



Abgebrochene Klinische Studien: Vermeidbar oder dumm gelaufen?

Matthias Briel

Institut für Klinische Epidemiologie & Biostatistik (CEB), Departement
Klinische Forschung, Universitätsspital Basel, Schweiz
Department of Clinical Epidemiology & Biostatistics, McMaster
University, Hamilton, Canada

Agenda



1. **Epidemiologie von abgebrochenen randomisierten Studien (DISCOntinued trials-Projekt)**
2. **Ursachen für/Berichte über ungenügende Rekrutierung**
3. **Registerdaten zu abgebrochenen Studien**
4. **Ausblick/laufende Projekte**



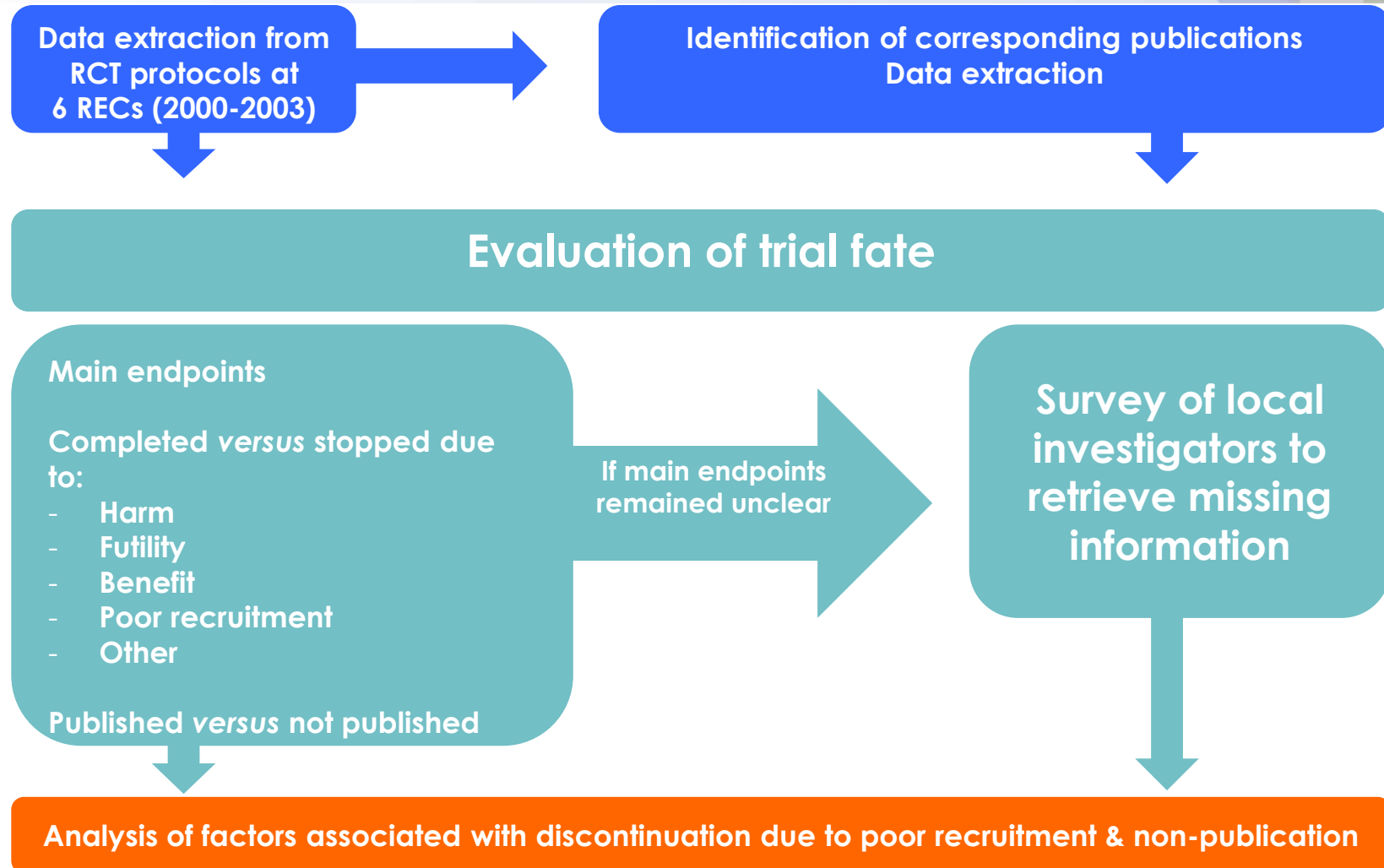
Randomisierte Klinische Studien



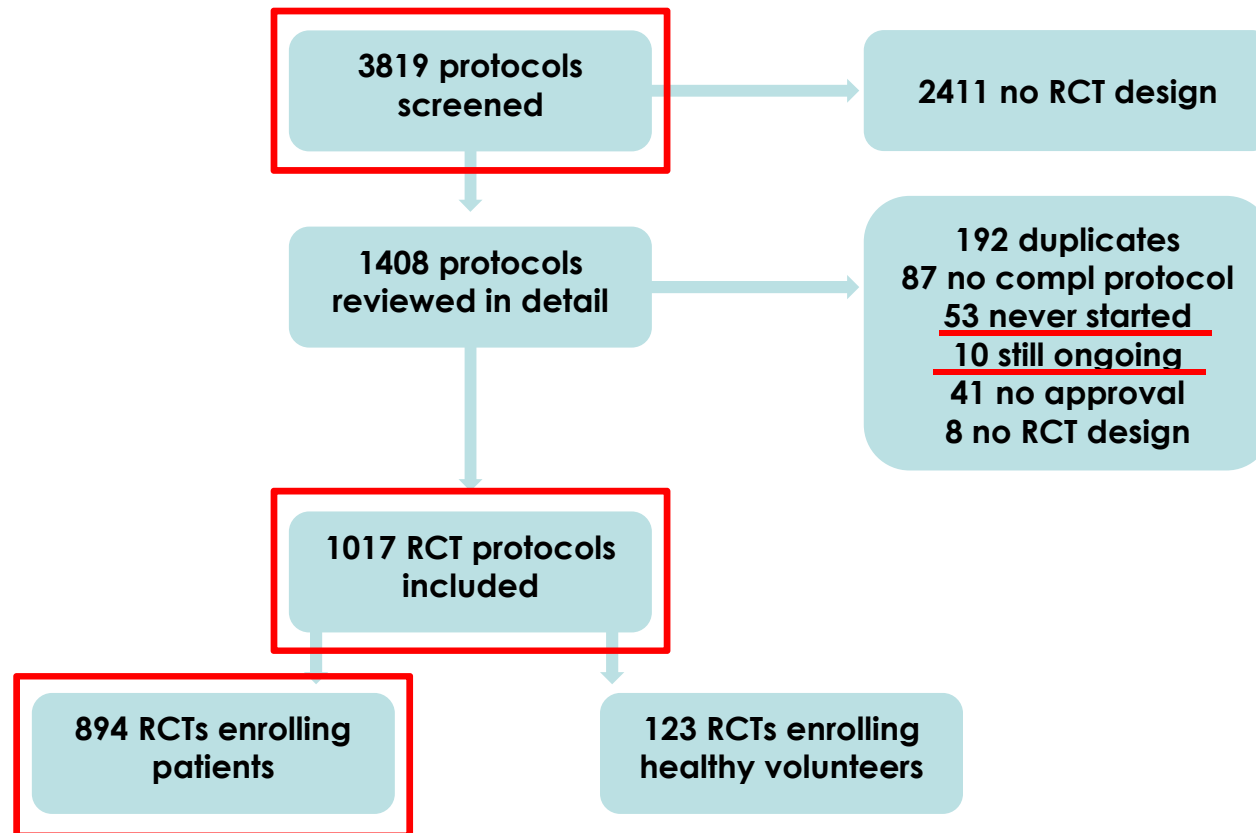
- sind **anspruchsvoll** und **Ressourcen-intensiv**
- verlaufen oft **anders als ursprünglich geplant**
- können aus verschiedenen **Gründen abgebrochen** werden:
 - Schaden (Harm)
 - Frühzeitiger Nutzen
 - Futility
 - Geldmangel
 - Strategische Entscheidung d. Sponsors
 - Ungenügende Rekrutierung
