

As a True Partner of  
Pharmaceutical Companies

Clinical Development Partner



# La Estadística en el mundo de la investigación clínica

**David Calle**

**ダビッド カジエ**



Clinical Development Partner

*Linical*

Linical Co., Ltd.

25 Marzo 2015

## Introducción

- Ensayo Clínico – Definición
- Actores
- Buena Práctica Clínica
- Desarrollo de un producto

## Tareas de un Bioestadístico

## Guías ICH y CHMP

- ICH E9
  - Significación Estadística e intervalos de confianza
  - Cálculo del tamaño muestral
  - Clasificación de los EECCs por tipo de objetivo estudiado

# ¿Qué es un Ensayo Clínico?

## Real Decreto 223/2004 = ICH-E6

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***

**...menos formal....**

estudios experimentales que se llevan a cabo en seres humanos, ya sean pacientes o voluntarios sanos, ***con el objetivo de observar el efecto de una intervención o tratamiento en el estado de salud***

# Principales actores.....

## **Autoridades reguladoras**

Organismos que tienen el poder de legislar (e.g, EMA, FDA...).

## **Promotor**

Individuo, empresa, institución u organización responsable del inicio, gestión y/o financiación de un ensayo clínico.

## **Investigador**

Persona responsable de la realización del ensayo clínico en un centro de investigación.

## **Organización de Investigación por Contrato (CRO)**

Persona u organización (comercial, académica u otra) contratada por el promotor para realizar una o más de las funciones o deberes del promotor en relación con el ensayo.

## **Sujeto del Ensayo**

Individuo que participa en un ensayo clínico, recibiendo el medicamento en investigación o actuando como control.

## Buena Práctica Clínica / ICH-E6

“Estándares internacionales de calidad ética y científica relacionados con el diseño, realización, monitorización, auditoría, recogida y análisis de los datos de un Ensayo Clínico en humanos, para **salvaguardar los derechos de los pacientes y asegurar la calidad de los datos**”

**Buena práctica clínica = ética + datos de buena calidad**

# Principios de la BPC

- Los EC se llevarán a cabo de acuerdo a la Declaración de Helsinki y a las BPC
- Los beneficios anticipados deben justificar los riesgos
- Los derechos, la seguridad y el bienestar de los pacientes es prioritario
- Información adecuada disponible que sustente el ensayo
- Protocolo claramente descrito y detallado
- Aprobación de un Comité Ético
- Investigadores cualificados responsables de los cuidados médicos y de las decisiones
- Personal involucrado cualificado mediante formación académica y experiencia
- Consentimiento Informado otorgado voluntariamente
- Interpretación y verificación de los datos adecuada
- Confidencialidad del paciente
- Los medicamentos en investigación deberán fabricarse/manejarse/almacenarse de acuerdo con las Normas de Correcta Fabricación (NCF)
- Sistemas de Control de Calidad sobre todos los procedimientos

## El pasado ....

¿Qué hemos ido ganando?

- Participación voluntaria.
- Consentimiento informado.
- Reducción del riesgo al mínimo.
- Protección especial de las poblaciones vulnerables
- Etc....



