



Aalborg Universitet

AALBORG UNIVERSITY
DENMARK

Platformsforsøg

Perner, Anders; Kjær, Maj-Brit N.; Thorsen-Meyer, Hans-Christian; Kaas-Hansen, Benjamin S.; Munch, Marie W.; Collet, Marie O.; Bruun, Camilla R. L.; Jensen, Aksel K. G.; Lange, Theis; Albertsen, Trine; Pedersen, Claus Duedal; Poulsen, Lone M.; Mathiesen, Ole; Brøchner, Anne C.; Strøm, Thomas; Andersen, Lars W.; Christensen, Steffen; Rasmussen, Bodil S.; Schjørring, Olav L.; Maagaard, Mathias; Møller, Morten Hylander; Granholm, Anders

Published in:

Ugeskrift for Læger

Creative Commons License
CC BY-NC-ND 4.0

Publication date:
2023

Document Version
Også kaldet Forlagets PDF

[Link to publication from Aalborg University](#)

Citation for published version (APA):

Perner, A., Kjær, M.-B. N., Thorsen-Meyer, H.-C., Kaas-Hansen, B. S., Munch, M. W., Collet, M. O., Bruun, C. R. L., Jensen, A. K. G., Lange, T., Albertsen, T., Pedersen, C. D., Poulsen, L. M., Mathiesen, O., Brøchner, A. C., Strøm, T., Andersen, L. W., Christensen, S., Rasmussen, B. S., Schjørring, O. L., ... Granholm, A. (2023). Platformsforsøg. *Ugeskrift for Læger*, 185, Artikel V04230237. <https://ugeskriftet.dk/videnskab/platformsforsog>

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

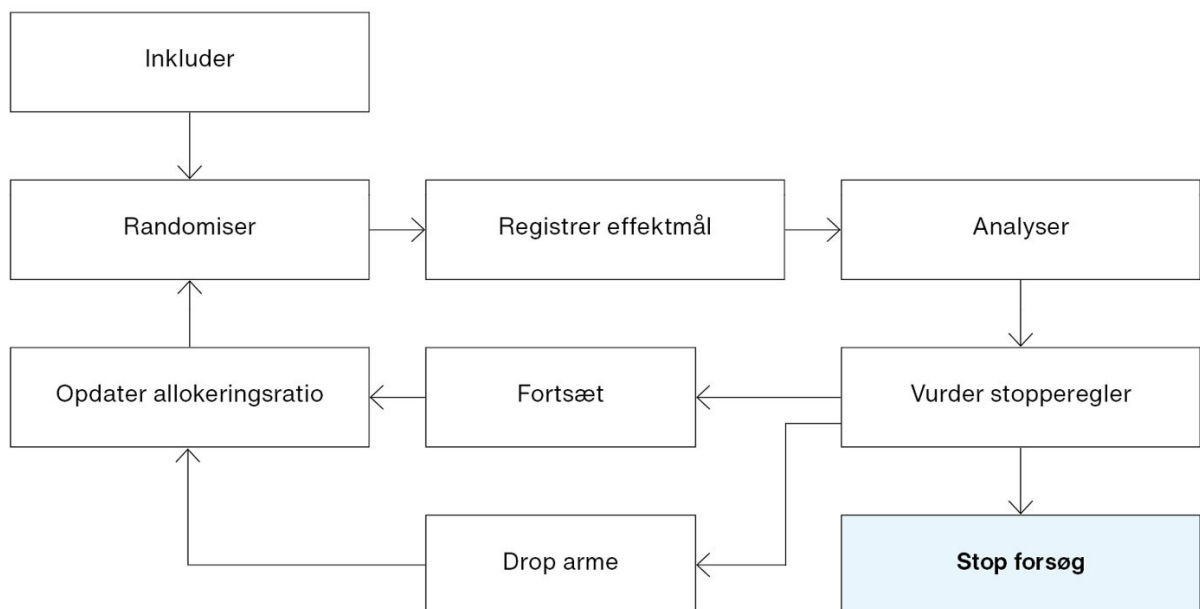
- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal -

Statusartikel

Ugeskr Læger 2023;185:V04230237

Platformsforsøg

Anders Perner^{1, 2}, Maj-Brit N. Kjær¹, Hans-Christian Thorsen-Meyer¹, Benjamin S. Kaas-Hansen^{1, 3}, Marie W. Munch¹, Marie O. Collet¹, Camilla R. L. Bruun¹, Aksel K. G. Jensen³, Theis Lange³, Trine Albertsen⁴, Claus Duedal Pedersen⁴, Lone M. Poulsen⁵, Ole Mathiesen^{2, 5}, Anne C. Brøchner⁶, Thomas Strøm^{7, 8}, Lars W. Andersen⁹, Steffen Christensen¹⁰, Bodil S. Rasmussen¹¹, Olav L. Schjørring¹¹, Mathias Maagaard⁴, Morten Hylander Møller^{1, 2} & Anders Granholm¹



1) Afdeling for Intensiv Behandling, Center for Kræft og Organsygdomme, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 2) Institut for Klinisk Medicin, Københavns Universitet, 3) Biostatistisk Afdeling, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet, 4) Sentinelenheden, Sundhed.dk, 5) Bedøvelse, operation og intensiv (anæstesiologi), Sjællands Universitetshospital, Køge, 6) Bedøvelse og Intensiv, Syddansk Universitetshospital, Kolding Sygehus, 7) Bedøvelse og Intensiv, Sygehus Sønderjylland, Syddansk Universitet, Aabenraa, 8) Anæstesiologisk Intensiv Afdeling, Odense Universitetshospital, 9) Bedøvelse og Operation, Aarhus Universitetshospital, 10) Intensiv, Aarhus Universitetshospital, 11) Anæstesi og Intensiv, Aalborg Universitetshospital

Ugeskr Læger 2023;185:V04230237

HOVEDBUDSKABER

- Platformsforsøg tester løbende flere interventioner i en patientgruppe eller i et klinisk område.
- Platformsforsøg er ressourcemæssigt effektive, fordi de organisatoriske og administrative rammer, infrastrukturen og data- og analysemodellerne er blivende.
- Adaptation anvendes hyppigt, hvilket øger sandsynlighederne for, at forsøgsdeltagerne får bedste behandling i forsøget, og for at resultaterne bliver konklusive.

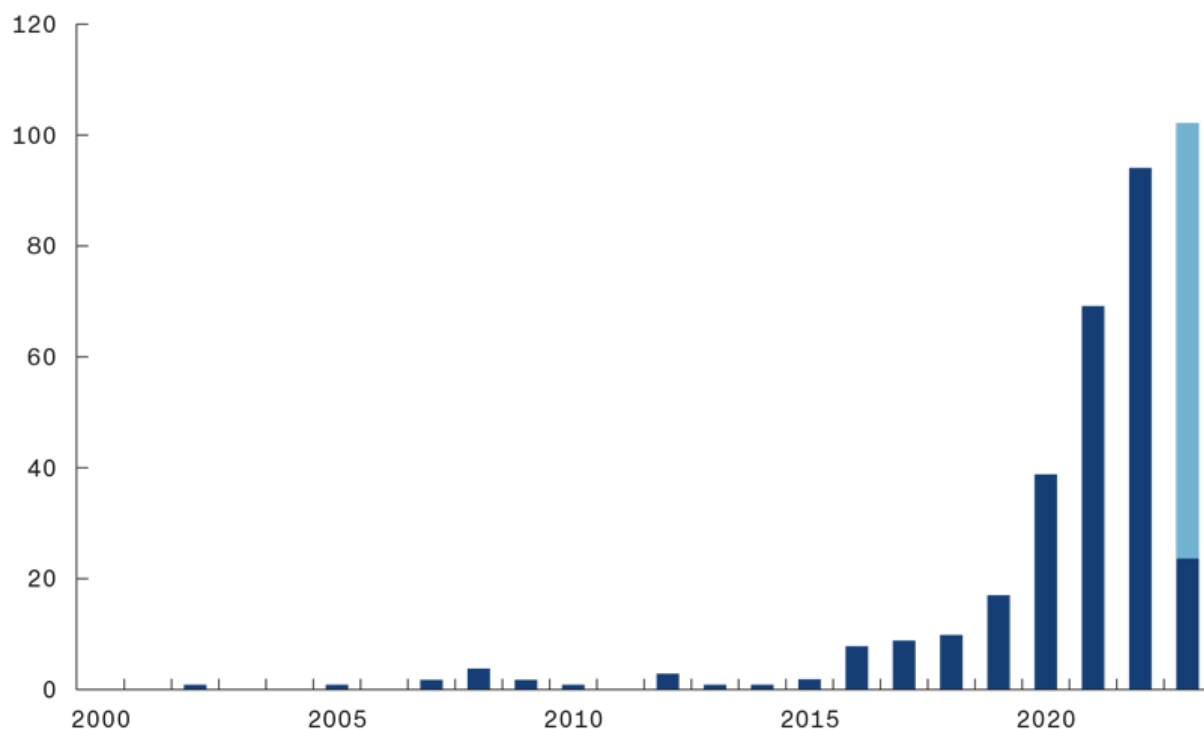
Platformsforsøg er kliniske forsøg, der fokuserer på en sygdom, f.eks. brystkræft eller COVID-19, eller en del af