- **haben ethische Implikationen bei Abbruch** (Klinische Frage unbeantwortet, Ressourcenverschwendung, Patientenvertrauen)

-> **Prävalenz & Ursachen von abgebrochenen Studien unklar**

DISCOntinued Trials Studie



Studien Stichprobe



Kasenda et al. JAMA 2014;311:1045-1051

Ergebnisse: Trial Charakteristika



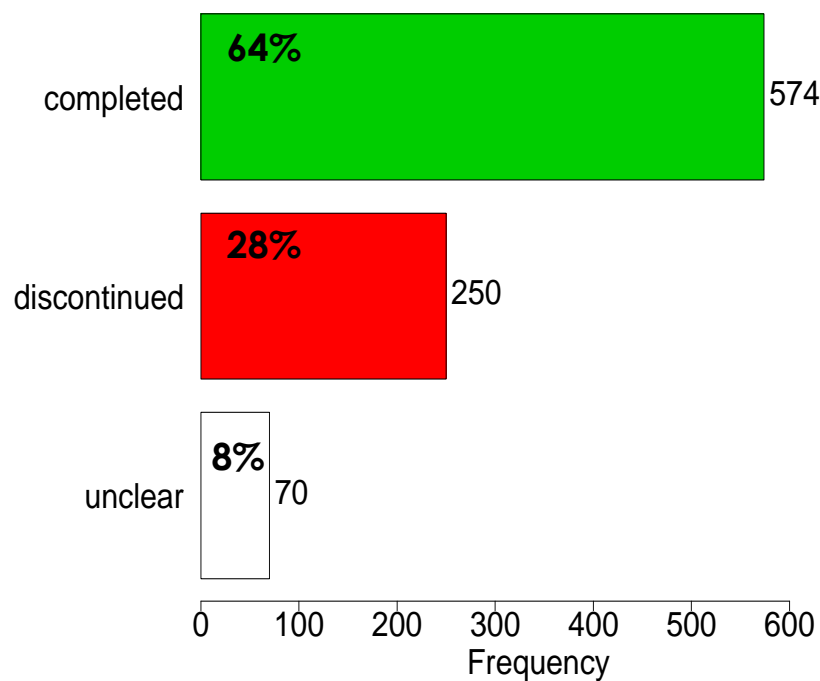
Characteristics	Industry initiated (N=538)	Investigator initiated (N=356)	All (N=894)
Planned sample size median (IQR)	350 (159 - 700)	150 (62 - 450)	260 (100 - 606)
Planned centres			
Multiple	513 (95.4)	228 (64.0)	741 (82.9)
Single	23 (4.3)	126 (35.4)	149 (16.7)
Unclear	2 (0.4)	2 (0.6)	4 (0.4)
Study purpose			
Superiority	386 (71.7)	266 (74.7)	652 (72.9)
Non-inferiority	110 (20.4)	29 (8.1)	139 (15.5)
Unclear	42 (7.8)	61 (17.1)	103 (11.5)
Unit of randomization			
Individuals	535 (99.4)	344 (96.6)	879 (98.3)
Clusters	2 (0.4)	10 (2.8)	12 (1.3)
Body Parts	1 (0.2)	2 (0.5)	3 (0.3)

