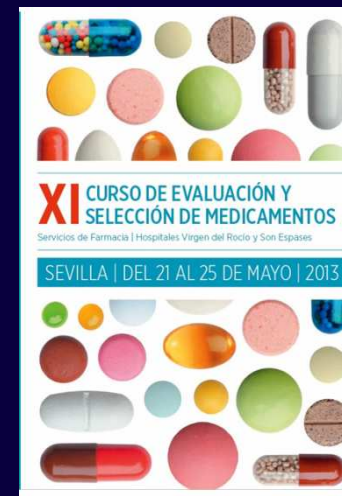


Evaluación de la eficacia (2)

Equivalencia. Definición. Tipos. Ensayos de no inferioridad

Pere Ventayol

Servei de Farmàcia Hospital
Universitari Son Espases



Concepto de EQUIVALENTE TERAPÉUTICO

Fármaco diferente en su estructura química del original, pero del que se espera un efecto terapéutico y un perfil de efectos adversos similares cuando se administra a un paciente a dosis equivalentes

- Medicamentos equivalentes NO son **moléculas** iguales
- Medicamentos equivalentes NO son distintas **marcas comerciales** de un mismo fármaco (EFG-marcas de fantasía)
- Equivalencia terapéutica NO significa **bioequivalencia**

¿Cómo se establece la equivalencia terapéutica?

.Para establecer la equivalencia terapéutica se debe realizar una **revisión de la evidencia científica** existente

.El patrón son los ensayos clínicos en los que se comparan de **forma directa** los fármacos para los que se quiere establecer la equivalencia

.En ausencia de ensayos comparativos directos, **otros estudios** también pueden servir para asumir equivalencia terapéutica, aunque con un nivel de evidencia menor



Niveles de evidencia de equivalencia



- ✓ Ensayos comparativos directos de equivalencia o no inferioridad
- ✓ Ensayos comparativos directos de superioridad, con resultados sin relevancia clínica
- ✓ Ensayos comparativos directos de superioridad, con diferencias sin significación estadística
- ✓ Ensayos de superioridad de los dos fármacos evaluados frente a un tercer comparador común
- ✓ Juicio clínico, opinión de expertos, recomendaciones, guías clínicas

El ECA: paradigma para demostrar eficacia

30.4.2004 ES Diario Oficial de la Unión Europea

I
(Actos cuya publicación es una condición para su aplicabilidad)

REGLAMENTO (CE) Nº 726/2004 DEL PARLAMENTO
de 31 de marzo de 2004
por el que se establecen procedimientos comunitarios para
medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se
mentos

(13) En interés de la salud pública, las
una autorización en el marco del
lizado deben adoptarse a partir
objetivos sobre la calidad, la segu
medicamento de que se trate, excl
sideración económica o de otro ti
darse a los Estados miembros la p
excepcional, de prohibir la utilizac
medicamentos de uso humano q
principios de orden público o
definidos objetivamente. Además,

(34) Los Estados miembros han desarrollado una evaluación de la eficacia relativa de los medicamentos con objeto de situar los nuevos medicamentos respecto a los ya existentes, en la misma clase terapéutica. De igual modo, en sus Conclusiones sobre medicamentos y salud pública ⁽¹⁾, adoptadas el 29 de junio de 2000 el Consejo subrayó la importancia de la identificación de medicamentos con un destacado valor terapéutico añadido. No obstante, no debe efectuarse este tipo de evaluación en el procedimiento de concesión de la autorización de comercialización, en el que deben primar los criterios fundamentales. Conviene a este respecto prever la posibilidad de recabar información sobre los métodos empleados por los Estados miembros para determinar el beneficio terapéutico aportado por cada nuevo medicamento.

¿Cuándo se asume la equivalencia terapéutica?

Se asume que hay equivalencia terapéutica entre dos fármacos cuando la diferencia entre los resultados demostrados en los ensayos clínicos está dentro de un margen que se considera clínicamente irrelevante



δ



¿Siempre hay que demostrar mayor
eficacia?

Ser mejor no siempre es demostrar mayor eficacia

Disponible	Nada	Otros tratamientos	Mejor tratamiento
Objetivo	Eficacia	Mejoría en eficacia/seguridad	Igualdad en eficacia y mejoría en otros aspectos
Comparador	Placebo	Otro tratamiento	Gold standard
Ensayos	Superioridad	Superioridad	Equivalencia/ No-inferioridad



¿Para qué realizar ensayos de moléculas con eficacia similar?

¿Para qué realizar ensayos de moléculas con eficacia similar?

- Mayor seguridad
- Cuando no se puede demostrar bioequivalencia (liberación sostenida, preparados tópicos,...)
- Mayor comodidad, menor duración, facilitar adherencia, reducir coste
- Tratamientos alternativos o segundas líneas
- Éticamente no es aceptable utilizar placebo. Los tratamientos han de compararse con el tratamiento estándar

Validez de ensayos de superioridad/equivalencia/no inferioridad

Table 6: Criteria for validity in superiority and active-control equivalence trials

Superiority trials	Active-control equivalence trials
Randomised allocation	Randomised allocation
Randomisation concealed	Randomisation concealed
All patients randomised	All patients randomised
Intention to treat analysis	Intention to treat analysis
Clinicians and patients blinded	Clinicians and patients blinded
Groups treated equally	Groups treated equally
Groups identical at baseline	Groups identical at baseline
Clinically important difference	Clinically important difference

JAMA, March 8, 2006—Vol 295, No. 10 (Reprinted)

Reporting of Noninferiority and Equivalence Randomized Trials An Extension of the CONSORT Statement

Gilda Piaggio, PhD
Diana R. Elbourne, PhD
Douglas G. Altman, DSc
Stuart J. Pocock, PhD
Stephen J. W. Evans, MSc
for the CONSORT Group

THE CONSOLIDATED STANDARDS of Reporting Trials (CONSORT) statement was developed to alleviate the problem of inadequate reporting of randomized controlled trials (RCTs),^{2,4} which has been associated with biased treatment effects.^{3,7} The statement comprises evidence-based recommendations for reporting RCTs, including a flowchart of

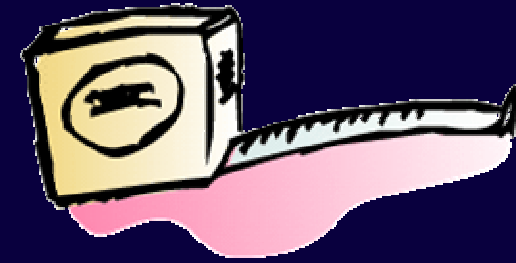
The CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) Statement, including a checklist and a flow diagram, was developed to help authors improve their reporting of randomized controlled trials. Its primary focus was on individually randomized trials with 2 parallel groups that assess the possible superiority of one treatment compared with another but is now being extended to other trial designs. Noninferiority and equivalence trials have methodological features that differ from superiority trials and present particular difficulties in design, conduct, analysis, and interpretation. Although the rationale for such trials occurs frequently, those designed and described specifically as noninferiority or equivalence trials appear less commonly in the medical literature. The quality of reporting of those that are published is often inadequate. In this article, we present an adapted CONSORT checklist for reporting noninferiority and equivalence trials and provide illustrative examples and explanations for those items amended from the original CONSORT checklist. The intent is to improve reporting of noninferiority and equivalence trials, enabling readers to assess the validity of their results and

Trial of sufficient size
www.ebandoli.com

showing efficacy

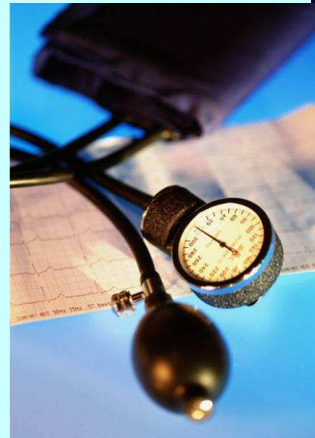
er professional

Variables ¿son importantes?



■ Variables subrogadas

- Subclínicas
- intermedias



orientadas a la
enfermedad

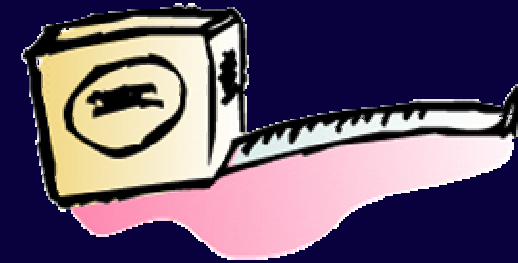
(*“disease-oriented”*)

■ Variables clínicas finales

orientadas al paciente
(*“patient-oriented”*)



Variables ¿son importantes?

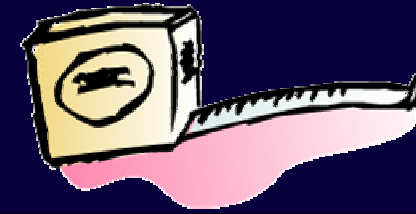


Cualidad: ¿Qué se mide?

Cantidad: ¿Cuál es la magnitud?

Riesgo basal: ¿En que pacientes?

Enfermedad	Resultado intermedio	Resultado clínico	Resultado relevante para el paciente
Enfermedad coronaria	Colesterol total	Infarto agudo de miocardio Supervivencia	Supervivencia Calidad de vida Sintomatología (angor)
Osteoporosis	Densidad ósea	Fractura vertebral	Fractura vertebral sitomática Estado funcional
VIH/SIDA	CD4	Infecciones oportunistas Supervivencia	Supervivencia Calidad de vida



Variables ¿son importantes?

Algunos ejemplos de variables intermedias y variables clínicas finales

Medicamentos	<i>Variables intermedias, subclínicas, subrogadas, u orientadas a la enfermedad</i>	Variables clínicas finales, u orientadas al paciente
Antihipertensivos	<i>Reducción de tensión arterial</i>	Disminución de la incidencia de infarto de miocardio, mortalidad cardiovascular, etc.
Hipocolesterolemiantes	<i>Reducción de colesterol-LDL, reducción de placa de ateroma</i>	
Antidiabéticos	<i>Reducción de hemoglobina glicosilada</i>	Reducción de complicaciones vasculares de la diabetes
Anticoagulantes en prevención tromboembólica	<i>Disminución de la incidencia de tromboembolismo subclínico, detectado por venografía</i>	Disminución de la incidencia de tromboembolismo sintomático
Tocolíticos en el parto pretérmino	<i>Retraso del parto</i>	Disminución de la morbilidad perinatal y neonatal
Antineoplásicos	<i>Aumento de la respuesta</i>	Aumento de la supervivencia
Antibióticos	<i>Mayor espectro antibacteriano</i>	Aumento del índice de curación
Protectores gástricos en tratamientos con AINE	<i>Disminución de ulceraciones subclínicas, detectadas por endoscopia</i>	Disminución de la incidencia de úlcera gastroduodenal y hemorragia digestiva
Anestésicos locales	<i>Mayor potencia sobre receptores</i>	Eficacia analgésica en escala visual analógica

Equivalencia. Definición. Tipos. Ensayos de no inferioridad

Examples of Inconsistency Between Disease-Oriented and Patient-Oriented Outcomes

<i>Disease or condition</i>	<i>Disease-oriented outcome</i>	<i>Patient-oriented outcome</i>
Doxazosin for blood pressure ¹²	Reduces blood pressure in blacks	Increases mortality
Lidocaine for arrhythmia following acute myocardial infarction ¹³	Suppresses arrhythmias	Increases mortality
Finasteride for benign prostatic hypertrophy ¹⁴	Improves urinary flow rate	No clinically important change in symptom scores
Arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee ¹⁵	Improves appearance of cartilage after débridement	No change in function or symptoms at one year
Sleeping infants on their stomach or side ¹⁶	Knowledge of anatomy and physiology suggests that this will decrease the risk of aspiration	Increases risk of sudden infant death syndrome
Vitamin E for heart disease ¹⁷	Reduces levels of free radicals	No change in mortality
Histamine antagonists and proton-pump inhibitors for nonulcer dyspepsia ¹⁸	Significantly reduce gastric pH levels	Little or no improvement in symptoms in patients with nongastroesophageal reflux disease, nonulcer dyspepsia
Hormone therapy ¹⁹	Reduces low-density lipoprotein cholesterol levels, increases high-density lipoprotein cholesterol	No decrease in cardiovascular or all-cause mortality and an increase in cardiovascular events in women older than 60 years (Women's Health Initiative) with combined hormone therapy
Insulin therapy in type 2 diabetes mellitus ²⁰	Keeps blood glucose levels below 120 mg per dL (6.7 mmol per L)	Does not reduce overall mortality
Sodium fluoride for fracture prevention ²¹	Increases bone density	Does not reduce fracture rate
Lidocaine prophylaxis following acute myocardial infarction ²²	Suppresses arrhythmias	Increases mortality
Clofibrate for hyperlipidemia ²³	Reduces lipid levels	Does not reduce mortality
Beta blockers for heart failure ²⁴	Reduce cardiac output	Reduce mortality in moderate to severe disease

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

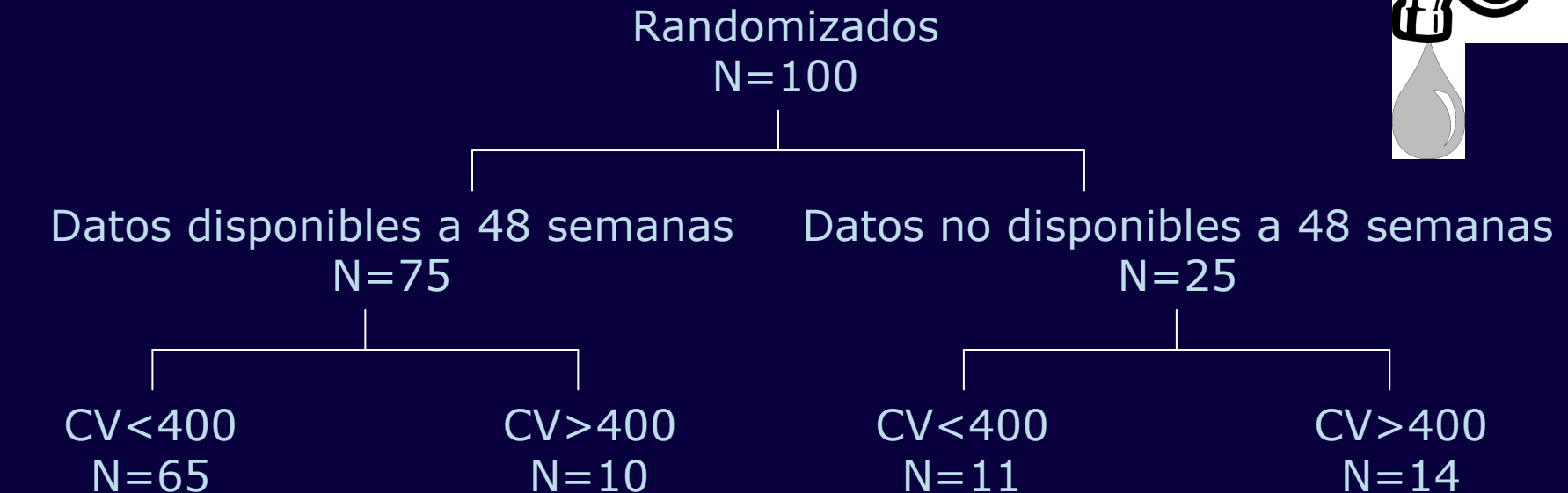
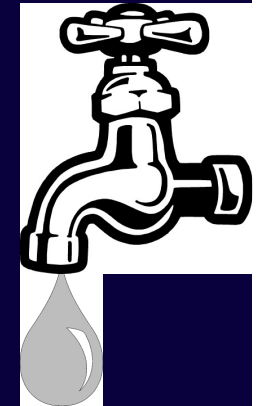
Desde el punto de vista clínico

No es sencillo pero nos pueden ayudar algunos criterios:

- la opinión del clínico
- Los métodos y resultados
 - **tipo de variable** (intermedia, final), **cómo se mide** (PP, ITT, mITT) y **cuando se mide**
 - **magnitud de la diferencia** (cuidado: subgrupos, variables combinadas, post hoc...)
 - **riesgo basal** del proceso **patológico** concreto
- En los estudios de superioridad orienta la estimación de la diferencia de eficacia para el que se ha calculado el **tamaño muestral** del ensayo.
- En los estudios de no inferioridad y de equivalencia, orienta el llamado valor “**delta**”
- Debe tenerse en cuenta la **variabilidad** propia de los resultados de la aplicación de la terapéutica en un medio asistencial determinado

¿Cómo se mide? Estrategia de análisis

Objetivo: CV <400 a las 48 semanas



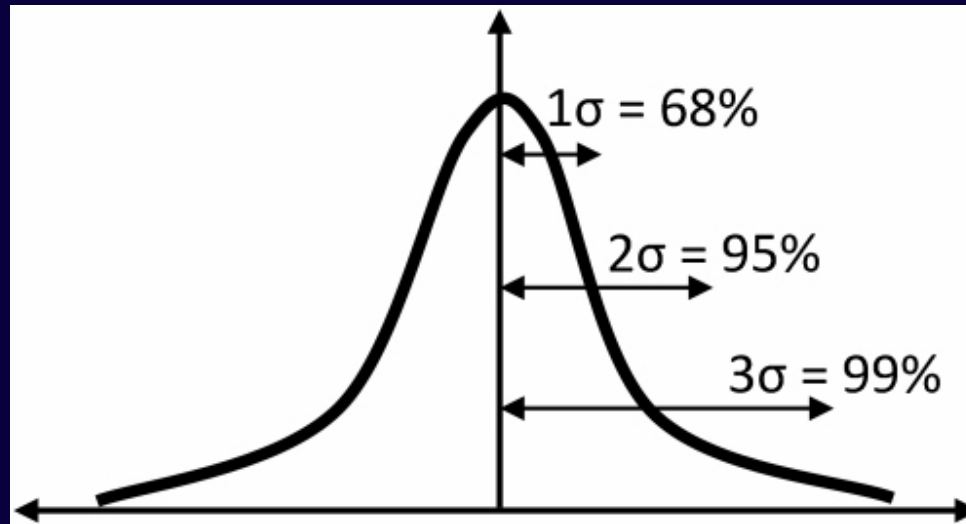
Análisis PP
87% (65/75)

ITT (ultima observación)
76% (65+11/100)

ITT (perdidas=F)
65% (65/100)

Dilución de la respuesta: ¿Cuál es la verdadera?

