

## XI Curso de evaluación y selección de medicamentos

Jornada previa  
Sevilla, 21 Mayo 2013



# DISEÑO DE ENSAYOS CLÍNICOS

Mercedes Galván Banqueri

Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias



## ¿Qué es un ensayo clínico?



RD 223/2004, por el que se regulan los ensayos  
clínicos con medicamentos:



Toda investigación efectuada en seres humanos para determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos y/o demás efectos farmacodinámicos, y/o de detectar las reacciones adversas, y/o de estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de uno o varios medicamentos en investigación con el fin de determinar su seguridad y/o su eficacia.



# ÍNDICE

- 1.** Desarrollo preclínico de los fármacos
- 2.** Diseño de ensayos clínicos
- 3.** Aleatorización, ciego, enmascaramiento
- 4.** Análisis por intención de tratar y por protocolo
- 5.** Pérdidas
- 6.** Variables subrogadas
- 7.** Análisis de subgrupos
- 8.** Meta-análisis



## DESARROLLO PRECLÍNICO DE LOS FÁRMACOS

### 1. Desarrollo preclínico

2. Diseño de EC

3. Aleatorización, ciego, etc.

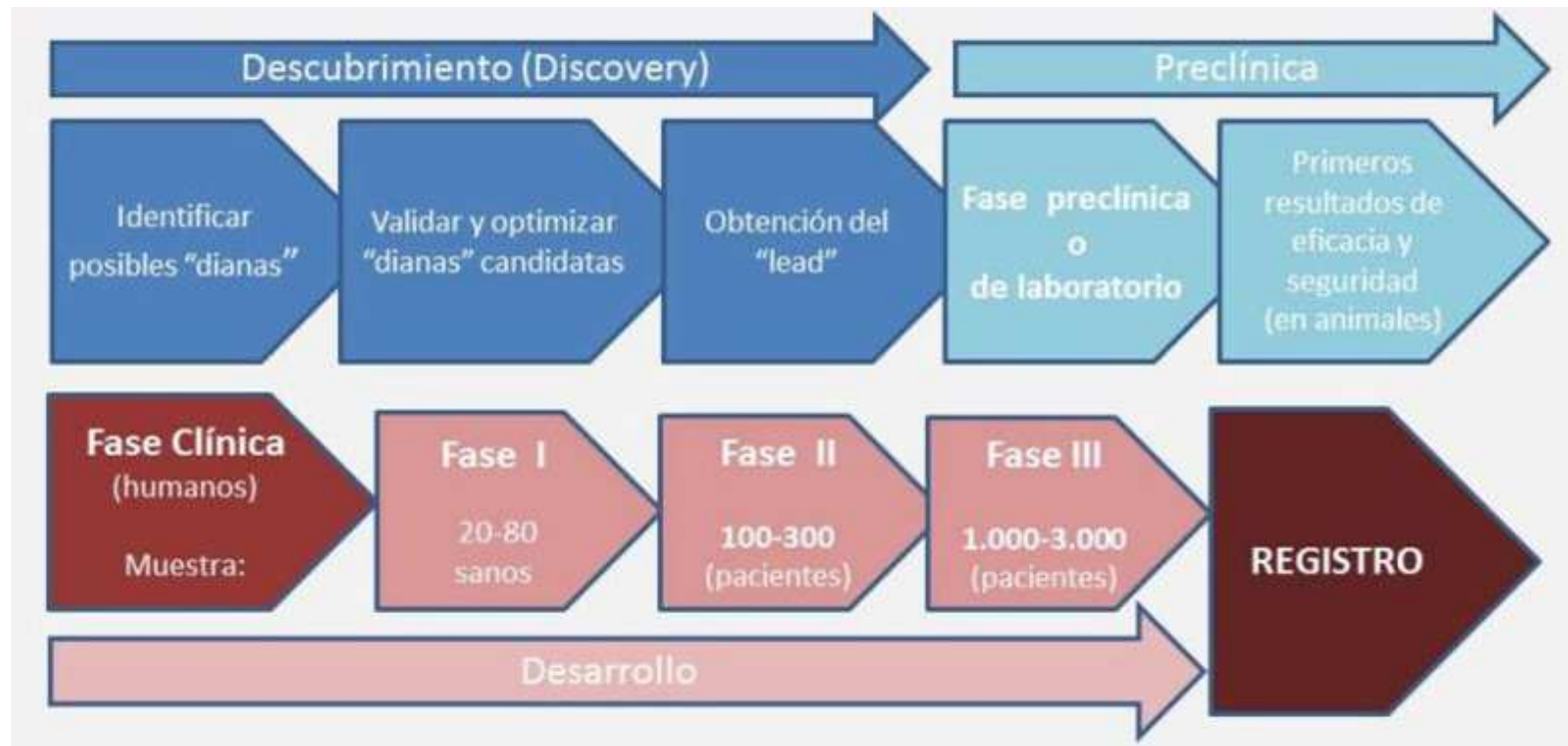
4. Análisis ITT y PP

5. Pérdidas

6. Variables subrogadas

7. Análisis de subgrupos

8. Meta-análisis





1. Desarrollo  
preclínico

2. Diseño de EC

3. Aleatorización,  
ciego, etc.

4. Análisis ITT y PP

5. Pérdidas

6. Variables  
subrogadas

7. Análisis de  
subgrupos

8. Meta-análisis

## DESARROLLO PRECLÍNICO DE LOS FÁRMACOS

**Los estudios preclínicos son pruebas que se llevan a cabo en un contexto científicamente controlado con utilización de cultivos celulares y animales como modelos.** La finalidad de los estudios preclínicos es:

- predecir cómo actúa el organismo sobre el candidato a fármaco (**farmacocinética**),
- cómo actúa el candidato a fármaco sobre el organismo (**farmacodinamia**)
- y si el candidato a fármaco puede entrañar posibles riesgos para la salud o **efectos secundarios tóxicos**.



Solicitud de Fármaco nuevo en investigación a la EMA.



Ensayos clínicos escalonados en seres humanos.

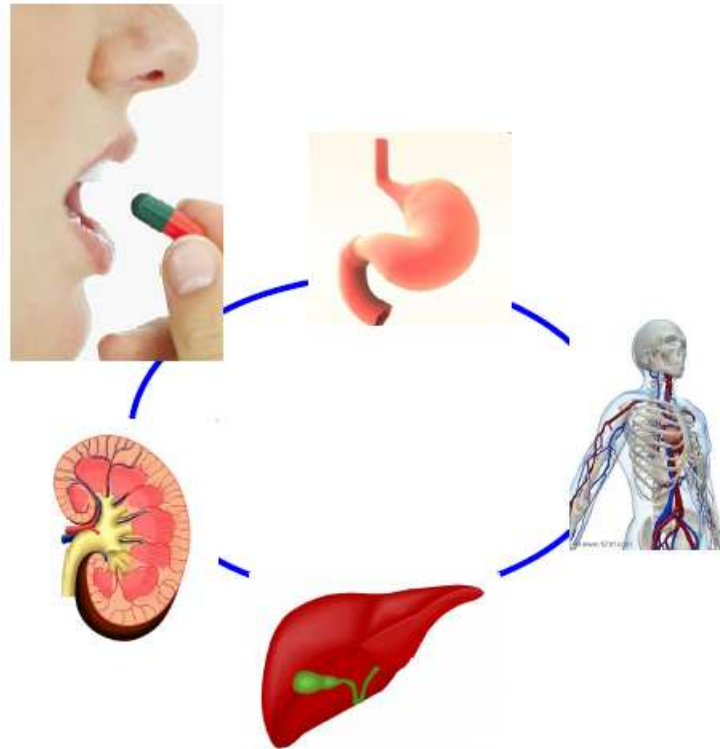


## DESARROLLO PRECLÍNICO DE LOS FÁRMACOS

### 1. Desarrollo preclínico

2. Diseño de EC
3. Aleatorización, ciego, etc.
4. Análisis ITT y PP
5. Pérdidas
6. Variables subrogadas
7. Análisis de subgrupos
8. Meta-análisis

### Estudios de farmacocinética



- Liberación
- Absorción
- Distribución
- Metabolización
- Excreción

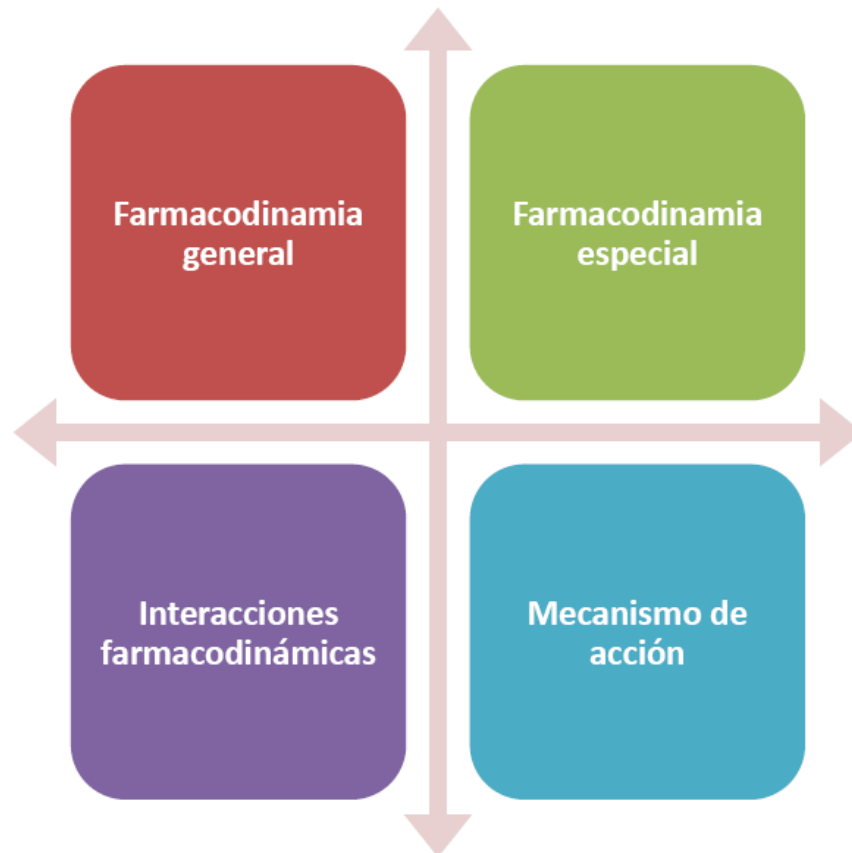


## DESARROLLO PRECLÍNICO DE LOS FÁRMACOS

### 1. Desarrollo preclínico

2. Diseño de EC
3. Aleatorización, ciego, etc.
4. Análisis ITT y PP
5. Pérdidas
6. Variables subrogadas
7. Análisis de subgrupos
8. Meta-análisis

### Estudios de farmacodinamia



- Efecto terapéutico y posibles mecanismos de acción.

- Perfil de actividad, efecto principal y efectos agregados.



## DESARROLLO PRECLÍNICO DE LOS FÁRMACOS

### 1. Desarrollo preclínico

2. Diseño de EC

3. Aleatorización,  
ciego, etc.

4. Análisis ITT y PP

5. Pérdidas

6. Variables  
subrogadas

7. Análisis de  
subgrupos

8. Meta-análisis

### Evaluación toxicológica

#### A. TOXICOLOGÍA GENERAL:

- Aguda
- Subaguda
- Crónica

#### B. TOXICOLOGÍA ESPECIAL

- Fertilidad
- Embriotoxicidad







## DISEÑOS DE ENSAYOS CLÍNICOS

1. Desarrollo preclínico

**2. Diseño de EC**

3. Aleatorización, ciego, etc.

4. Análisis ITT y PP

5. Pérdidas

6. Variables subrogadas

7. Análisis de subgrupos

8. Meta-análisis



	Fase I	Fase II	Fase III	Fase IV
Sujetos	30-1000 Primeros estudios en seres humanos: Voluntarios sanos	100-400 pacientes con la patología en estudio	100-1000 pacientes con la patología en estudio	Más de 1000 pacientes. Condiciones reales de uso.
Objetivos	-Seguridad y tolerancia -Orientación para la dosis -Farmacocinética	-Evaluación de la eficacia para una indicación concreta. - Determinar la dosis y posología adecuada.	-Seguridad y eficacia en un gran número de pacientes con la dosis definida.	-Seguridad en condiciones reales -Nuevas indicaciones -Nuevas formulaciones y nuevas formas de dosificación



## DISEÑOS DE ENSAYOS CLÍNICOS

1. Desarrollo preclínico

**2. Diseño de EC**

3. Aleatorización, ciego, etc.

4. Análisis ITT y PP

5. Pérdidas

6. Variables subrogadas

7. Análisis de subgrupos

8. Meta-análisis

	Fase II	Fase III
<b>Objetivo</b>	Búsqueda de Dosis	Eficacia Clínica / Seguridad
<b>Población</b>	100-300	100-1.000
<b>Criterios Inc./ Exc.</b>	Estrictos	Más laxos
<b>Seguimiento</b>	Corto	Largo
<b>Diseño</b>	Paralelo / Cruzado	Paralelo
<b>Aleatorización</b>	Si	Si
<b>Controles</b>	Si/No	Si
<b>Enmascaramiento</b>	Si/No	Si
<b>Eficacia</b>	Acción Farmacológica	Efecto terapéutico
<b>Seguridad</b>	Tolerabilidad / AEs	AEs



## DISEÑOS DE ENSAYOS CLÍNICOS

1. Desarrollo  
preclínico

### 2. Diseño de EC

3. Aleatorización,  
ciego, etc.

4. Análisis ITT y PP

5. Pérdidas

6. Variables  
subrogadas

7. Análisis de  
subgrupos

8. Meta-análisis





1. Desarrollo preclínico

**2. Diseño de EC**

3. Aleatorización, ciego, etc.

4. Análisis ITT y PP

5. Pérdidas

6. Variables subrogadas

7. Análisis de subgrupos

8. Meta-análisis

## DISEÑOS DE ENSAYOS CLÍNICOS

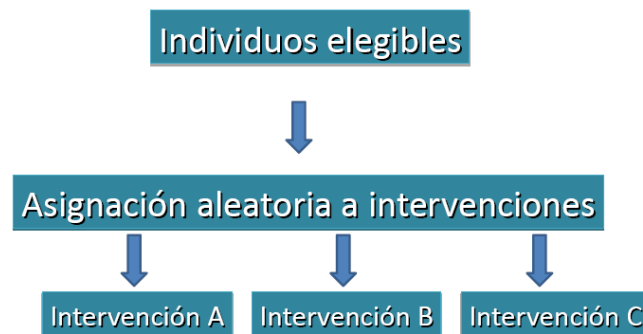
Según su metodología

**CONTROLADOS**

- Permiten que los datos sean recogidos con la misma metodología
- Se eliminan factores temporales o circunstanciales

