

# NON-INFERIORITY

## – lika bra, inte sämre eller minst lika bra?

Hur kan det vara så att vi är villiga att acceptera att något är lite sämre, men så lite att det räknas som likvärdigt och att resultaten sedan lämnar utrymme för att det faktiskt kan vara lite bättre? Förklaringen ges i denna artikel av **Anna Törner**, statistiker och verkställande direktör i Scandinavian Development Services.

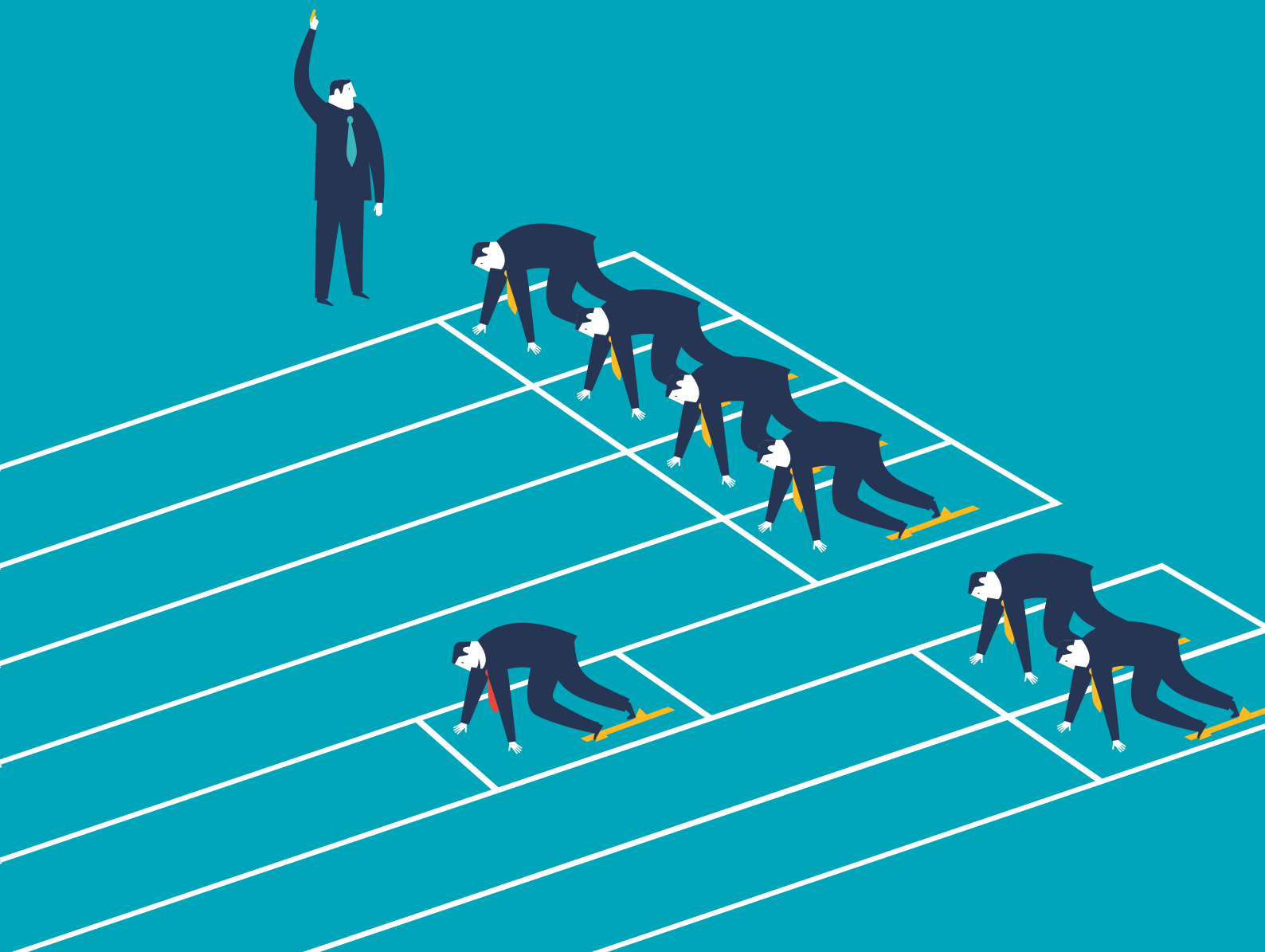
**N**on-inferiority handlar om att i förväg sätta upp en marginal för hur mycket sämre effekt vi kan tänka oss att acceptera och ändå anse att det nya läkemedlet är kliniskt likvärdigt med jämförande behandling. Non-inferiority handlar alltså egentligen inte så mycket om statistik utan om hur stora skillnader i effekt som har klinisk icke-relevans.

