



Evaluación de la eficacia

Ensayos de superioridad

Taller 3

Francesc Puigventós,
Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Son Espases. Palma de Mallorca
Mercedes Galván, Angel Órpez.
Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla



presentación

- ¿Es más efectivo el nuevo tratamiento o es un equivalente terapéutico?

El 1er punto clave

1. Medicamentos con evidencias de **equivalencia de eficacia**

2. Medicamentos con evidencias de **mayor eficacia**

Niveles de evidencia

Table 2 Levels of evidence

Level of evidence A	Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses.
Level of evidence B	Data derived from a single randomized clinical trial or large non-randomized studies.
Level of evidence C	Consensus of opinion of the experts and/or small studies, retrospective studies, registries.

Table 1 Classes of recommendations

Classes of recommendations	Definition
Class I	Evidence and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial, useful, effective.
Class II	Conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of the given treatment or procedure.
Class IIa	Weight of evidence/opinion is in favour of usefulness/efficacy.
Class IIb	Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion.
Class III	Evidence or general agreement that the given treatment or procedure is not useful/effective, and in some cases may be harmful.

Niveles de evidencia

Equivalencia terapéutica: concepto y niveles de evidencia

Localizador web
Artículo 208.150

Olga Delgado Sánchez^a, Francesc Puigventós Latorre^a, Manel Pinteño Blanco^b
y Pere Ventayol Bosch^a

^aServicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitari Son Dureta. Palma de Mallorca. Islas Baleares.
^bServicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Comarcal de Inca. Inca. Islas Baleares. España.

POSICIONAMIENTO DE LOS MEDICAMENTOS EN GUÍAS TERAPÉUTICAS Y PROTOCOLOS CLÍNICOS

Tabla 2. Clasificación de niveles y grados de evidencia de equivalencia terapéutica

	Niveles de evidencia		Grados de evidencia	
	Niveles de evidencia	Tipos de estudio	Calidad elevada	Calidad moderada
Evidencia	1	Ensayos clínicos directos de equivalencia y de no inferioridad	Muy elevada	Elevada
Estimación	2	Ensayos clínicos directos de superioridad con significación estadística y sin relevancia clínica ^a	Elevada	Moderada
	3	Ensayos clínicos directos de superioridad sin significación estadística ^a	Elevada	Moderada
	4	Ensayos clínicos indirectos. Comparación indirecta frente a un comparador común ^a	Moderada	Baja
	5	Ensayos clínicos indirectos frente a comparadores diferentes ^d Estudios observacionales ^a	Baja	Muy baja

En este artículo se presenta una revisión de las principales características metodológicas de los ensayos clínicos de equivalencia y de no inferioridad, con el fin de facilitar su lectura e interpretación. Asimismo, se propone una definición de niveles de evidencia terapéutica, cuya aplicación contribuirá a facilitar la toma de decisiones sobre el posicionamiento terapéutico de los fármacos en guías terapéuticas y protocolos clínicos.

Ensayos clínicos de equivalencia y de no inferioridad

Los ensayos clínicos aleatorizados se realizan para demostrar la eficacia de los medicamentos en diferentes regímenes terapéuticos en el tratamiento de una enfermedad. Sin embargo, cuando se trata de demostrar la eficacia de los fármacos, cuando ya cuenta con opciones terapéuticas, los nuevos fármacos deben analizar

Fase 1: evaluación de la eficacia

Se contemplan dos tipos de estrategias:

A) MEDICAMENTOS DE APROBACIÓN RECIENTE (ULTIMOS 1-2 AÑOS)

Este tipo de medicamentos suelen tener unos **pocos ensayos pivotaes** (máximo 2 ó 3) para una indicación determinada. Suelen haber sido aprobados de **forma centralizada** por la EMEA o la FDA.

B) MEDICAMENTOS REGISTRADOS DESDE HACE AÑOS

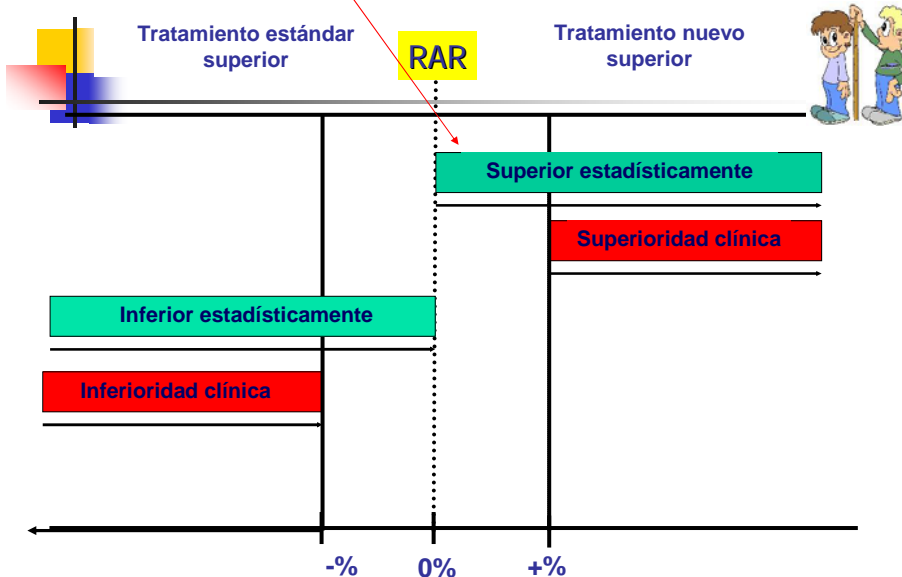
Suelen tener **muchos ensayos publicados**, además de revisiones y metanálisis. Suelen ser medicamentos que han sido aprobados por **reconocimiento mutuo** y no disponemos de los informes de las agencias EMEA, FDA.


Fase 1: evaluación de la eficacia: ensayos clínicos

Partiendo del/los ensayo/s clínico/s disponibles,
determinar:

- 1-Magnitud y relevancia del resultado de eficacia
 - **Ensayo de Superioridad?**
 - Ensayo de Equivalencia o No Inferioridad?
- 2-Validez interna
- 3-Validez externa y aplicabilidad


Estudios de superioridad, de equivalencia y de no inferioridad





Práctica ejemplo Ensayo Horizon

(Black DM et al NEJM 2007)



Práctica: Ejemplo

The **NEW ENGLAND**
JOURNAL *of* **MEDICINE**

ESTABLISHED IN 1812 MAY 3, 2007 VOL. 356 NO. 18

Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis

Dennis M. Black, Ph.D., Pierre D. Delmas, M.D., Ph.D., Richard Eastell, M.D., Ian R. Reid, M.D.,
Steven Boonen, M.D., Ph.D., Jane A. Cauley, Dr.P.H., Felicia Cosman, M.D., Péter Lakatos, M.D., Ph.D.,
Ping Chung Leung, M.D., Zulema Man, M.D., Carlos Mautalen, M.D., Peter Mesenbrink, Ph.D., Huilin Hu, Ph.D.,
John Caminis, M.D., Karen Tong, B.S., Theresa Rosario-Jansen, Ph.D., Joel Krasnow, M.D., Trisha F. Hue, M.P.H.,
Deborah Sellmeyer, M.D., Erik Fink Eriksen, M.D., D.M.Sc., and Steven R. Cummings, M.D.,
for the HORIZON Pivotal Fracture Trial*

ABSTRACT

BACKGROUND
A single infusion of intravenous zoledronic acid decreases bone turnover and improves bone density at 12 months in postmenopausal women with osteoporosis. From the University of California, San Francisco, San Francisco (D.M.B., T.F.H.,

Práctica 1a

- ¿Es un estudio de superioridad, inferioridad o equivalencia?

The NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

Once-

Dennis M. Black, Ph.D.,
Steven Boonen, M.D., Ph.D.,
Ping Chung Leung, M.D., Zhong
John Caminis, M.D., Karen T.
Deborah Sellmeyer

BACKGROUND

A single infusion of intravenous
bone densifier at 12 months in

METHODS

In this double-blind, placebo-controlled trial, 3889 patients (mean age, 73 years) were randomly assigned to receive a single 15-minute infusion of zoledronic acid (5 mg) and 3876 were assigned to receive placebo at baseline, at 12 months, and at 24 months; the patients were followed until 36 months. Primary end points were new vertebral fracture (in patients not taking concomitant osteoporosis medications) and hip fracture (in all patients). Secondary end points included bone mineral density, bone turnover markers, and safety outcomes.

RESULTS

Treatment with zoledronic acid reduced the risk of morphometric vertebral fracture by 70% during a 3-year period, as compared with placebo (3.3% in the zoledronic-acid group vs. 10.9% in the placebo group; relative risk, 0.30; 95% confidence interval [CI], 0.24 to 0.38) and reduced the risk of hip fracture by 41% (1.4% in the zoledronic-acid group vs. 2.5% in the placebo group; hazard ratio, 0.59; 95% CI, 0.42 to 0.83). Non-vertebral fractures, clinical fractures, and clinical vertebral fractures were reduced by 25%, 33%, and 77%, respectively ($P < 0.001$ for all comparisons). Zoledronic acid was also associated with a significant improvement in bone mineral density and bone metabolism markers. Adverse events, including change in renal function, were similar in the two study groups. However, serious atrial fibrillation occurred more frequently in the zoledronic acid group (in 50 vs. 20 patients, $P < 0.001$).