Ergebnisse: Studienabbrüche



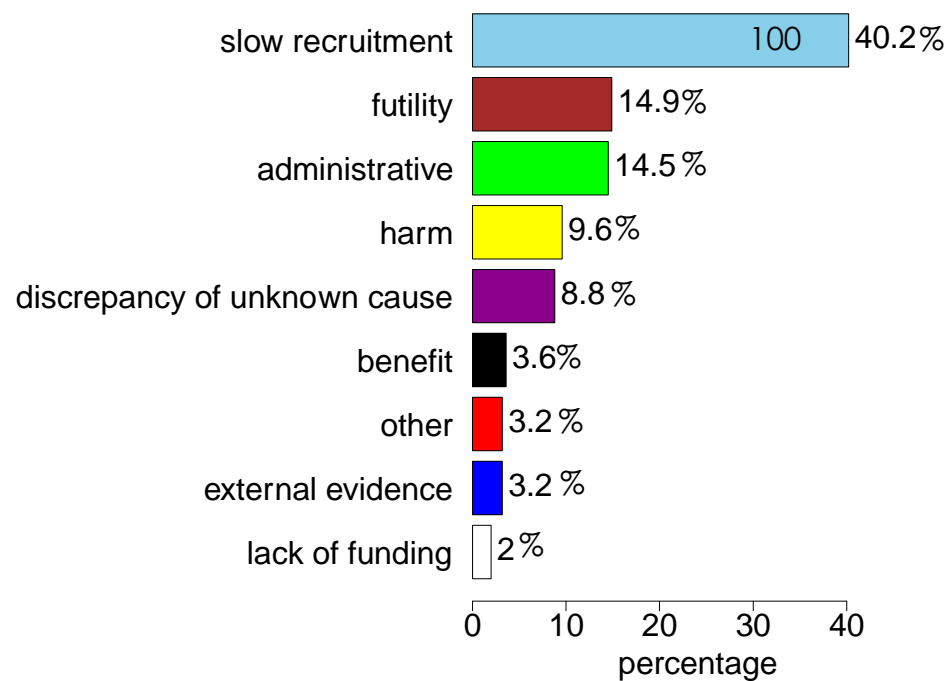
N=894

Completion Status



N=250

Reasons for discontinuation



Kasenda et al. JAMA 2014;311:1045-1051

Risikofaktoren für Rekrutierungsabbruch



Characteristics	OR	95% CI	P-value
Planned target sample size (steps of 100)	0.96	0.92 – 1.00	0.042
Placebo/no-active control (vs active control intervention)	0.81	0.50 - 1.31	0.387
Single centre status (vs multi-centre)	0.66	0.32 - 1.38	0.274
Cross-over design (vs parallel)	2.00	0.75 – 5.33	0.163
Reported methodological/logistical support (vs not reported)	0.62	0.37 - 1.06	0.083
Reported recruitment projection (vs not reported)	1.04	0.50 - 2.22	0.900
Industry sponsor (vs investigator)	0.25	0.15 - 0.43	<0.001

Kasenda et al. JAMA 2014;311:1045-1051

Risikofaktoren für Rekrutierungsabbruch (erweitert um Akut-RCTs & Pädiat-RCTs)



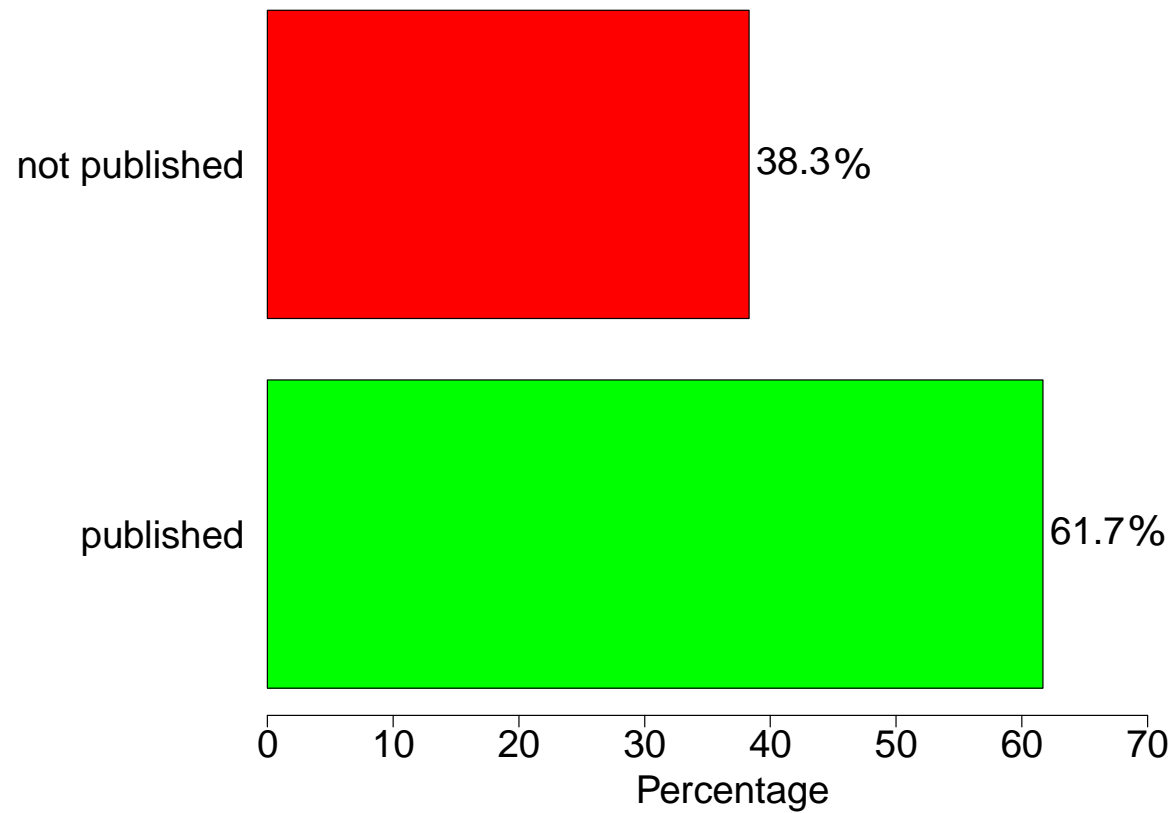
Characteristics	OR	95% CI	P-value
Planned target sample size (steps of 100)	0.96	0.92 – 1.00	0.042
Placebo/no-active control (vs active control intervention)	0.81	0.50 - 1.31	0.387
Single centre status (vs multi-centre)	0.66	0.32 - 1.38	0.274
Cross-over design (vs parallel)	2.00	0.75 – 5.33	0.163
Reported methodological/logistical support (vs not reported)	0.62	0.37 - 1.06	0.083
Reported recruitment projection (vs not reported)	1.04	0.50 - 2.22	0.900
Industry sponsor (vs investigator)	0.25	0.15 - 0.43	<0.001
Acute care RCT (vs nonacute care)	4.00	1.72 – 9.31	0.002
Pediatric RCT (vs adult)	1.22	0.57 – 2.63	0.610

