



Por que realizar ensaios clínicos de não inferioridade?

Patricio Maskin^{1,2}, Juliana Carvalho Ferreira^{1,3}, Cecilia María Patino^{1,4}

CENÁRIO PRÁTICO

Um ensaio clínico duplo-cego, randomizado, controlado por placebo e de não inferioridade avaliou a eficácia da adição de cinco dias extras de tratamento com β -lactâmicos (amoxicilina mais clavulanato) versus placebo após três dias dessa terapia na cura clínica de adultos clinicamente estáveis e moderadamente graves com pneumonia adquirida na comunidade internados em 16 hospitais na França.⁽¹⁾ Os resultados mostraram que 77% dos participantes do grupo placebo e 68% dos participantes do grupo β -lactâmicos foram considerados clinicamente curados — a diferença entre os grupos foi 9,4% (IC 95%: -0,38 a 20,04). Os autores concluíram que o tratamento por três dias foi não inferior ao tratamento por oito dias, e que esses resultados poderiam levar a importantes reduções no consumo de antibióticos e diminuir os custos hospitalares.

ENSAIOS DE NÃO INFERIORIDADE

Entre os tipos de ensaios clínicos randomizados, os ensaios de superioridade são os mais comuns. No entanto, às vezes é importante avaliar se uma nova intervenção é não inferior (igual ou não pior) do que um tratamento existente em termos de eficácia, mas apresenta outros benefícios adicionais, como custos mais baixos, menos efeitos colaterais/adversos, administração mais fácil ou melhor adesão ao tratamento.⁽²⁾ Em nosso exemplo, os autores escolheram um ensaio clínico de não inferioridade porque seu objetivo era avaliar se um tratamento antibiótico mais curto não era pior

do que a terapia padrão, dentro de uma margem de não inferioridade (MNI) predefinida. A MNI é definida como uma diferença clinicamente aceitável na eficácia que resulta numa troca por outras vantagens do novo tratamento, como duração mais curta em nosso exemplo. Desde que o novo tratamento não seja pior do que o tratamento padrão por essa margem, o novo tratamento é considerado não inferior.

A MNI é a maior redução na eficácia do novo tratamento em comparação com o tratamento padrão que é aceitável para a comunidade de especialistas, e pode ser difícil de estabelecer. Se a largura da MNI for muito estreita, uma intervenção alternativa clinicamente aceitável pode ser considerada inferior, e se for muito larga, uma intervenção inferior pode ser considerada não inferior. A escolha da MNI requer consideração estatística e clínica, e é definida a priori e relatada no protocolo do estudo. Diretrizes recomendam definir a MNI com base em uma revisão abrangente das evidências históricas da eficácia do tratamento padrão atual, que também deve ser o comparador.

Uma vez definida a MNI (< 10% em nosso exemplo),⁽¹⁾ a hipótese do estudo é descrita. A hipótese nula (H_0) afirma que a diferença entre os grupos é maior que a margem de não inferioridade (ou seja, a nova intervenção é inferior) e a hipótese alternativa (H_1) é que a diferença entre os grupos é menor que a margem de não inferioridade (ou seja, a nova intervenção pelo menos não é pior). A abordagem estatística envolve calcular o IC95% da diferença média (no nosso exemplo)⁽¹⁾ de eficácia entre

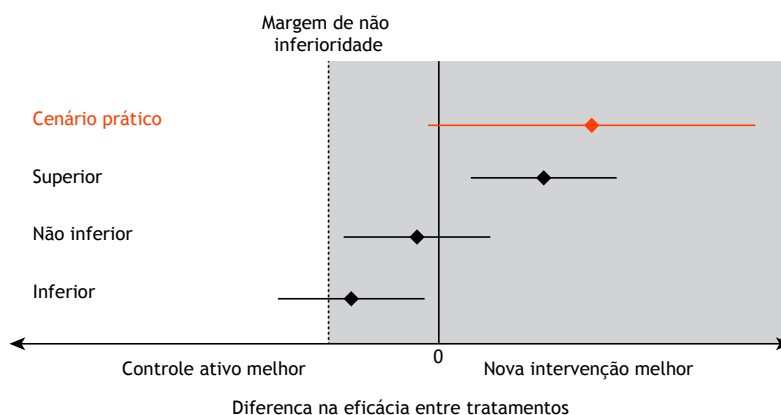


Figura 1. A figura mostra possíveis cenários de resultados de um ensaio clínico de não inferioridade. São mostradas as diferenças médias entre os grupos (círculo preto) e respectivos IC95% (barras de erro pretas) para três cenários potenciais comparando a nova intervenção com o controle ativo. A hipótese nula é que a diferença entre a nova intervenção e o controle ativo está além da margem de não inferioridade, mostrada na área sombreada. Em nosso exemplo (em vermelho),⁽¹⁾ o limite inferior do IC95% está dentro da margem de não inferioridade; portanto, a hipótese nula é rejeitada e a não inferioridade pode ser confirmada.

1. Methods in Epidemiologic, Clinical, and Operations Research—MECOR—program, American Thoracic Society/Asociación Latinoamericana del Tórax, Montevideo, Uruguay.
2. Unidad de Terapia Intensiva, Sección Neumonología, Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas – CEMIC – Buenos Aires, Argentina
3. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
4. Department of Preventive Medicine, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles (CA) USA.

os grupos e avaliar se o limite inferior do IC95% é maior que a margem de não inferioridade (Figura 1). A hipótese nula é rejeitada, e a não inferioridade pode ser confirmada, quando o limite inferior do IC95% for menor que essa margem.

PONTOS-CHAVE

1) Um ensaio de não inferioridade é o desenho apropriado para responder a uma pergunta de estudo

quando não se espera que uma nova intervenção seja superior ao tratamento padrão em termos de eficácia, mas também não é inaceitavelmente inferior e oferece vantagens adicionais.

2) A MNI é a maior redução na eficácia do novo tratamento em comparação com o tratamento padrão que é aceitável para que o novo tratamento não seja "inaceitavelmente pior". Essa margem predefinida deve ser baseada em considerações clínicas e estatísticas.

REFERÊNCIA

1. Dinh A, Ropers J, Duran C, Davido B, Deconinck L, Matt M, et al. Discontinuing β -lactam treatment after 3 days for patients with community-acquired pneumonia in non-critical care wards (PTC): a double-blind, randomised, placebo-controlled, non-inferiority trial [published correction appears in Lancet. 2021 Jun 5;397(10290):2150]. *Lancet*. 2021;397(10280):1195-1203. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00313-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00313-5)
2. Kaji AH, Lewis RJ. Noninferiority Trials: Is a New Treatment Almost as Effective as Another?. *JAMA*. 2015;313(23):2371-2372. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.6645>