

Superiority, equivalence och non-inferiority designs

Erika Nyman Carlsson

Introduktion – statistisk skillnad?

- + Är p -värde ett bra mått på statistisk signifikans?
- + Är två behandlingar lika effektiva då $p > 0.5$?
- + Är en behandling inte sämre än en annan då $p > 0.5$?

*"Abscense of evidence
is not evidence of abscence"*

D

Altman

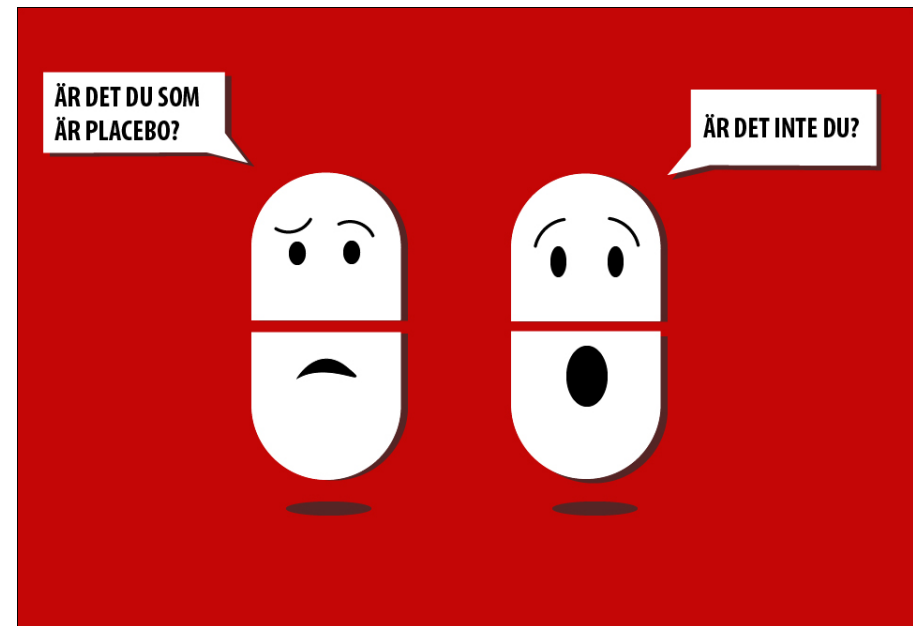
Syfte

- + Beskriva de olika metoderna
- + Diskutera användningsområden och begränsningar
- + Förklara hur de olika metoderna designas
- + Beskriva hur man räknar ut marginalerna
- + Hur man tolkar resultat

Hypotesprövning

- + Kliniska prövningar testar vetenskapliga hypoteser (H_0 , H_1)
- + Hypotesen styr den statistiska metoden
- + Relaterad till effekten av en behandling jämfört med en annan
- + Falskt + / falskt -

$>$ $=$ \neq



Olika typer av RCTs

Superiority

>

- Att fastställa att en behandling är **bättre än** sedvanlig behandling
- Placebo eller aktiv

Olika typer av RCTs

Superiority

>

- Att fastställa att en behandling är **bättre än** sedvanlig behandling
- Placebo eller aktiv

Ekvivalens

=

- Att fastställa att en behandling är **lika bra**, frånvaro av en meningsfull skillnad

Olika typer av RCTs

Superiority

>

- Att fastställa att en behandling är **bättre än** sedvanlig behandling
- Placebo eller aktiv

Ekvivalens

=

- Att fastställa att en behandling är **lika bra**, frånvaro av en meningsfull skillnad

Non-Inferiority

≥

- Att fastställa om en behandling är **sämre än** sedvanlig behandling

$$3 = 1 + 1(2)$$

1. Påvisa superiority av en ny behandling över en annan behandling
 2. Visa ekvivalens eller non-inferiority av en ny intervention relaterat till en redan befintligt bevisad effektiv behandling
- + Ekvivalens = varken *mer* eller *mindre* effektiv
 - + Non-inferiority = inte *mindre* effektiv

Skillnad mellan Lika och Inte sämre?

Ej oacceptabelt sämre...



