

Cuando un medicamento antiasmático tiene complejo de inferioridad: ensayo de no inferioridad

Cuando un nuevo medicamento alcanza la cumbre legislativa de su aprobación, la respuesta inmediata, y adecuada, de los clínicos es preguntarse si consigue una mayor eficacia que los fármacos ya disponibles. La respuesta puede depender del resultado de interés clínico y del equilibrio relativo entre eficacia clínica, seguridad, aceptabilidad por el paciente y coste. Los estudios comparativos, normalmente financiados por las compañías farmacéuticas, tratan de determinar el valor relativo de los nuevos fármacos, en relación con los antiguos, en este marco de incertidumbre.

En este número de *PEDIATRICS*, García et al presentan un ensayo aleatorizado multicéntrico, doble ciego, frente a control activo que compara la eficacia de montelukast oral y fluticasona inhalada en niños de 6-14 años de edad con asma leve persistente¹. La hipótesis principal del estudio fue que montelukast no era inferior a fluticasona en el cambio del porcentaje de “días sin rescate” por asma en el curso de 1 año. Así pues, este estudio es un ensayo de no inferioridad, un diseño de estudio relativamente reciente que comprueba la equivalencia entre un fármaco y otro. En el proceso de aprobación del fármaco se utiliza un ensayo con control activo en lugar de un estudio controlado con placebo cuando, por ejemplo, no resultaría ético asignar de forma aleatoria a placebo. Más recientemente, los diseños de no inferioridad se han utilizado en estudios tras la comercialización para establecer la equivalencia de un fármaco con los ya disponibles en el mercado². La apuesta de estos estudios es elevada: para los pacientes cuyo tratamiento se puede modificar como consecuencia de los hallazgos y para las compañías farmacéuticas que venden los fármacos. ¿Cómo debe evaluar el lector los ensayos de no inferioridad y qué podemos aprender del estudio de García et al?

El concepto de ensayo de no inferioridad es sencillo: se estudia el fármaco experimental (montelukast) frente a un fármaco de control (fluticasona inhalada) respecto a un resultado prefijado. Si la diferencia de resultado está dentro de un margen predeterminado, se puede afirmar que el fármaco “no es inferior”. Dicho con mayor formalidad, la hipótesis nula indica que la diferencia de resultado supera el margen predeterminado. Se rechaza esta hipótesis si el test unilateral de la hipótesis es inferior al valor alfa de significación (p. ej., 0,05) o si el intervalo de confianza de la diferencia de resultados no supera el valor de este margen predeterminado. En otras palabras, el fármaco no es inferior si la probabilidad de que la diferencia de resultados supere al margen es inferior al 5%.

Antes de aceptar la proclamación de equivalencia, los ensayos de no inferioridad deben cumplir 2 condiciones

importantes^{3,4}. En primer lugar, el fármaco de comparación debe mostrar en el ensayo la misma actividad que en los estudios anteriores que establecieron su eficacia. Si, por alguna razón, el fármaco de comparación no es tan eficaz en el ensayo como lo determinado históricamente, el fármaco de ensayo puede ejercer un efecto débil, o incluso nulo, y, aun así, ser declarado comparable. Esto significa que el mal cumplimiento del paciente con el fármaco de comparación puede llevar a la conclusión de la no inferioridad del fármaco de ensayo. En ausencia de un grupo placebo, el lector debe estudiar detenidamente la población de estudio, las intervenciones de tratamiento y de control activo y el cumplimiento del paciente con el protocolo de estudio para determinar si las condiciones del fármaco de comparación en el estudio fueron razonablemente similares a las de anteriores ensayos de eficacia.

¿Alcanzó el grupo de fluticasona en el estudio de García et al el grado de eficacia publicado con anterioridad? Ningún ensayo previo de la eficacia clínica pediátrica de fluticasona inhalada había durado 52 semanas. Lo que es más importante, los lectores deben fijarse en que “...no se intentó mantener el estricto cumplimiento de los procedimientos del estudio, excepto que sería realizado durante la práctica clínica normal para aproximarse al empleo real de los 2 tratamientos”. Así pues, el estudio de García et al no es un ensayo de no inferioridad de la eficacia, sino de la efectividad. En ausencia de un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo de la efectividad de fluticasona, es difícil evaluar la idoneidad del grupo de fluticasona en el estudio de García et al.

El lector puede evaluar con mayor facilidad la segunda condición: el margen predeterminado del resultado no debe ser clínicamente significativo. El problema del concepto de importancia clínica es la subjetividad. ¿Quién debe decidir el margen: los clínicos, los investigadores del estudio o los pacientes? Para diferencias muy pequeñas, la cuestión es discutible, pero cuando el margen es mayor puede superar una diferencia que, aun considerada pequeña por los investigadores, sea importante para el paciente o su familia.

La variable principal del estudio de García et al. fue el cambio porcentual de los días sin rescate por asma (“sin rescate” se definió como la ausencia de medicación de rescate o de empleo de asistencia sanitaria relacionada con el asma). Ambos grupos mostraron muy buena evolución, y el porcentaje de días sin rescate fue del 84% en el grupo de montelukast y de 86,7% en el de fluticasona. El margen predeterminado por los investigadores fue del -7%, cerca de 2 días al mes. En reali-

dad, la diferencia ajustada fue del -2,8%, menos de 1 día al mes, lo que probablemente no sea importante para los pacientes. Se rechazó la hipótesis nula y los investigadores aceptaron que montelukast no fue inferior respecto al cambio en los días sin rescate en la población de estudio.

