Analysera resultat från klinisk prövning

Inledning

När läkemedelsföretag utför kliniska prövningar samlas medicinsk information om de deltagande patienterna (men inte deras identitet) in i en databas tillsammans med resultaten från eventuella insatta åtgärder.Statistiska analyser utförs sedan för att formellt bedöma prövningens utfall.

Analyser av resultat från kliniska prövningar täcker tre intresseområden:

- Information om demografi och baseline
- effekt.
- Säkerhet

Områdena beskrivs ytterligare nedan.Den kliniska prövningens typ och upplägg spelar en stor roll vid tolkning av den statistiska analysen.

Information om demografi och baseline

Vem deltog i prövningen?Effekterna från ett läkemedel kan skilja sig väsentligt mellan olika patientgrupper.Det är därför viktigt att ha information om alla prövningspatienter, t.ex.:

- Ålder
- Kön
- Etniskt ursprung
- Sjukdomens allvarlighetsgrad

Vanligen gäller att ju bättre matchning det finns mellan en prövningsgrupp och en intressepopulation desto mer relevant är fynden.

effekt.

Hur bra verkade prövningsläkemedlet?Den delen av analysen baseras på fördefinierade utfall.Det finns specifika mått som relaterar till den aktuella sjukdomen.Utfall specificeras i förväg i prövningsprotokollet (dokumentet som i detalj beskriver hur prövningen ska utföras).

Utfall kan i allmänhet kategoriseras som:

- Hårda utfall – sådana som utgör numeriska fakta med intrinsisk klinisk importans.T.ex. hur länge patienten överlevde eller hur stor andel av patienterna som blev friska efter en infektion.
- Mjuka utfall – sådana som potentiellt kan påverkas av mätningsprocessen eller har tveksam precision.T.ex. ett frågeformulär om livskvalitet eller beskrivning av patientens sinnesstämning vid ett visst ögonblick.För att kunna analyseras statistiskt måste mjuka utfall konverteras till ett numeriskt format.Denna process kan vara kontroversiell eftersom den ofta baseras på subjektiva data och är potentiellt utsatt för inkonsekvenser.
- Surrogatutfall – ingår inte i patientens upplevelse av sjukdomen, men kan vara nära relaterade.T.ex. resultaten från laboratorietester.

Vanligen föredras hårda utfall framför mjuka utfall och surrogatutfall.Mjuka utfall och surrogatutfall måste bedömas försiktigt i ljuset av hur bra de representerar den sjukdom som studeras.

Valet av vilka utfall som ska användas beror mycket på naturen hos den sjukdom som studeras.Cancer ger t.ex. uppenbara hårda

utfall i form av överlevnad, medan det i en uppkommen depression otvivelaktigt måste ingå mjukare utfall.Andra sjukdomar, t.ex. diabetes associeras med väletablerade surrogatutfall som blodsockernivåer.

Säkerhet

Vilka biverkningar hade läkemedlet?När läkaren som utför den kliniska prövningen träffar en patient ställs frågan om patienten har upplevt något obehagligt.Information om sådana incidenter samlas in och analyseras senare för att påvisa eventuella kausalsamband med det studerade läkemedlet.Om något sådant kausalsamband påvisas betraktas incidenten som en biverkning.Särskilt vikt läggs vid allvarliga biverkningar – sådana som är livshotande eller associeras med dödsfall, sjukhusinläggning eller missbildningar på barn.

Typ av klinisk prövning

Kliniska prövningar kan variera betydligt i storlek, duration och upplägg.Dessa faktorer spelar en väsentlig roll vid tolkningen av prövningsresultatet.

Det mest informativa upplägget av kliniska prövningar kallas för dubbelblind randomiserad jämförelse. Där får vissa patienter det nya läkemedlet medan andra får en annan behandling.Den alternativa behandlingen som ibland kallas för kontrollen kan antingen vara:

- En **placebo** – en inaktiv skenbehandling
- En **aktiv komparator** – vanligen en väletablerad behandling för den studerade sjukdomen.

Deltagare delas slumpmässigt in i olika studiegrupper.Prövningen konfigureras så att varken läkare eller patienter vet vem som får vilken behandling medan studien pågår.Den typen av prövningsupplägg kallas dubbelblind.Dubbelblindningen reducerar risken för bias i

resultaten.

I sådana prövningar presenteras resultaten som skillnaden mellan gruppen som får det nya läkemedlet och gruppen som får kontrolläkemedlet:

- När det sker en jämförelse mot en placebo är skillnaden måttet på det nya läkemedlets verkliga effekt.
- När jämförelsen sker med en aktiv komparator ger skillnaden insikt i hur det nya läkemedlet verkar jämfört med aktuell medicinsk praxis.

I båda fallen är det troligt att två aspekter av skillnaden rapporteras:

- **Storlek***:*Detta rapporteras ofta som den faktiska skillnaden som registreras i en viss prövning tillsammans med ett 95 % konfidensintervall.Inom detta intervall kan vi vara till 95 % säkra på att skillnaden verkligen gäller populationen.Trots att du kanske detekterar en statistisk signifikans behöver den inte nödvändigtvis vara kliniskt relevant.I klartext innebär det att ju större skillnaden är, desto mer troligt är det att den är kliniskt relevant (en ökad överlevnad på ett år är mer kliniskt relevant än en ökning på en dag).
- **Statistisk signifikans**:Eftersom vissa personer responderar bättre än andra på behandling finns det alltid en risk att skillnaden mellan grupper i en klinisk prövning kan bero på slumpen.Om t.ex. alla som responderar bra randomiseras till en grupp och de som responderar dåligt till en annan.Statistiker kan beräkna hur sannolikt det är att det scenariet uppstår i en viss klinisk prövning och de uttrycker sitt resultat som ett p-värde.

Ett p-värde på 0,05 innebär att det finns en chans på 5 % eller 1 på 20 att skillnaden har uppstått slumpvis.Värdet betraktas vedertaget som tröskeln för att resultat kan

betraktas som statistiskt signifikanta.Det är viktigt att inse att ordet signifikant inte säger något om resultatens betydelse rent medicinskt – det är bara en garant för att resultatet inte uppstått slumpvis.Som exempel kan en meter ökning under en sex minuters promenad vara statistiskt signifikant om prövningen är tillräckligt stor (dvs. har inte uppstått av slumpen) men ökningen skulle av en patient med hjärtsvikt eller läkaren ändå inte anses ha något kliniskt värde.

En andra viktig grupp inom kliniska prövningar som ofta används för att undersöka långsiktig säkerhet kallas för oblindade prövningar.Här finns det ingen kontrollgrupp – alla behandlas med det nya läkemedlet och erfarenheten registreras.Det kan inte uppstå några skillnader mellan grupper (vare sig slumpvis eller från verkliga behandlingseffekter) och därmed finns det inget behov av signifikanstestning.Oblindade prövningar slipper alltså nämnda tillkortakommanden men behöver utföras på ett stort antal patienter (upp till flera tusen) under lång tid (i vissa fall under flera år).Genom prövningens omfattning är det enklare att detektera sällsynta biverkningar och sådana som utvecklats under lång tid.

Resultaten från sådana prövningar presenteras som tydliga tabeller över olika incidenter och hur frekvent de påvisats.