**NO CONTROLADOS**

- Grupo control histórico
- Menor número de pacientes
- Más baratos
- No plantean problemas éticos





1. Desarrollo preclínico

2. Diseño de EC

3. Aleatorización, ciego, etc.

4. Análisis ITT y PP

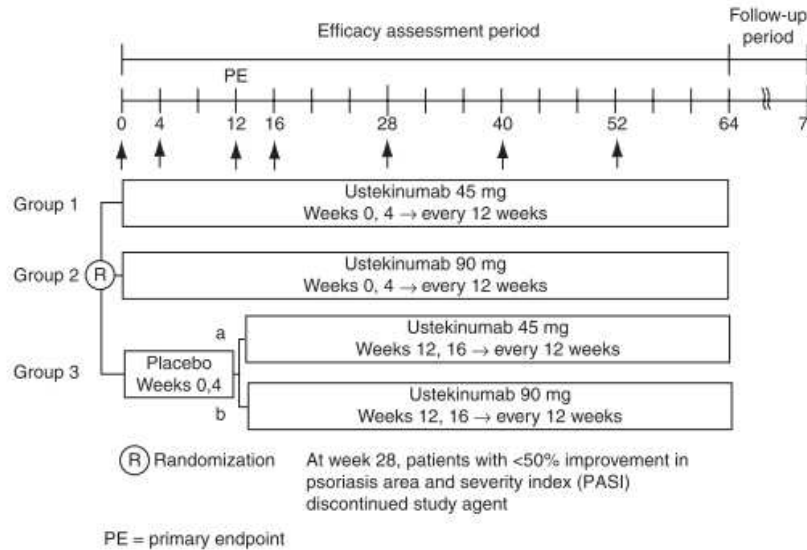
5. Pérdidas

6. Variables subrogadas

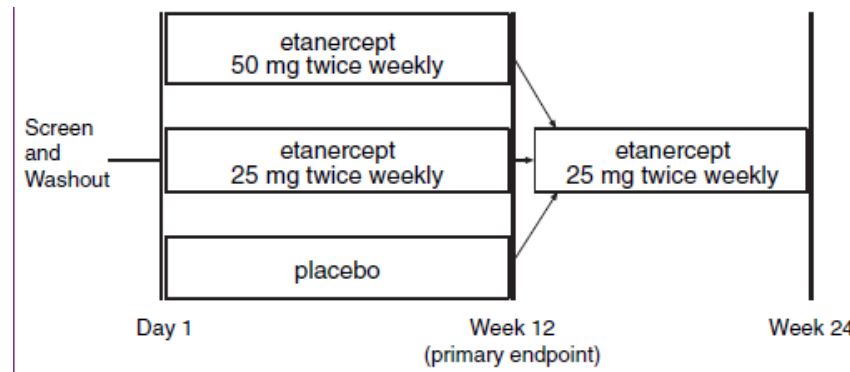
7. Análisis de subgrupos

8. Meta-análisis

## DISEÑOS DE ENSAYOS CLÍNICOS



Igarashi A et al 2012



Papp KA et al 2005



## DISEÑOS DE ENSAYOS CLÍNICOS

Según diseño del estudio



**PARALELOS**

**CRUZADOS**

**EN PAREJA**

**SECUENCIALES**

1. Desarrollo preclínico

**2. Diseño de EC**

3. Aleatorización, ciego, etc.

4. Análisis ITT y PP

5. Pérdidas

6. Variables subrogadas

7. Análisis de subgrupos

8. Meta-análisis



1. Desarrollo preclínico

**2. Diseño de EC**

3. Aleatorización, ciego, etc.

4. Análisis ITT y PP

5. Pérdidas

6. Variables subrogadas

7. Análisis de subgrupos

8. Meta-análisis

## DISEÑOS DE ENSAYOS CLÍNICOS

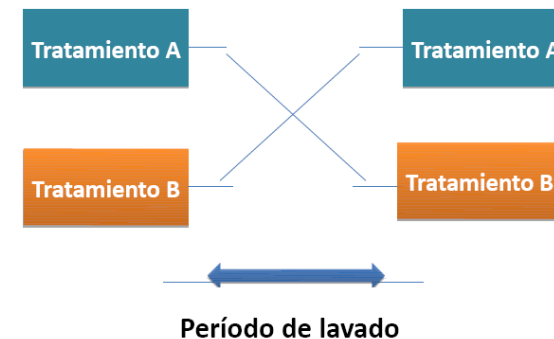
Según diseño del estudio

**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.
- 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.
- Se reduce la variabilidad, por lo que se necesita un tamaño inferior de muestra.
- Cada paciente es su propio control.





# DISEÑOS DE ENSAYOS CLÍNICOS

Según diseño del estudio

EN PAREJA

SECUENCIALES

- Se agrupan en parejas sujetos con factores relevantes idénticos y cada sujeto se asigna a uno de los dos grupos.
- Los grupos son perfectamente comparables respecto a factores relevantes.
- Podemos saber qué opción es mejor y el tipo de paciente que responde mejor al tratamiento.

- El número de sujetos no está prefijado de antemano, depende de los resultados que se van obteniendo.
- Su objetivo es que participen el mínimo número de pacientes necesarios.

1. Desarrollo preclínico

2. Diseño de EC

3. Aleatorización, ciego, etc.

4. Análisis ITT y PP

5. Pérdidas

6. Variables subrogadas

7. Análisis de subgrupos

8. Meta-análisis





1. Desarrollo preclínico

**2. Diseño de EC**

3. Aleatorización, ciego, etc.

4. Análisis ITT y PP

5. Pérdidas

6. Variables subrogadas

7. Análisis de subgrupos

8. Meta-análisis

# DISEÑOS DE ENSAYOS CLÍNICOS

Según investigador y centros que intervienen

## UNICÉNTRICOS

- Son rápidos y fáciles de realizar.
- Se realizan en pocos pacientes.
- Pueden servir de apoyo en estudios Fase I o Fase II, pero raramente se utilizan en Fase III.



## MULTICÉNTRICOS

- Se realizan en varios centros y por varios investigadores con un protocolo común.
- Permiten estudiar un número suficiente de pacientes.
- La extrapolación de los resultados a una población general se efectúa con un mayor margen de confianza.





1. Desarrollo preclínico

**2. Diseño de EC**

3. Aleatorización, ciego, etc.

4. Análisis ITT y PP

5. Pérdidas

6. Variables subrogadas

7. Análisis de subgrupos

8. Meta-análisis

## DISEÑOS DE ENSAYOS CLÍNICOS

Según estén o no cegados



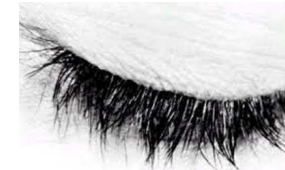
**ABIERTOS**

- Tanto el investigador como la persona que participa en el ensayo conocen el tratamiento al que son sometidos.

- Fáciles de realizar y los investigadores se sienten más cómodos a la hora de tomar decisiones.

- Mayor sesgo.

- Problemática: reacción del paciente.



**CIEGOS**

- Desconocimiento de la intervención asignada a los grupos de estudio.

**SIMPLE CIEGO**

**DOBLE CIEGO**

**TRIPLE CIEGO**



1. Desarrollo preclínico

2. Diseño de EC

3. Aleatorización, ciego, etc.

4. Análisis ITT y PP

5. Pérdidas

6. Variables subrogadas

7. Análisis de subgrupos

8. Meta-análisis

## DISEÑOS DE ENSAYOS CLÍNICOS

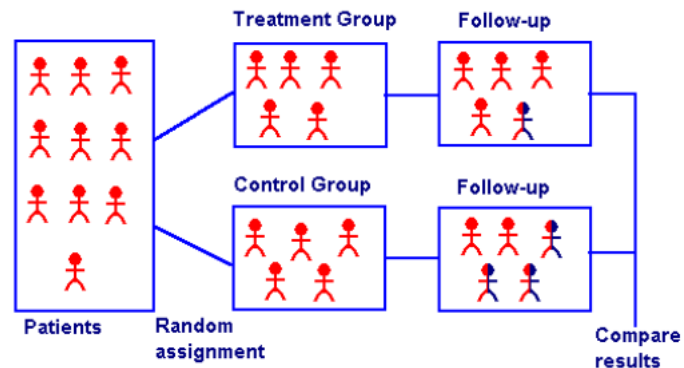
Según su asignación al tratamiento

ALEATORIZADOS

- Reducen los sesgos que pudiera originar el investigador asignado libremente al tratamiento.

NO ALEATORIZADOS

- Reducción de costes.
- Pueden originarse sesgos importantes, ya que los grupos no son totalmente equiparables.





1. Desarrollo preclínico

**2. Diseño de EC**

3. Aleatorización, ciego, etc.

4. Análisis ITT y PP

5. Pérdidas

6. Variables subrogadas

7. Análisis de subgrupos

8. Meta-análisis

## DISEÑOS DE ENSAYOS CLÍNICOS

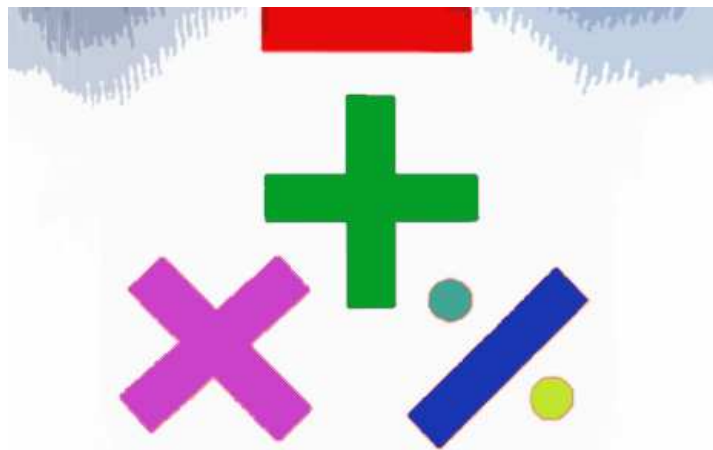
Según la finalidad del estudio

DE SUPERIORIDAD

Se busca demostrar que el fármaco experimental es mejor que el grupo control.

DE NO INFERIORIDAD

El objetivo es demostrar que el fármaco de estudio es igual de eficaz que el de referencia, o al menos, no inferior.





1. Desarrollo preclínico

2. Diseño de EC

3. Aleatorización, ciego, etc.

4. Análisis ITT y PP

5. Pérdidas

6. Variables subrogadas

7. Análisis de subgrupos

8. Meta-análisis

## The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MARCH 31, 2011

VOL. 364 NO. 13

### Boceprevir for Untreated Chronic HCV Genotype 1 Infection

Fred Poordad, M.D., Jonathan McCone, Jr., M.D., Bruce R. Bacon, M.D., Savino Bruno, M.D., Michael P. Manns, M.D., Mark S. Sulkowski, M.D., Ira M. Jacobson, M.D., K. Rajender Reddy, M.D., Zachary D. Goodman, M.D., Ph.D., Navdeep Boparai, M.S., Mark J. DiNubile, M.D., Vilma Sniukiene, Clifford A. Brass, M.D., Ph.D., Janice K. Albrecht, Ph.D., and Jean-Pierre Bronowicki, M.D., Ph.D. for the SPRINT-2 Investigators\*

#### STATISTICAL ANALYSIS

The trial was designed as a superiority study to detect differences in the rates of sustained virologic response with either of the two boceprevir regimens (group 2 or group 3) as compared with standard therapy alone (group 1). The primary

## The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

### Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration

The CATT Research Group\*

#### STATISTICAL ANALYSIS

This study was designed as a noninferiority trial among four study groups, with the ability to test for superiority if a treatment was found to be noninferior.<sup>10,11</sup> We used a Bonferroni approach



1. Desarrollo preclínico

2. Diseño de EC

3. Aleatorización, ciego, etc.

4. Análisis ITT y PP

5. Pérdidas

6. Variables subrogadas

7. Análisis de subgrupos

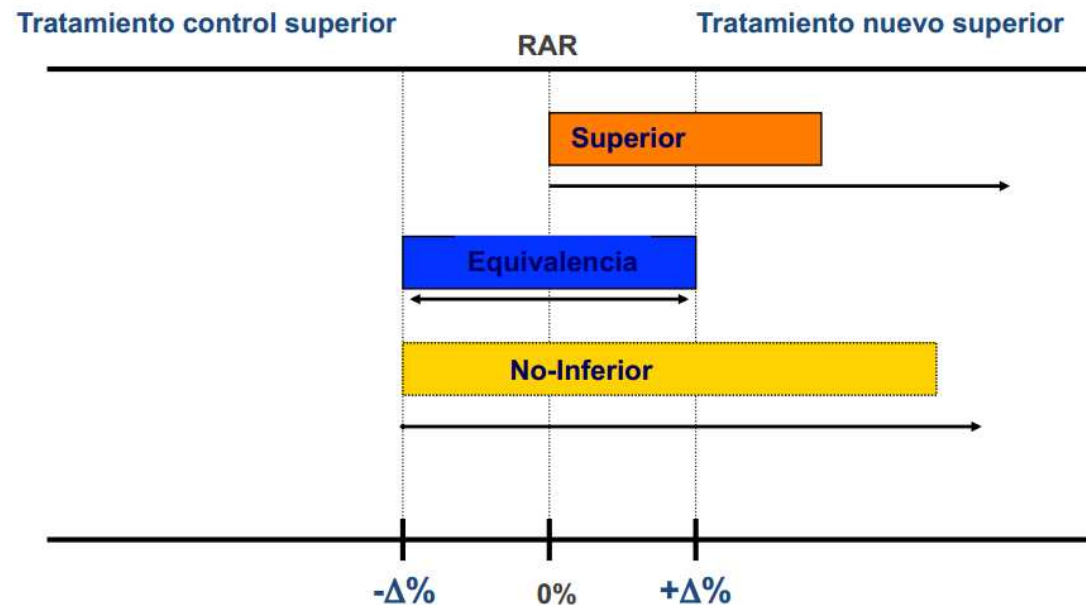
8. Meta-análisis

## DISEÑOS DE ENSAYOS CLÍNICOS

### ¿Qué se considera equivalente clínicamente?

Valor delta

Margen de irrelevancia clínica. Se puede definir como la máxima diferencia entre los tratamientos que vamos a considerar clínicamente irrelevante.





# DISEÑOS DE ENSAYOS CLÍNICOS

1. Desarrollo preclínico

2. Diseño de EC

3. Aleatorización, ciego, etc.

4. Análisis ITT y PP

5. Pérdidas

6. Variables subrogadas

7. Análisis de subgrupos

8. Meta-análisis

*Am J Hematol*. 2013 Mar;88(3):179-84. doi: 10.1002/ajh.23382. Epub 2013 Feb 9.

