
Utradisjonelle forsøksplaner

MEDISIN OG TALL

ARE HUGO PRIPP

apripp@ous-hf.no

Are Hugo Pripp er forsker og biostatistiker ved Oslo senter for biostatistikk og epidemiologi, Forskningsstøtteavdelingen, Oslo universitetssykehus. Han er professor II ved Fakultet for helsevitenskap, OsloMet – storbyuniversitetet.

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

Når man studerer små utvalg, kan det av og til være hensiktsmessig å bruke adaptive forsøksplaner eller bayesianske statistiske metoder.

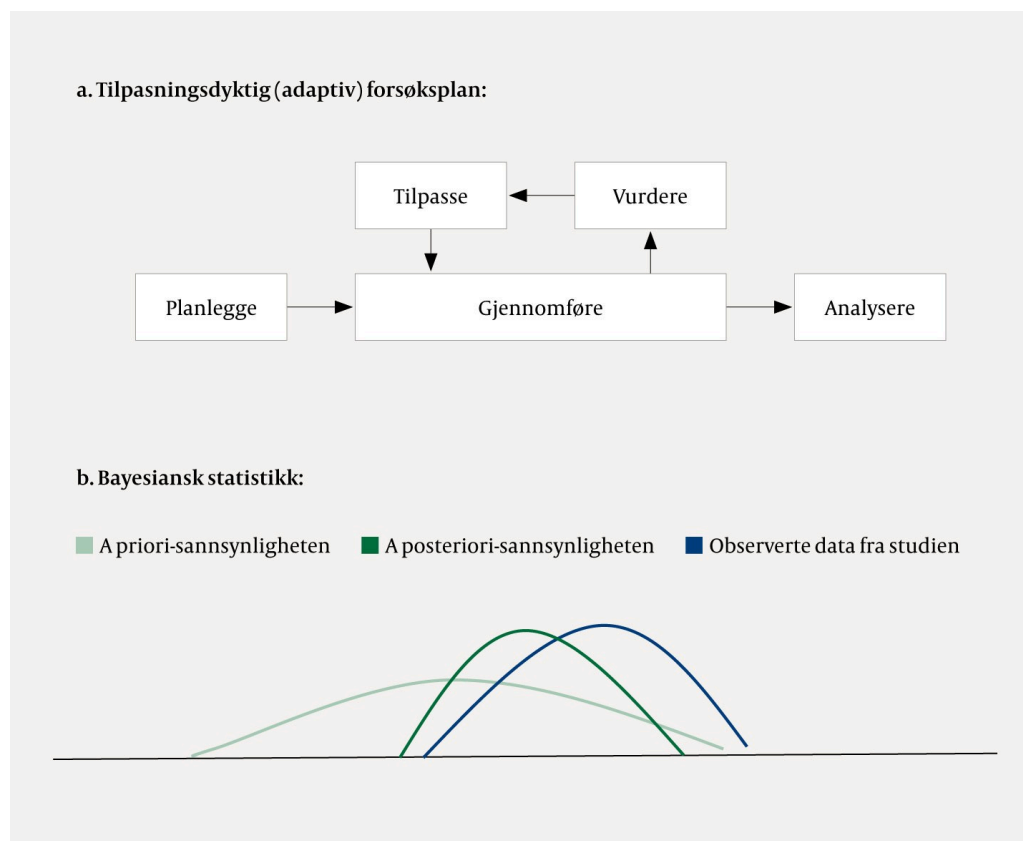
Noen ganger er det vanskelig eller umulig å gjøre en tilstrekkelig stor klinisk studie, f.eks. ved utprøving av legemidler mot sjeldne sykdommer. Selv om vi forsøker å hente mest mulig informasjon med optimal planlegging og analyse av data, er tilpasninger av tradisjonelle forsøksplaner og et pragmatisk forhold til p -verdier ikke alltid nok (1). Da kan det være hensiktsmessig å tenke «utenfor boksen» om valg av studiedesign og statistisk analyse (2).

Tilpasningsdyktige (adaptive) forsøksplaner er et sett med metoder som gir muligheter for å tilpasse studien underveis. Hvis man i tillegg velger å benytte bayesianske metoder, kan man også inkludere tidligere kunnskap og resultater i de statistiske analysene.

Tilpasse underveis

Det tar ofte år å rekruttere og følge opp pasienter i randomiserte kliniske studier. Å gjøre foreløpige vurderinger av om studien oppfyller målsettingene, er derfor høyst relevant. I noen tilfeller kan en studie planlegges med en såkalt adaptiv forsøksplan, der den modifieres underveis basert på resultatene av en

foreløpig analyse (figur 1a). Adaptive forsøksplaner kan redusere studietiden og antall inkluderte pasienter og utnytte ressurser mer effektivt uten å redusere vitenskapelige og regulatoriske krav (3, 4).



Figur 1 Skjematisert fremstilling av prinsippene i a) en tilpasningsdyktig (adaptiv) forsøksplan (4) og b) en bayesiansk statistisk analyse.