CONCLUSIONS

A once-yearly infusion of zoledronic acid during a 3-year period significantly reduced the risk of vertebral, hip, and other fractures. (ClinicalTrials.gov number, NCT00400000)

Práctica 1b

- Identificar y anotar cuales son los objetivos principales y tipo de variable en que se expresan*
- Identificar dos objetivos secundarios de eficacia y tipo de variable en que se expresan
- Identificar dos objetivos secundarios de seguridad y tipo de variable en que se expresan
 - *Continua, Cualitativa (tipo), Time to Event

- Identificar y anotar cuales son los objetivos principales y tipo de variable en que se expresan*

Objetivo	Variable	Tipo de Variable*

- Identificar dos objetivos secundarios de eficacia y tipo de variable en que se expresan

Objetivo	Variable	Tipo de Variable*

- Identificar dos objetivos secundarios de seguridad y tipo de variable en que se expresan

Objetivo	Variable	Tipo de Variable*

*Continua, Cualitativa (tipo), Time to Event.

Recordar:

Identificación de resultados del estudio de interés para la evaluación

- **Resultados principales o primarios**
 - De interés es el resultado principal que responde al objetivo principal y al diseño del estudio.
- **Resultados secundarios**
 - Resultados secundarios de relevancia clínica
 - Resultados secundarios de seguridad
- **Datos de subgrupos**
 - De existir en el ensayo clínico subgrupos de pacientes con una relación de eficacia diferente y ello es importante para estratificar y establecer un protocolo de indicación del fármaco.
- **Análisis "post-hoc", ir de pesca?**

Recordar:

Tipos de variables: Ejemplos

- **Cualitativas: Binarias o dicotómicas**
 - Ejemplos: % de pacientes con respuesta total o parcial, % de curaciones.
 - **Forma de expresión: RR, OR, RRR, RAR**
- **Continuas o cuantitativas**
 - Ejemplos: cambio en el diámetro del tumor (cm). Duración mediana de la respuesta (meses), Presión arterial (mmHg), Niveles analíticos glucemia,..
 - **Forma de expresión: Medias, Medianas**
- **Time-to-Event (Supervivencia)**
 - Ejemplos: Curva de supervivencia libre de enfermedad en función del tiempo.
 - **Hazard Ratio (HR)**
 - **Tiempo mediano de supervivencia**

Práctica 2

- Buscar los datos y calcular resultados medidas absolutas y relativas de:
 - Resultados principales
 - Fracturas vertebrales
 - ¿Cuál es el numerador y el denominador?
 - Riesgo o incidencia en grupo control (A) y en grupo intervención (B)
 - Resultado secundario de seguridad:
 - Fibrilación auricular
 - ¿Cuál es el numerador y el denominador?
 - Riesgo o incidencia en grupo control (A) y en grupo intervención (B)

Calcular:

Resultados fracturas vertebrales

Variables binarias		
Formula	Terminología	Cálculo y resultado en %
A	Riesgo, incidencia, proporción grupo control o grupo base	
B	Riesgo, incidencia, proporción grupo intervención	
B-A	RAR (Reducción Absoluta del Riesgo) o Diferencias de Riesgo o Riesgo Atribuible	
100/(B-A)	NNT (Numero Necesario a Tratar) o NND	
B/A	RR (Riesgo Relativo o Razón de Riesgos)	
B'/A'	OR (Odds Ratio)	
[(B-A) / A] x 100	RRR (Reducción del Riesgo Relativo)	
Odds de A = A' = casos/ no casos grupo control Odds de B = B' = casos/no casos grupo intervención		

Calcular:

Resultados fibrilación auricular

Variables binarias		
Formula	Terminología	Cálculo y resultado en %
A	Riesgo, incidencia, proporción grupo control o grupo base	
B	Riesgo, incidencia, proporción grupo intervención	
B-A	RAR (Reducción Absoluta del Riesgo) o Diferencias de Riesgo o Riesgo Atribuible	
100/(B-A)	NNT (Numero Necesario a Tratar) o NND	
B/A	RR (Riesgo Relativo o Razón de Riesgos)	
B'/A'	OR (Odds Ratio)	
[(B-A) / A] x 100	RRR (Reducción del Riesgo Relativo)	

Odds de A = A' = casos/ no casos grupo control
Odds de B = B' = casos/no casos grupo intervención

Recordar:

Variables binarias: Lo más habitual

Forma de presentar los datos de eficacia de un ensayo clínico.

Ejemplo sobre resultados de curaciones en un ensayo clínico en que el Grupo A corresponde al grupo control y Grupo B al grupo intervención.

Fórmula	Terminología	
A	Riesgo (<u>incidencia, proporción</u>) grupo control o riesgo base	
B	Riesgo (<u>incidencia, proporción</u>) grupo intervención	
B - A	RAR (Reducción Absoluta del Riesgo o Diferencias de Riesgo o Riesgo atribuible)	
1 / (B-A)	NNT (Numero Necesario a Tratar). Es decir que es igual a 1/RAR	100/(B-A)
B / A	RR (Riesgo Relativo o Razón de Riesgos)	
B'/A'	OR (Odds ratio)	
[(B-A) / A] x 100	RRR (Reducción Relativa del Riesgo). Es decir que es igual a 1-RR	

Odds de B = B' = casos/no casos grupo intervención
Odds de A = A' = casos/no casos grupo control

Práctica 3

- A) Calcular IC 95% de las medidas absolutas y relativas
 - Calculadora programa CASPE (se adjunta).
 - Añadirlos a la tablas anteriores

- B) Calcular NNT/NND y sus IC 95%. Calculadora y gráficos Chris Cates
 - Calculadora Chris Cates <http://www.nntonline.net/visualrx/>
 - Cálculo NNT (IC95%) y gráficas fracturas vertebrales y de cadera

- C) Representarlos en la tabla modelo Génesis
 - De:
 - El resultado principal: Fracturas vertebrales
 - El resultado secundario: Fibrilación auricular grave

Calculadoras disponibles

Ventajas e inconvenientes

Fuentes de información útiles para: - Microsoft Internet Explorer

Archivo Edición Ver Favoritos Herramientas Ayuda

Dirección <http://genes3.sefh.es/Enlaces/Calculadoras.htm>

Utilidades

Calculadoras de NNT, RR y RRA con intervalos de confianza 95 %, en internet
Variables binarias

Programa CASPe
Muy práctico y con definiciones claras. El grupo CASPe tiene desarrolladas otras calculadoras y aplicaciones de gran interés que pueden consultarse y bajarse de internet.
Los NNT y IC95 % redondean decimales hacia su valor superior.
<http://www.redcasppe.org/herramientas/hojas.asp>

Programa SIGN
El grupo SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) tiene desarrollado un programa excel el "Risk calculator" que pueden consultarse y bajarse de internet. Es muy parecido a CASPe con la diferencia que los NNT y sus IC95 % incluyen decimales, lo que puede hacerlos más útiles para cálculos farmacoeconómicos.
<http://www.sign.ac.uk/methodology/index.html>

Programa SIGN modificado
Al programa excel se le ha añadido un bloque de nuevos campos que permiten realizar los cálculos a partir de la **n global** de cada grupo y del número de eventos expresado **en porcentajes**.
Esta adaptación fue realizada por **Emilio Alegre** y se empleó en las prácticas del 2º curso-taller de metodología Génesis organizado por el SAFH en diciembre de 2006. Enlace: [Pulse aquí](#)

Risk Reduction Calculator
(Alan Schwartz of the Department of Medical Education at the University of Illinois at Chicago)
En este programa cuando el IC 95 % del RAR atraviesa el 0, el IC del NNT de uno de los extremos es infinito. En realidad el signo de uno de los extremos del IC es contrario al otro, siendo compatible con infinito y también con la opción contraria.
<http://araw.mede.uic.edu/cgi-bin/rntcalc.pl>

FRM calculator

Inicio 6 Explorador de ... Microsoft PowerPoi... Microsoft Photo Edi... Enlaces de Interés ... Fuentes de infor... 20:09

Abrir en vuestro PC

Con CASPe

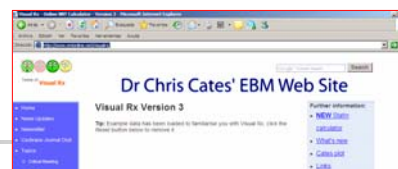
■ Práctica

VALORACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS		
ENSAYO CLÍNICO:	Ejemplo	
Evento evaluado:		
Referencia:		
	GRUPO CONTROL	GRUPO EXPERIMENTAL
Pacientes incluidos	1000	1030
Pacientes perdidos	0	0
Pacientes con evento	234	200
Pacientes evaluados	1000	1030
Tasa de pérdidas	0,0%	0,0%
	[]	
	EVALUADO	IC 95%
RA control	23,4%	20,8% a 26,0%
RA experimental	19,4%	17,0% a 21,8%
RR	0,83	0,70 a 0,98
RRR	-17,0%	-29,8% a -1,9%
RAR	-4,0%	-7,5% a -0,4%
NNT	-26	-250 a -14
OR	0,79	0,64 a 0,98

Acceder on line

Con Chris Cates

<http://www.nntonline.net/visualrx/>



Recordar:

1-Para valorar mejor la magnitud y relevancia clínica de los resultados de eficacia

■ **Medidas relativas:**

- Riesgo Relativo (RR)
- Reducción Relativa del Riesgo (RRR)
- Odds Ratio (OR)
- Hazard Ratio (HR)

■ **Medidas absolutas:**

- Reducción Absoluta del Riesgo (RAR)
- Número Necesario a Tratar (NNT)



■ **Resultados de eficacia grupo estudio y grupo control (%)**

- **RAR**
- **NNT**

La RAR (Reducción Absoluta del Riesgo o Diferencia de Riesgo o Riesgo atribuible).
Es la diferencia de proporciones de un acontecimiento entre el grup control y el grupo intervención.