**Estudio de Sífilis  
de Tuskegee**



**Experimentos Nazis**

**Código de  
Nuremberg  
1947**

**Declaración de  
Helsinki  
1964**

**Informe  
Belmont  
1979**

**ICH-BPC  
1996**

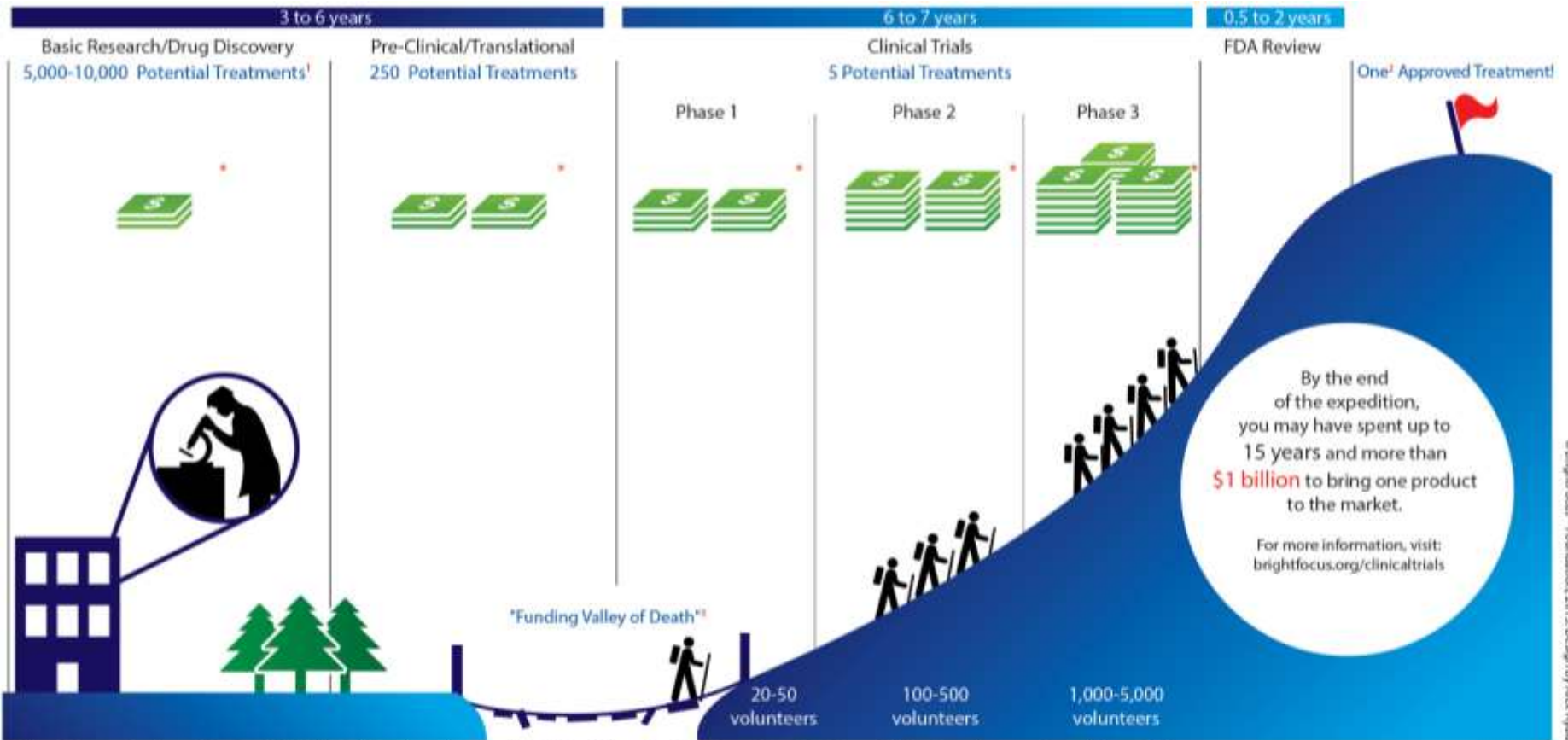
# Desarrollo de un nuevo producto

- Históricamente ha sido una aproximación “step-by-step”
  - Dar el fármaco a un reducido grupo de voluntarios sanos para ver cómo lo toleran
  - Hacer lo mismo con sujetos enfermos, explorando diferentes dosis/regímenes
  - Confirmar lo que creemos que hemos descubierto
  - Expandir el conocimiento del fármaco una vez esté en el mercado





# Fases de un EECC



<sup>1</sup> Although we are using the word "treatment," clinical trials also involve medical research studies in which people participate as volunteers to test new methods of prevention, screening, and diagnosis of disease.

<sup>2</sup> After approval, the product is manufactured for sale on the market, and the process enters Phase 4 (Post-Marketing Monitoring/Clinical Trials). At this point, the FDA monitors for public safety and adverse events, and the sponsor company may begin Phase 4 Clinical Trials to obtain information about long-term effects or to test the product in special patient populations.

<sup>3</sup> The "Funding Valley of Death" is the financial challenge many promising treatments face in having the opportunity to be scientifically tested in a clinical trial. In many cases, further financial support or partnerships are necessary to proceed.

<sup>4</sup> The cost of bringing a drug to market depends on a number of variables, but could be more than \$1 billion, including approximately \$50-840 million for Basic Research/Drug Development and Pre-Clinical/Translational research, and approximately \$50-970 million to complete all three Phases of the Clinical Trials.

# Fases de un EECC – Ejemplo real

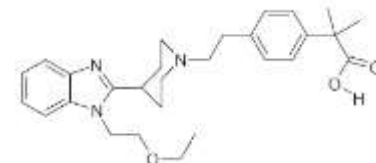
El desarrollo clínico del antihistamínico comenzó en el año 2000

