



Eficacia y efectividad

Ensayos de superioridad
Conceptos claves y utilidades prácticas
Variables. Expresión de resultados.
Metanálisis

Francesc Puigventós
Servei de Farmàcia.
Hospital Universitari Son Dureta. Palma de Mallorca

II CURSO. Posicionamiento de los medicamentos en Guías Terapéuticas y Protocolos Clínicos.
Alcazar de San Juan. 11 de Noviembre de 2010



Hospital Universitari Son Dureta
Palma de Mallorca





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

El punto clave

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

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



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

Partiendo del/los ensayo/s clínico/ 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

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?

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. We assessed

From the University of California, San Francisco, San Francisco (D.M.B., T.F.H.).

The **NEW ENGLAND**
JOURNAL

ESTABLISHED IN 1812

Once-

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

BACKGROUND
 A single infusion of intravenous zoledronic acid during a 3-year period significantly reduced the risk of vertebral, hip, and other fractures. (ClinicalTrials.gov number, NCT00000000)

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, NCT00000000)

Forma de expresar los resultados en los ensayos clínicos

→ Tipos de variables

- **Cualitativas: Binarias o dicotómicas**

- **Continuas o cuantitativas**

- **Time-to-Event (Supervivencia)**

Forma de expresar los resultados en los ensayos clínicos

→Tipos de variables

- **Cualitativas: Binarias o dicotómicas**
 - **Forma de expresión: RR, OR, RRR, RAR**
- **Continuas o cuantitativas**
 - **Forma de expresión: Medias, Medianas**
- **Time-to-Event (Supervivencia)**
 - **Hazard Ratio (HR)**

Forma de expresar los resultados en los ensayos clínicos

→Tipos de variables

- **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)**

Variables binarias. Expresión de resultados en los ensayos clínicos:

■ Medidas absolutas:

- Reducción Absoluta del Riesgo (RAR)
- NNT

■ Medidas relativas:

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

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 (incidencia, proporción) <u>grupo control o riesgo base</u>
B	Riesgo (incidencia, proporción) <u>grupo intervención</u>
B - A	RAR (Reducción Absoluta del Riesgo o Diferencias de Riesgo o Riesgo atribuible)
1 / (B-A)	NNT (Numero Necesario a Tratar). 100 / (B-A) Es decir que es igual a 1/RAR
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	

Variables binarias: ejemplos de cálculo

Tabla1. Ejemplo. 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	Cálculo y resultado
A	Riesgo (incidencia, proporción) grupo control o riesgo base	Ejemplo 15/100 = 15 %
B	Riesgo (incidencia, proporción) grupo intervención	Ejemplo 20/100 = 20 %
B - A	RAR (Reducción Absoluta del Riesgo o Diferencias de Riesgo o Riesgo atribuible)	20 % - 15 % = + 5 %
$1 / (B-A)$ $100 / (B-A)$	NNT (Numero Necesario a Tratar). Es decir que es igual a 1/RAR	$1 / (0.2 - 0.15) = 1 / 0.05 = 20$ $100 / (20 \% - 15 \%) = 20$
B / A	RR (Riesgo Relativo o Razón de Riesgos)	20 % / 15 % = 1,33
B / A'	OR (Odds ratio)	20/80: 15/85 = 0,25/0,176 = 1,42
$[(B-A) / A] \times 100$	RRR (Reducción Relativa del Riesgo). Es decir que es igual a 1-RR	$[(20 \% - 15 \%) / 15 \%] \times 100 = 33 \%$
Odds de B = B' = casos/no casos grupo intervención: 20/80 = 0,25		
Odds de A = A' = casos/no casos grupo control: 15/85 = 0,176		

Variables binarias: Alerta con la forma de presentar los datos de eficacia: los % relativos

- Ejemplo: si un fármaco disminuye la mortalidad de un 7 % a un 2 %, podemos decir realmente que :**

 - Ha disminuido la mortalidad un 5 % en términos absolutos (7% -> 2%) (RAR).**
 - Ha disminuido la mortalidad un 71,4 % en términos relativos (7% -> 2%) (RRR).**
 - Ha aumentado la supervivencia del 93% al 98%, es decir un 5,3% en términos relativos (RRR)**
- En todos los casos decimos la verdad. Por ello es mejor hablar en términos de **RAR** (Reducción Absoluta del Riesgo) porque todos lo entendemos de forma más clara y precisa.

Variables binarias:

Alerta con la forma de presentar los datos de eficacia: los % relativos

- **Ejemplo: si un fármaco disminuye la mortalidad de un 7 % a un 2 %, podemos decir realmente que :**
 - **Riesgo Relativo**
 $2\% / 7\% = 0,29$
(RR)
 - **Odds Ratio:**
 $2\%/98\% : 7\%/93\% = 0,27$
(OR)
 - En todos los casos decimos la verdad. Por ello es mejor hablar en términos de **RAR y NNT** (Reducción Absoluta del Riesgo) perché todos lo entendemos de forma más clara y precisa.
- NNT (100/RAR): Por cada 20 pacientes tratados uno más sobrevive**

NUMERO NECESARIO DE PACIENTES A TRATAR (NNT)

NNT:

- Es el **número de pacientes** que deberían recibir el tratamiento experimental, en lugar del tratamiento control, para que **un paciente adicional** obtenga el beneficio.
- Cuanto mayor sea el efecto del tratamiento **menor será el NNT**
- Se calcula como el inverso de la RAR.
 $NNT = 100/RAR$
- **Muy útil** para los análisis farmacoeconómicos y para la toma de decisiones clínicas.
- Si se evalúa un efecto adverso se suele utilizar el término de **NNH o NND**

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 grupo 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.

The **NEW ENGLAND**
JOURNAL

ESTABLISHED IN 1827

Once-yearly zoledronic acid during a 3-year period significantly reduced the risk of vertebral, hip, and other fractures.

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

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, NCT00100000)

Concepto y Cálculo de la RAR

- **RAR** : • Diferencia de proporciones de un suceso entre el grupo intervención y el grupo control
 - Diferencia de eficacia entre los grupos estudiados
- Es la forma más simple de expresar la diferencia de eficacia entre los grupos estudiados.

	Zoledrónico	Placebo
Pacientes con Fracturas vertebrales morfométricas	(3,3 %)	(10,9 %)

$$\text{RAR} = 3,3\% - 10,9\% = - 7,6 \%$$

Concepto y Cálculo de NNT

- **NNT**: número necesario de pacientes a tratar con el nuevo fármaco para producir una unidad adicional de eficacia.
 - Dimensiona el grado de eficacia del fármaco
 - Expresa el grado de esfuerzo necesario para conseguir una unidad adicional de eficacia
 - Es útil para cálculos farmacoeconómicos

$$\text{NNT} = \frac{100}{\text{RAR}}$$

$$\text{RAR} = 7,6\% \quad \longrightarrow \quad \text{NNT} = \frac{100}{7,6} = 13,1$$

Medidas relativas: concepto de RRR

- El RRR es la diferencia en las proporciones de sucesos entre el grupo tratamiento y el grupo control, dividido por la proporción de sucesos en el grupo control.

$$RRR = [(B-A) / A] \times 100$$

A=Riesgo (incidencia, proporción) grupo control o Riesgo base = **10,9 %**

B= Riesgo (incidencia, proporción) grupo intervención = **3,3 %**

$$RRR = (3,3-10,9)/10,9 \times 100 = \mathbf{70 \%}$$

- Cuidado con forma de presentar los datos de eficacia**

Nota $RRR = (RAR/A) \times 100$

$RRR = 1-RR$

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 density 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, NCT00442603)

Aclasta
For the use in postmenopausal women
For

Efectividad de Aclasta, único bisfosfonato de administración anual

Jano On-line y agencias
22/09/2008 12:33

Aclasta (ácido zoledrónico), el único bisfosfonato que se administra una vez al año, comercializado por Novartis, es altamente eficaz en el tratamiento de mujeres con osteoporosis posmenopáusica, según informa el laboratorio en un comunicado. Los efectos beneficiosos se observaron en los lugares de fractura más frecuentes: cadera, vertebrales y no vertebrales, con un efecto sostenido durante tres años.

Según estudios presentados en la reunión anual de Sociedad Americana de Investigación Ósea y Mineral celebrada en Filadelfia (Estados Unidos), las pacientes que recibieron Aclasta experimentaron una reducción del 70% del riesgo de nuevas fracturas vertebrales y una reducción del 40% del riesgo de fracturas de cadera durante tres años en comparación con placebo.

ONE infusion. Yearlong Osteoprotection!