NNT=100/RAR
Número necesario de pacientes a tratar con el nuevo tratamiento para producir una unidad adicional de eficacia.

Recordar:

¿Cómo presentar los datos de los ensayos publicados?

Resultados eficacia grupo estudio y grupo control (%), RAR, NNT, IC95%

Referencia:					
Breve descripción del ensayo					
	Grupo estudio N (nº pac)	Grupo control N (nº pac)	RAR (IC 95%)*	P	NNT (IC 95%)
Resultado principal	<i>b</i>	<i>a</i>	<i>b-a</i>		<i>100/(b-a)</i>
Resultados secundarios de interés					
Resultados por subgrupos					

(*) IC 95 % se exponen en la tabla solo si $p < 0,05$
(**) IC 95 % se calculan con programas de ayuda disponibles en internet.

C. Extracción de datos del ensayo y presentación de resultados sistema madre de Génesis

Revisar datos del ensayo Horizon y presentarlos en tablas modelo según el tipo de variable: Buscar ejemplos de resultados para cada modelo de tabla (al menos 1 por modelo)

Presentación de datos variables binarias

1-Modelo general de tabla de resultados de eficacia. Variables binarias:

Referencia					
Resultados					
Variable evaluada en el estudio	Trat estudiado N (nº pac)**	Trat control N (nº pac)**	RAR (IC 95%)* Diferencia Riesgo Absoluto *	p	NNT (IC 95%)*
Resultado principal -Breve descripción variable	%	%	% (IC95 : x% a x%)	p	X (x a x)
Resultados secundarios de interés -Breve descripción variable	%	%	% (IC95 : x% a x%)	p	X (x a x)

(*) IC 95 % y el NNT se exponen en la tabla solo si p<0,05
 (*) Calculadoras para variables binarias: RAR y NNT y sus IC 95 %. **CASPe. Pulse aquí.; SIGN: Pulse aquí.**
 (**) Si n es diferente para el resultado secundario y cada subgrupo, exponerlo después del resultado

Para variables continuas la presentación de resultados será la siguiente (tabla 1.2):

Modelo 2 Resultados variables continuas					
Variable evaluada en el estudio y unidad de medida	Trat estudiado N (nº pac)**	Trat control N (nº pac)**	Diferencia de medias (IC 95%)*	p	—
Resultado principal -Breve descripción variable	media	media	Diferencia de medias (IC95% : x a x)	p	—

(*) Calculadora para variables continuas: R. Saracho. [Pulse aquí](#)

(**) Si n es diferente para el resultado secundario y cada subgrupo, exponerlo después del resultado

Para análisis de supervivencia, o time to event:

Modelo 3a : Para resultados de análisis de supervivencia: HR y RRR					
Variable evaluada en el estudio	Hazard ratio HR (IC 95%)	p	RRR (IC95%)		
Resultado principal -Breve descripción variable (Ej: Supervivencia global, Supervivencia libre de enfermedad)	x (IC95 : x a x)	p	X% (x% a x%)		

Modelo 3b: Para resultados de análisis de supervivencia: RAR y NNT a un tiempo determinado


Variable evaluada en el estudio y unidad de medida (tiempo)	Trat estudiado N (nº pac en el tiempo t)	Trat control N (nº pac en el tiempo t)	RAR (IC 95%)* Diferencia Riesgo Absoluto *	p	NNT (IC 95%)*
Resultado principal -Breve descripción variable (Ej: Supervivencia global, Supervivencia libre de enfermedad ... a 1 año, 3 años)	%	%	% (IC95 : x% a x%)	p	X (x a x)

Nota: Altman DG, Andersen PK. Calculating the number needed to treat for trials whose the outcome is time to an event. *BMJ* 1998; 318: 1492-5

Modelo 3c: Para resultados de análisis de supervivencia: Tiempo mediano de supervivencia

Variable evaluada en el estudio y unidad de medida (mediana)	Trat estudiado N (nº pac iniciales)	Trat control N (nº pac iniciales)	Diferencia de medianas	p	—
Resultado principal -Breve descripción variable (Ej: Tiempo mediano de supervivencia)	mediana	mediana	Diferencia de medianas	p	—

Nota: Pendiente de validar la posibilidad de incorporar IC95% y valores p en este apartado



Cálculo de NNT en estudios con análisis de supervivencia o "time to event"

Revisión Ene 2011

**BMC Medical Research
Methodology**



Research article
Calculation of NNTs in RCTs with time-to-event outcomes: A
literature review
Mandy Hildebrandt^{1,2}, Elke Vervoeght¹ and Ralf Bender^{1,3}

[Open Access](#)

METODO 1

Altman y Andersen (1999)

- **Cálculo de NNT a un tiempo t determinado.**
 - Se basa en las probabilidades estimadas en las curvas de Kaplan Meier o el modelo de Cox
 - El NNT será **diferente para cada tiempo t**
 - *"Número medio de pacientes que necesitamos tratar para obtener un paciente adicional libre del evento en el grupo tratamiento respecto al grupo control"*
- Se dispone de calculadoras

METODO 2

Mayne (2006); Lubsen (2000)

- **Cálculo de NNT por pacientes-año**
 - Recíproco de la diferencia de Hazards
 - El NNT es constante y referido a **pacientes-año**
 - *"Número medio de pacientes-año necesarios para obtener un evento menos en el grupo tratamiento que en el grupo control"*
- **Solo el es válido**
 - si la diferencia de Hazards es constante
 - Si las probabilidades del evento son bajas, menores del 5 %.

Calculating the number needed to treat for trials where the outcome is time to an event

Douglas G Altman, Per Kragh Andersen

BMJ 1999;319:1492-5



Fig 1 de la ref Malmberg K for the Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) Study Group. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *BMJ* 1997;314:1512-5

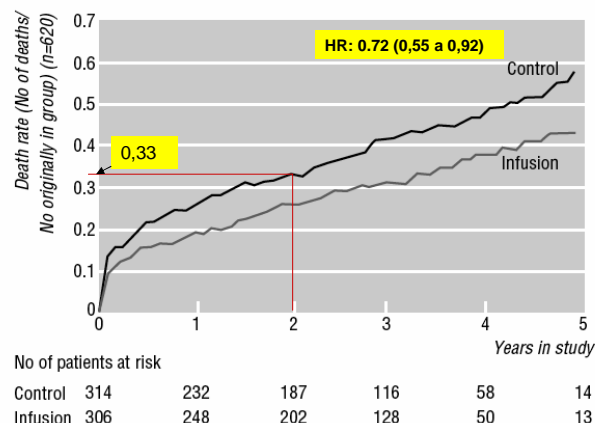


Fig 1 Actuarial mortality curves during long term follow up in patients receiving insulin-glucose infusion and in control group among total DIGAMI cohort

2

Calculating the number needed to treat for trials where the outcome is time to an event

BMJ 1999;319:1492-5

Douglas G Altman, Per Kragh Andersen

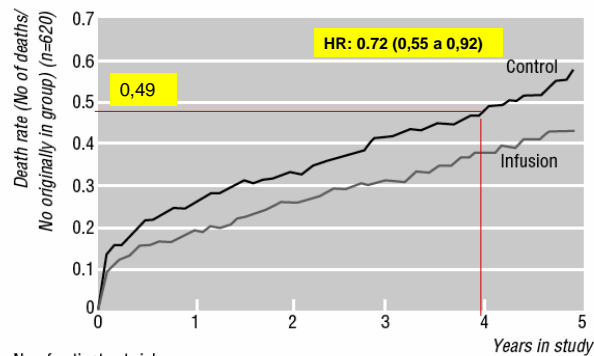
Fórmula calculadora del NNT (IC95%) a partir de HR

Hoja diseñada por E López Briz (2010)

CALCULO DE NNT Ó NNH A PARTIR DE HR (BMJ 1999; 319:1492-5)						
SUPERVIVENCIA EN CONTROL	SUPERVIVENCIA EN EXPERIMENTAL	HR	LIMITE INF IC 95%	LIMITE SUP IC 95%		
0,33		0,72	0,55	0,92		
					NNT	8,32
					IC 95%	4,68 32,67
MORTALIDAD EN CONTROL	MORTALIDAD EN EXPERIMENTAL	HR	LIMITE INF IC 95%	LIMITE SUP IC 95%		
					NNT	#DIV/0!
					IC 95%	#DIV/0! #DIV/0!

Ecuación 1.
Altman DG, Andersen PK. Calculating the number needed to treat for trials where the outcome is time to an event. *BMJ* 1999; 319:1492-5.
Hoja de Cálculo diseñada por E. López Briz (2010)

Fig 1 de la ref Malmberg K for the Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) Study Group. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *BMJ* 1997;314:1512-5



No of patients at risk						
Control	314	232	187	116	58	14
Infusion	306	248	202	128	50	13

Fig 1 Actuarial mortality curves during long term follow up in patients receiving insulin-glucose infusion and in control group among total DIGAMI cohort

2

Calculating the number needed to treat for trials where the outcome is time to an event

BMJ 1999;319:1492-5

Si están disponibles HR y su IC 95%: ^{sen}

Si a un determinado tiempo, t , la probabilidad de supervivencia en el grupo control es $S_c(t)$, entonces la probabilidad de supervivencia en el grupo activo es $[S_c(t)]^h$, donde h es el HR comparativo de los grupos.

