

Är min nya behandling osämre, lika bra eller överlägsen?

Om RCT-design utifrån frågeställning

Per Liv

per.liv@regionvasterbotten.se

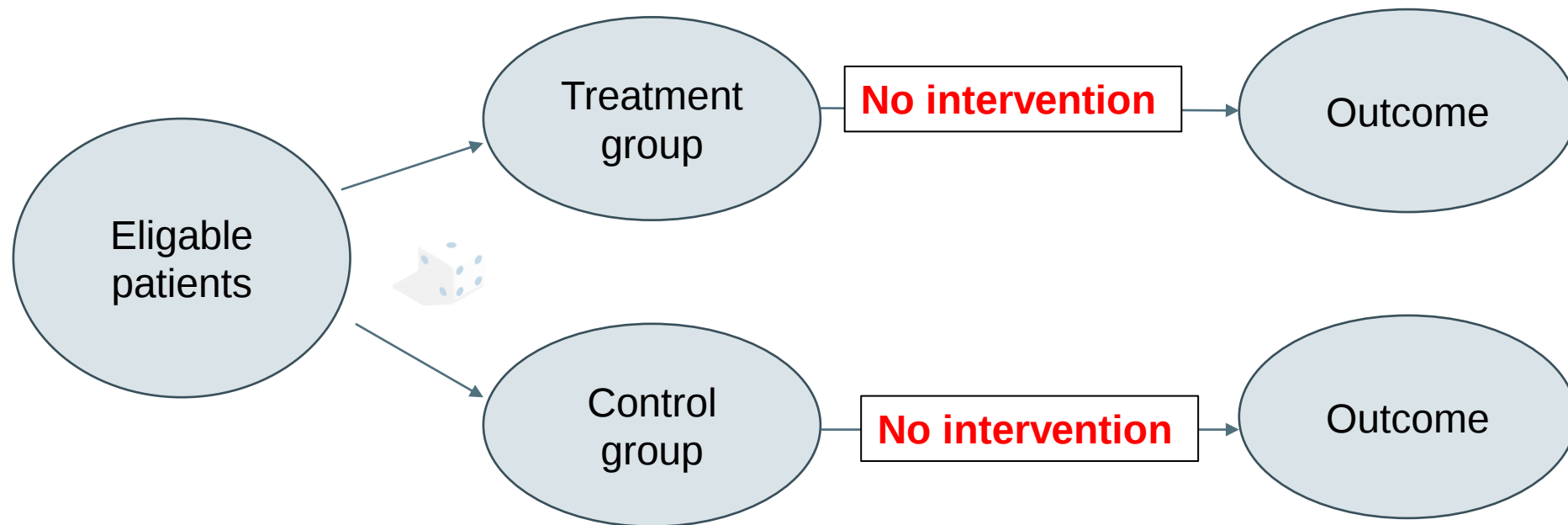


Registercentrum **Norr**

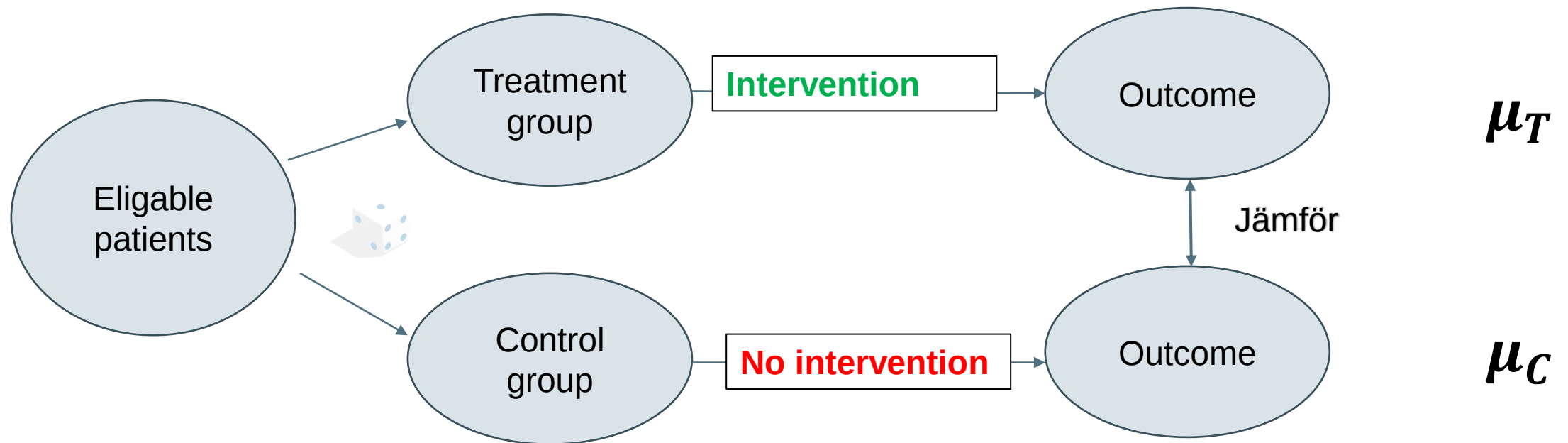


Kliniska Studier
Sverige
Forum Norr

Randomiserad kontrollerad prövning



Randomisera kontrollerad prövning



Superiority design

Att visa att en ny
behandling är bättre än
placebo eller en aktiv
kontrollbehandling

Behandlingseffekt: $\mu_T - \mu_C$

Ensidig statistisk nollhypotes:

$$H_0: \mu_T - \mu_C \leq 0$$

Alternativa hypotesen:

$$H_1: \mu_T - \mu_C > 0$$



Superiority design

Att visa att en ny
behandling skiljer sig
åt från placebo eller en
aktiv
kontrollbehandling

Behandlingseffekt: $\mu_T - \mu_C$

Tvåsidig statistisk nollhypotes:

$$H_0: \mu_T - \mu_C = 0$$

Alternativa hypotesen:

$$H_1: \mu_T - \mu_C \neq 0$$



”Absence of evidence is not evidence for absence”

- Frestande att dra slutsatsen att man visat att behandlingarna är lika om $p > 0.05$
- Allt man har visat är dock:
data är inte (tillräckligt) osannolikt för att vi ska utropa att behandlingarna skiljer sig åt.

Equivalence design

Att visa att en ny
behandling är likvärdig
en aktiv
kontrollbehandling,
inom en marginal Δ .

Skillnad i effekt: $\mu_T - \mu_C$

Statistisk nollhypotes:

$$H_0: |\mu_T - \mu_C| \geq \Delta$$

Alternativa hypotesen:

$$|\mu_T - \mu_C| < \Delta$$



Non-inferiority design

Att visa att en ny
behandling inte är
sämre än aktiv
kontrollbehandling,
inom en marginal Δ .

Skillnad i effekt: $\mu_T - \mu_C$

Statistisk nollhypotes:

$$H_0: \mu_T \leq \mu_C - \Delta$$

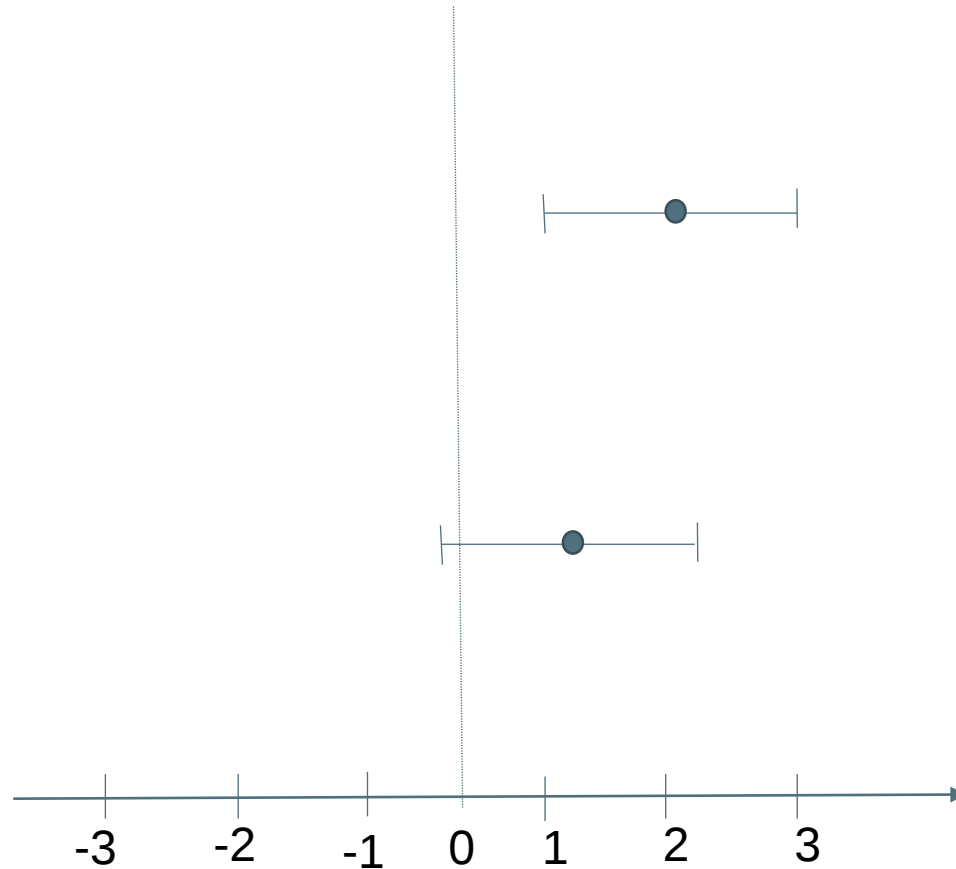
Alternativa hypotesen:

$$H_1: \mu_T > \mu_C - \Delta$$



Superiority trial

Behandlingseffekt: $\mu_T - \mu_C$



$p < 0.05 *$

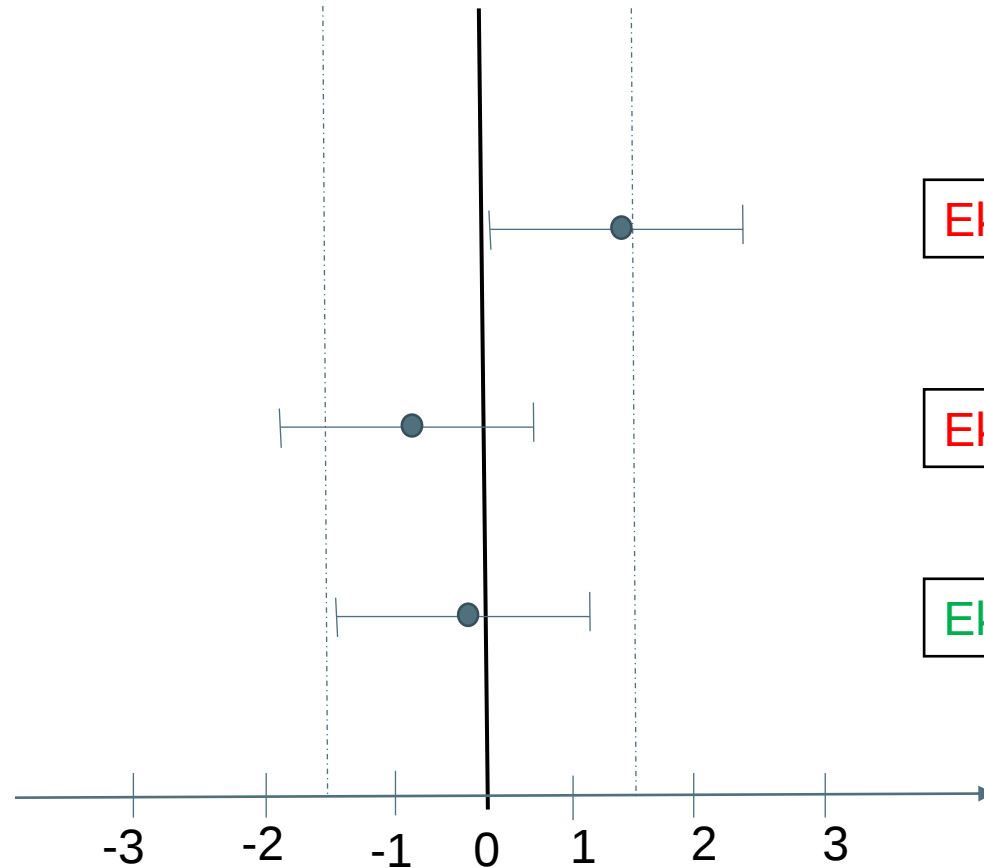
$p > 0.05$

Equivalence trial

Behandlingseffekt: $\mu_T - \mu_C$

$$\Delta = 1.5$$

"skillnad < 1.5 inte kliniskt viktigt"



