

ENSAYOS CLÍNICOS DE NO INFERIORIDAD: QUÉ SON Y CUÁNDO SE DEBERÍAN UTILIZAR

Andrea Molina Nadal¹

¹ Farmacéutica especialista en farmacia hospitalaria. Gerència del Medicament, Servei Català de la Salut.

Resumen

En los últimos años ha aumentado mucho el número de ensayos clínicos con diseño principal de no inferioridad, sobre todo en las áreas de enfermedades infecciosas, patología cardiovascular y oncología. El objetivo de este tipo de ensayo es demostrar que las diferencias entre el tratamiento experimental y el tratamiento control no son superiores a una determinada magnitud prefijada (margen de no inferioridad, el cual debe estar muy justificado). En caso que se cumpla este supuesto, se puede concluir que el tratamiento experimental no es inferior al tratamiento control. Lo ideal es utilizar como grupo control el estándar de tratamiento de la patología que se está tratando.

Este tipo de ensayo se recomienda básicamente para fármacos que no se espera sean más eficaces que los fármacos ya existentes, pero que podrían presentar potenciales ventajas en seguridad, pauta de tratamiento (vía de administración, duración, necesidad de seguimiento, etc.) o costes.

Además, últimamente los ensayos con diseño de no inferioridad también se están utilizando para evaluar la seguridad de nuevos fármacos (por ejemplo, en los ensayos de seguridad cardiovascular de los nuevos hipoglucemiantes respecto a placebo).

Los ensayos de no inferioridad tienen algunas particularidades que es importante conocer para poder hacer interpretación adecuada y contextualizada de los resultados.

Palabras clave: ensayo clínico, no inferioridad, margen de no inferioridad, tratamiento estándar.

Introducción

La investigación clínica con fármacos permite generar conocimiento de calidad, con el objetivo de proporcionar herramientas terapéuticas que mejoren las ya disponibles y que contribuyan a la prevención, alivio y curación de las enfermedades y a la mejora de la calidad de vida de la población. De entre las diferentes formas de investigación clínica, el ensayo clínico aleatorizado y controlado es el que genera una evidencia científica más robusta y fiable.^{1,2}

Clásicamente, los ensayos clínicos se han diseñado para demostrar que un nuevo tratamiento es superior al tratamiento que se utiliza como comparador o a un placebo (ensayos clínicos de superioridad). El objetivo de este tipo de ensayos es detectar diferencias entre tratamientos para, posteriormente, poder contextualizarlas en función de la significación estadística y la relevancia clínica de la magnitud de los resultados observados.³

Los últimos años ha aumentado sustancialmente el número de ensayos clínicos de no inferioridad, el objetivo de los cuales es

demostrar principalmente que el tratamiento experimental es tan efectivo como el comparador.³ Este incremento se explica, probablemente, por la dificultad de desarrollar fármacos que aporten un valor terapéutico añadido en términos de eficacia respecto a los ya disponibles y por los criterios de autorización de nuevos medicamentos por parte de las agencias reguladoras, que exigen demostrar un balance beneficio-riesgo positivo independientemente de si aportan o no un beneficio incremental ante otras opciones terapéuticas ya autorizadas.

La declaración CONSORT, en su versión del año 2010, incluyó un anexo para hacer referencia a los ensayos de no inferioridad y para recoger las particularidades necesarias a la hora de publicarlos (véase la tabla 1).^{4,5}

¿Qué son y cuando son adecuados los ensayos clínicos de no inferioridad?

Los ensayos clínicos de no inferioridad se diseñan con la intención de mostrar que, para una determinada patología, un tratamiento no es inferior a otro. A pesar de que se recomienda utilizar como control el tratamiento estándar para la patología que se está tratando, a menudo se hacen ensayos en los cuales el comparador no es el tratamiento de elección actual. Esto es una limitación importante que dificulta la extrapolación de los resultados a la práctica clínica. Hay diferentes situaciones en las que puede ser útil realizar este tipo de ensayo:⁶⁻⁹

- Nuevas formas farmacéuticas o formas galénicas de fármacos ya disponibles cuando no es posible realizar estudios de bioequivalencia (por ejemplo, para presentaciones de liberación sostenida o para formas tópicas).

Ejemplo: el palmitato de paliperidona trimestral (primer antipsicótico de administración trimestral) dispone de un ensayo clínico de no inferioridad respecto al palmitato de paliperidona mensual.¹⁰ Se trata de una nueva forma farmacéutica de un principio activo ya comercializado, por lo cual no es esperable más eficacia.

