

Den här behandlingen är så lite sämre att den räknas som lika bra. Den kan faktiskt också vara bättre!



Non-inferiority innebär att visa att den möjliga skillnaden i effekt mellan två läkemedel, baserat på utvärdering av konfidensintervall, är så liten att effekten kan anses kliniskt likvärdig.

Är det  
lättast att visa  
non-inferiority  
eller  
**superiority?**

Ofta får jag höra att det är lättare att visa superiority än non-inferiority. Det vill säga att ett nytt läkemedel är bättre än komparatorn (superiority), istället för att de är kliniskt likvärdiga (non-inferiority). Kan det verkligen vara så? Med risk för att slösa bort cliffhangern redan i ingressen, så måste jag tyvärr meddela att det alltid är enklare att visa att ett nytt läkemedel är kliniskt likvärdigt (non-inferior) jämfört med att visa att det faktiskt är bättre (superior). Nedan kommer jag att försöka förklara varför det är så, och också spekulera lite över var detta utbredda missförstånd kommer ifrån.

**F**örst vill jag en gång för alla ta död på missförståndet att det är lättare att visa superiority (att det är skillnad i effekt) än non-inferiority (nytt läkemedel är inte signifikant sämre, det vill säga kliniskt likvärdigt). För att göra det extra tydligt återvänder vi till ett exempel från Pharma Industry nr 4 2016, där jag kapplöper med Pia i Markaspåret i Örebro. Vi är intresserade av att se om någon av oss är snabbare i 5 km-spåret eller om vi är ungefär lika snabba. Pia är grymt vältränad och dessutom betydligt yngre än mig. Vad tror du blir lättast för mig: Att visa att jag är snabbare än henne (superiority), alternativt att jag bara är lite sämre men inte så mycket sämre att det gör något (non-inferiority)? Svårare än så här är det inte; att visa superiority är alltid tuffare och bara möjligt om en ny behandling faktiskt är bättre än den som redan är godkänd.

#### **Ibland är non-inferiority enda möjligheten**

Ofta är det inte möjligt att visa att en ny behandling är mer effektiv än den som redan finns godkänd. Det kan gälla både helt nya läkemedel, som

**” Om man inte visste något om statistik, skulle man kunna vara frestad att tänka att om en studie inte visar att det är statistiskt signifikanta skillnader i effekt mellan två behandlingar, då är de lika effektiva.**

har andra fördelar, till exempel färre biverkningar jämfört med existerande terapi, eller ”kopior” till redan godkända läkemedel, till exempel biosimilärer. När en ny läkemedelsbehandling inte är bättre, eller bara marginellt mer effektiv, då blir det enda alternativet att visa att den är non-inferior, det vill säga inte sämre – eller kliniskt likvärdig om man föredrar ett mindre tekniskt uttryck.

#### **Vad kommer missförståndet om non-inferiority ifrån?**

Det är alltid lättare att visa att en ny behandling inte är sämre än den som redan finns godkänd jämfört med att visa att den är bättre. MEN, det är tekniskt mer komplicerat. Om man inte visste något om statistik, skulle man kunna vara frestad att tänka att om en studie inte visar att det är statistiskt signifikanta skillnader i effekt mellan två behandlingar, då är de lika effektiva. Detta är nog ett av de allra vanligaste missförstånden som finns när det gäller tolkning av statistiska resultat; icke-signifikans tolkas som bevis för likhet.



### Absence of evidence is not evidence of absence

Carl Sagan är känd bland annat för citatet: "The absence of evidence is not evidence of absence". Han talade visserligen inte om statistik, men principen gäller också här. Bara för att en klinisk studie inte visar på en statistiskt signifikant skillnad, så kan vi inte omedelbart utesluta att det kan finnas en skillnad. Att studien visar ett icke-signifikant resultat kan bero på att studien är underdimensionerad, det vill säga att vi inte har statistisk styrka (power) att påvisa en skillnad som faktiskt finns. För att kunna dra slutsatser om likhet (eller rättare sagt att det inte finns betydelsefulla skillnader mellan två behandlingar), måste vi överge p-värden och fokusera på konfidensintervall som uppskattar hur stor skillnad i effekt det faktiskt är mellan två behandlingar.

### Konfidensintervall ger en skattning av skillnad i effekt mellan två behandlingar

Vid utvärdering av non-inferiority använder vi konfidensintervall. Om konfidensintervallet är tajt (smalt), så betyder det att vi kan utesluta att det är kliniskt relevanta skillnader i effekt mellan två behandlingar och vi konkluderar med non-inferiority. Precis som vi i superioritystudier på förhand bestämmer att vi har ett signifikant resultat om p-värdet är under 0,05, måste vi på förhand bestämma hur tajt konfidensintervallet skall vara för att vi skall konkludera med non-inferiority. I praktiken betyder det att vi bestämmer en non-inferioritymarginal, det vill säga hur långt ned på "fel sida" konfidensintervallet kan sträcka sig utan att vi tar risken att det nya läkemedlet är kliniskt sämre än referensterapin. Om man inte på förhand bestämt sig "hur mycket sämre ett nytt läkemedel kan vara och fortfarande räknas som kliniskt likvärdigt" så kan en efterkonstruktion bli väldigt opportunistisk.

### Var kommer missförståndet om att superiority är lättare att uppnå ifrån?

Ett moment är såklart det som diskuteras ovan. För en non-inferioritystudie kan vi inte regrediera till att blint stirra på ett isolerat p-värde för att dra vår



**” Superiority är såklart det givna alternativet när vi jämför med placebo och då kommer vi undan med mindre studier eftersom det oftast är stor skillnad i effekt.**

slutsats; vi måste se på konfidensintervallet och ha fördefinierat en non-inferioritymarginal. Den viktigaste orsaken tror jag emellertid handlar om i vilka situationer vi använder de olika studierna. Superiority är såklart det givna alternativet när vi jämför med placebo och då kommer vi undan med mindre studier eftersom det oftast är stor skillnad i effekt. Non-inferiority tar vi till när det är mindre/inga skillnader och eftersom vi inte vill godkänna nya läkemedel som är betydligt sämre än existerande behandlingar så kräver myndigheter ofta små non-inferioritymarginaler. Och som du vet, små non-inferioritymarginaler betyder tajta konfidensintervall och stora studier. Voilå! Non-inferiority är svårt.

### ”Statistiskt nöderi”

För dig som inte gett upp ovan vill jag gärna addera en liten kommentar när det gäller utvärdering av superioritystudier som jag vet många funderar på

ibland. Som väl känt konkluderar vi med statistik signifikans om p-värdet är 0,05 eller mindre. Översatt till konfidensintervall så betyder ett p-värde på 0,05 att konfidensintervallet precis exkluderar möjligheten för att effekten är likvärdig i bägge behandlingsarmar. Det betyder att den skattade skillnaden i effekt kan vara i princip 0, men såklart också större (konfidensintervallets övre gräns). P-värde lika med 0,05 betyder alltså inte så mycket ens för en superioritystudie utan det är konfidensintervallet som ger mest information om eventuell skillnad i effekt mellan två behandlingar.



**ANNA TÖRNER**

Statistiker och verkställande direktör  
Scandinavian Development Services