70% 척추골절¹ 위험감소

41% 고관절골절¹ 위험감소

25% 비척추 골절¹ 위험감소

- ✓ 모든 주요 부위의 골절 위험 감소 효과를 나타냈습니다.¹
- ✓ 고관절 골절 후 재골절 및 사망률 감소 효과를 나타냈습니다.²
- ✓ 투여 후 3년간 척추 골절 감소 효과가 지속되었습니다.¹
- ✓ 1회 15분 투여로 1년간 골절 감소 효과가 지속됩니다.³

Medidas relativas: concepto de RR

- El RR (Riesgo Relativo, Razón de Riesgos) es una relación entre la proporción de sucesos del grupo intervención y del grupo control.

$$RR = B/A$$

A=Riesgo (incidencia, proporción) grupo control o Riesgo base = **10,9 %**

B= Riesgo (incidencia, proporción) grupo intervención = 200/1000 = **3,3 %**

RR = 3,3/10,9 = **0,30**

- Es una medida relativa de los resultados relacionada directamente con **RRR** (Reducción del Riesgo Relativo), de hecho $RRR=(1-RR)\times 100$.

The NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

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)

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
zoledronic acid at 12 months in



Medidas relativas: concepto de RR

$$RR = B/A$$

- El RR toma valores entre 0 e infinito. El valor 1 es el valor neutro y significa que no hay diferencias entre los grupos comparados. Cuando nos acercamos al valor 0 o a un valor muy superior a 1, significa que la diferencia entre grupos es muy grande.
- Si toma un valor >1 significa que el grupo el resultado del cual ponemos en el numerador (grupo intervención) tiene una mayor proporción que el que ponemos en el denominador (grupo control), al contrario si el RR es <1 . Si $=1$ no hay diferencias
- (En general en la fórmula de cálculo del RR, el riesgo base o del grupo control (“control event rate”) se sitúa en el denominador y el del grupo intervención en el numerador.



Odds y Riesgo o proporción

- **Odds.** Es la razón en la cual el numerador es la probabilidad de que ocurra un suceso y el denominador es la probabilidad de que éste no ocurra. $Odds = p/(1-p)$

El Barcelona gane al Mallorca:

80% 80%:(100-80)% 80%:20% Odds 4:1 = 4

El Barcelona gane al Madrid:

60 % 60%:(100-60)% 60%:40% Odds 6:4 = 1,5

Medidas relativas: concepto de Odds ratio (OR)

- La división de una *odds* por otra *odds* es una *razón de odds*.

La fórmula de cálculo es:

$$OR = p_1 / (1-p_1) : p_2 / (1-p_2)$$

- Cálculo de Odds ratio a partir de una tabla 2x2

	Exito	Fracaso	
Grup inter	a = 298	b = 252	550
Grup cont	c = 202	d = 248	450
	500	500	1000

$$OR = \frac{p_1(1-p_2)}{p_2(1-p_1)} = \frac{ad}{bc}$$

Medidas relativas: concepto de Odds ratio (OR) 3,3% vs 10,9%

- Odds.** Es la razón en la cual el numerador es la probabilidad de que ocurra un suceso y el denominador es la probabilidad de que éste no ocurra.

$$\text{Odds de B} = p_1 / (1-p_1) \quad 3,3\% / 96,7\% = 0,0341$$

$$\text{Odds de A} = p_2 / (1-p_2) \quad 10,9\% / 89,1\% = 0,1223$$

- La división de una *odds* por otra *odds* es una *razón de odds*.

$$OR = p_1 / (1-p_1) : p_2 / (1-p_2) \quad 0,0341 / 0,1223 = 0,28$$

- Cálculo de Odds ratio a partir de una tabla 2x2

$$OR = \frac{p_1(1-p_2)}{p_2(1-p_1)} = \frac{ad}{bc}$$

Relación entre RR y OR

- El RR es un cociente o relación de *proporciones* y la OR es un cociente o relación de dos *odds*. **Tanto las proporciones como las odds expresan lo mismo, pero usan dos escalas numéricas diferentes**, las proporciones oscilan entre 0 y 1 y las odds entre 0 e infinito.
- En general **los resultados expresados en OR serán mucho más aparentes, es decir**, con valores más extremos (más cercano de 0 o más cercano a infinito) que los expresados en RR, especialmente
 - Cuando la incidencia del suceso en uno de los 2 grupos es superior al 10% y/o las diferencias entre ellos son grandes.
 - Los IC95% de las OR también suelen ser más amplias que las de los RR
 - Ejemplo Zoledrónico RR = 0,30 OR = 0,28

Resumen

- **Relación entre medidas absolutas y relativas**
- Un RR o un OR pueden ser difíciles de interpretar si no se traducen en medidas de **diferencia absoluta de riesgos**.
- La RAR y el NNT se puede calcular a partir del RR si se conoce la incidencia del acontecimiento en el grupo control.
- También existen fórmulas para calcular el NNT derivadas de los resultados de un EECC a partir del OR.

¿Cómo presentar los datos de los ensayos publicados?

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

Referencia:					
<i>Breve descripción del ensayo</i>					
	Grupo estudio N (nº pac)	Grupo control N (nº pac)	RAR	P	NNT
Resultado principal	<i>b</i>	<i>a</i>	<i>b-a</i>		<i>100/(b-a)</i>

teoría 2

Eficacia:

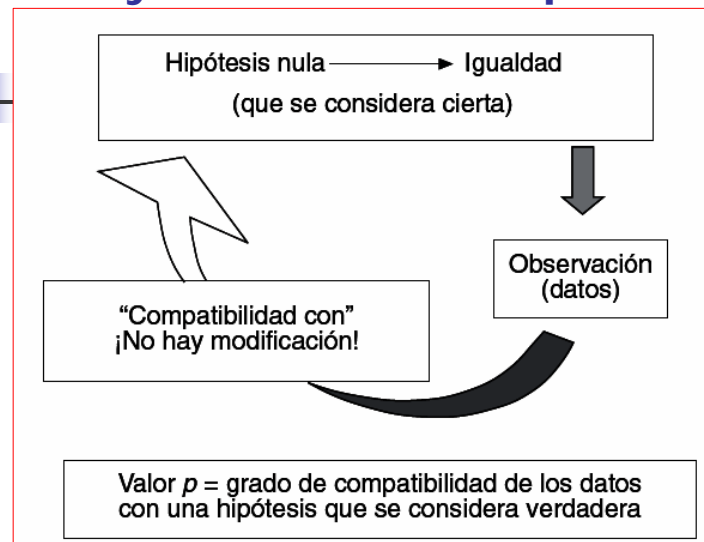
IC 95% **p**

Francesc Puigventós
Servei de Farmàcia. Hospital Universitari Son Dureta. Palma de Mallorca