- Nuevos fármacos para patologías por las cuales no es ético el uso de un placebo como comparador porque ya se dispone de un tratamiento. En estos casos sería importante disponer de un ensayo clínico de superioridad para evaluar el valor añadido del nuevo tratamiento.

Ejemplo: el gefitinib es un inhibidor de la tirosina-quinasa autorizado para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastático. Dispone de un ensayo clínico de no inferioridad respecto a la quimioterapia convencional (combinación de carboplatino con paclitaxel), que era la terapia estándar para este tipo de cáncer hasta la llegada de los tratamientos dirigidos.¹¹

- Nuevos fármacos que no se espera que sean más eficaces que el tratamiento estándar, pero que podrían presentar potenciales ventajas en seguridad, pauta de tratamiento (vía de administración, duración del tratamiento, necesidad de seguimiento, etc.) o costes (alternativas más eficientes que pueden promover la competencia).

Ejemplo: el apixaban es un anticoagulante oral directo, la autorización del cual se sustenta en un ensayo clínico de

no inferioridad respecto a warfarina.¹² Se ha utilizado este diseño porque ya se dispone de un tratamiento como la warfarina que es altamente eficaz. El apixaban requiere un seguimiento menos intensivo en cuanto a necesidad de controles periódicos, que podría suponer una ventaja práctica respecto a la warfarina si se demuestra que no es inferior en la prevención de acontecimientos tromboembólicos.

Por otro lado, este tipo de diseño también se está empleando en ensayos clínicos que tienen como objetivo principal demostrar la seguridad de un nuevo fármaco respecto a un grupo control, que tanto puede ser otro fármaco como un placebo (véase el apartado específico de los ensayos de seguridad cardiovascular de los nuevos hipoglucemiantes).

Selección del margen de no inferioridad

Una de las premisas básicas de este tipo de ensayo clínico es que las diferencias entre el nuevo tratamiento y el comparador no son superiores a una magnitud previamente fijada. Esta magnitud es el margen de no inferioridad, también llamado valor delta (δ o Δ), y se tiene que definir *a priori*. Indica cuánto de inferior se permite que sea el nuevo tratamiento respecto al comparador.^{9,13,14}

Por ejemplo, en un ensayo para demostrar la no inferioridad de celecoxib respecto a naproxeno, en la incidencia de acontecimientos cardiovasculares mayores en población con riesgo cardiovascular bajo, se fijó como diferencia máxima para considerar la no inferioridad hasta un 40% más de acontecimientos con celecoxib (*hazard ratio* [HR] de 1,4). Si la HR > 1,4 significa que el riesgo de acontecimientos cardiovasculares con celecoxib respecto al riesgo con naproxeno es mayor que el 40% y, por lo tanto, no se puede concluir la no inferioridad.¹⁵

La selección de este margen es clave y representa uno de los principales retos de los ensayos de no inferioridad dado que no hay un valor universal y, por lo tanto, se ha de individualizar en función de la patología y del tipo de fármaco. Las agencias reguladoras, como la Agencia Europea del Medicamento (EMA), orientan sobre cómo se tiene que elegir este margen, pero no indican valores concretos.⁶

La definición de este margen se basa en una combinación entre el criterio clínico y el análisis estadístico de la mejor evidencia de eficacia disponible del tratamiento que se utiliza como comparador frente a placebo. Así pues, es necesario hacer una revisión de la evidencia científica para identificar ensayos clínicos o metanálisis que evalúen la eficacia del comparador. Posteriormente, se ha de aplicar el juicio clínico para decidir qué porcentaje, del mínimo efecto del tratamiento control respecto a placebo, se ha de preservar para poder considerar al nuevo tratamiento como no inferior.¹⁴

Por ejemplo, en el ensayo clínico de dabigatrán respecto a warfarina se utilizaron los datos provenientes de un metanálisis de los antagonistas de la vitamina K. El margen se definió con la intención de preservar al menos el 50% de la eficacia mínima estimada para la warfarina respecto a placebo en la prevención de los ictus en pacientes con fibrilación auricular.¹⁶ Es habitual utilizar esta fracción del 50% en ensayos clínicos del ámbito cardiovascular.