El NNT se calcula como:

$$NNT = 1 / [[S_c(t)]^h - S_c(t)]$$

S_t Probabilidad supervivencia grupo tratamiento a un tiempo x (si no nos los dan se puede calcular de la gráfica)

-IC95%: Se repite con los IC95% del HR .

Ejemplo.

Mortalidad a los 2 y 4 años del grupo control

0,33 y 0,49 respectivamente

HR

0,72 (0,55 a 0,92)

NNT: APLICAR FORMULA y:

A 2 años: 8,3

A 4 años: 9,2

IC95%. Aplicar fórmula y:

A 2 años (4,7 a 32,7)

A 4 años (5,4 a 34,7)

Práctica 4

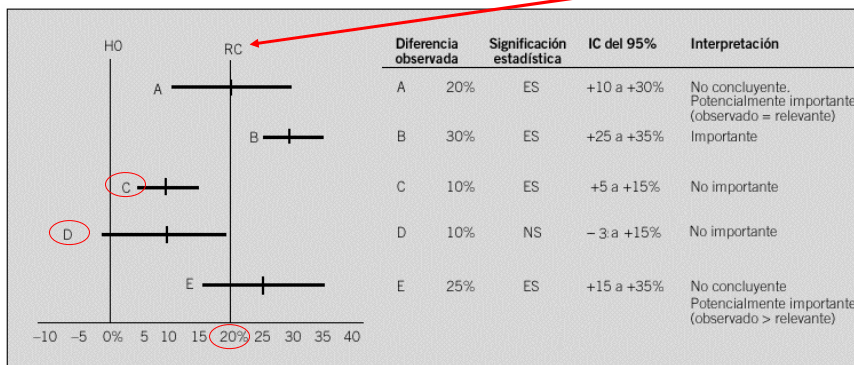
- Relevancia clínica de los resultados principales de eficacia. Valorar.
- Gráfica forest plot aproximada del RAR

Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica.

- El definir un valor como clínicamente relevante, debe considerarse desde el punto de vista clínico y desde el punto de vista estadístico.

Diferenciar entre significación estadística i significación clínica relevante

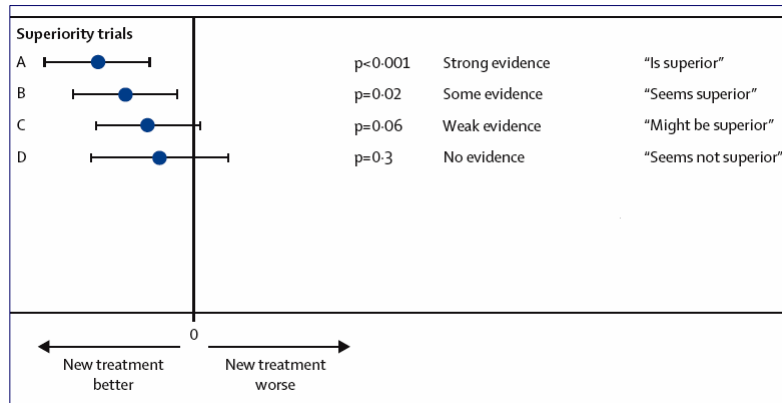
RAR (IC 95%): ¿Atraviesa el valor de relevancia clínica?



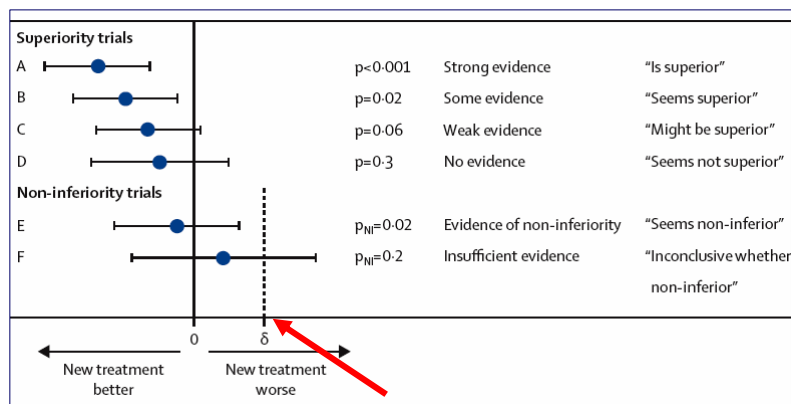
-Ejemplo C: Ensayos que muestran diferencias estadísticas, pero no se consideran importantes clínicamente

-Ejemplo D: Ensayos que no muestren diferencias estadísticas y tampoco clínicas

Diferenciar entre significación estadística i significación clínica relevante: estudios de superioridad



Diferenciar entre significación estadística i significación clínica relevante: estudios de no inferioridad



Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica.

Desde el punto de vista clínico

No es sencillo pero nos pueden ayudar algunos criterios:

Es importante la opinión del clínico y nuestro propio criterio y valoración de lo que es relevante en el contexto del **tipo de variable** (intermedia, final), **riesgo basal** y del proceso **patológico** determinado.

- En los estudios de no inferioridad y de equivalencia, se define el llamado valor "**delta**" o el valor de la media de diferencias mínimas consideradas clínicamente relevantes.
- En los estudios de superioridad podemos orientarnos en base a la estimación de diferencias de eficacia mínimas para el que se ha calculado el **tamaño muestral** del ensayo.

¿Cuánta diferencia es irrelevante?

Tema clínico

Ejemplo: El antirretroviral "A" produce un 70% de cargas virales indetectables a las 48 semanas. Opiniones de los clínicos de que valor de RAR consideran relevante para concluir que el tratamiento B es mejor.

Lugar	Delta
Barcelona-1	6%

3. Guidance for Industry. Antirretroviral Drugs Using Plasma HIV RNA Measurements- Clinical Considerations for Accelerated and Tradicional Approval Food and Drug Administration. October 2002. <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>

Si se utilizan como variable de eficacia el porcentaje de pacientes con carga viral indetectable en un momento determinado (24 semanas o 48 semanas) se considera que valores de delta del 10-12% del resultado obtenido no son clínicamente relevantes.

Actualmente la FDA recomienda valorar y justificar el delta según los resultados de los últimos estudios.

Madrid	10%
S. Sebastian	5%
Sevilla	10%

2 Criteria for appraisal of end of life treatments

- 2.1 This supplementary advice should be applied in the following circumstances and when all the criteria referred to below are satisfied:
- 2.1.1 The treatment is indicated for patients with a short life expectancy, normally less than 24 months and;
 - 2.1.2 There is sufficient evidence to indicate that the treatment offers an extension to life, normally of at least an additional 3 months, compared to current NHS treatment, and;
 - 2.1.3 No alternative treatment with comparable benefits is available through the NHS, and;
 - 2.1.4 The treatment is licensed or otherwise indicated, for small patient populations.


La paradoja...

- Un ensayo clínico de superioridad puede aportar evidencias de equivalencia:
 - Cuando un ensayo clínico de superioridad presenta resultados estadísticamente significativos pero de escasa relevancia clínica:
 - Aporta un nivel elevado de evidencia de equivalencia cuando los resultados muestran superioridad, pero de una relevancia clínica menor (teniendo en cuenta la magnitud y la variable empleada).
 - Además está refrendado por un valor de $p < 0,05$, que nos aporta un buen grado de certeza de esta relevancia clínica menor.



Práctica 5

- Niveles de confianza
 - Cálculo ejemplo Dabigatrán RE-LY
 - Los nuevos datos muestran que el riesgo de infarto de miocardio (IM) de Dabigatrán 150 mg respecto a Warfarina ha pasado de una p de 0,048 a una p de 0,12
 - Calcular niveles de confianza del riesgo de IM con calculadora Shakespeare (se adjunta).
 - Para datos iniciales publicados
 - Para datos revisados
 - Esta práctica se hará directamente en pantalla general



Niveles de confianza
Concepto de Intervalos de confianza
(IC) y de Niveles de confianza (NC)

Críticas al valor de la p

- Su valor se ha universalizado demasiado y se interpreta mal
 - "Significantitis" "to p or not to p" "ley del todo o nada"
 - Si $p > 0,05$ el resultado del estudio no sirve para nada....
 - Si $p < 0,05$ hemos hecho un gran descubrimiento.....
- "No confundir significación estadística con significación o relevancia clínica"
- El rechazo de la H_0 depende fundamentalmente de un elemento ajeno a la realidad: el tamaño muestral
- Pequeñas diferencias sin interés clínico pueden ser estadísticamente significativas con muestras muy grandes
- Importantes diferencias con interés clínico pueden no ser estadísticamente significativas a causa de un pequeño tamaño muestral