Aprobado por las autoridades en el 2012

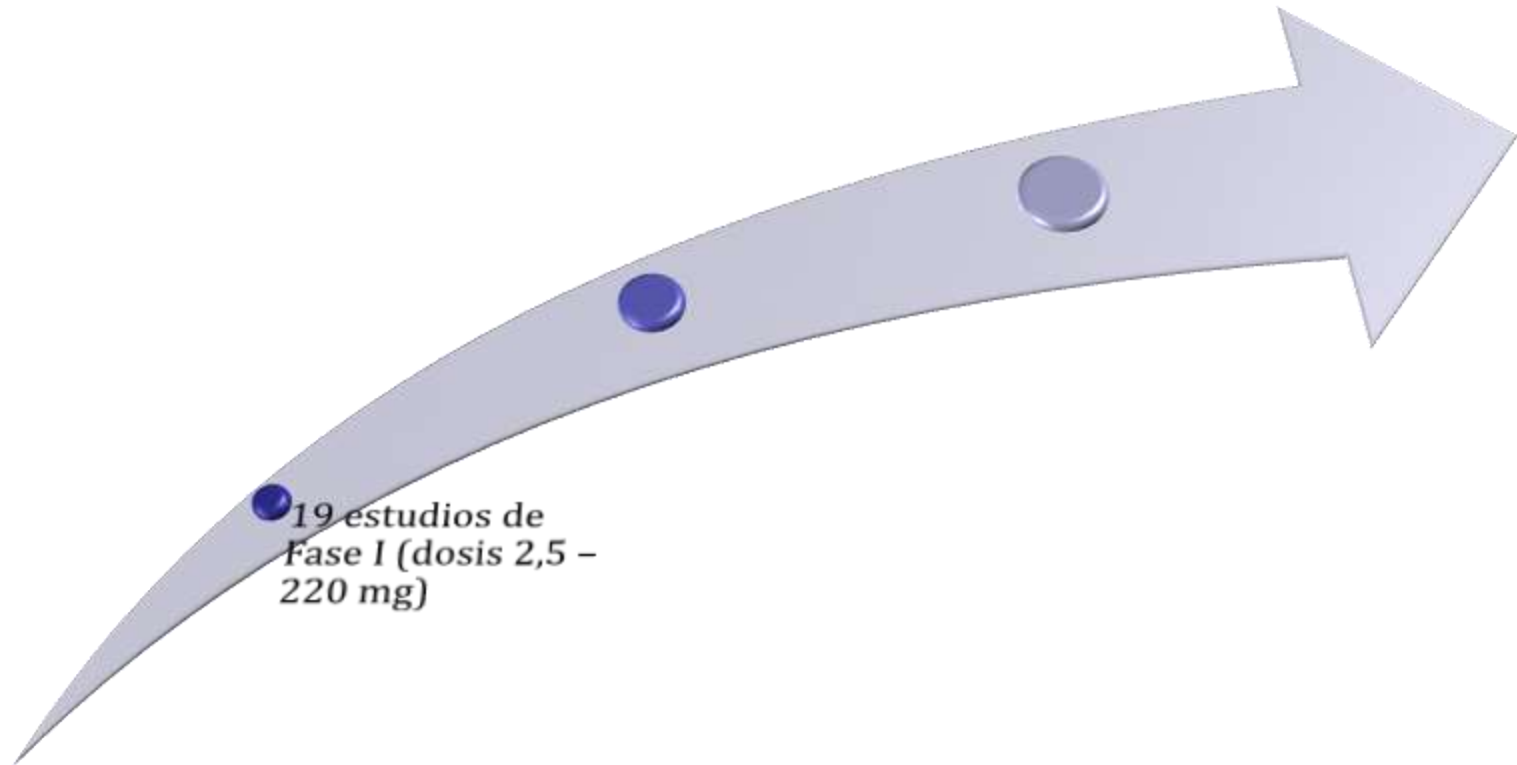
29 Ensayos Clínicos realizados (> 5000 sujetos)

Retos durante el desarrollo clínico

- Cambios en las guías a utilizar
  - FDA Guidance for Industry – Allergic Rhinitis: Clinical Development Programs for Drug Products
  - EMEA Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of Allergic Rhinoconjunctivitis
- Variable principal: Subjetiva y afectada por la presencia/ausencia del polen en el ambiente



# Fases de un EECC – Ejemplo real



19 estudios de  
Fase I (dosis 2,5 -  
220 mg)

