

¿Cómo leer críticamente un ensayo de no-inferioridad?

How to critically read a non-inferiority trial?

Carolina Vázquez*

Resumen

Este artículo describe algunas herramientas para evaluar la calidad metodológica de los ensayos de no inferioridad que incluyen considerar: la diferencia puesta a prueba entre la nueva intervención y el estándar de tratamiento, la diferencia que pudo documentarse en el ensayo en cuestión, la correcta administración del tratamiento estándar, una incidencia del resultado de interés parecida a la real, y que los sujetos incluidos en la muestra hayan sido representativos de los de la práctica cotidiana.

Abstract

This article describes some tools to assess the methodological quality of noninferiority trials: consider the difference between the new intervention and the standard of care and the difference documented in the evaluated trial, a proper administration of the standard of treatment, an outcome incidence similar to what happens in real life, and that the subjects included in the sample were representative of the daily practice.

Palabras clave: ensayos clínicos, no inferioridad, lectura crítica. **Key words:** clinical trials, non inferiority, critical appraisal.

Vázquez C. ¿Cómo leer críticamente un ensayo de no-inferioridad? Evid Act Pract Ambul. 2015;18(3):95-96. Jul-Sep.

Introducción

El enfoque tradicional de los ensayos clínicos (EC) se denomina de superioridad y plantea que una nueva (N) intervención es superior en efecto a la intervención estándar (E). Estos EC de "superioridad" (ECS) maximizan los objetivos primarios de efectividad.

Sin embargo, algunas veces estamos interesados en una pregunta diferente: si cierta intervención novedosa (N) con el "mismo efecto" que la intervención estándar (E), pero superior a esta en otras cualidades como costo, tolerabilidad o comodidad en la posología, puede ser una opción tan efectiva como el estándar de tratamiento (E).

¿Cómo estar seguros de que dos intervenciones son "al menos son igual de efectivos"?

Si un ECS falla en demostrar su hipótesis, no podemos concluir que los dos tratamientos son equivalentes ya que si el ensayo fue diseñado para minimizar el error aleatorio que haga observar diferencias que no existen en el universo (la práctica clínica real fuera del ensayo clínico), eso no garantiza que tenga el poder suficiente para detectar diferencias que si existen en la realidad.

Eso nos lleva a la necesidad de plantear una estrategia metodológica que permita tener buena certeza para afirmar que una diferencia que no pudo ser observada en el experimento (el EC) realmente no existe. Este es el escenario que motiva el surgimiento de los EC de no inferioridad (ECNI)¹.

El concepto de equivalencia

En forma genérica podemos resumir este tipo de premisa con una oración de la siguiente estructura: La droga N es equivalente a la droga E en lograr X aspecto².

Utilizamos el término equivalente y no el término igual ya que, salvo las identidades matemáticas, nada es exactamente igual a otra cosa. Siguiendo esta línea de pensamiento, es necesario elegir un rango en el cual la droga N y la droga E serán equivalentes para cierto aspecto X que se medirá con un límite al que denominamos "límite de No-inferioridad", que representa el máximo tolerado de ciertos eventos X en exceso en el grupo N respecto del grupo E.

Este máximo tolerado lo define a priori el grupo investigador.

Si en el análisis subsiguiente de los resultados, el intervalo de confianza estimado para la diferencia/tasa de eventos primarios entre ambas ramas cae por debajo del límite de no-inferioridad, se rechaza la hipótesis nula y se declara la no inferioridad entre los dos tratamientos.

Si bien este límite lo define el grupo investigador a su criterio, la Administración de Drogas y Alimentos de EE.UU. (en inglés FDA) propone tener en cuenta la información disponible en ese momento histórico sobre el límite conocido que tiene el tratamiento estándar de dicha condición clínica respecto de placebo.

En este caso y dependiendo de la seriedad del evento a medir, el nuevo límite de no inferioridad debe preservar al menos el 50% del efecto vigente en dicho momento histórico momento.

Posibles amenazas a la validez

Cuando nos encontramos frente a un ensayo de no inferioridad, es importante que evaluemos los siguientes puntos:

1) ¿Se maximizaron los esfuerzos para representar correctamente los efectos del tratamiento estándar?

Destacamos que es importante estar atentos a algunos trucos no muy limpios que procuran simular no inferioridad.

Por ejemplo, la administración del tratamiento estándar en forma subóptima (dosis o posología inadecuada), el enrolamiento de una muestra perteneciente a una población con menor riesgo de eventos o la decisión de realizar un período de seguimiento que no logre capturar algunas diferencias que realmente puedan existir entre ambas opciones terapéuticas. Por eso es importante preguntarse si la incidencia de eventos comunicada en el ensayo clínico fue parecida o por lo menos, no muy distinta a la que suele observarse en la vida real.

2) ¿Fueron los pacientes analizados por intención de tratar y por protocolo?

Recordemos que la bondad de la asignación aleatoria de la intervención es balancear aleatoriamente ambas ramas respecto de algunas características basales (conocidas y no conocidas) que puedan actuar como confundidores.

En este contexto, cuando en el curso de un EC se observan "cruces" de tratamiento, uno podría suponer que estos cruces o "salto de una rama a otra" del estudio pudieron estar motivados por que se estimó que dicho individuo tiene un determinado pronóstico que podría beneficiarse de tal o cual rama. Dado

* Sección Farmacología Clínica, Servicio Clínica Médica del Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires. carolina.vazquez@hiba.org.ar





que este tipo de cruces debilitan el efecto protector de la asignación aleatoria, para garantizar la validez de los resultados del estudio es importante realizar el análisis por intención de tratar, ya que éste preserva dicho efecto protector.

Sin embargo, en los ECNI, el escenario es más complejo ya que los cruces pueden diluir diferencias de resultado que realmente existen (lo que terminaría respaldando erróneamente la hipótesis de no inferioridad) por lo que es importante que los autores del trabajo informen los resultados de ambos análisis: 1) por intención de tratar, 2) por tratamiento realizado.

Conclusiones

Para finalizar y a modo de breve guía de lectura crítica, a la hora aplicar los resultados de un ensayo clínico de no inferioridad, es importante prestar atención a cinco cuestiones principales:

- 1) La diferencia en efectividad que pudo documentarse entre ambas intervenciones (objetivo primario del estudio).
- 2) La diferencia favorable a la intervención que fue puesta a prueba en dicho ensayo clínico comparándola con el estándar de tratamiento (ej. menor costo, mayor facilidad de administración, no requerimiento de cadena de frío para su preservación).
- 3) Que el tratamiento estándar haya sido adecuadamente administrado en el ensayo.
- 4) Que la incidencia del resultado haya sido parecida a la real, incluyendo los eventos más relevantes de la condición clínica en cuestión.
- 5) Que los individuos incluidos en ensayo sean representativos de los pacientes que son atendidos en la práctica cotidiana.

Recibido el 30/01/2015 y aceptado el 15/11/2015.

Referencias

1. Hahn S. Understanding noninferiority trials. *Korean Journal of Pediatrics*. 2012;55(11):403-407. doi:10.3345/kjp.2012.55.11.403.
2. Snapinn SM. Noninferiority trials. *Current Controlled Trials in Cardiovascular Medicine*. 2000;1(1):19-21. doi:10.1186/cvm-1-1-019.



Foto y plegados de Claris Viviano (origami al alma)