### Konkret exempel!

Låt oss börja med ett analogt exempel från icke-läkemedelsvärlden, för att göra det riktigt enkelt. Jag och min kompis Pia i Big Pharma funderar på vem som egentligen är bäst tränad (vetenskaplig hypotes). Vi bestämmer oss för att avgöra detta med en löptur i Markaspåret Örebro (endpoint). Jag är lite slug, Pia är både yngre och mer vältränad, jag föreslår snabbt att om jag kommer mindre än en minut efter henne (non-inferiority-marginal) så borde det räknas som att vi är lika snabba. Jag vill alltså redan från början gardera mig eftersom jag tvivlar på att jag kan slå henne. Pia har ju gått en del statistikkurser så hon säger snabbt att en

enda löptur är ju väldigt lite att basera en slutsats på, vi borde springa 10 gånger var (sample size). Sagt och gjort, vi springer 10 rundor var. Och visst är Pia lite snabbare, i genomsnitt en halvminut snabbare (punkttestimat). Om vi tar utgångspunkt i punkttestimatet så har jag klarat kraven på non-inferiority – jag var bara en halv minut långsammare i genomsnitt, inte en minut som var vår definierade non-inferiority-marginal. Hurra! Men Pia rådfrågar sin kollega Jonas som snabbt påpekar att de 10 löpturerna bara är ett urval av alla de hundratals gånger (tänk: patienter) vi skulle kunna springa (behandla) och om vi vill göra en skattning av den sanna skillnaden i hur fort vi kan springa (effekt) så borde vi beräkna ett konfidensintervall för den genomsnittliga skillnaden. Sagt och gjort: konfidensintervallet beräknas till [-2 min: 1 min]. Den statistikkunnige ser här genast två möjliga tolkningar:

**1)** Konfidensintervallet överlappar 0, det är ingen statistiskt signifikant skillnad med avseende på hur fort Anna och Pia springer.



2) Konfidensintervallet sträcker sig helt ned till  $-2$  min, dvs vi kan inte utesluta med 95% säkerhet att Anna möjligen är upp till två minuter långsammare än Pia.

Båda påståendena är korrekta och vår slutsats med avseende på non-inferiority är att vi kan inte utesluta att jag faktiskt skulle vara lika snabb som Pia om vi sprang väldigt många gånger, men baserat på de observationer vi har, så kan vi inte heller utesluta att jag är upp till 2 minuter långsammare i genomsnitt. Vår kraftmätning (kliniska studie) kan alltså inte belägga att jag inte är mindre vältränad än Pia.

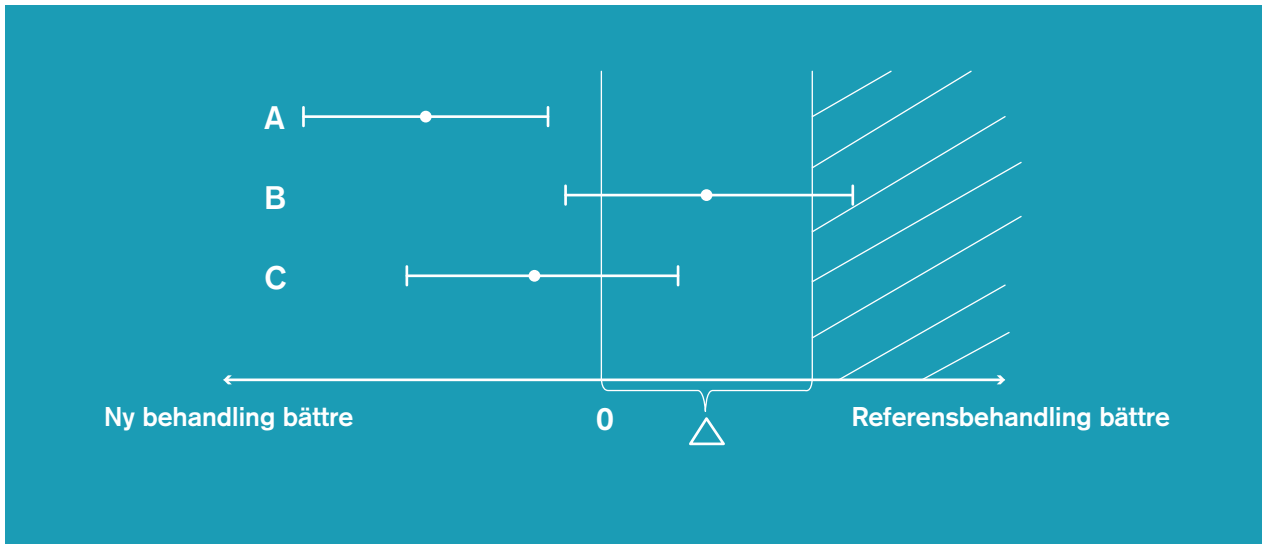
#### **Varför vill man visa att ett nytt läkemedel inte är sämre?**

Exemplet ovan kan verka transigt, men i läkemedelsprövningar är det ofta så att man vill visa att ett nytt läkemedel inte är sämre än etablerad terapi. Det kan gälla nya läkemedel som har en bättre biverkningsprofil eller ett läkemedel som doseras en gång i månaden i stället för varje vecka. Det

” Non-inferiority handlar alltså egentligen inte så mycket om statistik utan om hur stora skillnader i effekt som har klinisk icke-relevans.