Ensayos aleatorizados: resultados

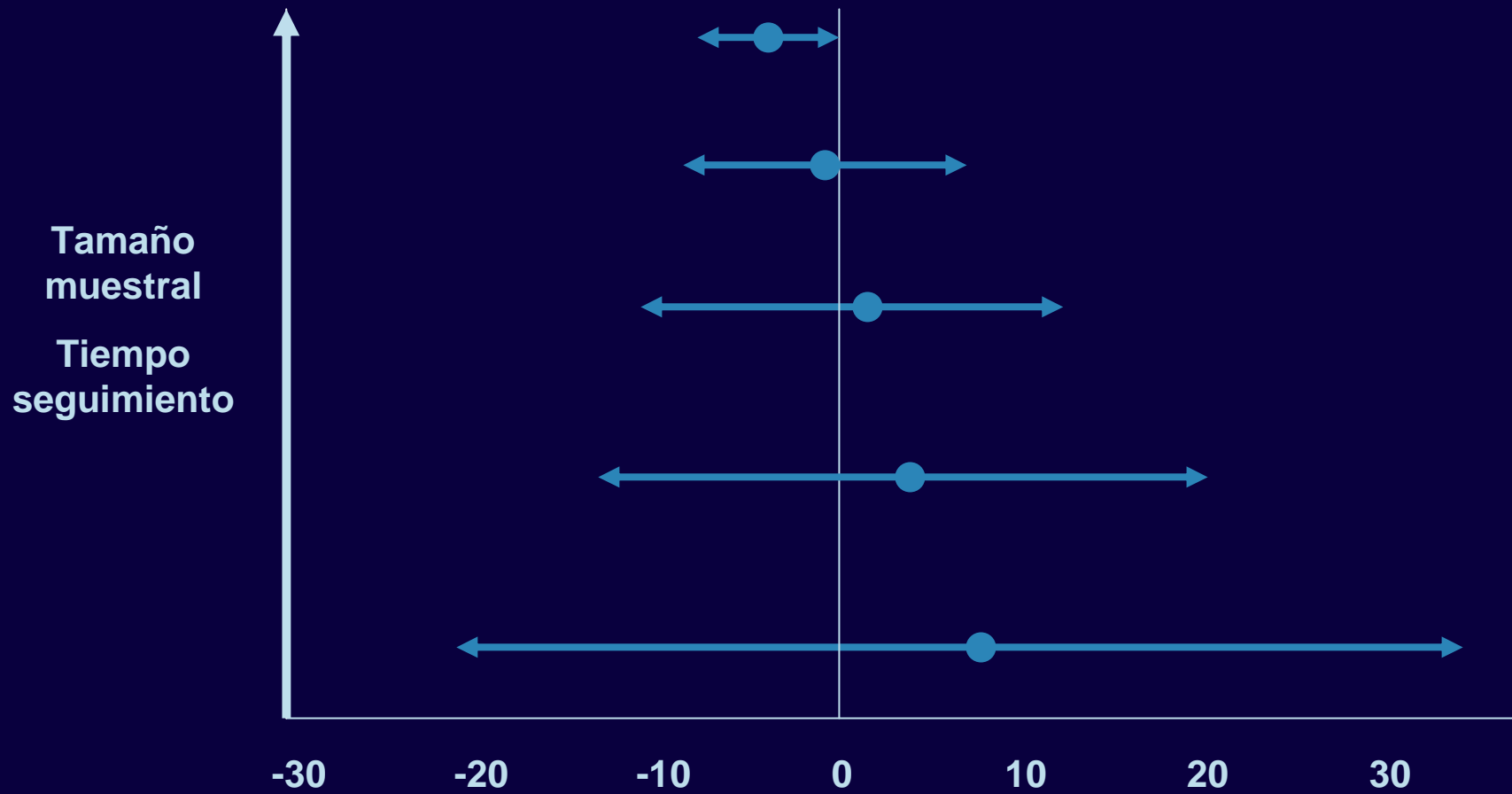


La distribución simétrica de Gauss es seguida por la mayoría de las variables biológicas:

-Las medidas se agrupan alrededor de un valor central, con una frecuencia cada vez menor a medida que se alejan de ese valor medio.

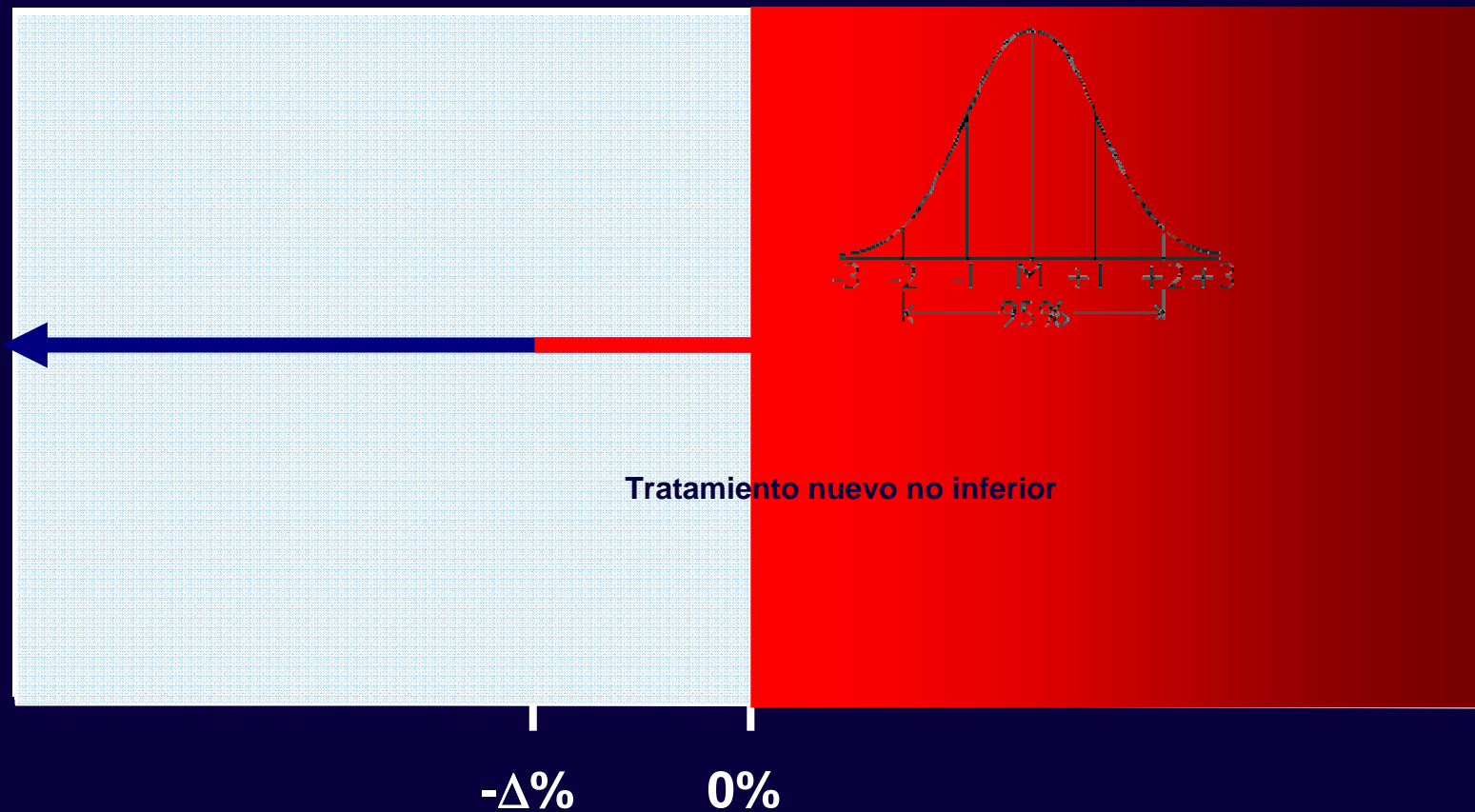
-Define Intervalo de Confianza: rango de valores entre los cuales tenemos una confianza del 68, 95, 99 % de que el valor real este entre los extremos

Equivalencia. Definición. Tipos. Ensayos de no inferioridad



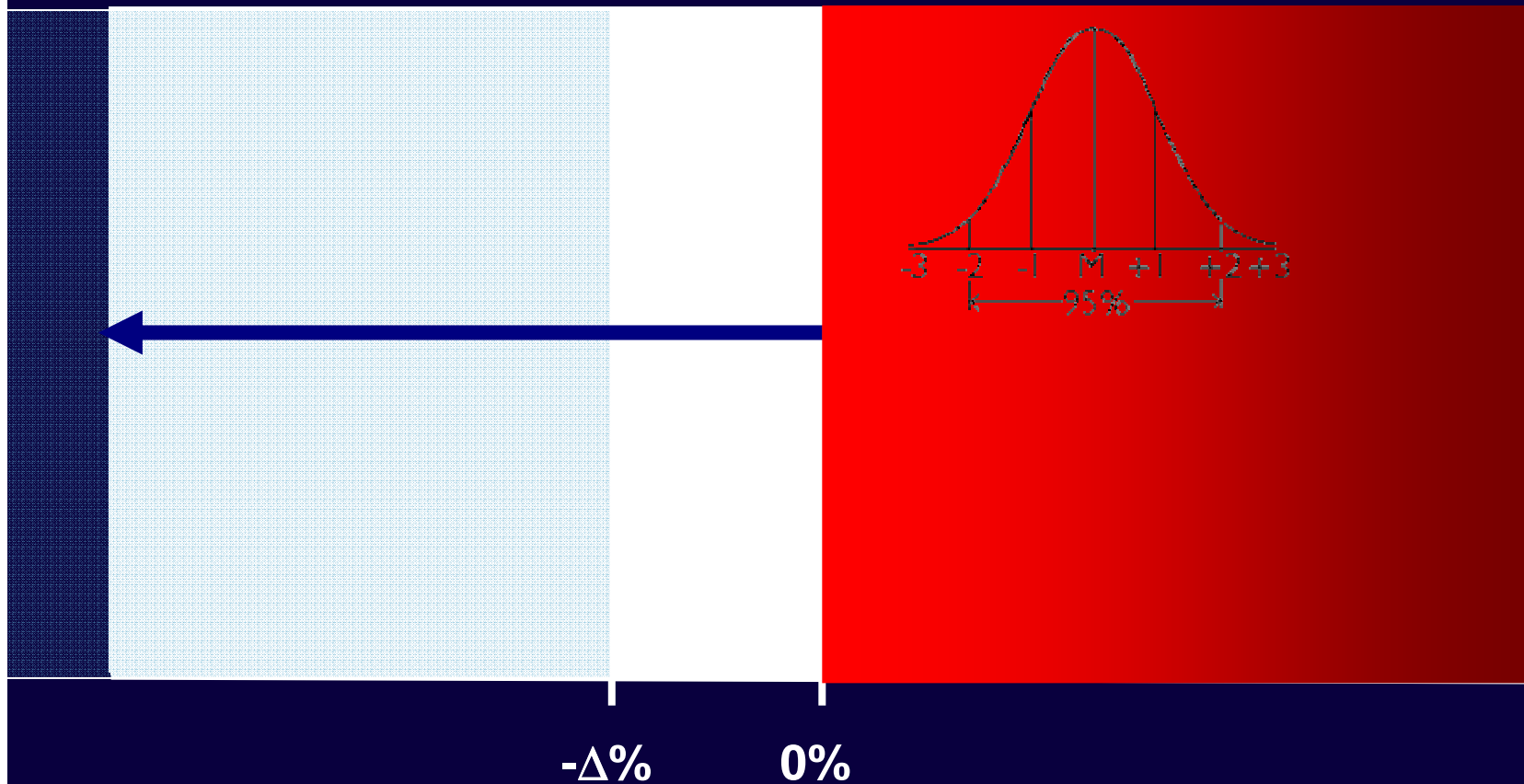
¿Con quién nos comparamos? ¿Cuánta debe ser la diferencia?

Tratamiento estándar superior Tratamiento nuevo superior

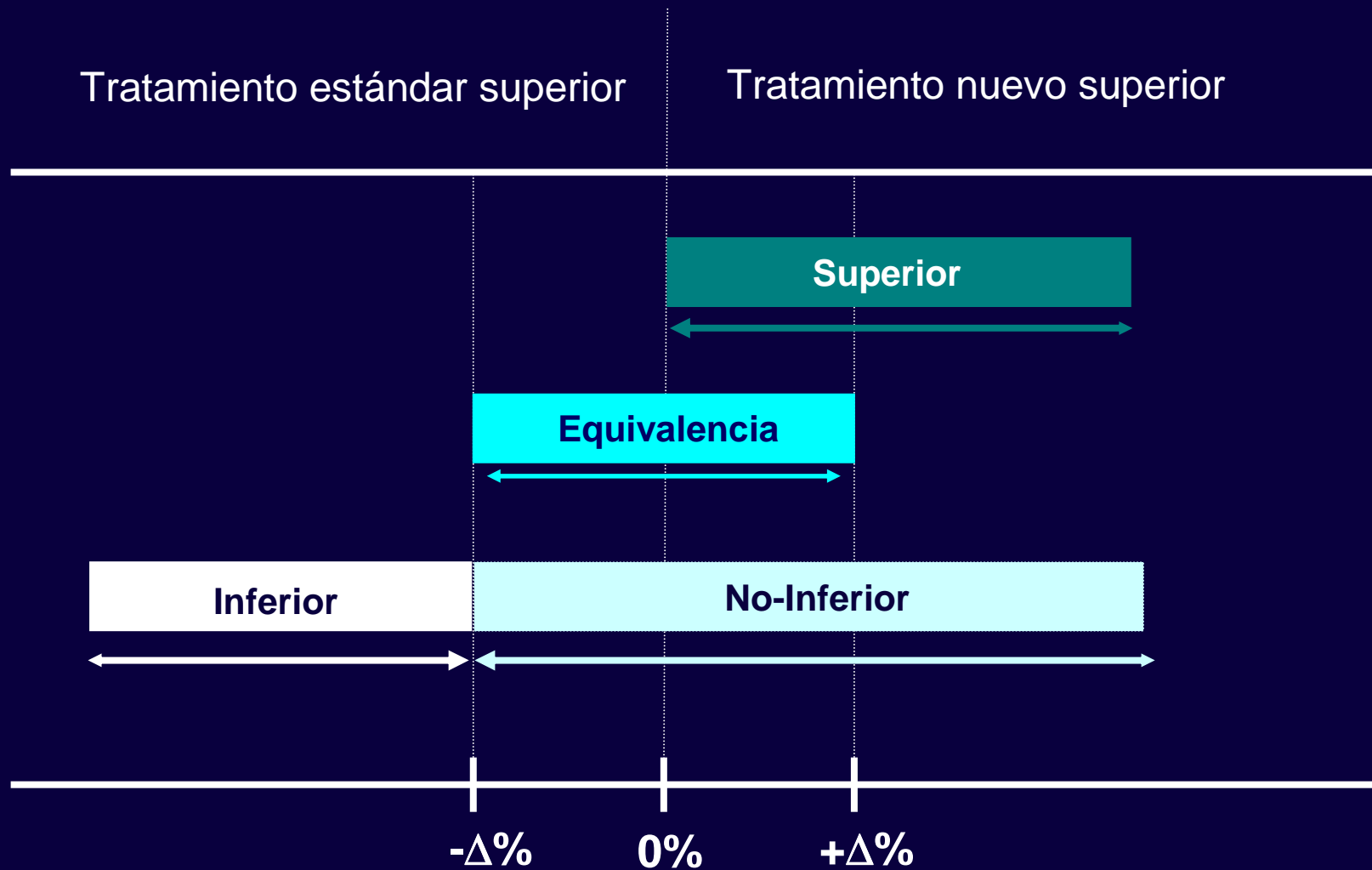


¿Con quién nos comparamos? ¿Cuánta debe ser la diferencia?

