
Hva skal studien vise?

MEDISIN OG TALL

HEIDI MESTL

heidi.mestl@dmp.no

Heidi Mestl er seniorrådgiver ved Direktorat for medisinske produkter. Hun er medlem av Scientific Advice Working Party (SAWP) i European Medicines Agency (EMA).

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

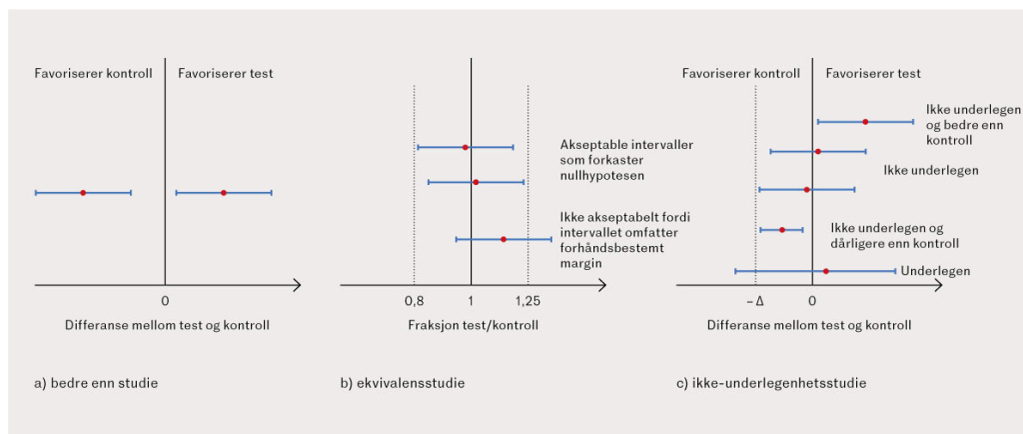
Når man planlegger en studie, er det viktig å ha klart for seg spørsmålet man ønsker å besvare.

I randomiserte kontrollerte kliniske studier er man ofte ute etter å vise at en ny behandling er bedre enn den eksisterende, men det kan også være at spørsmålet er om den nye behandlingen er like god, eller ikke dårligere, enn den eksisterende behandlingen.

De tre tilnærmingene er grunnleggende forskjellige, og valget må gjøres før studien igangsettes. Om man forsøker å vise at én behandling er bedre enn en annen, og feiler, kan man ikke konkludere med at de er like gode [\(1\)](#).

Er ny behandling bedre enn standardbehandlingen?

Når man vil vise at én behandling er bedre enn en annen, er nullhypotesen som man søker å forkaste, at det ikke er noen forskjell. Alternativhypotesen er at det er forskjell. Et konfidensintervall for differansen som er over null, favoriserer ny behandling, mens under null favoriserer den eksisterende behandlingen (figur 1a). Det testes oftest tosidig selv om vi primært er interessert i å vise at ny behandling er bedre enn den eksisterende.



Figur 1 Punktestimat og konfidensintervall for forskjell i behandling og kontroll som forkaster nullhypotesen for a) bedre-enn-studier, b) ekvivalensstudier og c) ikke-underlegenhetsstudier. Ved bedre-enn-studier tester man som regel tosidig. For ekvivalensstudier testes det tosidig, og konfidensintervallet må være mellom to prespesifiserte marginer. Her er det fraksjonen test/kontroll og ikke differansen som testes. Det vanlige ved bioekvivalensstudier er å bruke 90 % konfidensintervall, og grensene 0,8 og 1,25. For ikke-underlegenhetsstudier testes det ensidig, og nedre grense i konfidensintervallet for differansen må være over en prespesifisert margin. Hvis konfidensintervallet er over null, er ny behandling både ikke-underlegen og bedre enn kontrollbehandlingen. Hvis intervallet er mellom marginen og null, er man i den paradoksale situasjonen at ny behandling ikke anses som underlegen, men at den samtidig er statistisk signifikant dårligere enn kontrollbehandlingen.

Er ny behandling like god som standardbehandlingen?