Relación entre el test de significación y el IC. Ensayos de superioridad

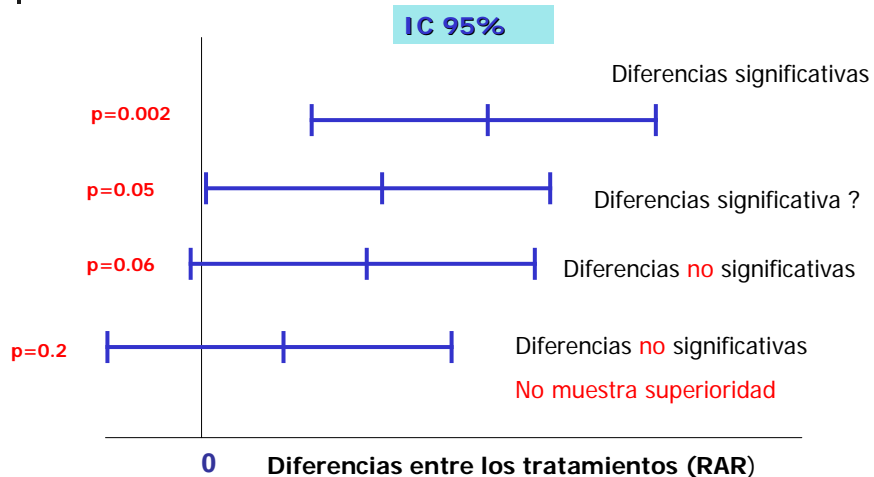
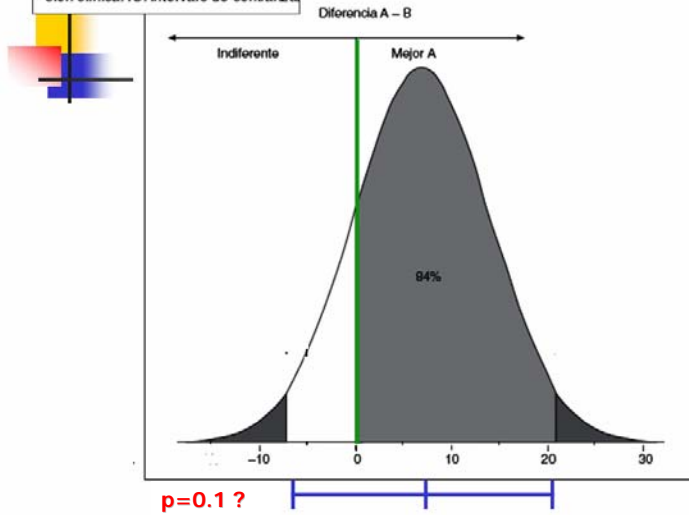
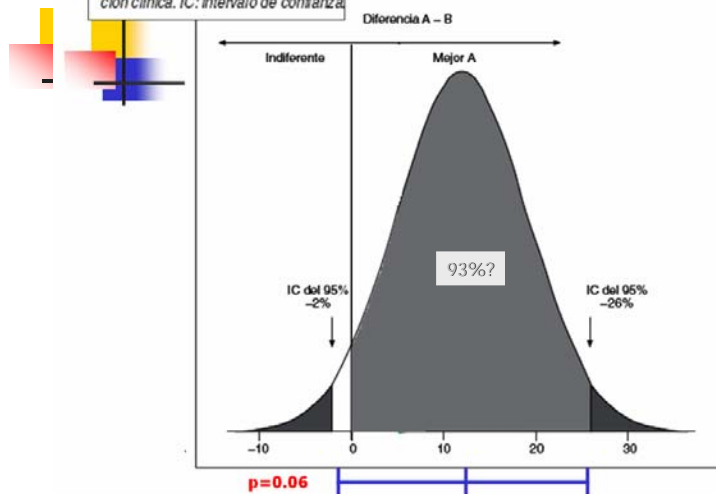


Fig. 3. Nivel de confianza y significación clínica. IC: intervalo de confianza.



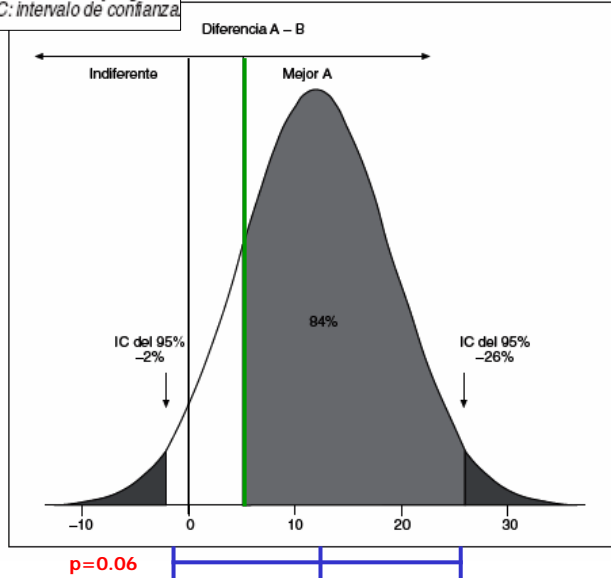
Esta probabilidad nos la define el nivel de confianza (NC) y se corresponde con un porcentaje de superficie bajo la curva. Aunque el resultado no es estadísticamente significativo, existe una alta probabilidad (84%) de que A sea, clínicamente hablando, superior a B.

Fig. 3. Nivel de confianza y significación clínica. IC: intervalo de confianza.



Esta probabilidad nos la define el nivel de confianza (NC) y se corresponde con un porcentaje de superficie bajo la curva. Aunque el resultado no es estadísticamente significativo, existe una alta probabilidad (84%) de que A sea, clínicamente hablando, superior a B.

Fig. 3. Nivel de confianza y significación clínica. IC: intervalo de confianza



Calculadora de Niveles de confianza TP Shakespeare

http://www.theshakespeares.com/confidence_calculator.html
<http://www.pitt.edu/~super1/lecture/lec10421/index.htm>

Microsoft Excel - Confidence calculator v2.0 colour for download Nov 2004

Confidence Calculator

Important

1. **Conditions of use: you must agree to the following before you proceed!**

By using this calculator you agree to [reference](#) the use of our confidence levels, clinical significance curves, and risk-benefit contours in any manuscript submitted for publication, by referencing our original publication which describes these decision-making tools:

Shakespeare TP, Gebelki VJ, Veness MJ, Simes J. Improving the interpretation of clinical studies by use of confidence levels, clinical significance curves, and risk-benefit contours. Lancet 2001; 357: 1349-1353.

You also agree that the authors **do not guarantee the accuracy** of the numbers or figures obtained from this calculator and that **you will not hold us liable** for any losses (monetary, psychological, professional or otherwise) or grievances arising from the use of this calculator. All data that you obtain should be checked by an appropriately qualified statistician. For further information and provision of feedback, please contact Dr. Shakespeare by email at: tomshakespeare@hotmail.com

Updates of this calculator may also be available for download from www.theshakespeares.com/confidence_calculator.html

More information on the benefits of confidence levels is available online in my statistics supercourse lecture at <http://www.pitt.edu/~super1/lecture/lec10421/001.htm>

Ejemplo de p approx 0,005

Confidence Calculator

Conditions of use: you must agree to the following before you proceed!

By using this calculator you agree to reference the use of our confidence levels, clinical significance curves, and risk-benefit contours in any manuscript submitted for publication which describes these decision-making tools:
Shakespeare TP, GebSKI YJ, Veness MJ, Simes J. Improving the interpretation of clinical studies by use of confidence levels, clinical significance curves, and risk-benefit contours. Lancet 2001; 357: 1349-1353.
You also agree that the authors do not guarantee the accuracy of the numbers or figures obtained from this calculator and that you will not hold us liable for any losses (monetary or otherwise) or grievances arising from the use of this calculator. All data that you obtain should be checked by an appropriately qualified statistician. For further provision of feedback, please contact Dr. Shakespeare: tomshakespeare@hotmail.com This calculator is for personal use only and is not to be sold, lent, distributed, copied or otherwise used without the express written permission of the authors.

Table 1a: ENTER YOUR DATA HERE

	No. with outcome	No. without outcome	Total
Treatment arm A	20	80	100
Treatment arm B	5	79	84
	25	159	184

Important: When entering data into Table 1a, Treatment arm A must have the highest proportion with the outcome (eg highest responder rate, survival etc). Press "Enter" after each number is input.

Outcome can be survival at a timepoint, response, symptom improvement etc.

Proportion in Treatment A with outcome: 0,2 20,00%
Proportion in Treatment B with outcome: 0,05922381 5,35%
Difference in proportions with outcome: 0,14077619 14,05%
Chi-squared test (1DF): 7,673003933
P value (two-tailed): 0,005605
Standard error of difference in proportions: 0,047607113
Lower 95% Confidence limit: 0,047166249 4,72%
Upper 95% Confidence limit: 0,233786132 23,38%

Microsoft Excel - Confidence calculator v2.0 colour for download Nov 2004

Confidence that there is a true difference favouring Treatment A over B: **99,84%**

Confidence that there is a true difference favouring Treatment B over A: **0,16%**

Table 1b: ENTER YOUR MINIMUM TRUE BENEFIT REQUIRED HERE

X%:

Confidence that the true effect is Treatment A being at least X% better than Treatment B (where X% is the minimum clinically relevant/significant benefit). NB: example is = 10%, i.e. "There is 80,24% confidence that Treatment A is at least 10% better than Treatment B".

80,24%

Type in what you consider to be the minimum clinically relevant/significant true benefit of Treatment arm A over Treatment arm B, in order for Treatment A to be recommended for use. For example, if Treatment A must have a response rate at least 10% higher (in absolute terms) than Treatment arm B in order to be of clinical relevance, type "10". The benefit must be in absolute terms, as a percentage.

X%	Confidence*
0,00%	99,84%
5,00%	97,13%
10,00%	80,24%
15,00%	42,67%
20,00%	10,56%
25,00%	1,07%

*Confidence has been described by statistician "probability", "likelihood" or "surety". For further information see: "Shakespeare TP, GebSKI V.J, Veness MJ, Simonsen L. Clinical studies by use of confidence levels, confidence contours. Lancet 2001; 357: 1349-1352."

Full Clinical Significance Table

X% (Minimum benefit) | Confidence* level

Clinical

Interpretación

- La diferencia RAR es de 14,5 % ($p=0.0056$)
- Tenemos un 99,84% de confianza de que A es superior a B
- Si la diferencia mínima clínicamente relevante es del 10 %:
 - Tendremos un 45,88% de confianza de que el tratamiento A es superior al B

Ejemplo de p approx 0,06

Microsoft Excel - Confidence calculator v2.0 colour for download Nov 2004

Confidence Calculator

Conditions of use: you must agree to the following before you proceed!

