
Hva skal til for å tro på en ikke-underlegenhetsstudie?

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.

Ikke-underlegenhetsstudier er sårbare for avvik fra studieprotokollen. Gode prosedyrer for å forhindre og dokumentere avvik er spesielt viktig for å vurdere påliteligheten av resultatene fra slike studier.

Kliniske studier med en aktiv komparator er aktuelle når det ikke er mulig eller ønskelig at pasienter blir randomisert til en placebogruppe. Formålet kan være å vise at en ny behandling er bedre enn, eller har sammenliknbar effekt med, etablert behandling [\(1\)](#).

At to behandlinger har lik effekt, kan man ikke vise [\(2\)](#), men sammenliknbar effekt kan vises ved en ikke-underlegenhetsstudie.

Ofte krever ikke-underlegenhetsstudier større utvalgsstørrelse, og de er mer sårbare for protokollavvik enn overlegenhetsstudier. Designet krever også at man i planleggingsstadiet definerer en forskjell mellom behandlingene som er liten nok til at den ikke har klinisk betydning.

Grense for akseptabel forskjell

Valg av grense for akseptabel forskjell har både en klinisk og en statistisk komponent [\(3\)](#). Akseptabel grense skal alltid være forhåndsbestemt. Den skal sikre at den nye behandlingen ikke representerer et klinisk uakseptabelt tap i

effekt, og at behandlingen er bedre enn placebo. Valg av akseptabel forskjell vil ha direkte innvirkning på nødvendig utvalgsstørrelse. Å gå motsatt vei og velge akseptabel forskjell ut fra pasienttilgang kan virke fristende, men vil ikke kunne gi tilfredsstillende resultater.

Den kliniske komponenten for valg av akseptabel forskjell er en vurdering av hvor stort tap i effekt som vil være akseptabelt, og i praksis ikke være av betydning for pasienten. Ofte vil den kliniske vurderingen være grunnlaget for valg av grense. Den statistiske komponenten vurderer effekten av komparatoren (behandlingen i kontrollgruppen) opp mot placebo, og hvor stort tap i effekt som fortsatt vil kunne anses som bedre enn placebo. Det endelige valget av grense blir en avveining mellom de to vurderingene.

Protokollavvik

Protokollavvik, som manglende etterlevelse av planlagt behandling, frafall eller oppstart av tilleggsbehandling underveis i studien, vil tendere til å utjevne effekten mellom de to behandlingsarmene. Dette betyr at den sanne effektforskjellen underestimeres. I en ikke-underlegenhetsstudie vil dermed protokollavvik øke risikoen for en feilaktig konklusjon om ikke-underlegenhet, mens det i en overlegenhetsstudie vil øke risikoen for å ikke avdekke en reell forskjell mellom to behandlinger. Det første anses som mer problematisk enn det siste, og det er derfor spesielt viktig med gode prosedyrer for å hindre og dokumentere protokollavvik, slik at man kan vurdere påliteligheten av resultatene i en ikke-underlegenhetsstudie.

Populasjon

Populasjonen som inkluderes i en ikke-underlegenhetsstudie, vil være avhengig av formålet med studien. Å utforme studien slik at den i størst mulig grad etterlikner studiene som ligger til grunn for dokumentasjonen av forskjellen mellom placebo og komparator, kan bidra til økt trygghet for at behandlingen også er bedre enn placebo i tilfeller med protokollavvik. Man bør da forvente en effektstørrelse som er sammenliknbar med den som er vist i studier der komparatoren har bedre effekt enn placebo. Man kan imidlertid også velge å studere en mindre, mer homogen og spisset populasjon. For å sikre at den nye behandlingen er bedre enn placebo, bør man unngå å velge en annen populasjon, med mindre man forventer en bedre respons på behandlingen (og for komparatoren) enn i den opprinnelige populasjonen. Det vil igjen være av betydning for akseptabel grense.

Gjennomføring av studien

Manglende data er problematisk i enhver studie og vil som nevnt tendere mot å gjøre to behandlinger mer lik hverandre. Tidligere anbefalte man å bruke per protokoll-data for å undersøke ikke-underlegenhet. Pasienter som mottok behandling og undersøkelser nøyaktig som planlagt, skulle inkluderes, og alle andre skulle ekskluderes. Det har man nå gått bort fra fordi per protokoll-analysen ikke opprettholder randomiseringen. Dersom det er stor forskjell i avvik fra protokoll i de to armene, vil ikke lenger gruppene nødvendigvis være sammenliknbare. Isteden anbefaler man å benytte estimand-rammeverket til å presisere det kliniske spørsmålet av interesse. Hendelser underveis i studien som kan ha betydning for måling av endepunktet, såkalte forstyrrende hendelser, skal identifiseres. Ved å bestemme i forkant hvordan slike hendelser skal håndteres, søker man å redusere skjevhet og opprettholde en rettferdig sammenlikning (4, 5).

Forhåndsplanlagte analyser av fordelingen av forstyrrende hendelser og manglende data mellom behandlingsarmene øker tilliten til resultatene og bidrar til en mer informert tolkning.

Konklusjon

Ikke-underlegenhetsstudier er nyttige og nødvendige for å vise effekt av ny behandling der det finnes en etablert effektiv behandling, men kan være mer krevende å gjennomføre enn overlegenhetsstudier.

LITTERATUR

1. Mestl H. Hva skal studien vise? Tidsskr Nor Legeforen 2025; 145. doi: 10.4045/tidsskr.24.0638. [PubMed][CrossRef]
2. Skovlund E. Hvordan vise likhet? Tidsskr Nor Legeforen 2017; 137. doi: 10.4045/tidsskr.17.0668. [PubMed][CrossRef]
3. EMA. Draft guideline on non-inferiority and equivalence comparisons in clinical trials. <https://www.ema.europa.eu/en/non-inferiority-equivalence-comparisons-clinical-trials-scientific-guideline> Lest 8.5.2026.
4. Bjørsvik BR, Stensrud MJ. Hva er bias? Tidsskr Nor Legeforen 2025; 145. doi: 10.4045/tidsskr.24.0595. [PubMed][CrossRef]
5. Skovlund E, Mestl H. Overlevelsesanalyser og strategier for sensurering. Tidsskr Nor Legeforen 2023; 143. doi: 10.4045/tidsskr.23.0340. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 2. juni 2026. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.26.0150
Opphavsrett: © Tidsskriftet 2026 Lastet ned fra tidsskriftet.no 23. juni 2026.