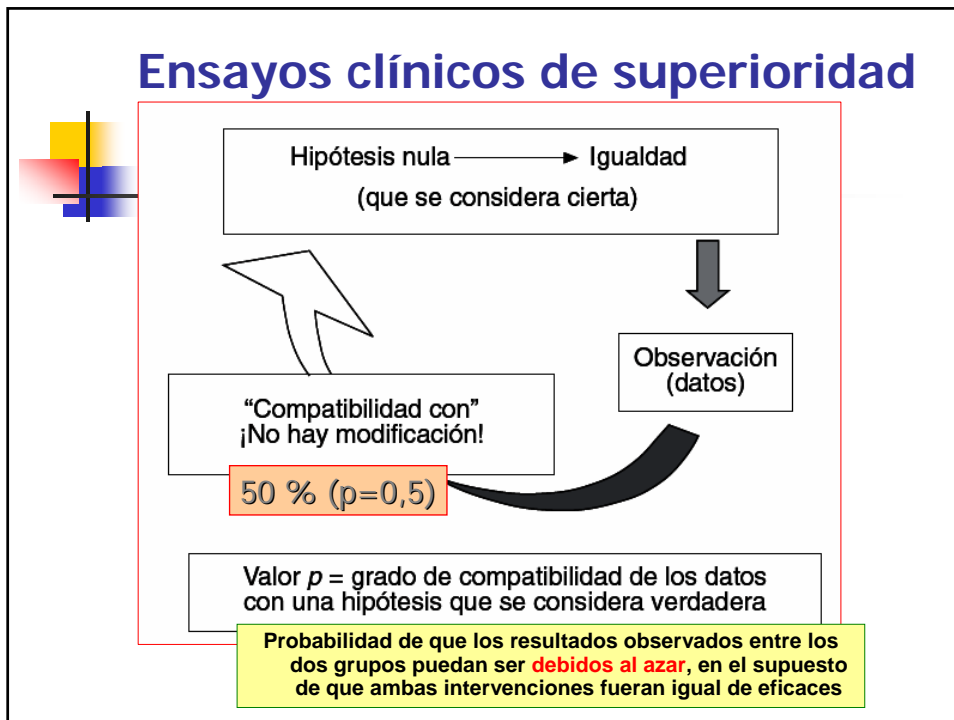
Significación estadística

p

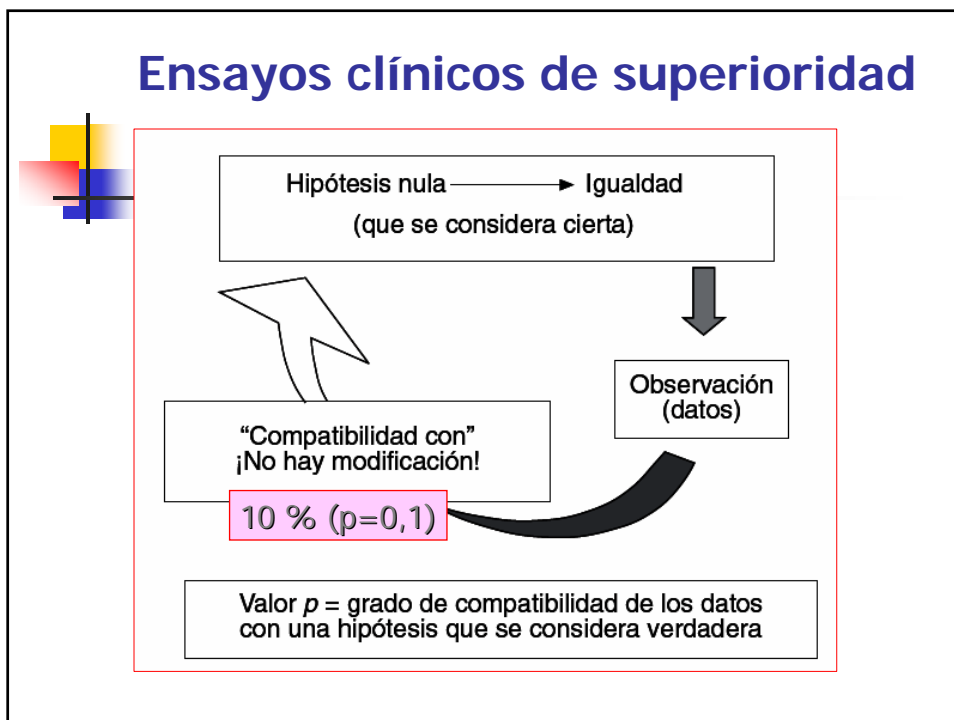
Ensayos clínicos de superioridad



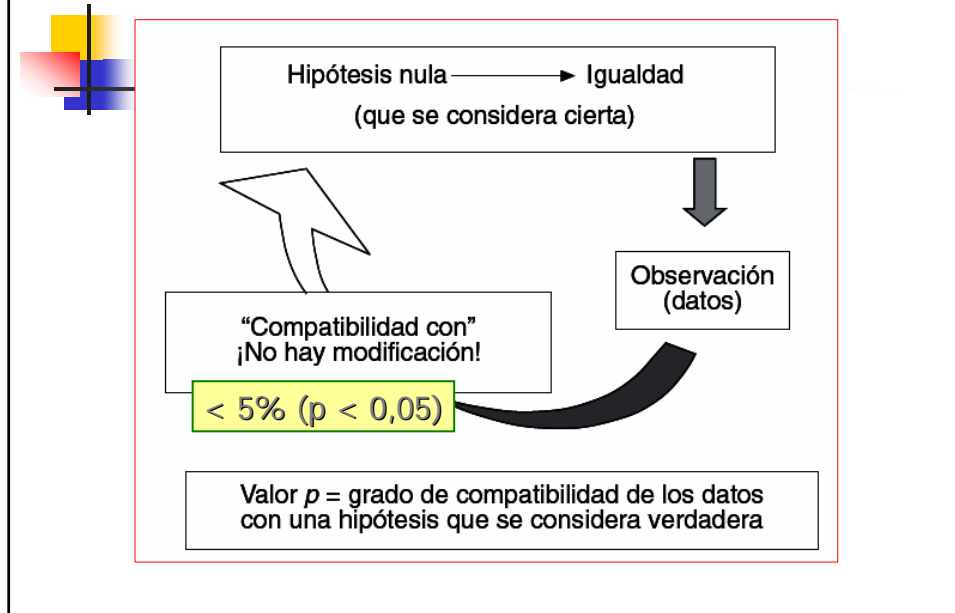
Ensayos clínicos de superioridad



Ensayos clínicos de superioridad



Ensayos clínicos de superioridad



Valor de p en estudios de superioridad

Significación estadística

Valor p :
Probabilidad de que los resultados observados entre los dos grupos puedan ser **debidos al azar**, en el supuesto de que ambas intervenciones fueran igual de eficaces, es decir, que la H_0 sea cierta

- Si $p < 0,05$, rechazaremos la H_0 . Es decir, el resultado es estadíst. significativo.
 - “Las dos intervenciones no son igual de eficaces”
- Si $p > 0,05$, no rechazaremos la H_0 . Es decir, el resultado no es estadíst. significativo.

The **NEW ENGLAND**
JOURNAL

ESTABLISHED IN 1812

Once-


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

BACKGROUND
 A single infusion of intravenous zoledronic acid 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, NCT00000000)



intervalos de confianza

IC

Los resultados de las variables vienen dados por el valor medio que se ha obtenido del ensayo y por un intervalo de confianza (IC)

Intervalos de Confianza

1

El **Intervalo de Confianza** es el rango en que se encuentra el verdadero valor del efecto), con un determinado grado de certeza.

El **Intervalo de Confianza al 95% (IC95%)**. Es el intervalo que incluye el verdadero valor con un 95 % de certeza.

2

El **Intervalo de Confianza** se basa en la asunción que los resultados de un ensayo son la observación de una muestra de toda una serie de posibles observaciones que se obtendrían si el estudio se repitiera muchas veces.

El **Intervalo de Confianza del 95 % (IC 95%)**. Si el experimento se repitiera muchas veces en el 95 % de las ocasiones el resultado se encontraría dentro del intervalo

Significación estadística (p) e intervalos de confianza (IC 95%)

- p Probabilidad de que sea cierto
- IC Magnitud del resultado y el intervalo en que se encuentra

Significación estadística (p) e intervalos de confianza (IC 95%)

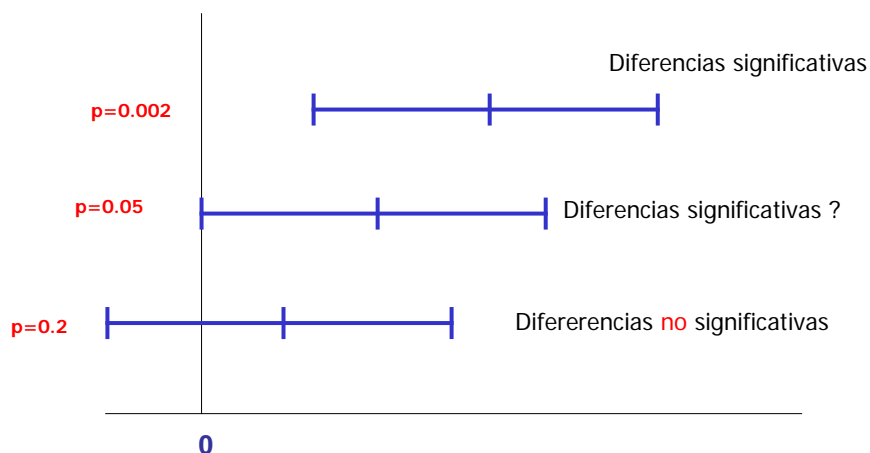
Intervalo de Confianza :

- Permite conocer entre qué límites tenemos un determinado nivel de confianza o certeza de que encuentre la magnitud verdadera, y **ver si incluye o excluye el mínimo valor considerado de relevancia clínica.**
- Pero además...**El Intervalo de Confianza (IC 95%)**: Nos informa sobre si el resultado es o no es **estadísticamente significativo** para $p < 0.05$

Forma de representar gráficamente los resultados y sus IC 95%

Diferencias entre los tratamientos (RAR)

valor e IC 95%



Programas en internet:

Facilitan el cálculo de RAR, NNT y IC 95%

Risk Reduction Calculator

Fill out the information below and then click:

The events I'm interested in are

Control event rate (what percent of patients...)

Experimental event rate (what percent of patients...)

Optional: Number of patients in the control group

Optional: Number of patients in the experimental group

Relative risk increase: The experimental therapy has a relative risk increase of of patients to have under usual therapy.

Absolute risk increase: **18.70%** of patients to have under usual therapy.

95% confidence interval [5.68%, 31.72%]

Number needed to harm: For every 5.3 patients that would have happened under the use of the usual therapy, **5.3** patients would have had to be treated to prevent one additional patient from having the event.