Ekvivalens ej påvisad

Ekvivalens ej påvisad

Ekvivalens påvisad

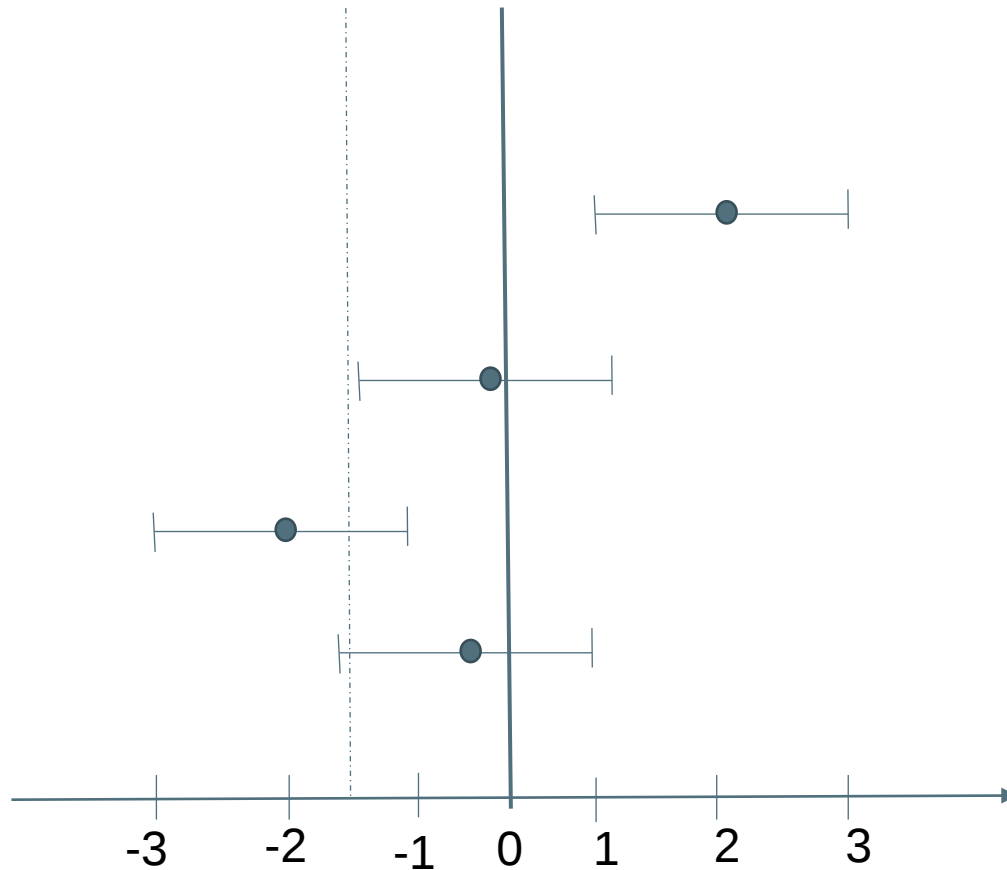
Kontroll bättre än behandling

Behandling bättre än kontroll

Non-inferiority trial

$$\Delta = 1.5$$

"skillnad < 1.5 inte kliniskt viktigt"



Non-inferiority påvisad

Non-inferiority påvisad

Non-inferiority ej påvisad

Non-inferiority ej påvisad

Kontroll bättre än behandling

Behandling bättre än kontroll

Måste vi ange en marginal för att påvisa likhet?

Antag att $\mu_T = \mu_C$

- 50% chans att behandlingen i vår studie ger bättre resultat än aktiv kontroll oavsett hur stor studie vi genomför
- Vi behöver värdera osäkerhet, dvs. studera konfidensintervall.
- Enda sättet att radera ut osäkerheten: utför en oändligt stor studie.
 - Då kan vi avgöra om behandlingarna är exakt lika.
- Så...svaret på frågan är ja.