**Velaglucerase alfa enzyme replacement therapy compared with imiglucerase in patients with Gaucher disease.**

Ben Turkia H, Gonzalez DE, Barton NW, Zimran A, Kabra M, Lukina EA, Giraldo P, Kisinovsky I, Bavdekar A, Ben Dridi MF, Gupta N, Kishnani PS, Sureshkumar EK, Wang N, Crombez E, Bhirangi K, Mehta A.

La Rabta Hospital, Tunis, Tunisia.

The primary analysis assessed whether velaglucerase alfa was non-inferior to imiglucerase based on the change in hemoglobin concentration from baseline to Week 41. A one-sided 97.5% confidence interval (CI) from a t-test was utilized to compare the treatment groups. Velaglucerase alfa was considered non-inferior to imiglucerase if the lower end of the CI (which represents a 95% lower confidence bound) exceeded the pre-specified non-inferiority margin of -1 g/dL. For a ro-

Primary outcome (non-inferiority test)	Velaglucerase alfa 60 U/kg			Imiglucerase 60 U/kg			Mean treatment difference (velaglucerase alfa - imiglucerase)	
	n	Baseline median	Mean change from baseline	n	Baseline median	Mean change from baseline		Lower bound of the 97.5% one-sided CI <sup>a</sup>
Hemoglobin concentration (g/dL), ITT population	17	11.4	1.624	17	10.6	1.488	0.135	-0.596
Hemoglobin concentration (g/dL), PP population	15	11.4	1.677	15	10.6	1.520	0.157	-0.599





1. Desarrollo preclínico

**2. Diseño de EC**

3. Aleatorización, ciego, etc.

4. Análisis ITT y PP

5. Pérdidas

6. Variables subrogadas

7. Análisis de subgrupos

8. Meta-análisis

## Indirect comparison of biological treatments in refractory rheumatoid arthritis

M. Gallego-Galisteo\* PharmaD, A. Villa-Rubio† PharmaD, E. Alegre-del Rey‡ PharmaD, E. Márquez-Fernández\* PharmaD, J. J. Ramos-Báez\* PharmaD

\*Pharmacy Department, Hospital SAS La Línea and Hospital Punta Europa, †Pharmacy Department, Hospital SAS La Línea and ‡Pharmacy Department, Hospital U. Puerto Real, Cádiz, Spain

basis. To assess comparative clinical efficacy, we considered a delta value of 15% in RAR versus etanercept. In the last pivotal studies versus placebo, a difference of 20% is used as basis for sample calculation,<sup>26,27</sup> as no consensus is available on this issue. The value was chosen as the biological therapies are used

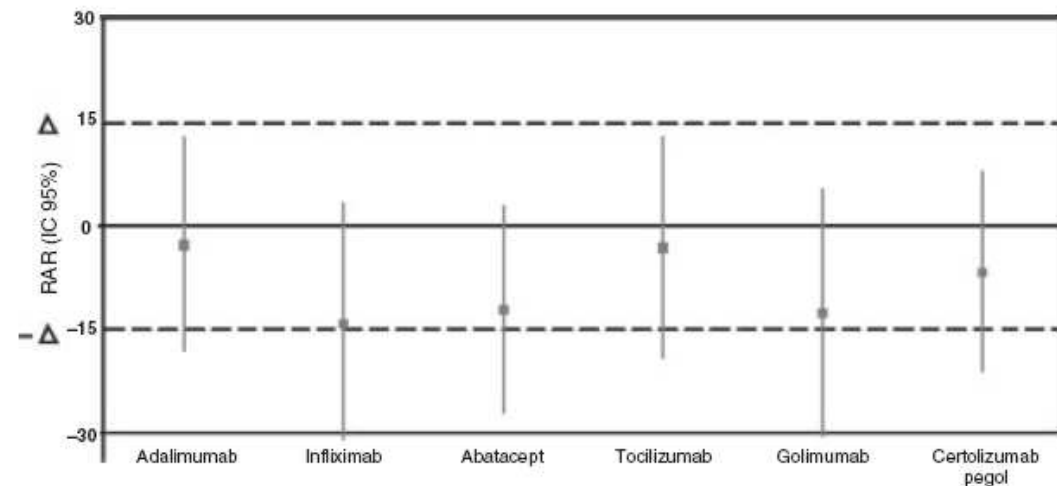


Fig. 1. Results (ACR50) of the indirect comparison of etanercept versus biological alternatives in first line treatment for rheumatoid arthritis (analysis with ITC).





## DISEÑO DE ENSAYOS CLÍNICOS

XI Curso de evaluación y selección de  
medicamentos

Jornada previa  
Sevilla, 21 Mayo 2013

1. Desarrollo  
preclínico

**2. Diseño de EC**

3. Aleatorización,  
ciego, etc.

4. Análisis ITT y PP

5. Pérdidas

6. Variables  
subrogadas

7. Análisis de  
subgrupos

8. Meta-análisis





## DISEÑO DE ENSAYOS CLÍNICOS

XI Curso de evaluación y selección de medicamentos  
Jornada previa  
Sevilla, 21 Mayo 2013

1. Desarrollo preclínico

2. Diseño de EC

3. Aleatorización, ciego, etc.

4. Análisis ITT y PP

5. Pérdidas

6. Variables subrogadas

7. Análisis de subgrupos

8. Meta-análisis

### BACKGROUND

Increasing the activity of defective cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) protein is a potential treatment for cystic fibrosis.

### METHODS

We conducted a randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate ivacaftor (VX-770), a CFTR potentiator, in subjects 12 years of age or older with cystic fibrosis and at least one *G551D-CFTR* mutation. Subjects were randomly assigned to receive 150 mg of ivacaftor every 12 hours (84 subjects, of whom 83 received at least one dose) or placebo (83, of whom 78 received at least one dose) for 48 weeks. The primary end point was the estimated mean change from baseline through week 24 in the percent of predicted forced expiratory volume in 1 second (FEV<sub>1</sub>).

### RESULTS

The change from baseline through week 24 in the percent of predicted FEV<sub>1</sub> was greater by 10.6 percentage points in the ivacaftor group than in the placebo group (P<0.001). Effects on pulmonary function were noted by 2 weeks, and a significant treatment effect was maintained through week 48. Subjects receiving ivacaftor were 55% less likely to have a pulmonary exacerbation than were patients receiving placebo, through week 48 (P<0.001). In addition, through week 48, subjects in the ivacaftor group scored 8.6 points higher than did subjects in the placebo group on the respiratory-symptoms domain of the Cystic Fibrosis Questionnaire–revised instrument (a 100-point scale, with higher numbers indicating a lower effect of symptoms on the patient's quality of life) (P<0.001). By 48 weeks, patients treated with ivacaftor had gained, on average, 2.7 kg more weight than had patients receiving placebo (P<0.001). The change from baseline through week 48 in the concentration of sweat chloride, a measure of CFTR activity, with ivacaftor as compared with placebo was -48.1 mmol per liter (P<0.001). The incidence of adverse events was similar with ivacaftor and placebo, with a lower proportion of serious adverse events with ivacaftor than with placebo (24% vs. 42%).

### CONCLUSIONS

Ivacaftor was associated with improvements in lung function at 2 weeks that were sustained through 48 weeks. Substantial improvements were also observed in the risk of pulmonary exacerbations, patient-reported respiratory symptoms, weight, and concentration of sweat chloride. (Funded by Vertex Pharmaceuticals and others; VX08-770-102 ClinicalTrials.gov number, NCT00909532.)

The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 NOVEMBER 3, 2011 VOL. 365 NO. 18

A CFTR Potentiator in Patients  
with Cystic Fibrosis and the *G551D* Mutation

Bonnie W. Ramsey, M.D., Jane Davies, M.D., M.B., Ch.B., N. Gerard McElvaney, M.D., Elizabeth Tullis, M.D., Scott C. Bell, M.B., B.S., M.D., Pavel Dřevínek, M.D., Matthias Griesse, M.D., Edward F. McKone, M.D., Claire E. Wainwright, M.D., M.B., B.S., Michael W. Konstan, M.D., Richard Moss, M.D., Felix Ratjen, M.D., Ph.D., Isabelle Sermet-Gaudelus, M.D., Ph.D., Steven M. Rowe, M.D., M.S.P.H., Qunming Dong, Ph.D., Sally Rodriguez, M.S., Karl Yen, M.D., Claudia Ordoñez, M.D., and J. Stuart Elborn, M.D., for the VX08-770-102 Study Group\*

Superioridad

- Fase
- Controlado/no controlado
- Paralelo/Cruzado
- Unicéntrico/multicéntrico
- Abierto/ciego
- Aleatorizado/no aleatorizado
- Superioridad/no inferioridad





## DISEÑO DE ENSAYOS CLÍNICOS

XI Curso de evaluación y selección de medicamentos

Jornada previa  
Sevilla, 21 Mayo 2013

1. Desarrollo preclínico

2. Diseño de EC

3. Aleatorización, ciego, etc.

4. Análisis ITT y PP

5. Pérdidas

6. Variables subrogadas

7. Análisis de subgrupos

8. Meta-análisis

### BACKGROUND

Clinical trials have established the efficacy of ranibizumab for the treatment of neovascular age-related macular degeneration (AMD). In addition, bevacizumab is used off-label to treat AMD, despite the absence of similar supporting data.

### METHODS

In a multicenter, single-blind, noninferiority trial, we randomly assigned 1208 patients with neovascular AMD to receive intravitreal injections of ranibizumab or bevacizumab on either a monthly schedule or as needed with monthly evaluation. The primary outcome was the mean change in visual acuity at 1 year, with a non-inferiority limit of 5 letters on the eye chart.

### RESULTS

Bevacizumab administered monthly was equivalent to ranibizumab administered monthly, with 8.0 and 8.5 letters gained, respectively. Bevacizumab administered as needed was equivalent to ranibizumab as needed, with 5.9 and 6.8 letters gained, respectively. Ranibizumab as needed was equivalent to monthly ranibizumab, although the comparison between bevacizumab as needed and monthly bevacizumab was inconclusive. The mean decrease in central retinal thickness was greater in the ranibizumab-monthly group (196  $\mu\text{m}$ ) than in the other groups (152 to 168  $\mu\text{m}$ ,  $P=0.03$  by analysis of variance). Rates of death, myocardial infarction, and stroke were similar for patients receiving either bevacizumab or ranibizumab ( $P>0.20$ ). The proportion of patients with serious systemic adverse events (primarily hospitalizations) was higher with bevacizumab than with ranibizumab (24.1% vs. 19.0%; risk ratio, 1.29; 95% confidence interval, 1.01 to 1.66), with excess events broadly distributed in disease categories not identified in previous studies as areas of concern.

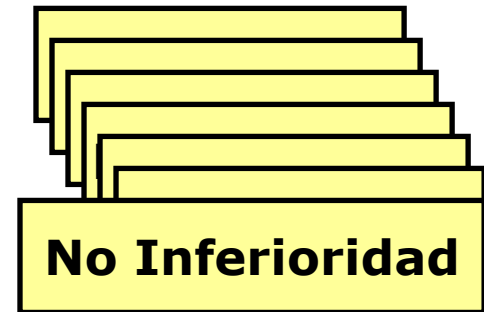
### CONCLUSIONS

At 1 year, bevacizumab and ranibizumab had equivalent effects on visual acuity when administered according to the same schedule. Ranibizumab given as needed with monthly evaluation had effects on vision that were equivalent to those of ranibizumab administered monthly. Differences in rates of serious adverse events require further study. (Funded by the National Eye Institute; ClinicalTrials.gov number, NCT00593450.)

The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration

The CATT Research Group\*



- Fase
- Controlado/no controlado
- Paralelo/Cruzado
- Unicéntrico/multicéntrico
- Abierto/ciego
- Aleatorizado/no aleatorizado
- Superioridad/no inferioridad



# ALEATORIZACIÓN, CIEGO Y ENMASCARAMIENTO

1. Desarrollo  
preclínico

2. Diseño de EC

**3. Aleatorización,  
ciego, etc.**

4. Análisis ITT y PP

5. Pérdidas

6. Variables  
subrogadas

7. Análisis de  
subgrupos

8. Meta-análisis

## 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  
enmascarado.

### Ventajas:

- Grupos similares.
- Elimina sesgo de  
selección en la asignación  
de los pacientes.



## ALEATORIZACIÓN, CIEGO Y ENMASCARAMIENTO

1. Desarrollo preclínico

2. Diseño de EC

**3. Aleatorización, ciego, etc.**

4. Análisis ITT y PP

5. Pérdidas

6. Variables subrogadas

7. Análisis de subgrupos

8. Meta-análisis

### ALEATORIZACIÓN: método general





## ALEATORIZACIÓN, CIEGO Y ENMASCARAMIENTO

1. Desarrollo  
preclínico

2. Diseño de EC

**3. Aleatorización,  
ciego, etc.**

4. Análisis ITT y PP

5. Pérdidas

6. Variables  
subrogadas

7. Análisis de  
subgrupos

8. Meta-análisis

### Aleatorización

#### MÉTODOS DE ALEATORIZACIÓN:

- Asignación aleatoria simple.
- Asignación aleatoria estratificada.
- Asignación aleatoria por bloques.
- Asignación aleatoria por minimización.

#### ALEATORIZACIÓN "CUASI" ALEATORIA:

- Fecha de nacimiento.
- Día de la semana.
- Número de historia clínica.
- Número par-impar.





# ALEATORIZACIÓN, CIEGO Y ENMASCARAMIENTO

## Aleatorización

1. Desarrollo preclínico

2. Diseño de EC

3. Aleatorización, ciego, etc.

4. Análisis ITT y PP

5. Pérdidas

6. Variables subrogadas

7. Análisis de subgrupos

8. Meta-análisis

EJEMPLO DE ALEATORIZACIÓN SIMPLE UTILIZANDO TABLA DE NÚMEROS ALFABÉTICOS

Lista de números	Resquite	Manejas
0462701	140917	1 G
0736793	4762973	2 A
7462710	1342987	3 A
1117345	1476817	4 G
1817900	098 345	5 G
7445490	1789737	6 A
6674885	7110498	7 A
292800	1287921	8 A
1345696	4718625	9 A
1298567	1212925	10 G
1490594	1337091	11 A
5497207	4512904	12 G

EJEMPLO DE ALEATORIZACIÓN EN BLOQUEE BALANZADOS

Tijera de números	1	2	3	4	5	6	
0462701	040917	A	3	A	B	A	B
0736793	4762973	A	3	B	A	B	A
7462710	1342987	B	A	A	B	B	A
1117345	1476817	B	A	B	A	A	B
1817900	098 345						
7445490	1789737						
6674885	7110498						
292800	1287921	1. B	2. A	9.	13.	17.	21.
1345696	4718625	2. A	6. A	10.	14.	18.	22.
1298567	1212925						
1490594	1337091	3. B	7. B	11.	15.	19.	23.
5497207	4512904	4. A	8. B	12.	16.	20.	24.

