



Interimanalyser – "a free lunch"?

I förra numret av PI skrev **Anna Törner**, statistiker, om att det vore önskvärt att kunna modifiera studier medan de pågår och presenterade en del grundläggande koncept. I denna artikel tar hon upp exempel på hur man kan göra studier adaptiva med hjälp av interimanalyser.

Det är svårt att lyckas med kliniska studier. Många företag tävlar om att komma först i mål med nya behandlingskoncept, myndigheternas krav blir hela tiden större och samtidigt skenar kostnaderna för kliniska studier. Ändå är behovet av nya läkemedel stort, både i nischade patientpopulationer men också inom flera medicinska fält såsom onkologi och infektionsmedicin.

Det gör att vi måste tänka nytt. Det finns många möjligheter att göra en klinisk studie mer flexibel för att om möjligt nå målet snabbare och säkrare. Interimanalyser är ett sätt att bygga in en viss flexibilitet i kliniska studier och om en ny behandling är väldigt effektiv kan den snabbare göras tillgänglig för patienter eftersom man då kan stoppa studien i förtid.

Exakt VAD är en interimanalys?

En interimanalys är en planerad analys som görs någon gång under den kliniska studien medan studien pågår,

innan den finala analysen. Analysen kan omfatta säkerhetsdata (biverkningar) och/eller en eller flera av de viktigaste effektparametrarna. Målsättningen med en interimanalys är att den skall kunna leda till någon form av beslut, till exempel att studien stoppas eller att man avslutar dosarmer med högre eller lägre dosering.

Varför gör man interimanalyser?

En interimanalys ger möjligheter att modifiera studiedesignen medan studien pågår. En möjlig modifikation innebär att studien stoppas, antingen för att skillnaden i behandlingseffekt är så stor att det är onödigt att fortsätta, effekten har redan bevisats övertygande (väldigt högsignifikant, alltså lågt p-värde) eller att man redan vid interimanalysen ser att studien sannolikt inte kommer att kunna visa någon skillnad – då stoppar man för "futilitet" – meningslöshet. En studie, eller enstaka dosarmer, kan också stoppas på grund av att en högre/lägre dos ger mer biverkningar och/

En interimanalys kan användas för att stämma av resultaten innan studien rekryterat fullt ut. Målsättningen kan vara att stoppa om resultaten är oväntat starka – eller omvänt om ingen väsentlig skillnad i effekt kan förväntas.

Bild: Anders Gunér

eller lägre effekt. En annan målsättning kan vara att slutgiltigt bestämma studiens storlek – hur många patienter som skall rekryteras – och man använder interimanalysen för att beräkna lämpligt patientantal. Mer om detta längre fram!

Finns det nackdelar med interimanalyser?

Visst låter det bra med interimanalyser och man kan ju undra varför det inte görs jämt, flera gånger under varje studie! Då kan man ju omedelbart stoppa en studie när effekten antingen är tillräckligt övertygande eller när det blir tydligt att studien inte kommer att kunna ge några signifikanta resultat. Det enkla svaret är att alla interimanalyser "kostar", inte bara pengar och arbete utan också power, statistisk styrka. Ju fler analyser, desto större risk att man förlorar statistisk styrka så att studien inte kommer att visa signifikanta resultat vid slutanalysen. Trots detta så överväger ofta nyttan och väldigt många studier planerar för någon typ av interimanalys.

Flera analyser kan öka risken för typ I-fel

Som diskuterat tidigare [PI 2017:1] är det generellt ett absolut mantra i kliniska studier att begränsa risken för typ I-fel, det vill säga att vi felaktigt konkluderar att en behandling är mer effektiv än någon annan, till max 5 procent. Vi är villiga att ta upp till 5 procent risk för att dra en felaktig slutsats i favör av en ny behandling. Risken för typ I-fel man är villig att acceptera brukar kallas alfa (α). Vid varje statistiskt test, också en interimanalys, tar man en viss risk att felaktigt konkludera med skillnad när det egentligen inte är någon skillnad i behandlingseffekt. Om man gör en eller flera interimanalyser måste man därför korrigera för att man gör flera statistiska test. För att risken för typ I-fel skall vara max 5 procent använder man då någon form av "alfa-spending function", det innebär att man fördelar det valda alfabet över de olika testtidpunkterna så att summan blir den valda nivån på alfa.

Hur fungerar en "alfa-spending function"?

En enkel alfa-spending function i en studie med en interimanalys och en slutanalys är att göra varje test på 2,5-procentnivå. Den totala risken för typ I-fel blir då 5 procent.* Dock, en alfa-spending function som säger att alfa skall delas i två lika delar är oftast inte ett bra val. Generellt är det vid slutanalysen man har mest data och information och det är därför fördelaktigt att ha så mycket alfa som möjligt kvar till denna analys. Tänk exempelvis om slutanalysen ger ett beräknat p-värde på 0,03 och i en situation där man delat alfa i två lika delar så skall detta beräknade p-värde jämföras med 0,025 – resultatet anses därmed vara icke-signifikant (eftersom det beräknade p-värdet ligger över den angivna signifikansnivån). Oftast väljer man därför att fördela alfa så att man använder väldigt lite alfa vid interimanalysen, till exempel 0,001. Fördelen är då att man kan

göra slutanalysen på signifikansnivån 0,049, alltså väldigt nära 0,05; man riskerar då inte att ha använt upp en stor del av alfa vid interimanalysen utan har kvar nästan allt till slutanalysen. Att fördela alfa (risk för typ I-fel) över olika analysstidpunkter är en vetenskap i sig och det finns flera olika metoder för att fördela alfa. En av de mest använda är O'Brien Fleming, enligt denna metod används det mesta av alfa för slutanalysen.

” Många företag tävlar om att komma först i mål med nya behandlingskoncept, myndigheternas krav blir hela tiden större och samtidigt skenar kostnaderna för kliniska studier.

SSRE – Sample Size Re-Calculation

En speciell form av interimanalys är när man en bit in i studien gör en beräkning av hur stor studien egentligen bör vara för att ha möjlighet att uppnå signifikans vid slutanalysen. För att beräkna hur stor en studie behöver vara för att nå statistisk signifikans behöver man information om varians (variabilitet) och hur stor skillnaden i effekt mellan två behandlingar är. Vid en interimanalys kan man skatta dessa parametrar, aningen endast variabilitet eller både variabilitet och skillnad i effekt. Baserat på dessa initiala skattningar kan man sedan bestämma det slutgiltiga antalet patienter som bör inkluderas för att studien skall ge rätt risk för typ I-fel och tillräcklig power för att ha möjlighet att ge signifikanta resultat.

SSRE används mer och mer i kliniska studier, men regulatoriska myndigheter är restriktiva eftersom det också kan ge möjligheter för feltolkningar om inte analysen korrigeras på rätt sätt. En SSRE är speciellt värdefull i en situation där man har begränsad kunskap om variabilitet och skillnad i effekt eftersom man då kan undvika att göra studien onödigt stor.

Så, för att knyta an till titeln, interimanalyser är inget magiskt trollspö som gör att studier stoppas i rätt tid utan att vi samtidigt måste offra något. Dock, en kostnad i form av arbete, pengar och alfa kan absolut vara värt sin vikt i guld i en tuff bransch med korta tidslinjer och höga kostnader.

*Egentligen görs båda testen på nivån 2,53 procent eftersom man korrigerar för att båda testen av en slump kan bli signifikanta samtidigt.



ANNA TÖRNER
Statistiker och verkställande direktör
Scandinavian Development Services