Olika typer av jämförelser

- Medelvärden
- Proportioner/andelar
 - Val av effektmått spelar roll: oddskvot, relativ risk, absolut risk.
- Överlevnad

Varför non-inferiority?

- Placebo ej möjligt av etiska skäl
- Ny behandling inte nödvändigtvis bättre, men:
 - Snabbare, billigare, enklare än befintliga behandlingar
 - Säkrare/mindre bieffekter

Sample size

Beräknas för att med önskvärd power erhålla ett konfidensintervall som ligger inom/ovanför marginalen.

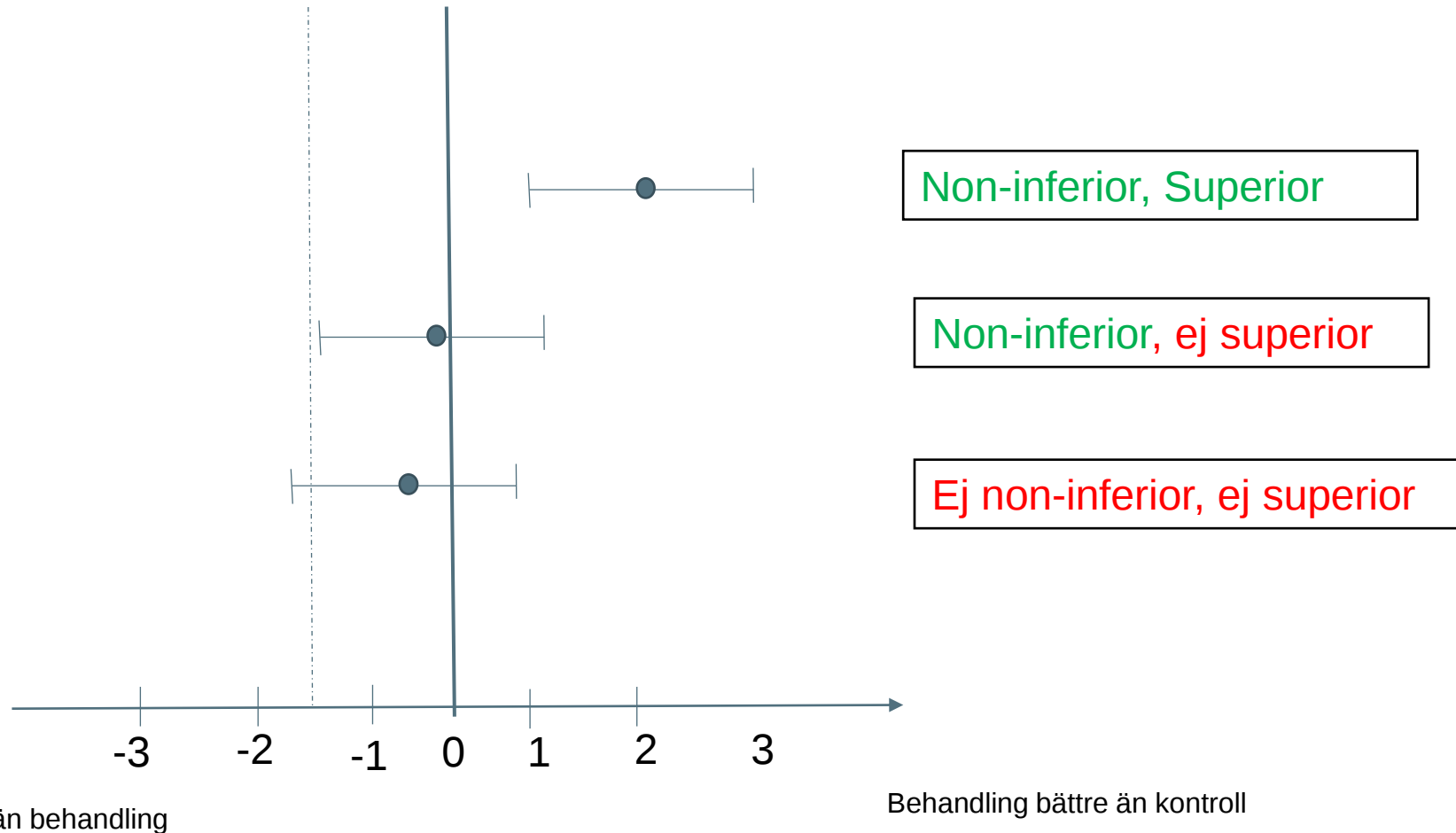
Utöver vanliga antaganden

- Skillnad mellan grupper
- Standardavvikelse
- Önskad power
- Signifikansnivå

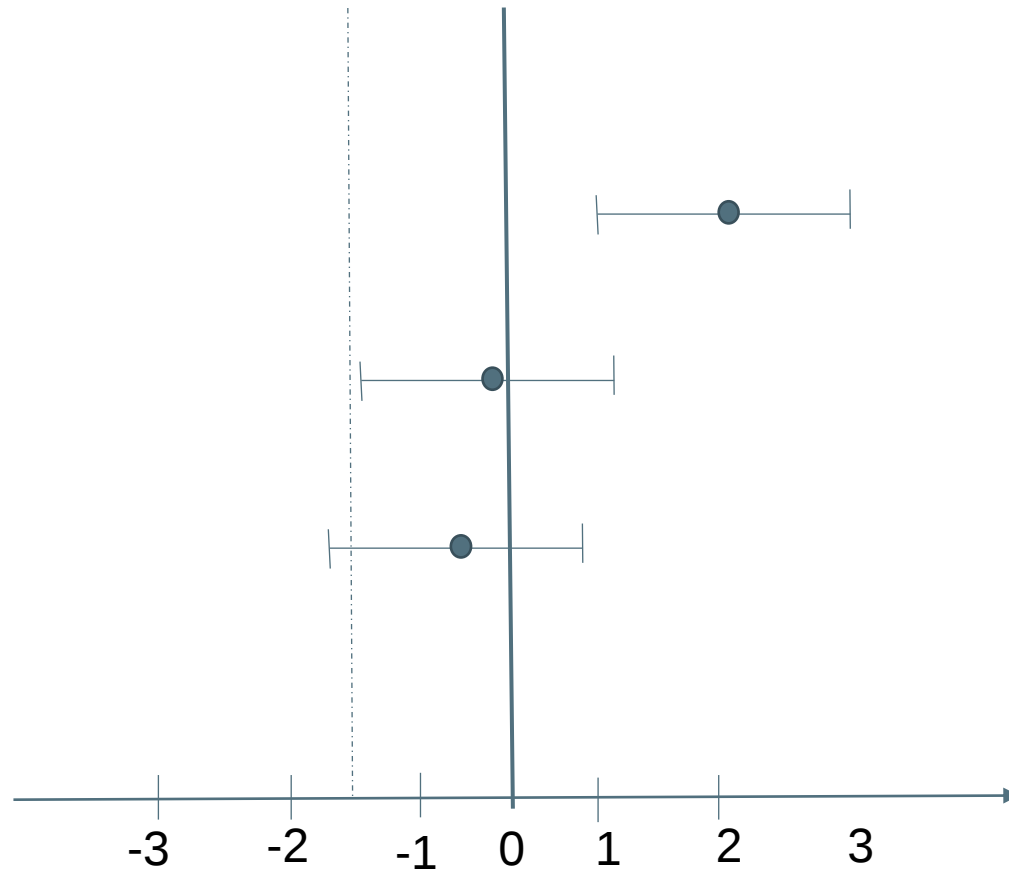
Beror starkt på val av non-inferiority/equivalence-marginal

Utropa superiority i non-inferiority studie?

Ja, anses ok!



Utröpa non-inferiority i superiority studie?