sundhedsvæsenet, f.eks. intensivafdelingerne. Modsat konventionelle forsøg, der ofte tester én behandling og så afsluttes, er platformsforsøg blivende og tester løbende flere behandlinger [1]. F.eks. har I-SPY 2-platformsforsøget siden 2010 testet 23 nye behandlinger mod brystkræft [2].

Gennembruddet for platformsforsøg kom under COVID-19-pandemien, hvor tre platformsforsøg fra USA og Europa [3-5] fandt de første forbedringer i behandlingen. De viste også, hvad der ikke virkede mod COVID-19. At det skete så hurtigt og under meget vanskelige forhold, har helt sikkert inspireret mange. Antallet af artikler i PubMed indeholdende »platform trial« er således steget markant de seneste år (Figur 1).

FIGUR 1 Antal publikationer pr. år i PubMed indeholdende »platform trial« fra 2000 til 2023. Antallet i 2023 er ekstrapoleret til hele året. De observerede data er mørkeblå, de ekstrapolerede er lysere blå.

»Platform trial«-resultater på PubMed



COVID-19-pandemien viste, at platformsforsøg er en realistisk vej til hurtig, effektiv og valid evaluering af behandlinger, hvor der er tvivl om værdien, og til valid implementering af de mange nye tiltag, som sundhedsvæsenet får tilbudt.

I denne artikel beskriver vi, hvordan et platformsforsøg bygges, de primære metodologiske valg og perspektiverne for patienterne, sundhedsvæsenet og industrien, hvis platformsforsøg etableres bredt i Danmark.

AFGRÆNSNING

Som anført dækker platformsforsøg én sygdom eller ét klinisk område. Etablerede eksempler inkluderer platformsforsøg for patienter med brystkræft (I-SPY 2), prostatakræft (STAMPEDE), motorneuron sygdom (MND-SMART), COVID-19 i primærsektoren (PRINCIPLE) og på hospitalet (RECOVERY) samt samfundserhvervet

pneumoni på intensivafdelingen (REMAP-CAP).

Vi etablerer Intensive Care Platform Trial (INCEPT) til akut indlagte voksne intensivpatienter. Initialt er INCEPT afgrænset til Danmark, men det er målet, at andre lande skal deltage inden for få år.

Den kliniske kontekst er den vigtigste parameter, når et platformsforsøg skal afgrænses, men patientgrundlag og -tilgængelighed, forskningsnetværk, -kompetencer og -finansiering og især fagligt engagement er også vigtige.

Mulighederne er mange. F.eks. kunne der etableres ét fælles ortopædkirurgisk platformsforsøg med domæner for hofte-, knæ-, skulder- og rykirurgi. Alternativt kunne disse domæner etableres som selvstændige platformsforsøg.

GRUNDLÆGGENDE DESIGN

Platformsforsøgsdesignet er grundlæggende enkelt. Kernen er, at der etableres en blivende ramme og infrastruktur, hvor flere behandlinger testes. Dette kan gøres som en kontinuerlig sammenligning af en række af behandlinger, der løbende evalueres og stoppes, når der er tilstrækkelig evidens, hvorefter nye behandlinger kan tilføjes [1]. F.eks. tester I-SPY 2 løbende nye lægemidler mod brystkræft [2]. Alternativt kan flere behandlinger grupperet i domæner sammenlignes på platformen, hvilket konceptuelt kan sammenlignes med enkeltstående forsøg (Figur 2). RECOVERY-forsøget testede initialt både flere potentielle antivirale lægemidler mod SARS-CoV-2 med tillæg af eskalerende antiinflammatorisk behandling med dexamethason og interleukin (IL)-6 hæmmere, jo sygere patienten blev [4].