Cuanto mayor es el margen, más fácil es concluir la no inferioridad y más riesgo hay de considerar como similar un tratamiento que realmente es peor que el comparador.⁴ Además, cuánto más amplio es este margen, más se reduce el tamaño muestral del ensayo y por tanto es más fácil es llevarlo a cabo. Con el ejemplo del celecoxib y el naproxeno, si se hubiera fijado como margen de no inferioridad un HR de 1,50, se hubieran tenido que incluir menos pacientes en el ensayo y sería más fácil concluir la no inferioridad, pero podría ser cuestionable que un exceso de acontecimientos de un 50% pueda ser considerado clínicamente no inferior.

Consideraciones sobre la metodología de estos ensayos

Que un fármaco sea no inferior a otro no implica per se que los dos sean más eficaces que el placebo, por lo tanto, otra de las premisas de este tipo de ensayo es que el fármaco del grupo control tiene un efecto. En los casos en los cuales sea posible desde un punto de vista ético, y especialmente para patologías con tendencia a la mejora espontánea o cuando la medida del efecto es poco sensible (por ejemplo, en el dolor o la rinitis), la EMA propone valorar la idoneidad de incluir un tercer brazo con un grupo placebo con el objetivo de comparar su efecto con el de los dos tratamientos activos. Cuando no se dispone de grupo placebo, los ensayos de no inferioridad d ser lo más similares posibles a los ensayos que comparan el comparador con placebo. En este sentido, hay que comprobar que la población, el brazo control y las variables utilizadas son equiparables a las que se usaron en los ensayos para establecer la eficacia del comparador respecto a placebo.^{4,6,7,9}

Los resultados de los ensayos clínicos siempre se pueden evaluar en diferentes poblaciones (todos los pacientes incluidos en el ensayo, los pacientes que reciben al menos una dosis del fármaco, los pacientes que finalizan el ensayo, etc.). En el caso concreto de los ensayos de no inferioridad, a pesar de la importancia de realizar el análisis en la población por protocolo (PP)¹ dada su mayor sensibilidad para detectar diferencias entre tratamientos, las agencias reguladoras también recomiendan disponer del análisis en la población por intención de tratar (ITT)² con el objetivo de generar resultados más robustos.^{3,7,8,13}

Interpretación de los resultados

Para la valoración de los resultados es importante disponer del efecto observado en cada grupo de tratamiento y de la diferencia entre tratamientos. La diferencia de efecto se debe calcular con un estimador central e indicar su precisión con los intervalos de confianza (IC). Los márgenes superior e inferior de los intervalos de confianza del estimador en relación con el valor delta (margen de no inferioridad) es el que permite concluir si se logra o no la no inferioridad del tratamiento experimental

respecto al comparador (véase la figura 1). Según el tipo de variable, se tendrá que comparar el valor del límite inferior o del límite superior del intervalo de confianza con el margen preestablecido.

Aunque la hipótesis principal en estos ensayos es la no inferioridad, algunos evalúan también la superioridad del tratamiento experimental cuando se logra la no inferioridad. Esta aproximación es válida desde un punto de vista estadístico, pero es importante que el análisis de superioridad esté preespecificado y que se realice en la población ITT. Así mismo, antes de concluir que el tratamiento es clínicamente superior, se tiene que valorar la calidad del ensayo, sus limitaciones y la magnitud absoluta y la relevancia clínica de las diferencias observadas.^{3,7}

A modo de ejemplo, en el ensayo de no inferioridad del celecoxib respecto al naproxeno mencionado anteriormente, el resultado obtenido fue una HR de 0,93 (IC95% de 0,76 a 1,13). Dado que el límite superior del intervalo de confianza es inferior al margen preestablecido de no inferioridad (1,4), se puede concluir la no inferioridad de celecoxib frente a naproxeno para esta variable y en la población evaluada. A pesar de que estaba preespecificado el análisis de superioridad, este no se logra porque el intervalo de confianza está entre 0,76 y 1,13 y, por lo tanto, incluye el 1.¹⁵

Otro caso es el ensayo de no inferioridad de la combinación bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida (BIC/FTC/TAF) para el tratamiento del VIH respecto a la combinación dolutegravir/abacavir/lamivudina (DTG/ABC/3TC). La variable principal es el porcentaje de pacientes con carga viral < 50 copias/ml en la semana 48, y el margen de no inferioridad se fijó en 12 puntos porcentuales menos de pacientes con carga viral < 50 copias/ml (-12%) de acuerdo con las recomendaciones de las agencias reguladoras. En el grupo de BIC/FTC/TAF el porcentaje de pacientes con carga viral indetectable, fue del 92,4%, y en el grupo de DTG/ABC/3TC fue del 93,0% (diferencia -0,6% [IC95% de -4,8% a 3,6%]). Se concluye la no inferioridad ya que el límite inferior del intervalo de confianza no excede el margen del -12% y no hay diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos dado que el intervalo de confianza está entre -4,8% y 3,6% y, por lo tanto, incluye el cero.¹⁷