> 400 sujetos/pacientes

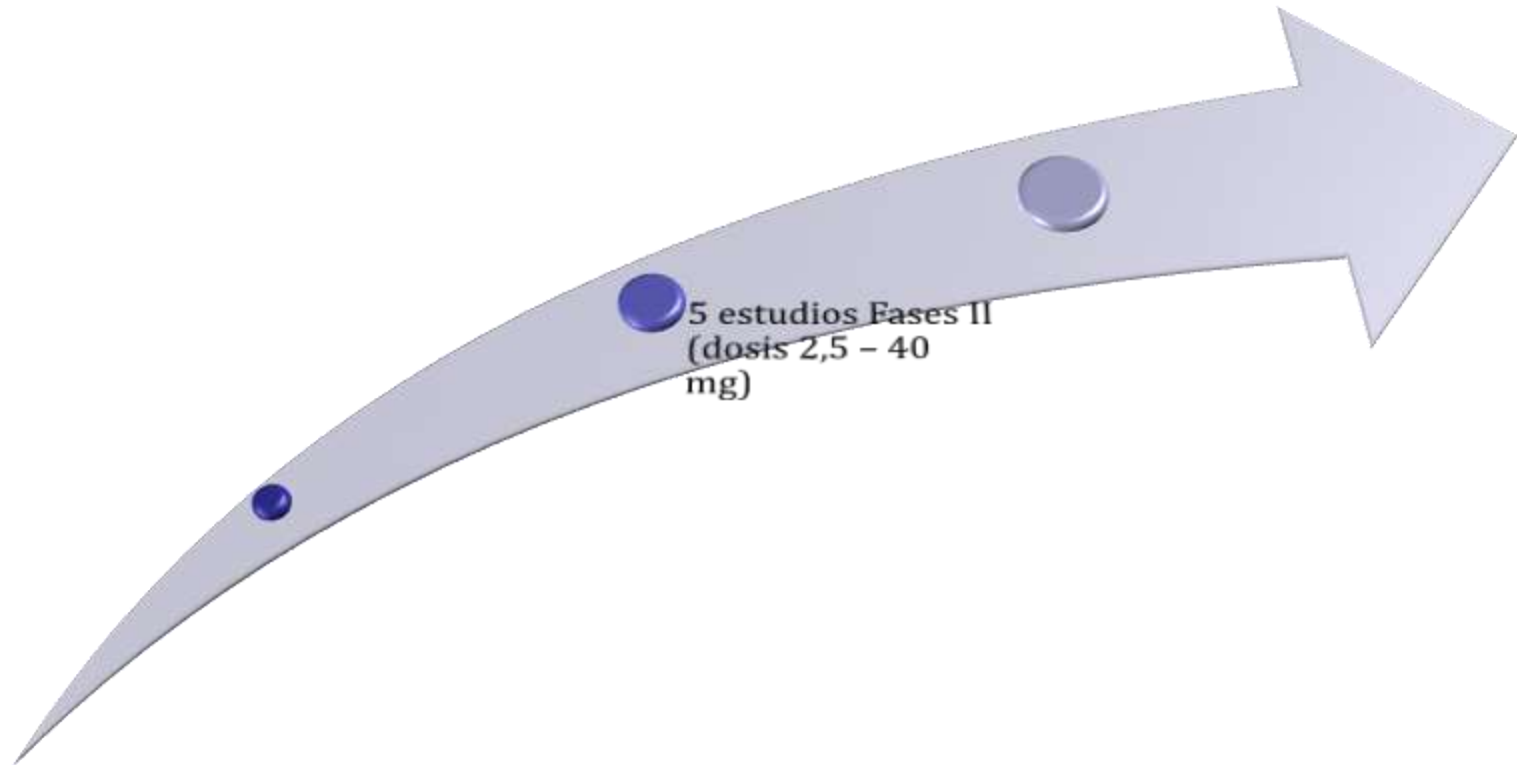
**Farmacocinética (¿cómo se absorbe?;eliminación en orina/heces;ingesta en ayunas, etc....)**