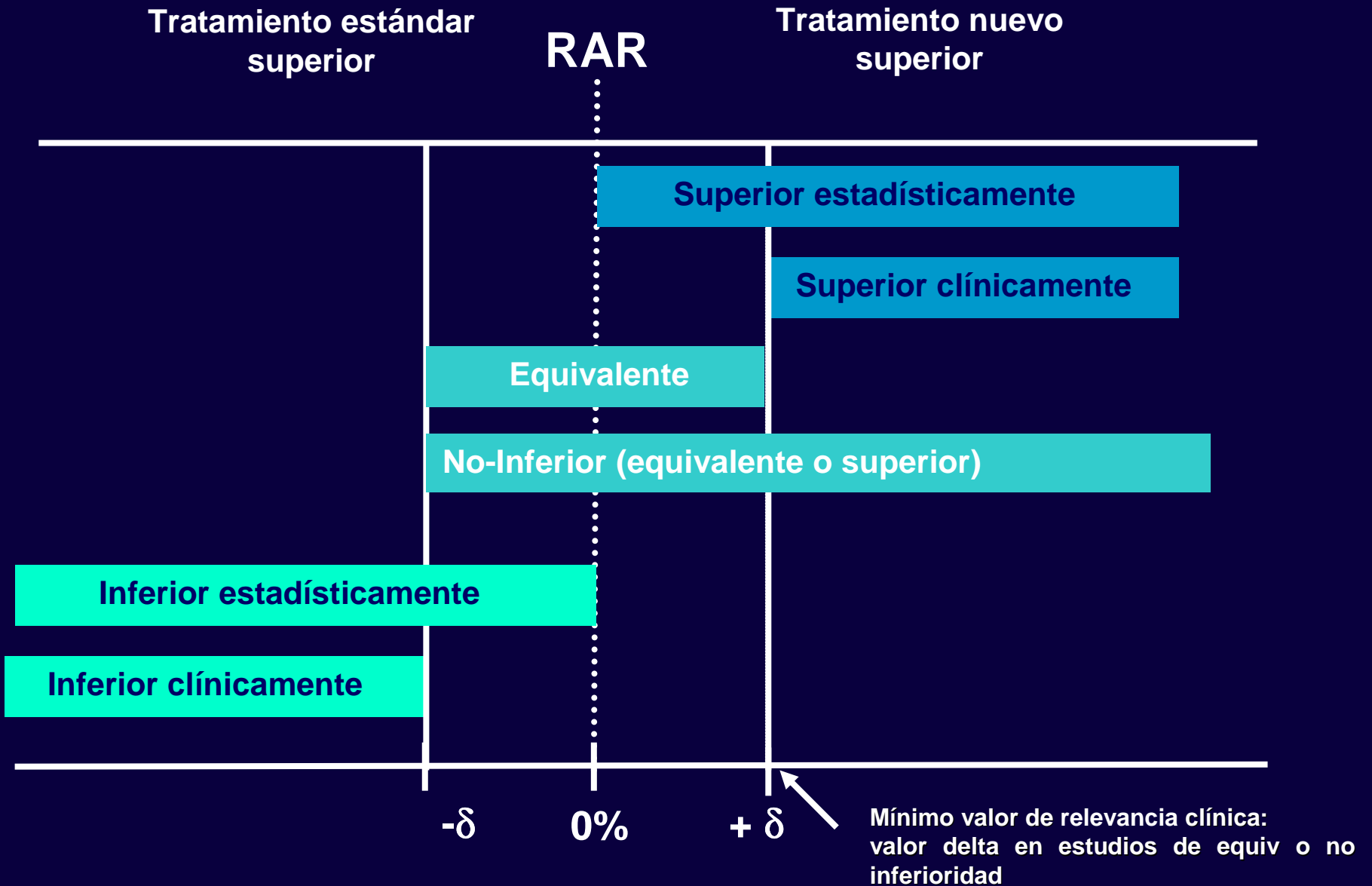
Tratamiento estándar superior Tratamiento nuevo superior



El problema intelectual de la superioridad

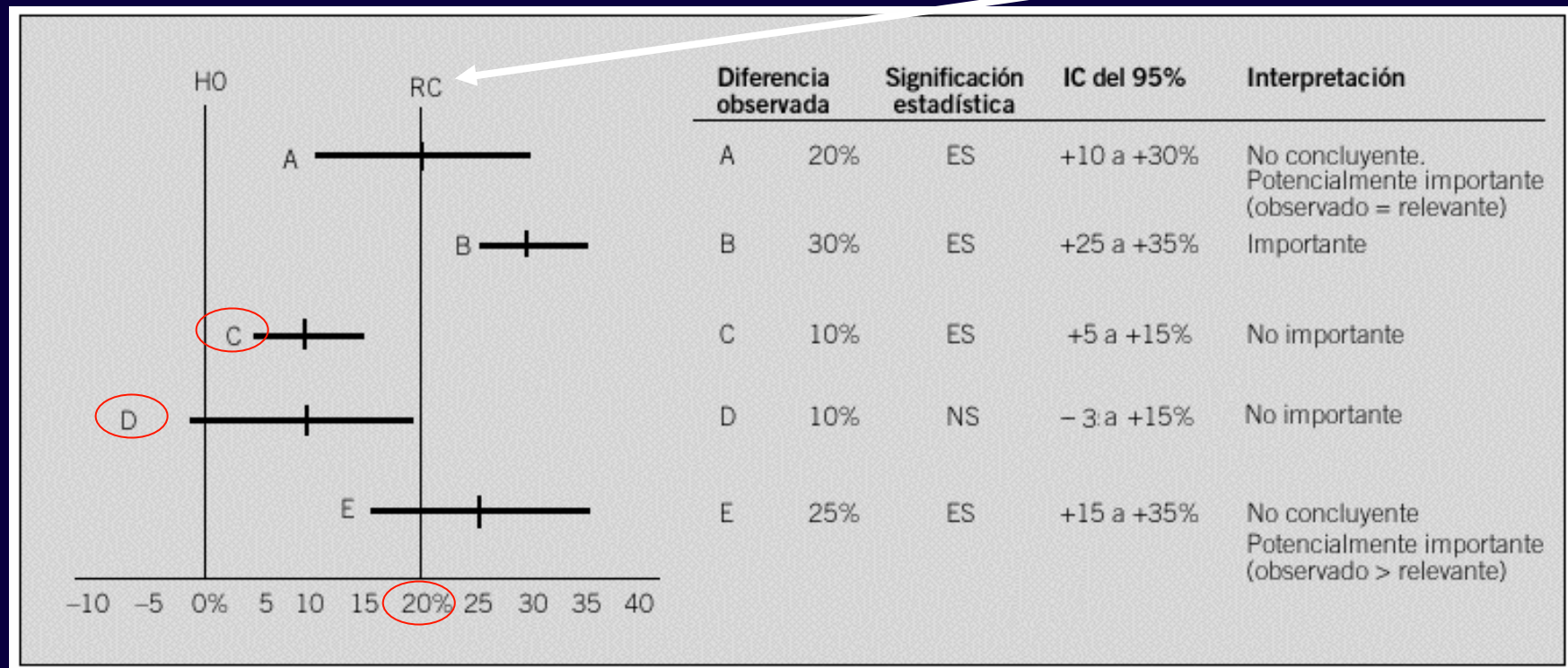


Equivalencia. Definición. Tipos. Ensayos de no inferioridad



Diferenciar entre significación estadística y significación clínica relevante

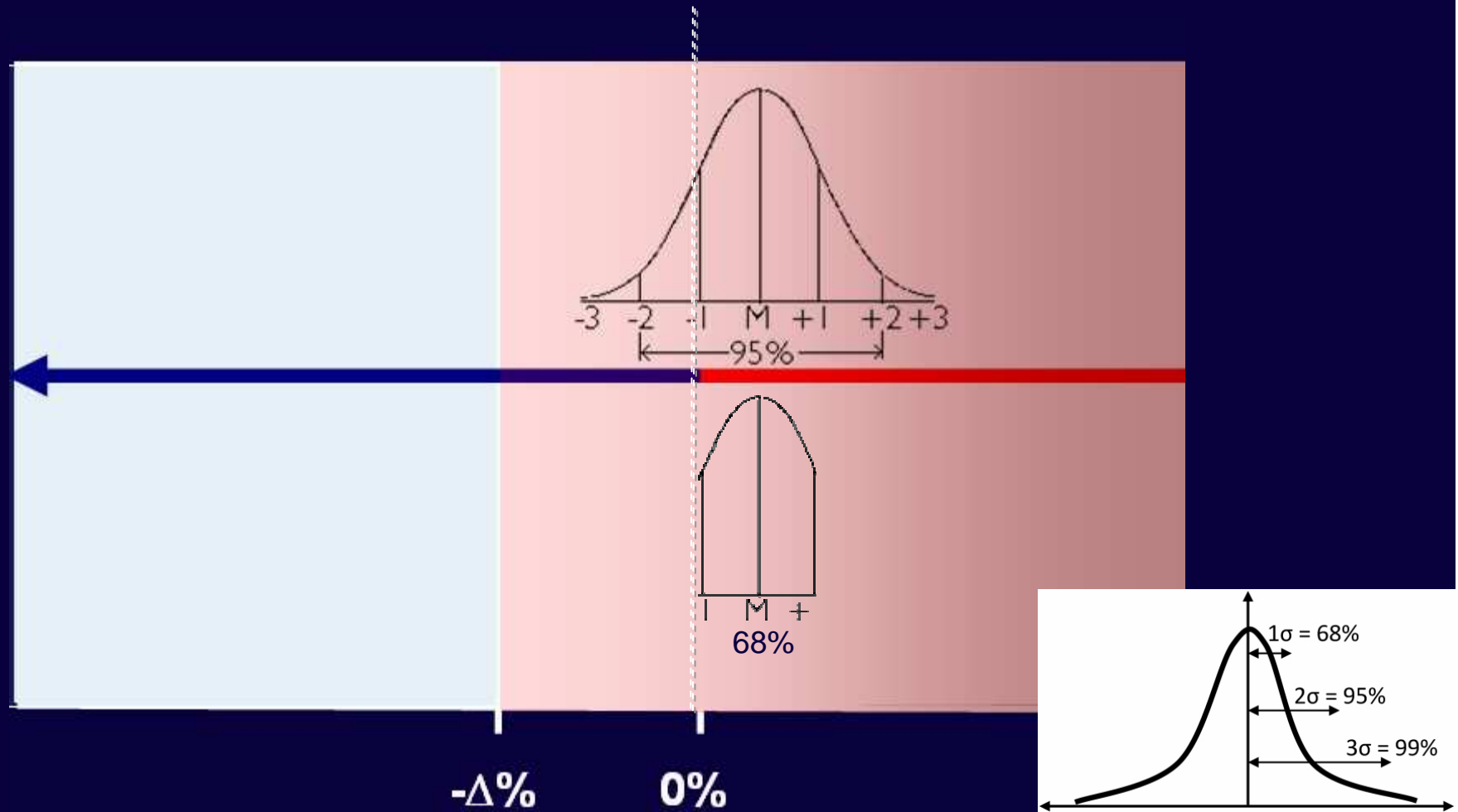
RAR (IC 95%): ¿Atraviesa el valor de relevancia clínica?



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

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

Equivalencia. Definición. Tipos. Ensayos de no inferioridad



1. Podemos decir que el nuevo tratamiento es superior con una $P < 0.32$?
2. Podemos decir que un ensayo de no inferioridad es como uno de superioridad menos exigente?

La clave: el valor delta



Delta no deriva de una regla matemática, se basa en el razonamiento clínico y características estudio

- Máxima diferencia entre los tratamientos que vamos a considerar clínicamente irrelevante
- Es un intervalo definido entre dos límites: Δ y 0
- Se establece al inicio del estudio
- Elección complicada: valor distinto para cada tipo de fármacos →
 - requiere debate, consenso clínico y aprobación de las agencias reguladoras
- Las directrices de FDA y EMA orientan pero no especifican un valor predefinido

¿Cuánta diferencia es irrelevante?

Requiere juicio clínico, debate y consenso

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

Lugar	Delta
Barcelona	6%
Valencia	5%
Zaragoza	5%
Málaga	5%
Madrid	10%
S. Sebastian	5%
Sevilla	10%

¿Cuánta diferencia es irrelevante?

Estudios

- **Expósito J et al: Informe 2/2003, Agencia Evaluación Tecnologías Sanitarias Andalucía:** “ ...mejora de la Mediana de Supervivencia (SM) de, al menos, 3 ó 4 meses a un mínimo del 20 % de los enfermos tratados. “

Tabla 3. Escala de efectividad

Efectividad *

A: Prolongación de SM > 9 meses y mejora en la QoL

B: Prolongación de SM 3-6 meses y mejora en la QoL

C: Mejora en la QoL sin cambio en la SM

D: No impacto en SM y mínimo impacto en QoL

Valores utilizados

- FDA 1992 Comité Asesor Cardio Renal
 - recomendó la mitad del efecto del tratamiento estándar como margen de no inferioridad para nuevos **trombolíticos**
- FDA Oct 2002: Guidance for Industry **Antirretrovirales**
 - 10-12% (RAR) del % pacientes con carga viral indetectable
- FDA **Antiinfecciosos**
 - Delta modulable según la tasa de respuesta

Taller. Calculo de delta en estudio RE-LY

1. Determinar en estudio valor de delta

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 SEPTEMBER 17, 2009 VOL. 361 NO. 12

Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation

Stuart J. Connolly, M.D., Michael D. Ezekowitz, M.B., Ch.B., D.Phil., Salim Yusuf, F.R.C.P.C., D.Phil., John Eikelboom, M.D., Jonas Oldgren, M.D., Ph.D., Amit Parekh, M.D., Janice Pogue, M.Sc., Paul A. Reilly, Ph.D., Ellison Themeles, B.A., Jeanne Varrone, M.D., Susan Wang, Ph.D., Marco Alings, M.D., Ph.D., Denis Xavier, M.D., Jun Zhu, M.D., Rafael Diaz, M.D., Basil S. Lewis, M.D., Harald Darius, M.D., Hans-Christoph Diener, M.D., Ph.D., Campbell D. Joyner, M.D., Lars Wallentin, M.D., Ph.D., and the RE-LY Steering Committee and Investigators*

ABSTRACT

BACKGROUND
Warfarin reduces the risk of stroke in patients with atrial fibrillation but increases...

Calculo de delta en estudio RE-LY

Determinar en estudio NEJM Connolly et al 2009 donde esta la información sobre valor de delta ¿lo explica?

that the frequency of liver-function testing be reduced, with such testing performed only at the regular visits.

RESULTS

The primary study outcome was stroke or systemic embolism. The primary safety outcome was major hemorrhage. Secondary outcomes were stroke, systemic embolism, and death. Other outcomes were myocardial infarction, pulmonary embolism, transient ischemic attack, and hospitalization. The primary net clinical benefit outcome was the composite of stroke, systemic embolism, pulmonary embolism, myocardial infarction, death, or major hemorrhage. Stroke was defined as the sudden onset of a focal neurologic deficit in a location consistent with the territory of a major cerebral artery and categorized as ischemic, hemorrhagic, or unspecified. Hemorrhagic transformation of ischemic stroke was not considered to be hemorrhagic stroke. Intracranial hemorrhage consisted of hemorrhagic stroke and subdural or subarachnoid hemorrhage. Systemic embolism was defined as an acute vascular occlusion of an extremity or organ, documented by means of imaging, surgery, or autopsy. Major bleeding was defined as a reduction in the hemoglobin level of at least 20 g

STATISTICAL ANALYSIS

The primary analysis was designed to test whether either dose of dabigatran was noninferior to warfarin, as evaluated with the use of Cox proportional-hazards modeling. To satisfy the noninferiority hypothesis, the upper bound of the one-sided 97.5% confidence interval for the relative risk of an outcome with dabigatran as compared with warfarin needed to fall below 1.46. This noninferiority margin was derived from a meta-analysis of trials of vitamin K antagonists as compared with control therapy in patients with atrial fibrillation, with the margin defined according to the upper bound of the 95% confidence interval for the relative risk of the primary outcome in the control group versus the warfarin group.¹¹ The margin of 1.46 represents half the 95% confidence interval of the estimated effect of control therapy over warfarin.

11. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999; 131:492-501.

P values for the primary outcome in which case both the dabigatran and warfarin groups would be noninferior to each other. For the primary outcome, P values were 0.025 or greater, the lower of the two was required to be less than 0.0125 to permit a claim of statistical significance. All analyses

Ejercicio 1. Calculo de delta en estudio RE-LY

Buscar en meta-análisis Hart Rg et al. Ann Intern Med 1999 la información

Table 2. Adjusted-Dose Warfarin Compared with Placebo*

Study (Reference)	Year	Type of Prevention	Total Participants	Target International Normalized Ratio	Warfarin Group			Placebo Group			Relative Risk Reduction (95% CI)†	Absolute Risk Reduction per Year
					Strokes	Participants	Person-Years	Strokes	Participants	Person-Years		
			<i>n</i>		<i>n</i>			<i>n</i>			%	
AFASAK (1)	1989	Primary	671	2.8–4.2	9	335	413	19	336	398	54	2.6
SPAF (3)	1991	Primary	421	2.0–4.5‡	8	210	263	19	211	245	60§	4.7
BAATAF (6)	1990	Primary	420	1.5–2.7‡	3	212	487	13	208	435	78§	2.4
CAFA (7)	1991	Primary	378	2.0–3.0	6	187	237	9	191	241	33	1.2
SPINAF (8)	1992	Primary	571	1.4–2.8‡	7	281	489	23	290	483	70§	3.3
EAF (9)¶	1993	Secondary	439	2.5–4.0	20	225	507	50	214	405	68§	8.4
All trials**		–	2900	–	53	1450	2396	133	1450	2207	62 (48–72)	3.1

* AFASAK = Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin, and Anticoagulation Study; BAATAF = Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation; CAFA = Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation Study; EAF = European Atrial Fibrillation Trial; SPAF = Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study; SPINAF = Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation.

† For combined ischemic and hemorrhagic stroke by intention-to-treat analysis; trials of primary prevention included 3%–8% of participants with previous stroke or transient ischemic attack. In EAF, a variety of coumarins were used, not only warfarin.

‡ Prothrombin time ratios were used; international normalized ratios were estimated by the investigators.

§ $P < 0.05$, two-sided.

|| 46% of exposure in the control group occurred during self-selected use of varying doses of aspirin.

¶ Various types of coumarin were used.

** Weighted estimates of relative risk reduction ($P > 0.2$ for homogeneity) and absolute risk reduction ($P > 0.2$ for homogeneity); see the Methods section.

tors.

Data Synthesis: Sixteen trials included a total of 9874 participants (mean follow-up, 1.7 years). Adjusted-dose warfarin (six trials, 2900 participants) reduced stroke by 62% (95% CI, 48% to 72%); absolute risk reductions were 2.7% per year for primary prevention and 8.4% per year for secondary prevention. Major extracranial bleeding was increased by warfarin therapy (absolute risk increase, 0.3%

Methods

Randomized trials testing long-term (>3 months) use of antithrombotic agents in patients with atrial fibrillation were sought by a computerized search of

Ejercicio 1. Calculo de delta en estudio RE-LY

Determinar valores absolutos de eventos en grupos warfarina y placebo

Table 2. Adjusted-Dose Warfarin Compared with Placebo*

Study (Reference)	Year	Type of Prevention	Total Participants	Target International Normalized Ratio	Warfarin Group			Placebo Group			Relative Risk Reduction (95% CI)†	Absolute Risk Reduction per Year
					Strokes	Participants	Person-Years	Strokes	Participants	Person-Years		
			<i>n</i>		<i>n</i>			<i>n</i>			%	
AFASAK (1)	1989	Primary	671	2.8–4.2	9	335	413	19	336	398	54	2.6
SPAF (3)	1991	Primary	421	2.0–4.5‡	8	210	263	19	211	245	60§	4.7
BAATAF (6)	1990	Primary	420	1.5–2.7‡	3	212	487	13	208	435	78§	2.4
CAFA (7)	1991	Primary	378	2.0–3.0	6	187	237	9	191	241	33	1.2
SPINAF (8)	1992	Primary	571	1.4–2.8‡	7	281	489	23	290	483	70§	3.3
EAF (9)¶	1993	Secondary	439	2.5–4.0	20	225	507	50	214	405	68§	8.4
All trials**		–	2900	–	53	1450	2396	133	1450	2207	62 (48–72)	3.1

* AFASAK = Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin, and Anticoagulation Study; BAATAF = Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation; CAFA = Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation Study; EAF = European Atrial Fibrillation Trial; SPAF = Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study; SPINAF = Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation.

† For combined ischemic and hemorrhagic stroke by intention-to-treat analysis; trials of primary prevention included 3%–8% of participants with previous stroke or transient ischemic attack. In EAF, a variety of coumarins were used, not only warfarin.

‡ Prothrombin time ratios were used; international normalized ratios were estimated by the investigators.

§ $P < 0.05$, two-sided.

|| 46% of exposure in the control group occurred during self-selected use of varying doses of aspirin.

¶ Various types of coumarin were used.

** Weighted estimates of relative risk reduction ($P > 0.2$ for homogeneity) and absolute risk reduction ($P > 0.2$ for homogeneity); see the Methods section.

Eventos Warfarina 53/2396 2,21%

Eventos Placebo 133/2207 6,0 %

3. Calcular IC

Equivalencia. Definición. Tipos. Ensayos de no inferioridad

Calculo de delta en estudio RE-LY

Calculo de IC en grupos warfarina y placebo

Eventos Warfarina 53/2396

Eventos Placebo 133/2207



VALORACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS Versión 30-4-2008

ENSAYO CLÍNICO:
Evento evaluado:
Referencia:

Duración del seguimiento:

	GRUPO CONTROL	GRUPO EXPERIMENTAL
Pacientes incluidos		
Pacientes perdidos		
Pacientes con evento		
Pacientes evaluados		
Tasa de pérdidas		

ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

	GRUPO CONTROL	GRUPO EXPERIMENTAL
IC 95%		

EVALUADO

IC 95%

RA control
RA experimental
RR
RRR
RAR
NNT
OR

APLICACIÓN INDIVIDUAL

RIESGO DEL PACIENTE

Tasa basal esperada de eventos
Riesgo basal comparado

NNT NNT

Calculadora Preguntas

Equivalencia. Definición. Tipos. Ensayos de no inferioridad

Calculo de delta en estudio RE-LY

Calculo de IC en grupos warfarina y placebo

Eventos Warfarina 53/2396

Eventos Placebo 133/2207

VALORACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS
Versión 30-4-2008

ENSAYO CLÍNICO:
 Evento evaluado:
 Referencia:

	GRUPO CONTROL	GRUPO EXPERIMENTAL
Pacientes incluidos	2207	2396
Pacientes perdidos		
Pacientes con evento	133	53
Pacientes evaluados	2207	2396
Tasa de pérdidas	0,0%	0,0%

Duración del seguimiento:

	GRUPO CONTROL	GRUPO EXPERIMENTAL
RA control	6,0%	5,0% a 7,0%
RA experimental	2,2%	1,6% a 2,8%
RR	0,37	0,27 a 0,50
RRR	-63,3%	-73,2% a -49,8%
RAR	-3,8%	-5,0% a -2,7%
NNT	26	20 a 37
OR	0,35	0,26 a 0,49

	GRUPO CONTROL	GRUPO EXPERIMENTAL
RA control	6,0%	5,0% a 7,0%
RA experimental	2,2%	1,6% a 2,8%
RR	0,37	0,27 a 0,50
RRR	-63,3%	-73,2% a -49,8%
RAR	-3,8%	-5,0% a -2,7%
NNT	26	20 a 37
OR	0,35	0,26 a 0,49

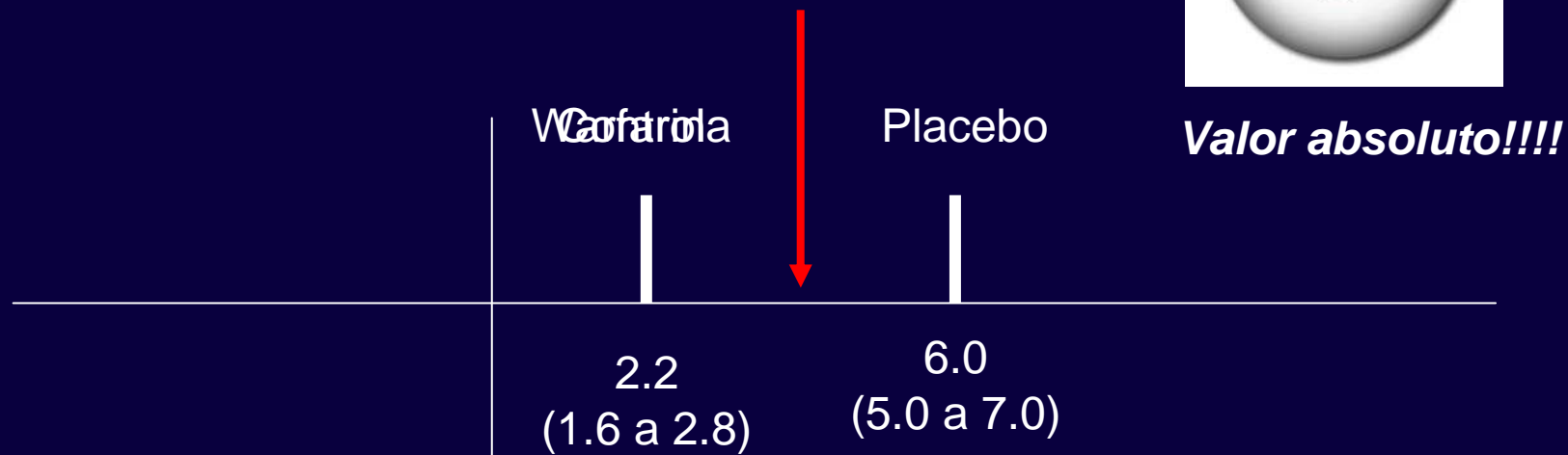
APLICACIÓN INDIVIDUAL

	RIESGO DEL PACIENTE	NNT	NNT
Tasa basal esperada de eventos	<input style="width: 50px;" type="text"/>	<input style="width: 50px;" type="text"/>	<input style="width: 50px;" type="text"/>
Riesgo basal comparado	<input style="width: 50px;" type="text"/>	<input style="width: 50px;" type="text"/>	<input style="width: 50px;" type="text"/>

Calculo de delta en estudio RE-LY

4. Concepto de delta

$$(2.2 + 6.0)/2 = 4,1$$



Concepto de no inferioridad: Dabigatran puede tener más eventos que warfarina pero menos que placebo

Concepto de no inferioridad: En la gráfica cómo máximo dónde debería situarse?
Recordad en trombolíticos la mitad del efecto del tratamiento estándar (control en el ensayo re-ly)

Ejercicio 1. Calculo de delta en estudio RE-LY

4. Concepto de delta

$$(2.2 + 6.0)/2 = 4.1$$

4.1 % se refiere a número de eventos máximos que pueden producirse en el Dabigatrán si consideramos no inferioridad

En el ensayo RE-LY el comparador es warfarina y la comparación es en RR
¿En este caso cuál es el valor de RR para 4.1 %? ¿Con qué comparo este valor?

Con el peor valor obtenido en el Meta-análisis con warfarina es decir 2.8

$$4.1/2.8 = 1.46$$

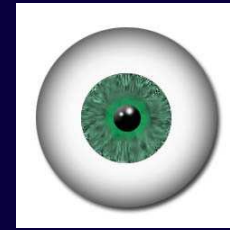
versus warfarin is <1.46. The noninferiority margin was calculated based on the risk reduction observed in the 6 placebo-controlled warfarin trials.² It preserves 50% of the benefits of VKA versus control therapy, based on the lower boundary of the 95% confidence interval (CI) of the VKA effect. The upper bound of the 95% CI of the hazard ratio

Equivalencia. Definición. Tipos. Ensayos de no inferioridad

Ejercicio 1. Calculo de delta en estudio RE-LY

4. Concepto de delta. Cómo se lee?

Otra forma de calcularlo con RR



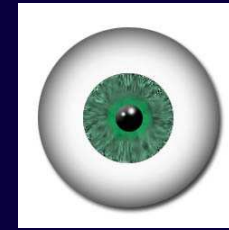
Valor relativo!!

$$6.0/2,8=2,14 \quad \text{Log } 2,14=0,33 \quad 0,33 (50\%)=0,165 \quad 10^{0,165}=1,46$$

M2 50%

$$6.0/2,8=2,14 \quad \text{Log } 2,14=0,33 \quad 0,33 (67\%)=0,108 \quad 10^{0,108}=1,28$$

M2 67%



Ejercicio 1. Calculo de delta en estudio RE-LY

4. Concepto de delta, M1 y M2

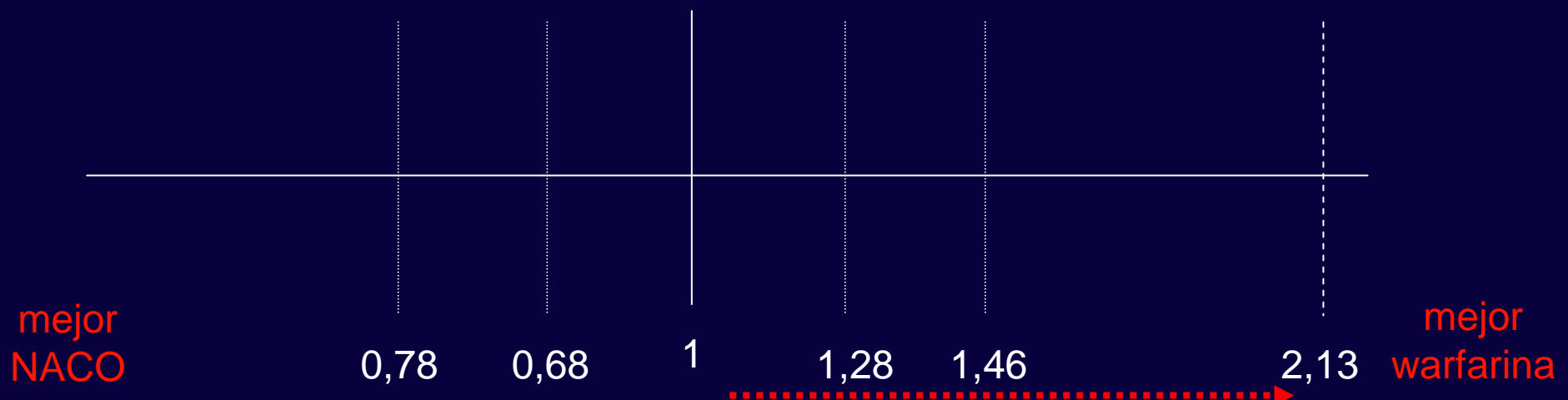
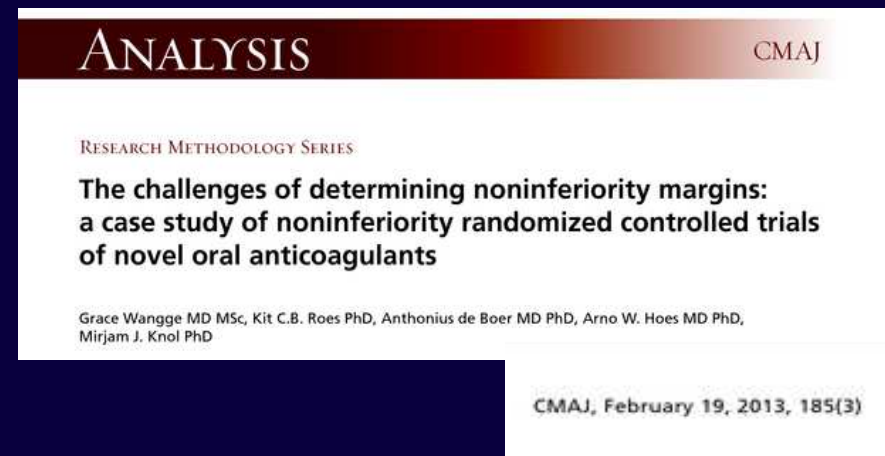
Valor relativo!!

