



# Non-inferioriteitsstudies: als het risico van een geneesmiddel ‘zogezegd’ niet inferieur is aan het risico van placebo... zelfs al is het hoger

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Voorzichtig zijn bij de interpretatie van non-inferioriteitsstudies... Daar heeft Minerva al in meerdere methodologische bijdragen op gewezen, vooral in verband met de keuze van de non-inferioriteitsmarge (1-4).

In de richtlijnen aan farmaceutische firma's voor de evaluatie van de cardiovasculaire veiligheid van nieuwe geneesmiddelen heeft de Food and Drug Administration (FDA) een non-inferioriteitsmarge vastgelegd van 1,3 (5). In die context is in een studie over de cardiovasculaire veiligheid van liraglutide dan ook gekozen voor een non-inferioriteitsmarge van 1,3 (6). Deze studie van Marso et al. is ook besproken in Minerva (7). Klinisch gezien betekent dit dat, volgens het initiële protocol, liraglutide niet bestempeld kan worden als inferieur aan placebo als het geneesmiddel niet tot meer dan 30% cardiovasculaire gebeurtenissen (morbiditeit en mortaliteit) leidt dan placebo.

In deze methodologische bijdrage willen we de aandacht vestigen op enkele belangrijke aspecten bij het toepassen van non-inferioriteitsstudies in de context van cardiovasculaire veiligheid van antidiabetica: de samengestelde uitkomstmaten, de incidentie van de samengestelde uitkomstmaten en de incidentie van de afzonderlijke elementen van de samengestelde uitkomstmaten.

- *Aantal te registreren gebeurtenissen*

In een bespreking van de consequenties van de FDA-aanbeveling geven Menon en Lincoff duidelijk aan dat bij het uitvoeren van non-inferioriteitsstudies het aantal te registreren gebeurtenissen voor de primaire uitkomstmaat essentieel is en afhangt van de gekozen non-inferioriteitsmarge, de power van de studie (zie tabel 1) en de hazard ratio (zie tabel 2) (8). Voor premarketingstudies is een non-inferioriteitsmarge van 1,8 aanvaard om een dossier van een nieuw geneesmiddel te kunnen indienen.

Tabel 1. Aantal vereiste gebeurtenissen in functie van de drempel voor non-inferioriteit en de power van de studie.

Drempel voor non-inferioriteit	Power van de studie		
	80%	85%	90%
1,8	91	105	122
1,3	456	522	611

Bron: Menon V, Lincoff AM. Cardiovascular safety evaluation in the development of new drugs for diabetes mellitus. *Circulation* 2014;129(25):2705-13.

Tabel 2. Drie voorbeelden: aantal vereiste gebeurtenissen in functie van de hazard ratio (van het resultaat) voor een beter resultaat, hetzelfde resultaat of een minder goed resultaat van het actieve geneesmiddel versus vergelijking (placebo) en in functie van de gekozen drempel voor non-inferioriteit.

Hazard ratio	Drempel voor non-inferioriteit	
	<1,8	<1,3
0,80	64	179
1	122	611
1,1	174	1 505

Bron: Menon V, Lincoff AM. Cardiovascular safety evaluation in the development of new drugs for diabetes mellitus. *Circulation* 2014;129(25):2705-13 (aangepaste versie).

Hoe smaller de non-inferioriteitsmarge, hoe meer gebeurtenissen er moeten geregistreerd worden. Hoe geringer het aantal gebeurtenissen, hoe ruimer het 95% betrouwbaarheidsinterval wordt. Bij de inclusie van veel hoogrisicopatiënten kan de verwachte studieduur korter zijn omdat er zich dan meer

gebeurtenissen zullen voordoen over een kortere periode. Non-inferioriteitsstudies richten zich dus op populaties met een hoger risico.

Dat kan leiden tot een vroegtijdige beëindiging van de studie als men in intermediaire analyses vaststelt dat het aantal te registreren gebeurtenissen bereikt is. Bij deze procedure is de interpretatie van de resultaten echter problematisch.

- *De eerste geregistreerde gebeurtenis*

In studies met samengestelde primaire uitkomstmaten is het telkens de eerste gebeurtenis die in aanmerking komt voor een bepaalde patiënt. De EMPA-REG-studie met de SGLT2-inhibitor empagliflozine (9,10) en de LEADER-studie met het GLP-1-analoog liraglutide (6) hebben een voordeel aangetoond van deze geneesmiddelen versus placebo op het vlak van cardiovasculaire preventie. De power in beide studies bedroeg 90% uitgaande van een hazard ratio van 1. Beide studies includeerden patiënten met een hoog cardiovasculair risico.

De samengestelde primaire uitkomstmaat bestond uit niet-fataal myocardiinfarct, niet-fataal CVA en cardiovasculaire sterfte. Bij de analyse van deze samengestelde uitkomstmaat zien we dat de significantie van de samengestelde primaire uitkomstmaat bepaald werd door de cardiovasculaire sterfte, de enige component met een statistisch significant verschil (11).

Uitkomstmaat	EMPA-REG empagliflozine/placebo HR (95% BI) p-waarde	LEADER liraglutide/placebo HR (95% BI) p-waarde
Samengestelde primaire uitkomstmaat	<b>0,86 (0,74 tot 0,99)</b> p-waarde voor non-inferioriteit <0,001 p-waarde voor superioriteit =0,04	<b>0,87 (0,78 tot 0,97)</b> p-waarde voor non-inferioriteit <0,001 p-waarde voor superioriteit =0,01
Niet-fataal myocardiinfarct	0,87 (0,70 tot 1,09) p=0,22	0,88 (0,75 tot 1,03) p=0,11
Niet-fataal CVA	1,24 (0,92 tot 1,67) p=0,16	0,89 (0,72 tot 1,11) p=0,30
Cardiovasculaire sterfte	<b>0,62 (0,49 tot 0,77)</b> p<0,001	<b>0,78 (0,66 tot 0,93)</b> p=0,007

Het risico van CVA zou verhogen met 67% bij toediening van empagliflozine.

Net zoals Minerva bij de bespreking van de EMPA-REG-studie, wijzen Menon en Lincoff erop dat de daling in cardiovasculaire sterfte een onverwacht resultaat is dat niet overeenstemt met de resultaten van talrijke andere studies over de werkzaamheid van nieuwe antidiabetica (6-8). Deze daling in cardiovasculaire sterfte was al vroeg in de studie merkbaar en is niet bevestigd in andere studies. Deze bevinding die mogelijk aan het toeval te wijten is, zou zeker moeten bevestigd worden in superioriteitsstudies (11). Menon en Lincoff benadrukken ook dat de doelstelling van non-inferioriteitsstudies in deze context van cardiovasculaire veiligheid ertoe leidt dat patiënten met een lager risico of met een pathologie in een vroeger stadium niet opgenomen worden. Deze populatie zou nochtans baat kunnen hebben bij een werkzame preventieve behandeling (8).

## Besluit

Non-inferioriteitsstudies richten zich op hoogerisicopopulaties, vooral in onderzoek naar de werkzaamheid van nieuwe geneesmiddelen voor diabetes. We moeten hiermee rekening houden bij de interpretatie van de resultaten van non-inferioriteitsstudies, resultaten die ook bevestigd moeten worden in correct opgezette superioriteitsstudies.

**Referenties** zie website