**Seguridad:**

**Pacientes con insuficiencia renal / insuficiencia hepática**

**Efectos cardiovasculares, etc...**

# Fases de un EECC – Ejemplo real

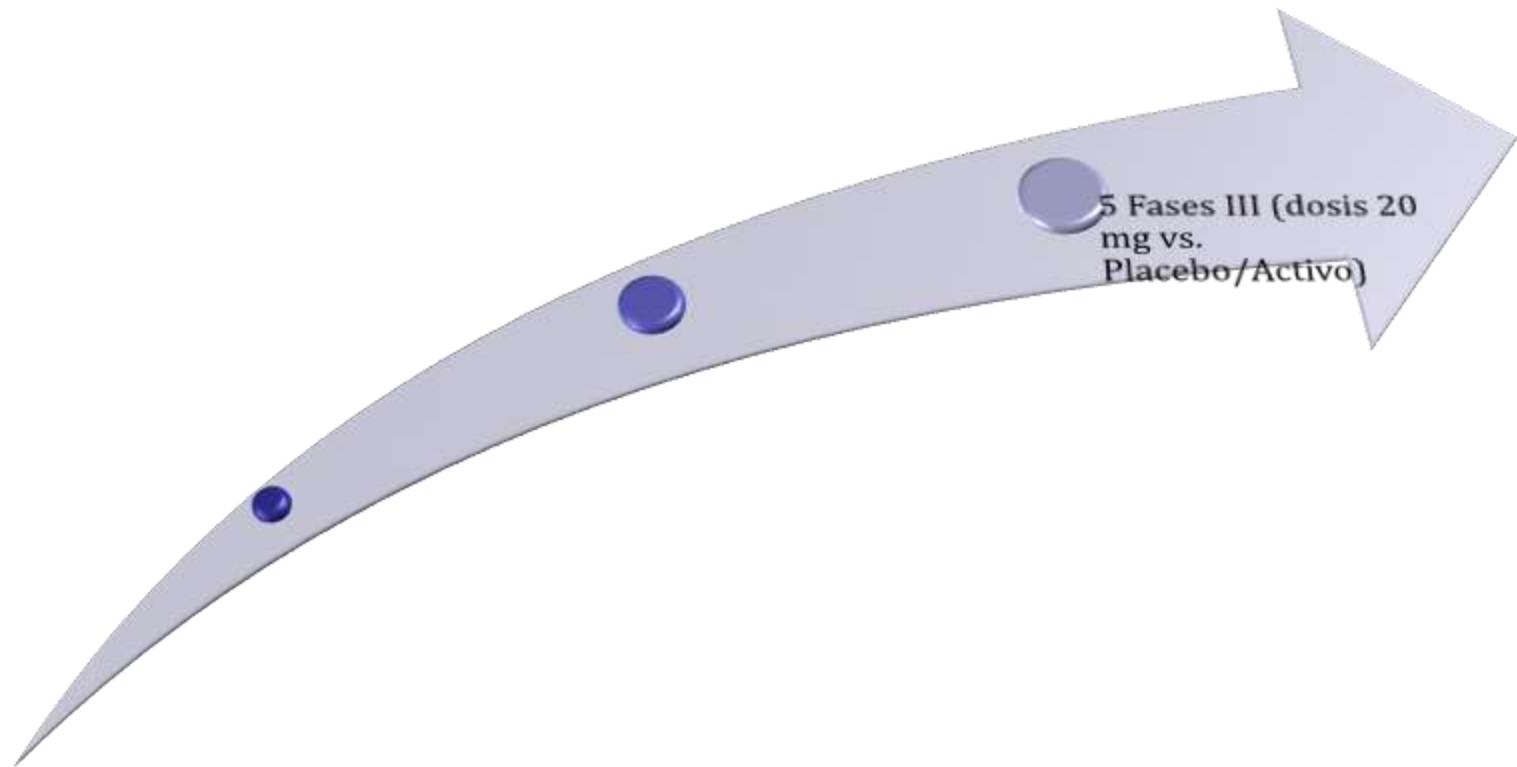


> 1100 pacientes

- Dosis-respuesta en Rinitis Alérgica Estacional (2)
- Dosis-respuesta en Rinitis Alérgica Perenne (1)
- Dosis-respuesta en Urticaria (1)
- Comienzo y duración del efecto (1)