By using this calculator you agree to reference the use of our confidence levels, clinical significance curves, and risk-benefit contours in any manuscript submitted for publication, by reference to the original publication which describes these decision-making tools:
Shakespeare TP, GebSKI VJ, Veness MJ, Simes J. Improving the interpretation of clinical studies by use of confidence levels, clinical significance curves and risk-benefit contours. Lancet 2001; 357: 1349-1353.
You also agree that the authors do not guarantee the accuracy of the numbers or figures obtained from this calculator and that you will not hold us liable for any losses (monetary, psychiatric, professional or otherwise) or grievances arising from the use of this calculator. All data that you obtain should be checked by an appropriately qualified statistician. For further information or provision of feedback, please contact Dr. Shakespeare: tomshakespeare@hotmail.com This calculator is for personal use only and is not to be sold, lent, distributed, copied or modified.

Table 1a: ENTER YOUR DATA HERE

	No. with outcome	No. without outcome	Total
Treatment arm A	20	80	100
Treatment arm B	10	85	95
	30	165	195

Outcome can be survival at a timepoint, response, symptom improvement etc.

Important: When entering data into table 1a, Treatment arm A must have the highest proportion with the outcome (eg highest response rate, survival etc). Press "Enter" after each number is input.

Proportion in Treatment A with outcome:	0.2	20,00%
Proportion in Treatment B with outcome:	0,105263158	10,53%
Difference in proportions with outcome:	0,094736842	9,47%
Chi-squared test (1DF):	3,35091675	
P value (two-tailed):	0,068845	
Standard error of difference in proportions:	0,050305777	
Lower 95% Confidence limit:	-0,005038481	-0,50%
Upper 95% Confidence limit:	0,194512166	19,45%

INSTRUCIONES SHEET 1-Benefit SHEET 2-Detriment SHEET 3-Risk-Benefit Contour SHEET 4-Hazard Ratios

Inicio Explored... INTERVALOS... Adobe Read... Microsoft Ph... Microsoft E... 0:18

The screenshot shows the 'Confidence calculator v2.0' spreadsheet. It displays the following data:

Minimum Clinically Relevant Benefit (X%)	Confidence Level
0,00%	96,86%
5,00%	81,02%
10,00%	45,88%
15,00%	13,88%
20,00%	1,33%
25,00%	0,11%

The spreadsheet also includes a 'Clinical Significance table' and a 'Full Clinical Significance Table' with columns for 'X%' and 'Confidence*'. A text box explains that confidence is the probability of a true difference favoring Treatment A over B. A reference is provided: "Shakespeare TP, GebSKI V.J, Veness MJ, Sim clinical studies by use of confidence levels, ci benefit contours. Lancet 2001; 357: 1349-1353".

Interpretación

- La diferencia RAR es de 9,47 % (p=0.066)
- Tenemos un 96,86% de confianza de que A es superior a B
- Si la diferencia mínima clínicamente relevante es del 5 %:
 - Tendremos un 81,02 % de confianza de que el tratamiento A es superior al B

Práctica 5

- Niveles de confianza
 - Cálculo ejemplo Dabigatrán RE-LY
 - Los nuevos datos muestran que el riesgo de infarto de miocardio (IM) de Dabigatrán 150 mg respecto a Warfarina ha pasado de una p de 0,048 a una p de 0,12
 - Calcular niveles de confianza del riesgo de IM con calculadora Shakespeare (se adjunta).
 - Para datos iniciales publicados
 - Para datos revisados
 - Esta páctica se hará directamente en pantalla general

Newly Identified Events in the RE-LY Trial

Datos publicados y nuevos datos revisados

Table 1. Published and Revised Data for Primary Efficacy and Safety Outcomes and Myocardial Infarction, According to Treatment Group.^a

Event	Dabigatran, 110 mg (N=6015)		Dabigatran, 150 mg (N=6076)		Warfarin (N=6022)		Dabigatran, 110 mg, vs. Warfarin		Dabigatran, 150 mg, vs. Warfarin	
	no. of patients	%/yr	no. of patients	%/yr	no. of patients	%/yr	Relative Risk (95% CI)	P Value	Relative Risk (95% CI)	P Value
Stroke or systemic embolism										
Published	182	1.53	134	1.11	199	1.69	0.91 (0.74–1.11)	0.34	0.66 (0.53–0.82)	<0.001
Revised	183	1.54	134	1.11	202	1.71	0.90 (0.74–1.10)	0.30	0.65 (0.52–0.81)	<0.001
Major bleeding										
Published	322	2.71	375	3.11	397	3.36	0.80 (0.69–0.93)	0.003	0.93 (0.81–1.07)	0.31
Revised	342	2.87	399	3.32	421	3.57	0.80 (0.70–0.93)	0.003	0.93 (0.81–1.07)	0.32
Myocardial infarction										
Published	86	0.72	89	0.74	63	0.53	1.35 (0.98–1.87)	0.07	1.38 (1.00–1.91)	0.048
Revised	98	0.82	97	0.81	75	0.64	1.29 (0.96–1.75)	0.09	1.27 (0.94–1.71)	0.12

^a Data are shown for all patients who had at least one event. All analyses were based on the time to the first event. P values are for superiority. CI denotes confidence interval.

Práctica 5

Calculadora de Niveles de confianza TP Shakespeare

http://www.theshakespeares.com/confidence_calculator.html

<http://www.pitt.edu/~super1/lecture/lec10421/index.htm>

Confidence Calculator

Important

1. **Conditions of use: you must agree to the following before you proceed!**

By using this calculator you agree to [reference](#) the use of our confidence levels, clinical significance curves, and risk-benefit contours in any manuscript submitted for publication, by referencing our original publication which describes these decision-making tools:

Shakespeare TP, Geda VJ, Veness MJ, Simes J. Improving the interpretation of clinical studies by use of confidence levels, clinical significance curves, and risk-benefit contours. Lancet 2001; 357: 1349-1353.

You also agree that the authors **do not guarantee the accuracy** of the numbers or figures obtained from this calculator and that **you will not hold us liable** for any losses (monetary, psychological, professional or otherwise) or grievances arising from the use of this calculator. All data that you obtain should be checked by an appropriately qualified statistician. For further information and provision of feedback, please contact Dr. Shakespeare by email at: tomshakespeare@hotmail.com

Updates of this calculator may also be available for download from www.theshakespeares.com/confidence_calculator.html

More information on the benefits of confidence levels is available online in my statistics supercourse lecture at <http://www.pitt.edu/~super1/lecture/lec10421/001.htm>

Calculadora de Niveles de confianza TP Shakespeare

Table 2a. ENTER YOUR DATA HERE

	No. with detrimen ^t	No. without detrimen ^t	
Treatment arm A	89	5987	6076
Treatment arm B	63	5959	6022
	152	11946	12098

Proportion in Treatment A with detrimen^t: 0.58447795 (1.6%)
 Proportion in Treatment B with detrimen^t: 0.39493941 (1.0%)
 Difference in proportion with detrimen^t: 0.20948854 (0.6%)
 Chi-square test (CF): 4.27299621
 P value (two-tailed): 0.032144
 Standard error of difference in proportions: 0.00202343
 Lower 95% Confidence limit: 0.00022992 (0.0%)
 Upper 95% Confidence limit: 0.00476256 (0.0%)


Confidence* that Treatment A has a true detrimen^t of more than D: **95.07%**
 Confidence* that Treatment B has a true detrimen^t of more than A: **1.53%**

Table 2b. ENTER YOUR MAXIMUM ACCEPTABLE TRUE DETRIMENT HERE


Confidence that Treatment A has a true detrimen^t of no more than 3% than Treatment B (where 3% is the maximum clinically tolerable detrimen^t): **1.33%**

Clinical Significance Table

95%	Confidence*
0.0%	1.93%



Validez interna y externa

- 
- ## CONCEPTOS
- La **validez interna**
 - Garantía de respuesta correcta a la pregunta planteada en el objetivo del estudio
 - Ausencia de sesgos en los proceso de diseño, ejecución y análisis.
 - La **validez externa**
 - Aplicabilidad de las conclusiones del mismo a otros pacientes distintos de los que participaron.

VALIDEZ INTERNA DE UN ENSAYO CLÍNICO

Permitir asegurar que el efecto observado es debido a la diferente intervención que han recibido los grupos, y no a otros factores que puedan haber llevado a una falsa conclusión

- **A) ASPECTOS BÁSICOS**
- Se consideran tres aspectos básicos para que un ensayo clínico tenga un buen nivel de validez interna:
 - **1-Asignación aleatoria**
 - **2-Seguimiento exhaustivo de todos los sujetos**
 - **3-Análisis por intención de tratar.**

Práctica 6 Validez interna. Ensayo Horizon

ASPECTOS BÁSICOS.

