

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA I

XIV Curso de evaluación y selección de Medicamentos

*Ángel García Álvarez
Hospital Comarcal d'Inca*

Palma de Mallorca 3 mayo 2016





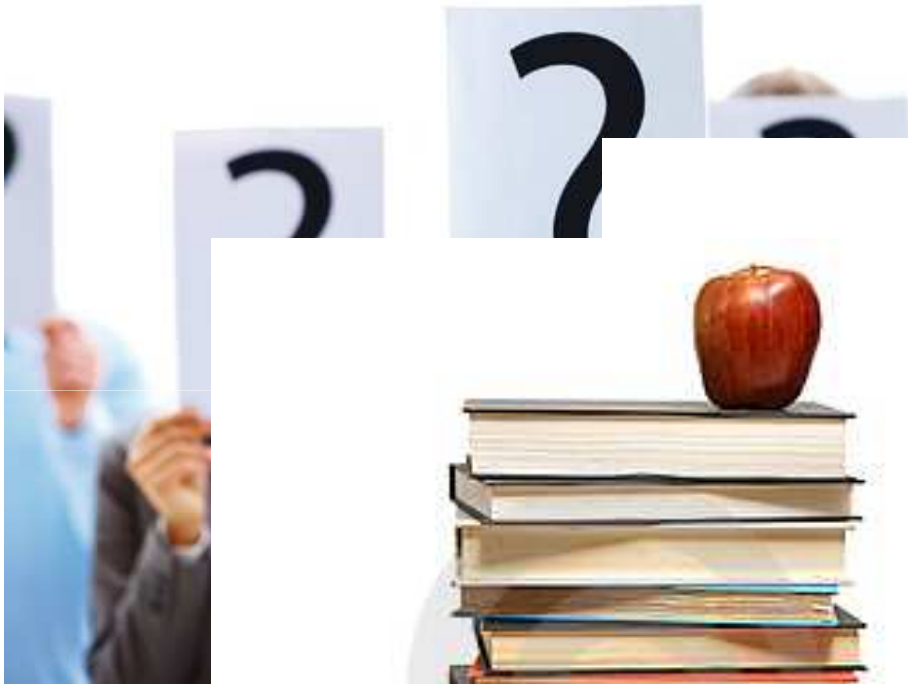
EVALUAR: Estimar, apreciar, calcular el valor de algo

¿Pero evaluar la eficacia de que?

INTERVENCIONES DE SALUD









ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO



REVISIONES SISTEMÁTICAS
METANÁLISIS

LA OTRA CARA DE LA MONEDA



Los ensayos clínicos son la mejor herramienta de marketing de la industria farmacéutica



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH



TIPOS DE ENSAYOS CLÍNICOS

SEGUN SU METODOLOGIA:

➤ NO CONTROLADOS

Resultados.

Grupo control histórico.

VENTAJAS:

Menor número de pacientes.

Más baratos.

No plantean problemas éticos



➤ CONTROLADOS.

VENTAJAS:

Permiten que los datos sean recogidos con la misma metodología.

Se eliminan factores temporales o circunstanciales.

SEGÚN DISEÑO DEL ESTUDIO

PARALELOS: Son aquellos en los que se compara la experiencia de un grupo de pacientes que reciben el tratamiento experimental con un grupo control que recibe el tratamiento estándar.

VENTAJAS:

Los resultados obtenidos pueden ser razonablemente extrapolados a la población.

No se requiere un orden de llegada de los pacientes para su inclusión en el estudio.

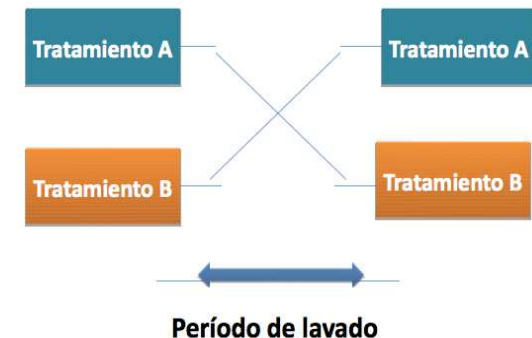
Los grupos comparados son iguales cuantitativamente.

CRUZADOS: cada paciente recibe de manera consecutiva cada uno de los tratamientos a estudio.

VENTAJAS:

Se reduce la variabilidad, tamaño inferior de muestra.

Cada paciente es su propio control.



SEGÚN DISEÑO DEL ESTUDIO

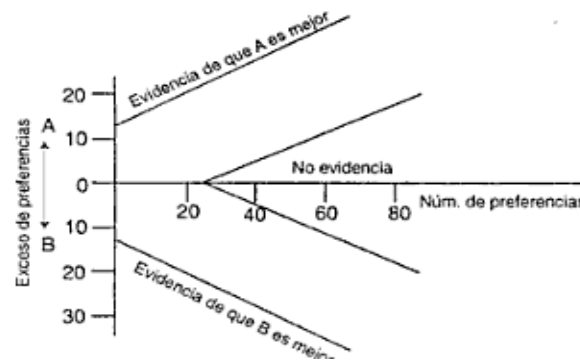
EN PAREJAS: Se agrupan en parejas sujetos con factores relevantes idénticos y cada sujeto se asigna a uno de los 2 grupos.

VENTAJAS:

Los grupos son perfectamente comparables respecto a factores relevantes.

Podemos saber que opción es mejor y el tipo de paciente que responde mejor al tratamiento.

SECUENCIALES: El número de sujetos no está prefijado de antemano, depende de los resultados que se van obteniendo.



TIPOS DE ENSAYOS CLÍNICOS

SEGUN FASE DE DESARROLLO:

ENSAYOS CLÍNICOS FASE I:

Sujetos:

30-100 Voluntarios sanos.

OBJETIVO::

Comprobar la seguridad y tolerabilidad del compuesto.

¿Que información podemos obtener de ellos?

Farmacodinámica.

Farmacocinética.

Biodisponibilidad.

Reacciones adversas.

Mayor autonomía para expresar su consentimiento.

En enfermos, los efectos del fármaco se pueden confundir con síntomas de la enfermedad.

La enfermedad puede producir alteraciones farmacocinéticas imprevisibles.

TIPOS DE ENSAYOS CLÍNICOS

ENSAYOS CLÍNICOS FASE II:

Sujetos:

100-400 pacientes con la patología a estudio

OBJETIVO:

Definir la dosis terapéutica, eficacia y seguridad en el tratamiento de pacientes con la patología de estudio.

Determinar el efecto farmacológico / terapéutico de un medicamento en una enfermedad concreta.

Completar datos de seguridad

Evaluar datos farmacocinéticos en pacientes.

TIPOS DE ENSAYOS CLÍNICOS

ENSAYOS CLÍNICOS FASE III:

Sujetos:

100-1000 pacientes con la patología a estudio.

OBJETIVO:

Seguridad y eficacia en gran número de pacientes y con la dosis terapéutica bien definida.

Nuevas Indicaciones (Fase IIIb).

¿Que información podemos obtener de ellos?

Eficacia y seguridad.

Interacciones.

Información riesgo/beneficio.

TIPOS DE ENSAYOS CLÍNICOS

ENSAYO CLÍNICO FASE IV:

Sujetos

Más de mil pacientes (Condiciones reales de uso)

OBJETIVO

Seguridad en condiciones reales de uso en poblaciones con gran número de sujetos

Información que podemos obtener

Otros datos de eficacia.

Datos de fármaco-economía.

Farmacovigilancia.

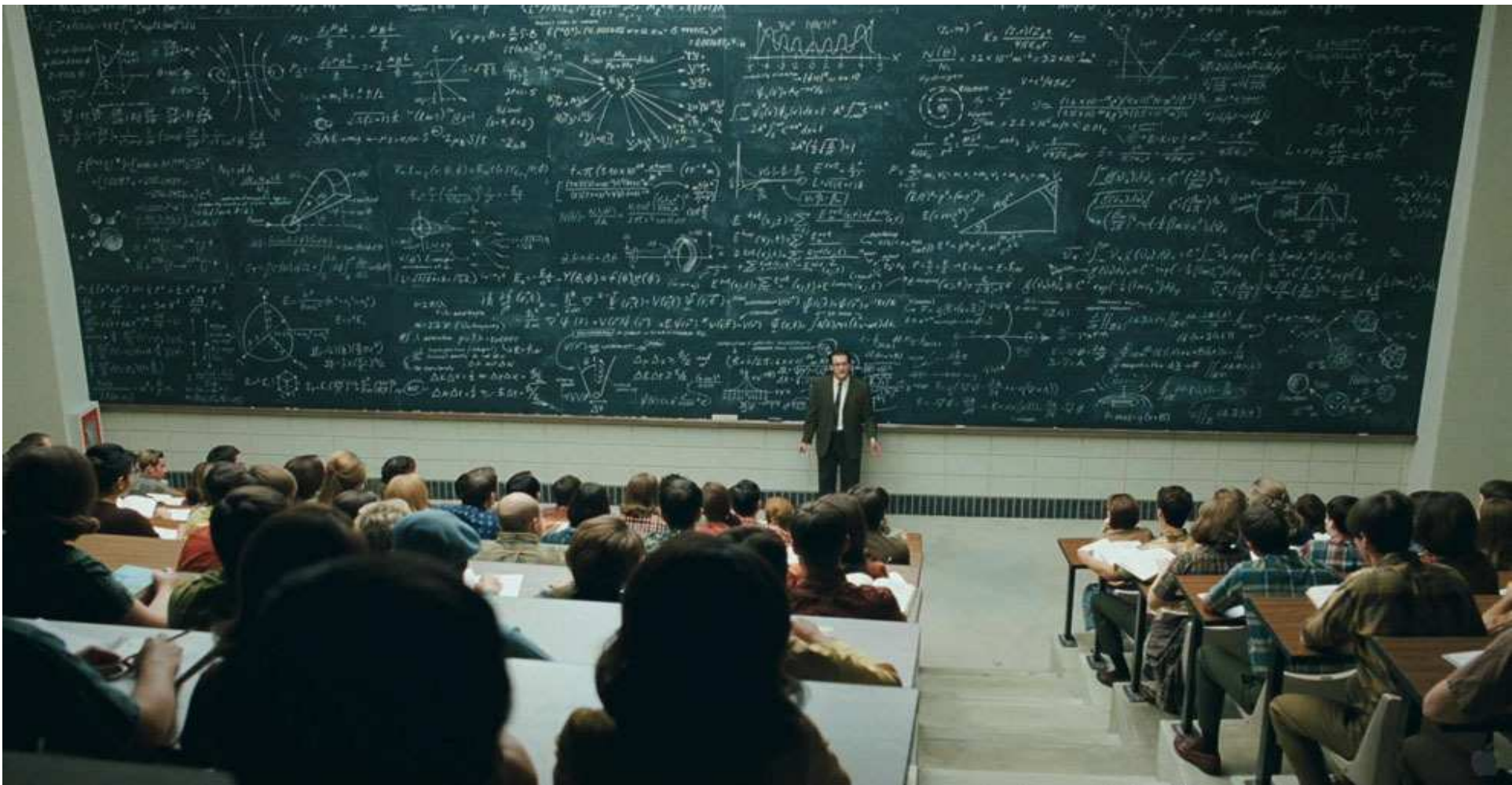
Seguridad tras el empleo prolongado y/o en grandes grupos.

Detección de efectos indeseables de baja y/o muy baja frecuencia.

NUEVO MEDICAMENTO



PARA ALCANZAR EL ÉXITO DEPORTIVO





VALIDEZ INTERNA

VALIDEZ INTERNA

ASPECTOS BÁSICOS:

Asignación aleatoria

Seguimiento exhaustivo de todos los sujetos

Análisis por intención de tratar

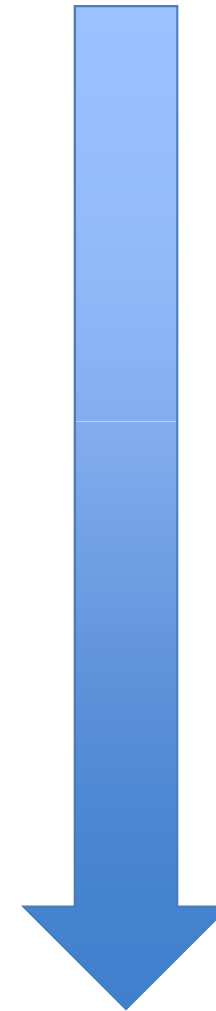
OTROS ASPECTOS SECUNDARIOS

Enmascaramiento

Comparabilidad inicial de grupos

Comparabilidad mantenida a lo largo del seguimiento

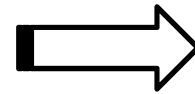
Variables intermedias y variables finales



RECLUTAMIENTO

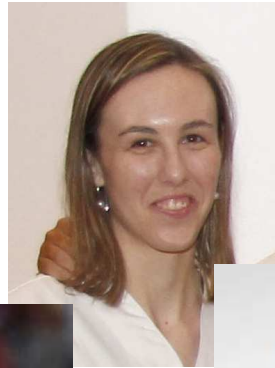


POBLACIÓN



MUESTRA

MUESTRA



GRUPO EXPERIMENTAL



GRUPO CONTROL



¿Que os parece esta distribución?