Schandelmaier et al. Crit Care Med 2015
Schandelmaier et al. (in review)

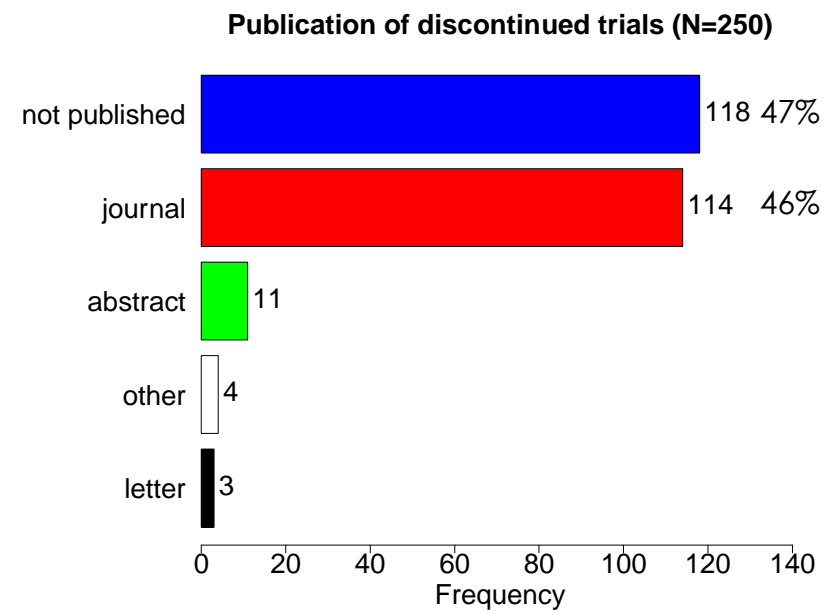
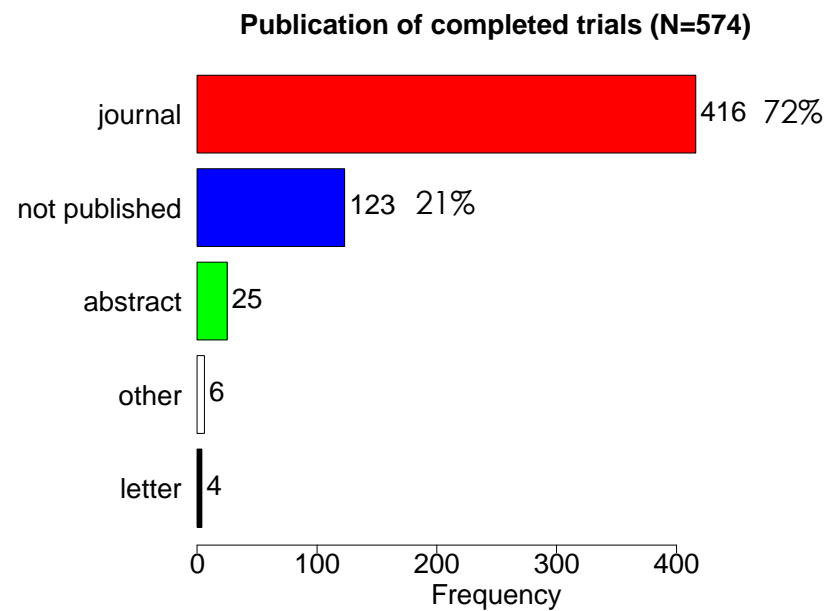
Ergebnisse: Trial Publikation



Publication Status – All Trials (N=1017)



Ergebnisse: Trial Publikation



Kasenda et al. JAMA 2014;311:1045-1051

Risikofaktoren für Nicht-Publikation



Characteristics	OR	95% CI	P-value
Planned target sample size, median (IQR)	0.95	0.92 - 0.97	<0.001
Multi-centre status (vs single centre)	0.50	0.32 - 0.76	0.001
Industry sponsor (vs investigator)	1.68	1.20 - 2.34	0.002
Discontinued RCT (vs completed RCT)	3.19	2.29 - 4.43	<0.001
RCT with patients (vs healthy volunteers)	0.36	0.20 - 0.63	<0.001