**Objetivo principal:**  
Determinar la dosis más eficaz y mejor tolerada para el tratamiento sintomático

# Fases de un EECC – Ejemplo real



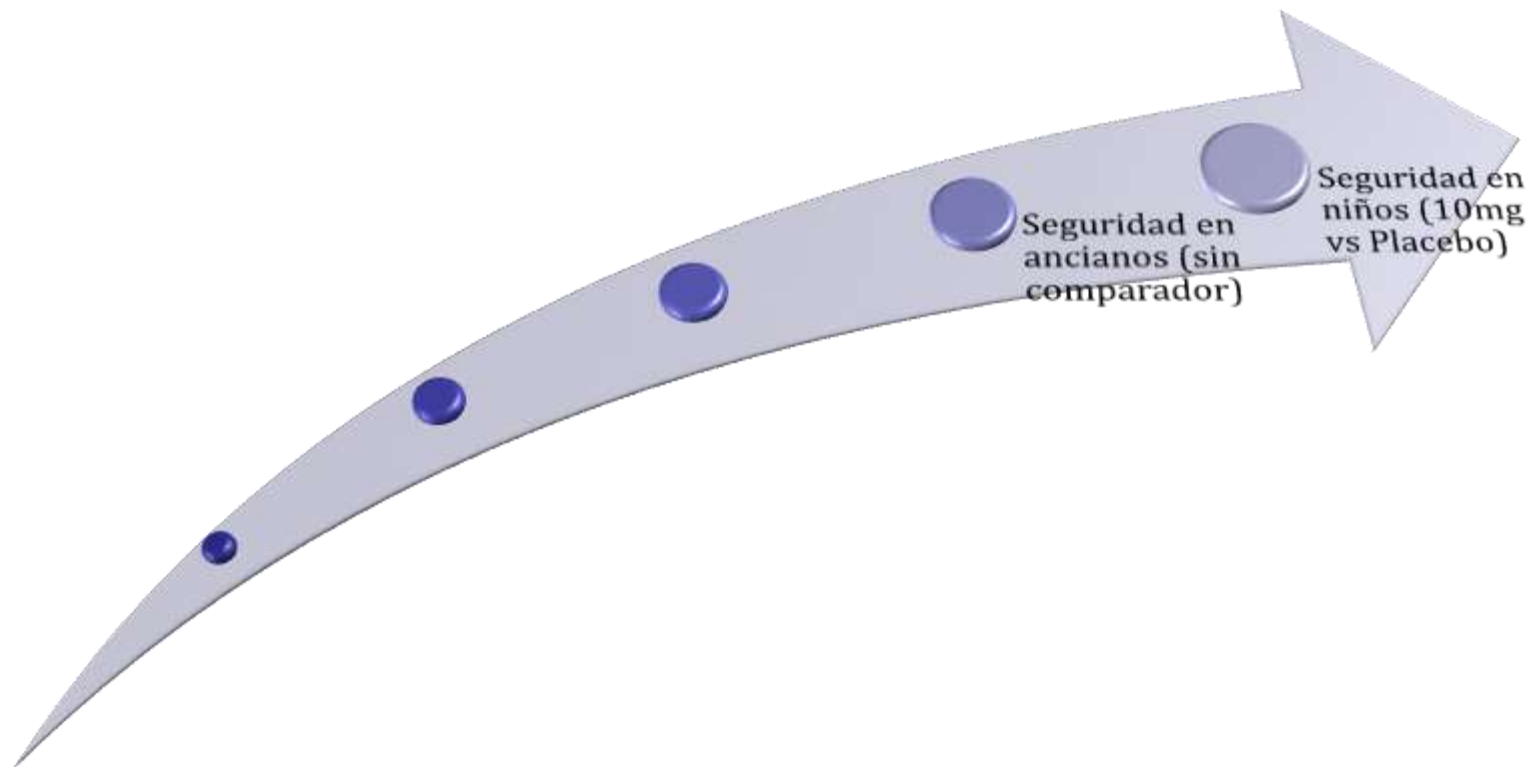
> 3500 pacientes

- Respuesta en Rinitis Alérgica Estacional (2)**
- Respuesta en Rinitis Alérgica Perenne (2)**
- Respuesta en Urticaria (1)**

## **Objetivo principal:**

Evaluar la eficacia y seguridad de la dosis seleccionada previamente (20 mg), en comparación con otros antihistamínicos/placebo para el tratamiento sintomático

# Estudios Postautorización – Ejemplo real



> 600 pacientes (100 + 504)

Evaluación seguridad en pacientes  $\geq 65$  años

Evaluación seguridad en niños de 2-11 años

# ¿Qué hace un Bioestadístico?

El promotor utilizará personas debidamente cualificadas (p.e. **bioestadísticos**, farmacólogos clínicos y médicos), cuando proceda, durante todos los estadios del ensayo, desde el diseño del protocolo y el cuaderno de recogida de datos así como el plan de análisis, hasta el análisis y la preparación de los informes intermedios y finales del ensayo clínico.



¡Debemos estar involucrados desde el principio!

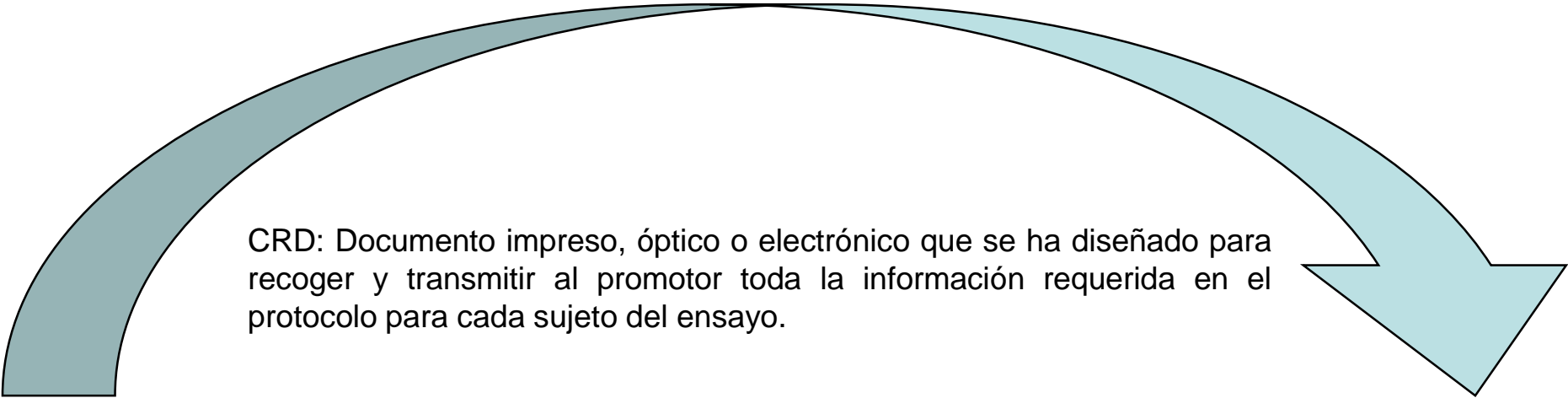
# ¿Qué hace un Bioestadístico?

Protocolo: Documento donde se describen los objetivos, el diseño, la metodología, las consideraciones estadísticas y la organización de un ensayo. El protocolo habitualmente proporciona también los antecedentes y la justificación del ensayo.





# ¿Qué hace un Bioestadístico?



CRD: Documento impreso, óptico o electrónico que se ha diseñado para recoger y transmitir al promotor toda la información requerida en el protocolo para cada sujeto del ensayo.



# ¿Qué hace un Bioestadístico?

Aleatorización: Procedimiento de asignación al azar de los sujetos del ensayo a los grupos de tratamiento o control, reduciéndose así el sesgo.



# ¿Qué hace un Bioestadístico?

Plan de Análisis Estadístico: documento que contiene una elaboración más técnica y detallada de las características principales del análisis descrito en el protocolo, e incluye procedimientos detallados para la ejecución del análisis estadístico de las variables primarias y secundarias.