El estudio también observó que fluticasona fue superior en varios resultados secundarios: cambio porcentual del FEV₁ previsto, porcentaje de días de empleo de β -agonista, empleo de otras medicaciones de rescate, empleo de corticoides sistémicos, proporciones de pacientes con crisis asmática y calidad de vida relacionada con el asma. No hubo diferencias en el cambio del FEV₁, los eosinófilos sanguíneos ni en el empleo de agonistas no β adicionales o de corticoides no sistémicos como medicación de rescate.

No es probable que este estudio cambie el panorama de la opinión médica acerca de la equivalencia de montelukast y los corticoides inhalados. La evidencia de tal equivalencia es sólida en los adultos, aunque sea incompleta en los niños. La revisión Cochrane Collaboration más reciente (octubre de 2003) concluyó que, en los adultos, "los corticoides inhalados a dosis de 400 μ g de beclometasona/día o equivalente son más efectivos que los agentes antileucotrienos administrados a las dosis habituales autorizadas"⁵. Desgraciadamente, sólo se encontró un ensayo pediátrico en inglés con resultado clínico; los investigadores utilizaron un diseño abierto y encontraron resultados similares en 124 niños⁶. La actualización de 2002 de las NIH Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma concuerda con la Cochrane Collaboration: "por ello, según los datos disponibles que comparan LATRA (antagonistas del receptor de leucotrienos) con los corticoides inhalados, el cuadro de expertos concluye que los corticoides inhalados deben ser la opción terapéutica preferente en adultos con asma leve persistente y, por extrapolación, en los niños mientras no se disponga de datos publicados de esta comparación"⁷. Estas recomendaciones son generales, y la respuesta individual del paciente puede variar de muy escasa a elevada, tanto con corticoides inhalados como con modificadores de los leucotrienos⁸.

El principio de manejo más importante no es la selección inicial del mejor fármaco de control de los disponibles, sino la supervisión, regular y a largo plazo, de los niños con asma persistente. Cuando un niño presente síntomas o afección funcional, se puede aumentar la dosis del fármaco de comparación o sustituirlo por otro, o incluso añadir otro medicamento. Este tipo de seguimiento constante permite determinar el régimen óptimo para cada paciente.

En el vasto panorama de los ensayos farmacológicos, los "nubarrones del horizonte" consisten en observar que la mayoría de los estudios han dejado a la fuente de financiación la predicción del resultado del estudio⁹⁻¹³. Esta relación también es importante en los ensayos de comparación de fármacos antiasmáticos (autor, resultados no publicados, 2005). Al fin y al cabo nos resta la

molesta pregunta: ¿cómo podemos juzgar la máxima cima de la eficacia farmacológica de los controladores del asma si las herramientas de medición están diseñadas y pagadas por investigadores con interés comercial en los resultados?

DAVID C. GOODMAN, MD, MS
The Center for the Evaluative Clinical Sciences.
The Department of Pediatrics, Dartmouth Medical School.
Hanover, NH.

Conflicto de intereses. El autor había sido consultor de Merck & Co., Inc.

BIBLIOGRAFÍA

1. García MLG, Wahn U, Gilles L, Swern A, Tozzi CA, Polos P. Montelukast, compared with fluticasone, for control of asthma among 6- to 14-year-old patients with mild asthma: the MOSAIC Study. *Pediatrics*. 2005;116:360-9.
2. Steinijans VW, Neuhauser M, Hummel T, Leichtl S, Rathgeb F, Keller A. Asthma management: the challenge of equivalence. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1998;36:117-25.
3. James Hung HM, Wang SJ, Tsong Y, Lawrence J, O'Neil RT. Some fundamental issues with non-inferiority testing in active controlled trials. *Stat Med*. 2003;22:213-25.
4. D'Agostino RB Sr, Massaro JM, Sullivan LM. Non-inferiority trials: design concepts and issues: the encounters of academic consultants in statistics. *Stat Med*. 2003;22:169-86.
5. Ducharme F, Di Salvio F. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(2):493-5.
6. Maspero JF, Duenas-Meza E, Volovitz B, et al. Oral montelukast versus inhaled beclomethasone in 6- to 11-year-old children with asthma: results of an open-label extension study evaluating long-term safety, satisfaction, and adherence with therapy. *Curr Med Res Opin*. 2001;17:96-104.
7. Program NAEAP. Expert Panel Report: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma: Update on Selected Topics 2002. Bethesda: National Institutes of Health; 2003. NIH Publication N.º 02-5074.
8. Knorr B, Matz J, Bernstein JA, et al. Montelukast for chronic asthma in 6- to 14-year-old children: a randomized, double-blind trial. *Pediatric Montelukast Study Group*. *JAMA*. 1998;279:1181-6.
9. Yaphe J, Edman R, Knishkowsky B, Herman J. The association between funding by commercial interests and study outcome in randomized controlled drug trials. *Fam Pract*. 2001;18:565-8.
10. Djulbegovic B, Lacey M, Cantor A, et al. The uncertainty principle and industry-sponsored research. *Lancet*. 2000;356:635-8.
11. Melander H, Ahlqvist-Rastad J, Meijer G, Beermann B. Evidence based medicine: selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. *BMJ*. 2003;326:1171-3.
12. Bhandari M, Busse JW, Jackowski D, et al. Association between industry funding and statistically significant pro-industry findings in medical and surgical randomized trials. *CMAJ*. 2004;170:477-80.
13. Montgomery JH, Byerly M, Carmody T, et al. An analysis of the effect of funding source in randomized clinical trials of second generation antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Control Clin Trials*. 2004;25:598-612.