



# Antall deltakere i vaksineforsøk

---

## MEDISIN OG TALL

EVA SKOVLUND

E-post: [eva.skovlund@ntnu.no](mailto:eva.skovlund@ntnu.no)

Eva Skovlund er professor i medisinsk statistikk ved Institutt for samfunnsmedisin og sykepleie, NTNU, og seniorforsker ved Folkehelseinstituttet.

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

---

Covid-19-pandemien har ført til stor oppmerksomhet rundt effekt og sikkerhet av vaksiner. Hvordan kan vi dokumentere at en vaksine er effektiv og ikke har alvorlige bivirkninger?

Den første fasen i utprøving av vaksiner på mennesker består i å studere og karakterisere immunrespons samt å bestemme dosering. For vaksiner basert på kjente, utprøvde antigener vil en god immunrespons kunne fortolkes som god effekt. Men for vaksiner som er basert på nye antigener eller nye mekanismer, må klinisk effekt og sikkerhet dokumenteres i randomiserte kontrollerte studier (1).

## Effekt

Hvis det allerede er utviklet gode vaksiner mot en sykdom, sammenlignes den nye vaksinen med en eksisterende vaksine for å vise at den er like god (2). Hvis det ikke allerede finnes en godkjent vaksine mot den aktuelle sykdommen, sammenligner man med en kontrollgruppe som får placebo. Et viktig spørsmål under planlegging av en studie er hvor mange pasienter som må inkluderes for å vise at vaksinen har effekt. Svaret på dette avhenger av insidens av sykdommen og hvor god effekt vaksinen faktisk har.

Sannsynligheten for å oppdage en gitt forskjell i effekt mellom intervensjon og kontroll kalles forsøkets teststyrke (3). La oss se på en situasjon der det ikke finnes en godkjent vaksine, og hvor målet er å vise at den nye vaksinen er bedre enn placebo. Anta at insidensen av sykdom er 0,005 blant individer som får placebo (og i den ikke-vaksinerte befolkningen), og at vi ønsker 90 % sannsynlighet for å oppdage at effekten (relativ reduksjon i insidens av sykdom) er 80 %. Det svarer til at insidensen av sykdom hos de som får aktiv vaksine, er  $0,001 (0,005 - 0,005 \cdot 0,8)$ . Signifikansnivået, sannsynligheten for å forkaste en nullhypotese om likhet selv om den er sann, setter vi til 5 %. Da kan vi anslå antallet individer det er nødvendig å inkludere i hver gruppe ved hjelp av en enkel formel



der  $p_1$  er insidens av sykdom i kontrollgruppen,  $p_2$  insidens i intervensjonsgruppen og  $k$  en konstant som avhenger av valgt signifikansnivå og teststyrke. Med signifikansnivå på 5 % og teststyrke på 90 % er  $k$  lik 10,5, og i alt 8 000 individer må inkluderes i studien. Tabell 1 viser

antallet individer som må inkluderes i hver gruppe i noen forskjellige scenarier. Vi ser at antallet øker hvis insidensen av sykdom i populasjonen er lav, og at det blir lavere jo større den forventede effekten er.

## Tabell 1

Antall forsøkspersoner som er nødvendig i hver gruppe for å avdekke en gitt effekt i studiescenarier med signifikansnivå på 5 % og teststyrke på omkring 90 %.

Insidens i kontrollgruppen	Insidens i intervensjonsgruppen	Effekt (%)	Antall i hver gruppe
0,005	0,001	80	4 000
0,0025	0,0005	80	8 000
0,0025	0,00075	70	11 000
0,001	0,0001	90	14 000
0,001	0,0002	80	20 000

Dersom man ønsker en høyere teststyrke, for eksempel 95 % ( $k = 13,0$ ), må antallet individer økes med nesten 25 % sammenlignet med tallene som er presentert i tabellen. For å få godkjent en vaksine mot covid-19 i Europa kreves det at den estimerte effekten er minst 50 % beskyttelse, samt at den nedre grensen i et 95 %-konfidensintervall for effekten er minst 30 % (4). Hvis man ønsker å dokumentere effekt i forskjellige spesifikke subgrupper, må man sørge for at det inkluderes tilstrekkelig mange individer til at man kan oppnå et rimelig presist estimat av effekten i de aktuelle subgruppene.

## Sikkerhet

Vaksiner gis til friske individer for å forebygge mulig sykdom, og det er svært viktig at risikoen for alvorlige bivirkninger er lav. For å oppdage sjeldne bivirkninger må et stort antall individer vaksineres og følges over tid. Europeiske myndigheter krever minimum seks ukers observasjonstid for å gi en betinget godkjenning av vaksiner mot covid-19, og videre kreves det at alle som er inkludert i de kliniske studiene, følges opp i minst ett år (4).

Vanlige bivirkninger er lette å avdekke i kliniske studier. Mindre vanlige bivirkninger som opptrer hos for eksempel  $\pi = 1/500$  vaksinerede, vil også oppdages selv i relativt små studier. Med  $n = 3\,000$  vaksinerede er sannsynligheten for å oppdage en slik bivirkning større enn 99 % ( $1 - (1 - \pi)^n$ ). For å oppdage svært sjeldne bivirkninger må man observere et større antall vaksinerede. Anta at risikoen for en bivirkning er  $\pi = 1/10\,000$ . I en studie der  $n = 25\,000$  individer får aktiv vaksine, vil sannsynligheten for å oppdage bivirkningen være 92 %. En generell tommelfingerregel basert på den øvre grensen i et eksakt 95 %-konfidensintervall for  $\pi$  sier at «hvis man ikke har sett noen tilfeller, kunne det egentlig vært tre». For eksempel er den øvre grensen 0,001 hvis man har fulgt 3 000 vaksinerede og ingen bivirkning er observert (og  $0,001 \cdot 3\,000 = 3$ ).

For å oppdage svært sjeldne bivirkninger er det nødvendig å følge opp et stort antall vaksinerede, og altså mange flere enn det antallet som er nødvendig for å avdekke effekt.

---

## LITTERATUR:

1. European Medicines Agency. Guideline on clinical evaluation of vaccines. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-evaluation-vaccines-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-evaluation-vaccines-revision-1_en.pdf) Lest 21.11.2020.
2. Skovlund E. Hvordan vise likhet? Tidsskr Nor Legeforen 2017; 137. doi: 10.4045/tidsskr.17.0668. [PubMed][CrossRef]
3. Pripp AH. Antalls- og styrkeberegninger i medisinske studier. Tidsskr Nor Legeforen 2017; 137. doi:

10.4045/tidsskr.17.0414. [PubMed][CrossRef]

4. EMA considerations on COVID-19 vaccine approval. Amsterdam: European Medicines Agency, 2020. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-considerations-covid-19-vaccine-approval\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-considerations-covid-19-vaccine-approval_en.pdf) Lest 21.11.2020.

---

Publisert: 29. desember 2020. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.20.0985  
© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no