. $e_{\text{pla}} < 0$, jolloin $e_{\text{pla}} = e_{\text{nos}}$
 - $E_{\text{tot}} = (e_{\text{fys}} + e_{\text{kem}} + e_{\text{nos}}) < (e_{\text{fys}} + e_{\text{kem}})$ koska $e_{\text{nos}} < 0$

Näyttöön perustuvat hoidot/ tunteet/ stressi / plasebovaikutuksen suuruus

Sairaus/ lääkitys	Plasebovaikutuksen osuus lääkkeessä/ hoidossa
Depressio ¹	35 – 75 %
Migreeni ¹	26 - 32 %
Yskänlääkkeet (siirapit) ²	32 – 100 %

¹Kirsch & Sapirstein 1998, Fuente-Fernandez 2002; ²Eccles 2006

Plasebovaikutus allergisessa nuhassa

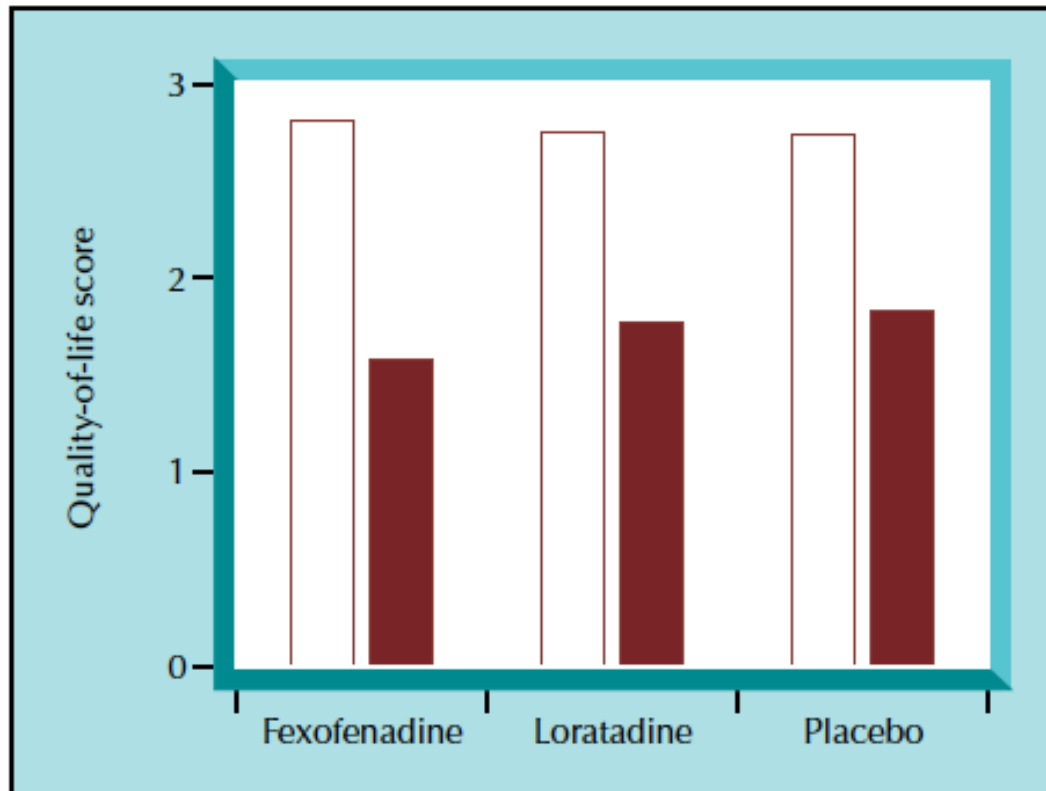


Figure 2. Mean changes in quality-of-life scores for patients with seasonal allergic rhinitis when treated with a single daily dose of fexofenadine (120 mg), loratadine (10 mg), or matched placebo tablet. The baseline scores are unfilled columns and the 14-day post-treatment scores are filled columns ($n = 639$), drawn from data in Van Cauwenberge et al. [8]. The changes from baseline were highly significant in all three treatment groups ($P < 0.0001$).

Are there RCTs done on use of parachutes ?



Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitational challenge: systematic review of randomised controlled trials

Gordon C S Smith, Jill P Pell

Abstract

Objectives To determine whether parachutes are effective in preventing major trauma related to gravitational challenge.

Design Systematic review of randomised controlled trials.

Data sources: Medline, Web of Science, Embase, and the Cochrane Library databases; appropriate internet sites and citation lists.

Study selection: Studies showing the effects of using a parachute during free fall.

Main outcome measure Death or major trauma, defined as an injury severity score > 15 .

Results We were unable to identify any randomised controlled trials of parachute intervention.