El caso concreto de los ensayos de seguridad cardiovascular de los nuevos hipoglucemiantes

Clásicamente, la autorización por parte de las agencias reguladoras de nuevos hipoglucemiantes se ha basado en ensayos de control glucémico mediante la variable de reducción de la HbA1c. A pesar de que estos estudios siguen siendo fundamentales para la demostración de la eficacia, en 2008 la FDA (del inglés, Food and Drug Administration) modificó los requerimientos para la autorización de nuevos medicamentos para el tratamiento de la diabetes, de forma que, además de demostrar la eficacia en la reducción de la HbA1c, había que garantizar que no se asociaba a un aumento del riesgo cardiovascular. Este cambio vino motivado principalmente por la publicación de un metanálisis que relacionaba el uso de la rosiglitazona

1 PP: análisis de los sujetos que reciben por lo menos una dosis del tratamiento y que no presentan violaciones del protocolo.

2 ITT: análisis en todos los sujetos aleatorizados. Simula la práctica clínica real y minimiza los sesgos de selección de la población.

con el incremento del riesgo de infarto agudo de miocardio y de la mortalidad cardiovascular,¹⁸ y por la preocupación de que se pudieran estar comercializando medicamentos destinados a reducir la morbilidad y mortalidad cardiovascular asociada a la diabetes que en realidad estuvieran incrementando el riesgo cardiovascular. Todo esto ha ocasionado que en los últimos años se hayan publicado muchos estudios de seguridad cardiovascular, los cuales tienen un diseño principal de no inferioridad.^{19,20}

Es importante remarcar que el objetivo de estos estudios es descartar que un nuevo hipoglucemiante se asocie a un riesgo cardiovascular inaceptable. De esta manera, la hipótesis principal de éstos es demostrar la no inferioridad del nuevo hipoglucemiante respecto a placebo, ambos añadidos al tratamiento estándar, para la variable principal de incidencia de acontecimientos cardiovasculares mayores (principalmente la mortalidad cardiovascular, el infarto de miocardio no mortal y el ictus no mortal). De acuerdo con las instrucciones de la FDA, se incluyen en estos ensayos pacientes con un riesgo cardiovascular alto (diabetes de larga evolución, edad avanzada, insuficiencia renal, antecedentes de enfermedad cardiovascular o presencia de factores de riesgo cardiovascular).

En la mayoría de los casos se utiliza como margen de no inferioridad el valor de 1,3 para el límite superior del intervalo de confianza de la HR; esto se interpreta como que se acepta que el nuevo tratamiento tenga hasta un 30% de incremento del riesgo de sufrir un acontecimiento respecto a placebo para ser considerado no inferior a este. En algunos casos, el FDA también acepta un margen de no inferioridad más amplio (HR de 1,8). Aunque estos márgenes son los dictaminados por las agencias reguladoras, se ha cuestionado si no es demasiado laxo permitir la comercialización de hipoglucemiantes que pueden incrementar tanto el riesgo frente a placebo. Cómo hemos dicho anteriormente, cuánto mayor es el margen más disminuye el tamaño de la muestra necesaria y más fácil es demostrar la no inferioridad.

Todos los ensayos publicados hasta el día de hoy han logrado el objetivo principal de demostrar la no inferioridad respecto al grupo control. Así pues, en general se puede concluir que las nuevas familias de hipoglucemiantes son seguras desde un punto de vista cardiovascular. Sin embargo, el hecho de que todos estos estudios hayan sido tan mediáticos los últimos años se debe a que en alguno de ellos se ha logrado también la superioridad estadística en la variable principal.