1

ADECUADA

2

NO ADECUADA



ALEATORIZACIÓN



¿Y esta otra?

GRUPO EXPERIMENTAL



GRUPO CONTROL



ALEATORIZACIÓN

Procedimiento sistemático y reproducible por el cual los sujetos participantes en un ensayo clínico son distribuidos al azar en los distintos grupos de tratamiento.

Para que la aleatorización sea eficaz:

- **Tamaño muestral suficientemente grande.**
- **Método de asignación aleatoria no predecible.**
- **Método de aleatorización sea enmascarado.**

VENTAJAS:

Grupos similares.

Elimina sesgo de selección en la asignación de pacientes.

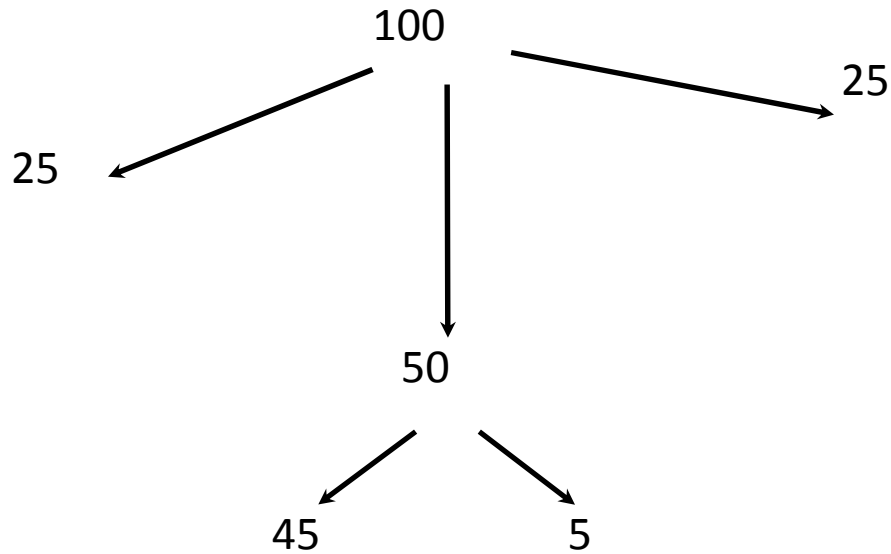


100

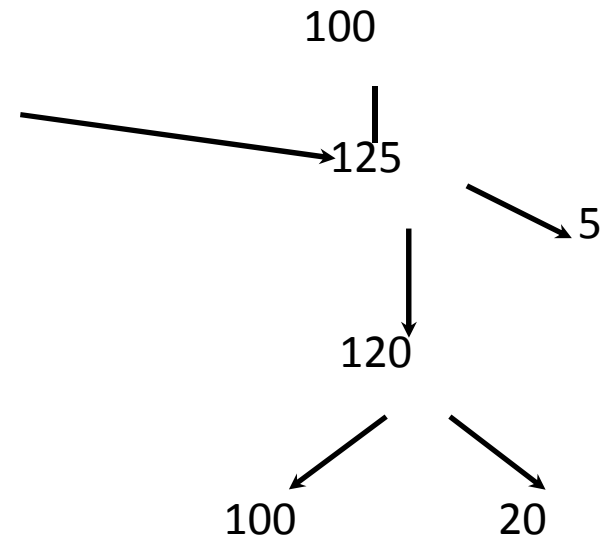


100





$$45/50 = 90\%$$



$$100/120 = 83\%$$

¿Quiere decir esto que “Yo hice a Roque III” es mejor que “Ocho apellidos vascos”?

PÉRDIDAS

POST-RANDOMIZACIÓN

Durante un ensayo clínico tienen lugar:

- Uso de medicaciones concomitantes prohibidas por protocolo.

- Diagnósticos incorrectos.

- Violaciones de los criterios de inclusión/exclusión.

- Incorrecta asignación al tratamiento.

- Pérdida de datos o datos erróneos.

- Reasignación a otros tratamientos.

- No finalización del estudio, por efectos adversos, perdidas de seguimiento, etc.

La EXCLUSIÓN de estos pacientes del análisis estadístico puede inducir un sesgo que favorece más a un grupo de tratamiento más que a otro.

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

SPECIAL REPORT

The Prevention and Treatment of Missing Data in Clinical Trials

Roderick J. Little, Ph.D., Ralph D'Agostino, Ph.D., Michael L. Cohen, Ph.D., Kay Dickersin, Ph.D.,
Scott S. Emerson, M.D., Ph.D., John T. Farrar, M.D., Ph.D., Constantine Frangakis, Ph.D.,
Joseph W. Hogan, Sc.D., Geert Molenberghs, Ph.D., Susan A. Murphy, Ph.D.,
James D. Neaton, Ph.D., Andrea Rotnitzky, Ph.D., Daniel Scharfstein, Sc.D.,
Weichung J. Shih, Ph.D., Jay P. Siegel, M.D., and Hal Stern, Ph.D.

Pérdida: se define como un valor que no está disponible y que es significativo para el análisis.

**LOS MÉTODOS ESTADÍSTICOS DE ANÁLISIS NO PUEDEN
COMPENSAR LOS DATOS FALTANTES**

PÉRDIDAS

Table 1. Eight Ideas for Limiting Missing Data in the Design of Clinical Trials.

- Target a population that is not adequately served by current treatments and hence has an incentive to remain in the study.
- Include a run-in period in which all patients are assigned to the active treatment, after which only those who tolerated and adhered to the therapy undergo randomization.
- Allow a flexible treatment regimen that accommodates individual differences in efficacy and side effects in order to reduce the dropout rate because of a lack of efficacy or tolerability.
- Consider add-on designs, in which a study treatment is added to an existing treatment, typically with a different mechanism of action known to be effective in previous studies.
- Shorten the follow-up period for the primary outcome.
- Allow the use of rescue medications that are designated as components of a treatment regimen in the study protocol.
- For assessment of long-term efficacy (which is associated with an increased dropout rate), consider a randomized withdrawal design, in which only participants who have already received a study treatment without dropping out undergo randomization to continue to receive the treatment or switch to placebo.
- Avoid outcome measures that are likely to lead to substantial missing data. In some cases, it may be appropriate to consider the time until the use of a rescue treatment as an outcome measure or the discontinuation of a study treatment as a form of treatment failure.

PÉRDIDAS

Table 2. Eight Ideas for Limiting Missing Data in the Conduct of Clinical Trials.

Select investigators who have a good track record with respect to enrolling and following participants and collecting complete data in previous trials.

Set acceptable target rates for missing data and monitor the progress of the trial with respect to these targets.

Provide monetary and nonmonetary incentives to investigators and participants for completeness of data collection, as long as they meet rigorous ethical requirements.^{15,16}

Limit the burden and inconvenience of data collection on the participants, and make the study experience as positive as possible.

Provide continued access to effective treatments after the trial, before treatment approval.

Train investigators and study staff that keeping participants in the trial until the end is important, regardless of whether they continue to receive the assigned treatment. Convey this information to study participants.

Collect information from participants regarding the likelihood that they will drop out, and use this information to attempt to reduce the incidence of dropout.

Keep contact information for participants up to date.

PÉRDIDAS

- **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
 - Estimación de valores
 - Media de la serie
 - Mediana de la serie
 - Tendencia lineal
 - Imputación múltiple

El protocolo del ensayo debe definir claramente:

- Las desviaciones de protocolo que definirán las poblaciones.
- Las poblaciones de sujetos que se van a incluir en el análisis.
- El tratamiento de los datos faltantes.

Reclutamiento

Evaluados para selección (n =)

Excluidos (n =)
• No cumplen los criterios de selección (n =)
• Renuncian a participar (n =)
• Otras razones (n =)

Aleatorizados (n =)

Asignación

Asignados a la intervención (n =)
• Recibieron la intervención asignada (n =)
• No recibieron la intervención asignada (dar motivos) (n =)

Asignados a la intervención (n =)
• Recibieron la intervención asignada (n =)
• No recibieron la intervención asignada (dar motivos) (n =)

Seguimiento

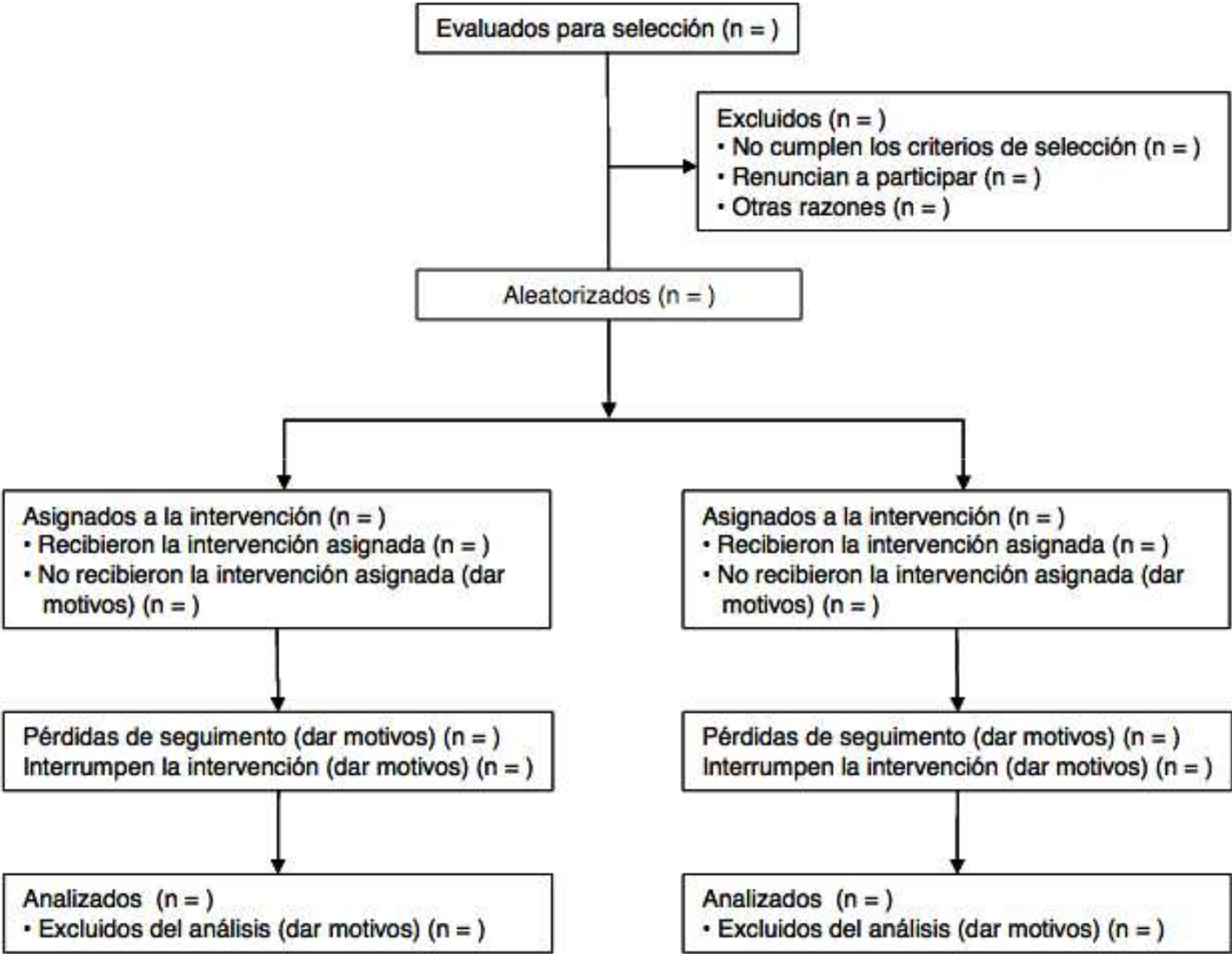
Pérdidas de seguimiento (dar motivos) (n =)
Interrumpen la intervención (dar motivos) (n =)

Pérdidas de seguimiento (dar motivos) (n =)
Interrumpen la intervención (dar motivos) (n =)

Análisis

Analizados (n =)
• Excluidos del análisis (dar motivos) (n =)

Analizados (n =)
• Excluidos del análisis (dar motivos) (n =)



Efficacy and Safety of Tapentadol Extended Release Compared with Oxycodone Controlled Release for the Management of Moderate to Severe Chronic Pain Related to Osteoarthritis of the Knee

**A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled
Phase III Study**

*Marc Afilalo,¹ Mila S. Etropolski,² Brigitte Kuperwasser,² Kathy Kelly,² Akiko Okamoto,²
Ilse Van Hove,³ Achim Steup,⁴ Bernd Lange,⁴ Christine Rauschkolb² and Juergen Haeussler²*

