Introducción

- En un ensayo clínico, los análisis intermedios son revisiones parciales de los datos que contribuyen en la decisión de continuar o no con ese estudio mediante la evaluación de los tratamientos con respecto a la variable respuesta de interés con la información acumulada hasta ese momento. Una elección muy importante recae en determinar la cantidad a realizar y los métodos que se utilizarán para su evaluación, para así poder mantener controlada la probabilidad de Error de Tipo 1 global.
- El ensayo clínico COLCOVID (realizado por ECLA y PHRI) reclutó 1279 pacientes y buscó evaluar los efectos de la Colchicina respecto al tratamiento usual para reducir los requerimientos de ventilación mecánica y mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19.

Palabras claves: ensayo clínico, análisis intermedio, covid-19, insuficiencia respiratoria, colchicina.

Objetivo

Aplicar y comparar diferentes métodos de análisis intermedios al ensayo clínico COLCOVID planteando diferentes escenarios según cantidad de pacientes o tiempo transcurrido.

Métodos de análisis intermedios

En cada análisis intermedio se evalúa, con la información acumulada hasta ese momento, la estadística de prueba del test para comparar los tratamientos considerando valores críticos definidos por la técnica elegida. Se determina a priori la cantidad de análisis intermedios a realizar o bien la frecuencia de tiempo en la que se realizarán y la metodología a utilizar. A continuación se presentan 5 métodos de análisis intermedios:

Métodos de grupos secuenciales:

Se definen:

K = cantidad de análisis a realizar (intermedios y final)

Z_i = estadística normalizada del test para comparar los tratamientos en el i -ésimo análisis $i = 1, 2, \dots, K$

a) Método de Haybittle-Peto:

- ✓ Valores críticos normalizados a utilizar en cada análisis: bastante extremos, por ejemplo ± 3 .
- ✓ Valor crítico a utilizar en análisis final: convencional 1.96 (si se fija $\alpha = 0.05$). *Cualquier ajuste necesario para el análisis final puede ser tomado como despreciable*
- ✓ Ventaja: muy sencillo de aplicar

b) Método de Pocock:

- ✓ Se divide a los participantes en K grupos de tamaño n , de los cuales $n/2$ pertenecerán al grupo intervención y $n/2$ al grupo control, estableciendo así el tamaño muestral total esperado en $N = K \cdot n$.
- ✓ Valores críticos normalizados a utilizar en cada análisis: $\pm Z_{N_k}$, definidos de forma tal que la probabilidad de Error de Tipo 1 total sea el valor preespecificado α .

c) Método de O'Brien-Fleming:

- ✓ Valores críticos normalizados a utilizar en cada análisis: $Z^* \cdot \sqrt{K/i}$ donde Z^* se determina de forma tal que se logre el nivel de significación total deseado.
- ✓ Ventaja: los valores críticos quedan definidos de forma tal que el utilizado para el análisis final se aproxima considerablemente al valor crítico convencional.

Función de gasto de alfa:

- ✓ Es un procedimiento más flexible que los métodos secuenciales ya que no precisan definir previamente la cantidad de análisis intermedios ni que los incrementos en la muestra entre análisis sean iguales.
- ✓ Establece una función $\alpha(t^*)$ que cumple, para un α predefinido, ser creciente en el $[0-1]$ además de $\alpha(0)=0$ y $\alpha(1)=\alpha$.
- ✓ Se utiliza t^* , denominada "fracción de información", y generalmente se calcula como la proporción de pacientes (n/N) en el tiempo t .

Enfoque de Potencia Condicional:

- ✓ Tiene en cuenta los datos ya obtenidos así como los aún no recolectados para resolver la pregunta "Dados los resultados actuales del ensayo, ¿Qué tan probable es que las conclusiones cambien si sigue su curso hasta su finalización programada?".
- ✓ Siendo $Z(t^*)$ la estadística normalizada Z en la fracción de información t^* , se definen dos probabilidades asociadas:
 - $P(Z(1) \in R / Z(t^*), H_0) = \gamma \rightarrow$ Probabilidad de rechazar H_0 al finalizar el ensayo dados la fracción de información t^* y asumiendo cierta la hipótesis nula H_0 , generalmente establecida entre 0.5 y 0.9
 - $P(Z(1) \in A / Z(t^*), H_1) = \gamma' \rightarrow$ Probabilidad de no rechazar H_0 al finalizar el ensayo dados la fracción de información t^* y asumiendo cierta la hipótesis alternativa H_1 , usualmente establecida entre 0 y 0.2
- ✓ Los valores críticos se calculan:
$$Z(t^*) = \frac{Z_\alpha - Z_\gamma \sqrt{1-t^*} - \theta(1-t^*)}{\sqrt{t^*}}$$

donde Z_α y Z_γ son los valores estandarizados para los parámetros α y γ (o γ') respectivamente. Además, θ es igual a 0 bajo H_0 e igual a $Z_\alpha + Z_\beta$ bajo H_1

Resultados

Se definieron 5 escenarios sobre los datos de COLCOVID para evaluar los métodos:

- Análisis intermedios cada 400 pacientes (Total: 3 análisis)
- Análisis intermedios cada 300 pacientes (Total: 4 análisis)
- Análisis intermedios cada 4 meses (Total: 3 análisis)
- Análisis intermedios cada 3 meses (Total: 4 análisis)
- Escenario real, un análisis con al menos 50% de la muestra y otro con al menos 75% (Total: 2 análisis)

Método/Escenario	Análisis cada 400 pacientes	Análisis cada 300 pacientes	Análisis cada 4 meses	Análisis cada 3 meses	Escenario real
Haybittle-Peto	No interrumpe	No interrumpe	No interrumpe	No interrumpe	No interrumpe
Pocock	No interrumpe	Interrumpe tempranamente en el 2° análisis intermedio	No aplicable	No aplicable	No aplicable
O'Brien-Fleming	No interrumpe	No interrumpe	No aplicable	No aplicable	No aplicable
Func. De gasto de alfa Uniforme	No interrumpe	Interrumpe tempranamente en el 2° análisis intermedio	Interrumpe tempranamente en el 2° análisis intermedio	No interrumpe	Interrumpe tempranamente en el 1° análisis intermedio
Pot. Cond de 80%	No interrumpe	No interrumpe	No interrumpe	No interrumpe	No interrumpe
Pot. Cond. bajo H_0 de 90% y bajo H_1 de 10%	No interrumpe	No interrumpe	No interrumpe	No interrumpe	No interrumpe

Conclusiones

- La Función de gasto de alfa Uniforme lleva a rechazar en 3 de los 5 escenarios. A su vez, es el procedimiento con los límites menos conservadores para los primeros análisis.
- El Método de Pocock también propone interrumpir de forma temprana pero solo en uno de los escenarios planteados. En cuanto a sus límites, es el segundo método menos conservador para los primeros análisis.
- Haybittle-Peto, O'Brien-Fleming y las dos curvas de Potencia Condicional planteadas no hubieran llevado a rechazar bajo ninguno de los escenarios planteados
- Si en el escenario real se hubiera aplicado la función gasto de alfa Uniforme hubiera sugerido que se tenía que interrumpir el ensayo en el 1° análisis intermedio.