- M1= peor efecto posible de warfarina comparado sobre placebo $6/2,8=2,13$ $6/1,6=3,75$ (placebo produce 2,13 a 3,75 veces mas mortalidad que warfarina)

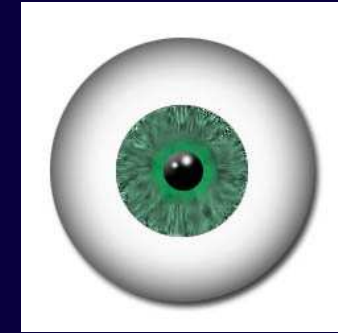
- M2 valor que preserva un 50% del efecto sobre warfarina = 1,46

- M2 valor que preserva un 67% del efecto sobre warfarina = 1,28

- Valor mas estricto, más conservador



Equivalencia. Definición. Tipos. Ensayos de no inferioridad



Valor absoluto!!!!

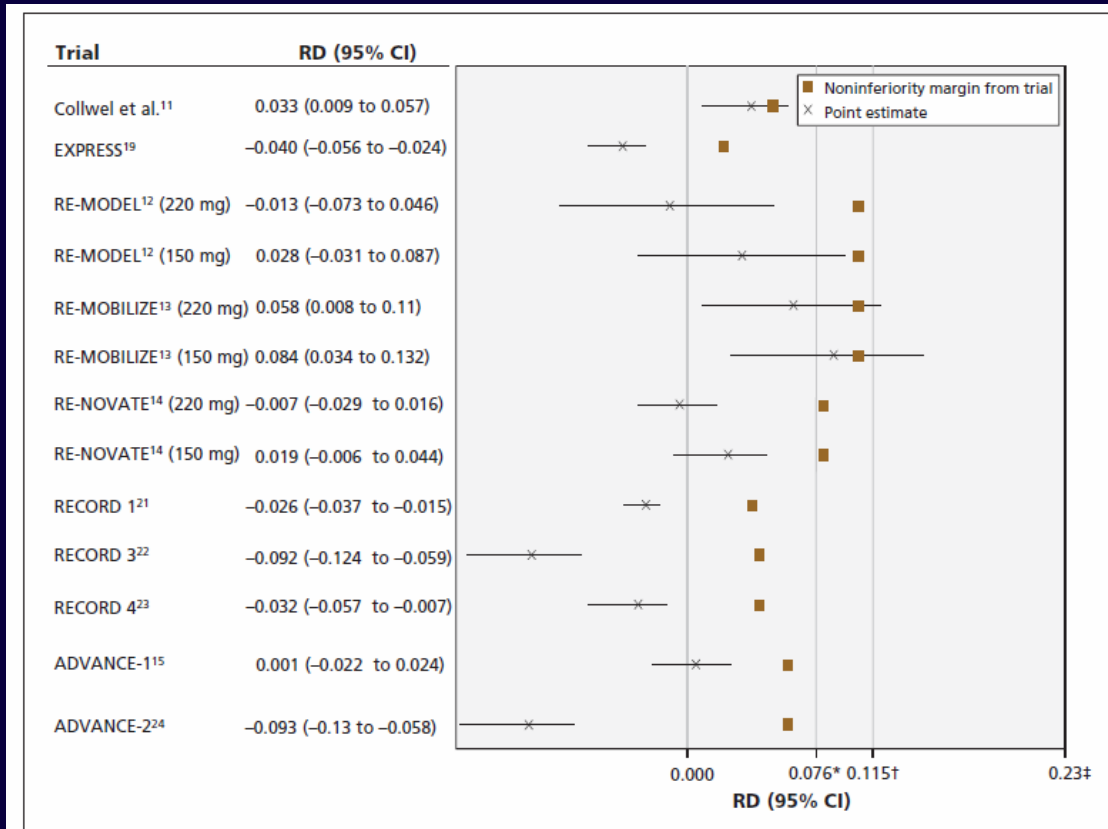
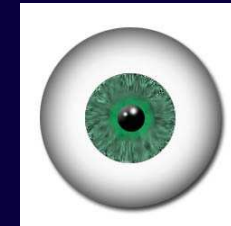


Figure 1: Results of noninferiority trials, noninferiority margins of the trials, and preserved-effects reference noninferiority margins using risk difference. The confidence intervals resemble the effects of test drug – active comparator (negative treatment effect is desirable). Point-of-no-difference between test drug and enoxaparin is 0.000. CI = confidence interval, M1 = effect of active control versus placebo, M2 = largest clinically acceptable difference between the test drug and the active control, RD = risk difference. *M2 for 67% preserved effect. †M2 for 50% preserved effect. ‡M1.

Equivalencia. Definición. Tipos. Ensayos de no inferioridad



Valor relativo!!

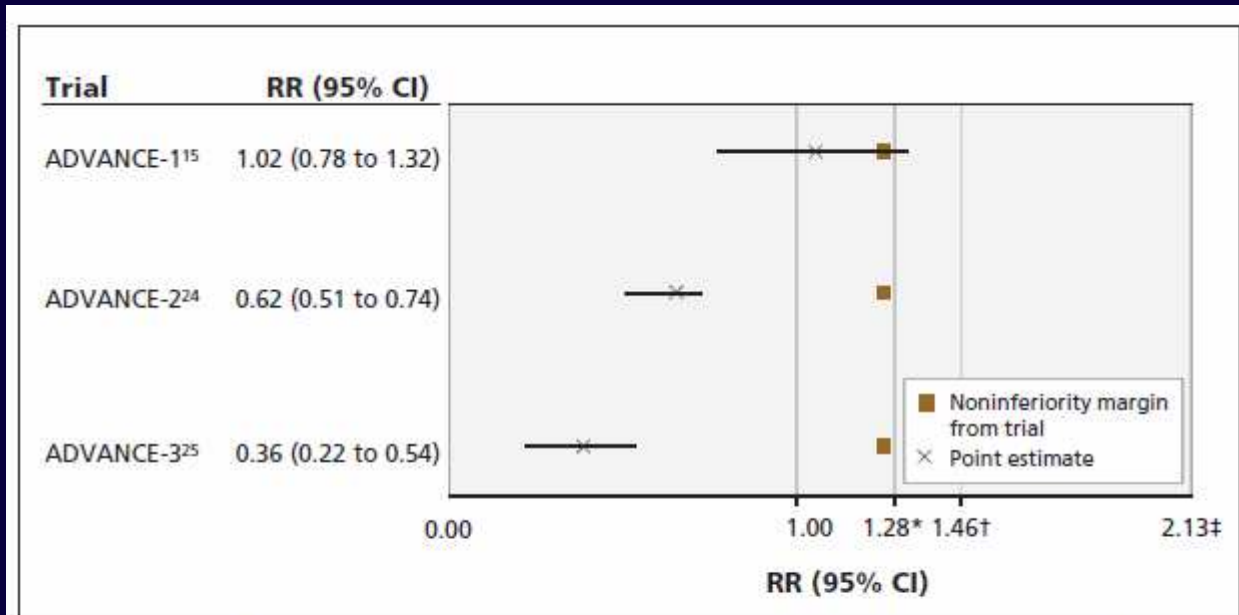
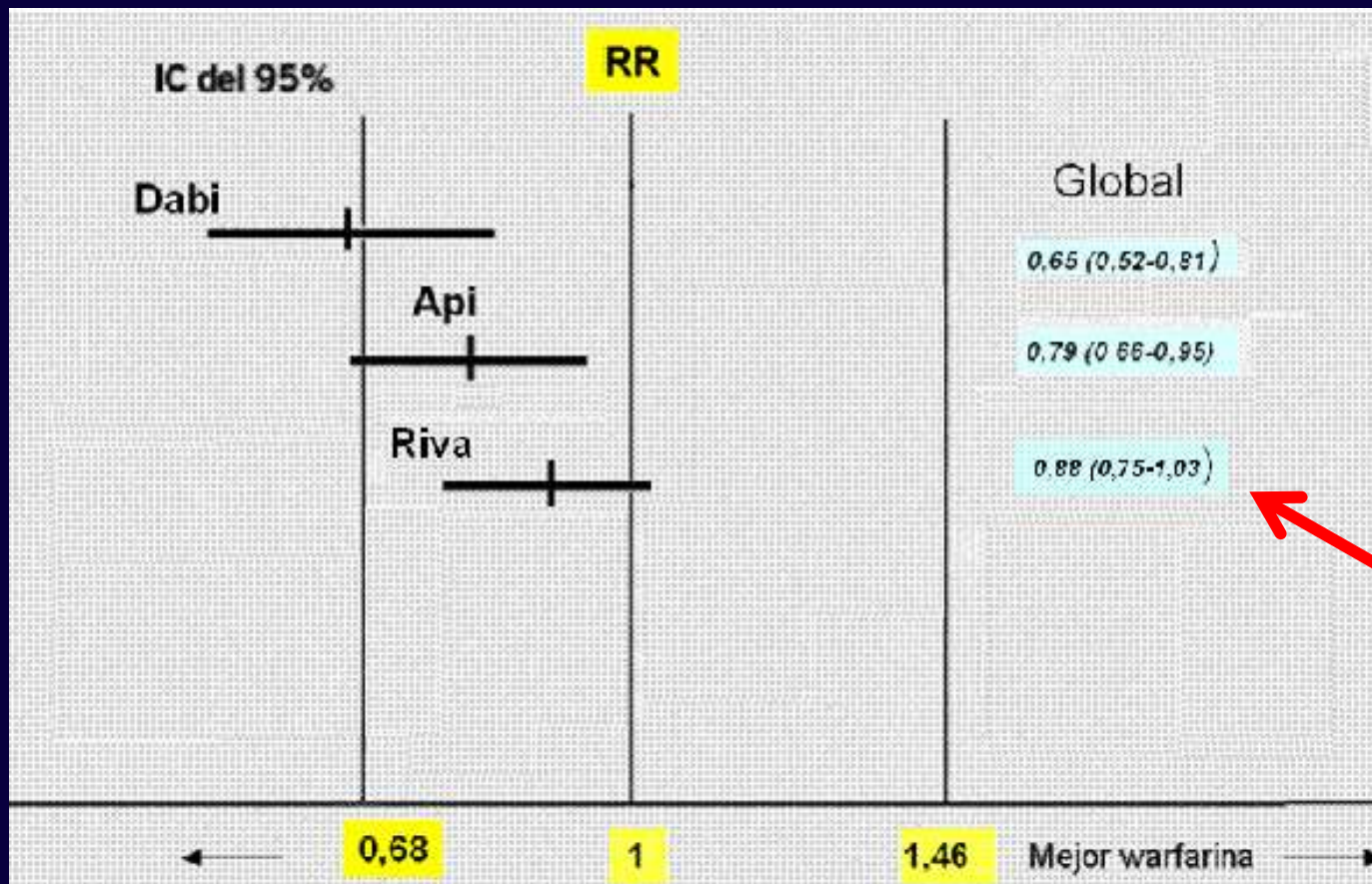


Figure 2: Results of noninferiority trials, noninferiority margins of the trials, and preserved-effects reference noninferiority margins using relative risk. The confidence intervals resemble the effects of test drug – active comparator (negative treatment effect is desirable). Point-of-no-difference between test drug and enoxaparin is 1.000. CI = confidence interval, M1 = effect of active control versus placebo, M2 = largest clinically acceptable difference between the test drug and the active control, RR = relative risk. *M2 for 67% preserved effect. †M2 for 50% preserved effect. ‡M1.

Equivalencia. Definición. Tipos. Ensayos de no inferioridad

RESULTADOS de EFICACIA ANALISIS ITT

Gráfica 1. Resultados de eficacia de la variable principal ictus / embolismo sistémico
Ensayos ARISTOTLE, RE-LY y ROCKET AF. Análisis de población ITT.
Comparación con los márgenes de relevancia clínica definidos por el valor
delta y su inverso (0,68-1,46). Valores de Dabigatran de la dosis de 150 mg



Secuencialidad:

¿Es posible cambiar de objetivo?

Once noninferiority is evident, it is acceptable to then assess whether the new treatment appears superior to the reference treatment, using an appropriate test or CI (ie, not just the point estimate), preferably defined a priori and with an ITT analysis.^{22,28,43}

It is inappropriate to claim noninferiority post hoc from a superiority trial unless clearly related to a predefined margin of equivalence. That is, both superiority and noninferiority hypotheses need explicit specification in the trial protocol.⁴⁴ It is, however, always periority and noninferiority hypotheses need explicit specification in the trial protocol.⁴⁴ It is, however, always



European Medicines Agency
Pre-authorisation Evaluation of Medicines for Human Use

London, 27 July 2005
Doc. Ref. EMEA/CPMP/EWP/2158/99

COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE
(CHMP)

GUIDELINE ON THE CHOICE OF THE NON-INFERIORITY MARGIN

DRAFT AGREED BY THE EFFICACY WORKING PARTY	December 1999 – January 2004
ADOPTION BY COMMITTEE FOR RELEASE FOR CONSULTATION	February 2004
END OF CONSULTATION (DEADLINE FOR COMMENTS)	May 2004
AGREED BY WORKING PARTY	June 2004
ADOPTION BY COMMITTEE	July 2005
DATE FOR COMING INTO EFFECT	January 2006

Ex: STaR study

- STaR is the first study to compare the efficacy, safety and tolerability of the two single-tablet regimens, Rilpivirine/Emtricitabine/Tenofovir DF (RPV/FTC/TDF) and Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir DF (EFV/FTC/TDF)
- ECHO and THRIVE established RPV+FTC/TDF as non-inferior to EFV+FTC/TDF in ART-naïve patients
 - These studies were blinded, placebo-controlled and used multi-pill regimens which had different food requirements resulting in twice-daily dosing
- Single-tablet regimens have the advantage of improving adherence³
- RPV/FTC/TDF is a well-tolerated, once daily single-tablet regimen (STR) treatment option^{1,2}
 - A light meal of 390 calories with RPV/FTC/TDF dosing is associated with similar rilpivirine and tenofovir exposures when compared to a standard meal of 540 calories⁴

1. COMPLERA. US Prescribing Information 08/2011. Gilead Sciences, Inc.

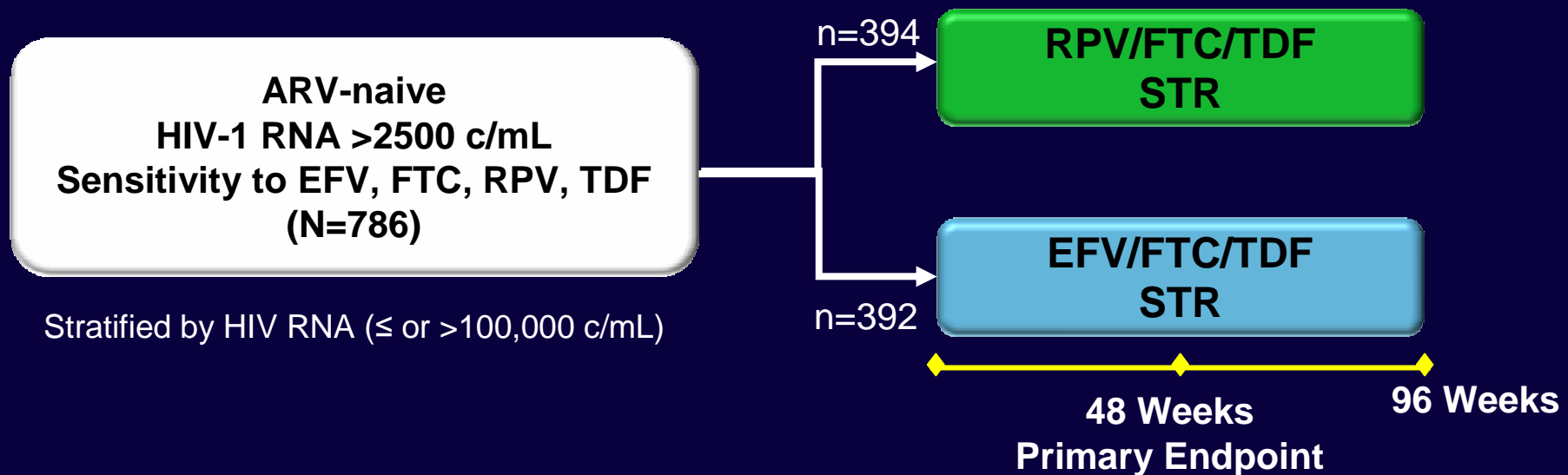
2. EVIPLERA. Summary of Prescribing Characteristics 12/2011. Gilead Sciences, Inc.