- Se consideran tres aspectos básicos un buen nivel de validez interna:
 - 1-Asignación aleatoria
 - 2-Seguimiento exhaustivo de todos los sujetos
 - En la práctica siempre existe un número de pacientes que no pueden ser seguidos. Para poder evaluar este aspecto, es importante que en la publicación del ensayo clínico se proporcione información: ¿Se da en este caso?
 - Sobre las pérdidas (dropouts), pacientes que interrumpen el seguimiento
 - Sobre las retiradas (withdrawals) o sujetos que suspenden el tratamiento por la aparición de reacciones adversas u otros sucesos que obligan a su exclusión.
 - ¿Cuántos pacientes se evalúan y por que?
 - 3-Análisis por intención de tratar.
 - ¿Qué tipo de análisis se realiza?. Es PP o ITT (en este caso que de que tipo)-
- ¿Se cumplen los requisitos secundarios de validez interna?
Revisar:
 - Enmascaramiento
 - Comparabilidad inicial de los grupos
 - Comparabilidad mantenida a lo largo del seguimiento
 - Variables intermedias y variables finales

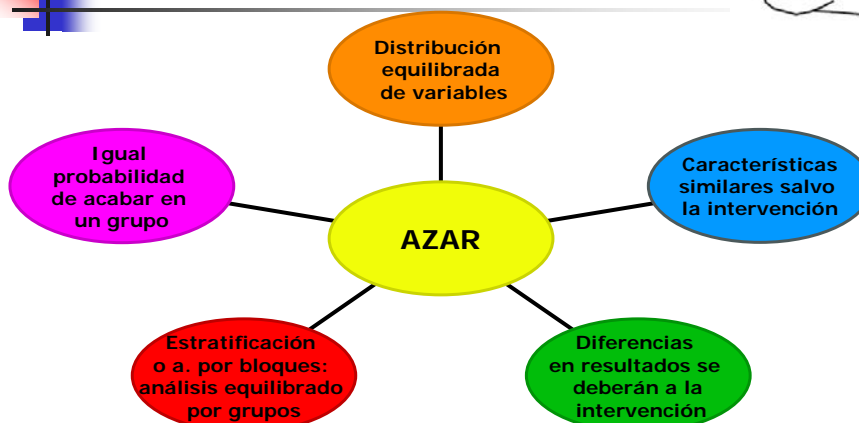
Práctica 6a

Validez interna. Ensayo Horizon


ASPECTOS BÁSICOS.

- 1-Asignación aleatoria

Asignación aleatoria



La aleatorización evita el sesgo de selección



Práctica 6b

Validez interna. Ensayo Horizon

ASPECTOS BÁSICOS.

- **2-Seguimiento exhaustivo de todos los sujetos**
 - **En la práctica siempre existe un número de pacientes que no pueden ser seguidos. Para poder evaluar este aspecto, es importante que en la publicación del ensayo clínico se proporcione información: ¿Se da en este caso?**
 - **Sobre las pérdidas (dropouts), pacientes que interrumpen el seguimiento**
 - **Sobre las retiradas (withdrawals) o sujetos que suspenden el tratamiento por la aparición de reacciones adversas u otros sucesos que obligan a su exclusión.**
 - **¿Cuántos pacientes se evalúan y por que?**



Seguimiento exhaustivo de todos los sujetos

- Se trata de responder a dos cuestiones:
 - ¿se ha tenido en cuenta a todos los pacientes en los resultados?
 - y ¿se ha realizado un seguimiento completo de los pacientes ?

Seguimiento exhaustivo de todos los sujetos

- En la práctica siempre existe un número de pacientes que no pueden ser seguidos.
- Para poder evaluar este aspecto, es importante que en la publicación del ensayo clínico se proporcione **información sobre los abandonos o pérdidas (dropouts)** o pacientes que interrumpen el seguimiento y sobre las **retiradas (withdrawals)** o sujetos que deben abandonar por la aparición de reacciones adversas u otros sucesos que obligan a su exclusión.
 - Si sus **características son diferentes** de la de los sujetos que finalizan el estudio, o si se han producido por motivos relacionados con las intervenciones del estudio, su exclusión del análisis podría invalidar las conclusiones.

Seguimiento exhaustivo de todos los sujetos

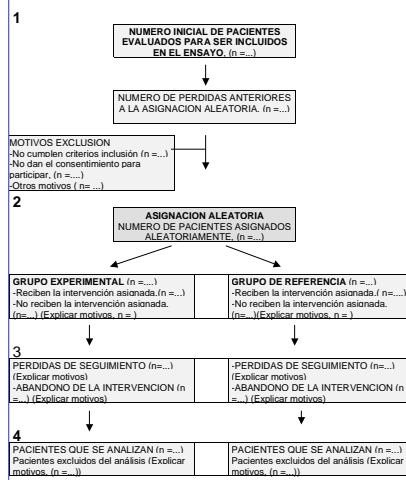
Actualmente las normas de publicación en revistas científicas siguen las recomendaciones del grupo CONSORT, y suelen presentar un diagrama de flujo donde constan las pérdidas de pacientes de cada fase del ensayo


- 1-Reclutamiento,
- 2-Asignación,
- 3-Seguimiento,
- 4-Análisis

DIAGRAMA CONSORT 2001

Flujo de las diferentes fases de un EC

- 1-Reclutamiento
- 2-Asignación
- 3-Seguimiento
- 4-Análisis





Práctica 6c

Validez interna. Ensayo Horizon

ASPECTOS BÁSICOS.


- **3-Análisis por intención de tratar.**
 - ¿Qué tipo de análisis de realiza?. Es PP o ITT (en este caso que de que tipo)



Estrategias de análisis

- **Análisis por intención de tratar (ITT)**
 - Cada paciente es analizado en el grupo al que fue asignado al inicio del estudio, independientemente de que no cumpliera con la intervención o con el correcta adherencia al protocolo que le tocó en suerte.
 - Incluye los abandonos del tratamiento pero que se dispone de la información sobre el resultado final de la variable de respuesta.
 - Qué hacer con las **pérdidas de seguimiento** (No se dispone de la información sobre el resultado final de la variable de respuesta)
- **Análisis del peor de los casos**
 - Consiste en suponer que **todos los pacientes perdidos** del grupo donde la mayor parte de sus miembros han registrado **un resultado positivo han presentado un resultado negativo** y todos los pacientes del grupo donde la mayor parte de sus miembros han obtenido **un resultado negativo evolucionan de forma positiva** .
 - Es difícil que los resultados de un estudio superen el supuesto "del peor de los casos" si las pérdidas son superiores al 20%
- **Análisis por protocolo o por casos válidos (PP)**
 - Incluye sólo a los participantes en los que se ha podido medir la variable de respuesta y que, además, han cumplido adecuadamente la intervención que les fue asignada

<http://www.aepap.org/evidencias/analisis.htm>



-Análisis por intención de tratar. "Intention-to-treat analyses" (ITT).

- Según la definición **más ampliamente aceptada** es el análisis que incluye "a **todos los pacientes en los grupos a los que fueron aleatoriamente asignados**, independientemente de que cumplieran o no los criterios de inclusión, independientemente del tratamiento que realmente recibieran e independientemente de que abandonaran el tratamiento o se desviaran del protocolo".
- Algunos ensayos utilizan un **concepto un poco más restrictivo**, ejemplo: "Análisis que se realiza sobre los pacientes reclutados y aleatorizados que han recibido al menos una dosis del **medicamento correcto** según aleatorización



Análisis por protocolo (PP).

- Estudian sólo los pacientes de ambos grupos que **han seguido totalmente el protocolo**.
 - (Ejemplo, se tienen sólo en cuenta los pacientes sin violaciones del protocolo, que cumplen todos los criterios de inclusión y exclusión, que han recibido el tratamiento correspondiente, adecuada evaluación al final del tratamiento, cumplimiento del tratamiento correcto).

Población por Protocolo (PP)

Definición:

Subgrupo de sujetos de la Población Intención de Tratar (Full Analysis Set) **que más han cumplido los procedimientos (normas) especificados en el protocolo** y que está caracterizado por criterios como los siguientes:

- cumplimiento de una **mínima exposición** al régimen de tratamiento
- disponibilidad de **valores de la(s) variable(s) principal(es)** y adecuada **evaluación al final** del tratamiento
- **ausencia de violaciones mayores** del protocolo, incluyendo los criterios de selección.
- En ocasiones se presentan **análisis de tipo PP adaptados** como por ejemplo los llamados "análisis de pacientes con criterios de evaluación" definidos en la sección de método del ensayo.

Presentación: Iñaki Pérez. Servei de Malalties Infeccioses. Hospital Clínic de Barcelona

Análisis por intención de tratar

- En general los **resultados ITT serán más similares a los que podemos esperar cuando se aplica el fármaco en clínica** que los análisis MITT y los PP.
 - El ITT refleja lo que **ocurre realmente** en la práctica clínica, permite obtener del ensayo clínico **información más próxima a la efectividad del tratamiento** (efecto más cercano a las condiciones reales), en que se dan circunstancias como diagnóstico incorrecto, falta de adhesión al tratamiento, etc .
 - Es **importante desde nuestro punto de vista** , nos interesa estimar la efectividad del fármaco cuando lo empleemos en nuestros pacientes.