PÉRDIDAS

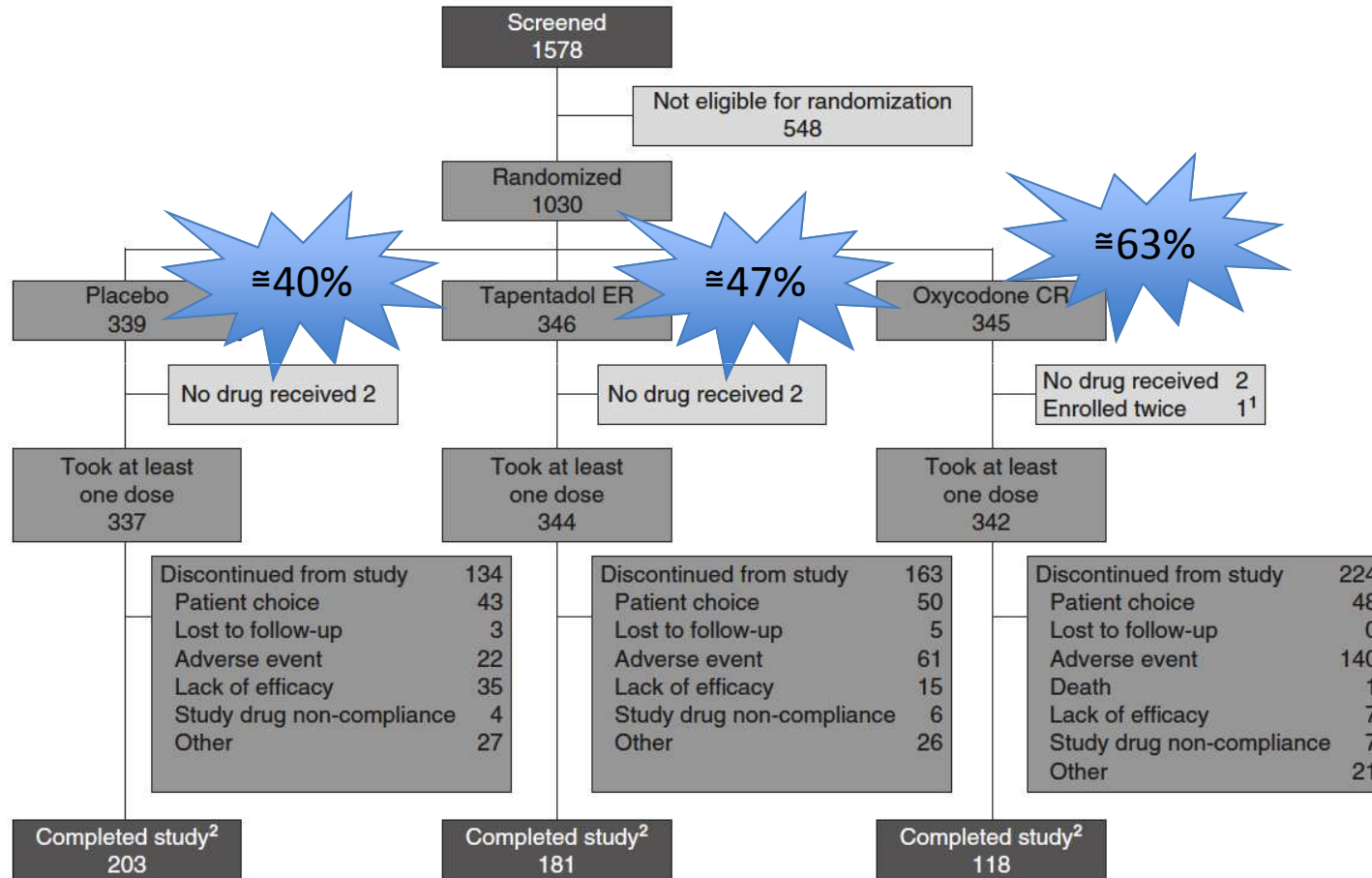


Fig. 1. Patient disposition. ¹ One patient who received oxycodone CR was enrolled twice; only the second randomization was included in the analysis, as the patient did not receive study medication during the first randomization. ² Includes patients who were enrolled in the open-label extension who completed all follow-up visits in the current study. CR= controlled release; ER= extended release.

PÉRDIDAS

- 1 Son tasas de abandono razonables tratándose de un fármaco para el dolor
- 2 Existen métodos estadísticos con los que resolver el problema de los abandonos
- 3 Las tasas de abandono comprometen la validez del estudio

¿Qué conclusiones se pueden sacar de este estudio?



PÉRDIDAS

Conclusion

Treatment with tapentadol ER 100–250 mg twice daily for the management of moderate to severe chronic osteoarthritis knee pain showed robust analgesic efficacy compared with placebo and an improved tolerability profile compared with oxycodone HCl CR 20–50 mg bid at equianalgesic doses. In addition, the majority of patients who did not take opioid analgesics following discontinuation of tapentadol ER or oxycodone CR did not experience opioid withdrawal. The improved overall and gastrointes-

1

SI

2

NO

¿Compartís las conclusiones del autor?



1

No disponemos de suficiente información sobre la eficacia de Tapentadol

2

La misma que las del autor

¿Cual sería vuestra conclusión?



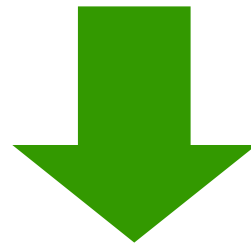
POBLACIONES DE ANÁLISIS

Si todos los sujetos aleatorizados en el EC:

Cumplen criterios de inclusión.

Cumplen el protocolo del ensayo, sin pérdidas en el seguimiento.

Disponemos de todos los datos.



La población para el análisis estadístico estaría constituida por todos los sujetos aleatorizados.

POBLACIONES DE ANÁLISIS

Durante un ensayo clínico tienen lugar:

- Uso de medicaciones concomitantes prohibidas por protocolo.
- Diagnósticos incorrectos.
- Violaciones de los criterios de inclusión/exclusión.
- Incorrecta asignación al tratamiento.
- Pérdida de datos o datos erróneos.
- Reasignación a otros tratamientos.
- No finalización del estudio, por efectos adversos, pérdidas de seguimiento, etc.

La EXCLUSIÓN de estos pacientes del análisis estadístico puede inducir un sesgo que favorece más a un grupo de tratamiento más que a otro.

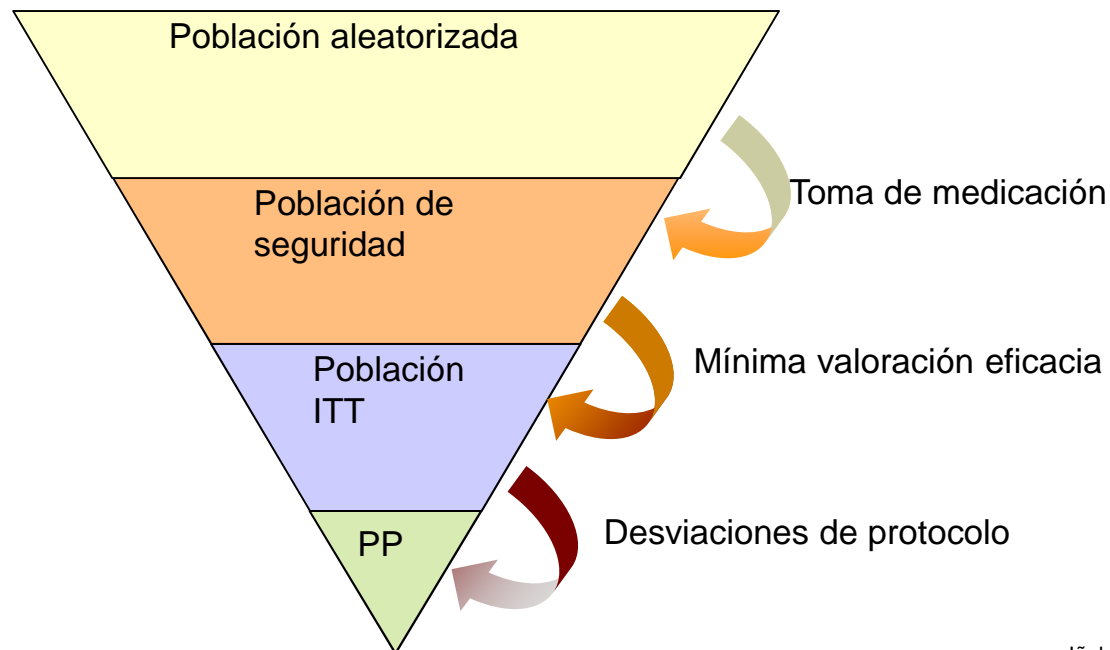
POBLACIONES DE ANÁLISIS

El protocolo del ensayo debe definir claramente:

Las desviaciones de protocolo que definirán las poblaciones.

Las poblaciones de sujetos que se van a incluir en el análisis.

El tratamiento de los datos faltantes.



POBLACIÓN DE SEGURIDAD

Se define como todos los pacientes aleatorizados o bien, todos los pacientes aleatorizados que hayan recibido al menos una dosis de la medicación a investigación.

Sobre esta población se realiza el análisis de seguridad y en la mayoría de las ocasiones contiene el 100 % de los pacientes aleatorizados.



ANÁLISIS POR INTENCIÓN DE TRATAR

Consiste en incluir en el análisis a todos los pacientes en los grupos en los que fueron aleatoriamente asignados con independencia de que:

- Cumplieran, o no, los criterios de entrada.

- Del tratamiento que realmente recibieron.

- Abandonaran el tratamiento.

- Se desviaran del protocolo.

SE ASUME QUE:

La falta de adherencia al protocolo se distribuye por igual en los distintos grupos del ensayo.

El AIT es una estimación del efecto más cercano a la práctica clínica.

ANÁLISIS POR INTENCIÓN DE TRATAR

OBJETIVO:

Evitar la disminución de la validez interna del ensayo por pérdidas importantes después de la aleatorización.

Análisis de los resultados en condiciones más reales.

VENTAJAS:

Preserva los beneficios de la aleatorización (grupos comparables en todos los factores pronósticos excepto en la intervención a estudio).

Menor sesgo de la magnitud real del efecto.

Admite la existencia de situaciones no ideales.

USO INADECUADO DEL AIT:

Ensayos de equivalencia o no inferioridad.

Ensayos que evalúan efectos adversos. (diluye el efecto).

EXIGIDO EN ENSAYOS DE SUPERIORIDAD.

ANÁLISIS POR PROTOCOLO

Estaría definida por aquellos pacientes que:

Cumplen todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión.

Han recibido un % mínimo del medicamento en investigación.

Se dispone de al menos una valoración sobre la variable principal de eficacia.

No haya sufrido ninguna desviación mayor al protocolo.

OBJETIVO:

El análisis PP tiende a medir la eficacia de la intervención, para cuya evaluación conviene incluir sólo a los pacientes que han estado realmente expuestos a los tratamientos planificados.

EXIGIDO PARA ENSAYOS DE NO INFERIORIDAD.

ANÁLISIS POR INTENCIÓN DE TRATAR & ANÁLISIS POR PROTOCOLO

| Intervención | nº pacientes | Mortalidad (%) |
|--------------|--------------------------|----------------|
| FÁRMACO | Total 500 | 20 |
| | Mal cumplidor (<90%)100 | 25 |
| | Buen cumplidor (≥90%)400 | 15 |
| PLACEBO | Total 1000 | 20 |

ANÁLISIS POR PROTOCOLO:

Fármaco 15 % < Placebo 20 % CONCLUSIÓN: El fármaco es mejor que placebo.

ANÁLISIS POR INTENCIÓN DE TRATAR:

Fármaco 20 % = Placebo 20 % CONCLUSIÓN: El fármaco y el placebo son iguales.

ANÁLISIS POR INTENCIÓN DE TRATAR MODIFICADO

Consiste en un subconjunto de la población ITT, permite la exclusión de algunos sujetos asignados al azar, de una manera justificada.