95% confidence interval [3.2, 17.6]

Output:

CLINICAL SIGNIFICANCE MEASURE	Value
Absolute Risk Reduction (ARR)	0.1613
Relative Risk Reduction (RRR)	0.7513
Odds Ratio	0.2087
Number Needed to Treat (NNT)	6.1987

Calculadoras

Calculadoras excel realizadas por el Dr. Joaquín Primo del Hospital de Sagunto:

Usar calculadora	Descargar	Modificado
Calculadora para Tratamientos (ensayos)		29/9/2002
Calculadora para Metaanálisis		30/9/2003
Calculadora para Diagnóstico		30/6/2003

Las calculadoras de metaanálisis y pruebas diagnósticas contienen macros (libros de virus) para su correcto funcionamiento.

Para cualquier duda, error o sugerencia a cerca de estas calculadoras, contacta con su autor: Joaquín Primo

Con CASPe

Práctica

- [enlace](#)

VALORACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS

ENSAYO CLÍNICO: Ejemplo

Evento evaluado:

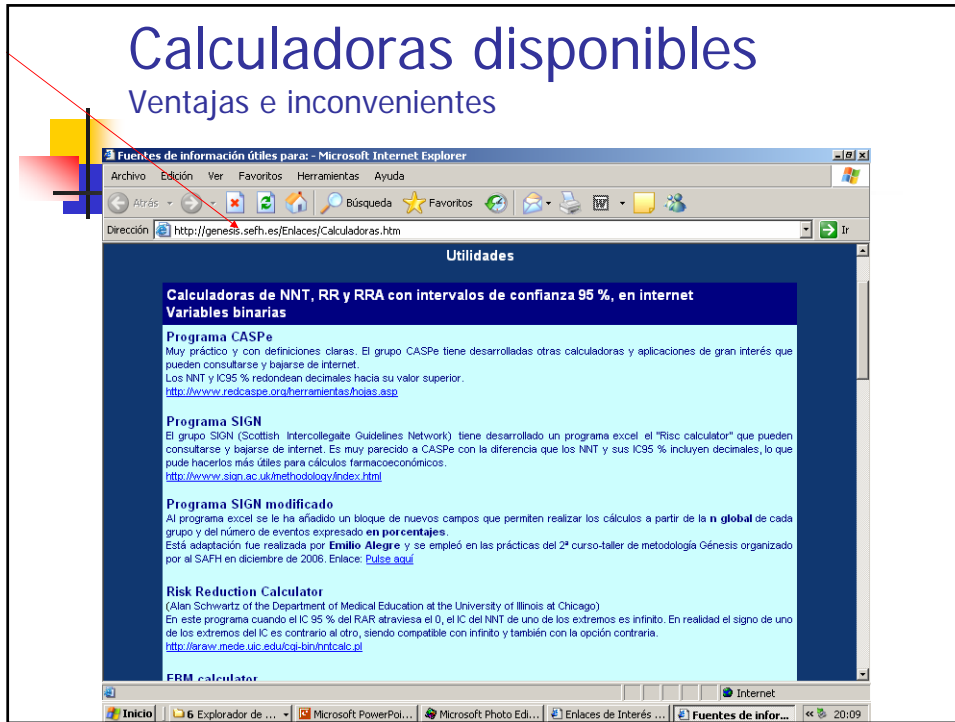
Referencia:

	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

Calculadoras disponibles

Ventajas e inconvenientes



¿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	b	a	b-a		100/(b-a)
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.

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"
- 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

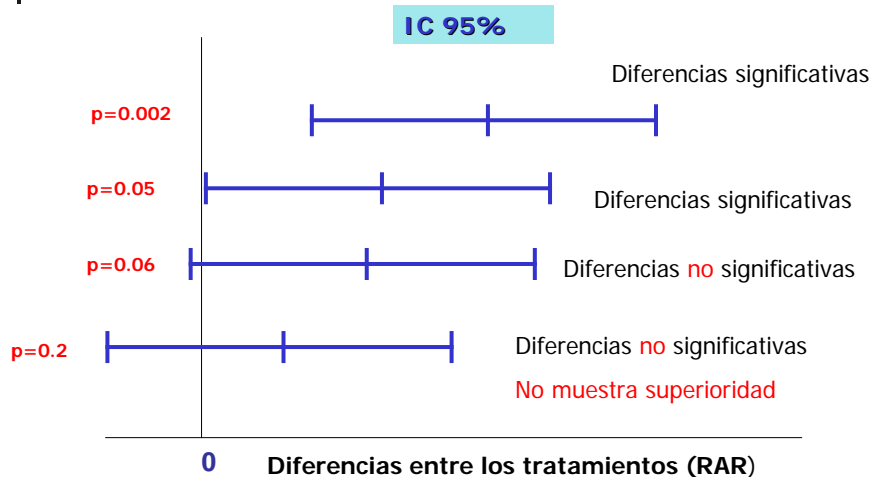
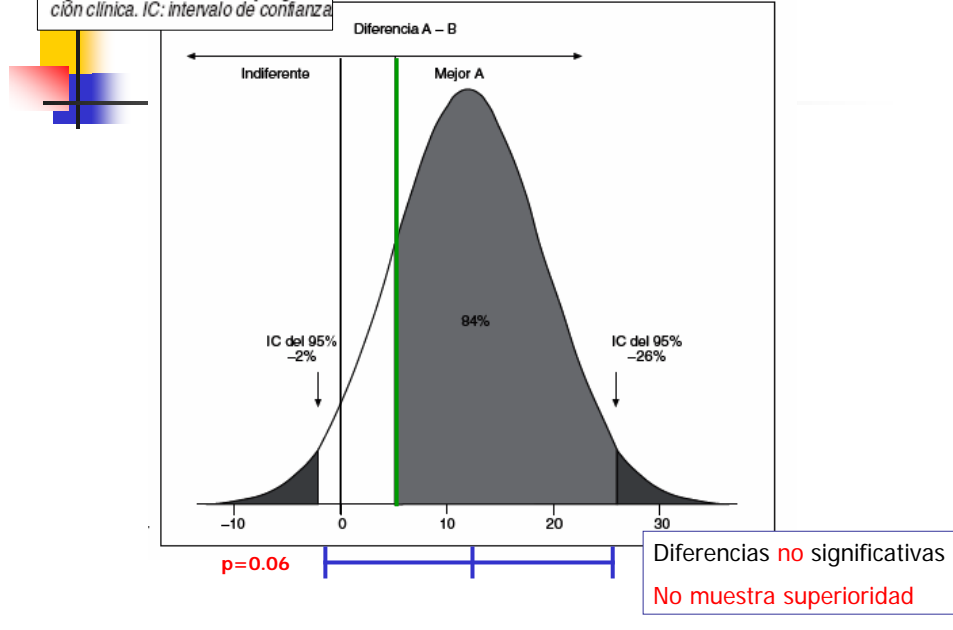
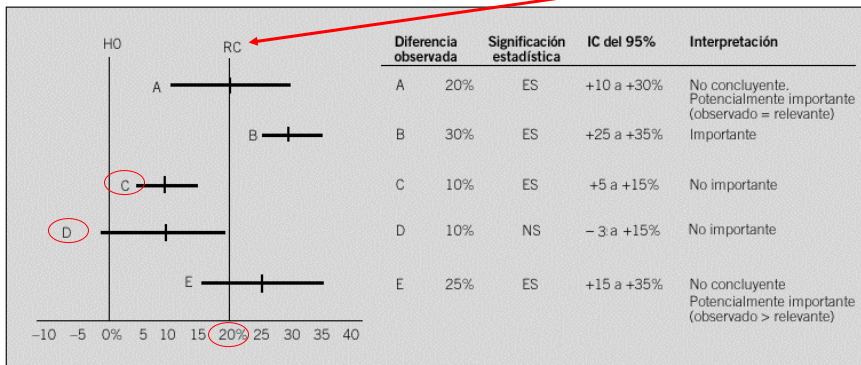


Fig. 3. Nivel de confianza y significación clínica. IC: intervalo de confianza



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

¿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 Traditional 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%

National Institute for Health and Clinical Excellence

Appraising life-extending, end of life treatments

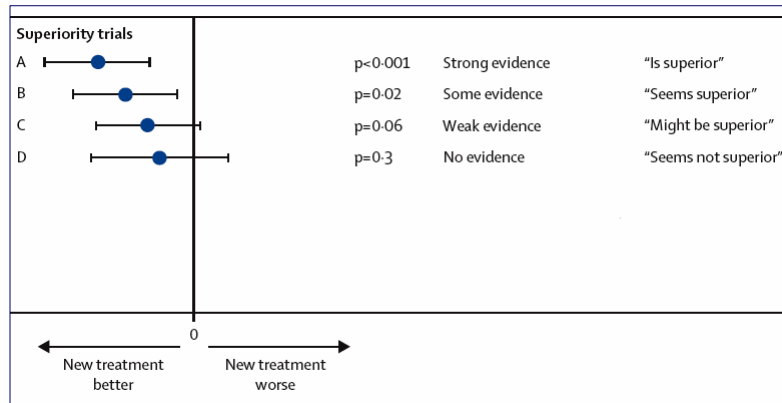
National Institute for Health and Clinical Excellence
January 2009

