

Kliniske forsøgsdesign

Introduktion

Der findes flere typer kliniske forsøgsdesign. De kan klassificeres på følgende måder:

- efter den metode, der bruges til at fordele deltagerne i behandlings- eller kontrolgrupper (ikke-randomiserede eller randomiserede kontrollerede forsøg)
- efter den viden, enten deltagerne eller forskerne eller begge parter har om, hvilken gruppe deltagerne kommer i (enkelt- eller dobbeltblindede undersøgelser)
- efter størrelsen af den forskel, der forventes mellem behandlings- og kontrolgruppen (superioritets- eller non-inferioritetsforsøg)

Ikke-randomiserede kontrollerede kliniske forsøgsdesign

I randomiserede kontrollerede forsøg fordeles deltagerne i behandlings- eller kontrolarme af investigatoren. I disse forsøg kan kontrolgrupperne være samtidige eller historiske. Når der anvendes en historisk kontrolgruppe, får alle forsøgspersoner forsøgsmedicinen. Resultaterne sammenlignes enten med patientens egen historie (f.eks. en patient med en kronisk sygdom) eller med en kontrolgruppe i et tidligere forsøg.

Randomiserede kontrollerede kliniske forsøgsdesign

I randomiserede kontrollerede forsøg fordeles deltagerne tilfældigt i enten behandlings- eller kontrolarme. Den proces,

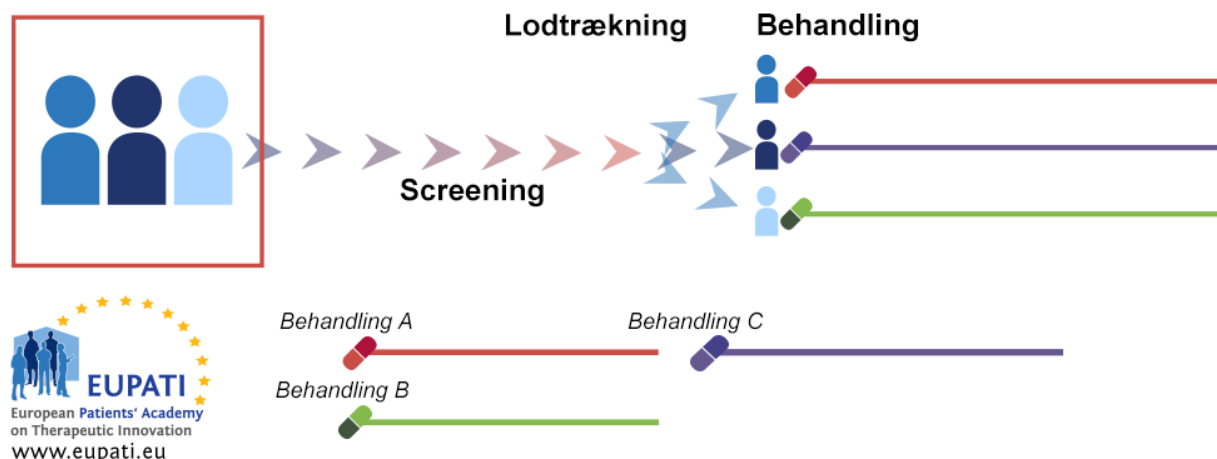
hvor en forsøgsdeltager fordeles til en behandlings- eller kontrolarm, kaldes 'randomisering'. Der bruges forskellige værktøjer til randomisering (lukkede kuverter, computergenererede sekvenser, tilfældige tal). Der indgår to komponenter i randomisering: generering af en tilfældig sekvens og implementering af den tilfældige sekvens, ideelt set på en måde, så sekvensen er ukendt for deltagerne. Randomisering fjerner risikoen for skævhed.

Der findes forskellige typer randomiserede forsøgsdesign.

Parallelgruppe-forsøgsdesign

Ved parallelgrupperandomisering forbliver hver enkelt deltager i den tildelte behandlingsarm under hele undersøgelsen. Parallelgruppedesign kan anvendes ved mange sygdomme, det giver mulighed for løbende forsøg samtidig i en række grupper, og grupperne kan befinde sig på forskellige lokaliteter.