3. Raboud, J., AIDS Behav. OCT2011; 15(7):1397-1409

4. Ramanathan S, et al. Eleventh Intl Congress on Drug Therapy in HIV Infection 2012; Glasgow P068

Study Design STaR

Multicenter, international, randomized, open-label, Phase 3b, 96-week study

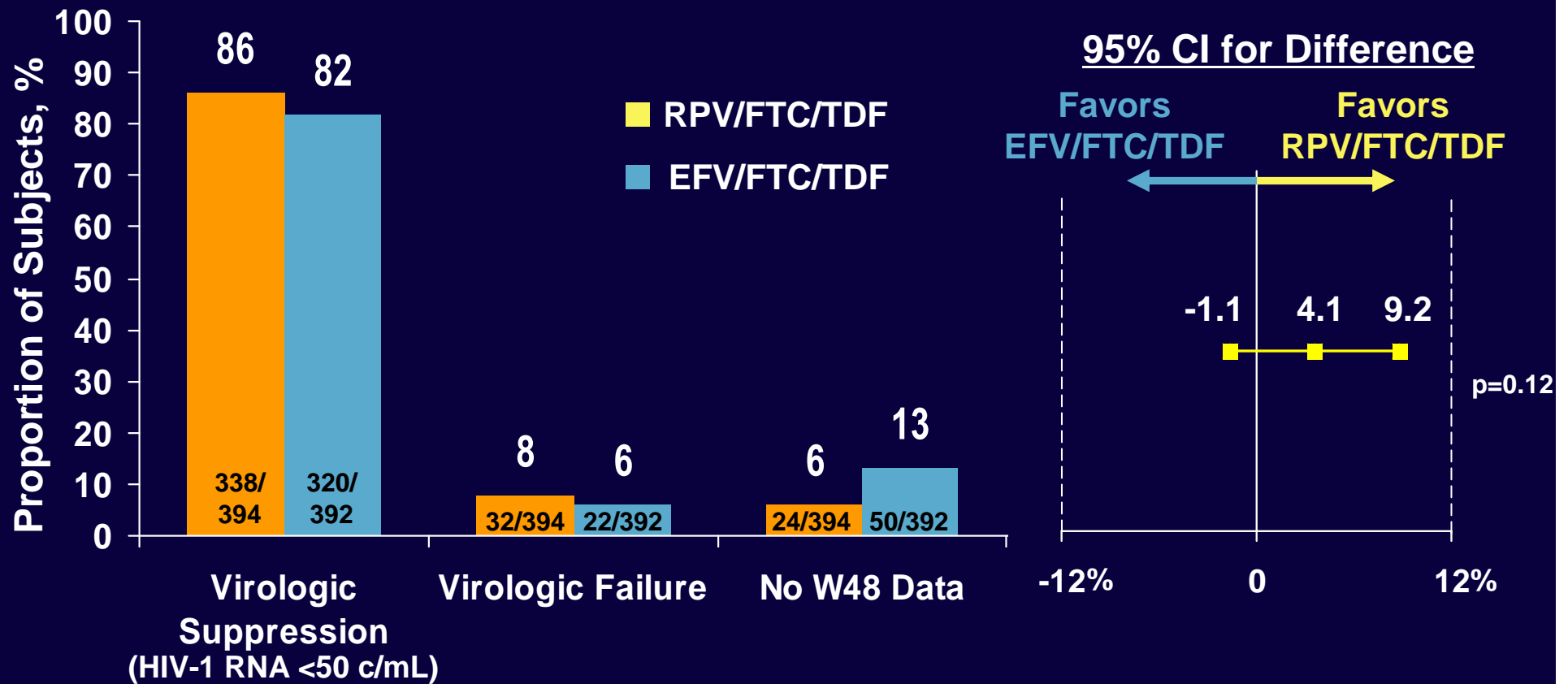


Primary endpoint: Efficacy of the 2 STRs by proportion with HIV-1 RNA $<$ 50 c/mL at Week 48 (FDA Snapshot analysis); non-inferiority margin of 12%

Secondary endpoints: Safety and efficacy of the 2 STRs by proportion with HIV-1 RNA $<$ 50 c/mL at Week 96 (FDA Snapshot analysis)
Change in CD4 cell count at Weeks 48 and 96
Genotype/phenotype resistance at time of virologic failure

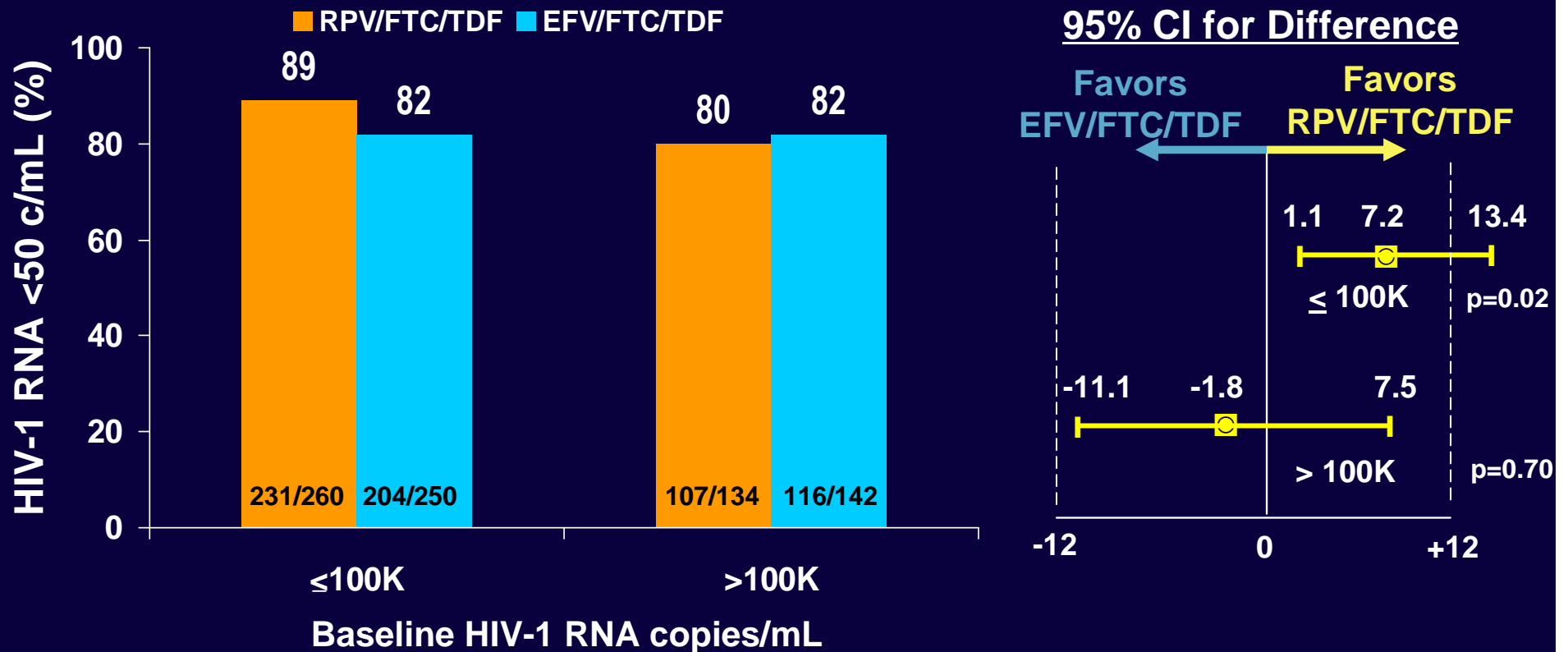
Virologic Suppression and CD4 Change at Week 48 FDA Snapshot Analysis – ITT Population

RPV/FTC/TDF is non-inferior to EFV/FTC/TDF



CD4 count change (cells/mm³): RPV/FTC/TDF +200 vs EFV/FTC/TDF +191 (p=0.34)

Virologic Suppression at Week 48 FDA Snapshot Analysis by Baseline HIV-1 RNA Stratified by 100,000 c/mL



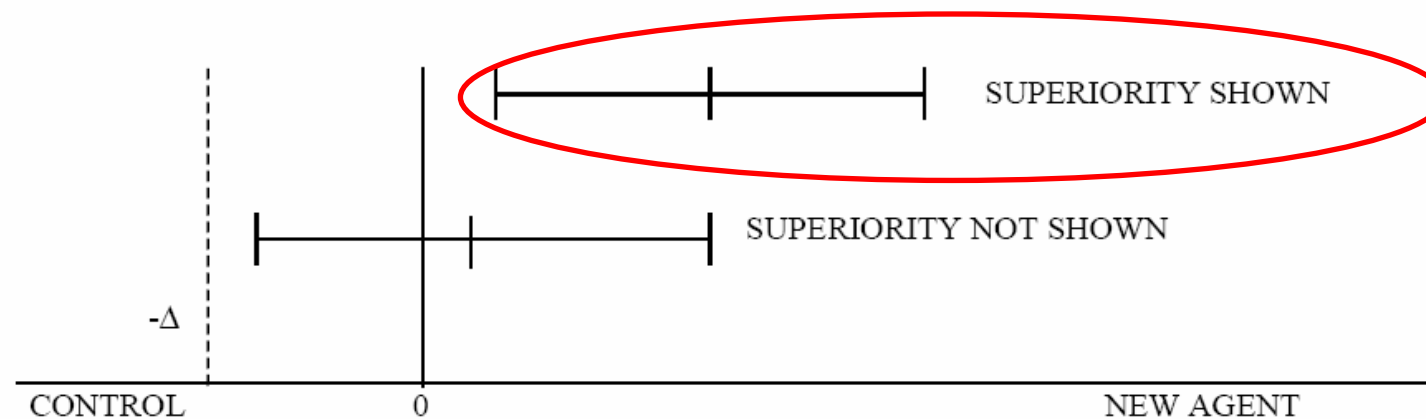
RPV/FTC/TDF compared to EFV/FTC/TDF
Superior for subjects with baseline HIV-1 RNA ≤100,000 c/mL
Non-inferior for subjects with baseline HIV-1 RNA >100,000 c/mL

IV. SWITCHING THE OBJECTIVE OF THE COMPARISON

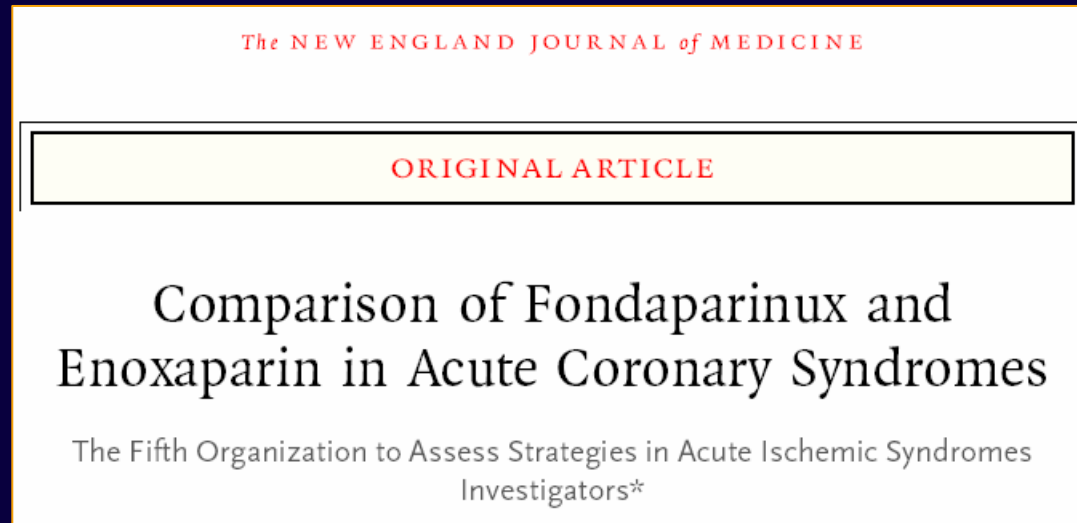
The only switching which is likely to have any practical relevance is switching between superiority and non-inferiority. The place of equivalence trials is so specific that they stand alone.

IV.1 Interpreting a non-inferiority trial as a superiority trial

If the 95% confidence interval for the treatment effect not only lies entirely above $-\Delta$ but also above zero then there is evidence of superiority in terms of statistical significance at the 5% level ($p < 0.05$). See Figure 4. In this case it is acceptable to calculate the p-value associated with a test of superiority and to evaluate whether this is sufficiently small to reject convincingly the hypothesis of no difference. There is no multiplicity argument that affects this interpretation because, in statistical terms, it corresponds to a simple closed test procedure. Usually this demonstration of a benefit is sufficient on its own, provided the safety profiles of the new agent and the comparator are similar. When there is an increase in adverse events, however, it is important to estimate the size of the effect to evaluate whether it is sufficient in clinical terms to outweigh the adverse effects.



Secuencialidad: Ensayos mixtos, objetivos mixtos



N Engl J Med 2006;354. 24 March.

Oasis 5: Fondaparinux vs Enoxaparina en Síndromes Coronarios Adudos.

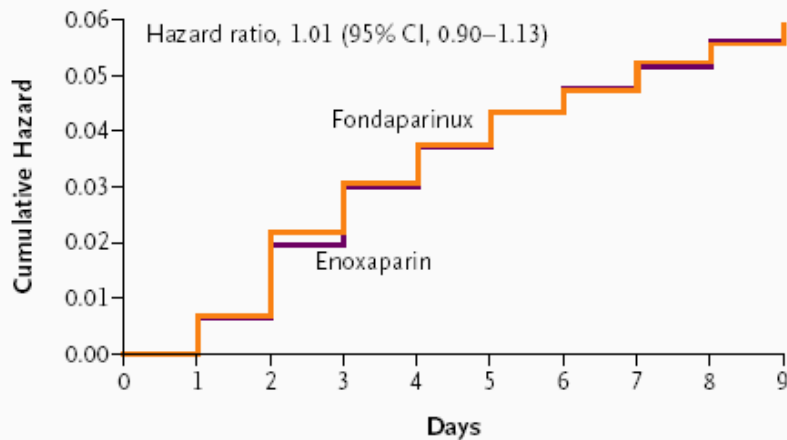
Variable principal eficacia: muerte, infarto miocardio, isquemia refractaria

Variable principal seguridad: hemorragia mayor

Objetivo: demostrar la no-inferioridad de FON al 9º día con superioridad en seguridad

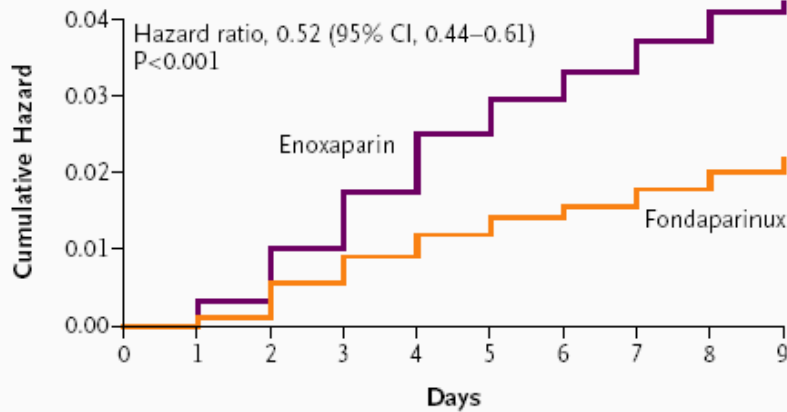
Margen No-inferioridad: 1.185 RR

A Death, Myocardial Infarction, or Refractory Ischemia through Day 9



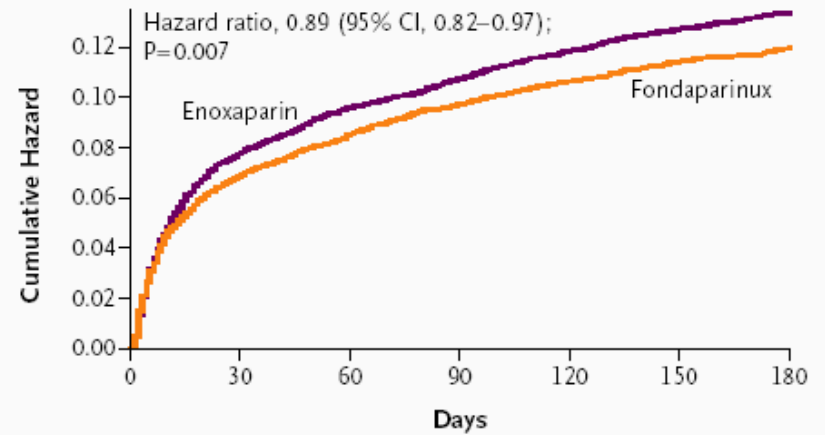
No. at Risk		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Enoxaparin		10,021	9954	9824	9724	9652	9593	9550	9515	9470	
Fondaparinux		10,057	9986	9836	9752	9684	9628	9589	9541	9510	