FIGUR 2 A. Tre konventionelle forsøg af de tre grupper af interventioner, som forventeligt først skal testes på Intensive Care Platform Trial (INCEPT). **B.** De tre tilsvarende domæner med tilsvarende forsøgsarme på platformsforsøget. I platformsforsøget genbruges de administrative, metodologiske og datamæssige processer mellem domænerne inkl. dem for inklusion, samtykke, dataopsamling og opfølgning. Afhængig af design kan nye domæner eller forsøgsarme løbende tilføjes platformsforsøget.



REMAP-CAP er en mere komplet forsøgsramme og tester behandlinger mod samfundserhvervet pneumoni i flere domæner [6].

Såkaldt koinklusion, altså randomisering af forsøgsdeltagere til flere behandlinger, giver muligheder og potentielle udfordringer [7]. I kliniske situationer, hvor mange behandlinger gives samtidigt, eller hvor behandlinger tillægges, når sygdommen progredierer, giver det mening at tillade, at disse også testes sammen.

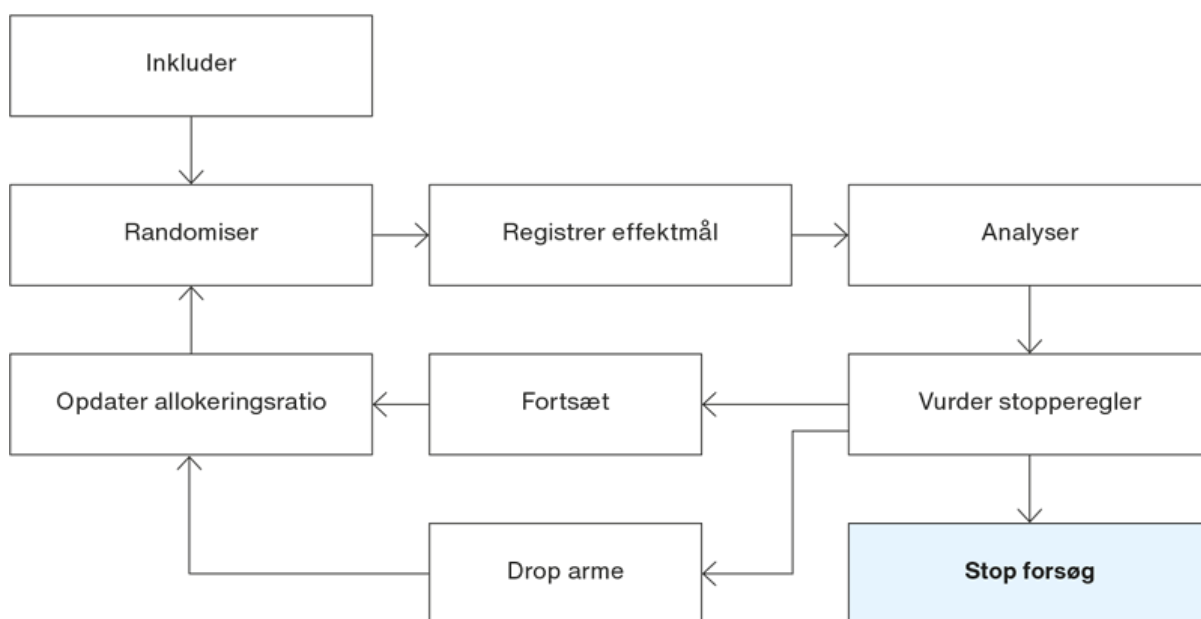
I INCEPT vil vi initialt randomisere de mange intensivpatienter, der skal have tromboseprofylakse til standard vs. intermediær vs. vægtbaseret dosering af lavmolekylært heparin. De ca. 15% af patienterne, der får atrieflimren, vil vi så randomisere til et af flere antiarytmika. Her kan der være interaktion, hvilket vi så kan

analysere mere validt. Omvendt vil der være behandlinger, der åbenlyst virker modsatrettet, hvor det sjældent vil give mening at koinkludere. Grundlæggende er disse udfordringer ikke anderledes end i konventionelle forsøg, hvor koinklusion overvejes [7]. I to koinkluderende forsøg, uanset om det er konventionelle forsøg eller domæner på en platform, kan den statistiske styrke i det ene forsøg reduceres, hvis interventionen virker i det andet, da der så vil være færre hændelser. I forsøg med fikserede deltagerantal kan det medføre, at resultatet bliver inkonklusivt. Dette er et mindre problem i adaptive platformsforsøg med fleksible deltagerantal.

