



Estudos de não-inferioridade: fundamentos e utilização

Autor: Gilson Feitosa¹

A criação das evidências que fundamentam as diretrizes para a prática médica se baseia na concepção bem estabelecida dos ensaios clínicos randomizados, desde os meados do século passado.

As novas terapêuticas que surgiam eram comparadas ao não-tratamento ou a placebo, como estudos de superioridade, em que se procurava demonstrar a maior eficácia do novo tratamento. Eventualmente, com o evoluir dos recursos terapêuticos, novos tratamentos foram comparados a tratamentos antigos com o fito de testar a sua superioridade.

A partir dos anos 80 começaram a surgir os estudos de não-inferioridade, em que novos tratamentos são comparados a controles ativos, e não mais placebo, tentando verificar se a sua eficácia é semelhante, admitindo-se a possibilidade que seu efeito possa até ser ligeiramente menor do que o do tratamento padrão, desde que se garanta, com um bom grau de certeza, que não haja a possibilidade de que seja menos eficaz, além de um ponto de tolerabilidade, considerado aceitável e preestabelecido.

Obviamente, para que tal esforço traga algum benefício potencial ao paciente, concebe-se abrir mão de um grau mínimo de eficácia, para obter vantagens palpáveis de outro tipo, tais como: uma melhor comodidade posológica ou melhor tolerabilidade ou um menor custo.

Na prática, este último é o menos observável dos benefícios, já que as novas medicações ou dispositivos costumam aparecer com um custo maior que o anterior.

Há vários exemplos recentes, como o do advento dos novos anticoagulantes que, quando comparados à varfarina, oferecem a vantagem de menor necessidade de controle laboratorial da sua ação, ou dos novos IECAs que podem ser usados 1 vez ao dia, em comparação ao captopril, já que este exige, para alcançar sua maior eficácia terapêutica, uma dosagem de 3 tomadas ao dia.

No delineamento de um estudo de não-inferioridade há, portanto, um tratamento ativo a ser comparado ao novo tratamento e há de se ter uma definição precisa do

efeito que o tratamento-padrão conhecidamente exerce em relação ao não-tratamento ou em relação ao placebo, com base em estudos anteriormente concluídos. Considera-se até um menor efeito do tratamento novo, desde que não ofereça a possibilidade de ultrapassar uma margem predefinida de inferioridade inaceitável.

Para exemplificar, consideremos que, num experimento contra placebo, o tratamento-padrão tivesse mostrado um efeito médio de 30% em eficácia e o seu intervalo de confiança fosse de 20 a 40%.

Uma nova intervenção uma nova intervenção que teste a não-inferioridade em relação ao tratamento-padrão terá que apresentar um tamanho de efeito que seja semelhante e, mesmo que seja ligeiramente menor que o do padrão, seu intervalo de confiança não poderá ultrapassar o valor de 20% preestabelecido. A figura seguinte demonstra as distintas possibilidades em trabalhos de não-inferioridade:

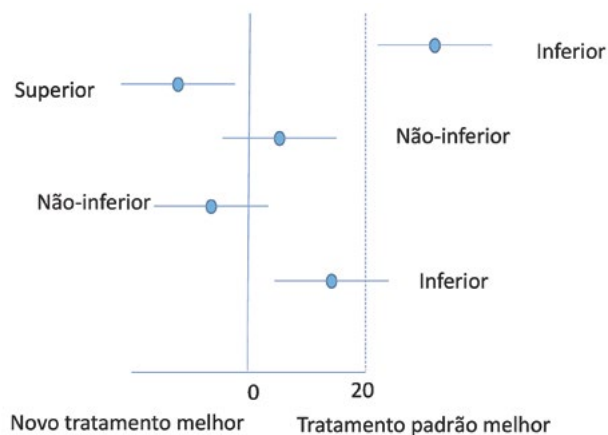


Figura 1 - Possibilidades de resultados em estudos de não-inferioridade 0 e 20%, considerando-se risco relativo. Pode ser em valores absolutos também. Linha vertical sólida = 0 efeito igual ao do tratamento-padrão. Linha vertical interrompida = margem admissível de não-inferioridade para o estudo hipotético.

Algumas considerações adicionais devem ser feitas. Primeiro, o estudo-padrão comparativo deve ser, de fato, eficaz e contemporâneo, sendo bastante inadequada a comparação com um tratamento já ultrapassado. Segundo, em situações onde o intervalo de confiança seja muito amplo, os resultados costumam ser inconclusivos, daí porque, em estudos de não-inferioridade, costumam-se ver números expressivos de volume amostral.

REFERÊNCIAS

1- Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for industry: non-inferiority clinical trials. Draft guidance. 2010. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm202140.pdf>.

2- Stuart J. Pocock, PHD, Tim C. Clayton, MSC, Gregg W. Stone, MD Challenging Issues in Clinical Trial Design Part 4 of a 4-Part Series on Statistics for Clinical Trials J Am Coll Cardiol 2015;66:2886–98

1- Editor RSHSI

Endereço para correspondência: gfeitosa@cardiol.br