B Major Bleeding through Day 9



No. at Risk		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Enoxaparin		10,021	9979	9871	9774	9682	9625	9575	9527	9478	
Fondaparinux		10,057	10,028	9951	9884	9838	9796	9773	9738	9709	

B Death, Myocardial Infarction, or Stroke through Day 180



No. at Risk		0	30	60	90	120	150	180
Enoxaparin		10,021	9274	9105	8985	8078	7971	7772
Fondaparinux		10,057	9390	9238	9110	8141	8053	7888

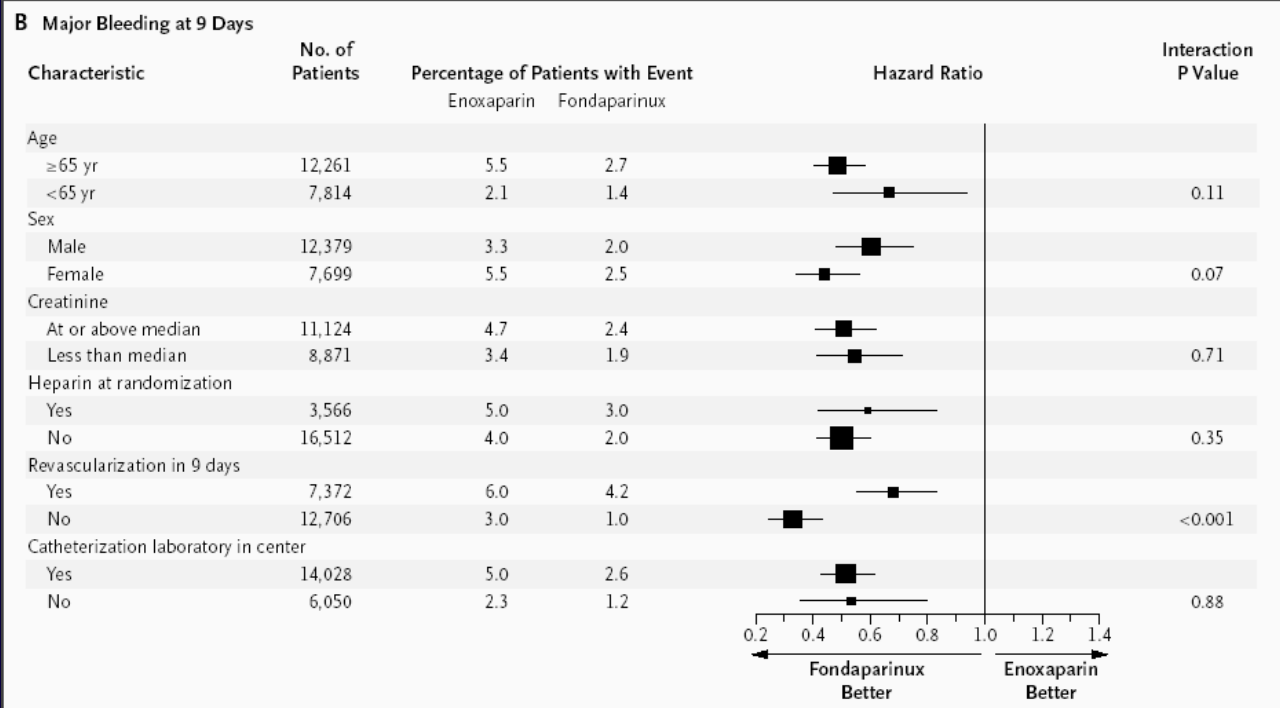
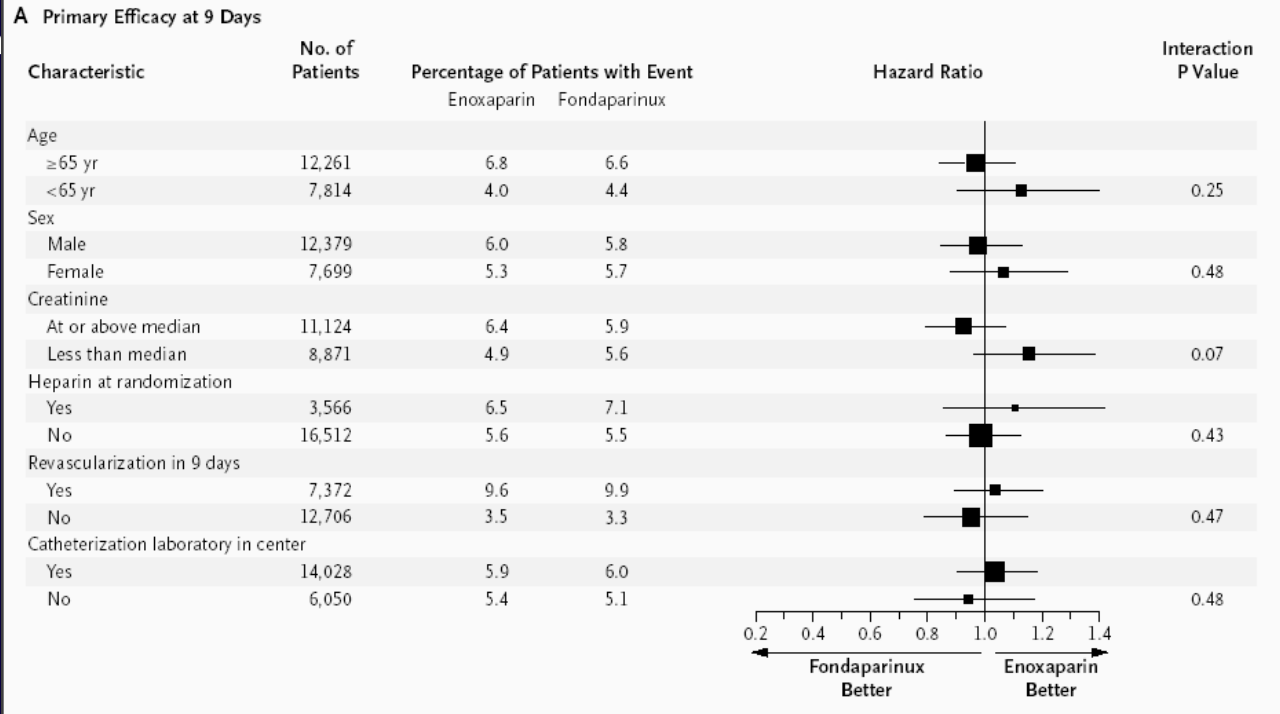
Eficacia:
5,8 frente 5,7

Hazard Ratio 1,01 (0.90-1.13)

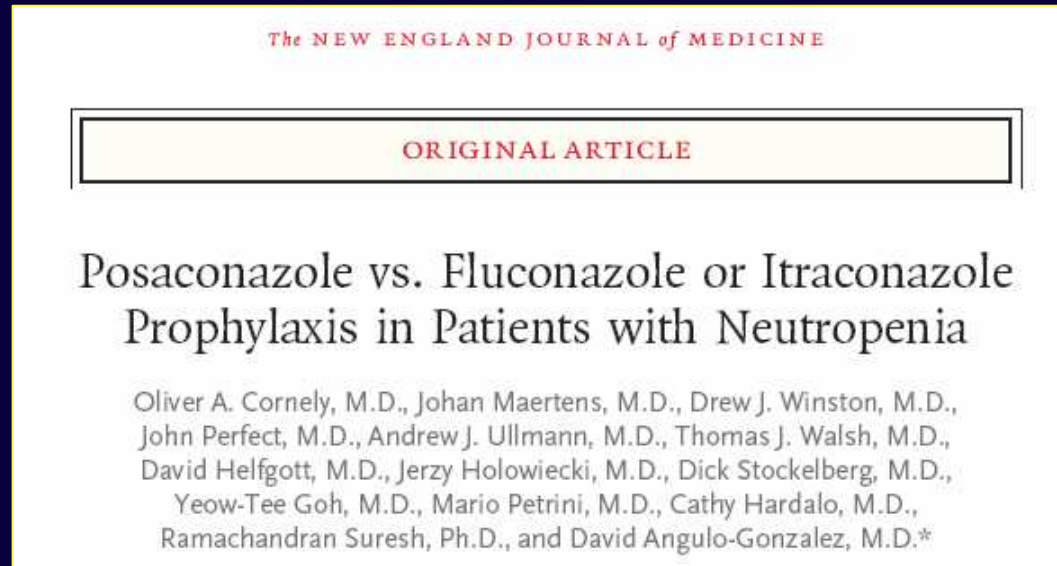
Seguridad: 2,2% frente 4,1%

Hazard Ratio 0,52 (0,44 a 0,61)

Equivalencia



Objetivos secuenciales



N Engl J Med 2007;356:348-59. 25 January.

Posaconazol vs Fluconazol o Itraconazol en profilaxis infección fúngica en paciente neutropénico.

Variable principal eficacia: incidencia infección fúngica invasora

Objetivo secuencial (en dos fases):

1. Demostrar la No-inferioridad de Posaconazol ($\Delta=4\%$)



si se demuestra

2. Demostrar la superioridad de Posaconazol

Equivalencia. Definición. Tipos. Ensayos de no inferioridad

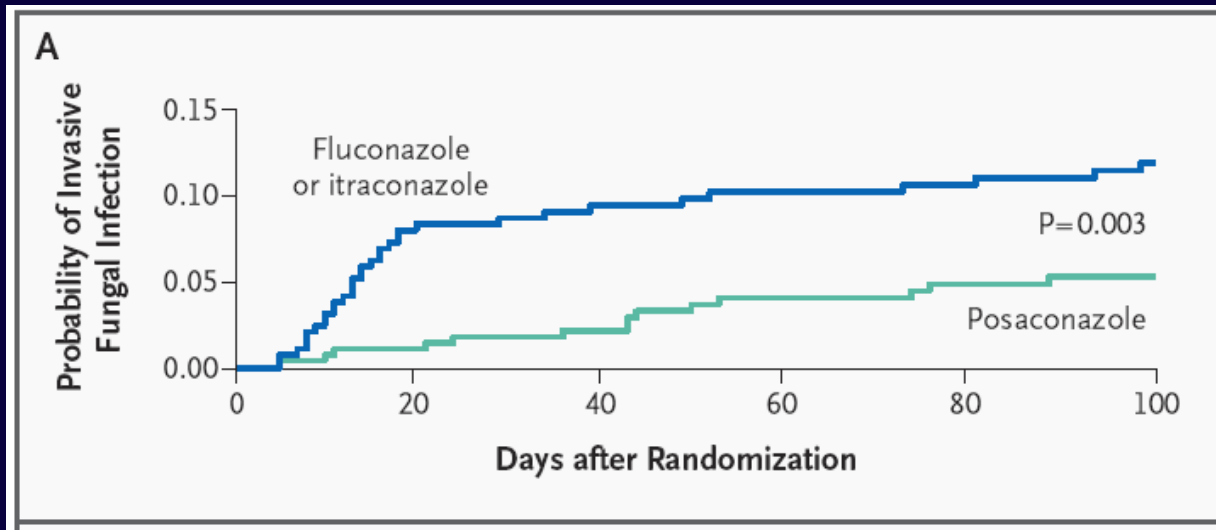
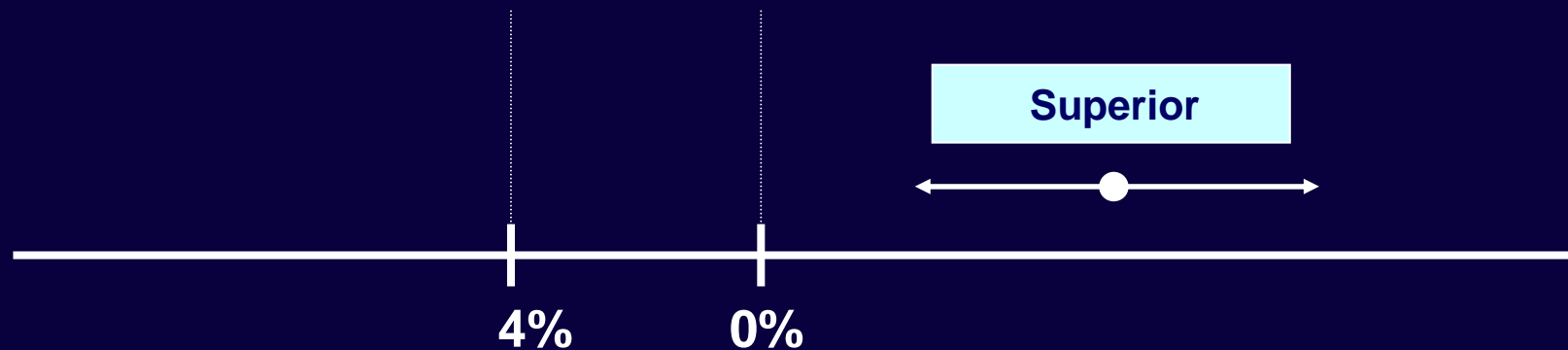


Table 2. Proven or Probable Invasive Fungal Infection during the Treatment Phase.*

Invasive Fungal Infection	Posaconazole (N=304)	Fluconazole or Itraconazole (N=298)	Fluconazole (N=240)	Itraconazole (N=58)	P Value	95% CI
Proven or probable†	7 (2)	25 (8)	19 (8)	6 (10)	<0.001	-9.7 to -2.5

number (percent)



Contradicciones de la equivalencia

Ensayos clínicos	Hipótesis	Justificación	Resultados	RRA	Conclusión
INJECT <i>Lancet 1995; 346: 329-36.</i> <i>Reteplasa vs Estreptoquinasa en IAM</i>	Equivalencia <1,0% Mortalidad 35 días	En GUSTO I >1% era importante	6010 pacientes 9,02 vs 9,53	0,51 (;-0,71)	Son equivalentes
COBALT <i>N Engl J Med 1997; 337: 1124-30.</i> <i>Alteplase 2 bolus vs infusión rápida</i>	Equivalencia <0,4% mortalidad 30 días	Límite inferior IC GUSTO I	7169 pacientes 7,54 vs 7,98	0,44 (;-1,49)	Son diferentes
GUSTO III <i>N Engl J Med 1997;337(16): 1118-1123</i> <i>Reteplase 2 bolus vs alteplase IAM</i>	Diferencia RRR 20% Mortalidad 30 días		15059 pacientes 7,47 vs 7,24 RRR=	0,23 (-0,66 a 1,10)	Son similares



THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

Volume 337(16)

16 October 1997

pp 1159-1161

Equivalence Trials [Editorials]

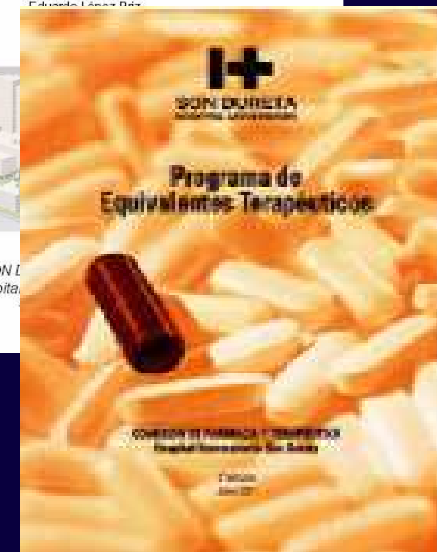
Ware, James H.; Antman, Elliott M.

Consideraciones sobre el valor delta

- Margen más estricto
 - más dura la variable (ej Muerte frente a colesterolemia)
 - mayor número de fármacos disponibles haya (eficaces y seguros)
- Margen más amplio
 - cuanto mayor es el efecto
 - cuanto menos efectos secundarios tenga el nuevo fármaco
- Depende:
 - Coste e impacto económico (establecer equivalencia o no inferioridad clínica) implicaciones económicas
- Ej: **delta amplio** con variables blandas, pocas alternativas, efecto amplio y pocos efectos secundarios (superioridad???)
- Ej: **delta estricto** con variables duras, muchas alternativas, efecto menor y más efectos secundarios (interesa su comercialización???)