Parallelstudie

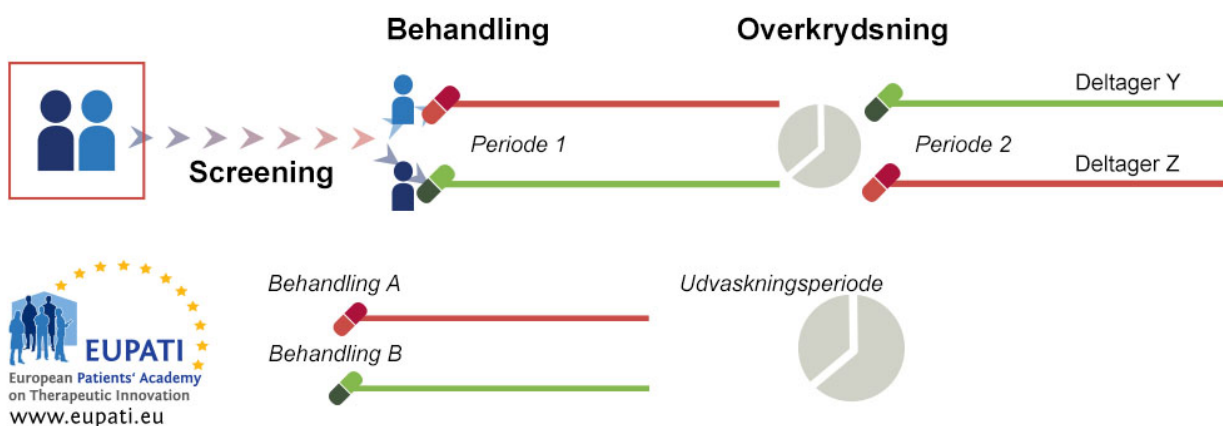


Efter en screening bliver patienterne randomiseret i adskilte behandlingsgrupper. De bliver ved med at være i disse behandlingsarme gennem hele forsøget og under de opfølgende aktiviteter.

Overkrydsnings- forsøgsdesign

Overkrydsningsrandomisering er, når deltagerne får en række forskellige behandlinger (f.eks. kandidatstoffet i den første fase og komparatoren/kontrollen i den anden fase). Hver behandling starter ved et ækvivalent punkt, og hver deltager fungerer som sin egen kontrol. Det giver nogle fordele som f.eks. lav varians, fordi behandling og kontrol omfatter samme deltager, og muligheden for at inkludere en række behandlinger. Der skal dog være et tilstrækkeligt tidsrum mellem de forskellige behandlingsfaser (udvaskningsperiode).

Overkrydsningsstudie



Patient X og Y bliver randomiseret i to forskellige behandlingsarme. Patient X får behandling A i løbet af undersøgelsens første periode. Patient Y får behandling B. Når den første periode er overstået, er der en udvaskningsperiode. Patient X får derefter behandling B i undersøgelsens anden periode, mens patient Y får behandling A.

Parret forsøgsdesign

Ved et parret forsøgsdesign sammensættes deltagerne først parvis efter bestemte karakteristika. Derefter fordeles hvert medlem af et par tilfældigt til den ene af to forskellige undergrupper i undersøgelsen. Dette muliggør sammenligning

mellem ens undersøgelsesdeltagere, som gennemgår forskellige undersøgelsesprocedurer.

Stratificering

Stratificering giver også mulighed for sammenligning mellem lignende undersøgelsesdeltagere, som gennemgår forskellige undersøgelsesprocedurer. Alle undersøgelsesdeltagere grupperes efter en eller flere faktorer (f.eks. alder, køn, livsstilsfaktorer, samtidig medicinering), inden de randomiseres. Dermed sikres en afbalanceret fordeling inden for hver kombination.

Klyngeudvælgelse

I randomiserede forsøg kan også anvendes klyngeudvælgelse. Ved klyngeudvælgelse findes egnede geografiske områder (f.eks. by, region osv.). Et antal af disse geografiske områder vælges derpå tilfældigt. For hvert af de valgte geografiske områder vælges en forholdsmæssig delmængde af medlemmerne af forsøgsstikprøven i det valgte område, og disse delmængder sammensættes derpå til en stikprøvegruppe.