ADAPTATION

Adaptation i kliniske forsøg er, når analyser af interim data ændrer forsøget, uden at integriteten eller validiteten påvirkes [8]. De fleste platformsforsøg anvender adaptation og ofte på flere niveauer (Figur 3). Adaptive stopperegler anvendes baseret på løbende analyser af det såkaldte styrende effektmål, f.eks. 30-dags overlevelse. Det er ikke anderledes end et konventionelt forsøg, som stoppes ved en interimsanalyse, men der er ofte flere analyser og flere adaptationer. Ud fra prædefinerede regler bliver en forsøgsarm eller et helt domæne stoppet ved superioritet, dvs. én behandling er bedre end de(n) øvrige, inferioritet, dvs. én behandling er dårligere, noninferioritet, dvs. lav sandsynlighed for dårligere behandling, ækvivalens, dvs. forskellen mellem forsøgsarmene er så lille, at de for praktiske formål er ens, eller futilitet, dvs. lav sandsynlighed for at kunne påvise gavn, eller et prædefineret maksimalt forsøgsdeltagerantal. Adaptive stopperegler kan markant reducere risikoen for inkonklusive resultater, som er hyppige i kliniske forsøg [9].

FIGUR 3 Forløbet i et enkelt domæne i et adaptivt platformsforsøg uden tilføjelse af nye forsøgsarme undervejs. Resultaterne af løbende adaptive (interim)analyser af effektmål medfører, at forsøget eller en forsøgsarm stoppes, baseret på foruddefinerede stopperegler. De samme analyser medfører ændringer i allokeringensratio, også baseret på foruddefinerede regler. Randomisering i domænet fortsætter, indtil konklusive resultater er opnået, altså at en stopperegel er mødt. Baseret på [1].



Responsadaptiv randomisering anvendes i nogle platformsforsøg, f.eks. i REMAP-CAP, hvor deltagerne bliver allokert til de aktive forsøgsarme ud fra en ratio baseret på hver arms aktuelle sandsynlighed for at være bedst [6]. Der er åbenlyse etiske fordele ved at anvende denne metode, og det kan gøres uden væsentlig forøgelse af det

totale deltagerantal. Responsadaptiv randomisering kan endda øge styrken, hvis et domæne undersøger mere end to behandlinger og én droppes tidligt eller i nogle tilfælde, når effektmålet er kategorisk.

Platformsforsøg kan med multiple domæner med multiple arme og adaptation på flere niveauer blive komplekse, især hvis de integreres i klinisk praksis, så de fleste patienter inkluderes, og klinikerne involveres i flest mulige forsøgsprocedurer. Den fulde komplekse udgave kaldes randomised, embedded, multifactorial, adaptiv platform (REMAP)-forsøg [1], som f.eks. REMAP-CAP [6]. INCEPT bliver også et REMAP-forsøg.

EFFEKT MÅL

Fordi de samme effektmål bruges på tværs af domæner, er det i planlægningsfasen vigtigt at definere dem, så de er valide og meningsfulde, uanset hvad der testes i platformsforsøget. Fokus på patientvigtige effektmål, bivirkninger og mål for ressourceanvendelse giver mening. For nogle sygdomsområder er der etableret kerneeffektmål, som kan bruges [10]. Patienter, klinikere og andre interessenter bør involveres i udvælgelsen, især hvis der ikke er etableret kerneeffektmål. Langtidsopfølgning vil ofte være vigtigt for patienterne, og en relativ kort primæropfølgning er vigtig, hvis adaptive stopperegler anvendes, så en forsøgsarm eller et domæne ikke fortsætter længere end nødvendigt.

DATAMODEL

Datamodellen er i udgangspunktet enkel. De fleste data registreres kun én gang, uanset hvor mange domæner og forsøgsarme der er aktive i platformsforsøget (Tabel 1). Der vil være variable og bivirkninger, som skal registreres, fordi de er specifikke for én behandling.

TABEL 1 Tentativ liste over data, der skal indsamles i Intensive Care Platform Trial (INCEPT) og dermed bidrager til alle domæner [17-19].