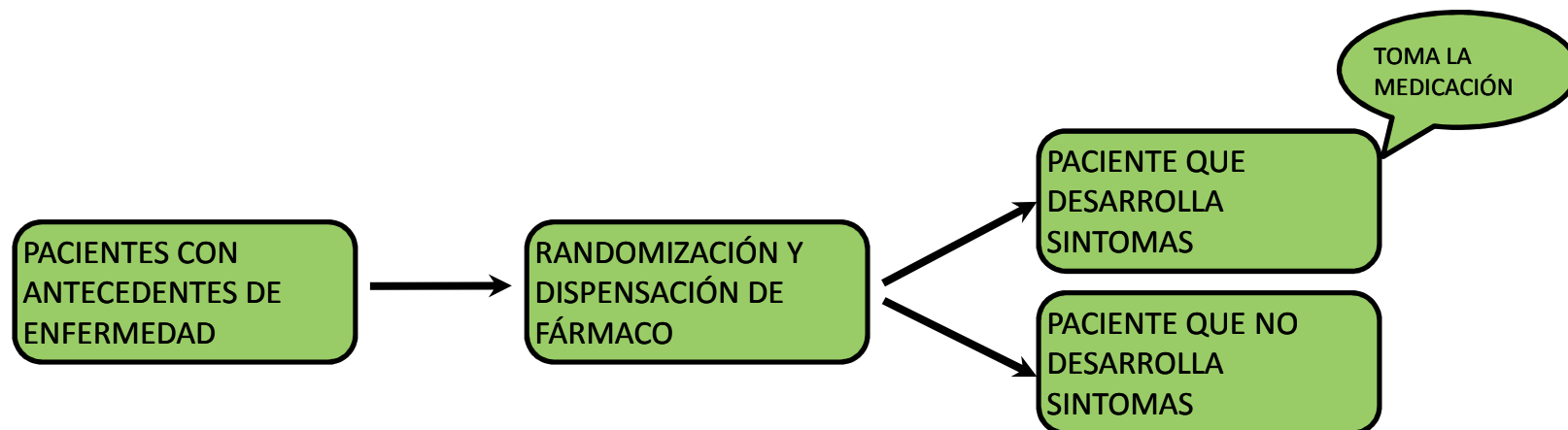
No existen unas directrices claras para su aplicación, por lo que puede ser interpretado como un análisis irregular y arbitrario.

SITUACIONES EN LAS QUE ESTARIA JUSTIFICADO:

No disponemos del diagnóstico de la enfermedad antes de la randomización o del comienzo del tratamiento.

Cuando el período entre la aleatorización y comienzo de la medicación es largo.

Cuando los pacientes inician el tratamiento.















ANÁLISIS POR INTENCIÓN DE TRATAR & ANÁLISIS POR INTENCIÓN DE TRATAR MODIFICADO

| | |
|---|--|
| ANÁLISIS POR INTENCIÓN DE TRATAR | <p>Conjunto completo de análisis</p> <p>Incluye todos los pacientes aleatorizados.</p> <p>Incluye pacientes aleatorizados, no tratados.</p> <p>Obligatorio para ensayos de superioridad.</p> |
| ANÁLISIS POR INTENCIÓN DE TRATAR MODIFICADO | <p>Subconjunto de AIT</p> <p>En ocasiones es más apropiado.</p> <p>Cuando se utiliza AIM, AIT se sugiere para el análisis de sensibilidad</p> <p>Muy utilizado en ensayos de anti-infecciosos.</p> |

ENMASCARAMIENTO

Proceso por el que se oculta el tipo de tratamiento que el participante recibe en el ensayo

Enmascaramiento

| | Abierto | Simple | Doble | Triple |
|-------------------|---|---|---|---|
| | | ciego | ciego | ciego |
| Paciente |  |  |  |  |
| Investigador |  |  |  |  |
| Analista de datos |  |  |  |  |

ENMASCARAMIENTO

| ELEMENTOS DE UN ECC CIEGOS | BENEFICIOS OBTENIDOS |
|--|--|
| PACIENTES | <ul style="list-style-type: none">•< probabilidad de obtener sesgo en la respuesta a la intervención.•>adherencia al tratamiento establecido y < probabilidad de abandono del ensayo. |
| INVESTIGADORES | <ul style="list-style-type: none">•< probabilidad de traspaso de actitudes + ó - a los pacientes, en relación a la intervención evaluada.•< probabilidad de utilizar otras intervenciones.•< probabilidad de retirar pacientes del estudio o de hacer ajuste de dosis a pacientes en forma diferencial.•< probabilidad de sesgo en la evaluación de la respuesta a la intervención, especialmente cuando esta es subjetiva. |
| RESPONSABLES DEL ANÁLISIS/EVALUACIÓN DATOS RESULTADOS | <ul style="list-style-type: none">•< probabilidad de sesgar la evaluación de los efectos de la intervención estudiada, especialmente cuando se evalúan efectos subjetivos. |

EL ENMASCARAMIENTO DE LOS TRATAMIENTOS NO SIEMPRE ES POSIBLE.

TIPOS DE VARIABLES DE RESPUESTA

- **VARIABLES SUBROGADAS:** Variable que se mide en lugar de la variable clínicamente relevante.
- **VARIABLES FINALES O DURAS:** Se definen sobre la base de la enfermedad a estudio.
- **VARIABLES RELEVANTES PARA LOS PACIENTES:** Mide resultados importantes para los sujetos.

Tabla 5.2. Ejemplos de variables subrogadas, clínicas y relevantes para los pacientes

| Enfermedad | Subrogado | Resultado | |
|----------------|-----------------------|--|---|
| | | Clinico | Relevante para el paciente |
| Cardiovascular | Presión arterial | <ul style="list-style-type: none"> • AVC, IAM • Supervivencia | <ul style="list-style-type: none"> • Resultados clínicos • Calidad de vida |
| VIH/sida | Recuento de CD4 | <ul style="list-style-type: none"> • Eventos relacionados con sida • Supervivencia | <ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia • Calidad de vida • Efectos adversos |
| Fractura | Densidad mineral ósea | Fractura ósea | <ul style="list-style-type: none"> • Fractura sintomática • Calidad de vida • Estado funcional |
| Coronaria | Colesterolemia | <ul style="list-style-type: none"> • IAM • Supervivencia | <ul style="list-style-type: none"> • IAM • Supervivencia • Síntomas (angina) • Calidad de vida • Dolor |

ANALYSIS

The idolatry of the surrogate

Easier to measure surrogate outcomes are often used instead of patient important outcomes such as death, quality of life, or functional capacity when assessing treatments. **John Yudkin, Kasia Lipska, and Victor Montori** argue that our obsession with surrogates is damaging patient care

Recent studies have challenged the assumption that reliance on surrogates can accurately predict the effect of treatment on hard outcomes. There are the oral hypoglycaemic drugs that reduce HbA_{1c} but increase the risk of cardiovascular events,² antihypertensive drugs that do not reduce the risk of stroke,³ and drugs that improve cholesterol profiles but do not reduce cardiovascular events.⁴ Explanations for such phenomena include

VARIABLES INTERMEDIAS

Muchos ensayos clínicos cuantifican los resultados de eficacia mediante una variable intermedia.

VARIABLE INTERMEDIA IDEAL:

- Predictora de la enfermedad o del riesgo.
- Fiable, reproducible, clínicamente disponible, fácilmente cuantificable y capaz de mostrar un efecto "dosis-respuesta".
- Su relación con la enfermedad debe ser biológicamente plausible.
- Sensible, específica, valor predictivo positivo/negativo aceptable.
- Punto de corte preciso entre valores normales y anormales.
- Susceptible de control de calidad.
- Cambios de la variable intermedia deben reflejar rápidamente y con precisión la respuesta al tratamiento, así como normalizar sus valores en las fases de remisión o cura.



VALIDEZ EXTERNA

VALIDEZ EXTERNA

La validez externa expresa la aplicabilidad de las conclusiones del estudio a la población general, objeto del problema de salud de interés.

EFICACIA

Probabilidad de que un promedio de individuos, en una población determinada, se beneficie de la aplicación de una tecnología sanitaria a la resolución de un problema de salud concreto, bajo condiciones IDEALES

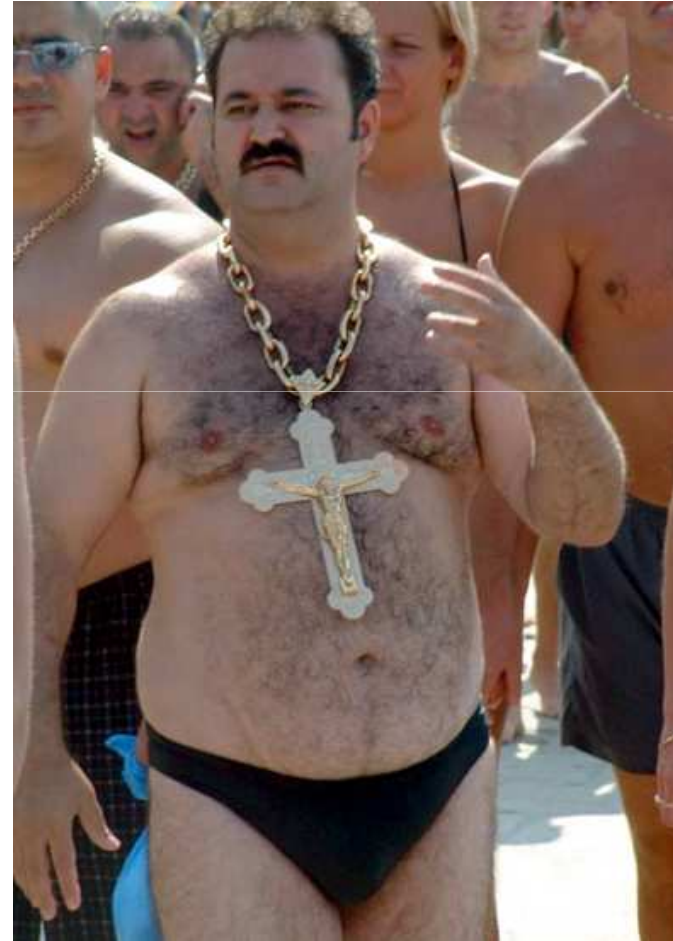
EFFECTIVIDAD

Probabilidad de que un promedio de individuos, en una población determinada, se beneficie de la aplicación de una tecnología sanitaria a la resolución de un problema de salud concreto, bajo condiciones REALES.

VALIDEZ EXTERNA



EFICACIA



EFFECTIVIDAD

VALIDEZ EXTERNA

1. ¿es el comparador el estándar adecuado?
2. ¿son los pacientes similares a los que recibirán el fármaco en el hospital?
3. ¿es la variable evaluada un resultado medido habitualmente en la clínica?
4. ¿se podría considerar la diferencia obtenida como mejora clínica relevante?
5. ¿es el tiempo de seguimiento el adecuado?

SELECCIÓN DEL COMPARADOR



ORIGINAL ARTICLE

Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis

Steven R. Cummings, M.D., Javier San Martin, M.D., Michael R. McClung, M.D.,
Ethel S. Siris, M.D., Richard Eastell, M.D., Ian R. Reid, M.D.,
Pierre Delmas, M.D., Ph.D., Holly B. Zoog, Ph.D., Matt Austin, M.S.,
Andrea Wang, M.A., Stepan Kutilek, M.D., Silvano Adami, M.D., Ph.D.,
Jose Zanchetta, M.D., Cesar Libanati, M.D., Suresh Siddhanti, Ph.D.,
and Claus Christiansen, M.D., for the FREEDOM Trial*

METHODS

We enrolled 7868 women between the ages of 60 and 90 years who had a bone mineral density T score of less than -2.5 but not less than -4.0 at the lumbar spine or total hip. Subjects were randomly assigned to receive either 60 mg of denosumab or placebo subcutaneously every 6 months for 36 months. The primary end point was new vertebral fracture. Secondary end points included nonvertebral and hip fractures.



¿Es adecuado el comparador?

1

SI

2

NO

¿Cuál habría sido el comparador adecuado?

BIFOSFONATOS

TERIPARATIDA

RANELATO DE
ESTRONCIO



Ca²⁺⁺/Vit D

MODULADORES
SELECTIVOS DEL
RECEPTOR DE
ESTROGENOS
(SERM)



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y POLÍTICA SOCIAL



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

SUBDIRECCIÓN GENERAL
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

COMUNICACIÓN SOBRE RIESGOS DE MEDICAMENTOS PARA PROFESIONALES SANITARIOS

Ref: 2009/07
3 de junio de 2009

NOTA INFORMATIVA

POSIBLE INTERACCIÓN DE CLOPIDOGREL CON LOS INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES

Differential Effects of Omeprazole and Pantoprazole on the Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Clopidogrel in Healthy Subjects: Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Comparison Studies

DJ Angiolillo¹, CM Gibson², S Cheng³, C Ollier⁴, O Nicolas⁴, L Bergougnan⁵, L Perrin⁶, FP LaCreta⁷, F Hurbin⁴ and M Dubar⁵

ESTUDIO 1

Pharmacokinetic analyses. As compared with the results after administration of clopidogrel alone, simultaneous administration of omeprazole 80 mg increased the exposure of unchanged clopidogrel by 19% ($P = 0.012$) and decreased the exposure of the active metabolite of clopidogrel, H4 (clopi-H4), by 45% ($P < 0.001$) after a 300-mg clopidogrel loading dose

ESTUDIO 4

Pharmacokinetic analyses. As compared with the results after administration of clopidogrel alone, simultaneous administration of pantoprazole 80 mg after a 300-mg clopidogrel LD did not affect the exposure of unchanged clopidogrel ($P = 0.942$) but decreased the exposure of clopi-H4 by 20% ($P < 0.001$). After 4 days of clopidogrel 75 mg/day, the exposure of unchanged clopidogrel increased by 19% ($P = 0.011$), whereas exposure of clopi-H4 decreased by 14% ($P = 0.002$). Pantoprazole plasma concentrations reached steady-state levels by day 1 and were maintained through day 5 (data not shown).