Seponeringsforsøg

I et seponeringsforsøg får deltageren en forsøgsbehandling i et angivet tidsrum og randomiseres derefter enten til at fortsætte forsøgsbehandlingen eller til placebo (seponering af aktiv behandling).

Fortsættelsesforsøg



Behandling



Placebo

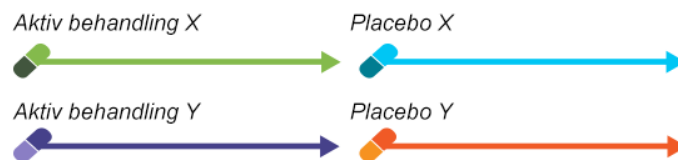
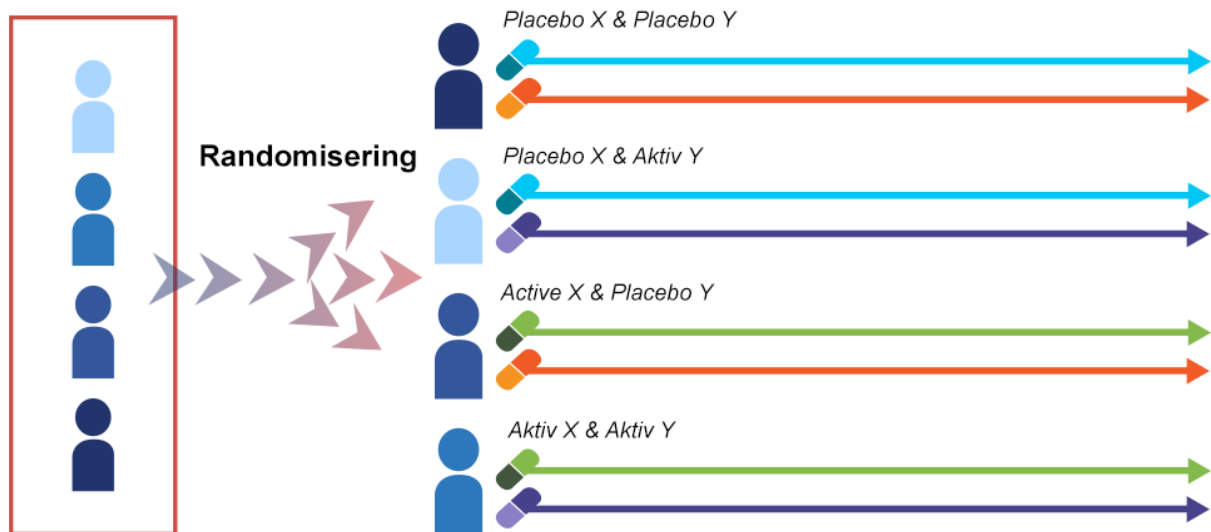


Under et seponeringsforsøg randomiseres deltagerne til to grupper efter den første periode, hvoraf den ene gruppe får placebo i stedet for at fortsætte med den aktive behandling.

Faktordesign

Kliniske faktorforsøg afprøver effekten af mere end én behandling. Det giver mulighed for vurdering af mulige interaktioner mellem behandlingerne.

2x2 Faktordesign



Et eksempel på et forsøg, hvor der anvendes et 2x2 faktorielt design.

Klinisk sammenligningsforsøgsdesign

Der er en række forskellige mulige typer sammenligningsforsøg:

- Superioritet for at påvise, at forsøgsmedicinen er bedre end kontrolpræparatet
- Ækvivalens for at påvise, at endepunktålet er det samme (hverken værre eller bedre) som kontrolpræparatet
- Non-inferioritet for at påvise, at forsøgsmedicinen ikke er dårligere end kontrolpræparatet
- Dosis-responsforholdsforsøg for at bestemme forskellige dosisparametre, herunder startdosis og maksimal dosis.

Bilag

A2-4.30-v1.4