Implicación de la equivalencia

1. PIT
2. ATE
3. Económica
 - Estudios de minimización de costes
 - Concursos y Subastas públicas



Resultados de eficacia ITT

Miller C
Fibrilla

h Atrial

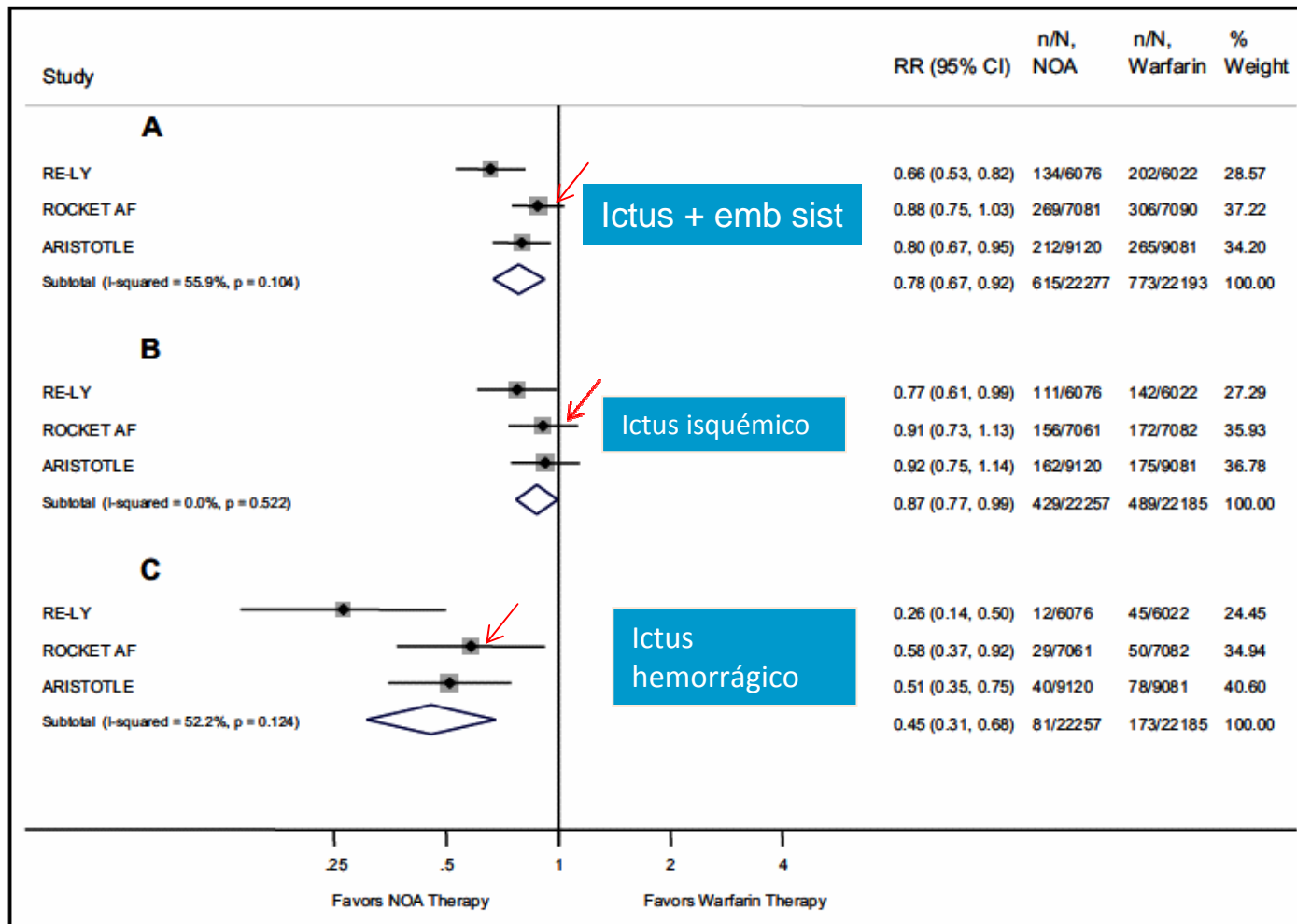
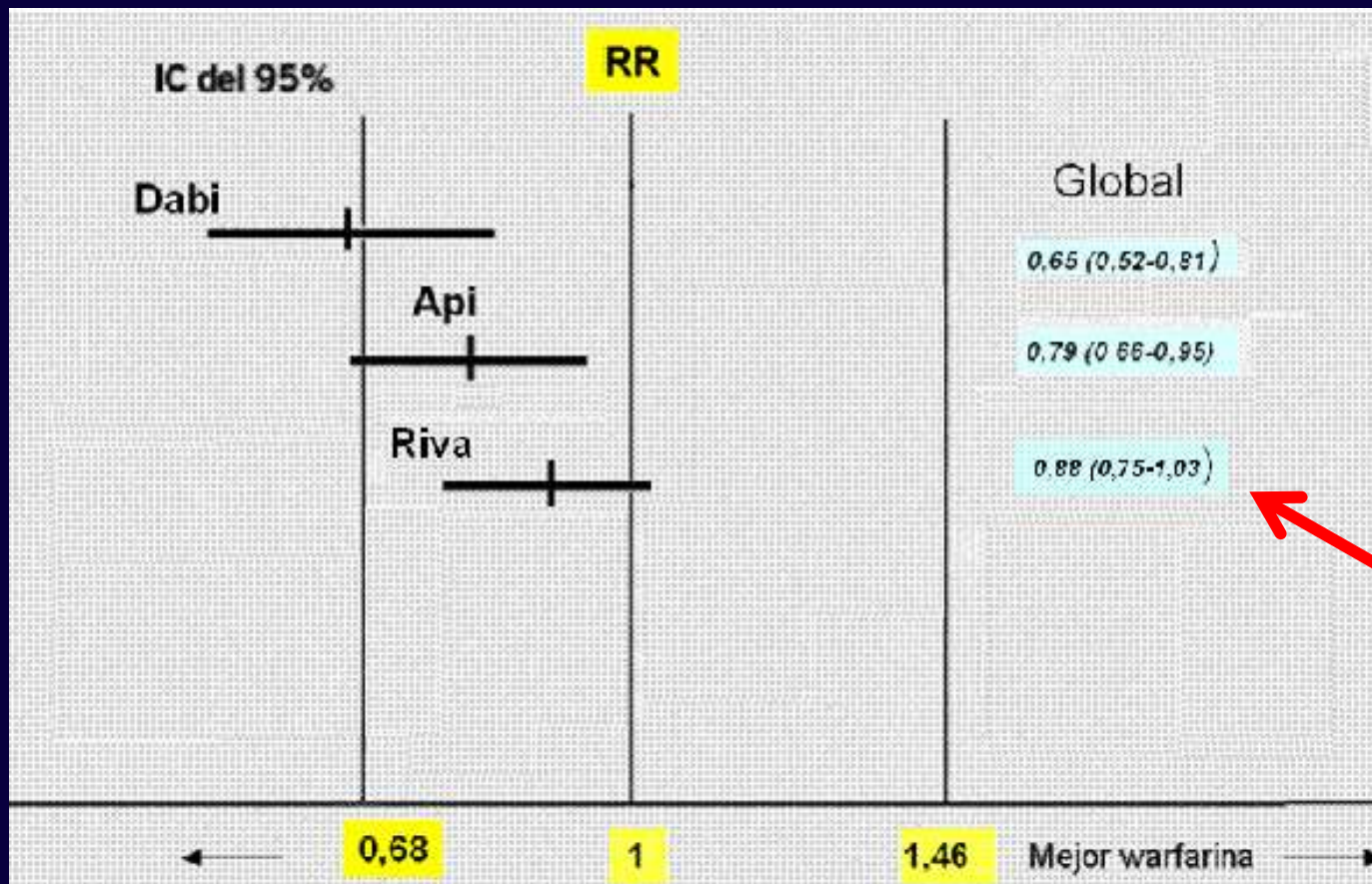


Figure 2. Forest plot for (A) all-cause stroke and systemic embolism, (B) ischemic and unspecified stroke, and (C) hemorrhagic stroke, new oral anticoagulants (NOA) versus warfarin in patients with AF.

Equivalencia. Definición. Tipos. Ensayos de no inferioridad

RESULTADOS de EFICACIA ANALISIS ITT

Gráfica 1. Resultados de eficacia de la variable principal ictus / embolismo sistémico
Ensayos ARISTOTLE, RE-LY y ROCKET AF. Análisis de población ITT.
Comparación con los márgenes de relevancia clínica definidos por el valor
delta y su inverso (0,68-1,46). Valores de Dabigatran de la dosis de 150 mg



Resultados de Seguridad

Miller C S et al: Meta-Analysis of Efficacy and Safety of New Oral Anticoagulants (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban) Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation Am J Cardiol 2012;Publicado 27 de Abril 2012).

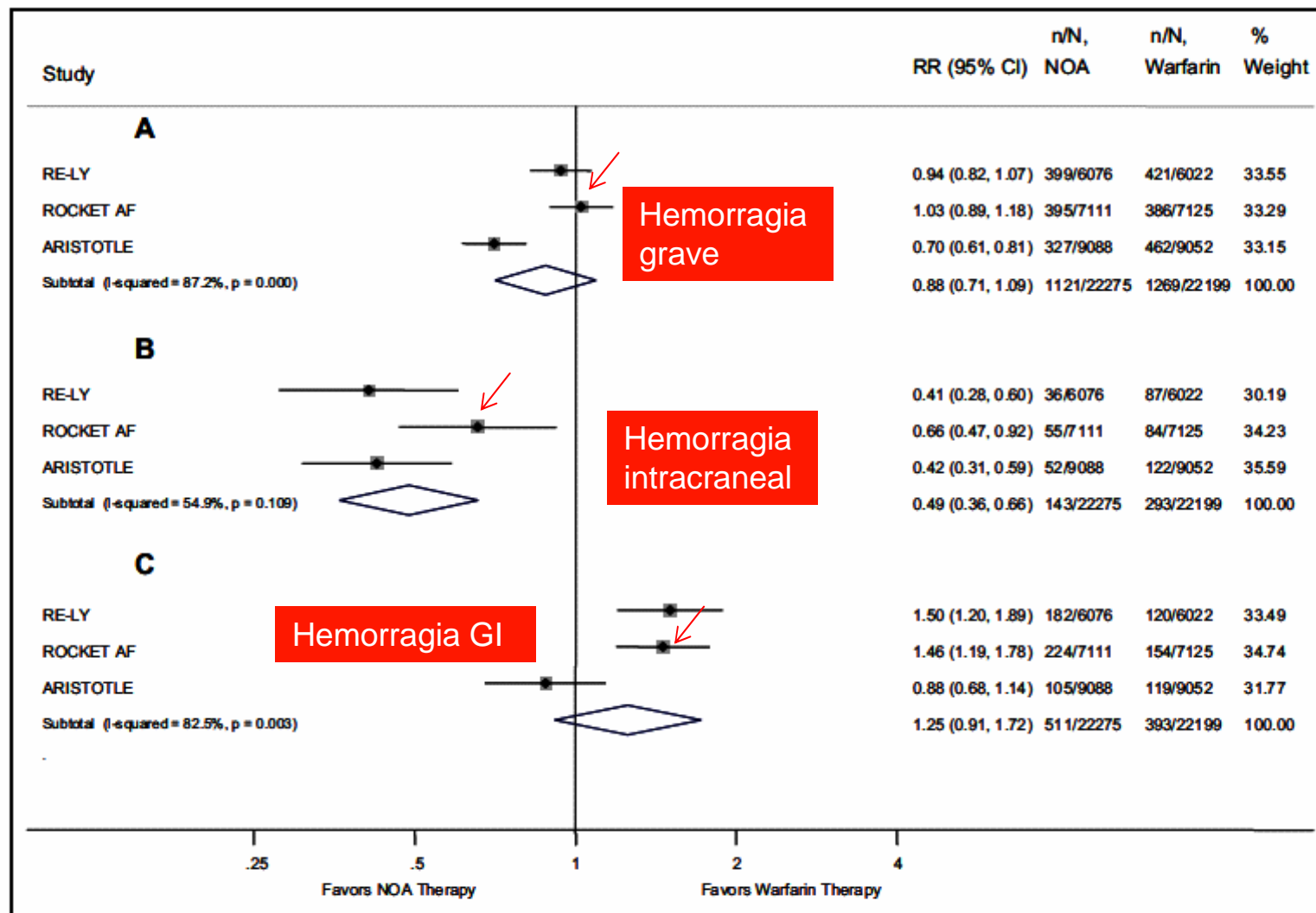


Figure 3. Forest plot for (A) major bleeding, (B) intracranial bleeding, and (C) gastrointestinal bleeding, new oral anticoagulants (NOA) versus warfarin in patients with AF.

NOTA INTERNA

Asunto: Condiciones de utilización de los nuevos anticoagulantes orales (ACO) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular

dad

1. Indicación de anticoagulación en fibrilación auricular
 - Valoración individual
 - CHADS₂>2
2. Elección NACO

De:

A: T

La C

ener

oral

el ár

apro

Por

ACO

auri

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

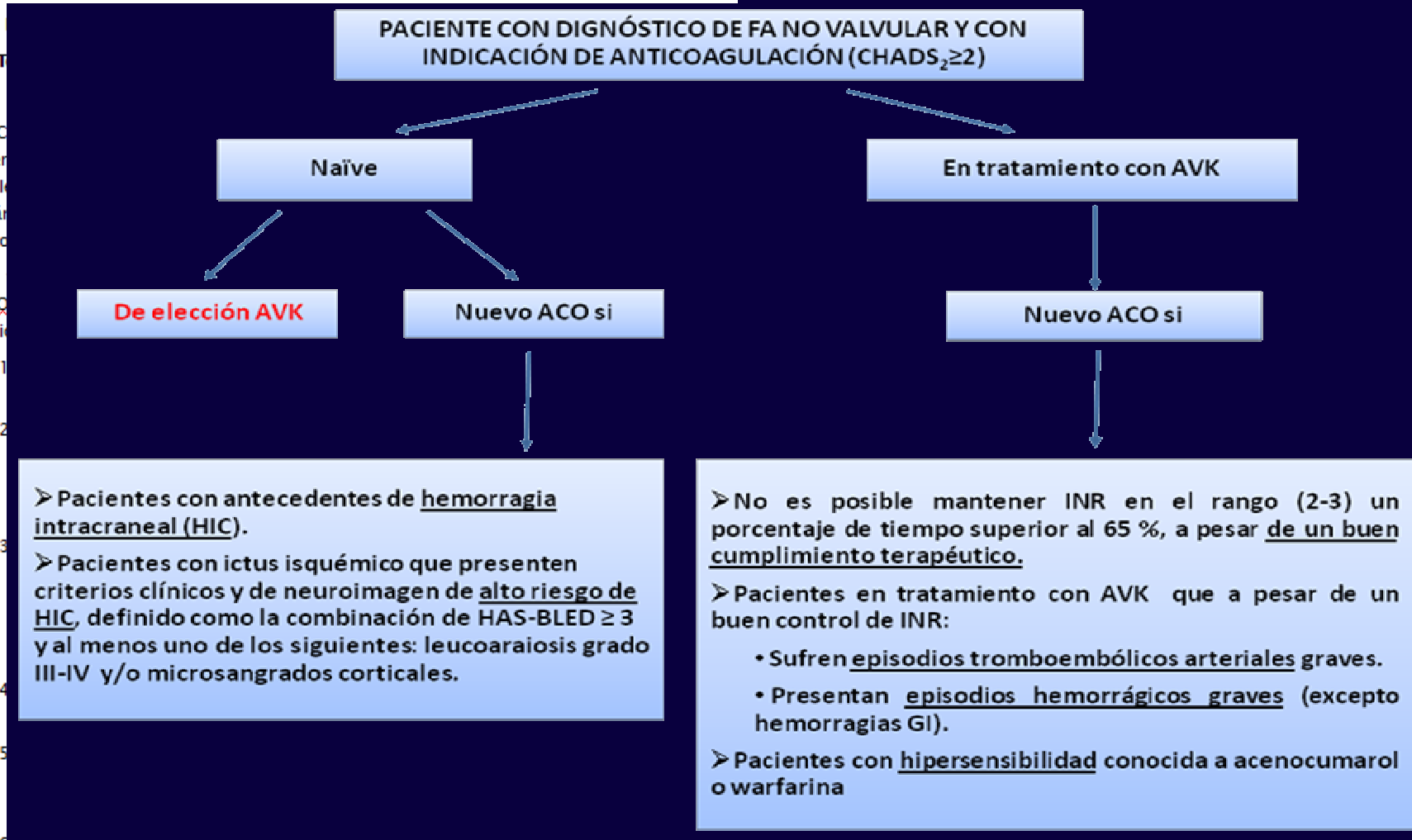
26

27

28

29

30



acenocumarol o warfarina.