Kasenda et al. JAMA 2014;311:1045-1051

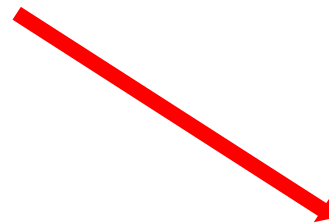
Ergebnisse: Bericht an Ethikkommittee



Information über Studienabbruch stammt von

(N=250):

- Nur Publikation 86 (34%)
- Nur Survey 69 (28%)
- Nur Ethikkommittee 68 (27%)
- Ethikkom. & Publikation 16 (6.4%)
- Ethikkom. & Survey 7 (2.8%)
- Publikation & Survey 4 (1.6%)



**Ethikkommittee wurde informiert
in 91/250 (36%) der Fälle**

Konklusionen aus DISCO



- Studienabbrüche sind häufig
 - Rekrutierungsprobleme sind häufigster Grund
 - Industriestudien werden seltener abgebrochen
- > Professionellere Planung und Finanzierung**
- Abgebrochene Studien werden häufig nicht publiziert
 - Ethikkommittees werden häufig nicht informiert
- > Ethische Verpflichtung zur Veröffentlichung**



Ursachen für Rekrutierungsabbruch



Review von RCTs wegen Rekrutierungsproblemen abgebrochen

- DISCO sample: 40 RCTs publiziert 2000 - 2013
- Suche von MEDLINE + EMBASE (2010 - 2013)
 - MeSH "Discontinued Trial"
 - Textwortsuche für «discontinuation/poor recruitment»

Extraktion von Informationen zu Rekrutierungsmethoden & Ursachen für Studienabbruch