EJEMPLO DE ALEATORIZACIÓN ESTRATIFICADA

Paciente	Edad	Sexo	Antecedentes	Tratamiento	Resultado
Edad < 60 años	Mujer	Antecedentes presentes	Tratamiento A	Ónculca respiratoria	
		Antecedentes ausentes	Tratamiento B	Ónculca respiratoria	
		Antecedentes presentes	Tratamiento A	Ónculca respiratoria	
	Hombre	Antecedentes ausentes	Tratamiento B	Ónculca respiratoria	
		Antecedentes presentes	Tratamiento A	Ónculca respiratoria	
		Antecedentes ausentes	Tratamiento B	Ónculca respiratoria	
Edad > 60 años	Mujer	Antecedentes presentes	Tratamiento A	Ónculca respiratoria	
		Antecedentes ausentes	Tratamiento B	Ónculca respiratoria	
		Antecedentes presentes	Tratamiento A	Ónculca respiratoria	
	Hombre	Antecedentes ausentes	Tratamiento B	Ónculca respiratoria	
		Antecedentes presentes	Tratamiento A	Ónculca respiratoria	
		Antecedentes ausentes	Tratamiento B	Ónculca respiratoria	





# ALEATORIZACIÓN, CIEGO Y ENMASCARAMIENTO

## Aleatorización

1. Desarrollo preclínico

2. Diseño de EC

**3. Aleatorización, ciego, etc.**

4. Análisis ITT y PP

5. Pérdidas

6. Variables subrogadas

7. Análisis de subgrupos

8. Meta-análisis

**ENSAYO CLINICO RANDOMIZADO DOBLE CIEGO DE HIERRO CARBOXIMALTOSA INTRAVENOSO CON O SIN ERITROPOYETINA PARA LA PREVENCIÓN DE TRANSFUSIONES DE CONCENTRADOS DE HEMATÍES EN EL PERIOPERATORIO DE FRACTURA DE CADERA. PROYECTO PAHFRAC**

La randomización se realizará de forma estratificada por centros, estableciendo un listado de prerandomización para cada centro que se remitirá con los lotes de medicación del ensayo, quedando la lista a cargo de la Farmacia del Centro y del Investigador Principal del Centro.

Hospital Virgen del Rocío (HVR)		
BRAZO 1	BRAZO 2	BRAZO 3
HVR 001	HVR 002	HVR 004
HVR 003	HVR 008	HVR 007
HVR 005	HVR 009	HVR 010
HVR 006	HVR 011	HVR 014
HVR 012	HVR 013	HVR 015





# ALEATORIZACIÓN, CIEGO Y ENMASCARAMIENTO

## Aleatorización

1. Desarrollo preclínico

2. Diseño de EC

3. Aleatorización, ciego, etc.

4. Análisis ITT y PP

5. Pérdidas

6. Variables subrogadas

7. Análisis de subgrupos

8. Meta-análisis

VOLUME 22 · NUMBER 9 · MAY 1 2004

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

### Randomized Phase III Trial of Pemetrexed Versus Docetaxel in Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy

*Nasser Hanna, Frances A. Shepherd, Frank V. Fossella, Jose R. Pereira, Filippo De Marinis, Joachim von Pawel, Ulrich Gatzemeier, Thomas Chang Yao Tsao, Miklos Pless, Thomas Muller, Hong-Liang Lim, Christopher Desch, Klara Szondy, Radj Gervais, Shaharyar, Christian Manegold, Sofia Paul, Paolo Paoletti, Lawrence Einhorn, and Paul A. Bunn Jr.*

#### **Treatment Plan**

Eligible patients were randomly assigned to receive either pemetrexed or docetaxel. Patient randomization was stratified for PS (0 or 1 v 2), prior platinum or paclitaxel use, number of prior chemotherapy regimens (1 or 2), time since last chemotherapy (< 3 v ≥ 3 months), best response to last chemotherapy (objective tumor response/stable disease versus progressive disease/unknown), stage (III v IV), baseline plasma homocysteine level (<12 μmol/L v ≥ 12 μmol/L), and center. Patients received either 500



## ALEATORIZACIÓN, CIEGO Y ENMASCARAMIENTO

### Ciego



Desconocimiento de la intervención asignada a los grupos en estudio.

#### **SIMPLE CIEGO**

- Ciego: paciente.
- Fáciles de realizar.
- Sesgo.

#### **DOBLE CIEGO**

- Ciego: investigador y paciente.
- Mejor diseño y garantía de objetividad.
- Complejidad en la preparación y organización.

#### **TRIPLE CIEGO**

- Ciego: investigador, paciente y evaluador.

1. Desarrollo preclínico

2. Diseño de EC

**3. Aleatorización, ciego, etc.**

4. Análisis ITT y PP

5. Pérdidas

6. Variables subrogadas

7. Análisis de subgrupos

8. Meta-análisis



1. Desarrollo  
preclínico

2. Diseño de EC

**3. Aleatorización,  
ciego, etc.**

4. Análisis ITT y PP

5. Pérdidas

6. Variables  
subrogadas

7. Análisis de  
subgrupos

8. Meta-análisis

## ALEATORIZACIÓN, CIEGO Y ENMASCARAMIENTO

### Ciego



### Boceprevir for Untreated Chronic HCV Genotype 1 Infection

Fred Poordad, M.D., Jonathan McCone, Jr., M.D., Bruce R. Bacon, M.D., Savino Bruno, M.D.,  
Michael P. Manns, M.D., Mark S. Sulkowski, M.D., Ira M. Jacobson, M.D., K. Rajender Reddy, M.D.,  
Zachary D. Goodman, M.D., Ph.D., Navdeep Boparai, M.S., Mark J. DiNubile, M.D., Vilma Sniukiene, M.D.,  
Clifford A. Brass, M.D., Ph.D., Janice K. Albrecht, Ph.D., and Jean-Pierre Bronowicki, M.D., Ph.D.,  
for the SPRINT-2 Investigators\*

The sponsor, patients, and study personnel were unaware of the assignment to the boceprevir or placebo group; the use of peginterferon and ribavirin was open label. The trial was conducted in



1. Desarrollo preclínico

2. Diseño de EC

**3. Aleatorización, ciego, etc.**

4. Análisis ITT y PP

5. Pérdidas

6. Variables subrogadas

7. Análisis de subgrupos

8. Meta-análisis

## Ciego

Beneficios potenciales de la utilización de ciego en ensayos clínicos randomizados (ECC). Se describe además cada uno de los componentes de los tres grupos de participantes de un ECC.

ELEMENTOS DE UN ECC CIEGOS	BENEFICIOS OBTENIDOS
PACIENTES	
INVESTIGADORES	
RESPONSABLES DEL ANÁLISIS/EVALUACIÓN DATOS RESULTADOS	



1. Desarrollo  
preclínico

2. Diseño de EC

**3. Aleatorización,  
ciego, etc.**

4. Análisis ITT y PP

5. Pérdidas

6. Variables  
subrogadas

7. Análisis de  
subgrupos

8. Meta-análisis

# ALEATORIZACIÓN, CIEGO Y ENMASCARAMIENTO

## Enmascaramiento

Serie de medidas que se toman con el fin de que a lo largo del estudio, bien el paciente, el médico o ambos, desconozcan la asignación de los tratamientos, permitiendo una evaluación imparcial.

No hay una regla general sobre el uso del enmascaramiento



Consideraciones a tomar:

- Ética
- Factibilidad
- Evitar sesgos
- Buscar una solución de compromiso





## ALEATORIZACIÓN, CIEGO Y ENMASCARAMIENTO

### Enmascaramiento

1. Desarrollo preclínico

2. Diseño de EC

**3. Aleatorización, ciego, etc.**

4. Análisis ITT y PP

5. Pérdidas

6. Variables subrogadas

7. Análisis de subgrupos

8. Meta-análisis

# CASO PRÁCTICO



Ensayo Clínico randomizado doble ciego de hierro carboximaltosa intravenoso con o sin eritropoyetina para la prevención de transfusiones de concentrados de hematíes en el perioperatorio de fractura de cadera



## ALEATORIZACIÓN, CIEGO Y ENMASCARAMIENTO

### Enmascaramiento

1. Desarrollo preclínico

2. Diseño de EC

**3. Aleatorización, ciego, etc.**

4. Análisis ITT y PP

5. Pérdidas

6. Variables subrogadas

7. Análisis de subgrupos

8. Meta-análisis

OBJETIVO: Evaluar la eficacia del tratamiento conjunto de hierro carboximaltosa intravenoso y eritropoyetina (BRAZO EPOFE) frente a hierro carboximaltosa intravenoso (BRAZO FE) y frente a placebo (BRAZO PLACEBO) en la **reducción** del porcentaje de pacientes que se **trasfunden** en el perioperatorio de **fractura de cadera**.

- Ensayo clínico, multicéntrico, randomizado, paralelo, controlado, doble ciego, fase III. 306 pacientes.

- **TRATAMIENTOS:**

- Brazo **EPOFE**: Eritropoyetina 40.000 UI SC + Hierro Carboximaltosa 1000 mg IV.

- Brazo **FE**: Placebo EPO SC + Hierro Carboximaltosa 1000 mg IV.

- Brazo **PLACEBO**: Placebo EPO SC + Placebo Hierro Carboximaltosa.



## ALEATORIZACIÓN, CIEGO Y ENMASCARAMIENTO

### Enmascaramiento

### ¿Cómo enmascarar?

1. Desarrollo preclínico

2. Diseño de EC

3. Aleatorización, ciego, etc.

4. Análisis ITT y PP

5. Pérdidas

6. Variables subrogadas

7. Análisis de subgrupos

8. Meta-análisis



Cada vial de 10 ml contiene 500 mg de hierro en forma de hierro carboximaltosa.



Cada jeringa precargada con 1 ml de solución inyectable contiene 40.000 UI de eritropoyetina recombinante humana.





1. Desarrollo  
preclínico

2. Diseño de EC

3. Aleatorización,  
ciego, etc.

**4. Análisis ITT y  
PP**

5. Pérdidas

6. Variables  
subrogadas

7. Análisis de  
subgrupos

8. Meta-análisis

## **ESTRATEGIAS DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE UN ECA**



**ANÁLISIS POR INTENCIÓN DE TRATAR**

**ANÁLISIS POR PROTOCOLO**

**ANÁLISIS POR INTENCIÓN DE TRATAR MODIFICADO**



1. Desarrollo  
preclínico

2. Diseño de EC

3. Aleatorización,  
ciego, etc.

**4. Análisis ITT y  
PP**

5. Pérdidas

6. Variables  
subrogadas

7. Análisis de  
subgrupos

8. Meta-análisis

## ESTRATEGIAS DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE UN ECA

### 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.**



1. Desarrollo  
preclínico

2. Diseño de EC

3. Aleatorización,  
ciego, etc.

**4. Análisis ITT y  
PP**

5. Pérdidas

6. Variables  
subrogadas

7. Análisis de  
subgrupos

8. Meta-análisis

## ESTRATEGIAS DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE UN ECA

### 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.
- Menor sesgo de la magnitud real del efecto.
- Admite la existencia de situaciones no ideales.



1. Desarrollo preclínico
2. Diseño de EC
3. Aleatorización, ciego, etc.
- 4. Análisis ITT y PP**
5. Pérdidas
6. Variables subrogadas
7. Análisis de subgrupos
8. Meta-análisis

# ESTRATEGIAS DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE UN ECA

**¿En cuál de estos dos ensayos sería más adecuado utilizar un análisis por ITT?**



Eur J Neurol. 2011 Sep;18(9):1122-31. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03328.x. Epub 2011 Mar 1.

**A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols\* (Sativex®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis.**

Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, Novakova J, Vachova M, Zapletalova O, Gasperini C, Pozzilli C, Cefaro L, Comi G, Rossi P, Ambler Z, Stelmasiak Z, Erdmann A, Montalban X, Klimek A, Davies P; Sativex Spasticity Study Group.

Lancet Oncol. 2013 Feb;14(2):125-33. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70566-1. Epub 2013 Jan 10.

**Bevacizumab plus paclitaxel versus bevacizumab plus capecitabine as first-line treatment for HER2-negative metastatic breast cancer: interim efficacy results of the randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 TURANDOT trial.**

Lang J, Brodowicz T, Rwo L, Kahan Z, Greil R, Beslija S, Stemmer SM, Kaufman B, Zvirbule Z, Steger GG, Melichar B, Pienkowski T, Sirbu D, Messinger D, Zielinski C; Central European Cooperative Oncology Group.



1. Desarrollo  
preclínico

2. Diseño de EC

3. Aleatorización,  
ciego, etc.

**4. Análisis ITT y  
PP**

5. Pérdidas

6. Variables  
subrogadas

7. Análisis de  
subgrupos

8. Meta-análisis

## ESTRATEGIAS DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE UN ECA

### ANÁLISIS POR INTENCIÓN DE TRATAR

Exigido en los  
ensayos de  
superioridad

No adecuado para:

- Ensayos de equivalencia o no inferioridad.
- Ensayos que evalúen eventos adversos (diluye el efecto).





1. Desarrollo  
preclínico

2. Diseño de EC

3. Aleatorización,  
ciego, etc.

**4. Análisis ITT y  
PP**

5. Pérdidas

6. Variables  
subrogadas

7. Análisis de  
subgrupos

8. Meta-análisis

## ESTRATEGIAS DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE UN ECA

### ANÁLISIS POR PROTOCOLO

**Consiste en incluir en el análisis a los pacientes que cumplan las siguientes condiciones:**

- 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 han 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.





1. Desarrollo preclínico

2. Diseño de EC

3. Aleatorización, ciego, etc.

**4. Análisis ITT y PP**

5. Pérdidas

6. Variables subrogadas

7. Análisis de subgrupos

8. Meta-análisis

## ESTRATEGIAS DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE UN ECA

**ANÁLISIS POR PROTOCOLO**



Exigido para ensayos de no inferioridad



[Am J Hematol. 2013 Mar;88\(3\):179-84. doi: 10.1002/ajh.23382. Epub 2013 Feb 9.](#)

**Velaglycerase alfa enzyme replacement therapy compared with imiglucerase in patients with Gaucher disease.**

[Ben Turkia H](#), [Gonzalez DE](#), [Barton NW](#), [Zimran A](#), [Kabra M](#), [Lukina EA](#), [Giraldo P](#), [Kisinovsky I](#), [Bavdekar A](#), [Ben Dridi MF](#), [Gupta N](#), [Kishnani PS](#), [Sureshkumar EK](#), [Wang N](#), [Crombez E](#), [Bhiranqi K](#), [Mehta A](#).

La Rabta Hospital, Tunis, Tunisia.

### Trial design

This was a 9-month, global, randomized, double-blind, non-inferiority trial comparing velaglycerase alfa and imiglucerase in treatment-naïve Gaucher patients diagnosed clinically as Type 1 and confirmed by a documented deficiency of leukocyte glucocerebrosidase activity.