Det finnes mange kompliserte adaptive metoder, men noen av de generelle prinsippene er enkle. En relativt uproblematisk tilpasning er å beregne utvalgsstørrelse underveis i studien ved hjelp av resultater fra pasienter som allerede er inkludert. Dette kan gi et bedre anslag enn anslag basert på publiserte data, pilotstudier eller kvalifisert gjetting. Med en gruppesekvensiell forsøksplan gjør man gjentatte statistiske analyser underveis i studien og avslutter studien når man har tilstrekkelig informasjon om effekten av en behandling (5). Hensikten er å inkludere så få pasienter som mulig før man trekker en konklusjon. Såkalt populasjonsberikende studiedesign (eng. *population enrichment design*) gjør det mulig å endre inklusjonskriteriene underveis i studien, f.eks. utelukke pasienter med alder eller helsetilstand der intervensjonen viser seg å ha liten effekt (6).

Utnytte eksisterende kunnskap

En annen mulig fremgangsmåte er å bruke eksisterende kunnskap eller fornuftige antagelser om forventet effekt av behandlingen i de statistiske analysene. Bayesiansk statistikk er et formelt statistisk-matematisk metodeverk som kan benyttes til å kombinere relevant forhåndskunnskap med nye data i en formell analyse. Meget forenklet kan vi si at bayesiansk tankegang kombinerer a priori-sannsynligheten (f.eks. tidligere resultater eller antagelser om effekten

av en medisinsk behandling) og observerte data fra studien for å si noe om den såkalte a posteriori-sannsynligheten (sannsynlig effekt av en medisinsk behandling på bakgrunn av både observerte data og tidligere antagelser) (figur 1b). De bayesianske beregningene erstatter klassisk signifikanstesting, p -verdier og konfidensintervaller (7, 8).

Innovativ eller tradisjonell

Enhver forsøksplan og statistisk metode som er relevant for små studier, er også anvendelig i store studier. Men i små studier, og især randomiserte utprøvinger, kan mindre vanlige metoder gi bedre utbytte av studien. Med riktig bruk av innovative metoder til å gjennomføre og analysere kliniske studier kan man få mer ut av studier der det er umulig å inkludere et tilstrekkelig antall pasienter. Å tilpasse en studie underveis etter hvert som resultatene kommer inn, har en intuitiv appell, og muligheten for en redusert utvalgsstørrelse er kanskje den mest opplagte.

Disse innovative metodene har likevel både tekniske og praktiske ulemper, og det er flere grunner til at mange foretrekker mer tradisjonelle tilnærminger. Metodikken og statistikken kan være avansert, og en viktig utfordring er å holde sannsynligheten for falskt positive funn lav. Hvilke behandlinger som egentlig er sammenlignet, og hvilke populasjoner resultatene representerer, kan også være mindre klart enn i tradisjonelle studiedesign. Subjektive eller feilaktige a priori-antagelser i bayesiansk statistikk kan gi upålitelige resultater og konklusjoner. Og selv med en godt utført studie kan det være krevende å formidle resultater fra slike komplekse forsøksdesign til både leger, pasienter, tilsynsmyndigheter og andre som ofte ønsker å forholde seg til tradisjonelle p -verdier (9).

REFERENCES

1. Pripp AH. Når utvalget er lite. Tidsskr Nor Legeforen 2023; 143. doi: 10.4045/tidsskr.23.0085. [PubMed][CrossRef]
2. European Medicines Agency. Guideline on clinical trials in small populations (CHMP/EWP/83561/2005). London: European Medicines Agency, 2006.
3. European Medicines Agency. Reflection paper on methodological issues in confirmatory clinical trials planned with an adaptive design (CHMP/EWP/2459/02). London: European Medicines Agency, 2007.
4. Pallmann P, Bedding AW, Choodari-Oskooei B et al. Adaptive designs in clinical trials: why use them, and how to run and report them. BMC Med 2018; 16: 29. [PubMed][CrossRef]
5. Skovlund E. Analyser underveis i randomiserte studier. Tidsskr Nor Legeforen 2021; 141. doi: 10.4045/tidsskr.21.0660. [PubMed][CrossRef]

6. Bhatt DL, Mehta C. Adaptive Designs for Clinical Trials. *N Engl J Med* 2016; 375: 65–74. [PubMed][CrossRef]
 7. Spiegelhalter DJ, Myles JP, Jones DR et al. Bayesian methods in health technology assessment: a review. *Health Technol Assess* 2000; 4: 1–130. [PubMed][CrossRef]
 8. Aalen OO. Hvorfor bruke bayesiansk tankegang? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 1354. [PubMed]
 9. Kidwell KM, Roychoudhury S, Wendelberger B et al. Application of Bayesian methods to accelerate rare disease drug development: scopes and hurdles. *Orphanet J Rare Dis* 2022; 17: 186. [PubMed][CrossRef]
-

Publisert: 26. juni 2023. *Tidsskr Nor Legeforen*. DOI: 10.4045/tidsskr.23.0086
Opphavsrett: © Tidsskriftet 2026 Lastet ned fra tidsskriftet.no 24. juni 2026.