finns här ingen möjlighet att visa att det nya läkemedlet är bättre (superior) med avseende på effekt. Eftersom effekten ändå är själva orsaken till att man tar ett läkemedel, måste effekt vara primary endpoint och studien definierar hur mycket sämre vi är villiga att acceptera att det nya läkemedlet eventuellt är och fortfarande konkludera med att läkemedlen är kliniskt likvärdiga. Non-inferiority-marginaler diskuteras ofta med regulatoriska myndigheter innan man





Figur 1. Bild som illustrerar utvärdering av tre olika studier (A, B och C) med hjälp av konfidensintervall.  $\Delta$  är den valda non-inferiority-marginalen. I studie A är effekten för det nya läkemedlet signifikant bättre än kontrollarmen, konfidensintervallet överlappar inte "0". I studie B är det ingen signifikant skillnad i effekt. Dock kan man inte heller konkludera med non-inferiority eftersom konfidensintervallet går för långt ned på fel sida, förbi den förhandsbestämda non-inferioritymarginalen ( $\Delta$ ). I studie C har man visat att det nya läkemedlet är non-inferior eftersom konfidensintervallet inte går förbi det som definierats som non-inferiority-marginal ( $\Delta$ ).

gör studien. Detta för att säkra att studiedesignen accepteras som grund för att få godkänt ett nytt läkemedel eller en ny doseringsregim.

**Non-inferiority-marginal är en klinisk fråga**

Även om det krävs en del beräkningar för att skatta skillnader i effekt och beräkna konfidensintervall så är non-inferiority i huvudsak en medicinsk fråga: Hur mycket sämre kan vi acceptera att ett nytt läkemedel riskeras vara

jämfört med etablerad behandling och ändå anses vara lika effektivt? Många upplever non-inferiority-studier som lite mer komplicerade än "vanliga" kliniska studier, där vi vill visa att en ny behandling är bättre än kontrollarmen. Dessa studier utvärderas ju enkelt med ett p-värde som antingen landar på rätt eller fel sida av 0,05. Riktigt så enkelt är det ju egentligen inte, men många har ändå lättare att förhålla sig till tolkningen av ett p-värde än att utvärdera konfidensintervall.



” Det kan gälla nya läkemedel som har en bättre biverkningsprofil eller ett läkemedel som doseras en gång i månaden i stället för varje vecka.

#### Non-inferiority utvärderas bäst med konfidensintervall

Non-inferiority är egentligen väldigt enkelt: Hur långt ner åt "fel håll" tillåter vi att konfidensintervallet sträcker sig? Vi kräver inte att ett läkemedel som definieras som non-inferior skall vara bättre än kontrollarmen. Därför tillåts konfidensintervallet att överlappa "0" i en studie där man jämför behandlingarna. Den viktiga frågan är hur långt ned på fel sida vi tillåter att konfidensintervallet sträcker sig? Om intervallet går för långt ned på fel sida tar vi en risk att det nya läkemedlet faktiskt är kliniskt sämre än jämförelsepreparatet. Det är viktigt att man på förhand definierar hur långt ned på fel sida konfidensintervallet får sträcka sig och att vi ändå anser läkemedlet vara kliniskt jämbördiga. Definierar man detta efter att studien är färdig får valet av non-inferiority-marginal ( $\Delta$ ) sämre trovärdighet. Figur 1 illustrerar olika utfall av en jämförande klinisk studie och hur tolkningen beror av konfidensintervallets placering.

#### Behövs alltid konfidensintervall eller kan man någon gång utvärdera resultat baserat bara på en observation och utan att beräkna konfidensintervall?

I läkemedelsstudier vill vi gärna basera våra slutsatser på fler än en eller två patienter. I andra discipliner är det inte nödvändigtvis så. Är det Stockholm maraton så kan man vinna med 0,1 sekunder! Baserat på ett enda lopp. En annan situation, som ofta citeras när man diskuterar att konfidensintervall är oviktiga, är riksdagsvalen. Har den ena sidan ett hundratal fler röster så vinner de, det behövs inga konfidensintervall eller statistiska test för att avgöra detta.

**ANNA TÖRNER**  
statistiker, verkställande direktör  
Scandinavian Development Services



”Efter 18 år i branschen har jag äntligen hittat min reklambyrå”

Mina kunskaper inom marknadsföring av läkemedel och Qres vassa kompetens i läkemedelsreklam blir en suverän kombination. Under årens lopp har jag gjort många framgångsrika lanseringar och kampanjer inom Rx och OTC. Erfarenheter som jag nu delar med mig av i min nya roll som projektledare på Qre. Behöver jag säga att det känns toppen?

Läs mer på [qre.se](http://qre.se) eller ring mig på 070-303 11 20.

**Cilla Gylfe, ny projektledare på reklambyrån Qre**

070 - 303 111 20  
[cilla.gylfe@qre.se](mailto:cilla.gylfe@qre.se)

**qre**

pharma industry nr 4-16 49