ESTUDIO 1

Pharmacokinetic analyses. As compared with the results after administration of clopidogrel alone, simultaneous administration of omeprazole 80 mg increased the exposure of unchanged clopidogrel by 19% ($P = 0.012$) and decreased the exposure of the active metabolite of clopidogrel, H4 (clopi-H4), by 45% ($P < 0.001$) after a 300-mg clopidogrel loading dose

¿Que opinais de los comparadores?

¿Que pensais de la dosis de omeprazol utilizada?



ESTUDIO 4

Pharmacokinetic analyses. As compared with the results after administration of clopidogrel alone, simultaneous administration of pantoprazole 80 mg after a 300-mg clopidogrel LD did not affect the exposure of unchanged clopidogrel ($P = 0.942$) but decreased the exposure of clopi-H4 by 20% ($P < 0.001$). After 4 days of clopidogrel 75 mg/day, the exposure of unchanged clopidogrel increased by 19% ($P = 0.011$), whereas exposure of clopi-H4 decreased by 14% ($P = 0.002$). Pantoprazole plasma concentrations reached steady-state levels by day 1 and were maintained through day 5 (data not shown).

1

ADECUADOS

2

NO ADECUADOS

FICHA TÉCNICA PANTOPRAZOL NORMOL 40 MG

Adultos:

Erradicación de *H. pylori* en combinación con dos antibióticos adecuados

En los pacientes con úlcera duodenal y gástrica asociadas a *H. pylori*, la erradicación del microorganismo se logra con una terapia combinada. Se deberán tener en cuenta las guías locales oficiales (ej. recomendaciones nacionales) con respecto a la resistencia bacteriana y el uso adecuado y la prescripción de agentes antibacterianos. Dependiendo del patrón de resistencia pueden recomendarse las siguientes combinaciones para la erradicación de *H. pylori*.

- a) 1 comprimido de Pantoprazol NORMON dos veces al día

Tratamiento de úlcera gástrica

Un comprimido de Pantoprazol NORMON al día. En casos individuales se puede administrar una dosis doble (aumento a dos comprimidos de Pantoprazol NORMON al día) especialmente si no han respondido a otros tratamientos. Para el tratamiento de las úlceras gástricas normalmente se necesita un periodo de 4 semanas. Si esto no es suficiente, se suele conseguir la cura con un periodo de 4 semanas adicionales de tratamiento.

Tratamiento de úlcera duodenal

Un comprimido de Pantoprazol NORMON al día. En casos individuales se puede administrar una dosis doble (aumento a dos comprimidos de Pantoprazol NORMON al día) especialmente cuando no ha habido respuesta a otros tratamientos. Normalmente la úlcera duodenal se cura a las 2 semanas. Si un periodo de 2 semanas de tratamiento no es suficiente, en casi todos los casos se conseguirá la curación con 2 semanas más de tratamiento.



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y POLÍTICA SOCIAL

m agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

Recomendaciones para los profesionales sanitarios

Teniendo en cuenta la información disponible actualmente, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:

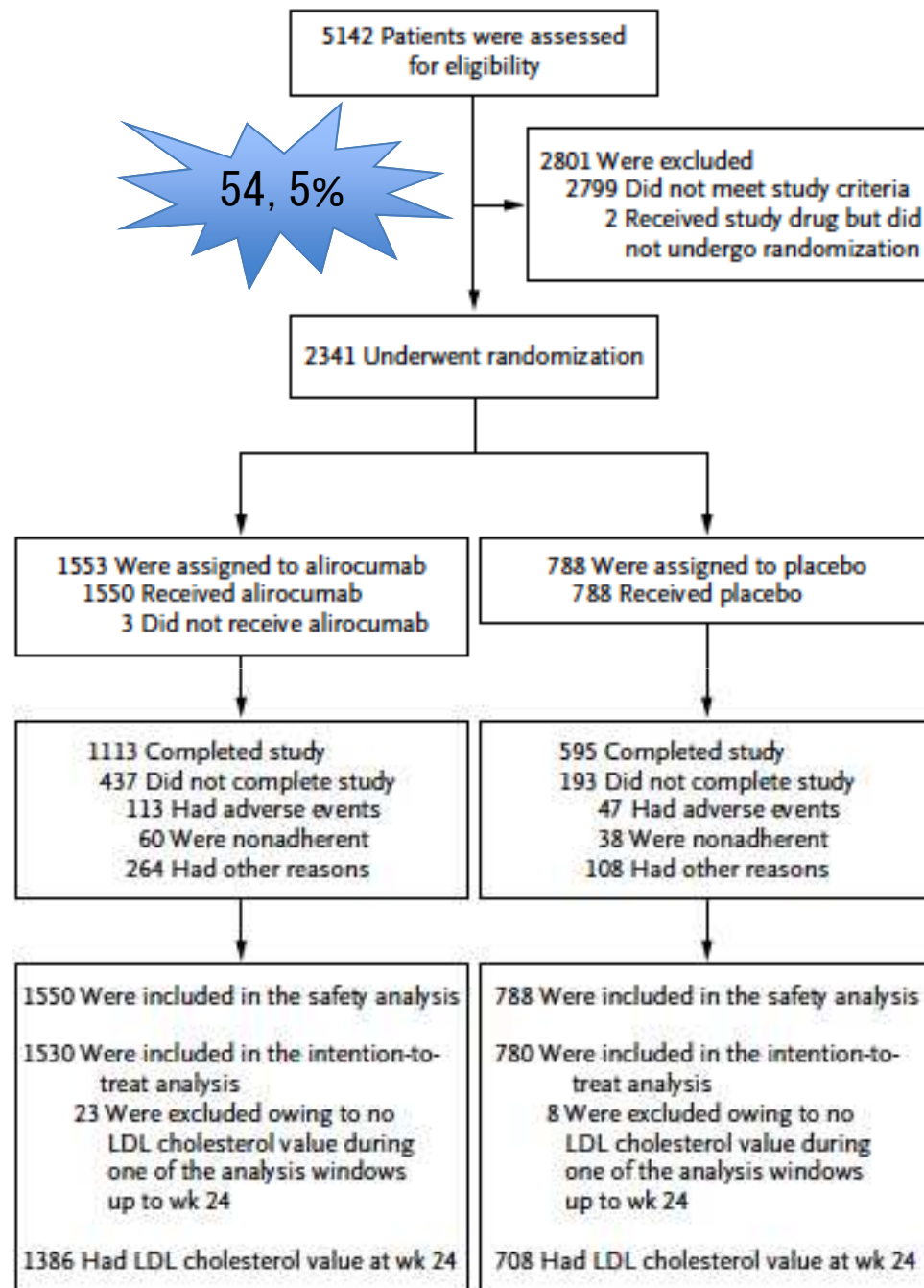
- **En pacientes en tratamiento con clopidogrel se desaconseja el uso concomitante de omeprazol o esomeprazol, excepto que se considere estrictamente necesario. En este último caso, no se recomienda espaciar en el tiempo la administración de ambos medicamentos, ya que no previene la interacción entre clopidogrel y omeprazol o esomeprazol.**
- **Estas recomendaciones no se aplican actualmente al resto de IBP ya que, aunque no puede descartarse completamente esta interacción, la evidencia disponible no apoya esta precaución. En cualquier caso, se recomienda valorar individualmente la necesidad del tratamiento con IBP en pacientes tratados con clopidogrel y los beneficios esperados del mismo en relación a sus posibles riesgos.**
- Se desaconseja el uso concomitante de clopidogrel junto con otros inhibidores de CYP2C19 diferentes a omeprazol o esomeprazol como son fluvoxamina, fluoxetina, moclobemida, voriconazol, fluconazol, ticlopidina, ciprofloxacina, cimetidina, carbamazepina, oxcarbazepina y cloramfenicol, excepto que se considere estrictamente necesario.



ORIGINAL ARTICLE

Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events

Jennifer G. Robinson, M.D., M.P.H., Michel Farnier, M.D., Ph.D.,
Michel Krempf, M.D., Jean Bergeron, M.D., Gérald Luc, M.D.,
Maurizio Averna, M.D., Erik S. Stroes, M.D., Ph.D., Gisle Langslet, M.D.,
Frederick J. Raal, M.D., Ph.D., Mahfouz El Shahawy, M.D., Michael J. Koren, M.D.,
Norman E. Lepor, M.D., Christelle Lorenzato, M.Sc., Robert Pordy, M.D.,
Umesh Chaudhari, M.D., and John J.P. Kastelein, M.D., Ph.D.,
for the ODYSSEY LONG TERM Investigators*





¿Qué pensais sobre este
54,5% de pacientes
excluidos ?

- 1 Es habitual que se descarten muchos pacientes a este nivel, que se buscan muchos candidatos para terminar rápido el reclutamiento
- 2 No es un dato relevante ya que estos pacientes no forman parte de ninguna población de análisis del estudio
- 3 Indica una alta selección de la muestra, lo que podría afectar la representatividad de la población.

Tabla nº 22. Pacientes excluidos de los ensayos clínicos de alirocumab

| Estudio | Screening | Excluidos | % |
|----------------|------------------|------------------|-------------|
| FH-I | 597 | 111 | 18,6 |
| FH-2 | 322 | 73 | 22,7 |
| HIGH FH | 206 | 107 | 52,0 |
| COMBO-I | 640 | 324 | 50,6 |
| COMBO-II | 1112 | 392 | 35,3 |
| ALTERNATIVE | 519 | 158 | 30,5 |
| MONO | 204 | 101 | 49,5 |
| LONG TERM | 5142 | 2801 | 54,5 |
| Total | 8742 | 4067 | 46,5 |

Tabla nº 23. Pacientes excluidos de los ensayos clínicos de evolocumab

| Estudio | Screening | Excluidos | % |
|----------------|------------------|------------------|--------------|
| DESCARTES | 2.120 | 1.215 | 57,3 |
| TESLA | 52 | 2 | 3,8 |
| LAPLACE-2 | 3.590 | 1.523 | 42,4 |
| RUTHEFORD-2 | 415 | 84 | 20,2 |
| MENDEL-2 | 1.059 | 444 | 41,9 |
| GAUSS-2 | 426 | 119 | 28 |
| Total | 7.662 | 3387 | 44,2% |

ORIGINAL ARTICLE

Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis

Steven R. Cummings, M.D., Javier San Martin, M.D., Michael R. McClung, M.D.,
Ethel S. Siris, M.D., Richard Eastell, M.D., Ian R. Reid, M.D.,
Pierre Delmas, M.D., Ph.D., Holly B. Zoog, Ph.D., Matt Austin, M.S.,
Andrea Wang, M.A., Stepan Kutilek, M.D., Silvano Adami, M.D., Ph.D.,
Jose Zanchetta, M.D., Cesar Libanati, M.D., Suresh Siddhanti, Ph.D.,
and Claus Christiansen, M.D., for the FREEDOM Trial*

Table 1. Baseline Characteristics of the Subjects.*

| Variable | Denosumab (N = 3902) | Placebo (N = 3906) |
|--|-------------------------|-----------------------|
| Age | | |
| Mean — yr | 72.3±5.2 | 72.3±5.2 |
| Group — no. (%) | | |
| <70 yr | 1030 (26.4) | 1028 (26.3) |
| 70–74 yr | 1637 (42.0) | 1642 (42.0) |
| ≥75 yr | 1235 (31.7) | 1236 (31.6) |
| Body-mass index† | 26.0±4.1 | 26.0±4.2 |
| Region — no. (%)‡ | | |
| Western Europe | 1761 (44.8) | 1773 (45.1) |
| Eastern Europe | 1374 (34.9) | 1355 (34.4) |
| Latin America | 472 (12.0) | 462 (11.7) |
| North America | 282 (7.2) | 297 (7.5) |
| Australia and New Zealand | 44 (1.1) | 48 (1.2) |
| T score | | |
| Lumbar spine | -2.82±0.70 | -2.84±0.69 |
| Total hip | -1.89±0.81 | -1.91±0.81 |
| Femoral neck | -2.15±0.72 | -2.17±0.71 |
| Prevalent vertebral fracture — no. (%) | | |
| Yes | 929 (23.8) | 915 (23.4) |
| No | 2864 (73.4) | 2854 (73.1) |
| Unreadable or missing data | 109 (2.8) | 137 (3.5) |
| Serum 25-hydroxyvitamin D — ng/ml§ | 23.1±11.7 | 22.9±11.3 |

4. ¿son los pacientes similares a los que recibirán el fármaco en el hospital?