2 Criteria for appraisal of end of life treatments

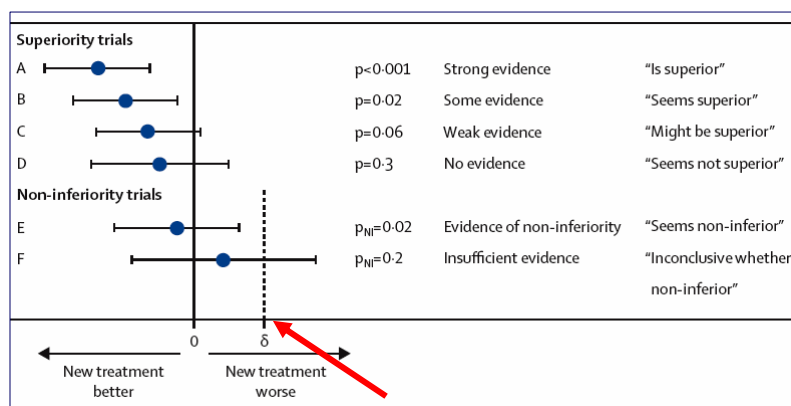
2.1 This supplementary advice should be applied in the following circumstances and when all the criteria referred to below are satisfied:

- 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.

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



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





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.



Variables continuas



Variables continuas: IC 95% para diferencias de medias

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

Tabla 1.2

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

No NNT



Time-to-Event Hazard Ratio

Curvas supervivencia o

Time to event

- Kaplan-Meier
- Variable tiempo presentación de un acontecimiento (time-to-event)
- Curva de supervivencia en función del tiempo, Curva de supervivencia libre de enfermedad en función del tiempo
- Forma de presentar resultados:
HR Hazard Ratio

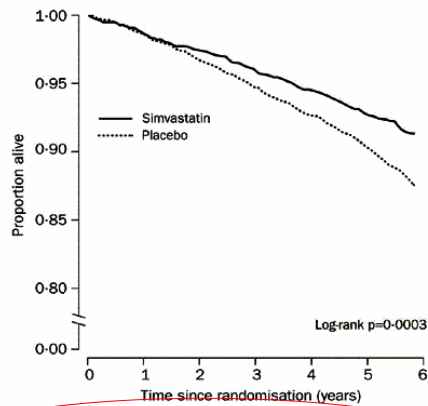
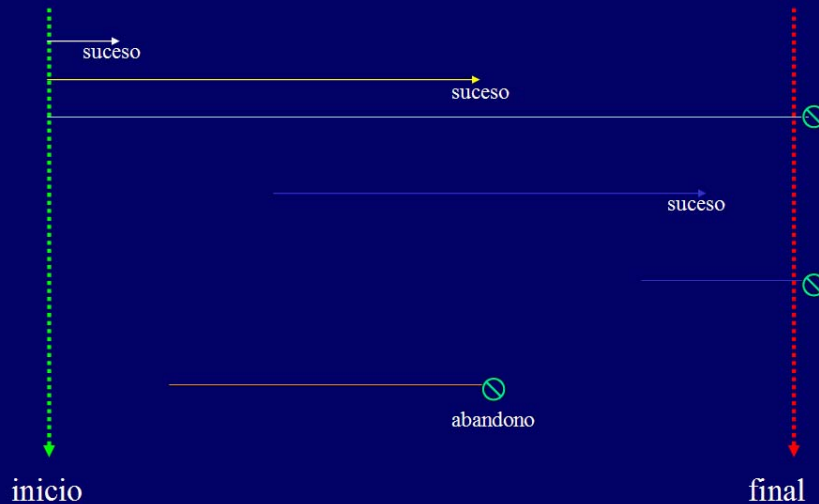


Figure 3: Kaplan-Meier curves for all-cause mortality in 4S trial

Nociones Básicas

- Variable: "Tiempo transcurrido hasta la aparición de un suceso" (time-to-event)
 - El desenlace de interés no es una cantidad numérica ni una cualidad dicotómica sino la combinación de ambas cosas
 - La cualidad corresponde a si se ha producido o no el suceso y es una variable dicotómica (muerte, recidiva, etc.) y la variable numérica indica cuánto tiempo ha pasado en producirse ese desenlace

Desarrollo del estudio en el tiempo



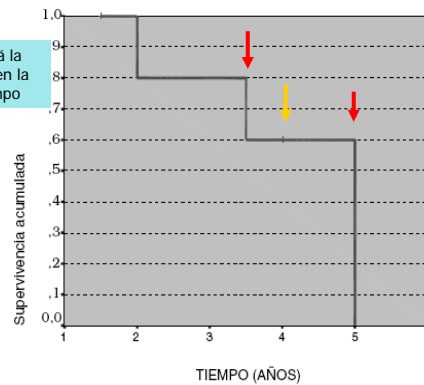
Métodos estadísticos utilizados en las curvas de supervivencia

- Se requiere de métodos de análisis específicos por varias razones fundamentales:
 - Los pacientes no inician el tratamiento o entran en el estudio al mismo tiempo.
 - Se analizan los datos antes de que todos los pacientes hayan sufrido el evento, ya que si no habría que esperar muchos años para realizar dichos estudios (*)
 - Los tiempos de supervivencia no presentan una distribución normal (no podemos aplicar una *t* de Student)
- La existencia de información truncada o individuos censurados (censored)
 - Pacientes que llegan al final del estudio sin sufrir el evento
 - Pacientes que voluntariamente abandonan el estudio, pérdidas de seguimiento o retirados del estudio por los investigadores

(*)Tiempo de seguimiento: Lapsos de tiempo transcurrido entre la inclusión de un caso y el cierre del estudio

K-M: Representación gráfica

En la ordenada (eje Y) está la probabilidad del evento y en la abscisa (eje X) está el tiempo



↓ Evento
↓ Censurado

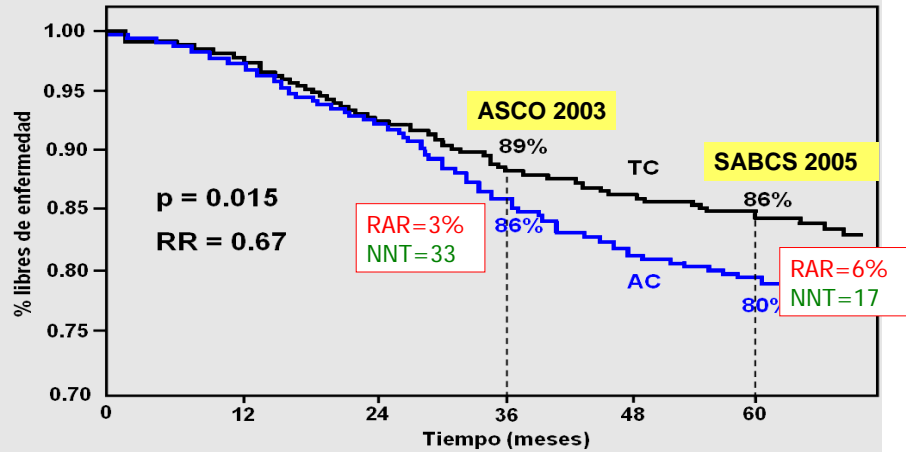
- 1) Los "saltos" se dan sólo cuando ocurre algún evento
- 2) ¿Cómo influyen los individuos "censurados"?
- 3) Cada dato censurado influye disminuyendo el denominador, con lo que, aunque un individuo "censurado" no provoque un salto, sí provoca una mayor magnitud en el tamaño del siguiente salto

¿Cómo resumir la curva?