- Nur aus Publikationen
- Im Duplikat

Qualitative Synthese

- Iterativer Prozess, um Ursachen zu klassifizieren

Eingeschlossene RCT Publikationen



≈1300 titles & abstracts



≈500 full text articles



172 RCTs discontinued
due to poor recruitment *

* incl. 40 from DISCO study



Analysis of reported reasons

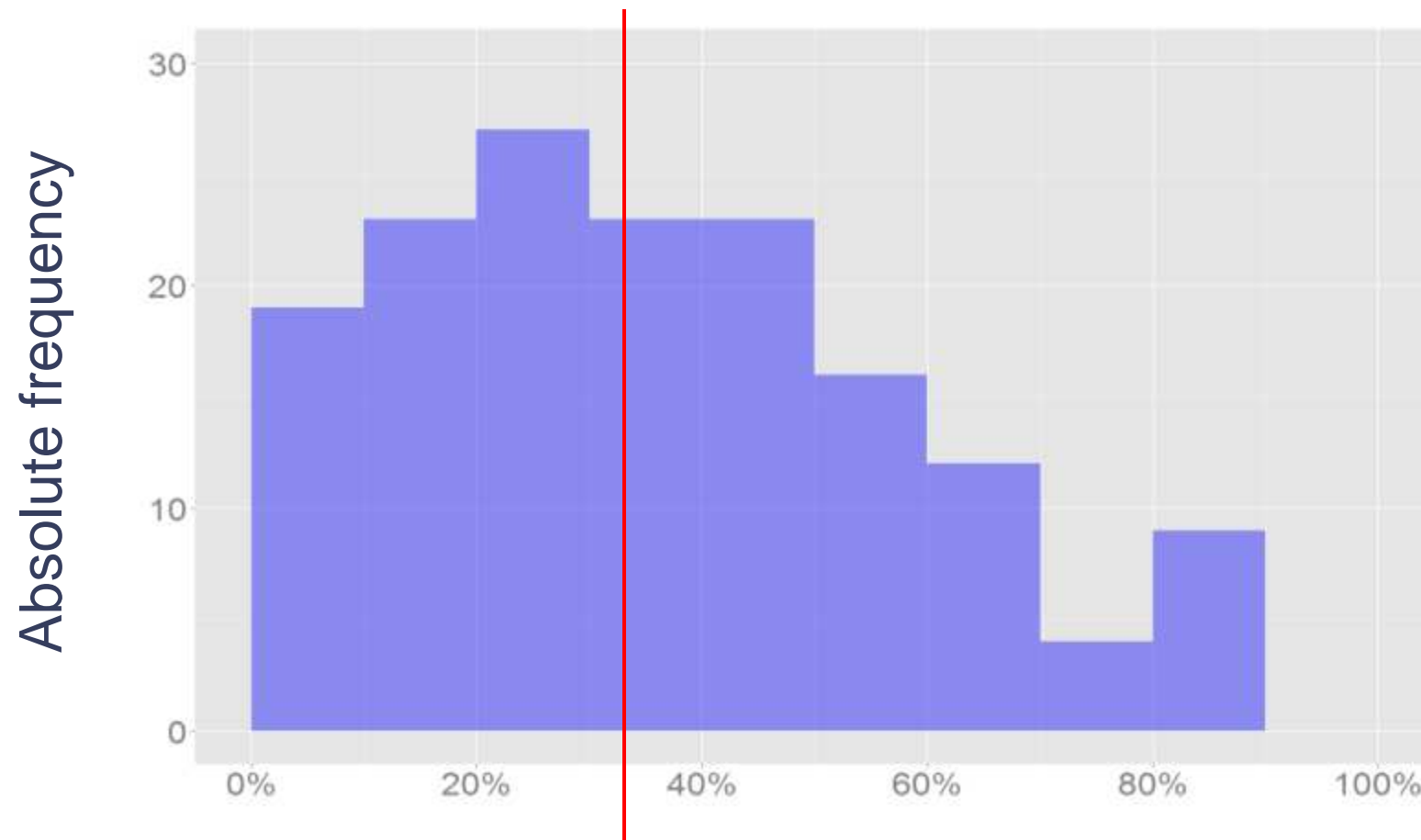
Briel et al. 2016 in review

Charakteristika der 172 RCTs



Full text journal article	146 (85%)
Trial registration reported	106 (61%)
Article reported on...	
Results	143 (83%)
Lessons learned	15 (9%)
Results and lessons learned	14 (8%)
Data sufficiently detailed for meta-analyses	132 (77%)
Multi-center trial	144 (84%)
Planned sample size, median (IQR)	232 (120-566)
Actual sample size relative to planned, median (IQR)	33% (19%–50%)

Stichprobengrösse in % d. geplanten Grösse



Median 33% (n=156)

Berichterstattung bzgl. Rekrutierung



N=172	Reported
Any information about recruiters	46 (27%)
Number of patients assessed for eligibility	77 (45%)
Projected rate of eligible patients (e.g. 20 per month)	13 (8%)
Projected rate of consenting patients (e.g. 10 per month)	35 (20%)
Pilot / feasibility phase	2 (1%)
Specific training of recruiting staff	4 (2%)
Strategies to monitor/support recruitment	13 (8%)
Amendments to improve recruitment	23 (13%)

Ursachen für Rekrutierungsabbruch

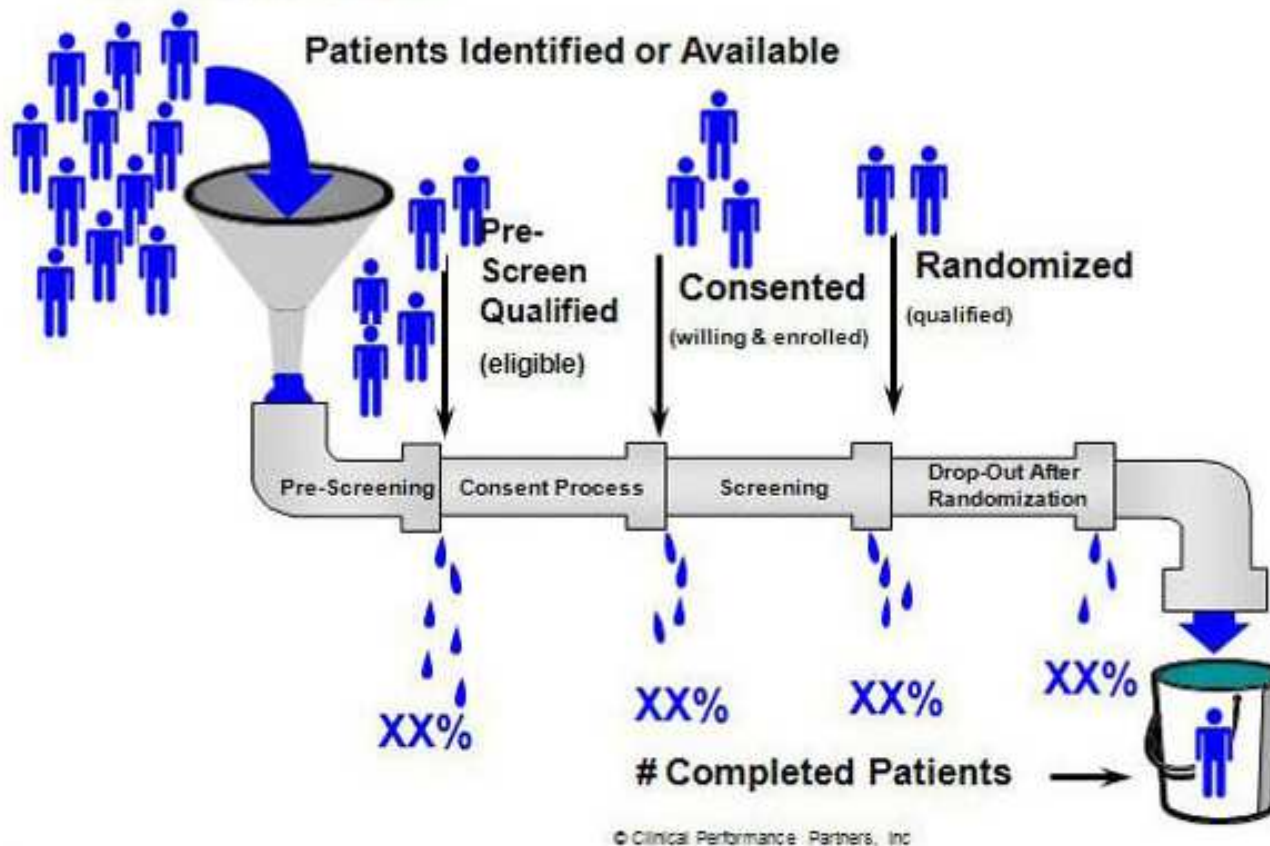


Rekrutierungsabbruch verursacht durch ...	Häufigkeit
General planning	51
New standard treatment / new evidence	38
Lack of methodological support (e.g. no CTU)	7
Cost underestimated	6
Recruiting staff	80
Strong opinions / preference	29
Lack of recruiters / recruiting sites	28
High administrative burden	13
Inadequate training (e.g. poor understanding of background, eligibility criteria, recruitment process)	10
Eligible patients	82
Prevalence overestimated (often: "narrow eligibility criteria")	71
Concurrent competing trials	11
Consenting (enrolled) patients	42
Strong opinion / preference (e.g. unwilling to receive placebo)	23
High burden (e.g. many visits or questionnaires)	19

