

Varianzänderungen nach Modifikation der Einschlusskriterien in klinischen Studien und ein Kombinationstest zur Auswertung der Gesamtstudie

Lösch C, Neuhäuser M

Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, Universität Duisburg-Essen, Deutschland
christian.loesch@medizin.uni-essen.de

Einleitung und Fragestellung Im Verlauf klinischer Studien kann es zu Änderungen der Ein- und Ausschlusskriterien kommen. In der ICH E9 Guideline [1] werden ein weiterentwickeltes medizinisches Wissen, wiederholtes Verstoßen gegen bestehende Ein- und Ausschlusskriterien oder eine zu langsame Rekrutierung aufgrund zu eng gefasster Kriterien genannt. In jedem Fall ist dann ein Amendment zum Prüfplan notwendig und die ICH E9 Guideline fordert, dass diese Anpassungen bei der statistischen Analyse auch berücksichtigt werden.

Material und Methoden Würde man die Anpassung der Kriterien, die potentiell auch eine Veränderung des Kollektivs bewirkt, ignorieren, kann dies zu einem anderen als dem geplanten Fehler 2. Art führen. Zum Beispiel kann eine Lockerung der Einschlusskriterien die Varianz des primären Endpunktes vergrößern, wie wir an einem Beispieldatensatz zeigen. Dadurch entsteht eine Mischverteilung und die Güte der verwendeten statistischen Prozedur sinkt. Chow & Shao [2] führten ein spezielles lineares Modell ein, um diesem Problem zu begegnen. Hier wird eine einfacher anzuwendende Möglichkeit vorgeschlagen. Zunächst wird die Population in zwei Phasen aufgeteilt, je nachdem, ob die Patienten vor oder nach dem Amendment in die Studie aufgenommen wurden. Bei mehr als einem Amendment wird die Studie entsprechend in mehr als zwei Phasen unterteilt. Die statistische Analyse wird für die verschiedenen Phasen getrennt durchgeführt und die Resultate dann mit Hilfe eines Kombinationstests wie z.B. dem von Fisher verbunden. Eine vorzeitige Entblindung ist hierfür nicht notwendig. In einer Simulationsstudie wurde der einseitige t-Test für das Gesamtkollektiv (beide Phasen gepoolt) mit Fishers Kombinationstest verglichen, der auf den einseitigen t-Tests der beiden einzelnen Phasen basiert.

Ergebnisse Wie zu erwarten, wurden bei beiden Verfahren keine Niveauverletzungen gefunden. Erzeugt das Protokoll-Amendment keine Änderung, ist der auf dem Gesamtkollektiv basierte Tests trennschärfer als der Kombinationstest [3]. Bei einer Varianzänderung wird der Güteunterschied zwischen den Verfahren zunächst kleiner. Ab einer hinreichend großen Varianzänderung ist der Kombinationstest im Vorteil. Das Ignorieren des Varianzunterschieds hat also nur bei einer relativ kleinen Änderung der Variabilität eine höhere Güte.

Diskussion Der vorgeschlagene Kombinationstest ist bei Varianzänderungen während einer klinischen Studie sinnvoll, unabhängig davon, ob ein objektiver Grund wie die Modifikation der Ein- und Ausschlusskriterien für die Änderung vorliegt. Zum Beispiel in [4] kann man sehen, dass es Unterschiede zwischen verschiedenen Phasen einer klinischen Studie hinsichtlich der Mittelwerte und der Variabilität des primären Endpunktes geben kann. Sollte dies in einer klinischen Studie der Fall sein, wäre es sinnvoll, diese in Phasen aufzuteilen und einen Kombinationstest anzuwenden, um die Power zu erhöhen. Verblindete Varianzschätzungen wie z.B. von Kieser & Friede [5] dargestellt, können genutzt werden, um Varianzänderungen zu erkennen und auch um diese ggf. insoweit zu quantifizieren, um zu eruieren, ob der Varianzunterschied hinreichend groß für einen Gütevorteil des Kombinationstests ist.

Diese Arbeit wurde durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) gefördert (NE 1170/3-1).

Literatur

- [1] ICH Harmonised Tripartite Guideline. Statistical principles for clinical trials. International Conference on Harmonisation E9 Expert Working Group. Stat Med 1999; 18(15):1905-1942.
- [2] Chow SC, Shao J. Inference for clinical trials with some protocol amendments. J Biopharm Stat 2005; 15(4):659-666
- [3] Banik N, Köhne K, Bauer P. On the power of Fisher's combination test for two stage sampling in the presence of nuisance parameters. Biometrical Journal 1996; 38(1):25-37.
- [4] Koch A. Biostatistical methods for demonstrating efficacy in the regulatory setting. An epistemological approach to adaptive designs. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2005; 48(5):572-579.
- [5] Kieser M, Friede T. Simple procedures for blinded sample size adjustment that do not affect the type I error rate. Stat Med 2003; 22(23):3571-3581.