- El problema está en cómo resumir en un solo dato la información contenida en una curva de supervivencia
 - Análisis puntuales de las curvas de supervivencia:
 - Resultados puntuales a un tiempo t
 - Tiempo mediano de supervivencia
 - Hazard Ratio

RAR y NNT en un punto del tiempo de seguimiento

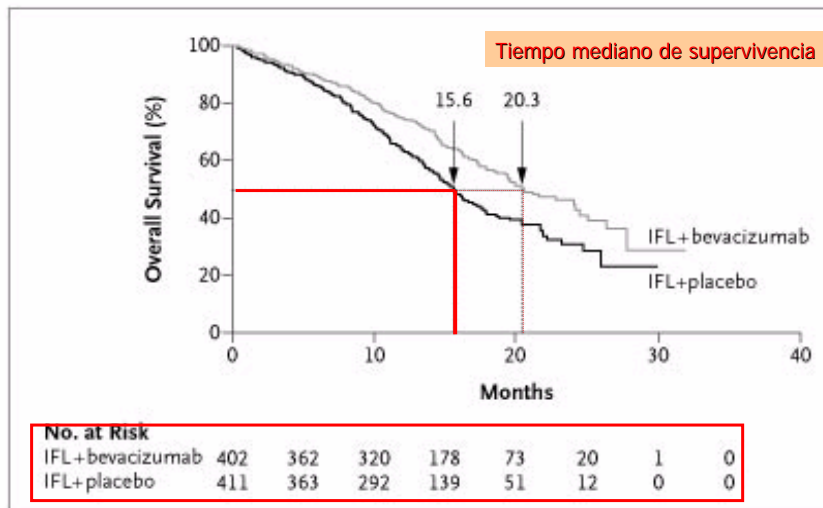
US Oncology 9735



Algunos autores han propuesto utilizar curvas de NNT calculadas a partir de la curva de supervivencia de K-M, pero son poco utilizadas

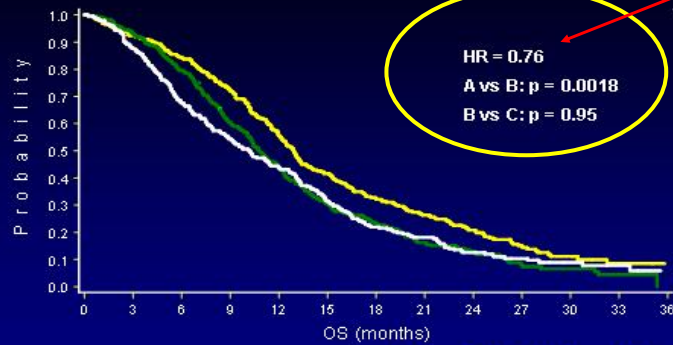
Gráfica de K M

Análisis puntuales de las curvas de supervivencia



Gráfica de K M Hazard Ratio

E3200: Overall Survival



	TOTAL	DEAD	ALIVE	MEDIAN
A:FOLFOX4 + bevacizumab	289	246	43	12.9
B:FOLFOX4	290	257	33	10.8
C:bevacizumab	243	216	27	10.2

Giantonio BJ, et al. ASCO 2005

Ensayo fase III FOLFOX±Bevacizumab en segunda línea de CCR metastásico

Hazard ratio: concepto

- El término **hazard** corresponde a una **tasa instantánea**, que conceptualmente sólo requiere una duración de tiempo infinitesimal
 - Hazard Ratio = $\frac{\text{hazard de grupo A}}{\text{hazard de grupo B}}$
- Expresa la relación de eventos entre los dos grupos comparados, **no en un punto particular del estudio, sino como una medida final que sintetiza** esta relación a través de los diferentes intervalos de seguimiento el estudio.
- Es una **expresión de la diferencia entre dos curvas de supervivencia**, representando la reducción del riesgo de muerte (o evento) del grupo tratamiento comparado con el grupo control, durante el tiempo de seguimiento
 - Es una **medida relativa** expresiva de todo el tiempo de seguimiento
 - Asume que la relación **es constante** en el tiempo (proporcional Hazards)

¿Equivale HR a RR?

Se interpreta como un riesgo relativo pero....

- Un RR de 0,5 en un año significa que el riesgo de que un paciente muera antes de acabar el año es la mitad con el tratamiento que con el control. *No tiene en cuenta el tiempo en el que se producen los sucesos.*
- Un HR de 0,5 implica que, en cualquier momento del año, el riesgo de morir de un paciente es la mitad con el tratamiento que con el control. *El tiempo es absolutamente decisivo.*
- Ambos estimadores pueden tener resultados diferentes de manera análoga, pero menos pronunciada que la divergencia entre OR y RR
- Habrá mayor divergencia entre RR y HR:
 - Cuanto más largo sea el seguimiento
 - Cuanto mayor sea la incidencia de eventos
 - Cuanto mayor sea el valor de RR (en especial cuando el RR sea > 2,5)

¡PARECE LO MISMO PERO NO LO ES!

Interpretación del HR

- Tratamiento A vs tratamiento estandar B
- $HR = 0,65 \rightarrow 1 - 0,65 = 0,35 \rightarrow 35\%$
 - El tratamiento experimental A disminuye el riesgo relativo de muerte en un 35% con respecto al tratamiento estandar en cualquier momento del periodo de seguimiento.
 - **¡No interpretar** como que el tratamiento A disminuye la mortalidad un 35% en términos absolutos!
 - **¡No interpretar** como que el tratamiento A aumenta un 35% en términos absolutos la duración media de la supervivencia!

Interpretación del Hazard Ratio

- **Demetri GM et al**
(Lancet 368: 1329-38)
- Ensayo fase III, 312 pacientes. Sunitinib vs placebo GIST Avanzado resistente o intolerante a tto previo con Imatinib
- **Resultados ensayo**
- **Mediana de TTP** (tiempo hasta progresión) 27,3 semanas vs 6,4 semanas
- **HR 0,33** (IC 95% 0,23-0,47)

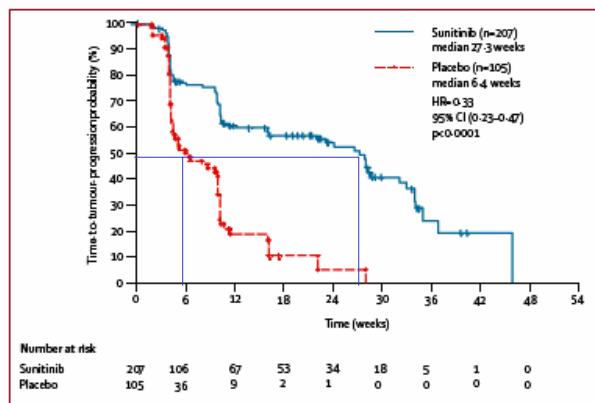


Figure 2: Kaplan-Meier estimates of time to tumour progression. Results represent central radiology assessment of ITT population.

■ Validez

Para aplicar los resultados me tienen que convencer de:

VIA: Válidos, Importantes, Aplicables

- ¿son válidos?
- ¿son importantes?
- ¿son aplicables a mis pacientes?

VALIDEZ INTERNA

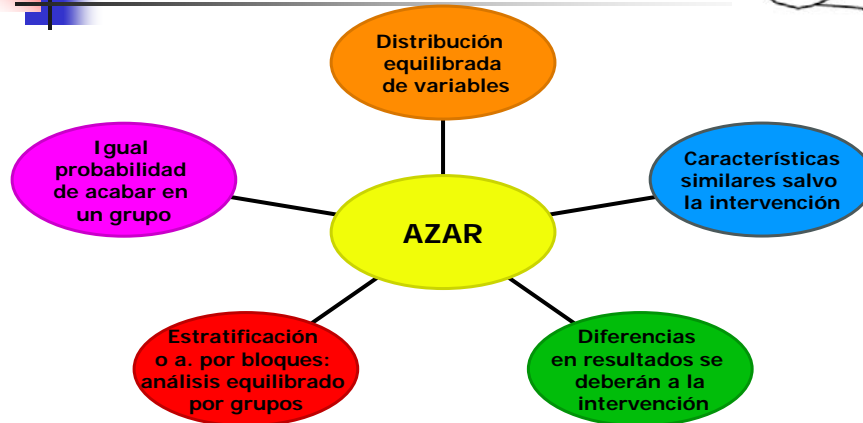
VALIDEZ EXTERNA

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.**

Asignación aleatoria



La aleatorización evita el sesgo de selección

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
 - sobre las **retiradas (withdrawals)** o sujetos que deben abandonar por la aparición de reacciones adversas u otros sucesos que obligan a su exclusión.

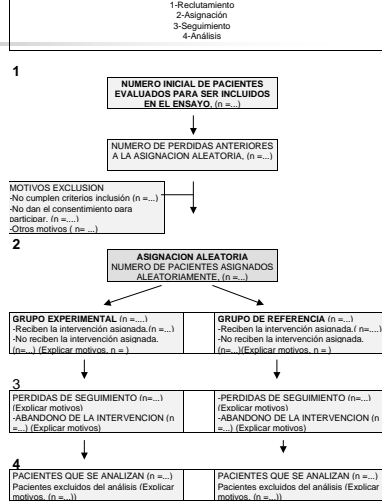
Seguimiento exhaustivo de todos los sujetos

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




Análisis "per protocol" (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).
- 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.



-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 intención de tratar modificado. "Modified Intention-to-treat analyses" (MITT):

- Muchos ensayos definen en la metodología que se realiza MITT.
 - Por ejemplo el estudio (*Herbrecht R et al N Eng J Med 2002;347: 408-15*) se asigna tratamiento antifúngico (Voriconazol o Anfotericina B) cuando hay sospecha de infección por hongos.
 - El MITT se analizan los pacientes que cumplen los criterios del análisis "**por intención de tratar**" y además presentan **diagnóstico confirmado definitivo o probable de infección fúngica** realizado por un grupo independiente.