1. Desarrollo  
preclínico

2. Diseño de EC

3. Aleatorización,  
ciego, etc.

**4. Análisis ITT y  
PP**

5. Pérdidas

6. Variables  
subrogadas

7. Análisis de  
subgrupos

8. Meta-análisis

# ESTRATEGIAS DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE UN ECA

## Statistical analysis

Except where stated, all analyses were performed on an intent-to-treat basis, defined as all randomized patients who received at least one full or partial infusion.

The primary analysis assessed whether velaglucerase alfa was non-inferior to imiglucerase based on the change in hemoglobin concentration from baseline to Week 41. A one-sided 97.5% confidence interval (CI) from a t-test was utilized to compare the treatment groups. Velaglucerase alfa was considered non-inferior to imiglucerase if the lower end of the CI (which represents a 95% lower confidence bound) exceeded the pre-specified non-inferiority margin of  $-1$  g/dL. For a robust interpretation, the primary analysis was repeated in the per-protocol population, defined as all randomized patients who did not have any protocol violations, received  $\geq 16$  (80%) complete infusions, and had no missing hemoglobin concentration values at baseline and Week 41. Analysis of covariance was also performed on the primary analysis using baseline hemoglobin concentration values as a covariate.



## ESTRATEGIAS DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE UN ECA

1. Desarrollo preclínico

2. Diseño de EC

3. Aleatorización, ciego, etc.

**4. Análisis ITT y PP**

5. Pérdidas

6. Variables subrogadas

7. Análisis de subgrupos

8. Meta-análisis

TABLE II. Outcomes by Study Group

Primary outcome (non-inferiority test)	Velaglucerase alfa 60 U/kg			Imiglucerase 60 U/kg			Mean treatment difference (velaglucerase alfa – imiglucerase)	
	n	Baseline median	Mean change from baseline	n	Baseline median	Mean change from baseline	Lower bound of the 97.5% one-sided CI <sup>a</sup>	95% two-sided CI
Hemoglobin concentration (g/dL), ITT population	17	11.4	1.624	17	10.6	1.488	0.135	-0.596
Hemoglobin concentration (g/dL), PP population	15	11.4	1.677	15	10.6	1.520	0.157	-0.599
Secondary outcomes								
Platelets <sup>b</sup> (× 10 <sup>9</sup> /L)	17	172	108.0	17	188	146.7	-38.7	(-88.4, 11.0)
Spleen <sup>c</sup> (% body weight)	7	1.90	-1.86	7	1.40	-1.94	0.08	(-0.52, 0.68)
Liver <sup>a</sup> (% body weight)	17	3.90	-1.24	17	4.00	-1.17	-0.07	(-0.43, 0.29)
Chitotriosidase <sup>b</sup> (nmol/mL/h)	15	27,145	-27,622	16	34,362	-28,691	1,069	(-7,446, 9,583)
CCL18 <sup>b</sup> (ng/mL)	17	1,637	-967	17	1,849	-1,113	146	(-189, 480)

<sup>a</sup> Obtained from a two-sample t-test.

<sup>b</sup> Based on a mixed model adjusting for age at informed consent, splenectomy status, and baseline values.

<sup>c</sup> Based on a mixed model adjusting for age at informed consent and baseline values.

ITT: intent-to-treat; PP: per-protocol.



1. Desarrollo  
preclínico

2. Diseño de EC

3. Aleatorización,  
ciego, etc.

**4. Análisis ITT y  
PP**

5. Pérdidas

6. Variables  
subrogadas

7. Análisis de  
subgrupos

8. Meta-análisis

## ESTRATEGIAS DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE UN ECA

ANÁLISIS POR  
INTENCIÓN  
DE TRATAR

- Estimación del efecto de cada uno de los tratamientos más cercana a lo que ocurre en la práctica clínica.

ANÁLISIS POR  
PROTOCOLO

- Se acerca más al efecto del tratamiento en las condiciones óptimas de uso.



Si ambos tipos de análisis llegan a las mismas conclusiones, podemos considerar que los resultados del ensayo son más fiables.



1. Desarrollo  
preclínico

2. Diseño de EC

3. Aleatorización,  
ciego, etc.

**4. Análisis ITT y  
PP**

5. Pérdidas

6. Variables  
subrogadas

7. Análisis de  
subgrupos

8. Meta-análisis

## ESTRATEGIAS DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE UN ECA

ANÁLISIS POR  
INTENCIÓN  
DE TRATAR



Se exige en los **EC superioridad** ya que este análisis conlleva la homogenización de los grupos y **aumentar la dificultad para encontrar diferencias** entre los grupos, garantizando la opción más conservadora, que permitirá valorar los resultados en el caso más desfavorable.

ANÁLISIS POR  
PROTOCOLO



Se exigen en los **EC de equivalencia/no inferioridad**, ya que este análisis aumenta las diferencias entre los tratamientos, lo que **dificulta poder concluir que dos tratamientos son equivalentes**, manteniendo la posición más cauta en la interpretación de los resultados.



1. Desarrollo  
preclínico

2. Diseño de EC

3. Aleatorización,  
ciego, etc.

**4. Análisis ITT y  
PP**

5. Pérdidas

6. Variables  
subrogadas

7. Análisis de  
subgrupos

8. Meta-análisis

## ESTRATEGIAS DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE UN ECA

### 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 ESTARÍA 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.





1. Desarrollo  
preclínico

2. Diseño de EC

3. Aleatorización,  
ciego, etc.

**4. Análisis ITT y  
PP**

5. Pérdidas

6. Variables  
subrogadas

7. Análisis de  
subgrupos

8. Meta-análisis

## ESTRATEGIAS DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE UN ECA

### ANÁLISIS POR INTENCIÓN DE TRATAR MODIFICADO

J Am Acad Dermatol. 2007 Apr;56(4):598-603. Epub 2006 Nov 17.

**A randomized, open-label trial of continuous versus interrupted etanercept therapy in the treatment of psoriasis.**

Moore A, Gordon KB, Kang S, Gottlieb A, Freundlich B, Xia HA, Stevens SR.

Arlington Center for Dermatology, TX 76011, USA. [acdermatology@yahoo.com](mailto:acdermatology@yahoo.com)

#### Statistical analysis

Modified intent-to-treat analyses were performed on all randomized patients who received 1 dose or more of study drug. All tests were two-sided

JAMA. 2013 Mar 27;309(12):1251-9. doi: 10.1001/jama.2013.1937.

**Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial.**

Altenburg J, de Graaff CS, Stienstra Y, Sloos JH, van Haren EH, Koppers RJ, van der Werf TS, Boersma WG.

#### Statistical Methods

Statistical analysis was performed on data from the modified intention-to-treat population, defined as all randomized participants who received at least 1 dose of study drug. Patients who were



1. Desarrollo preclínico

2. Diseño de EC

3. Aleatorización, ciego, etc.

**4. Análisis ITT y PP**

5. Pérdidas

6. Variables subrogadas

7. Análisis de subgrupos

8. Meta-análisis

## ESTRATEGIAS DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE UN ECA

ANÁLISIS POR INTENCIÓN DE TRATAR	<ul style="list-style-type: none"><li>• Conjunto completo de análisis</li><li>• Incluye todos los pacientes aleatorizados.</li><li>• Incluye pacientes aleatorizados, no tratados.</li><li>• Obligatorio para ensayos de superioridad.</li></ul>
ANÁLISIS POR INTENCIÓN DE TRATAR MODIFICADO	<ul style="list-style-type: none"><li>• Subconjunto de AIT</li><li>• En ocasiones es más apropiado.</li><li>• Cuando se utiliza AITM, AIT se sugiere para el análisis de sensibilidad</li><li>• Muy utilizado en ensayos de anti-infecciosos.</li></ul>



## ESTRATEGIAS DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE UN ECA

1. Desarrollo preclínico

2. Diseño de EC

3. Aleatorización, ciego, etc.

**4. Análisis ITT y PP**

5. Pérdidas

6. Variables subrogadas

7. Análisis de subgrupos

8. Meta-análisis

	Grupo A (n:100)	Grupo B (n:100)
Pacientes que reciben al menos una dosis del fármaco y con un seguimiento mínimo de 3 meses	70	80
Pacientes que finalizan el tratamiento ajustándose al protocolo	60	70
Pacientes con respuesta completa	60	30

**Análisis ITT**

RAR: 30%

**Análisis PP**

RAR: 57%

**Análisis ITTm**

RAR: 48%



# ESTRATEGIAS DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE UN ECA

1. Desarrollo  
preclínico

2. Diseño de EC

3. Aleatorización,  
ciego, etc.

**4. Análisis ITT y  
PP**

5. Pérdidas

6. Variables  
subrogadas

7. Análisis de  
subgrupos

8. Meta-análisis

[N Engl J Med. 2011 Jun 30;364\(26\):2507-16. doi: 10.1056/NEJMoa1103782. Epub 2011 Jun 5.](#)

### Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation.

[Chapman PB](#), [Hauschild A](#), [Robert C](#), [Haanen JB](#), [Ascierto P](#), [Larkin J](#), [Dummer R](#), [Garbe C](#), [Testori A](#), [Maio M](#), [Hogg D](#), [Lorigan P](#), [Lebbe C](#), [Jouary T](#), [Schadendorf D](#), [Ribas A](#), [O'Day SJ](#), [Sosman JA](#), [Kirkwood JM](#), [Eggermont AM](#), [Dreno B](#), [Nolop K](#), [Li J](#), [Nelson B](#), [Hou J](#), [Lee RJ](#), [Flaherty KT](#), [McArthur GA](#); [BRIM-3 Study Group](#).

30, 2010. Efficacy analyses were performed in the intention-to-treat population. In order to ensure adequate follow-up for each efficacy end point, patients could be evaluated for the analysis of overall survival, progression-free survival, and confirmed response if they had undergone randomization at least 2, 9, and 14 weeks, respectively, before the cutoff date. The safety analysis was performed in all patients who received a study drug and who had undergone at least one assessment during the study.



1. Desarrollo preclínico

2. Diseño de EC

3. Aleatorización, ciego, etc.

**4. Análisis ITT y PP**

5. Pérdidas

6. Variables subrogadas

7. Análisis de subgrupos

8. Meta-análisis

## ESTRATEGIAS DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE UN ECA

### Efficacy and Safety of Continuous Versus Paused Etanercept Treatment in Patients With Moderate-to-Severe Psoriasis Over 54 Weeks: The CRYSTEL Study

Jean-Paul Ortonne, MD, Christopher E.M. Griffiths, Esteban Daudén, Robert Strohal, Deborah Robertson, Ronald Pedersen, Charles Molta, Bruce Freundlich |

Expert Rev Dermatol. 2008;3(6):657-665.



All patients who received at least one dose of etanercept were included in the safety analysis. A modified intention-to-treat (mITT) population was used for efficacy analysis and included all patients who were randomized, received one or more doses of etanercept and had at least one postbaseline efficacy evaluation.



1. Desarrollo  
preclínico

2. Diseño de EC

3. Aleatorización,  
ciego, etc.

**4. Análisis ITT y  
PP**

5. Pérdidas

6. Variables  
subrogadas

7. Análisis de  
subgrupos

8. Meta-análisis

## ESTRATEGIAS DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE UN ECA

### Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1)

*Craig L Leonardi, Alexa B Kimball, Kim A Papp, Newman Yeilding, Cynthia Guzzo, Yuhua Wang, Shu Li, Lisa T Dooley, Kenneth B Gordon, for the  
PHOENIX 1 study investigators\**

**Lancet 2008; 371: 1665-74**

Efficacy data from all randomised patients were analysed according to the assigned treatment group, whereas safety analyses were based on actual treatment in patients receiving at least one administration of study agent. For





1. Desarrollo  
preclínico

2. Diseño de EC

3. Aleatorización,  
ciego, etc.

**4. Análisis ITT y  
PP**

5. Pérdidas

6. Variables  
subrogadas

7. Análisis de  
subgrupos

8. Meta-análisis

# ESTRATEGIAS DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE UN ECA

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

ESTABLISHED IN 1812

MARCH 31, 2011

VOL. 364 NO. 13

### Boceprevir for Untreated Chronic HCV Genotype 1 Infection

Fred Poordad, M.D., Jonathan McCone, Jr., M.D., Bruce R. Bacon, M.D., Savino Bruno, M.D., Michael P. Manns, M.D., Mark S. Sulkowski, M.D., Ira M. Jacobson, M.D., K. Rajender Reddy, M.D., Zachary D. Goodman, M.D., Ph.D., Navdeep Boparai, M.S., Mark J. DiNubile, M.D., Vilma Sniukiene, M.D., Clifford A. Brass, M.D., Ph.D., Janice K. Albrecht, Ph.D., and Jean-Pierre Bronowicki, M.D., Ph.D.,  
for the SPRINT-2 Investigators\*

#### STATISTICAL ANALYSIS

The trial was designed as a superiority study to detect differences in the rates of sustained virologic response with either of the two boceprevir regimens (group 2 or group 3) as compared with standard therapy alone (group 1). The primary analyses involved all patients who had received at least one dose of any study medication; key secondary efficacy analyses were conducted for the modified intention-to-treat population, consisting of patients who completed the lead-in period of treatment and received at least one dose of boceprevir or placebo. Rates of response were determined separately (per protocol) for the non-black cohort and the black cohort.

Safety analyses included all patients who had been randomly assigned to a study group and had received at least one dose of any study medication.