<p><i>Ved randomisering</i></p> <p>Forsøgssted Inklusionsdato Alder Køn Indlæggelsestype, dvs. akut kirurgisk eller akut medicinsk Brug af vasopressorer eller inotropika i ≥ 1 t.</p>
<p>Brug af respiratorisk støtte: Nej^a Ilt < 10 l/min Ilt ≥ 10 l/min Kontinuerlig CPAP i ≥ 1 t. Noninvasiv ventilation Invasiv mekanisk ventilation Brug af dialyse, inkl. kontinuerlig og intermitterende dialyse Laveste systoliske blodtryk i forudgående 24 t. Clinical Frailty Scale, 1-9 point</p>
<p>Kendte komorbiditeter: Diabetes Iskæmisk hjertesygdom Hjertesvigt KOL Hæmatologisk cancer Metastatisk cancer Immunsuppression Begrænset behandlingsniveau, dvs. ikke tilbud om livsunderstøttende behandling eller hjerte-lunge-redning</p>
<p><i>Daglig registrering, dag 1 til maks. dag 90</i></p> <p>Vitalstatus, dvs. levende eller død Protokolbrud, frem til afslutning af interventionsperioden Brug af vasopressorer eller inotropika i ≥ 1 t. Brug af invasiv mekanisk ventilation Brug af dialyse, inkl. kontinuerlig og intermitterende dialyse Alvorlige hændelser og interventionspecifikke alvorlige bivirkninger inden for interventionsperioden Indlagt på intensivafdeling Indlagt på hospital</p>
<p><i>Opfølgning på dag 180</i></p> <p>Vitalstatus, dvs. levende eller død og dato ved død eller sidste kendte dag i live Helbredsrelateret livskvalitet: EQ-5D-5L, dvs. 5 domæner med 5 værdier i hver, og indekssværdier -0,758-1 med dansk værdisæt samt EQ VAS</p>

CPAP = continuous positive airway pressure; EQ-5D-5L = EuroQol 5-dimension 5-level questionnaire; EQ VAS = EuroQol visual analogue scale, 0-100.

a) Variable registreres som ja/nej, medmindre andet er angivet.

Dataregistrering er en stor ressourcebelastning, fordi sundhedspersonale manuelt indtaster data fra den elektroniske patientjournal ind i en elektronisk »case report form«, som monitorer derefter kontrollerer. Det er en oplagt effektiviseringsmulighed at automatisere dataregistreringen. I INCEPT udvikler vi et softwaresystem, der opsamler forsøgsspecifikke data fra journalen, når samtykke er indhentet. Målet er fuld automatisering, men ikke alle data vil have det rigtige format, og derfor bliver elektronisk tovejskommunikation med klinikerne nødvendig for f.eks. at kunne spørge til bivirkninger. Derudover er de nationale registre oplagte kilde-data om forbrug af sundhedsydelser og medicin og ændrede job- og pensionsforhold.

ANALYTISK MODEL

I planlægningen af adaptive platformsforsøg er det afgørende at foruddefinere regler for adaptation. Dette kræver kompleks statistisk simulation, da konventionelle beregninger af deltagerantal ikke tager højde for komplekse adaptationer [1, 11, 12]. Simulationerne skal vurdere, om designet er fornuftigt mht. forventet deltagerantal, risikoen for tilfældige fejl og den statistiske styrke til at påvise relevante forskelle mellem armene.

En del adaptive platformsforsøg anvender bayesianske analysemetoder og fortolkningsrammer i stedet for frekventistisk statistik [1, 13]. I INCEPT vil vi anvende bayesiansk statistik, fordi fortolkningerne løbende kan foretages ved opdateringer af sandsynlige effektstørrelser baseret på forudgående viden og data fra forsøget. Fortolkningen baseres på sandsynligheder for de effekter, vi reelt er interesserede i, og er derfor nok lettere at forstå for ikkestatistikere, som ofte mistolker resultaterne fra frekventistiske analyser [14]. Bayesianske analyser vil blive brugt i alle dele af INCEPT, inklusive i de løbende analyser af styrende effektmål, i de finale analyser og i dem af interaktion mellem testede behandlinger.