# Ejemplo de SAP

<b>1.</b>	<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>3</b>
<b>2.</b>	<b>RESPONSIBILITIES.....</b>	<b>3</b>
<b>3.</b>	<b>STUDY OBJECTIVES .....</b>	<b>3</b>
	3.1. Primary Objectives .....	3
	3.2. Secondary objectives .....	3
<b>4.</b>	<b>DESIGN OF THE STUDY.....</b>	<b>4</b>
	4.1. STUDY WINDOWS.....	4
	4.2. PHARMACOKINETIC SAMPLING.....	4
<b>5.</b>	<b>SAMPLE SIZE AND POWER ESTIMATION.....</b>	<b>4</b>
<b>6.</b>	<b>ANALYSIS SETS.....</b>	<b>4</b>
	6.1 Full analysis Set .....	5
	6.2 Per Protocol Population.....	5
	6.3 Safety Population .....	5
<b>7.</b>	<b>PRESENTATION OF DATA .....</b>	<b>5</b>
<b>8.</b>	<b>SOFTWARE.....</b>	<b>5</b>
<b>9.</b>	<b>EFFICACY ENDPOINTS .....</b>	<b>5</b>
	9.1. Primary and Secondary Endpoints for Efficacy .....	5
	9.2. Analysis sets Analysed for Efficacy .....	5
<b>10.</b>	<b>STATISTICAL METHODOLOGY FOR EFFICACY ENDPOINTS .....</b>	<b>6</b>
	10.1. Primary hypothesis to be tested .....	6
	10.2. Efficacy Analysis.....	6
<b>11.</b>	<b>STATISTICAL METHODOLOGY FOR PHARMACOKINETIC ENDPOINTS.....</b>	<b>7</b>
	11.1. Primary hypothesis to be tested (if applicable to PK).....	7
	11.2. Analysis of Primary Pharmacokinetic Parameters .....	7
<b>12.</b>	<b>SAFETY ENDPOINTS .....</b>	<b>8</b>
	12.1. Analysis Sets Analysed for Safety.....	8
<b>13.</b>	<b>STATISTICAL METHODOLOGY FOR SAFETY ENDPOINTS .....</b>	<b>8</b>
<b>14.</b>	<b>OTHER ANALYSES .....</b>	<b>8</b>
<b>15.</b>	<b>CHANGES FROM THE PROTOCOL.....</b>	<b>8</b>
<b>16.</b>	<b>INTERIM ANALYSES.....</b>	<b>8</b>
<b>17.</b>	<b>GENERAL FORMAT OF TABLES, FIGURES AND SUBJECT DATA .....</b>	<b>9</b>

# ¿Qué hace un Bioestadístico?

Cierre de la base de datos: Medida adoptada para evitar cambios a la base de datos de un ensayo clínico.

NOTA: El cierre se produce tras la revisión de la misma, resolución de “queries”, y tras determinar que dicha base de datos está lista para el análisis,

Protocolo

Aleat.