## ESTRATEGIAS DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE UN ECA

1. Desarrollo  
preclínico

2. Diseño de EC

3. Aleatorización,  
ciego, etc.

**4. Análisis ITT y  
PP**

5. Pérdidas

6. Variables  
subrogadas

7. Análisis de  
subgrupos

8. Meta-análisis

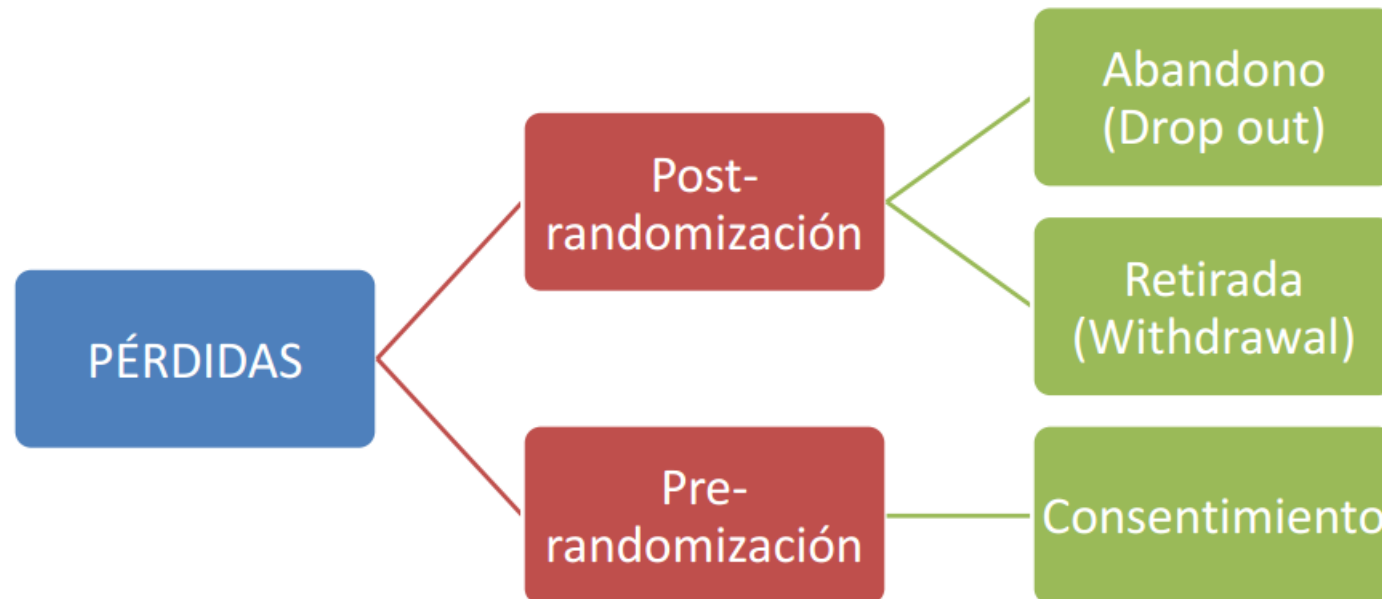




1. Desarrollo preclínico
2. Diseño de EC
3. Aleatorización, ciego, etc.
4. Análisis ITT y PP
- 5. Pérdidas**
6. Variables subrogadas
7. Análisis de subgrupos
8. Meta-análisis

## PÉRDIDAS

En el desarrollo de todo ensayo clínico se producen pérdidas en el seguimiento, que pueden afectar a la VALIDEZ del ensayo.

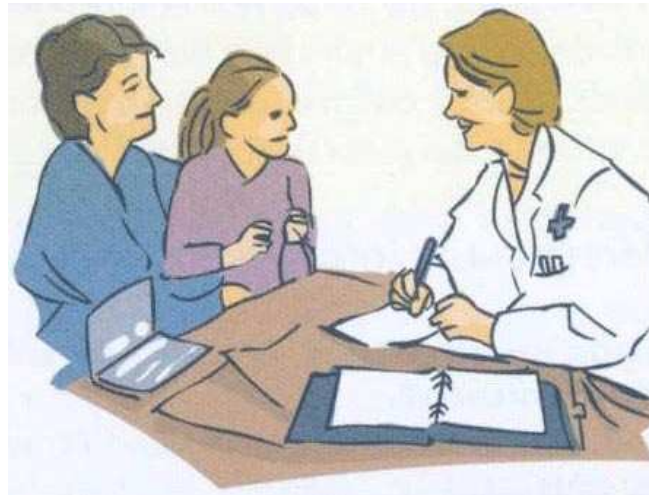




## PÉRDIDAS

### Pre-randomización

- Negativa del paciente a participar.
- Disminuyen la validez externa de los estudios.
- Aleatorizar al mayor número de pacientes elegibles posibles.



1. Desarrollo preclínico

2. Diseño de EC

3. Aleatorización, ciego, etc.

4. Análisis ITT y PP

**5. Pérdidas**

6. Variables subrogadas

7. Análisis de subgrupos

8. Meta-análisis



1. Desarrollo  
preclínico

2. Diseño de EC

3. Aleatorización,  
ciego, etc.

4. Análisis ITT y PP

**5. Pérdidas**

6. Variables  
subrogadas

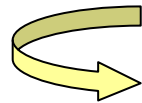
7. Análisis de  
subgrupos

8. Meta-análisis

## 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, 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.**



1. Desarrollo preclínico

2. Diseño de EC

3. Aleatorización, ciego, etc.

4. Análisis ITT y PP

**5. Pérdidas**

6. Variables subrogadas

7. Análisis de subgrupos

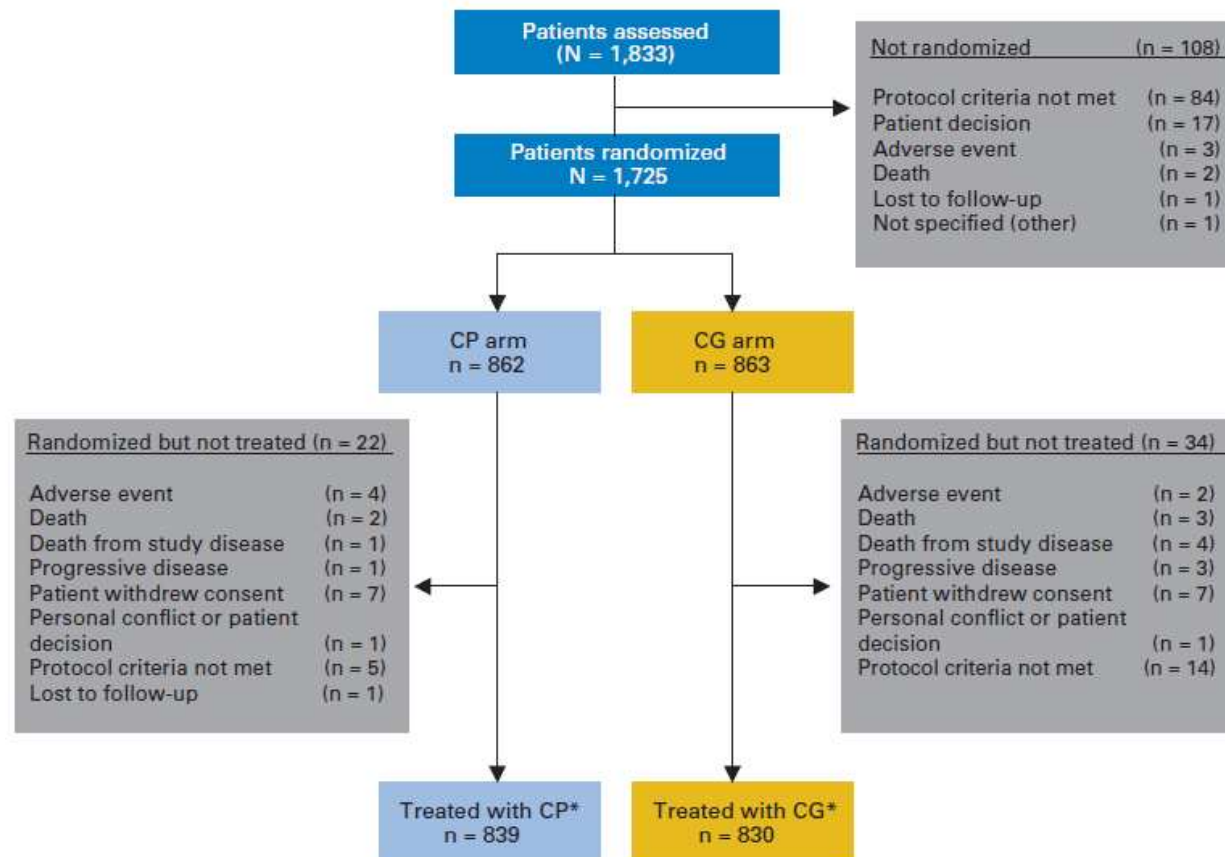
8. Meta-análisis

## PÉRDIDAS

J Clin Oncol. 2008 Jul 20;26(21):3543-51. doi: 10.1200/JCO.2007.15.0375. Epub 2008 May 27.

### Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer.

Scaqliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, Serwatowski P, Gatzemeier U, Digumarti R, Zukin M, Lee JS, Mellempgaard A, Park K, Patil S, Roliski J, Goksel T, de Marinis F, Simms L, Sugarman KP, Gandara D.





1. Desarrollo  
preclínico

2. Diseño de EC

3. Aleatorización,  
ciego, etc.

4. Análisis ITT y PP

**5. Pérdidas**

6. Variables  
subrogadas

7. Análisis de  
subgrupos

8. Meta-análisis

## 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.





1. Desarrollo  
preclínico

2. Diseño de EC

3. Aleatorización,  
ciego, etc.

4. Análisis ITT y PP

**5. Pérdidas**

6. Variables  
subrogadas

7. Análisis de  
subgrupos

8. Meta-análisis

## PÉRDIDAS

[Lancet](#). 2008 May 17;371(9625):1665-74. doi: 10.1016/S0140-6736(08)80725-4.

**Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1).**

[Leonardi CL](#), [Kimball AB](#), [Papp KA](#), [Yeilding N](#), [Guzzo C](#), [Wang Y](#), [Li S](#), [Dooley LT](#), [Gordon KB](#); PHOENIX 1 study investigators.

In the primary efficacy and week 12 binary PASI and physician's global assessment analyses, patients with missing data were deemed to be non-responders. For

[J Am Acad Dermatol](#). 2012 Feb;66(2):241-51. doi: 10.1016/j.jaad.2010.12.005. Epub 2011 Jul 14.

**Long-term efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe psoriasis treated continuously over 3 years: results from an open-label extension study for patients from REVEAL.**

[Gordon K](#), [Papp K](#), [Poulin Y](#), [Gu Y](#), [Rozzo S](#), [Sasso EH](#).

relative to REVEAL baseline. Missing data were imputed by last observation carried forward (LOCF), except where it is indicated that nonresponder imputation or observed data were used. For groups A, B,



## PÉRDIDAS

1. Desarrollo  
preclínico

2. Diseño de EC

3. Aleatorización,  
ciego, etc.

4. Análisis ITT y PP

**5. Pérdidas**

6. Variables  
subrogadas

7. Análisis de  
subgrupos

8. Meta-análisis

**¿Es importante la  
asignación de las  
pérdidas?**





1. Desarrollo preclínico
2. Diseño de EC
3. Aleatorización, ciego, etc.
4. Análisis ITT y PP
- 5. Pérdidas**
6. Variables subrogadas
7. Análisis de subgrupos
8. Meta-análisis

## PÉRDIDAS

Paciente	Respuesta en la semana 10	Respuesta en la semana 20
1	<b>SÍ</b>	---
2	<b>SÍ</b>	---
3	<b>SÍ</b>	<b>SÍ</b>
4	No	No
5	<b>SÍ</b>	<b>SÍ</b>
6	<b>SÍ</b>	<b>SÍ</b>
7	<b>SÍ</b>	<b>SÍ</b>
8	<b>SÍ</b>	<b>SÍ</b>
9	<b>SÍ</b>	---
10	No	No

### LOFT Last Observation Carried Forward



% Pacientes respondedores: 80%

### NRI Non-responder imputation



% Pacientes respondedores: 50%



## PIRFENIDONA

### Tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática

1. Desarrollo preclínico

2. Diseño de EC

3. Aleatorización, ciego, etc.

4. Análisis ITT y PP

**5. Pérdidas**

6. Variables subrogadas

7. Análisis de subgrupos

8. Meta-análisis

**Table 4 Primary Efficacy Endpoint**  
**Mean Change in Percent Predicted FVC from Baseline to Week 72\***

	<b>Pirfenidone 1197mg/day</b>	<b>Pirfenidone 2403mg/day</b>	<b>Placebo</b>	<b>Difference from Placebo (p value)<sup>†</sup></b>
<b>PIPF-004</b>	-9.9 (n=87)	-8.0 (n=174)	-12.4 (n=174)	4.4 (p < 0.001)
<b>PIPF-006</b>		-9.0 (n=171)	-9.6 (n=173)	0.6 (p=0.501)

\* Missing data imputed: if patient died, then 0 imputed; if patient alive imputation by the sum of squared differences method (SSD)

<sup>†</sup> comparison for pirfenidone 2403mg/day group; rank ANCOVA with imputation of missing data



**PIRFENIDONA**



- 1. Desarrollo preclínico
- 2. Diseño de EC
- 3. Aleatorización, ciego, etc.
- 4. Análisis ITT y PP
- 5. Pérdidas**
- 6. Variables subrogadas
- 7. Análisis de subgrupos
- 8. Meta-análisis

Table 8. Estimate of Treatment Effect of %Predicted FVC at Week-72

	Study 004			Study 006		
	Pirfenidone	Placebo	Absolute Diff.	Pirfenidone	Placebo	Absolute Diff.
<b>Protocol specified imputation (SSD)</b>						
Mean (STD)	-8.0 (16.5)	-12.4 (18.5)	4.4	-9.0 (19.6)	-9.6 (19.1)	0.6
Median (range)	-5.8 (-91, 13)	-6.9 (-83, 10)	1.1	-4.2 (-99, 18)	-5.3 (-88, 19)	1.1
<b>LOCF with imputing death to 0</b>						
Mean (STD)	-7.9 (16.5)	-12.2 (18.5)	4.3	-9.0 (19.6)	-9.6 (19.2)	0.6
Median (range)	-5.3 (-91, 13)	-6.8 (-83, 10)	1.5	-4.2 (-99, 18)	-5.1 (-88, 19)	0.9
<b>Observed data</b>						
Mean (STD)	-4.4 (6.5)	-6.5 (6.9)	2.1	-3.7 (7.2)	-3.9 (7.1)	0.2
Median (range)	-4.8 (-25, 13)	-6.3 (-29, 10)	1.5	-3.6 (-27, 18)	-3.8 (-21, 19)	0.2
<b>Repeated measure model with imputing death to 30%</b>						
LS Mean (SE)	-6.5 (0.82)	-9.5 (0.84)	3.1	-6.5 (1.00)	-7.2 (1.00)	0.7
95% CI	--	--	(0.8, 5.4)	--	--	(-1.9, 3.3)
<b>Repeated measure model without imputation <sup>a</sup></b>						
LS Mean (SE)	-5.0 (0.59)	-7.2 (0.60)	2.2	-3.8 (0.67)	-4.6 (0.67)	0.7
95% CI	--	--	(0.6, 3.9)	--	--	(-1.0, 2.4)

[a] Mixed Linear model comparing Pirfenidone 2403 mg/d to Placebo, with change from baseline as the outcome variable. Treatment, geographical region (USA and ROW), and assessment week as fixed effects; covariates of baseline percent predicted FVC, and a repeated effect of assessment week, unstructured covariance structure and patient as the subject factor.