Generella överväganden vid design

- + Hur många deltagare behöver jag?
- + Med hur mycket ska den nya behandlingen vara bättre?
- + MCID eller least relevant difference
- + Den förutbestämda accepterade skillnaden benämns delta (Δ)
- + Alltid utifrån statistiska metoder och klinisk erfarenhet

Generella överväganden vid design

- + Hur mycket "noise" ska vi klara av
- + Vi behöver acceptera viss risk för typ 1 och 2 fel
- + Ju närmre noll desto svårare att utföra
- + Typ 1 = α (5%)
- + Typ 2 = β (10-20)

$$\begin{aligned}\sum_{n=1}^{\infty} \left(\frac{1}{n} - \frac{1}{n+1} \right) &= \lim_{N \rightarrow \infty} \sum_{n=1}^N \left(\frac{1}{n} - \frac{1}{n+1} \right) = \\ \lim_{N \rightarrow \infty} \left(1 - \frac{1}{2} + \frac{1}{2} - \frac{1}{3} + \dots + \frac{1}{N} - \frac{1}{N+1} \right) &= \\ \lim_{N \rightarrow \infty} \left(1 - \frac{1}{N+1} \right) &= 1 - 0 = 1.\end{aligned}$$

Generella överväganden vid design

- + Fastställ i förväg vilken skillnad som är relevant (MCID)
- + Använd både tidigare data och klinisk erfarenhet
- + Sätt inte ett för högt delta
- + Räkna ut den absoluta behandlingseffekten



Ett exempel på non-inferiority margin

1

- KBT har visat sig minska EDE-Q med ett M av 2.0 enheter hos patienter med BN
- Kontroller som inte fått någon behandling har minskat med 0.6 enheter

2

- $2 - 0.6 = -1.4$ enhet
- 95% CI är 0.9-1.8

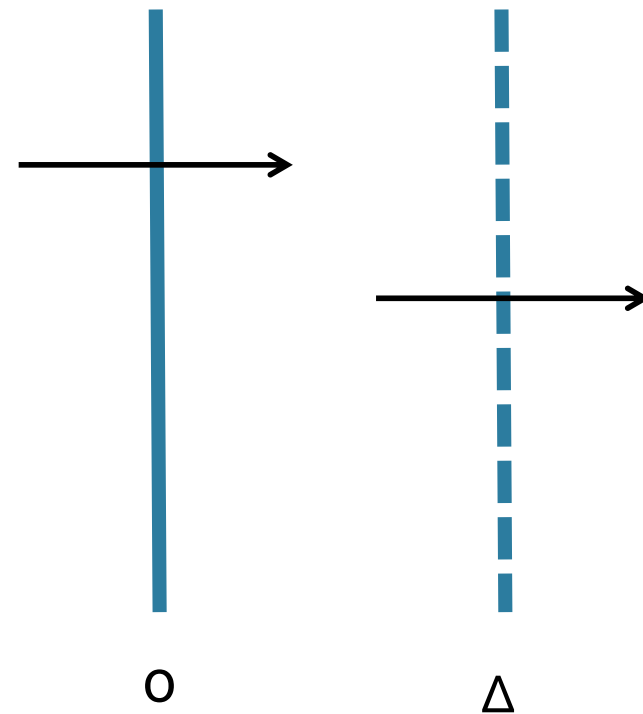
3

- Välj den lägre delen av CI 0.9 som minsta skillnad
- Baserat på klinisk bedömning att 0.9 är för lågt och justera det till 1.2 enhet som MCID eller delta

Superiority design

Ska påvisa att en behandling är bättre än sin kontroll

- + H_0 : X är inte mer effektiv än Y
- + H_1 : X är mer effektiv än Y

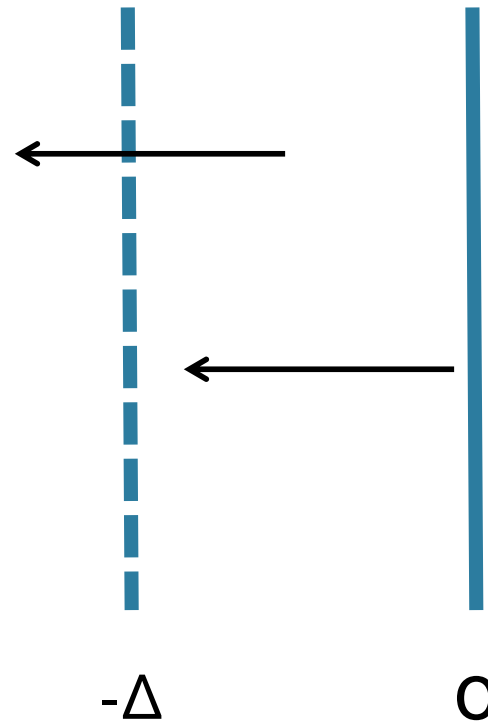


Non-inferiority design

Ska påvisa att en behandling inte är sämre än sin kontroll

- + H_0 : X är sämre än Y
- + H_1 : X är inte sämre än Y genom att vara större än Δ (när Δ är NI marginalen)