Nej, krävs att inferiority har definierats i förväg

Kontroll bättre än behandling

Behandling bättre än kontroll

Superiority

Generellt svårare för en ny behandling att påvisa

Non-inferiority

Mer komplicerat att genomföra

Val av non-inferioritymarginal



European Medicines Agency
Pre-authorisation Evaluation of Medicines for Human Use

London, 27 July 2005
Doc. Ref. EMEA/CPMP/EWP/2158/99

COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP)

GUIDELINE ON THE CHOICE OF THE NON-INFERIORITY MARGIN

DRAFT AGREED BY THE EFFICACY WORKING PARTY	December 1999 – January 2004
ADOPTION BY COMMITTEE FOR RELEASE FOR CONSULTATION	February 2004
END OF CONSULTATION (DEADLINE FOR COMMENTS)	May 2004
AGREED BY WORKING PARTY	June 2004
ADOPTION BY COMMITTEE	July 2005
DATE FOR COMING INTO EFFECT	January 2006

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-choice-non-inferiority-margin_en.pdf



Kliniska Studier
Sverige
Forum Norr

Att välja non-inferioritymarginal

- Kombination från statistiskt resonemang och klinisk bedömning
- Gränsen ska garantera
 - att effekt finns (jämfört med placebo) => granska historiska studier
 - att nya behandling inte är märkbart sämre än aktiv kontroll ut ett kliniskt perspektiv
- För stor marginal medför risk att studien blir meningslös.

Att välja non-inferioritymarginal

- Om möjligt: tre-armad design med ny behandling, aktiv kontroll och placebo
 - Möjliggör intern validering av vald marginal.

Hur ska man inte välja non-inferioritymarginal:

- Låta samplestorlek och power styra
 - Större marginal kräver mindre forskningspersoner/ger högre power.
- Enbart basera på % från skillnad mellan aktiv kontroll och placebo
- Enbart basera på effektstorlek (Cohen' s d)

Superiority design

Sample size beräknas för att detektera Δ_{sup} med tillräcklig power.

”Minsta kliniskt relevanta skillnad”

”Minsta skillnad vi inte vill missa”

Non-inferiority design

Är non-inferiority marginalen samma Δ ?

- **Ja, menar en del¹**
- **Nej, Δ_{NI} är mycket mindre än ”minsta skillnad vi inte vill missa” menar andra²**

¹Dunn, D. T., Copas, A. J., & Brocklehurst, P. (2018). Superiority and non-inferiority: two sides of the same coin?. *Trials*, 19(1), 1-5.

²<https://errorstatistics.com/2014/03/17/stephen-senn-on-how-to-interpret-discrepancies-against-which-a-test-has-high-power-guest-post/>



Bias mot alternativ hypotes

- Problem i genomförandet kan ge bias mot non-inferiority i NI-studier
 - T.ex. avvikelser från protokoll
 - Dålig följsamhet gör att effekterna av behandlingarna blir mer lika
 - Försöker visa att behandlingar är lika, ger bias?
- Viktigt att vara noggrann i förberedelser
- Ofta brukar per-protocolanalyser vara den primära snarare än intention-to-treat



Kliniska Studier Sverige Forum Norr

- så förbättrar vi möjligheterna att bedriva kliniska studier i Norrland





Kliniska Studier Sverige – Forum Norr

- Plattform för forskningsstödjande infrastruktur och en bro mellan hälso- och sjukvård, näringsliv och akademi i Norra sjukvårdsregionen
- Samarbete mellan:
 - Region Jämtland Härjedalen
 - Region Västernorrland
 - Region Västerbotten
 - Region Norrbotten
 - Umeå universitet
- Regional nod för Norra sjukvårdsregionen

Kliniska forskningscentrum

- Forum Norr vill sänka trösklar för klinisk forskning i Norra sjukvårdsregionen
- Lokaler i **Sunderbyn, Sundsvall, Umeå** och **Östersund**
- Samverkan som möjliggör inkludering av studiedeltagare från en större del av norra sjukvårdsregionen



Foto: Lisette Marjavaara



Foto: Sara Rönnerberg



Foto: Beatrice Backman Lönn



Foto: Erik Holmstedt

Kika gärna in på vår CANVAS-sida

<https://www.canvas.umu.se/courses/2600>

28/4 kl 12-13 SPSS-handhavande Erling Englund, fil.dr., Region Västernorrland

18/5 kl 12-13 Icke-parametrisk statistik Anna Lindam, med.dr., Region Jämtland Härjedalen / Institutionen för folkhälsa och klinisk medicin, Umeå universitet

1/6 kl 12-13 Poweranalys/stickprovdimensionering Simon Wallin , Region Västerbotten / institutionen för folkhälsa och klinisk medicin, Umeå universitet