1. Desarrollo preclínico
2. Diseño de EC
3. Aleatorización, ciego, etc.
4. Análisis ITT y PP
5. Pérdidas
- 6. Variables subrogadas**
7. Análisis de subgrupos
8. Meta-análisis

## VARIABLES SUBROGADAS







1. Desarrollo preclínico
2. Diseño de EC
3. Aleatorización, ciego, etc.
4. Análisis ITT y PP
5. Pérdidas
- 6. Variables subrogadas**
7. Análisis de subgrupos
8. Meta-análisis

## VARIABLES SUBROGADAS

# HIPERTENSIÓN



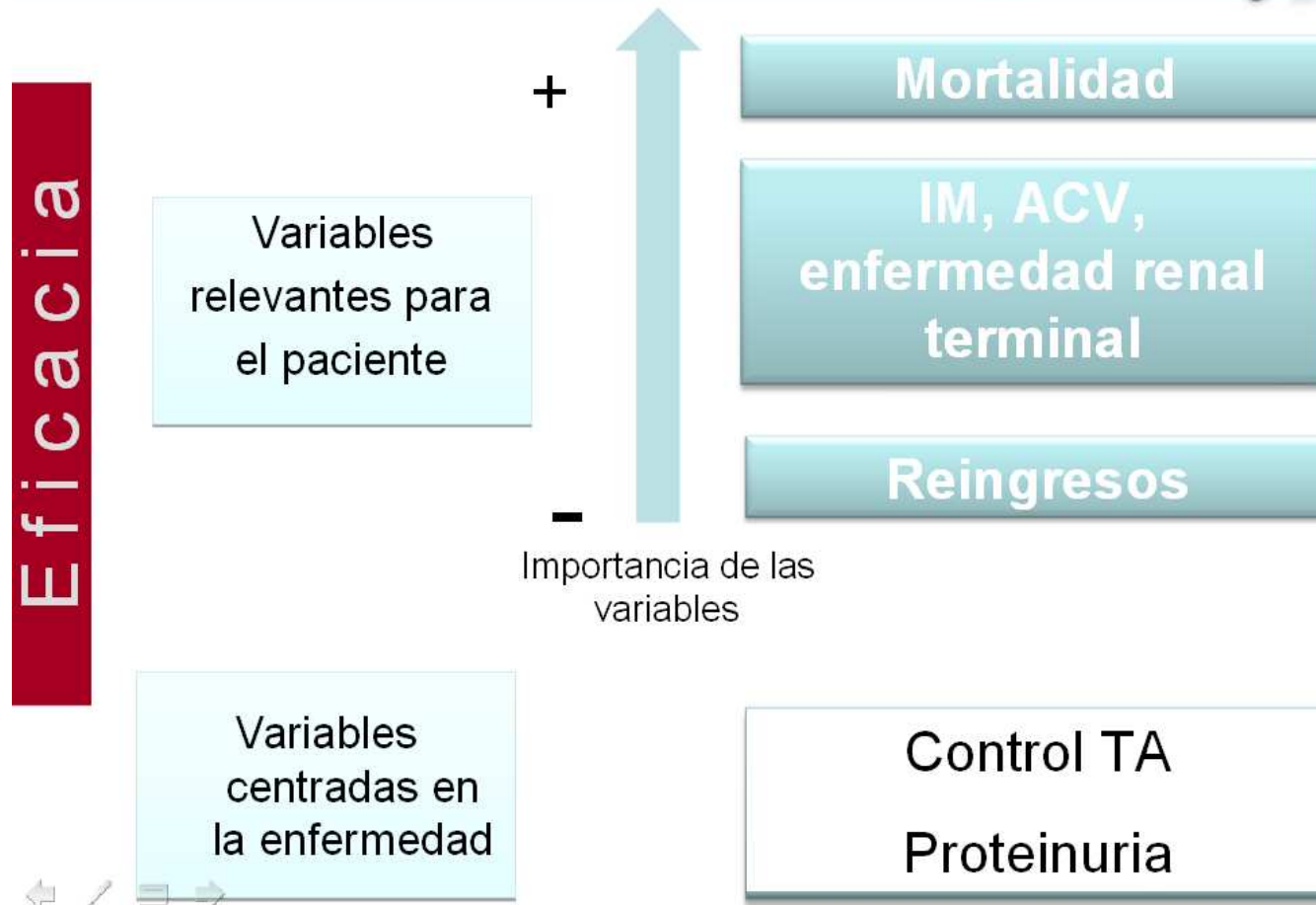
Metaanálisis: Matchar DB et al.. Ann Intern Med 2008;148 (1):16-29



1. Desarrollo preclínico
2. Diseño de EC
3. Aleatorización, ciego, etc.
4. Análisis ITT y PP
5. Pérdidas
- 6. Variables subrogadas**
7. Análisis de subgrupos
8. Meta-análisis

## VARIABLES SUBROGADAS

¿Hay diferencias entre IECA y ARA-II en cuanto a reducción de eventos clínicos importantes?





1. Desarrollo  
preclínico

2. Diseño de EC

3. Aleatorización,  
ciego, etc.

4. Análisis ITT y PP

5. Pérdidas

**6. Variables  
subrogadas**

7. Análisis de  
subgrupos

8. Meta-análisis

## VARIABLES SUBROGADAS

● **Son medidas de laboratorio o signos físicos que se utilizan como sustitutos de un resultado clínicamente relevante.**

● Se espera que los cambios producidos en la variable subrogada reflejen cambios en dicho resultado.

● Para que sea útil debe ser altamente predictiva del resultado de interés clínico.

## INCONVENIENTES

- Tienen gran interés en oncología y otras especialidades clínicas, pero su validación estadística presenta numerosas dificultades.

- Se validan con respecto a un tratamiento o conjunto de tratamientos específicos.



## VARIABLES SUBROGADAS

1. Desarrollo preclínico

2. Diseño de EC

3. Aleatorización, ciego, etc.

4. Análisis ITT y PP

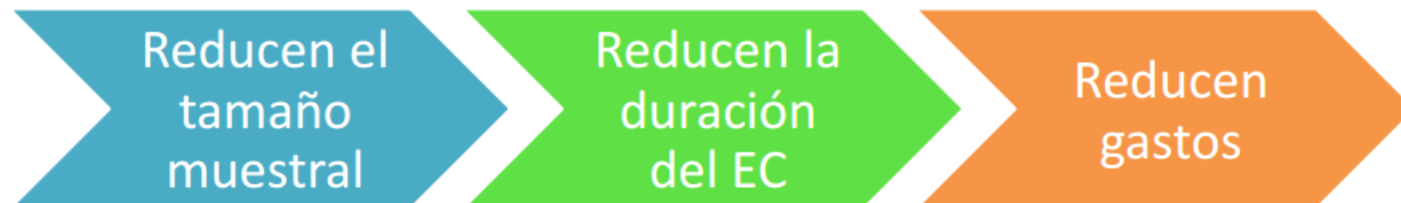
5. Pérdidas

**6. Variables subrogadas**

7. Análisis de subgrupos

8. Meta-análisis

Porqué usar variables subrogadas





# VARIABLES SUBROGADAS

1. Desarrollo preclínico

2. Diseño de EC

3. Aleatorización, ciego, etc.

4. Análisis ITT y PP

5. Pérdidas

**6. Variables subrogadas**

7. Análisis de subgrupos

8. Meta-análisis

## Características de una variable subrogada ideal

- Fiable, reproducible, clínicamente disponible, fácilmente cuantificable y mostrar un efecto "dosis-respuesta"
- Verdadera predictora de la enfermedad
- Sensible y específica
- Susceptible de control de calidad
- Punto de corte preciso entre los valores normales y anormales
- Valor predictivo positivo aceptable
- Valor predictivo negativo aceptable



1. Desarrollo preclínico

2. Diseño de EC

3. Aleatorización, ciego, etc.

4. Análisis ITT y PP

5. Pérdidas

**6. Variables subrogadas**

7. Análisis de subgrupos

8. Meta-análisis

## VARIABLES SUBROGADAS

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

### Rosuvastatin and Cardiovascular Events in Patients Undergoing Hemodialysis

Bengt C. Fellström, M.D., Ph.D., Alan G. Jardine, M.D., Roland E. Schmieder, M.D., Hallvard Holdaas, M.D., Ph.D., Kym Bannister, M.D., Jaap Beutler, M.D., Ph.D.,

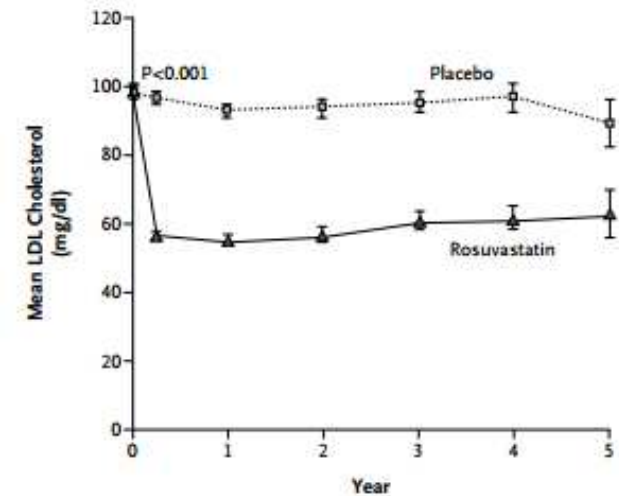


Table 2. End Points According to Study Group.<sup>‡</sup>

Event	Rosuvastatin (N = 1389)		Placebo (N = 1384)		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	no. of patients	no. of events/100 patient-yr	no. of patients	no. of events/100 patient-yr		
<b>Primary end point</b>						
Combined outcome (major cardiovascular event)	396	9.2	408	9.5	0.96 (0.84–1.11)	0.59
Death from cardiovascular causes	324	7.2	324	7.3	1.00 (0.85–1.16)	0.97
Nonfatal myocardial infarction	91†	2.1	107	2.5	0.84 (0.64–1.11)	0.23‡
Nonfatal stroke	53†	1.2	45	1.1	1.17 (0.79–1.75)	0.42‡





- 1. Desarrollo preclínico
- 2. Diseño de EC
- 3. Aleatorización, ciego, etc.
- 4. Análisis ITT y PP
- 5. Pérdidas
- 6. Variables subrogadas**
- 7. Análisis de subgrupos
- 8. Meta-análisis

## VARIABLES SUBROGADAS

*Lancet*. 2011 Dec 3;378(9807):1931-9. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61613-9. Epub 2011 Nov 4.

### Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial.

Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, Michaelson MD, Gorbunova VA, Gore ME, Rusakov IG, Negrier S, Ou YC, Castellano D, Lim HY, Uemura H, Tarazi J, Cella D, Chen C, Rosbrook B, Kim S, Motzer RJ.

Variable evaluada en el estudio	Axitinib N (361)	Sorafenib N (362)	RAR (IC95%) DM	HR/RR (IC95%)	p
<b>Resultado principal</b>					
<b>SLP</b>	6.7 (6.3-8.6)	4.7 (4.6-5.6)	DM: 2	HR: 0.67 (0.544-0.812)	<0.0001
<b>Resultados secundarios</b>					
<b>Tasa de respuesta objetiva</b>	19.4% (15.4-23.9)	9.4% (6.6-12.9)	RAR: 10	RR: 2.06 (1.41-3.0)	0.001
<b>SG</b>	20.1 (16.7-23.4)	19.2 (17,5-22,3)	DM:1.1	HR: 0.969 (0.8-1.17)	ns



1. Desarrollo preclínico
2. Diseño de EC
3. Aleatorización, ciego, etc.
4. Análisis ITT y PP
5. Pérdidas
- 6. Variables subrogadas**
7. Análisis de subgrupos
8. Meta-análisis

## VARIABLES SUBROGADAS

### Valoración de variables subrogadas en Oncología

Cáncer de mama avanzado y metastático

Evaluation of surrogate variables in Oncology. Advanced and metastatic breast cancer. *Executive summary.*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS AETSA 2009 / 12

### Objetivos principales

- Evaluar la correlación entre las variables subrogadas SLP, THP y TR con la SG, en pacientes con CMA o CMM.
- Elaborar un modelo de regresión lineal que nos permita predecir en pacientes con CMA o CMM, la SG en función de las variables subrogadas proporcionadas en los ECAs.

### Conclusión

El uso de las variables  $\Delta$ THP y  $\Delta$ TR en ECAs que evalúan la eficacia de medicamentos antineoplásicos en primera línea de quimioterapia en pacientes con CMA o CMM puede ser apropiado, aunque es importante tener en cuenta la magnitud de sus variaciones.



# VARIABLES SUBROGADAS

1. Desarrollo  
preclínico

2. Diseño de EC

3. Aleatorización,  
ciego, etc.

4. Análisis ITT y PP

5. Pérdidas

**6. Variables  
subrogadas**

7. Análisis de  
subgrupos

8. Meta-análisis

- La determinación de la variable final de respuesta es uno de los aspectos más importantes en los ensayos clínicos.
- Debe ser clara, precisa, objetiva.
- En lo posible no debe ser subrogada (sesgos).



## ANÁLISIS DE SUBGRUPOS

Examinar el comportamiento del tratamiento en grupos específicos de pacientes para buscar si hay comportamientos distintos en cada uno.

1. Desarrollo preclínico

2. Diseño de EC

3. Aleatorización, ciego, etc.

4. Análisis ITT y PP

5. Pérdidas

6. Variables subrogadas

**7. Análisis de subgrupos**

8. Meta-análisis

● **El análisis de subgrupos debe estar previsto en el diseño del ensayo desde el principio.**

● Los análisis de subgrupos “**post hoc**” pueden llevar a **conclusiones erróneas**:

- Pérdida de potencia para detectar diferencias
- Características de los pacientes dentro del subgrupo no homogéneas (aleatorización no estratificada)



## ANÁLISIS DE SUBGRUPOS

1. Desarrollo  
preclínico

2. Diseño de EC

3. Aleatorización,  
ciego, etc.

4. Análisis ITT y PP

5. Pérdidas

6. Variables  
subrogadas

**7. Análisis de  
subgrupos**

8. Meta-análisis

VOLUME 26 · NUMBER 21 · JULY 20 2008

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

### Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Gemcitabine With Cisplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-Naive Patients With Advanced-Stage Non–Small-Cell Lung Cancer

*Giorgio Vittorio Scagliotti, Purvish Parikh, Joachim von Pawel, Bonne Biesma, Johan Vansteenkiste, Christian Manegold, Piotr Serwatowski, Ulrich Gatzemeier, Raghunadharao Digumarti, Mauro Zukin, Jin S. Lee, Anders Mellempgaard, Keunchil Park, Shehkar Patil, Janusz Rolski, Tuncay Goksel, Filippo de Marinis, Lorinda Simms, Katherine P. Sugarman, and David Gandara*