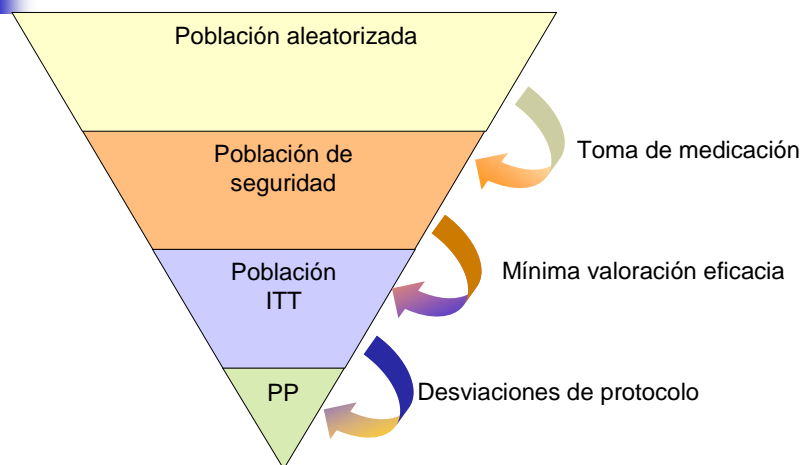
Población de Seguridad

Definición

Todos los sujetos aleatorizados que hayan tomado una dosis de medicación del estudio



Definición de poblaciones





Papel de las diferentes poblaciones


- **Estudios de superioridad**

- La población **ITT se utiliza en el análisis primario o principal**, debido a que tiende a evitar las estimaciones sobre-optimistas de eficacia, ya que la inclusión de los no cumplidores, generalmente, disminuye la estimación del efecto del tratamiento
- La **población PP se utiliza como análisis de sensibilidad** (generalmente para la(s) variable(s) principal(es))

- **Estudios de equivalencia o no-inferioridad**

- La utilización de la población ITT es, en general, no conservadora y su papel se debería considerar con mucho cuidado
- Se recomienda, **analizar las dos poblaciones (ITT y PP)** y comparar los resultados pero **focalizando los resultados en la población de PP**

Presentación: Iñaki Pérez. Servei de Malalties Infeccioses. Hospital Clínic de Barcelona



ITT: Pérdidas de seguimiento Datos faltantes (missing data)


- **Afectando a :**

- Solo un dato
- Varios datos en una visita
- Toda una visita
- Varias visitas
- Toda una variable
- Todas las visitas tras la inclusión

- **Por qué son un problema? Potencial fuente de sesgos en el análisis**

- Tanto mayor cuanto mayor la proporción de datos afectados
- Tanto más sesgo cuanto menos aleatorios
- Tanta más interferencia cuanto más relacionados con el tratamiento
- Impide la ITT


Presentación: Iñaki Pérez. Servei de Malalties Infeccioses. Hospital Clínic de Barcelona



ITT: Pérdidas de seguimiento (datos faltantes)

- Si aceptamos que la mayoría de los ECRs tendrán un porcentaje de pérdida de seguimiento de los pacientes randomizados, entonces
- **¿cuál es la magnitud de pérdida aceptable para considerar que un ECR es válido?**
 - Algunos autores aceptan **20%**, otros menos de 10%.
 - Esta variabilidad de opciones se debe a que **el porcentaje de pérdida aceptable varía con relación a la tasa de *outcome*** de interés que ocurrió en el estudio.
 - **Por ejemplo:** en un estudio con 2% de mortalidad en el grupo intervenido y 4% de mortalidad en el grupo control, una pérdida de tan solo 2% de los individuos randomizados puede alterar significativamente los resultados al hacer un análisis de peor escenario (Ver ejemplo tabla).

Capurro N y col. Rev Méd Chile 2004; 132: 1557-1560 http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872004001200016



ITT: Pérdidas de seguimiento (datos faltantes)

- Finalmente, es recomendable verificar con los datos entregados en el artículo si efectivamente se utilizó el principio de Intención de Tratar, cuál fue la tasa de pérdida de pacientes en cada grupo y las **razones de la pérdida y abandono**.
 - Con frecuencia los autores mencionan el análisis por Intención de Tratar en los métodos del estudio, pero muchas veces se aplicó de manera inadecuada

Capurro N y col. Rev Méd Chile 2004; 132: 1557-1560 http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872004001200016

ITT: Pérdidas de seguimiento (datos faltantes)

Tabla 2. Influencia de una pérdida de seguimiento de 2% sobre los resultados de un ECR

	TEGC	TEGI	RR
Análisis I de T	4%	2%	50%
Peor escenario	4%	4%	0%

TEGC: tasa de eventos grupo control; TEGI: tasa de eventos grupo intervenido; RR: riesgo relativo; I de T: intención de tratar.

Capurro N y col. Rev Méd Chile 2004; 132: 1557-1560 http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872004001200016

ITT: Pérdidas de seguimiento (datos faltantes)

- **No tratar los datos faltantes**
 - Utilizar únicamente los valores disponibles (Available Data Only, ADO/Complete case analysis)
 - Útil para el análisis de sensibilidad
- **Imputación**
 - Derivación de valores
 - Last Observation Carried Forward (LOCF)
 - Basal Observation Carried Forward (BOCF)
 - Best or worst case imputation

Presentación: Iñaki Pérez. Servei de Malalties Infeccioses. Hospital Clínic de Barcelona

Datos faltantes : métodos de tratamiento

Se aplica el método LOCF (Last Observation Carried Forward)

Paciente	Visita basal	Visita 1	Visita 2	Visita 3	Visita 4
0010	75	72	72	60	55
0005	76	78	78	78	78
0101	80			70	66
0201	81	75	75	78	80
0060	78				

Excluido de las poblaciones ITT y PP

Randomización
Inicio del tratamiento

Se aplica el método BOCF (Basal Observation Carried Forward)

Paciente	Visita basal	Visita 1	Visita 2	Visita 3	Visita 4
0010	75	72	72	60	55
0005	76	78	78	78	78
0101	80	80	80	70	66
0201	81	75	75	78	80
0060	78	78	78	78	78

Randomización
Inicio del tratamiento

Pérez. Servei de Malalties Infeccioses. Hospital Clínic de Barcelona

Práctica 6d

Validez interna. Ensayo Horizon

ASPECTOS BÁSICOS.

- ¿Se cumplen los requisitos secundarios de validez interna?

Revisar:

- Enmascaramiento
- Comparabilidad inicial de los grupos
- Comparabilidad mantenida a lo largo del seguimiento
- Variables intermedias y variables finales

Measurement Bias - minimizing differential error

- Blinding – Who?
 - Participants?
 - Investigators?
 - Outcome assessors?
 - Analysts?
- Most important to use "blinded" outcome assessors when outcome is **not objective!**
- Papers should report **WHO** was blinded and **HOW** it was done



Figure 1: The authors: double blinded versus single blinded



Figure 2: The authors: blinded and masked
Schulz and Grimes. Lancet, 2002

Práctica 7 Validez externa. Ensayo Horizon

1. ¿Considera adecuado el comparador?
2. ¿Son importantes clínicamente los resultados?
3. ¿Considera adecuada la variable medida utilizada?
4. ¿Considera adecuados los criterios de inclusión/exclusión de los pacientes
5. ¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?
6. Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio

Variables ¿son importantes?



Cualidad: ¿Qué se mide?

Cantidad: ¿Cuál es la magnitud?

Riesgo basal: ¿En que pacientes?

■ Variables subrogadas

- Subclínicas
- intermedias



orientadas a la enfermedad

("disease-oriented")

■ Variables clínicas finales

orientadas al paciente

("patient-oriented")



Variables empleadas en los Ensayos Clínicos

Eficacia

Valor "predictivo"

TVP ASINTOMÁTICA → SINTOMÁTICA

- Prótesis de Cadera: 38,1% 2,7%
- Prótesis de Rodilla: 13,2% 1,8%

Quinlan DJ, et al J Thromb Haemost 2007; 5:1438-43

RATIO TVP ASINTOMÁTICA / TVP SINTOMÁTICA

- Prótesis de Cadera: 21
- Prótesis de Rodilla: 5

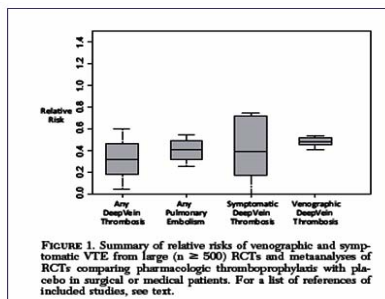


FIGURE 1. Summary of relative risks of venographic and symptomatic VTE from large ($n \geq 500$) RCTs and metaanalyses of RCTs comparing pharmacologic thromboprophylaxis with placebo in surgical or medical patients. For a list of references of included studies, see text.

CHEST 2009; 135:513-520

Cualidad: Las variables combinadas o compuestas ¿Qué se mide?



THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Comparison of Fondaparinux and Enoxaparin in Acute Coronary Syndromes

The Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators*

2. Eriksson, 2001.

Ensayo clínico en fractura de cadera

Resultados evaluados en el estudio	Fondaparinux x 2,5 mg/24h	Enoxaparina 40mg/24h	RAR	P	NNT (IC 95%)
TV (TVP, EP, venográfica) día 11	8,3%	19,1%	-10,8%	<0,001	9,2 (6,5-15,2)
-TV proximal	0,9%	4,3%	-3,4%	<0,001	29,4 (16,4-76,9)
-TV distal	6,7%	15,0%	-8,3%	<0,001	no calculado
-TV sintomática	0,5%	0,5%	--	NS	--
Embolias pulmonares fatales día 49	1,0%	0,8%	--	NS	--
Hemorragia índice de sangrado >/=2	1,8%	1,9%	--	NS	--
Hemorragias menores	4,1%	2,1%	+2%	0,02	NNH: 50

Validez externa y aplicabilidad: prácticas

5.2.b Tabla 3

QUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO

	SI /NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?		Comparador, pauta, dosis, ¿es el tiempo de tratamiento el adecuado?
¿Son importantes clínicamente los resultados?		¿se podría considerar la diferencia obtenida como mejora clínica relevante?
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?		¿es la variable evaluada un resultado medido habitualmente en la clínica?
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?		¿Nuestros pacientes son como los de la población estudiada?
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?		¿La práctica asistencial ensayada es factible?
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		Comentarios