Hvis formålet med studien er å vise at et kopipreparat er like bra som originalen (bioekvivalent), benyttes ekvivalensstudier. Å vise at to behandlinger er helt like kan vi ikke få til. Om man trakk et tilfeldig utvalg gutter på 18 år gjentatte ganger for å estimere gjennomsnittlig vekt, ville resultatet bli litt forskjellig hver gang. Vi må derfor på forhånd bestemme oss for hvor forskjellige to estimater kan være for at vi skal kunne si at de kommer fra samme populasjon.

Ved bioekvivalensstudier vurderes fraksjonen test/kontroll av faste farmakokinetiske faktorer. Kriteriet for å vise bioekvivalens er at 90 %-konfidensintervallet for ratioen ligger innenfor prespesifiserte marginer, typisk 0,8–1,25 (figur 1b) (2).

Er ny behandling ikke dårligere enn standardbehandlingen?

Hvis formålet med studien er å undersøke effekten av en ny behandling, kan man i praksis velge mellom bedre-enn-studier og ikke-underlegenhetsstudier (non-inferiority studies). Om vi sammenligner med placebo, er bedre-enn-studier den eneste muligheten. Imidlertid er det ofte slik at pasientene i kontrollgruppen må få en tilgjengelig effektiv behandling. Forskningshypotesen vil da ikke nødvendigvis være at ny behandling er bedre enn kontrollbehandlingen, men snarere at den ikke er dårligere

enn kontrollbehandlingen innenfor en forhåndsakseptert margin (3). Dette er et egnet design når man for eksempel sammenligner et nytt legemiddel med et som allerede er på markedet, og et lite tap i effekt anses som akseptabelt.

Nullhypotesen som man søker å forkaste, er at forskjellen er større i kontrollgruppens favør enn en forhåndsakseptert margin. Alternativet er at forskjellen er mindre enn den forhåndsaksepterte marginen. Ved ikke-underlegenhetsstudier benyttes ensidig testing (figur 1c). Ikke-underlegenhetsstudier krever ofte inklusjon av mange pasienter og er sårbare for protokollavvik. Valget av margin må være velbegrunnet, og studien må være sammenlignbar med studien(e) som viste effekt av kontrollbehandlingen.

Veksle mellom analysestrategier

I noen tilfeller vil det være mulig å veksle mellom tilnærmingene, men da må det være planlagt før studiestart. Vi må altså ha forhåndsdefinert hypotesene som skal testes, og i hvilken rekkefølge de skal testes. I tillegg kan testingen bare fortsette så lenge dataene kan avvise den foregående nullhypotesen. Hvis man for eksempel planlegger en ikke-underlegenhetsstudie og viser at testproduktet ikke er dårligere enn den forhåndsbestemte marginen, kan man fortsette med å teste om testbehandlingen er bedre enn den eksisterende behandlingen.

Konklusjon

Ved planlegging av en studie er det vesentlig at man på forhånd har bestemt hva man ønsker å vise: Er den nye behandlingen bedre enn, ekvivalent med, eller ikke-underlegen behandlingen man sammenligner med? Det er ikke uten videre mulig å veksle mellom de tre, og det å ikke klare å avvise nullhypotesen, bekrefter ikke den motsatte hypotesen. Ikke-underlegenhetsstudier gir størst fleksibilitet, da det kan være meningsfylt å gå videre til å teste bedre-enn-hypotesen, men prisen er at det stiller strenge krav til design og gjennomføring av studien, og det kreves ofte flere pasienter.

REFERENCES

1. Skovlund E. Hvordan vise likhet? Tidsskr Nor Legeforen 2017; 137. doi: 10.4045/tidsskr.17.0668. [PubMed][CrossRef]
2. EMA. Guideline on the investigation of bioequivalence. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf Lest 2.12.2024.
3. EMA. Guideline on the choice of non-inferiority margin. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-choice-non-inferiority-margin_en.pdf Lest 2.12.2024.

Publisert: 6. mars 2025. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.24.0638