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- A. Densidad Mineral Osea lumbar o en cadera < -4 SD.
- B. Mujeres con una fractura vertebral grave o varias leves al inicio del estudio.
- C. Mujeres que tenían enfermedades que afectan al metabolismo óseo.
- D. Mujeres que habían tomado bisfosfonatos orales durante más de 3 años.

Tabla 1. Clasificación de la masa ósea en mujeres y su correlación con el riesgo de fractura

| SITUACIÓN | T-SCORE | RIESGO DE FRACTURA |
|--------------------------|---|------------------------------------|
| Normal | Entre -1 y +1 DE | Normal |
| Osteopenia | Entre -1 y -2,5 DE | Doble que normal |
| Osteoporosis | Por debajo de -2,5 DE | Cuádruple que normal |
| Osteoporosis establecida | Por debajo de -2,5 y presencia de una o más fracturas | Cada DE reducida duplica el riesgo |
| Osteoporosis grave | Entre -3,5 y -4,5 | Cada DE reducida duplica el riesgo |

DE: desviación estándar.

Variable principal: incidencia de fracturas vertebrales morfométricas determinadas por un método semi-cuantitativo.

Fractura vertebral morfométrica se define como la disminución entre un 20% y 25% de la altura de la vértebra, en cualquier punto, respecto a su situación basal.

- 1 SI
- 2 NO

¿Es la variable evaluada un resultado medido habitualmente en la clínica? ¿Es relevante clínicamente?



La relevancia clínica de la variable es cuestionable, ya que es un método semi-cuantitativo en el que la clasificación de las fracturas puede ser arbitrario.

6. ¿se podría considerar la diferencia obtenida como mejora clínica relevante?

Table 2. Effect of Denosumab on the Risk of Fracture at 36 Months.*

| Outcome | Denosumab no. (%) | Placebo | Difference in Rates (95% CI) | Relative Risk or Hazard Ratio (95% CI) [†] | P Value |
|---------------------------------------|----------------------|-----------|---------------------------------|--|---------|
| Primary end point | | | | | |
| New vertebral fracture | 86 (2.3) | 264 (7.2) | 4.8 (3.9 to 5.8) | 0.32 (0.26 to 0.41) | <0.001 |
| Secondary end points | | | | | |
| Nonvertebral fracture‡ | 238 (6.5) | 293 (8.0) | 1.5 (0.3 to 2.7) | 0.80 (0.67 to 0.95) | 0.01 |
| Hip fracture | 26 (0.7) | 43 (1.2) | 0.3 (-0.1 to 0.7) | 0.60 (0.37 to 0.97) | 0.04 |
| Other fracture end points | | | | | |
| New clinical vertebral fracture | 29 (0.8) | 92 (2.6) | 1.7 (1.1 to 2.3) | 0.31 (0.20 to 0.47) | <0.001 |
| Multiple (≥2) new vertebral fractures | 23 (0.6) | 59 (1.6) | 1.0 (0.5 to 1.5) | 0.39 (0.24 to 0.63) | <0.001 |

¿es el tiempo de
seguimiento el
adecuado?



STUDY DESIGN

Our study, called Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months (FREEDOM), was an international, randomized, placebo-controlled trial. Subjects were randomly assigned to receive subcutaneous injections of either 60 mg of denosumab or placebo at study sites every 6 months for 36 months. Randomization was stratified according to 5-year age groups.

Desde hace tiempo es conocido que los bisfosfonatos causan problemas de seguridad importantes a largo plazo (más allá de los 3 años). Algunos de estos problemas de seguridad podrían ser compartidos por el denosumab, como es el caso de la osteonecrosis de mandíbula.

CONCLUSIONES VALIDEZ EXTERNA ENSAYO FREEDOM

❖ Debido al tiempo de seguimiento de 3 años existen incertidumbres en la seguridad del tratamiento a largo plazo.



mativa

***Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AEMPS***

**DENOSUMAB (PROLIA[®], ▼XGEVA[®]): RIESGO DE OS-
TEONECROSIS MANDIBULAR E HIPOCALCEMIA**

Fecha de publicación: 3 de septiembre de 2014

Fecha de corrección: 4 de septiembre de 2014



MEDIDAS DEL EFECTO DEL TRATAMIENTO

MEDIDAS DEL EFECTO DEL TRATAMIENTO

Medidas relativas: MEDIDAS DE ASOCIACIÓN

Riesgo Relativo (RR)

Odds ratio (OR)

Reducción relativa de riesgo (RRR)

Medidas absolutas: MEDIDAS DE IMPACTO

Reducción absoluta de riesgo (RAR)

NNT

Estiman la **magnitud de asociación** entre la exposición y el efecto observado e indican **cuánto es más probable** que el efecto o evento ocurra en el grupo de sujetos expuestos al factor de exposición en relación al grupo no expuesto.

DIFERENCIAS ENTRE MEDIDAS RELATIVAS Y ABSOLUTAS

MANUEL



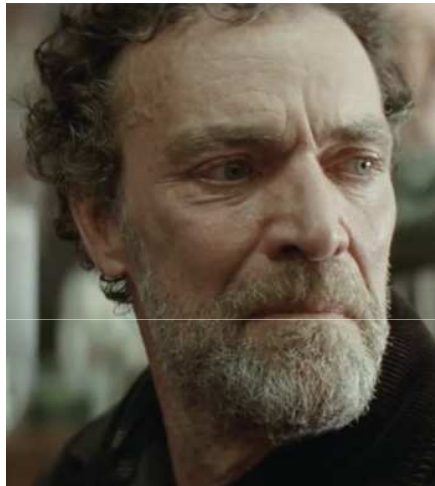
JUSTINO



En términos relativos, Justino tiene un riesgo tres veces mayor de que le toque la lotería

DIFERENCIAS ENTRE MEDIDAS RELATIVAS Y ABSOLUTAS

MANUEL



Riesgo absoluto = 0,001%
1/100.000

JUSTINO



Riesgo absoluto = 0,003%
3/100.000

MEDIDAS DEL EFECTO DEL TRATAMIENTO

Riesgo Relativo (RR)

$$RR = \text{Incidencia expuestos} / \text{incidencia en no expuestos}$$

EL RIESGO RELATIVO ES UNA RAZÓN DE INCIDENCIAS

Valores entre 0 e infinito

Valor **1** = neutro. No diferencias entre grupos

Valor **>1** = grupo intervención con mayor proporción del efecto que midamos

Valor **<1** = grupo intervención con menor proporción del efecto que midamos

MEDIDAS DEL EFECTO DEL TRATAMIENTO

Odds Ratio (OR)

$$\text{Razón de Odds} = \frac{p_1}{1 - p_1} : \frac{p_2}{1 - p_2}$$

p = probabilidad de que ocurra el evento

$1 - p$ = probabilidad de que no ocurra

Valores entre 0 e infinito

Valor **1** = neutro. No diferencias entre grupos

Valor **>1** = grupo intervención con mayor proporción del efecto que midamos

Valor **<1** = grupo intervención con menor proporción del efecto que midamos

ODDS RATIO

| | | | |
|----|---|------------|----|
| 13 |  | Real Betis | 41 |
| 14 |  | Espanyol | 40 |
| 15 |  | Deportivo | 39 |
| 16 |  | Granada | 36 |
| 17 |  | Rayo | 35 |
| 18 |  | Sporting | 35 |
| 19 |  | Getafe | 35 |
| 20 |  | Levante | 29 |

Liga BBVA 2015/2016 - 3 últimos 21:00
¿Qué equipos finalizarán la temporada entre los 3 últimos?

| | | | |
|------------------|------|-----------------------|-------|
| ✖ Levante | 1.01 | ✖ Granada | 1.45 |
| ✖ Getafe | 1.65 | ✖ Sporting Gijón | 1.75 |
| ✖ Rayo Vallecano | 3.00 | ✖ Deportivo La Coruña | 21.00 |

Probabilidad = 100 /cuota



VARIABLE = Probabilidad de descenso a segunda división



57,1% probabilidades de descender a segunda división



33,3% probabilidades de descender a segunda división

| | | |
|--------------------|---|--|
| Grupo control |  | 57,1% probabilidades de descender a segunda división |
| Grupo intervención |  | 33,3% probabilidades de descender a segunda división |

$$OR = (33,3:66,6) / (57,1:42,9) = 0,5/1,33 = 0,37$$

VARIABLE = Probabilidad de descenso a segunda división

Valores entre 0 e infinito

Valor **1** = neutro. No diferencias entre grupos

Valor **>1** = grupo intervención con mayor proporción del efecto que midamos

Valor **<1** = grupo intervención con menor proporción del efecto que midamos

La probabilidad de descenso del Rayo Vallecano es 0,37 veces la del Sporting de Gijón

MEDIDAS DEL EFECTO DEL TRATAMIENTO

RELACIÓN ENTRE RR Y OR

Connolly SJ *et al.* Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009 Sep 17;361(12):1139-51

RESULTS

Rates of the primary outcome were 1.69% per year in the warfarin group, as compared with 1.53% per year in the group that received 110 mg of dabigatran (relative risk with dabigatran, 0.91; 95% confidence interval [CI], 0.74 to 1.11; P<0.001 for noninferiority)

$$RR = 0,91 \qquad OR = \frac{1,53}{98,47} : \frac{1,69}{98,31} = 0,90$$

MEDIDAS DEL EFECTO DEL TRATAMIENTO

RELACIÓN ENTRE RR Y OR

| | Curaciones | No curaciones | total |
|--------------------------|------------|---------------|-------|
| Tratamiento experimental | 90 | 10 | 100 |
| Tratamiento control | 40 | 60 | 100 |
| Total | 130 | 70 | 200 |

$$RR = \frac{90}{100} : \frac{40}{100} = 2,25$$

$$OR = \frac{90}{10} : \frac{40}{60} = 13,5$$

MEDIDAS DEL EFECTO DEL TRATAMIENTO

RELACIÓN ENTRE RR Y OR

El RR siempre es más cercano a 1 que la OR.

El Odds Ratio resulta más “aparente”. Especialmente si:

- La incidencia es superior al 10%.

- La diferencia entre ellos es grande.

La OR y el RR son similares cuando los sucesos son raros.

Los intervalos de confianza de OR son más amplios.

MEDIDAS DEL EFECTO DEL TRATAMIENTO

Reducción Relativa del Riesgo (RRR)

- También llamado fracción atribuible
- Es el complementario del RR.

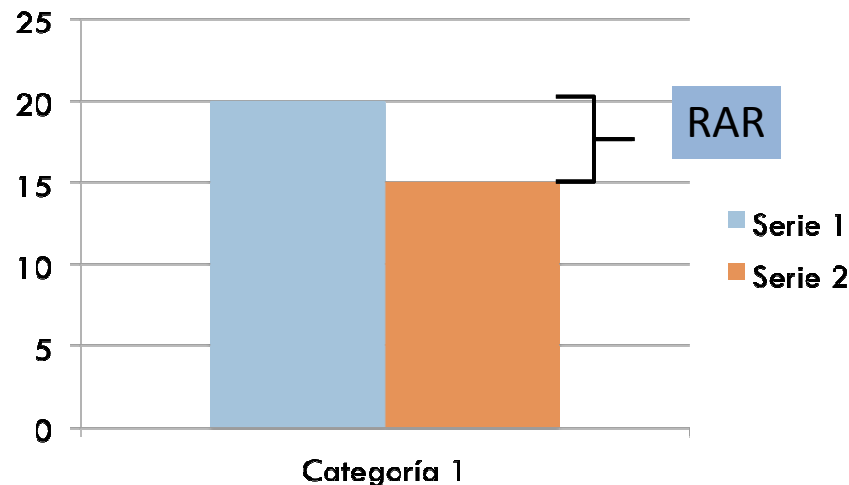
$$RRR = (1 - RR) \times 100$$

$$RRR = (RA_{\text{intervención}} - RA_{\text{control}}) / 100$$

MEDIDAS DEL EFECTO DEL TRATAMIENTO

Reducción Absoluta del Riesgo (RAR)