Patientenrekrutierung & Follow-up



Understanding the PROCESS of Subject Participation (The "Leaky Pipe" Analogy)



Source: Clinical Performance Partners - Enrollment and Site Performance Optimization for Clinical Trials, cpp-inc

Ursachen für Rekrutierungsabbruch



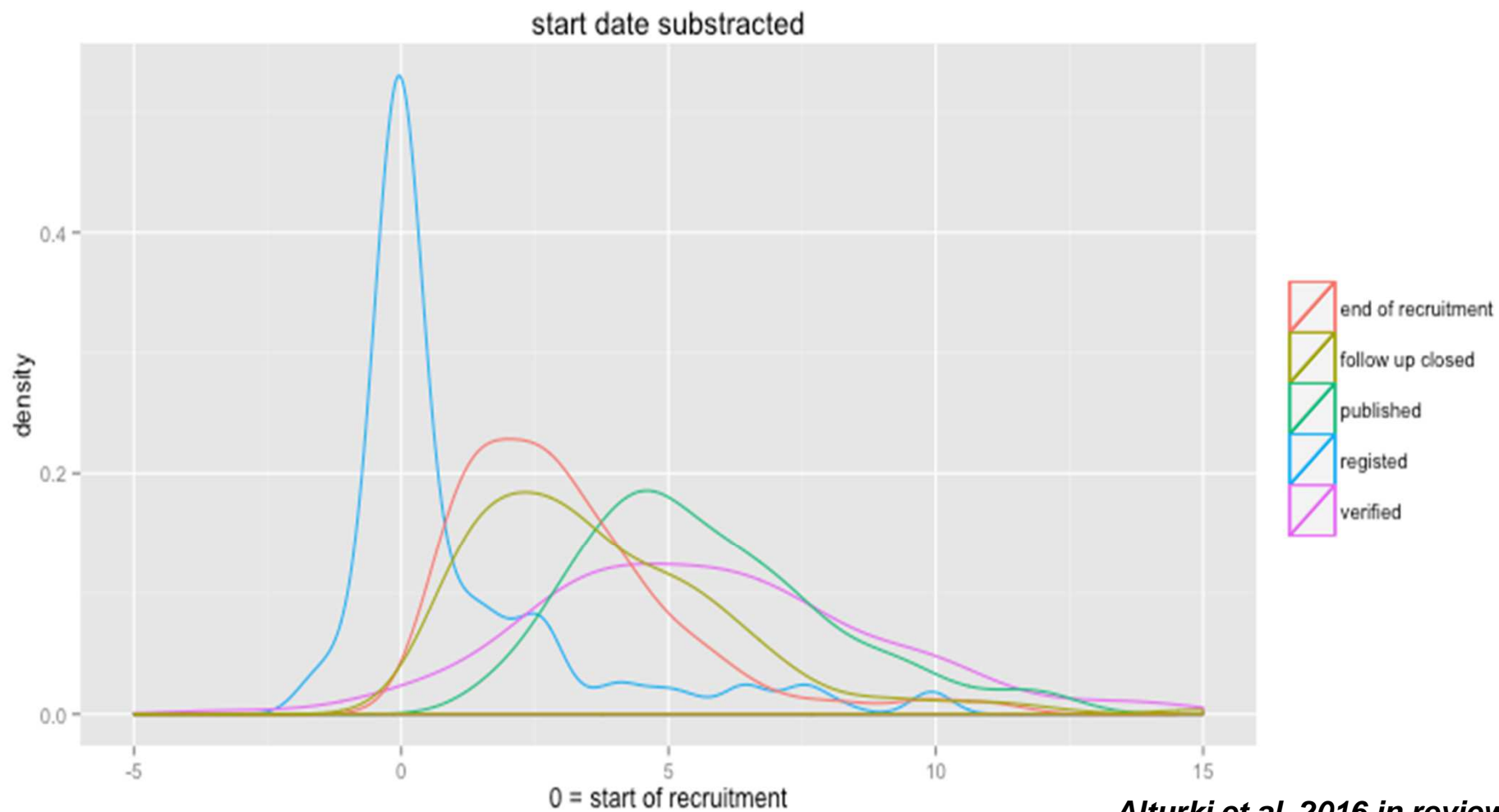
Rekrutierungsabbruch verursacht durch ...	Häufigkeit	Vermeidbar?
General planning	51	
New standard treatment / new evidence	38	Nein
Lack of methodological support (e.g. no CTU)	7	Ja
Cost underestimated	6	Ja
Recruiting staff	80	
Strong opinions / preference	29	Ja
Lack of recruiters / recruiting sites	28	Ja
High administrative burden	13	Ja
Inadequate training (e.g. poor understanding of background, eligibility criteria, recruitment process)	10	Ja
Eligible patients	82	
Prevalence overestimated (often: “narrow eligibility criteria”)	71	Ja
Concurrent competing trials	11	Nein
Consenting (enrolled) patients	42	
Strong opinion / preference (e.g. unwilling to receive placebo)	23	Ja
High burden (e.g. many visits or questionnaires)	19	Ja

Registerinfos zu abgebrochen Studien



- **Suche in Medline & Embase nach abgebrochenen randomisierten Studien (2010-2014)**
- **Eingeschlossen wenn Registrierung dokumentiert**
- **184 RCTs:**
 - ClinicalTrials.gov (135)
 - Current Controlled Trials (28)
 - ANZCTR (6)
 - Others (15)
- **Vorläuf. Ergebnisse:**
 - **50% laut Register nicht abgebrochen**
 - Industrie RCTs akkurater

Registerinfos zu abgebrochen Studien



Alturki et al. 2016 in review

Konklusionen zu Ursachen von Rekrutierungsabbruch & Registrierung



- Geschätzte Rekrutierungsraten meist unrealistisch
- Wenige abgebrochene RCTs berichten detailliert über:
 - Rekrutierungsmethoden
 - Angetroffene Probleme
- Meiste Ursachen von Rekrutierungsabbruch vermeidbar
- “Lessons learned” werden selten publiziert
- Registerinfos von abgebrochenen Studien oft nicht verlässlich

Noch in Arbeit...