Conclusions As with many interventions intended to prevent ill health, the effectiveness of parachutes has not been subjected to rigorous evaluation by using randomised controlled trials. Advocates of evidence based medicine have criticised the adoption of interventions evaluated by using only observational data. We think that everyone might benefit if the most radical protagonists of evidence based medicine organised and participated in a double blind, randomised, placebo controlled, crossover trial of the parachute.

accepted intervention was a fabric device, secured by strings to a harness worn by the participant and released (either automatically or manually) during free fall with the purpose of limiting the rate of descent. We excluded studies that had no control group.

Definition of outcomes

The major outcomes studied were death or major trauma, defined as an injury severity score greater than 15.⁹

Meta-analysis

Our statistical approach was to assess outcomes in parachute and control groups by odds ratios and quantified the precision of estimates by 95% confidence intervals. We chose the Mantel-Haenszel test to assess heterogeneity, and sensitivity and subgroup analyses and fixed effects weighted regression techniques to explore causes of heterogeneity. We selected a funnel plot to assess publication bias visually and Egger's and Begg's tests to test it quantitatively. Stata software, version 7.0, was the tool for all statistical analyses.

Results

Our search strategy did not find any randomised controlled trials of the parachute.

Department of Obstetrics and Gynaecology, Cambridge University, Cambridge CB2 2QQ

Gordon C S Smith
professor

Department of Public Health, Greater Glasgow NHS Board, Glasgow G3 8YU

Jill P Pell
consultant

Correspondence to:
G C S Smith
gcss2@cam.ac.uk

BMJ 2003;327:1459-61

A call to (broken) arms

Only two options exist. The first is that we accept that, under exceptional circumstances, common sense might be applied when considering the potential risks and benefits of interventions. The second is that we continue our quest for the holy grail of exclusively evidence based interventions and preclude parachute use outside the context of a properly conducted trial.

Smith & Pell. Br Med J 2003

Tilastollinen merkitsevyys vs. kliininen merkittävyys

- Esimerkki
 - 1 mmHg ero verenpaineessa
- Väärät johtopäätökset suurissa tutkimuksissa
 - P-arvon väärin ymmärtäminen
 - Luottamusvälit
- Uusia menetelmiä, esim ATE (Average Treatment Effects) ja Bayesilaiset menetelmät ei juurikaan käytetä
- Tutkijoiden vaikutusmahdollisuus kliinisissä tutkimuksissa vähäinen. Tutkijalähtöisissä projekteissa on paljon parannettavaa

N=1000 → 1 mmHg ero on erittäin merkitsevä

Two-sample t test with equal variances

	Obs	Mean	Std. Err.	Std. Dev.	[95% Conf. Interval]	
x	1000	140	.1581139	5	139.6897	140.3103
y	1000	139	.1581139	5	138.6897	139.3103
combined	2000	139.5	.1123335	5.023706	139.2797	139.7203
diff		1	.2236068		.5614731	1.438527

diff = mean(x) - mean(y)

t = 4.4721

Ho: diff = 0

degrees of freedom = 1998

Ha: diff < 0

Pr(T < t) = 1.0000

Ha: diff != 0

Pr(|T| > |t|) = 0.0000

Ha: diff > 0

Pr(T > t) = 0.0000

N=30 → 1 mmHg ero ei ole merkitsevä, kuten ei kliinisestikään

```
. ttesti 30 140 5 30 139 5
```

Two-sample t test with equal variances

	Obs	Mean	Std. Err.	Std. Dev.	[95% Conf. Interval]	
x	30	140	.9128709	5	138.133	141.867
y	30	139	.9128709	5	137.133	140.867
combined	60	139.5	.6433054	4.983022	138.2127	140.7873
diff		1	1.290994		-1.584206	3.584206

diff = mean(x) - mean(y)

t = 0.7746

Ho: diff = 0

degrees of freedom = 58

Ha: diff < 0

Pr(T < t) = 0.7791

Ha: diff != 0

Pr(|T| > |t|) = 0.4417

Ha: diff > 0

Pr(T > t) = 0.2209

Voimalaskelma; esim 50% hyötty vs 33.3% hyötty; N=100

```
tabi 35 35 \ 20 10, row lrchi2
```

row	col		Total
	1	2	
1	35	35	70
	50.00	50.00	100.00
2	20	10	30
	66.67	33.33	100.00
Total	55	45	100
	55.00	45.00	100.00

```
likelihood-ratio chi2(1) = 2.3963 Pr = 0.122
```

This table has 100 observations with a likelihood-ratio chi-square of 2.396 and a p-value of .122. We can get the power of this analysis by using **chi2power** without any sample size factors.

```
chi2power
```

```
alpha = .05
```

```
sample size factor = 1.00 power = 0.3404 for n = 100
```

This shows that the power for the sample with our guesses is approximately .34.