STYREFORM OG INTERESSENTINVOLVERING

Et platformsforsøg er mere indgribende, fordi det er blivende og tester mange behandlinger. Involverende, gennemsigtige og fair processer er derfor vigtige, især vedrørende valg og prioritering af behandlinger, effektmål og ressourcebelastning. I INCEPT har vi systematiseret interessentinvolveringen og dannet forskningspaneler i fire regioner bestående af overlevende intensivpatienter, pårørende, forskere, intensivlæger og -sygeplejersker og klinikere fra andre specialer. Med afsæt i panelerne har vi påbegyndt en proces, hvor knap 400 interessenter udvælger kerneeffektmålene [15]. Derudover bidrager forskningspanelerne til validering af interviewguides, informations- og samtykkemateriale samt til diskussion af forskningsspørgsmål. Også myndigheder, regioner, GCP-enhederne og fonde bliver involveret i INCEPT.

Udviklingen af rammerne for INCEPT, dvs. interessentinvolvering, metode, data, finansiering og styreform, foregår i arbejdsgrupper, som er åbne for alle. Den endelige ledelsesform er endnu ikke defineret, men en bred overordnet styregruppe, en daglig ledelsesgruppe og ledelsesgrupper for hvert domæne er et logisk udgangspunkt.

FINANSIERING

Det at bygge en blivende infrastruktur gør hver test mere omkostningseffektiv, fordi hovedparten af de administrative opgaver, dataprocesserne, rekrutteringen af afdelinger og uddannelsen af personalet kun udføres én gang. Prisen pr. test og tiden, det tager, bliver dog markant lavere, end hvis de samme behandlinger skulle testes i konventionelle forsøg [16].

Den umiddelbare investering i at implementere et platformsforsøg er noget højere end et konventionelt forsøg. Afhængigt af, hvor omfangsrig første udgave af INCEPT skal være, er investeringen estimeret 20 til 60 mio. kr. over fem år inklusive opstart af de initiale domæner. Den videre drift af INCEPT kan finansieres af nye domæner, der ligesom konventionelle forsøg må bidrage med midler til infrastruktur og drift. En udfordring for domænerne i INCEPT bliver, at deltagerantallet ikke på forhånd kan afgøres, fordi adaptive stopperegler anvendes. Domænerne vil derfor få behov for fleksibel finansiering, f.eks. rammebevillinger, hvor forventningen må være, at det offentlige bidrager i væsentlig grad.

PERSPEKTIVER

Flere faktorer nødvendiggør nye og bedre rammer for at teste værdien af behandlingerne i sundhedsvæsenet: i) betydeligt spild, ii) begrænsede ressourcer, iii) usikker evidens for mange behandlinger og iv) fortsat implementering af tiltag uden tilstrækkelig dokumentation for værdi. Adaptive platformsforsøg er en realistisk, valid og omkostningseffektiv måde at forbedre sundhedsvæsenet på. Den blivende infrastruktur faciliterer bedre involvering af patienter, pårørende, klinikere, hospitalejere og industri i kliniske forsøg, som derved demokratiseres. Med adaptive platformsforsøg bredt implementeret i Danmark vil mange flere specialer og faggrupper få muligheder for at forbedre fagligheden end i dag, hvor der er meget stor forskel på mulighederne for forbedring gennem kliniske forsøg. Etablerede platformsforsøg viser, at de kan gennemføres i både store og små patientgrupper samt teste både etablerede og nye behandlinger. Datamodellen vil sikre nationale valide, tidstro data, som også vil understøtte kvalitetsarbejde og drift, hvorved barriererne mellem disse og forskning nedbrydes. Vigtigst af alt så vil behandlingen af patienterne blive forbedret bredt i sundhedsvæsenet.

Korrespondance *Anders Perner*. E-mail: anders.perner@regionh.dk

Antaget 28. august 2023

Publiceret på ugeskriftet.dk 9. oktober 2023

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Desuden modtager Afdeling for Intensiv Behandling, Rigshospitalet, støtte til anden forskning fra Novo Nordisk Fonden, Pfizer, Beckett Fonden og udfører kontraktforskning for AM Pharma. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Taksigelse INCEPT er støttet af Sygeforsikringen »danmark«, Grosserer Jakob Ehrenreich og hustru Grete Ehrenreichs Fond, Dagmar Marshalls Fond og Savværksejer Jeppe Juhl og hustru Ovita Juhls Mindelegat