Cómo se ha comentado antes, desde un punto de vista estadístico es posible evaluar la superioridad cuando se logra la no inferioridad. Aun así, y sin entrar al por menor de cada uno de los ensayos, dado que ya han estado ampliamente revisados en las *evaluaciones del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut*, hay una serie de aspectos que hacen que los resultados se deban interpretar con precaución y que haya controversia sobre el potencial beneficio cardiovascular postulado para algunos de estos hipoglucemiantes. Las limitaciones más importantes de estos ensayos y de su interpretación son:

- Se han detectado modificaciones importantes de los protocolos de los ensayos mientras éstos estaban en curso (cambios en la variable principal, aumento de la medida de la muestra, etc.). Estas modificaciones podrían haber influido en los resultados de superioridad observados.
- Un aspecto clave es que entre los dos grupos de tratamiento no existan más diferencias que el fármaco experimental. Por este motivo, los protocolos instaban a los investigadores a modificar y optimizar el tratamiento hipoglucemiante de base y el de otros factores de riesgo para lograr un nivel de control glucémico similar para todos los pacientes. Aun así, al final del ensayo se observa un peor control glucémico en el grupo placebo, lo cual podría influir en el peor resultado a nivel cardiovascular observado en los grupos placebo de algunos de estos ensayos, en comparación con el grupo al cual se le añadía el tratamiento con el nuevo hipoglucemiante.
- Están diseñados para poder concluir sobre el objetivo principal y el resultado obtenido en la variable principal. Los análisis de las variables secundarias son exploratorios y los resultados deben ser confirmados en estudios diseñados con esta finalidad. Se están llevando a cabo ensayos clínicos para evaluar el efecto de estos tratamientos en el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o la enfermedad renal crónica, entre otros.
- Y lo más importante, más allá de la superioridad estadística, es necesario tener en cuenta la magnitud de las diferencias observadas y su relevancia clínica. Para valorar esto, se tienen que utilizar medidas de reducción del riesgo absoluto, como el RARO (reducción absoluta del riesgo) y el NNT (número necesario de pacientes a tratar), en vez de solo las medidas de reducción relativa del riesgo. Cuando se hace este ejercicio con los resultados de estos ensayos, a menudo se observa que la magnitud del beneficio clínico es limitada (RARO bajos, NNT altos) y menor al margen de no inferioridad establecido.

El futuro de este tipo de ensayo es incierto. En marzo de 2020, la FDA eliminó la guía de 2008 donde se instaba a los laboratorios comercializadores de hipoglucemiantes a hacer estudios específicos para evaluar la seguridad cardiovascular. Para sustituir esta guía han publicado un documento provisional, que está en periodo de información pública, en el cual consta la propuesta de nuevas instrucciones para evaluar la seguridad de los hipoglucemiantes. Ya no se pide disponer de un ensayo específico, sino que se plantea hacer la evaluación de la seguridad cardiovascular a partir de la base de datos de seguridad de todos los ensayos del desarrollo clínico, el cual ha de incluir un número mínimo de pacientes según el tiempo de seguimiento y tiene que garantizar que están representados los pacientes de edad avanzada y con comorbilidades.²¹ La guía de la EMA también está en revisión, pero las recomendaciones sobre la evaluación de la seguridad cardiovascular, en las cuales no se considera imprescindible hacer siempre un ensayo específico para evaluar este aspecto, no cambian.²²

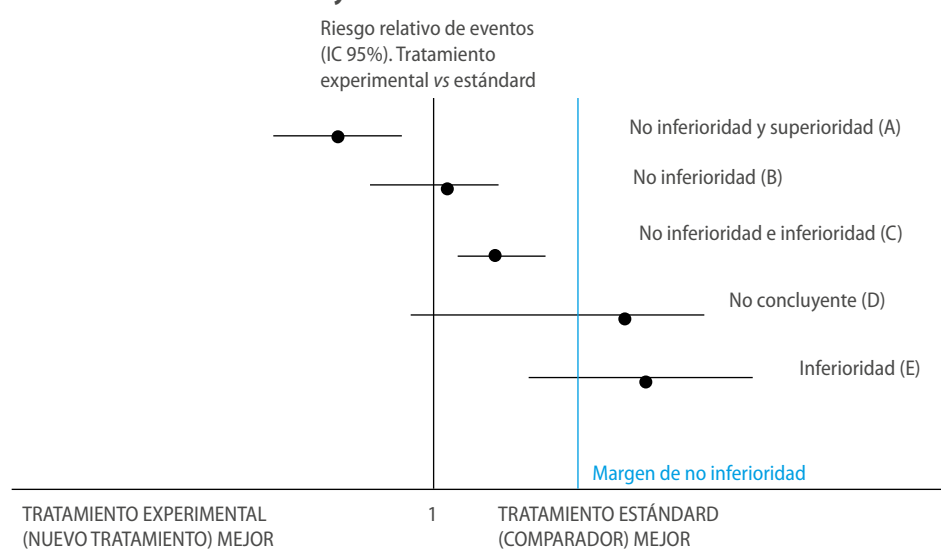
Taula 1. Extensió de la declaració CONSORT 2010 amb la incorporació dels assaigs clínics aleatoritzats de no inferioritat i d'equivalència