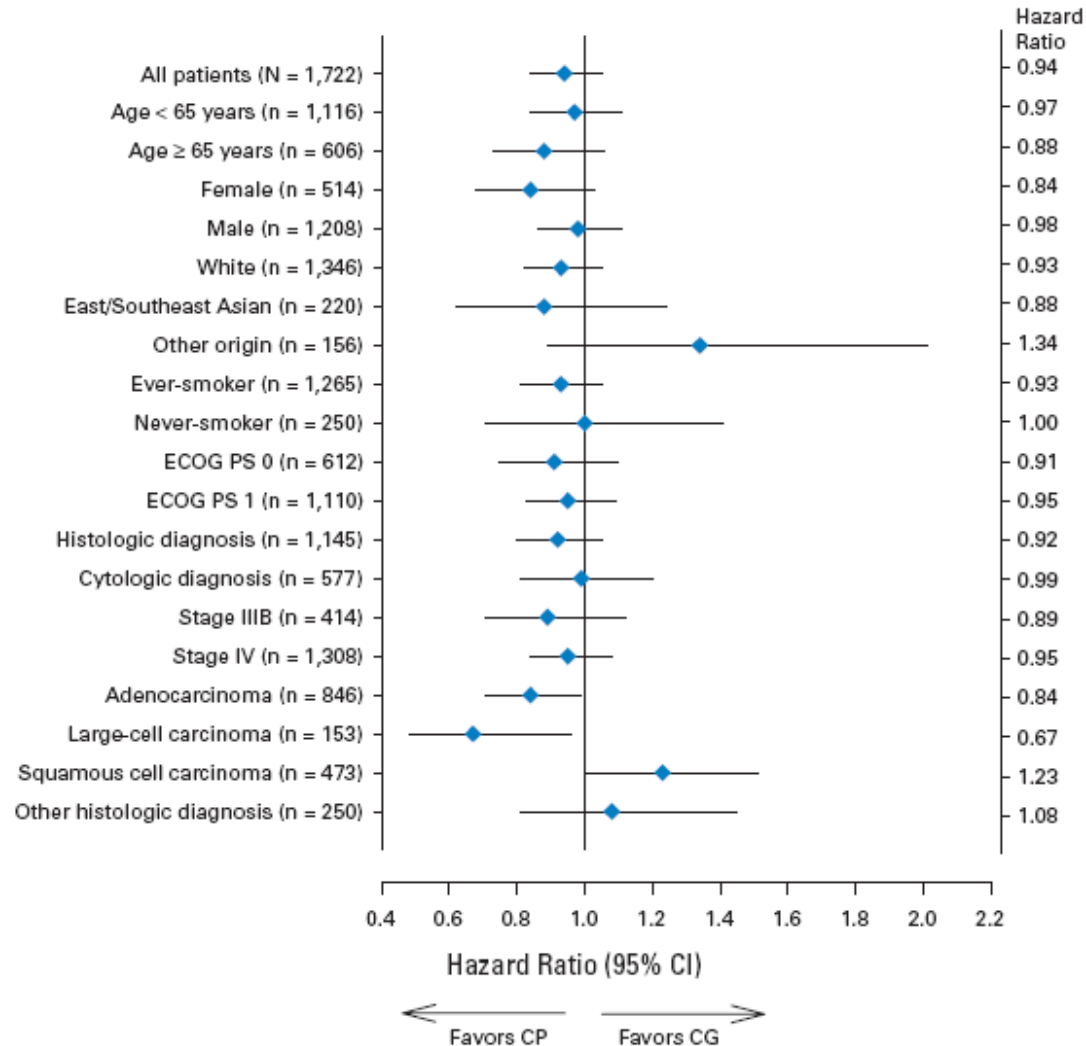
#### **Study Design and Treatment Plan**

Eligible patients were randomly assigned to receive either cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> on day 1 plus gemcitabine 1,250 mg/m<sup>2</sup> on days 1 and 8 or cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> plus pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> on day 1. Pocock and Simon<sup>24</sup> random assignment was used according to disease stage (IIIB v IV), performance status (0 v 1), history of brain metastases (yes v no), sex (male v female), pathologic diagnosis (histologic v cytologic), and investigative center.



1. Desarrollo preclínico
2. Diseño de EC
3. Aleatorización, ciego, etc.
4. Análisis ITT y PP
5. Pérdidas
6. Variables subrogadas
- 7. Análisis de subgrupos**
8. Meta-análisis

## ANÁLISIS DE SUBGRUPOS





## ANÁLISIS DE SUBGRUPOS

1. Desarrollo  
preclínico

2. Diseño de EC

3. Aleatorización,  
ciego, etc.

4. Análisis ITT y PP

5. Pérdidas

6. Variables  
subrogadas

**7. Análisis de  
subgrupos**

8. Meta-análisis

### Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial

*Paul Y Kwo, Eric J Lawitz, Jonathan McCone, Eugene R Schiff, John M Vierling, David Pound, Mitchell N Davis, Joseph S Galati, Stuart C Gordon, Natarajan Ravendhran, Lorenzo Rossaro, Frank H Anderson, Ira M Jacobson, Raymond Rubin, Kenneth Koury, Lisa D Pedicone, Clifford A Brass, Eirum Chaudhri, Janice K Albrecht, on behalf of the SPRINT-1 investigators\**

#### Randomisation and masking

For part 1 of the study, patients were randomly assigned to one of the five treatment groups in a 1:1:1:1:1 ratio. Randomised treatment assignment was stratified by race (black vs non-black, self-reported) and cirrhosis status (cirrhosis vs no cirrhosis, on the basis of local pathology results). The sponsor's biostatistics department provided





- 1. Desarrollo preclínico
- 2. Diseño de EC
- 3. Aleatorización, ciego, etc.
- 4. Análisis ITT y PP
- 5. Pérdidas
- 6. Variables subrogadas
- 7. Análisis de subgrupos**
- 8. Meta-análisis

## ANÁLISIS DE SUBGRUPOS

- Por raza:|

VARIABLE EVALUADA EN EL ESTUDIO	Fase I				
	PR48 (n=104)	PR4/ PRB24 (n=103)	PR4/ PRB44 (n=103)	PRB28 (n=107)	PRB48 (n=103)
RVS en pacientes blancos	42%	59%	78%	57%	73%
RVS en pacientes negros	13%	40%	53%	39%	29%

- Por status cirrótico:

VARIABLE EVALUADA EN EL ESTUDIO	Fase I				
	PR48 (n=104)	PR4/ PRB24 (n=103)	PR4/ PRB44 (n=103)	PRB28 (n=107)	PRB48 (n=103)
RVS en pacientes cirróticos	25%	57%	50%	57%	78%
RVS en pacientes no cirróticos	39%	56%	76%	54%	66%



## META-ANÁLISIS

1. Desarrollo  
preclínico

2. Diseño de EC

3. Aleatorización,  
ciego, etc.

4. Análisis ITT y PP

5. Pérdidas

6. Variables  
subrogadas

7. Análisis de  
subgrupos

**8. Meta-análisis**

**Evaluación cuantitativa y cualitativa, la síntesis y la integración estructurada de la información médica procedente en forma de resultados de diferentes fuentes de información o de estudios independientes de un mismo tema.**

Consisten en el análisis combinado o agregado de los resultados de un conjunto de estudios, en especial ensayos clínicos aleatorizados.

### **CARACTERÍSTICAS:**

–Es un diseño de investigación observacional y retrospectivo, que sintetiza resultados de múltiples investigaciones primarias.



1. Desarrollo preclínico
2. Diseño de EC
3. Aleatorización, ciego, etc.
4. Análisis ITT y PP
5. Pérdidas
6. Variables subrogadas
7. Análisis de subgrupos
- 8. Meta-análisis**

## META-ANÁLISIS





# META-ANÁLISIS

1. Desarrollo preclínico

2. Diseño de EC

3. Aleatorización, ciego, etc.

4. Análisis ITT y PP

5. Pérdidas

6. Variables subrogadas

7. Análisis de subgrupos

**8. Meta-análisis**

## VENTAJAS

- Permiten combinar resultados de diferentes estudios y diseños.
- Se usa una métrica común para los resultados.
- Estimación de un efecto de forma más precisa (intervalos de confianza más estrechos) y conclusiones más contundentes que las derivadas de estudios individuales.
- Son más objetivos que una revisión clásica.
- Aumentan la potencia estadística.
- Valoran discrepancias y controversias entre estudios diferentes.
- Mayor validez externa.

## LIMITACIONES

- Sesgo de selección.
- Sesgo de publicación.
- La validez de las conclusiones del meta-análisis dependen de la calidad de los estudios individuales, por lo que la combinación de estudios sesgados puede comprometer la validez de las conclusiones.
- Difícil interpretación en caso de heterogeneidad en los estudios.



# META-ANÁLISIS

1. Desarrollo  
preclínico

2. Diseño de EC

3. Aleatorización,  
ciego, etc.

4. Análisis ITT y PP

5. Pérdidas

6. Variables  
subrogadas

7. Análisis de  
subgrupos

**8. Meta-análisis**

## META-ANÁLISIS ACUMULATIVO

- Es la repetición de un meta-análisis cada vez que se dispone de los resultados de un nuevo EC sobre el tema, incluyendo los de este último. Una vez que se alcanza un resultado estadísticamente significativo se puede adoptar una decisión clínica.
- Los Meta-análisis acumulativos pueden ser retrospectivos o prospectivos, pero hasta ahora predominan los retrospectivos.



1. Desarrollo preclínico

2. Diseño de EC

3. Aleatorización, ciego, etc.

4. Análisis ITT y PP

5. Pérdidas

6. Variables subrogadas

7. Análisis de subgrupos

**8. Meta-análisis**

THERAPEUTICS

BJD  
British Journal of Dermatology

## Efficacy of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a network meta-analysis of randomized controlled trials

K. Reich, A.D. Burden,\* J.N. Eaton† and N.S. Hawkins†

	PASI 50, mean (95% CrI)	PASI 75, mean (95% CrI)	PASI 90, mean (95% CrI)
Estimated probabilities of response			
Placebo	13% (12–14)	4% (3–4)	1% (0–1)
Efalizumab	51% (45–58)	26% (21–32)	8% (6–11)
Etanercept 25 mg	65% (56–73)	39% (30–48)	15% (10–21)
Etanercept 50 mg	76% (71–81)	52% (45–59)	24% (19–30)
Adalimumab	81% (74–87)	58% (49–68)	30% (23–39)
Ustekinumab 45 mg	88% (84–91)	69% (62–75)	40% (33–48)
Ustekinumab 90 mg	90% (87–93)	74% (68–80)	46% (39–54)
Infliximab	93% (89–96)	80% (70–87)	54% (42–64)
Relative risks			
Placebo	1 (–)	1 (–)	1 (–)
Efalizumab	4.0 (3.5–4.5)	7.4 (6.1–8.9)	15.5 (11.7–20.3)
Etanercept 25 mg	5.1 (4.4–5.8)	10.9 (8.6–13.7)	28.1 (19.3–39.8)
Etanercept 50 mg	6.0 (5.4–6.6)	14.7 (12.5–17.1)	45.2 (35.2–56.8)
Adalimumab	6.4 (5.7–7.1)	16.5 (13.7–19.8)	55.5 (40.9–73.7)
Ustekinumab 45 mg	6.9 (6.3–7.6)	19.5 (16.8–22.6)	74.2 (59.5–93.0)
Ustekinumab 90 mg	7.1 (6.5–7.8)	20.9 (18.1–24.0)	84.8 (68.6–104.6)
Infliximab	7.3 (6.6–8.1)	22.6 (19.3–26.5)	100.2 (76.0–126.9)

CrI, credible interval; PASI, Psoriasis Area and Severity Index.



*Curr Oncol*, Vol. 19, pp. e9-15; doi: <http://dx.doi.org/10.3747/co.19.891>

**MEDICAL ONCOLOGY**



Role of pemetrexed in advanced non-small-cell lung cancer: meta-analysis of randomized controlled trials, with histology subgroup analysis

*K. Al-Saleh* MBBS MSc, \* *C. Quinton* MD, †  
and *P.M. Ellis* MD PhD ‡

1. Desarrollo preclínico

2. Diseño de EC

3. Aleatorización, ciego, etc.

4. Análisis ITT y PP

5. Pérdidas

6. Variables subrogadas

7. Análisis de subgrupos

**8. Meta-análisis**

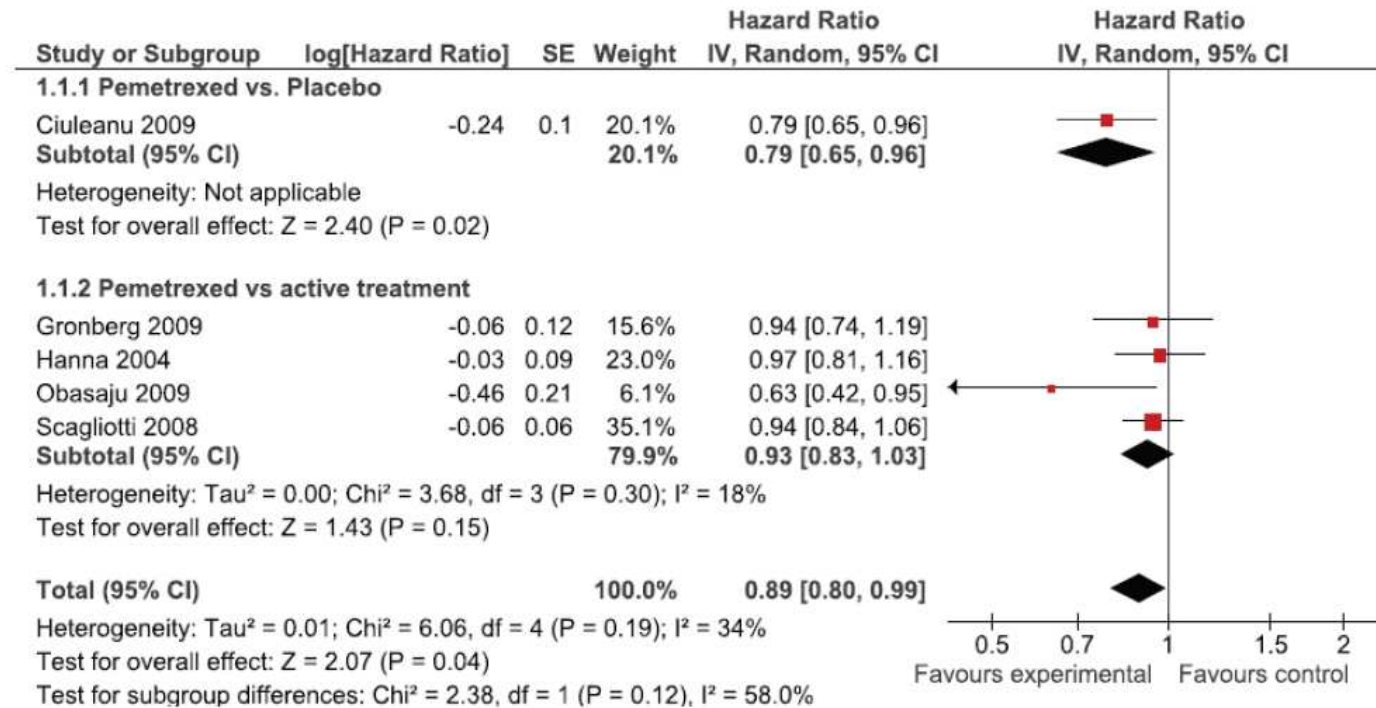


FIGURE 1 Overall effect of pemetrexed treatment.



**MUCHAS GRACIAS**