Non-Inferiority konstateras om:
Den lägre gränsen av CI är $> -\Delta$



Ekvivalens – den naiva approachen

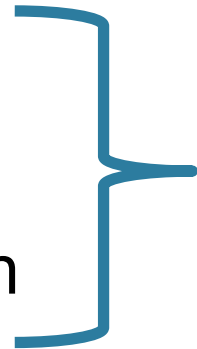
$H_0: M_1 - M_2 = 0$

$H_1: M_1 - M_2 \neq 0$

$p > / < 0.05 = \text{slutsats}$

Lågt antal

Stor variation



Kan skapa ekvivalens

Ekvivalens - varken *mer* eller *mindre* effektiv

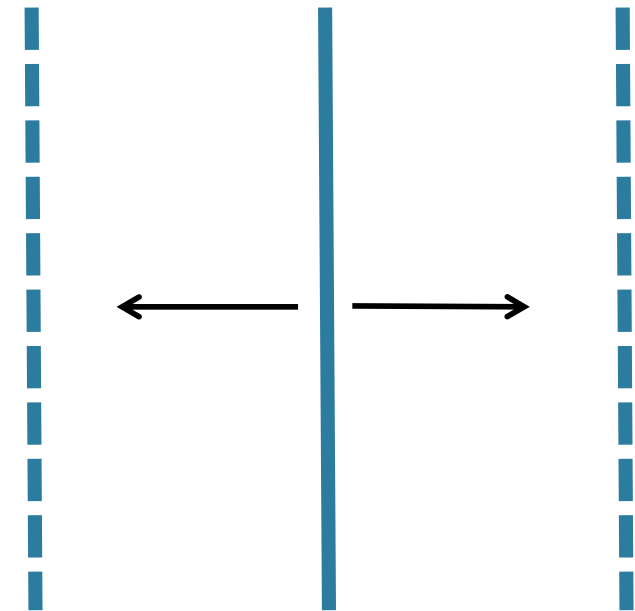
Hur ska vi lösa problemet?

$$H_0: M_1 - M_2 \Rightarrow (-\Delta)$$

$$H_0: M_1 - M_2 \Rightarrow (\Delta)$$

Generell regel: Δ borde vara

minst hälften av Δ som använts i en superiority trial



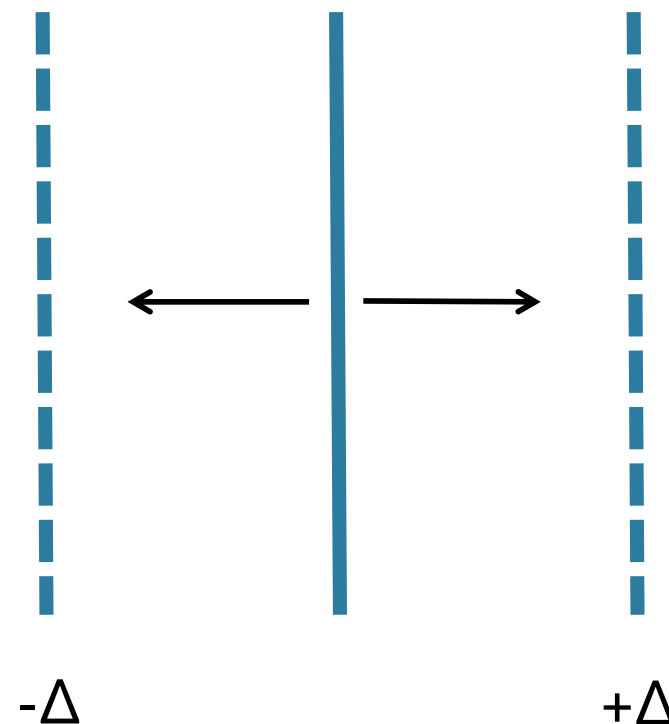
Ekvivalens design

+ H_0 : X är *varken sämre eller bättre* än Y

+ H_0 : X är *varken sämre eller bättre* än Y genom att vara större än $+\Delta$, när Δ är ekvivalensmarginalen