Secció/tema	Ítem	Listado de comprobación	Extensió para los ensayos de no inferioridad
Título y resumen	1a	Identificado como ensayo aleatorizado en el título	Identificado como ensayo aleatorizado de no inferioridad en el título
	1b	Resumen estructurado del diseño, métodos, resultados y conclusiones del ensayo	
Introducción			
Antecedentes y objetivos	2a	Antecedentes científicos y justificación	Justificación del uso del diseño de no inferioridad
	2b	Objetivos específicos o hipótesis	Hipótesis de no inferioridad, especificando el margen de no inferioridad y la justificación por la selección del margen
Métodos			
Diseño del estudio	3a	Descripción del diseño del estudio, incluida la razón de asignación	
	3b	Cambios importantes en el protocolo después de iniciar el ensayo, con la correspondiente justificación	
Participantes	4a	Criterios de inclusión	Especificar si los participantes son similares a los de los ensayos donde se estableció la eficacia del tratamiento estándar
	4b	Centros e instituciones donde se registraron los datos	
Intervenciones	5	Intervenciones detalladas de cada grupo para permitir la replicación del ensayo	Especificar si el tratamiento estándar es idéntico (o muy similar) al de los ensayos donde se estableció su eficacia
Resultados	6a	Especificación <i>a priori</i> de las variables principales y secundarias y de la forma de evaluarlas	Especificar por qué variable se hace la hipótesis de no inferioridad y si las hipótesis para las principales variables secundarias son de no inferioridad o de superioridad. Especificar si las variables son similares a las de los ensayos donde se estableció la eficacia del tratamiento estándar
	6b	Cambios en las variables después de iniciar el ensayo, con la correspondiente justificación	
Tamaño de la muestra	7a	Método de cálculo del tamaño de la muestra	Especificar si el tamaño de la muestra se ha calculado con el criterio de no inferioridad
	7b	Si se aplica, exponer los análisis intermedios previstos y las reglas de interrupción del ensayo	Especificar para qué variable está previsto el análisis intermedio y si se hace con la hipótesis de no inferioridad
Generación secuencia aleatorización	8a	Método para generar la secuencia de asignación aleatoria	
	8b	Tipo de aleatorización	
Mecanismo de ocultación de la asignación	9	Mecanismo para implementar la secuencia de asignación aleatoria, describiendo los pasos realizados para ocultar la secuencia	
Implementación de la asignación	10	Quién genera la secuencia de asignación aleatoria, quién selecciona a los participantes y quién asigna las intervenciones	
Enmascaramiento	11a	Quién se mantiene ciego y de qué manera se ha hecho	
	11b	Si es relevante, descripción de la similitud de las intervenciones	
Métodos estadísticos	12a	Métodos estadísticos utilizados para comparar los grupos en las variables principales y secundarias	Especificar si se ha usado una aproximación con intervalo de confianza de 1 o 2 colas
	12b	Métodos de análisis adicionales, como análisis de subgrupos y análisis ajustados	

Resultados			
Flujo de participantes	13a	Para cada grupo, el número de pacientes aleatorizados, que reciben tratamiento y que se incluyen en el análisis principal	
	13b	Para cada grupo, pérdidas después de la aleatorización con los motivos	
Reclutamiento	14a	Fechas que definen los periodos de reclutamiento y seguimiento	
	14b	Motivo de finalización o interrupción del ensayo	
Datos basales	15	Tabla con las características basales demográficas y clínicas de cada grupo	
Números analizados	16	Número de pacientes incluidos en el análisis	
Resultados y estimación	17a	Para cada variable, resultados para cada grupo, medida del efecto y precisión (por ejemplo, IC95%)	Puede ser útil una figura que muestre los intervalos de confianza y el margen de no inferioridad
	17b	Para variables dicotómicas, se recomienda presentar los resultados en términos absolutos y relativos	
Análisis secundarios	18	Otros análisis, incluidos los de subgrupos y los ajustados, diferenciando entre los especificados <i>a priori</i> y los exploratorios	
Daños	19	Todos los daños o efectos adversos de los dos grupos	
Discusión			
Limitaciones	20	Limitaciones del estudio, incluidas las fuentes de sesgos, las de imprecisión y las de multiplicidad de los análisis	
Generalización	21	Posibilidad de generalización de los resultados del ensayo (validez externa y aplicabilidad)	
Interpretación	22	Interpretación de los resultados, con balance de los beneficios y los riesgos, y considerando otras evidencias	Interpretación de los resultados en contexto de la hipótesis de no inferioridad. Justificar si se sacan conclusiones sobre superioridad
Otros			
Registro	23	Número de registro del ensayo	
Protocolo	24	Indicar donde se puede acceder al protocolo completo, si está disponible	
Financiación	25	Fuentes de financiación y papel de los financiadores	