Voimalaskelma; esim 50% hyöty vs 33.3% hyöty; N=200

Now, let's see what happens to the power when we multiple each cell frequency by 2.

```
tabi 70 70 \ 40 20, row lrchi2
```

row	col		Total
	1	2	
1	70	70	140
	50.00	50.00	100.00
2	40	20	60
	66.67	33.33	100.00
Total	110	90	200
	55.00	45.00	100.00

```
likelihood-ratio chi2(1) = 4.7926 Pr = 0.029
```

```
chi2power
```

```
alpha = .05
```

```
sample size factor = 1.00 power = 0.5907 for n = 200
```

There are 200 observations and the power has increased to .5907. Let's go back and rerun the original **tabi** and view the power for samples sizes ranging from 100 to 500. To do this we will need to use sample size factors between 1 and 5.

```
chi2power, startf(1) endf(5)
```

```
alpha = .05
```

```
sample size factor = 1.00 power = 0.3404 for n = 100
```

```
sample size factor = 2.00 power = 0.5907 for n = 200
```

```
sample size factor = 3.00 power = 0.7646 for n = 300
```

```
sample size factor = 4.00 power = 0.8720 for n = 400
```

```
sample size factor = 5.00 power = 0.9334 for n = 500
```

First note that the power for the sample size of 200 is .5907 which is the same as when we doubled each of the cell frequencies. Also, the power for a sample of 300 is about .76 while for 400 it is about .87. We can refine this estimate by starting with a sample size factor of three and using an increment of .1. We will use the following abbreviations, **s** for **startf**, **e** for **endf** and **i** for **incr**.

```
chi2power, s(3) e(4) i(.1)
```

```
. chi2power, startf(1) endf(5) incr(.5)
```

```
alpha = .05
```

sample size factor = 1.00	power = 0.5941	for n = 100
sample size factor = 1.50	power = 0.7679	for n = 150
sample size factor = 2.00	power = 0.8746	for n = 200
sample size factor = 2.50	power = 0.9352	for n = 250
sample size factor = 3.00	power = 0.9676	for n = 300
sample size factor = 3.50	power = 0.9843	for n = 350
sample size factor = 4.00	power = 0.9926	for n = 400
sample size factor = 4.50	power = 0.9966	for n = 450
sample size factor = 5.00	power = 0.9984	for n = 500

Ongelmia eettisten lupien saamisessa tutkijan näkökulmasta

- Ennakkoasenteet
 - Esim. Opiodit (Targineq®) vaikean RLS:n hoidossa
 - Ei eettistä lupaa tutkia Suomessa
 - Tutkittiin muissa EU-maissa, nyt virallisesti hyväksytty RLS:n hoitoon myös Suomessa
- Lähtökohtaisesti tutkimusten suunnittelijat/ päätutkijat ovat alansa asiantuntijoita ja heihin tulisi luottaa
 - Myös tutkijoiden tulisi olla asiantuntijoita
 - ONGELMA: Firmat valitsevat ajoittain keskuksia, joissa ei ole asiantuntemusta → diagnostiikan löysyys → helpompi rekrytoida
 - **Ei ole ongelma Suomessa**
 - **TVH:n velvollisuudet vs sponsorin tavoitteet**
 - Aiemmat tutkimukset voi tarkistaa esim PubMedista tai Scopuksesta

Ongelmia eettisten lupien saamisessa tutkijan näkökulmasta

- Eroavaisuudet eri toimikuntien toiminnassa
 - Vrt esim HUS, TYKS, Tampere
- Monitoriijien laatu – suuria eroja CRO-firmissa ja monitoriijissa, jotka ovat sponsorien valitsemia
 - Esim tekstikysymykset; suhde monitori - sponsori

Käsittelyaika

- Kokouksia on melko harvaan
 - Miten pienet korjaukset voitaisiin käsitellä ja hyväksyä ilman koko toimikunnan kokoontumista ?
- Nykyisin käytetään yleisesti kompetitiivista rekrytointia.
 - Kun vaadittava N on tullut täyteen, ei uusia ei enää hyväksytä. Pitkät käsittelyajat johtavat siihen, että rekrytointi jää jälkeen eikä tutkimuskeskus saa jo tehtyjä investointejaan (suunnittelu, henkilökunnan koulutus, menetelmien opetteleminen, menetetty työaika, palkat ym) korvatuksi, koska budjetti ei tahdo pitää
- Pitkät viiveet vähentävät mielenkiintoa Suomea kohtaan

Mitä tarkoitetaan “pienillä (minor) korjauksilla ?