Ekvivalens konstateras om:

CI för den observerade behandlingskillnaden innehåller noll och ligger inom intervallen av $\pm \Delta$



Ett exempel på non-inferiority margin

1

- KBT har visat sig minska EDE-Q med ett M av 2.0 enheter hos patienter med BN
- Kontroller som inte fått någon behandling har minskat med 0.6 enheter

2

- $2 - 0.6 = -1.4$ enhet
- 95% CI är 0.9-1.8

3

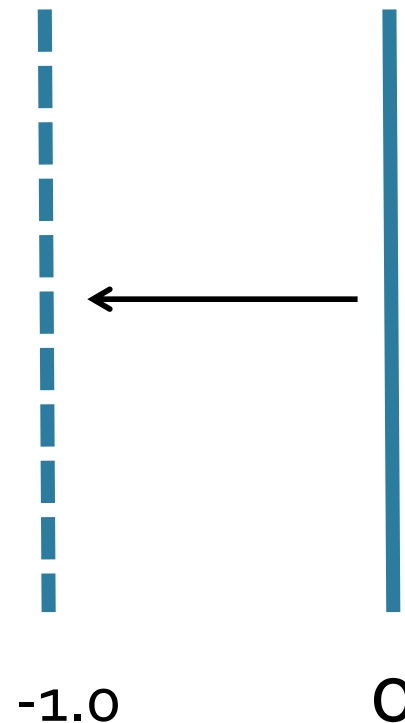
- Välj den lägre delen av CI 0.9 som minsta skillnad
- Baserat på klinisk bedömning att 0.9 är för lågt och justera det till 1.2 enhet som MCID eller delta

Exempel på Non-inferiority design

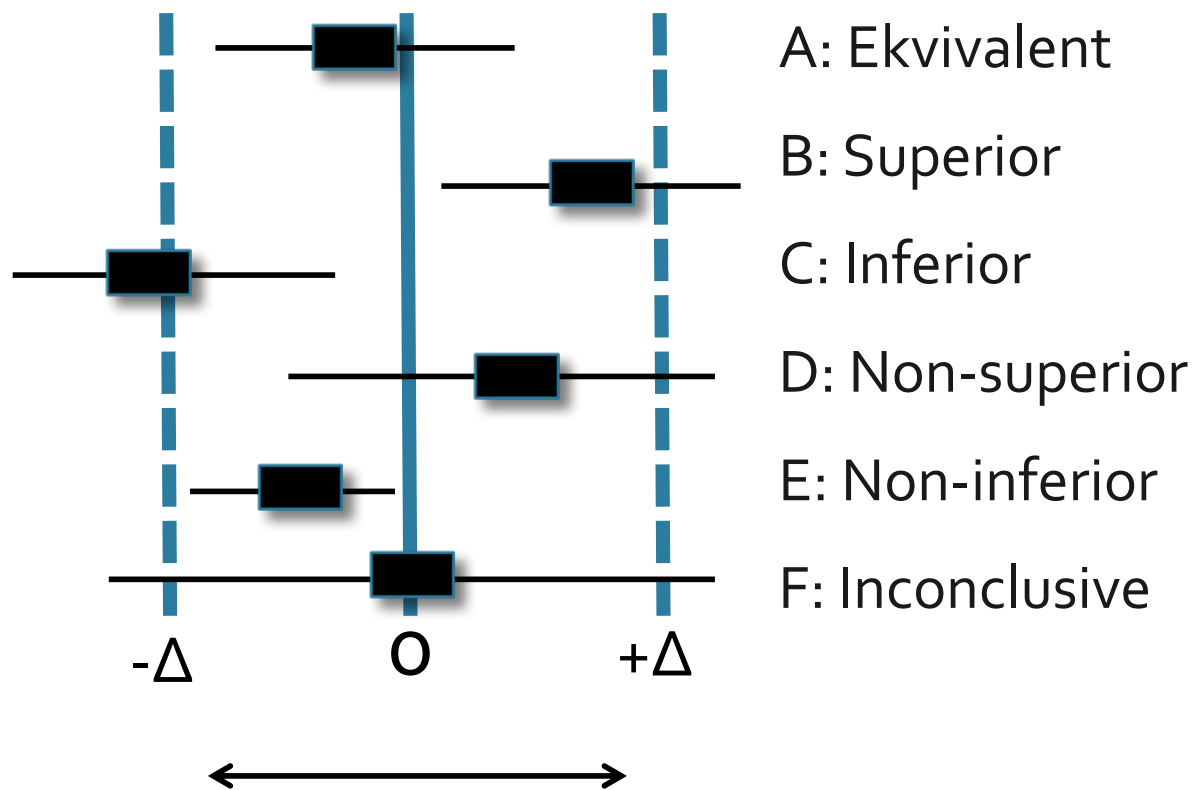
Ska påvisa att en behandling inte är sämre än sin kontroll

