



Overlevelsesanalyser og strategier for sensurering

MEDISIN OG TALL

EVA SKOVLUND

eva.skovlund@ntnu.no

Eva Skovlund er professor i medisinsk statistikk ved Institutt for samfunnsmedisin og sykepleie, NTNU, og spesialrådgiver ved Statens legemiddelverk.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

HEIDI MESTL

Heidi Mestl er seniorrådgiver ved Statens legemiddelverk.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Når man estimerer overlevelse i en klinisk studie, må man ikke glemme betydningen av hvordan ufullstendige observasjonstider sensureres. Ulike sensureringsregler gir svar på ulike spørsmål.

De fleste kliniske studier har for kort varighet til at man kan observere den hendelsen man er interessert i, hos alle pasientene som er inkludert, og noen observasjonstider sensureres (1). Administrativ sensurering inntreffer når studien avsluttes, og dette er uproblematisk dersom observasjonstiden er tilstrekkelig lang. Mer problematisk er håndtering av pasienter som sensureres før studieslutt uten at den aktuelle hendelsen som studeres, er inntruffet. En viktig antakelse i levetidsanalyser er at slike pasienter har samme prognose som pasienter som forblir i studien. Hvis en pasient avslutter behandling på grunn av bivirkninger eller skifter til en annen behandling på grunn av mangel på effekt, er dette ikke tilfellet. Da har man *informativ sensurering*. For å unngå systematiske feil er det viktig å tenke gjennom hvordan dette skal håndteres (2).

Forstyrrende hendelser

I en klinisk studie vil det ofte være en rekke forstyrrende hendelser (eng. *intercurrent events*) som kan påvirke den observerte effekten av en behandling. Hvordan disse skal håndteres, avhenger av spørsmålet studien skal besvare, og dette bør planlegges og beskrives i forkant av studien (3). Forstyrrende hendelser er noe annet enn at data mangler fordi en pasient for eksempel har flyttet og ikke kan følges opp.

Anta at to forskjellige behandlinger mot ikke-småcellet lungekreft skal sammenlignes i en randomisert studie. Dersom man hadde valgt tid til progresjon som primært endepunkt, ville man sensurert pasienter som døde uten registrert progresjon av sykdom. Død er opplagt en informativ hendelse når man skal vurdere effekt av kreftbehandling, og kan ikke utelates som endepunkt i analysen uten at det leder til skjevhet. I stedet benyttes ofte et komposittendepunkt som er sammensatt av de to hendelsene: progresjonsfri overlevelse. Pasientene observeres til den første av de to hendelsene inntreffer, eller sensureres dersom ingen av hendelsene har inntruffet før studiens avslutning.

Men hva gjør man med pasienter som avslutter eller skifter behandling før progresjon eller død er registrert? Skal de sensureres på det tidspunktet de avslutter behandlingen de er randomisert til? Eller skal de fortsette å bidra med tid i studien frem til endepunktet?

Det er foreslått fem strategier for håndtering av forstyrrende hendelser, hvorav tre er særlig relevante i studier av nye kreftterapi (3).

Tre tilnærminger

Det er fristende å sensurere observasjonstiden når en forstyrrende hendelse inntreffer, men man må vurdere om det spørsmålet man da stiller, er klinisk relevant (3). Tabell 1 viser tre tilnærminger for å håndtere forstyrrende hendelser og hvilke spørsmål de besvarer. Ulike forstyrrende hendelser kan håndteres på forskjellige måter. Eksempelet med progresjonsfri overlevelse illustrerer det godt. Død uavhengig av årsak er bakt inn i endepunktet med en komposittstrategi, men hva med de som slutter behandling på grunn av bivirkninger eller begynner på ny behandling uten progresjon? Det er kanskje ikke like naturlig å anse skifte av behandling som et endepunkt i studien, og det mest vanlige er at slike observasjoner sensureres (hypotetisk strategi) eller følges videre uten å ta hensyn til den forstyrrende hendelsen (behandlingsstrategi).

Tabell 1

Tre mye brukte tilnærminger for håndtering av forstyrrende hendelser i studier av nye kreftterapi (3).

Tilnærming	Spørsmål	Datahåndtering	Kommentar
Behandlingsstrategi	Effekt av legemiddel X uavhengig av forstyrrende hendelse	Samle og bruke alle data	Nær klinisk praksis
Hypotetisk	Effekt av legemiddel X om ikke forstyrrende hendelse hadde inntruffet	Sensurere ved hendelse	Sterk antakelse og sjelden klinisk relevant
Komposittendepunkt	Effekt av legemiddel X når forstyrrende hendelse er en del av endepunktet	Samle og bruke alle data	Hendelsen er informativ og bakt inn i endepunktet

En hypotetisk strategi reflekterer ikke et «sant» resultat, men en kunstig situasjon der man forsøker å estimere effekten av en behandling dersom den forstyrrende hendelsen ikke hadde inntruffet. Ikke bare er det et urealistisk scenario – tilnærmingen har også metodologiske svakheter. Hvis man sensurerer observasjonstiden, antar man implisitt at

den forstyrrende hendelsen er uavhengig av behandlingen som studeres. Det er sjelden tilfellet, og dersom det opptrer flere slike sensureringer i den ene behandlingsgruppen enn i den andre, vil man ikke få til en rettferdig sammenligning.

Følger man derimot alle pasientene til progresjon, død eller studieslutt uavhengig av forstyrrende hendelser, gjør man færre antakelser. Da besvarer man også et spørsmål som kan sies å ligge nær klinisk praksis: Hva er effekten av en bestemt behandlingsstrategi, altså effekten av å starte med en gitt behandling og eventuelt avslutte eller skifte behandling ved bivirkninger eller mangel på effekt?

Spiller strategi noen rolle?

Generelt vil en hypotetisk tilnærming der pasienter som skifter behandling, sensureres kort tid før progresjon eller død, lede til høyere estimater av progresjonsfri overlevelse enn en analyse som følger pasientene etter behandlingsstrategi. Forskjellen avhenger både av andel sensurerte og av hvor stor avstand det er mellom sensurering og progresjon eller død.

En analyse av behandlingsstrategi gjør færrest antakelser som må kontrolleres, og resultater fra denne analysen presenteres normalt i et legemiddels preparatomtale (SPC, *summary of product characteristics*). Det er altså uheldig dersom oppfølging av en pasient i en klinisk studie avsluttes når pasienten avslutter behandling – alle studiedeltakere bør følges til endepunktet er registrert eller studien avsluttet, uansett forstyrrende hendelser underveis.

REFERENCES

1. Skovlund E. Analyse av levetidsdata. Tidsskr Nor Legeforen 2018; 138: 939. [PubMed][CrossRef]
2. European Medicines Agency. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man - methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials. <https://www.ema.europa.eu/en/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using> Lest 3,5.2023.
3. European Medicines Agency. ICH E9 (R1) addendum on estimands and sensitivity analysis in clinical trials to the guideline on statistical principles for clinical trials. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e9-r1-addendum-estimands-sensitivity-analysis-clinical-trials-guideline-statistical-principles_en.pdf Lest 3,5.2023.

Publisert: 24. juli 2023. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.23.0340

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2024. Lastet ned fra tidsskriftet.no 16. januar 2024.