Adaptado de Piaggio *et al*⁴ y Cobos-Carbó *et al*⁵

Figura 1. Posibles resultados de los ensayos de no inferioridad⁹



- Tratamiento experimental no inferior al tratamiento estándar porque el límite superior del intervalo de confianza no excede el margen de no inferioridad. Se demuestra también la superioridad desde un punto de vista estadístico porque todo el intervalo es menor que 1. Hay que valorar la relevancia clínica de la superioridad observada.
- Tratamiento experimental no inferior al tratamiento estándar porque el límite superior del intervalo de confianza no excede el margen de no inferioridad.
- Situación paradójica en la cual se demuestran la no inferioridad y la inferioridad dado que el límite superior del intervalo de confianza no excede el margen de no inferioridad, pero todo el intervalo es mayor que 1.
- Resultados no concluyentes porque el intervalo de confianza incluye el margen de no inferioridad y el 1. Suele sugerir una carencia de poder estadístico.
- El tratamiento experimental no demuestra la no inferioridad respecto al tratamiento estándar porque el límite superior del intervalo de confianza excede el margen de no inferioridad. Además, es inferior porque todo el intervalo es mayor que 1.

Puntos clave

Los ensayos clínicos de no inferioridad tienen como objetivo demostrar que un nuevo tratamiento no es peor (no es inferior) que el tratamiento que se utiliza como comparador.

Se recomienda utilizar como comparador el tratamiento de elección para la patología evaluada. La superioridad respecto a placebo del fármaco control tiene que estar muy documentada.

Este tipo de ensayo es útil sobre todo para medicamentos que no se espera que sean más eficaces que el tratamiento estándar, pero que podrían presentar potenciales ventajas en seguridad, pauta de tratamiento o coste.

Es necesario definir a priori el margen de no inferioridad. La selección de este margen es clave y se basa en una combinación entre el criterio clínico y el análisis estadístico de los datos de eficacia del tratamiento que se utiliza como comparador respecto a placebo.

Cuánto más amplio es el margen de no inferioridad (valor delta: δ o Δ), más se reduce el tamaño muestral del ensayo y más fácil es concluir la no inferioridad.

Se recomienda que el diseño del ensayo de no inferioridad (características de la población, variable principal, etc.) sea lo más parecida posible a los estudios previos de eficacia del tratamiento que se utiliza como comparador ante placebo.

La valoración de los resultados se ha de hacer con relación al margen de no inferioridad. Más allá de la diferencia observada entre tratamientos (estimador central), se han de tener en cuenta los valores de los límites del intervalo de confianza.

A pesar de que desde un punto de vista estadístico es posible analizar la superioridad si se confirma la no inferioridad, antes de concluir que un tratamiento es clínicamente superior, se debe valorar la calidad del ensayo y la magnitud absoluta y la relevancia clínica de las diferencias observadas.

Este tipo de ensayo también se está utilizando para evaluar la seguridad de los fármacos. Un ejemplo son los ensayos de seguridad cardiovascular de los nuevos hipoglucemiantes.

El objetivo principal de estos estudios es demostrar que los nuevos hipoglucemiantes no se asocian a un aumento del riesgo cardiovascular respecto a placebo añadido al tratamiento de base. La relevancia clínica de la superioridad estadística observada en algunos de estos ensayos es controvertida.