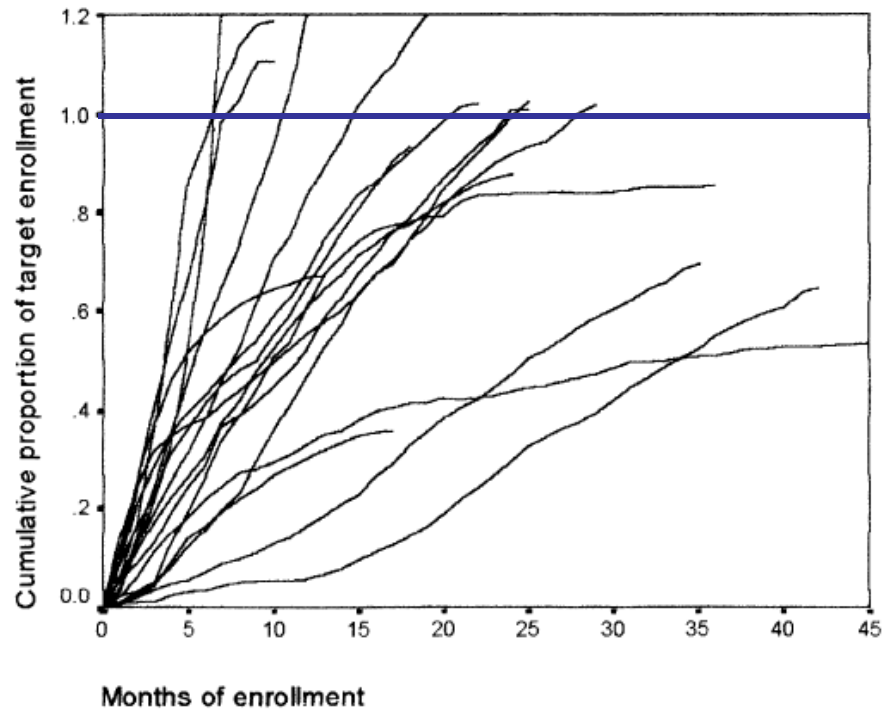


- **Interviews mit Trialists & Stakeholdern**
 - Qualitative Auswertung, >50 Interviews
 - Hintergründe, Einstellungen, schweiz. Kontext
- **SNF-RCTs: Abbrüche & Publikation**
 - 101 SNF-unterstützte RCTs
 - Vergleich mit DISCO-Studie
- **Rekrutierungsmuster – Vorhersagbarkeit**
 - Internation. Kollaboration, RCT-Kohorten mit Rekrutierungsdaten aus Zentren über die Zeit

Vorhersagbarkeit von Rekrutierung



Target ≥ 500 (18 studies)



- Time series Analyse
- 77 AIDS RCTs (1986-96)
- US-Netzwerk
- Rekrutierung in ersten 2 Monaten korreliert mit weiterem Rekrutierungsverlauf

→ **Übertragbar auf aktuellere, heterogene RCT-Stichprobe?**

Haidich & Ioannidis – J Clin Epidemiol 2001

Prävention von Rekrutierungsabbruch



- Pilotierung der Patientenrekrutierung
 - „Best possible“ estimate of accrual rate
- Engmaschiges Monitoring in der Frühphase
- Pragmatische Zielsetzung in der Planung
 - Ein- & Ausschluss: Hochselektive Kriterien vermeiden
 - Konservative Fallzahlschätzung (z.B. power 90%)
 - „Was wäre wenn...“ Szenarien bei der Planung entwerfen
 - Multimodale Identifizierung von geeigneten Patienten
- Training von Studienpersonal in Kommunikation mit Patienten
- Sorgfältige Budgetplanung
- Regionale/nationale Netzwerke von Trialzentren

Dank an...



Participating RECs

Basel, CH
Lausanne, CH
Lucerne, CH
Zurich, CH
Freiburg, D
Hamilton, CAN

DISCO core-team

Benjamin Kasenda
Erik von Elm
Anette Blümle
John You
Theresa Bengough
Yuki Tomonaga
Mihaela Stegert
Ramon Saccilotto

DISCO investigators

Elie A. Akl
Alain Amstutz
Dirk Bassler
Bernard Burnand
Jason W. Busse
Alonso Carrasco-Labra
Shanil Ebrahim
Markus Faulhaber
Ignacio Ferreira-Gonzalez
Viktoria Gloy
Lars Hemkens
Bradley C. Johnston
Francois Lamontagne
Joerg J Meerpohl
Reem Alturki
Belinda von Niederhäusern

Arnav Agarwal
Dominik Mertz
Lorenzo Moja
Sohail Mulla
Ignacio Neumann
Alain Nordmann
Kelechi Kalu Olu
Rachel Rosenthal
Stefan Schandelmaier
Matthias Schwenkglenks
Xin Sun
Kari A.O. Tikkinen
Per Olav Vandvik
Martin A. Walter
Heiner Bucher
Gordon Guyatt

Funding



SWISS NATIONAL SCIENCE FOUNDATION





Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit !

matthias.briel@usb.ch