- + H_0 : FT är sämre än KBT genom att överstiga Δ
- + H_1 : FT är inte sämre än KBT genom att vara större än Δ (när Δ är NI marginalen)

Non-Inferiority konstateras om:
Den lägre gränsen av CI är $> -\Delta$



Marginaler och klinisk relevansgräns



Varför ekvivalens eller non-inferiority



Andra fördelar än ren effekt



Pengar och resurser



Oetiskt med placebo



Points to be made

- + Om en jämförelseanalys visar på icke signifikant skillnad så är två behandlingar lika bra (ekvivalenta)
- + Låg power eller hög varians kan skapa ekvivalens
- + Definiera en marginal baserat på både statistik och klinisk kunskap
- + Använd både Per protocol och ITT analys vid NI
- + Hypoteserna är omvända vid Non-Inferiority
- + Effekten av den aktiva kontrollen bör vara erkänd i en NI och att den visat känslighet – om inte blir analysen meningslös

Nyckelpunkter vid kritisk granskning

- + Var en NI margin definierad baserad på kliniska övervägande och statistiskt resonemang
- + Var den fastställd a priori
- + Hade studien power baserat på NI marginalen
- + Var en ITT and PP analys gjord
- + Var studien likvärdig den med placebo/kontroll och den etablerade behandlingen

Det som göms i snö...

- + "det fanns ingen statistisk signifikant skillnad mellan A och B...
- + "studier har inte visat på någon skillnad...
- + Kan egentligen betyda
 - 1) Evidens visar på ekvivalens
 - 2) Evidensen är inkonklusiva (därför att konfidensintervall saknar precision)

Referenser - artiklar

Artiklar:

Walker, E., & Nowacki, A.S. (2011). Understanding Equivalence and Non-Inferiority Testing. *Journal of General Internal Medicine* 26(2), 192-196.

Lesaffre, E. (2008). Superiority, equivalence, and non-inferiority trials. *Bull NYU Hosp Jt Dis*, 66(2), 150-4.

Christensen, E. (2007) Methodology of superiority vs. equivalence trials and non-inferiority trials. *Journal of Hepatology*, 5(46) 947-954

Comittee for Proprietary Medicinal Products (CPMP. (2001). Points to consider on switching between superiority and non-inferiority. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 52(2), 223-228.

Referenser - länkar

http://www.lakartidningen.se/OldWebArticlePdf/1/19147/LKT11304s159_162.pdf

<http://www.consort-statement.org/Media/Default/Downloads/Extensions/CONSORT%20Extension%20for%20Non-inferiority%20and%20Equivalence%20Trials.pdf>

<http://www.consort-statement.org/extensions/overview/non-inferiority-and-equivalence-trials>

<http://www.thelancet.com/pb/assets/raw/Lancet/authors/tl-information-for-authors.pdf>

Referenser - länkar

<https://www.certara.com/2011/01/01/trial-designs-non-inferiority-vs-superiority-vs-equivalence/?ap%5Bo%5D=CSC>

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003636.pdf

<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM202140.pdf>

<http://asq.org/quality-progress/2007/02/statistics-roundtable/superiority-equivalence-and-non-inferiority.html?s=qp>

<http://www.ais.up.ac.za/health/blocks/tnm800/EssentialTNM800/DayTwo/InterventionResearch/equivalence.pdf>

Referenser - länkar

<https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/making-sense-of-equivalence-and-non-inferiority-trials>

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003658.pdf