$$RAR = RA_{\text{control}} - RA_{\text{intervención}}$$



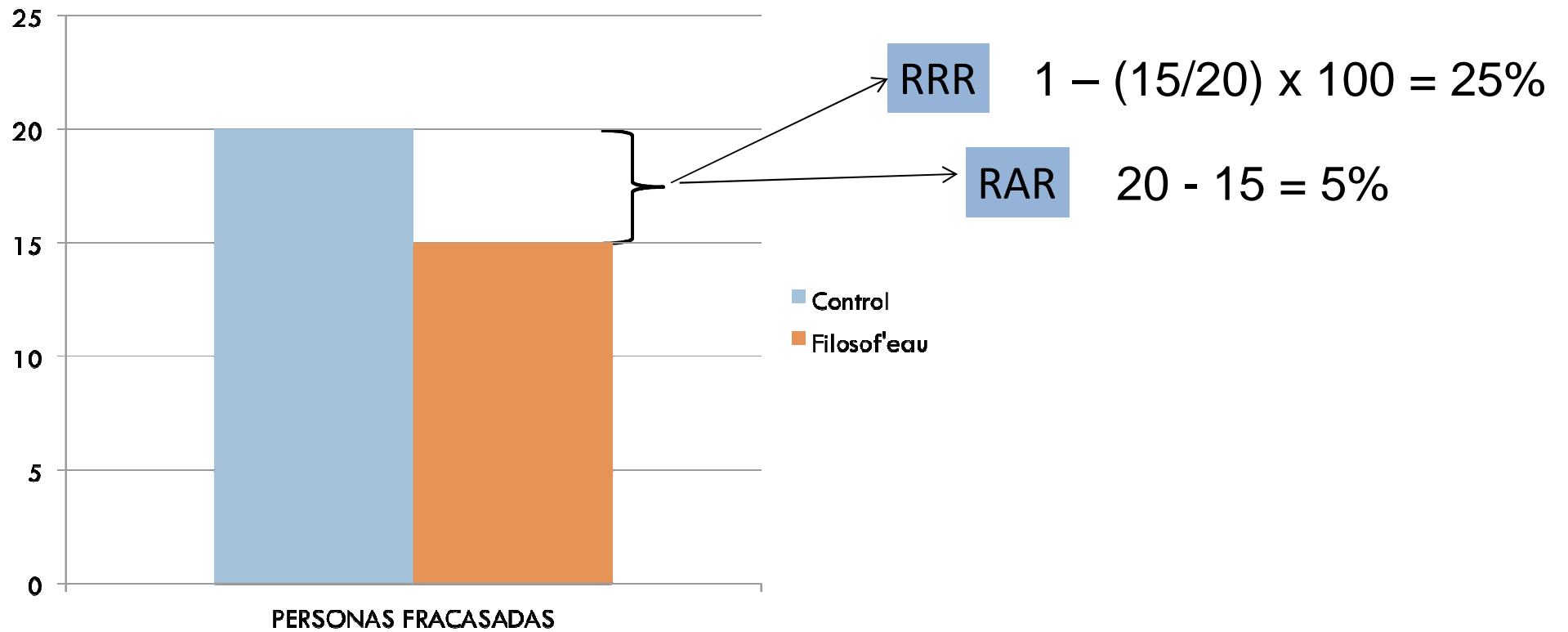
Valor **0**. No diferencias entre grupos

Valor **>0**: la presencia del factor se asocia a una menor probabilidad del evento.

Valor **<0**: la presencia del factor se asocia a una mayor probabilidad del evento.

MEDIDAS DEL EFECTO DEL TRATAMIENTO

RRR vs RAR



MEDIDAS DEL EFECTO DEL TRATAMIENTO

RRR vs RAR

La RRR tiende a magnificar el efecto de un tratamiento.

Puede dar lugar a sobrestimaciones del impacto del tratamiento si el riesgo basal fuera muy bajo

A diferencia de la RAR, la RRR no se ve afectada por la magnitud del riesgo basal.

Cuanto menor sea el riesgo en el grupo control, mayores serán las diferencias entre RRR y RAR.

MEDIDAS DEL EFECTO DEL TRATAMIENTO

“Number needed to treat” (NNT)

Número de pacientes que deberían recibir el tratamiento experimental, en lugar del tratamiento control, para que un paciente adicional obtenga beneficio (o evite el perjuicio).

Mide el “grado de esfuerzo” para conseguir una unidad adicional de eficacia. Útil para cálculos farmacoeconómicos.

$$\text{NNT} = 1 / \text{RAR}$$

$$\text{NNT} = 100 / \text{RAR} (\%)$$

Se redondea al número entero superior.

CALCULA EL RAR



Tabla nº 9

Resultados. Kereiakes DJ, Robinson JG, Cannon CP, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, et al. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: The ODYSSEY COMBO I study. Am Heart J 2015;169(6):906-915.

Resultados

| Variable evaluada en el estudio | Alirocumab N= 205 | Placebo N= 106 | Diferencia | p | NNT (IC 95%) |
|---|----------------------|-------------------|------------|---|-----------------|
| Variables secundarias - % pacientes que alcanzan <70 mg/dL | 75,0% (154) | 9% (10) | 64% | | |

1 $75/9 = 8,3$

2 $(154/51) / (10/96) = 30,1$

3 $75-9 = 64 \%$

CALCULA EL NNT



Tabla nº 9

Resultados. Kereiakes DJ, Robinson JG, Cannon CP, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, et al. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: The ODYSSEY COMBO I study. Am Heart J 2015;169(6):906-915.

Resultados

| Variable evaluada en el estudio | Alirocumab N= 205 | Placebo N= 106 | Diferencia | p | NNT (IC 95%) |
|---|----------------------|-------------------|------------|---|-----------------|
| Variables secundarias - % pacientes que alcanzan <70 mg/dL | 75,0% (154) | 9% (10) | 64% | | |

1 $100/64 = 1,6$

2 $100/75 = 1,33$

3 $100/30,1 = 3,3$

$NNT = 100 / RAR (\%)$

MEDIDAS DEL EFECTO DEL TRATAMIENTO

EFFECTS OF CLOPIDOGREL IN ADDITION TO ASPIRIN IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROMES WITHOUT ST-SEGMENT ELEVATION

THE CLOPIDOGREL IN UNSTABLE ANGINA TO PREVENT RECURRENT EVENTS TRIAL INVESTIGATORS*

ABSTRACT

Background Despite current treatments, patients who have acute coronary syndromes without ST-segment elevation have high rates of major vascular events. We evaluated the efficacy and safety of the antiplatelet agent clopidogrel when given with aspirin in such patients.

Methods We randomly assigned 12,562 patients who had presented within 24 hours after the onset of symptoms to receive clopidogrel (300 mg immediately, followed by 75 mg once daily) (6259 patients) or placebo (6303 patients) in addition to aspirin for 3 to 12 months.

MEDIDAS DEL EFECTO DEL TRATAMIENTO

| OUTCOME | CLOPIDOGREL GROUP (N=6259) | PLACEBO GROUP (N=6303) |
|--|----------------------------------|------------------------------|
| | no. (%) | |
| First primary outcome: nonfatal myocardial infarction, stroke, or death from cardiovascular causes | 582 (9.3) | 719 (11.4) |
| Second primary outcome: first primary outcome or refractory ischemia | 1035 (16.5) | 1187 (18.8) |
| Death from cardiovascular causes | 318 (5.1) | 345 (5.5) |
| Myocardial infarction† | 324 (5.2) | 419 (6.7) |
| Q-wave | 116 (1.9) | 193 (3.1) |
| Non-Q-wave | 216 (3.5) | 242 (3.8) |
| Stroke | 75 (1.2) | 87 (1.4) |
| Refractory ischemia‡ | 544 (8.7) | 587 (9.3) |
| During initial hospitalization | 85 (1.4) | 126 (2.0) |
| After discharge | 459 (7.6) | 461 (7.6) |
| Death from noncardiovascular causes | 41 (0.7) | 45 (0.7) |

$$\text{RAR} = 11,4 - 9,3 = 2,1$$

$$\text{NNT} = 100/2,1 = 48$$

Es necesario tratar a 48 pacientes con síndrome coronario agudo con ASS + clopidogrel, en lugar de ASS, para evitar la aparición de un evento (infarto, ictus o muerte), durante un periodo de 9 meses.

MEDIDAS DEL EFECTO DEL TRATAMIENTO

CARACTERÍSTICAS DEL NNT:

- ✓ A mayor efecto del tratamiento, menor NNT
- ✓ El NNT depende del riesgo basal
- ✓ Es un índice poblacional.

¿Qué valores de NNT se consideran adecuados?

- ✓ Valores y preferencias de los pacientes.
- ✓ Gravedad de los eventos que se previenen.
- ✓ Efectos adversos del tratamiento.
- ✓ Costes.

SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA

Las pruebas estadísticas tratan de acotar el efecto del azar sobre los resultados observados en un ECA, asumiendo un margen de incertidumbre.

Significación en estadística = fiabilidad

CONTRASTE DE HIPÓTESIS

H_0 : Hipótesis nula (fármaco A = fármaco B)

H_1 : Hipótesis alternativa (fármaco A \neq fármaco B)

SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA

| | | REALIDAD | |
|---|---------------------------|---------------------------|------------------------------------|
| | | H ₀ cierta | H ₀ falsa |
| DECISIÓN BASADA EN RESULTADOS OBSERVADOS | Se rechaza H ₀ | ERROR TIPO I (α) | DECISIÓN CORRECTA (1- β) |
| | Se acepta H ₀ | DECISIÓN CORRECTA | ERROR TIPO II (β) |

El error tipo I, conocido también como error tipo alfa, se comete cuando el investigador rechaza la hipótesis nula (H_0), siendo ésta verdadera en la población. Es equivalente a encontrar un resultado falso positivo, ya que el investigador concluye que hay diferencia, cuando en realidad no existe.

El error tipo II o beta se comete en la situación contraria: cuando el investigador NO rechaza la hipótesis nula (H_0), siendo ésta FALSA en la población. Es equivalente a un resultado falso negativo, ya que el investigador concluye que ha sido incapaz de encontrar una diferencia que existe en la realidad.

SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA

Significación estadística (α): punto de corte =0,05.

Nivel crítico o P-valor

Proporciona la probabilidad de que los resultados que hemos observado en un experimento ocurran por azar.

Si $p < \alpha$ (0,05) \rightarrow podemos rechazar H_0

Si $p > \alpha$ (0,05) \rightarrow NO podemos rechazar H_0

OJO! No podemos aceptarla tampoco!

SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA VERSUS RELEVANCIA CLÍNICA

| | | Placebo | Mirabegron 50 | Mirabegron 100 25 (178-CL-074) | Tolterodina 4 |
|------------------------------|----------------------------|----------------------|--------------------|-----------------------------------|------------------|
| SCORPIO 178-CL-046 | Episodios Incontinencia | N= 291 | N=293 | N=281 | N=300 |
| | | Basal: 2.7(0.14) | 2.8(0.16) | 2.9(0.15) | 2.6(0.15) |
| | | Final: 1.5(0.14) | 1.2(0.13)* p=0.003 | 1.4(0.13)* p=0.01 | 1.4(0.15) |
| | Micciones | N= 480 | N=473 | N=478 | N=475 |
| | | Basal: 11.7(0.14) | 11.7(0.14) | 11.5(0.12) | 11.5(0.13) |
| | | Final: 10.4(0.14) | 9.7(0.14)* p<0.001 | 9.8(0.14)* p<0.001 | 10(0.16) |

- 1** SI, ya que son estadísticamente significativos
- 2** SI los episodios de incontinencia y NO en las micciones
- 3** NO, no son clínicamente relevantes

¿Son relevantes clínicamente los resultados?



SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA

CRÍTICAS AL VALOR DE p:

Su valor se ha universalizado demasiado y se interpreta mal *significantitis, ley del todo o nada*

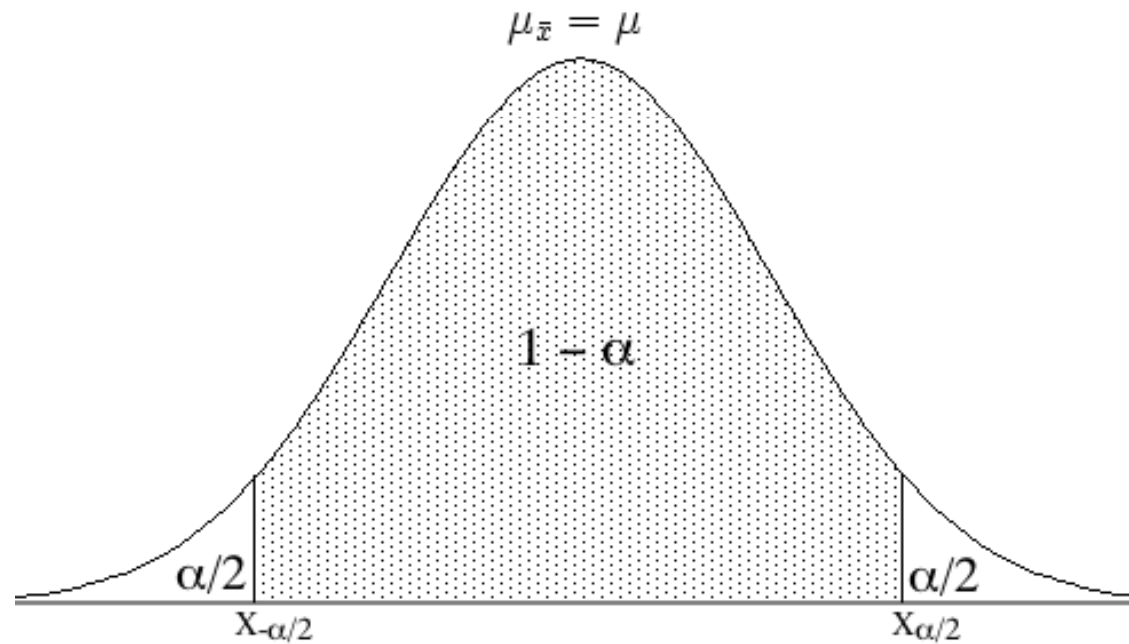
No confundir **significación estadística** con **relevancia clínica**.