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2023;185:V04230237

SUMMARY

Platform trials

Anders Perner, Maj-Brit N. Kjær, Hans-Christian Thorsen-Meyer, Benjamin S. Kaas-Hansen, Marie W. Munch, Marie O. Collet, Camilla R.L. Bruun, Aksel K.G. Jensen, Theis Lange, Trine Albertsen, Claus Duedal Pedersen, Lone M. Poulsen, Ole Mathiesen, Anne C. Brøchner, Thomas Strøm, Lars W. Andersen, Steffen Christensen, Bodil S. Rasmussen, Olav L. Schjørring, Mathias Maagaard, Morten Hylander Møller & Anders Granholm

Ugeskr Læger 2023;185:V04230237

Platform trials focus on the perpetual testing of many interventions in a disease or a setting. These trials have lasting organizational, administrative, data, analytic, and operational frameworks making them highly efficient. The use of adaptation often increases the probabilities of allocating participants to better interventions and obtaining conclusive results. The COVID-19 pandemic showed the potential of platform trials as a fast and valid way to improved treatments. This review gives an overview of key concepts and elements using the Intensive Care Platform Trial (INCEPT) as an example.

REFERENCER

1. Adaptive Platform Trials Coalition. Adaptive platform trials: definition, design, conduct and reporting considerations. *Nat Rev Drug Discov.* 2019;18(10):797-807.
2. Quantum Leap Healthcare Collaborative. The I-SPY 2 Trials. <https://www.ispytrials.org/i-spy-platform/i-spy2> (11. apr 2023).
3. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med.*

- 2020;383(19):1813-1826.
4. RECOVERY Collaborative Group; Horby P, Lim WS, Emberson JR et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(8):693-704.
 5. REMAP-CAP Investigators; Gordon AC, Mouncey PR et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(16):1491-1502.
 6. Angus DC, Berry S, Lewis RJ et al. The REMAP-CAP (randomized embedded multifactorial adaptive platform for community-acquired pneumonia) study. Rationale and design. *Ann Am Thorac Soc.* 2020;17(7):879-891.
 7. Myles PS, Williamson E, Oakley J, Forbes A. Ethical and scientific considerations for patient enrollment into concurrent clinical trials. *Trials.* 2014;15:470.
 8. Pallmann P, Bedding AW, Choodari-Oskooei B et al. Adaptive designs in clinical trials: why use them, and how to run and report them. *BMC Med.* 2018;16(1):29.
 9. Anthon CT, Granholm A, Perner A et al. Overall bias and sample sizes were unchanged in ICU trials over time: a meta-epidemiological study. *J Clin Epidemiol.* 2019;113:189-199.
 10. Comet Initiative. COMET Database, 2010. <https://www.comet-initiative.org/Studies> (11. apr 2023).
 11. Granholm A, Kaas-Hansen BS, Lange T et al. An overview of methodological considerations regarding adaptive stopping, arm dropping and randomisation in clinical trials. *J Clin Epidemiol.* 2023;153:45-54.
 12. Granholm A, Jensen AKG, Lange T et al. adaptr: an R package for simulating and comparing adaptive clinical trials. *J Open Source Softw.* 2022;7:4284.
 13. Pitre T, Cheng S, Cusano E et al. Methodology and Design of Platform Trials: A meta-epidemiological study. *J Clin Epidemiol.* 2023;157:1-12.
 14. Hemming K, Javid I, Taljaard M. A review of high impact journals found that misinterpretation of non-statistically significant results from randomized trials was common. *J Clin Epidemiol.* 2022;145:112-120.
 15. Kjaer MBN, Granholm A, Vesterlund GK et al. Development of a core outcome set for general intensive care unit patients-A protocol. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2022;66(3):415-424.
 16. Park JJH, Sharif B, Harari O et al. Economic evaluation of cost and time required for a platform trial vs conventional trials. *JAMA Netw Open.* 2022;5(7):e2221140.
 17. Rockwood K, Theou O. Using the clinical frailty scale in allocating scarce health care resources. *Can Geriatr J.* 2020;23(3):210-215.
 18. Jensen CE, Sorensen SS, Gudex C et al. The Danish EQ-5D-5L value set: a hybrid model using cTTO and DCE data. *Appl Health Econ Health Policy.* 2021;19(4):579-591.
 19. Herdman M, Gudex C, Lloyd A et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res.* 2011;20(10):1727-36.