Bibliografía

1. Real decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicación. Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos. Ministerio de Sanidad. BOE-A-2015-14082 [consultado Agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2015-14082&tn=1&p=20151224>
2. Murad MH, Asi N, Alsawas M, et al. New evidence pyramid. *BMJ Evidence-Based Medicine*. 2016;21:125-127.
3. Committee for Proprietary Medicinal Products. Points to consider on switching between superiority and non-inferiority. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;52(3):223-228.
4. Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG, Pocock SJ, Evans SJ; CONSORT Group. Reporting of non-inferiority and equivalence randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *JAMA*. 2012;308(24):2594-604.
5. Cobos-Carbó A y Augustovski F. Declaración CONSORT 2010: actualización de la lista de comprobación para informar ensayos clínicos aleatorizados de grupos paralelos. *Med Clin*. 2011;137(5):213-215.
6. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the choice of the non-inferiority margin. EMEA/CPMP/EWP/2158/99. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); julio 2005 [consultado Agosto de 2020]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-choice-non-inferiority-margin_en.pdf
7. Schumi J, Wittes JT. Through the looking glass: understanding non inferiority. *Trials*. 2011;12:106.
8. Mounsey A, Viera A, Dominik R. 7 questions to ask when evaluating a noninferiority trial. *J Fam Pract*. 2014;63(3):E4-8.
9. Mauri L, D'Agostino RB Sr. Challenges in the Design and Interpretation of Noninferiority Trials. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1357-1367.
10. Savitz AJ, Xu H, Gopal S, Nuamah I, Ravenstijn P, Janik A, et al. Efficacy and Safety of Paliperidone Palmitate 3-Month Formulation for Patients with Schizophrenia: A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Noninferiority Study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016;19(7). pii: pyw018
11. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009;361:947-957.
12. Granger CB, Alexander JH, McMurray JVV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92.
13. Ferreira-González I. Bases para la interpretación de los estudios de no inferioridad: a propósito de los estudios ROCKET-AF, RE-LY y ARISTOTLE. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67(6):432-435.
14. Althunian TA, de Boer A, Groenwold RHH, Klungel OH. Defining the noninferiority margin and analyzing noninferiority: An overview. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(8):1636-1642.
15. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, Lüscher TF, Libby P, Husni ME, et al. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med*. 2016;375(26):2519-29.
16. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51.
17. Gallant J, Lazzarin A, Mills A, Orkin C, Podzamczek D, Tebas P, et al. Bictegrovir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet*. 2017;390(10107):2063-72.
18. Nissen SE, Wolski K. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. *N Engl J Med* 2007; 356:2457-2471.
19. Holman R, Sourij H, Califf R. Cardiovascular outcome trials of glucose-lowering drugs or strategies in type 2 diabetes. *Lancet*. 2014;383:2008-17.
20. Cefalu WT, Kaul S, Gerstein HC, Holman RR, Zinman B, Skyler JS, et al. Cardiovascular Outcomes Trials in Type 2 Diabetes: Where Do We Go From Here? Reflections From a Diabetes Care Editors' Expert Forum. *Diabetes Care*. 2018;41:14-31.
21. Food and Drug Administration (FDA). FDA Proposes Broad Approach for Conducting Safety Trials for Type 2 Diabetes Medications. Estados Unidos de América (EUA): Marzo 2020 [consultado Octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-propose-broad-approach-conducting-safety-trials-type-2-diabetes-medications>
22. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes. CPMP/EWP/1080/00 Rev-2. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); Enero 2018 [consultado Octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-medicinal-products-treatment-prevention-diabetes-mellitus>

Fecha de redacción: **Septiembre 2020**

En el próximo número: **Medicina de precisión**

Butlletí d'Informació Terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya

Dirección: Marta Chandre

Subdirección: Pilar López

Coordinación editorial: Laura Diego i Laia Robert

Coordinación de la Comissió d'Informació Terapèutica: Núria Escoda Geli

Comité científico: Jordi Camarasa, Laura Diego, Núria Escoda, Francesc de B. Ferrer, Pilar López, Roser Llop, Josep Manuel Llop, Rosa Madrdejós, Eduardo L. Mariño, Carlos Martín, Andrea Molina, Eva Martínez, Alba Prat, Manel Rabanal, Laia Robert, Mónica Sanmartín, Amelia Troncoso, Laura Villamarín, Noemí Villén

Secretaria Técnica: Ester Saperas

Soporte técnico: CedimCat

ISSN: 1579-9441

Para la reproducción total o parcial de esta publicación, es necesario hacer la solicitud en la **Secretaria Técnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Gerència de Prestacions Farmacèutiques i Accés al Medicament**, Travessera de les Corts, 131-159, 08007 Barcelona

Se pueden consultar todos los números publicados desde el año 1999 en:

<http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/butlletins/butlletí-d-informacio-terapeutica-bit/>

<http://medicaments.gencat.cat/ca>