Pequeñas diferencias SIN interés clínico pueden ser estadísticamente significativas con muestras muy grandes

Importantes diferencias pueden NO ser estadísticamente significativas a causa de un pequeño tamaño muestral

INTERVALOS DE CONFIANZA

Describe la variabilidad entre el valor de un parámetro obtenido en el estudio y el valor real de ese parámetro en la población.

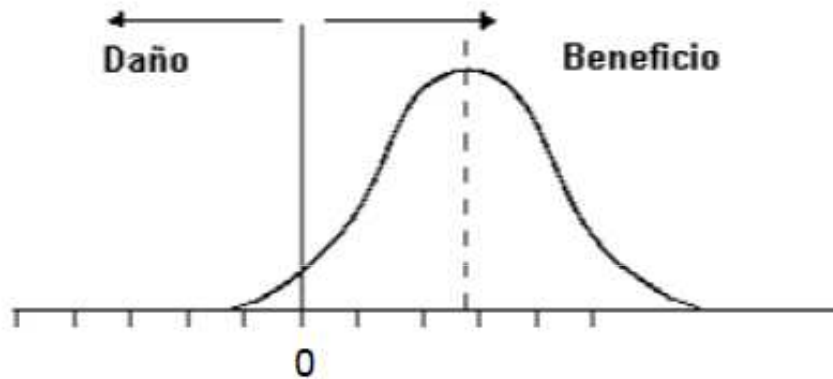


INTERVALOS DE CONFIANZA

Proporciona más información que “p”.

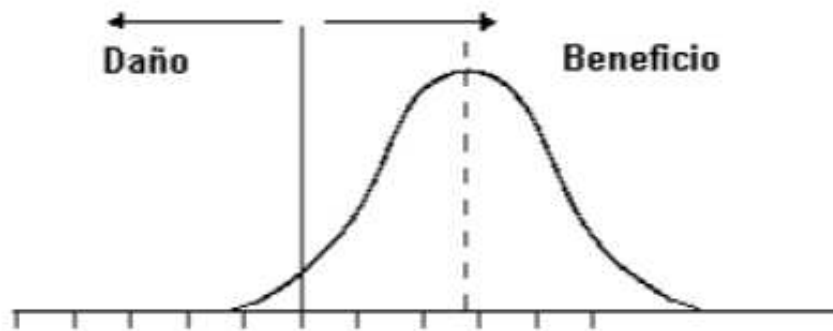
- Permite conocer entre que límites está el verdadero valor, con un determinado nivel de confianza.
- Permite valorar la relevancia clínica.
- Nos informa sobre si el resultado es o no estadísticamente significativo para $p < 0,05$.

INTERVALOS DE CONFIANZA



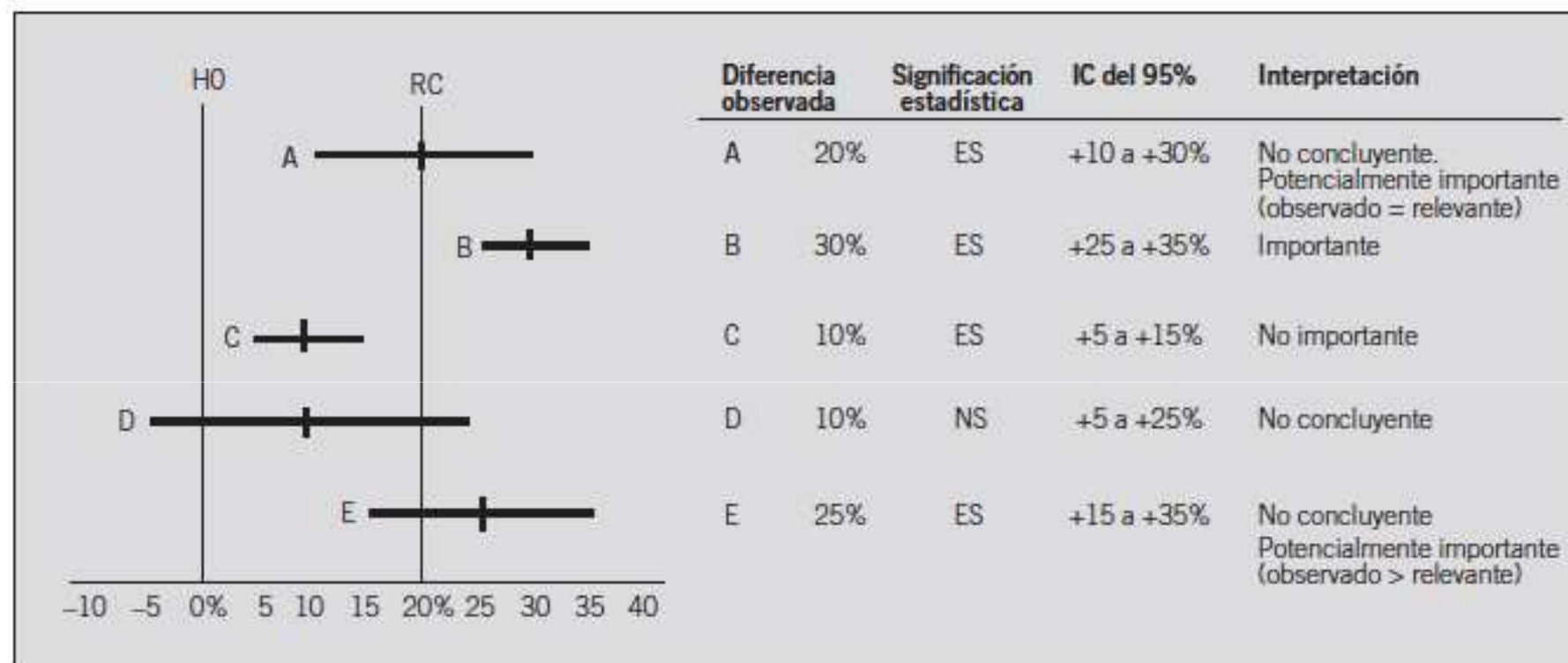
RAR

El IC 95% cruza la línea de no efecto (RAR = 0). No existen diferencias estadísticamente significativas.



RR, OR, HR

El IC 95% cruza la línea de no efecto (RR = 1). No existen diferencias estadísticamente significativas.



HERRAMIENTAS DE CÁLCULO

CASPeIniciar sesión | Register

Inicio » Calculadoras

BUSCAR



MENÚ PRINCIPAL

- ▼ Materiales CASPe
 - Parrillas para lectura crítica
 - Glosario según tipos de estudios
 - Búsquedas
 - **Calculadoras** ✓
 - Ideas para clubs de lectura
- ¿Por qué la lectura crítica?
- Razones para aprender lectura crítica
- ¿Dónde encuentro la evidencia?
- ▼ CaSPe
 - Nuestro objetivo
 - Cómo lo hacemos
- ▼ Quiénes somos
 - La Organización
- ▼ Qué hacemos
 - Tipos de talleres

Calculadoras

Dom, 26/02/2012 - 13:02 — admin

Herramientas de Actuación

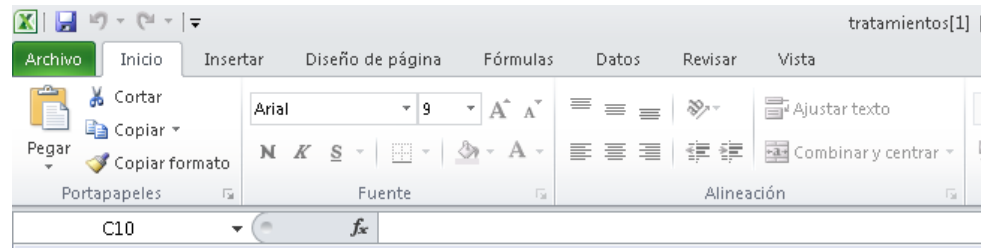
Herramientas para la actuación

| Herramienta | Descripción | Fichero/s | Fecha Actualización |
|--|---|---|---------------------|
| Calculadoras Autor: Joaquín Primo | Calculadoras Excel. Aviso: Algunas calculadoras contienen macros libres de virus para poder funcionar correctamente. |  Calculadora de Metaanálisis de supervivencia (369,50 KB) [2022 Descargas] | 10/2/2010 |
| | |  Calculadora para diagnóstico (753,66 KB) [3251 Descargas] | 22/1/2010 |
| | |  Calculadora para metaanálisis | 10/7/2009 |

INTERVALOS DE CONFIANZA

| Event | Dabigatran, 110 mg (N = 6015) | | Dabigatran, 150 mg (N = 6076) | | Warfarin (N = 6022) | |
|------------------------------|----------------------------------|-------------|----------------------------------|-------------|------------------------|-------------|
| | <i>no. of patients</i> | <i>%/yr</i> | <i>no. of patients</i> | <i>%/yr</i> | <i>no. of patients</i> | <i>%/yr</i> |
| Stroke or systemic embolism* | 182 | 1.53 | 134 | 1.11 | 199 | 1.69 |
| Stroke | 171 | 1.44 | 122 | 1.01 | 185 | 1.57 |
| Hemorrhagic | 14 | 0.12 | 12 | 0.10 | 45 | 0.38 |
| Ischemic or unspecified | 159 | 1.34 | 111 | 0.92 | 142 | 1.20 |
| Nondisabling stroke | 60 | 0.50 | 44 | 0.37 | 69 | 0.58 |
| Disabling or fatal stroke | 112 | 0.94 | 80 | 0.66 | 118 | 1.00 |
| Myocardial infarction | 86 | 0.72 | 89 | 0.74 | 63 | 0.53 |
| Pulmonary embolism | 14 | 0.12 | 18 | 0.15 | 11 | 0.09 |
| Hospitalization | 2311 | 19.4 | 2430 | 20.2 | 2458 | 20.8 |
| Death from vascular causes | 289 | 2.43 | 274 | 2.28 | 317 | 2.69 |
| Death from any cause | 446 | 3.75 | 438 | 3.64 | 487 | 4.13 |

INTERVALOS DE CONFIANZA



VALORACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS Versión 30-4-2008

ENSAYO CLÍNICO:
Evento evaluado:
Referencia:

| | GRUPO CONTROL | GRUPO EXPERIMENTAL | |
|----------------------|----------------------|----------------------|--|
| Pacientes incluidos | <input type="text"/> | <input type="text"/> | Duración del seguimiento: <input type="text"/> |
| Pacientes perdidos | <input type="text"/> | <input type="text"/> | |
| Pacientes con evento | <input type="text"/> | <input type="text"/> | |
| Pacientes evaluados | | | |
| Tasa de pérdidas | | | |

| | EVALUADO | IC 95% |
|-----------------|----------|--------|
| RA control | | |
| RA experimental | | |
| RR | | |
| RRR | | |
| RAR | | |
| NNT | | |
| OR | | |

| ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD | |
|--------------------------|----------------------|
| GRUPO CONTROL | GRUPO EXPERIMENTAL |
| <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| | |
| IC 95% | |

Tabla 8. Resultados de eficacia ensayo RE-LY:

Referencia: Connolly SJ et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009 Sep 17;361(12):1139-51. Erratum in: N Engl J Med. 2010 Nov 4;363(19):1877.

Resultados globales

| Variable evaluada en el estudio | D150mg N (6.076) | W N (6.022) | D150mg vs W | |
|---------------------------------|---|----------------|-------------|-------------|
| | | | RAR (IC95%) | NNT (IC95%) |
| | Total pacientes con evento (eventos por 100 pacientes-año) | | A 2 años | |
| Ictus y embolismo sistémico | 134 (1,11%) | 199 (1,69%) | | |

Tabla 8. Resultados de eficacia ensayo RE-LY:

Referencia: Connolly SJ et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009 Sep 17;361(12):1139-51. Erratum in: N Engl J Med. 2010 Nov 4;363(19):1877.

Resultados globales

| Variable evaluada en el estudio | D150mg N (6.076) | W N (6.022) | D150mg vs W | |
|---------------------------------|---|----------------|--------------------|---------------|
| | | | RAR (IC95%) | NNT (IC95%) |
| | Total pacientes con evento (eventos por 100 pacientes-año) | | A 2 años | |
| Ictus y embolismo sistémico | 134 (1,11%) | 199 (1,69%) | 1,1% (0,6% a 1,7%) | 91 (59 a 200) |



angarcia@ibsalut.caib.es

angelga@ssib.es



@geluchev