Análisis por intención de tratar vs per protocolo

- 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.

Ejemplo

Tabla 3
Ejemplos: Resultados expresados por análisis ITT y por análisis PP
ESTUDIO M98-863 Antirretrovirales en pacientes naives.
 Estudio fase III, randomizado, doble ciego compara Lopinavir/Ritonavir con Nelfinavir (gold estándar) en combinación con d4T/3TC, en pacientes naives. Se analiza la eficacia en términos de respuesta virológica (proporción de pacientes con <400 copias a la semana 34) y duración hasta la semana 48. n ° de pacientes: 653


	Lopinavir/Ritonavir	Nelfinavir	p	NNT
PCR-HIV<400 por intención de tratar (ITT)	75%	63%	P<0,001	8,3
PCR-HIV<400 tratados (PP)	93%	82%	P<0,001	9,1

A las 48 semanas el 75% de los pacientes con Lopinavir/Ritonavir vs 63% en Nelfinavir tenían menos de 400 copias. P<0,001.(análisis por intención de tratar). Los resultados si se considera pacientes en tratamiento son 93% y 82% (análisis **per protocol**) respectivamente p<0,001.



Validez interna

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



Para aplicar los resultados me tienen que convencer de:

VIA: Válidos, Importantes, Aplicables

- ¿son válidos?
- ¿son importantes?
- ¿son aplicables a mis pacientes?

VALIDEZ INTERNA

} VALIDEZ EXTERNA

Validez externa

Principales problemas en la utilidad de los ensayos para la incorporación de fármacos a la práctica clínica

1. Población estudiada:

- Características basales de los pacientes o indicaciones ensayadas que no coinciden con la indicación aprobada en España. Criterios de inclusión excesivamente restrictivos

2. Comparador adecuado:

- elección del comparador no coincidente con el tratamiento estándar. Dosificación del fármaco en estudio o del comparado no coincidente con la ficha técnica del nuevo fármaco o con las dosis admitidas del comparador. Duración de tratamiento no adecuada.

3. Variables de resultado.

- Variables subrogadas, variables no estandarizadas, variables de interés marginal. Variable principal no significativa y variables secundarias significativas. Medición de resultados en salud calidad de vida.

4. Aplicabilidad

- a un centro concreto. Disponibilidad de tecnologías para la aplicación del fármaco

Preguntas para establecer la validez externa:

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





La síntesis de la evidencia

- **Revisiones y metanálisis**



Fase 1B: evaluación de la eficacia

Se contemplan dos tipos de estrategias:

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

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.

Revisiones sistemáticas

■ Revisión sistemática

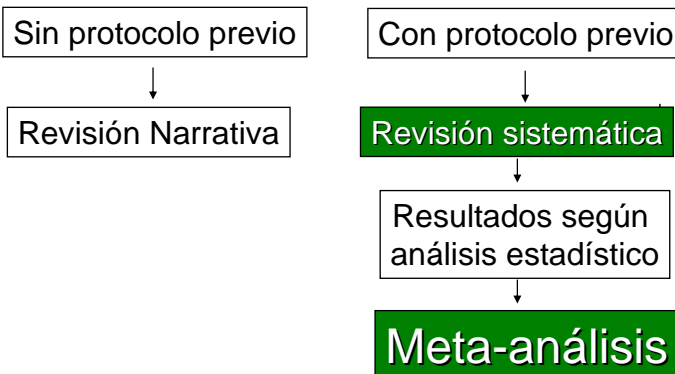
- Es la revisión de una pregunta formulada claramente, que
 - utiliza métodos sistemáticos y explícitos para identificar,
 - seleccionar
 - evaluar críticamente la investigación relevante,
 - obtener y analizar los datos de los estudios que son incluidos en la revisión

■ Meta-análisis

- El meta-análisis es un tipo concreto de revisión sistemática en la que se usan técnicas estadísticas para resumir-combinar los resultados de los diferentes estudios

Revisiones

- Son documentos que presentan, resumen y concluyen sobre lo publicado sobre un tema determinado



Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation

Robert G. Hart, MD; Lesly A. Pearce, MS; and Maria I. Aguilar, MD

REVIEW Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation

Table 2. Adjusted-Dose Warfarin Compared with Placebo or No Treatment*

Study, Year (Reference)	Secondary Prevention, %†	Participants, n	Target INR	Strokes/Patients/Patient-Years; Warfarin vs. Placebo or Control, n/n/n	Relative Risk Reduction (95% CI), %‡	Absolute Risk Reduction, %/yr‡
AFASAK I, 1989 (2); 1990 (3)	6	671	2.8–4.2	9/335/413 vs. 19/336/398	54	2.6
SPAF I, 1991 (5)	8	421	2.0–4.5§	8/210/263 vs. 19/211/245	60	4.7
BAATAF, 1990 (4)¶	3	420	1.5–2.7§	3/212/487 vs. 13/208/435	78	2.4
CAFA, 1991 (6)	4	378	2.0–3.0	6/187/237 vs. 9/191/241	33	1.2
SPINAF, 1992 (7)	8	571	1.4–2.8§	7/281/489 vs. 23/290/483	70	3.3
EAFI, 1993 (8)**	100	439	2.5–4.0	20/225/507 vs. 50/214/405	68	8.4
6 trials††	20	2900	–	53/1450/2396 vs. 133/1450/2207	64 (49 to 74)	Primary prevention, 2.7; secondary prevention, 8.4

Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation

Robert G. Hart, MD; Lesly A. Pearce, MS; and Maria I. Aguilar, MD

Background: Atrial fibrillation is a strong risk factor for stroke.

Purpose: To characterize the efficacy and safety of antithrombotic agents for stroke prevention in patients with atrial fibrillation, adding 13 recent randomized trials to a meta-analysis.

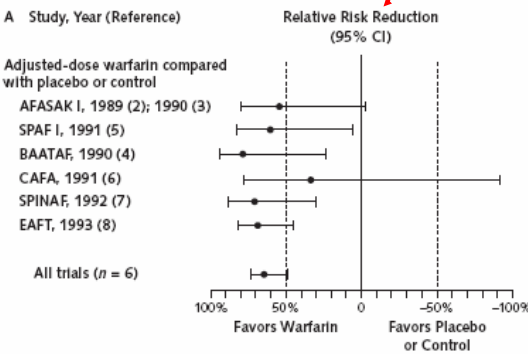
Data Sources: Randomized trials identified by searching Medline, Stroke Group search strategy, 1966 to November 2005, in English.

Study Selection: All published randomized trials with a mean follow-up of 3 months or longer that tested warfarin or other antithrombotic agents in patients who have nonvalvular atrial fibrillation.

Data Extraction: Two coauthors independently extracted data regarding interventions; participant characteristics; primary and secondary end points; and hemorrhagic stroke, major bleeding, and death.

Data Synthesis: Twenty-nine trials in 13,000 patients (mean age, 71 years; mean follow-up, 1.5 years) were included. The control, adjusted-dose warfarin (6 trials, 4876 patients) compared with placebo or control (13 trials, 8124 patients) reduced the risk of stroke by 22% (95% CI, 13% to 31%).

Figure. Relative effects of antithrombotic therapies on all stroke



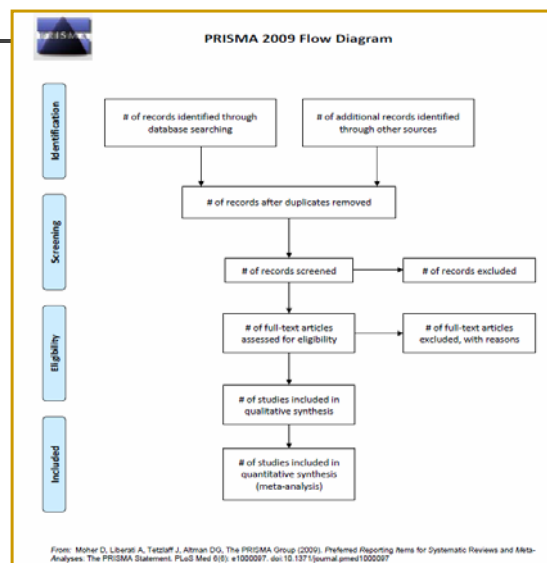
...efficacious 22% to compar...tracranial of meta...stantially...ents re...ly 20%,...arfarin is...an anti...hemorrh...nts from...bsolute...y impor...brillation...annals.org

REVISIONES SISTEMATICAS

Los cuatro pasos más importantes son:

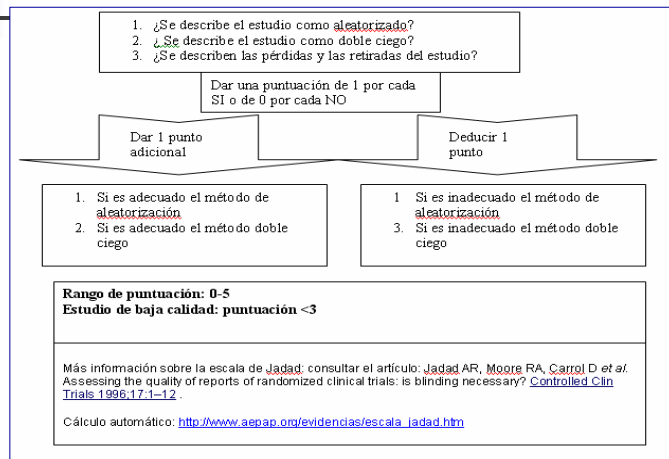
- **1-Determinar el objetivo**
Delimitar bien la pregunta , que debe estar definida con mucha claridad para poder evaluar si los estudios que posteriormente se revisaran son los relevantes.
- **2. Identificar , seleccionar y revisar críticamente los estudios primarios relevantes para una revisión sistemática**
Criterios usados para realizar la búsqueda, especificando tipos de pacientes, exposición y resultados de interés.
-Debe exponer la estrategia de búsqueda en las bases de datos bibliográfica
-Revisar críticamente los estudios primarios (criterios de calidad)
- **3. Recoger y sintetizar la información relevante**
Si los resultados de los estudios son similares, es decir en un mismo sentido y homogéneos, se facilita la síntesis de la información y la elaboración de las conclusiones
- **4. Elaborar las conclusiones**

2. Identificar , seleccionar y revisar críticamente los estudios primarios relevantes para la revisión sistemática



2. Identificar , seleccionar y revisar críticamente los estudios primarios relevantes para la revisión sistemática

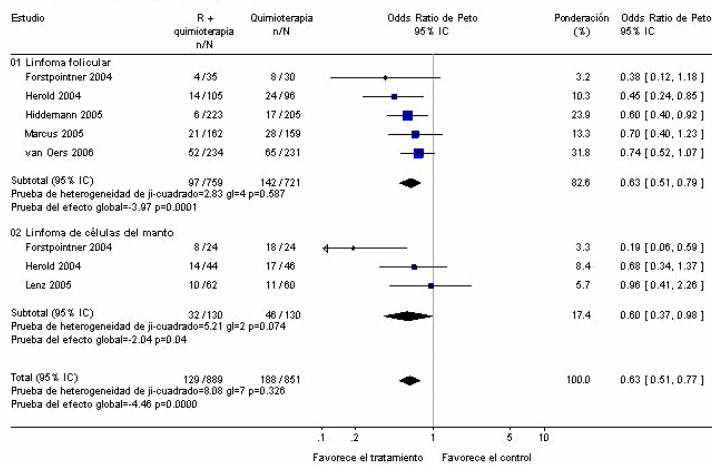
¿Escala de Jadad ?



REPRESENTACION GRAFICA DE UN METANALISIS

Forest plot Cochrane

Revisión: Quimioterapia más rituximab versus quimioterapia sola para el linfoma no Hodgkin de células B
Comparación: 01 Supervivencia global
Resultado: 02 Supervivencia global LF versus LCM



Forest Plot

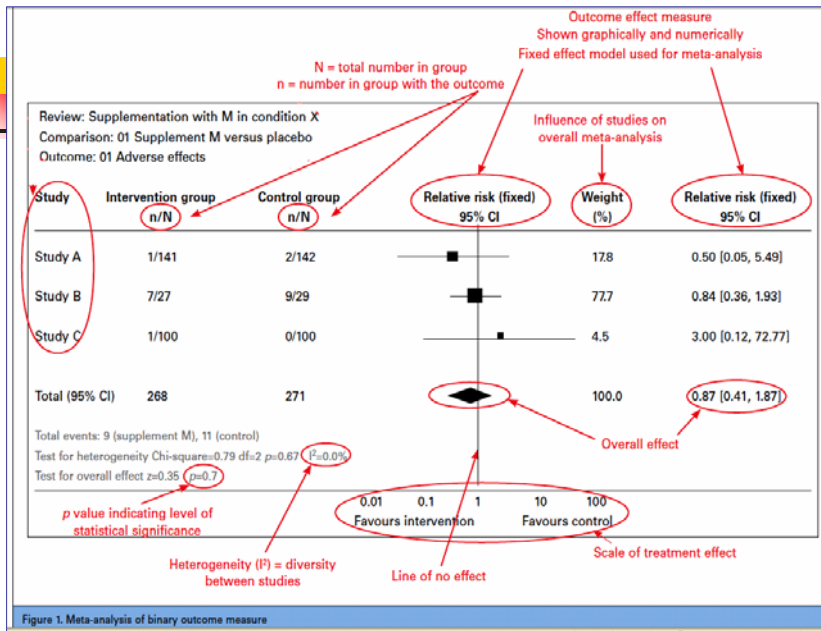
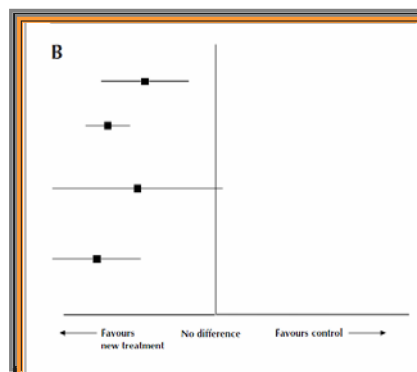
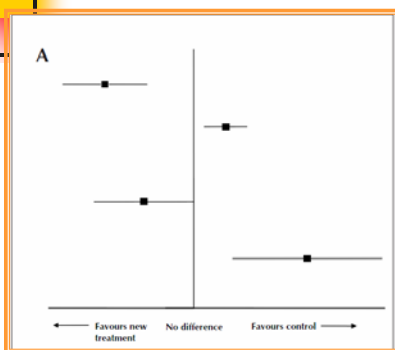


Figure 1. Meta-analysis of binary outcome measure
 Ried K. Australian Family Physician 2006;35(8):635-8

3. Recoger y sintetizar la información relevante Heterogeneidad



Heterogeneidad

- Estudios en diferentes lugares, tiempos, poblaciones..resultados diferentes
- Ver forest plot
- Estadística, test χ^2 : $p < 0,1$ heterogeneidad
- Test I^2 :
 - **25% heterogeneidad baja; 50% moderada; 75% alta**
 - *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.0.2 [updated September 2009]:
 - **0% a 40%**: puede no ser importante
 - **30% a 60%**: puede representar heterogeneidad moderada
 - **50% a 90%**: puede representar heterogeneidad sustancial
 - **75% a 100%**: heterogeneidad considerable
- Los autores deben indicar los motivos de la heterogeneidad

The screenshot displays the Wiley InterScience website for the Cochrane Library. The browser window title is "Wiley InterScience: Reference Work: The Cochrane Library 2008, Issue 2 - Microsoft Internet Explorer". The address bar shows the URL "http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/mr/home/106568753/HOME". The page features a navigation menu with links for Home, About Cochrane, Access to Cochrane, For Authors, Help, and Save Title to My Profile. The main heading is "The Cochrane Library Evidence for healthcare decision-making". Below this, there is a "BROWSE" section with links for Cochrane Reviews (By Topic, New Reviews, Updated Reviews, A-Z, By Review Group) and Other Resources (Other Reviews, Clinical Trials, Methods Studies, Technology Assessments, Economic Evaluations). A "SEARCH" box is present with a search term field and buttons for "Advanced Search", "MeSH Search", and "Search History". A "Welcome to The Cochrane Library" section includes a logo and text stating that the library contains high-quality, independent evidence to inform healthcare decision-making. There are also sections for "More About The Cochrane Library", "What's New in Issue 2, 2008?", and "Access to The Cochrane Library". The taskbar at the bottom shows several open applications, including Outlook Express and a browser window.

Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud
Manual metodológico

Inicio » Guías de Práctica Clínica » 7. Formulación de recomendaciones en las GPC

1. Introducción
 2. Alcance y objetivos de una guía de práctica clínica (GPC)
 3. Composición y funcionamiento del equipo

7. Formulación de recomendaciones
 Pablo Alonso, Rafael Rotaarche, Aritxu Etxeberria

Descargar apartado 7 (346 KB)
 Descargar manual metodológico completo (1.95 MB)

Niveles de evidencia científica	
1++	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1+	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgos.
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles.

Grados de recomendación	
2+	A Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos.
2-	B Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2 ++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1 ++ ó 1+
3	C Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2 + directamente aplicables a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2 ++
4	D Evidencia científica de nivel 3 ó 4; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2+

Resumen

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

- Expresar de una forma comprensible los datos básicos y aportaciones más relevantes de los estudio
- Saber interpretar los resultados, la validez de los estudios y la relevancia clínica de los resultados