- Vrt. Tutkimusjulkaisujen major tai minor editing
 - Pitääkö arvioitsijan (reviewer) nähdä tehdyt muutokset vai voiko editori hyväksyä ne ?
- Tekstikorjaukset, jos eettinen sisältö ja asiasisältö on oikein

Eettisten toimikuntien jäsenten asiantuntemus

- Tmk:ssa pitää olla laaja-alainen edustus, mutta miten huolehditaan, että GCP:n vaatimukset täyttyvät
- Mihin kukin ottaa kantaa?
- Esim: tutkimushenkilö keskeyttää tutkimuksen
 - Siihen saakka kerätyn tutkimustiedon hävittäminen
 - On tärkeätä, ettei menetetä jo kerättyä tietoa, koska se saattaa osoittautua tärkeäksi jos myhemmin ilmaantuu jotakin uutta tietoa, jolloin tarvitaan kaikki aiemmin kerätty tieto myös tutkimuksen keskeyttäneistä
- Teitittely vs sinuttelumuoto
- Potilastiedotteen pituus
 - Sopivan lyhyt
 - Kaiken oleellisen tiedon sisältävä
 - Yhdenmukaisuus eri maiden kanssa. Esim USA:ssa usein pitkiä tiedotteita (sikälaiset jurudiset vaatimukset) ja voi olla vaikeata lyhentää muotoon, joka sopisi paremmin suomalaisille

Tutkimusten taloudellisista näkökohdista

- Nykyisin lääketutkimukset ovat usein hyvin monimutkaisia ja runsaasti tutkijoiden/ tutkimuspaikan resursseja vaativaa – erityisesti kun kyseessä ovat harvinaiset sairaudet
 - Rekrytoinnin vaikeus
 - Usein voidaan yhdessä tutkimuskeskuksessa tutkia vain muutama potilas
- Sponsorin on korvattava aiheutuneet kustannukset **tutkimuskeskukselle**
 - Tutkimukset eivät saisi olla taloudellisesti tappiollisia
 - Julkisella sektorilla ei voi ajatella, että verorahoja käytetään lääketehneiden tuotteiden kehittämiseen; oma väestö on etusijalla – lääketutkimukset ei ole prioriteetti
- Korvaukset keskuksille yleensä jälkijättöisiä – maksetaan usein jo kauna sitten tehdystä työstä → hankaloittaa budjetissa pysymistä; eroja firmoissa

Tutkimusten taloudellisista näkökohdista

- **Tutkittaville maksettavat korvaukset**
 - Mikä on motiivi hakeutua tutkimuksiin ja mihin tutkimuksessa jatkaminen perustuu, jos tutkittavat hyötyvät siitä taloudellisesti
- **Tutkijoille maksettavat korvaukset**
 - Miten huolehditaan, etteivät korvaukset vääristä tutkimustuloksia ?
 - Monitoroinnin merkitys
 - Tutkittavien omien ilmoitusten merkitys – sähköiset päiväkirjat
- **TVH:n korvaus**

Tutkimuksesta kliiniseen käytäntöön

- ei Tmk:n asia

- Virallinen “label” – Pharmaca Fennican ohjeet
- Perustuvat kliinisten lääketutkimuksissa käytettyyn lääketitraukseen
- Kliinisessä käytännössä yhtä nopea annosten nostaminen aiheuttaa usein haittoja ja huonontaa hoitokomplianssia
- Miten korjattavissa?
- Pitkät hoitotutkimukset – faasi IV
 - Esim. Z-lääkkeet
 - Infektiot, kuolleisuus; FDA (Kripke, Sleep Med 2016)
- Harvinaiset sairaudet, halvat lääkkeet
 - Miten voidaan saada, mistä rahoitus ?

Yhteenveto

- Kokemukset pääsääntöisesti hyviä
- Ongelmia ehkä enemmän liittyen monitorioiden laatuun
- Käsittelyajat
 - Pienten virheiden korjaaminen
- **Konsultointi - neuvonta**

Kiitos

Korrelaatio/ assosiaatio ei tarkoita kausaliteettia

- Jäätelön syönti ja hukkumisonnettomuudet
 - Aika
 - Biologinen/ psykologinen uskottavuus
 - Interkorrelaatiot
 - Sekoittavat tekijät

Kuinka usein kärsit päänsärystä keskimäärin ?

- 1. Ei koskaan
- 2. Harvoin
- 3. Joskus
- 4. Usein
- 5. Aina tai lähes aina

Kuinka usein kärsit päänsärystä keskimäärin ?

- 1. En koskaan tai harvemmin kuin kerran vuodessa
- 2. Harvemmin kuin kerran kuukaudessa
- 3. 1-3 päivänä kuukaudessa
- 4. 1-2 päivänä viikossa
- 5. Ainakin 3 päivänä viikossa