

# **Beslutninger i forsøgsforløbet: Afblinding og afbrydelse**

## **Introduktion**

Beslutninger i forsøgsforløbet er beslutninger, der skal træffes, når forsøget er i gang, f.eks. hvis der opstår et uventet problem. Disse beslutninger kan medføre procedurer, der har til formål at mindske problemet eller endda at afslutte forsøget før tid.

I denne artikel ser vi på to bestemte typer beslutninger i forsøgsforløbet: afblinding (brydning af koden) og afslutning før tid.

## **Afblinding (brydning af koden)**

### **Hvad er afblinding?**

Mange kliniske forsøg er blindede – de gennemføres på en måde, så investigatorene og/eller deltagerne ikke ved, hvilken behandling den enkelte deltager får.

Afblinding sker, når blindingen fjernes, og investigatorene og/eller deltagerne får at vide, hvilken behandling deltageren får.

### **Hvorfor skal en deltager afblindes?**

I medicinske nødsituationer eller ved alvorlige medicinske omstændigheder, der forekommer, mens en deltager er med i en undersøgelse, kan deltageren muligvis ikke få den nødvendige behandling, medmindre lægerne ved, hvilken behandling personen

har fået. I sådanne tilfælde kan afblinding være nødvendig.

## **Hvordan fungerer afblinding?**

Medicinalvirksomheder og kontraktforskningsorganisationer har strenge procedurer for afblinding, og undersøgelsens sponsorer skal levere dokumentation for afblindingsproceduren for et klinisk forsøg som led i lægemiddelmyndighedernes krav. Procedurene har som regel form af standardprocedurer og et medfølgende vejledningsdokument. Afblindingsprocessen er forskellig fra organisation til organisation. I nogle organisationer bruger man et callcenter eller automatisk system til at styre processen på vegne af undersøgelsens sponsor. Der er ofte en bestemmelse i proceduren om en læge, der kan tilkaldes, og som kan drøfte anmodningen om afblinding, før den finder sted, for at beskytte deltagere mod alvorlige bivirkninger, som kan opstå ved pludselig fratagelse af behandlingen eller lægemiddelinteraktioner.

## **Hvordan påvirker afblindingsprocessen deltagerne?**

Forsøgsdeltagere får et "patientkort", som indeholder oplysninger om det kliniske forsøg, hovedinvestigatoren og institutionens kontaktoplysninger samt et telefonnummer, som skal anvendes ved behov for afblinding i en nødsituation. De bliver bedt om at vise kortet til sundhedspersonale, de kommer i kontakt med, som ikke er involveret i det kliniske forsøg, de deltager i.

Medmindre der er en ublinded fase i forsøgsdesignet, vil afblindede deltagere være nødt til at stoppe i forsøget på grund af muligheden for bias (skævhed). Hvis for mange deltagere bliver afblinded i et forsøg, kan forsøgets statistiske integritet komme i fare.

# Afbrydelse før tid

## Hvad er afbrydelse før tid?

Afbrydelse før tid sker, når et klinisk forsøg bliver stoppet tidligere end planlagt, før de forud fastlagte endepunkter for forsøget er nået.

## Hvad er foreløbige (interim) analyser, og hvilken rolle spiller de i tidlig afbrydelse af forsøg?

I foreløbige analyser undersøges aktuelle data fra et igangværende forsøg. Foreløbige analyser udføres normalt for at finde sikkerhedsprofilen mellem behandlingsarmene eller for at vurdere, om der er en ubalance i virkningen imellem behandlingerne.

Der skal være udførlige anvisninger i forsøgsprotokollen på, hvordan foreløbige analyser skal håndteres, og de beslutningsprocesser, der skal bruges ved evaluering af dataene. Foreløbige analyser **kan ikke** planlægges bare for at lave et hurtigt tjek af dataene under forsøget – de skal defineres klart på forhånd, herunder det tidspunkt, hvor analysen skal finde sted, og hvorfor.

Der er nogle få tilfælde, hvor en foreløbig analyse kan tilføjes til en igangværende protokol, men grunden til det skal være klart defineret, og det kræver myndighedsgodkendelse og en etisk vurdering.

## Hvad kan grunden være til, at et forsøg stoppes før tid?

Forskerne kan overveje at afslutte et forsøg før tid af mange grunde, f.eks. vanskeligheder med rekruttering af et tilstrækkeligt antal deltagere. I de fleste tilfælde tages

beslutningen om at afslutte et forsøg, når der fremkommer ny videnskabelig dokumentation, ofte under planlagte foreløbige analyser. Disse nye forsøgsdata kan føre til en revurdering af benefit/risk-forholdet for deltageren, f.eks.:

- En alvorlig bivirkning, hvor risikoen for deltageren anses for at være for stor til at fortsætte behandlingen.
- Klar identifikation af overlegenheden eller manglende virkning af én af behandlingerne.

## **Hvordan fungerer processen med afbrydelse af et klinisk forsøg før tid?**

I forsøg, hvor det er tilladt at stoppe forsøget efter en foreløbig analyse, skal protokollen og erklæringen om informeret samtykke indeholde klart definerede stopregler. Dette omfatter bestemmelser om forsat adgang til behandling, hvis det er gavnligt og nødvendigt, efter at forsøget er stoppet, som beskrevet i Helsinki-deklarationen.

For at reducere bias (skævhed) skal en uafhængig komité træffe beslutningen om, hvorvidt dataene fra en foreløbig analyse opfylder stopkriterierne. I de fleste tilfælde kræver afbrydelse af et klinisk forsøg godkendelse fra den øverste lægefaglige ledelse.

Hvis rekrutteringen af deltagere har været problematisk, og det er usandsynligt, at det videnskabelige spørgsmål nogensinde vil blive besvaret, anses det for uetisk at fortsætte forsøget. I en sådan situation skal lægemiddelmyndighederne, der godkendte undersøgelsen, acceptere afbrydelsen.