Plan de  
Análisis  
Estadístico

Análisis  
intermedio

LPLV

Cierre  
BBDDs

CSR

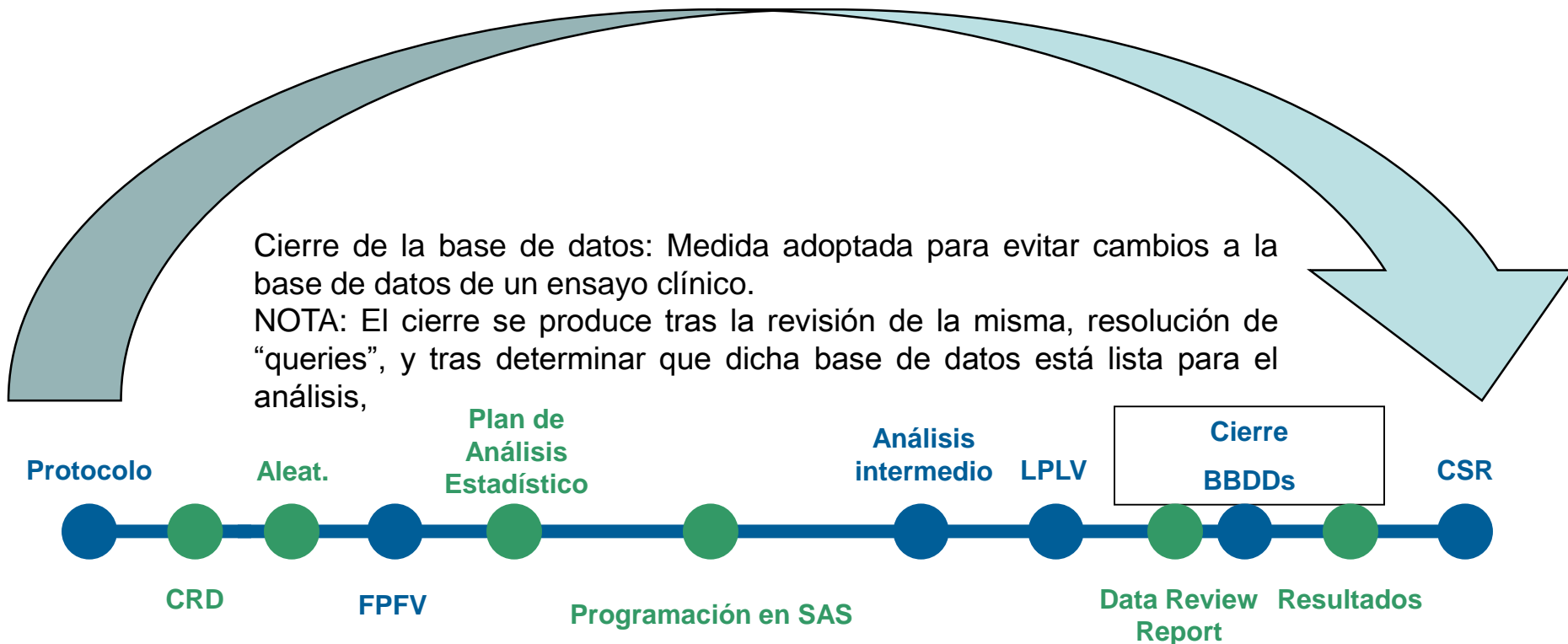
CRD

FPFV

Programación en SAS

Data Review  
Report

Resultados



# ¿Qué hace un Bioestadístico?

CSR: Descripción de los resultados del ensayo desde un punto de vista clínico

Protocolo

Aleat.

Plan de  
Análisis  
Estadístico

Análisis  
intermedio

LPLV

Cierre  
BBDDs

CSR

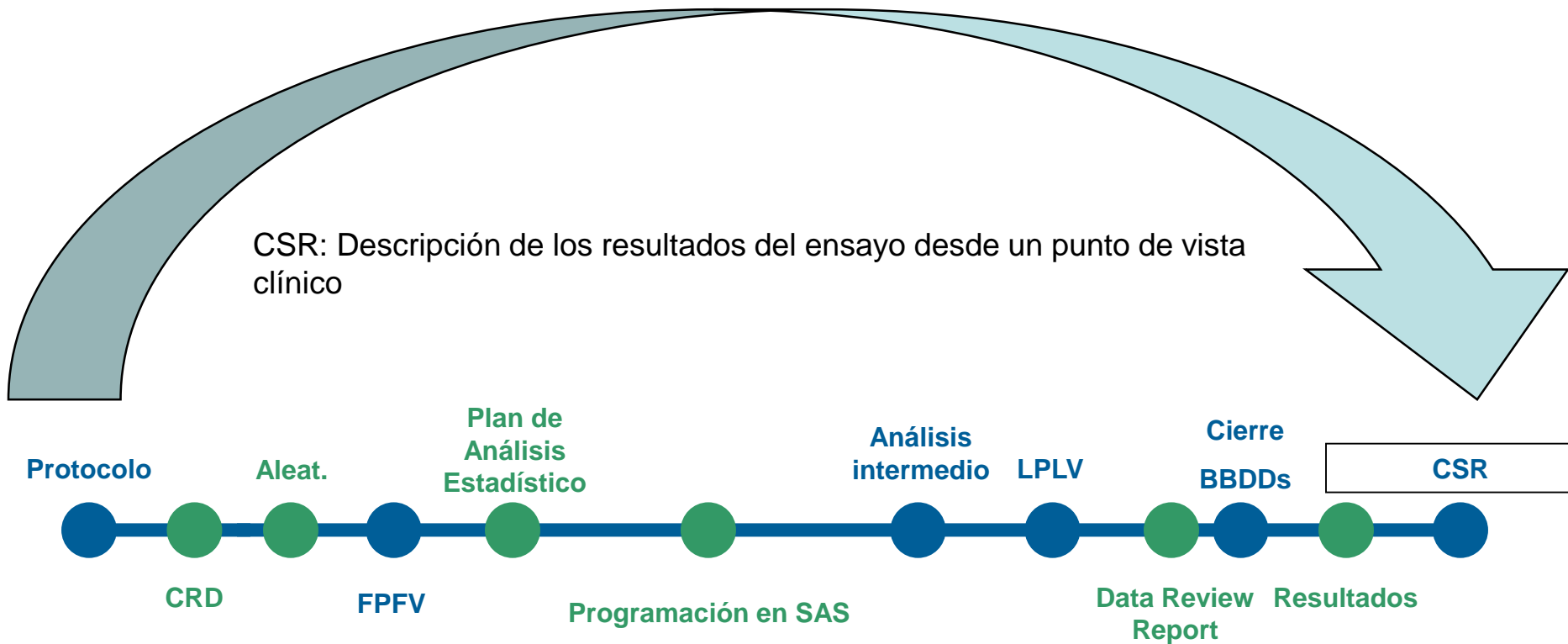
CRD

FPFV

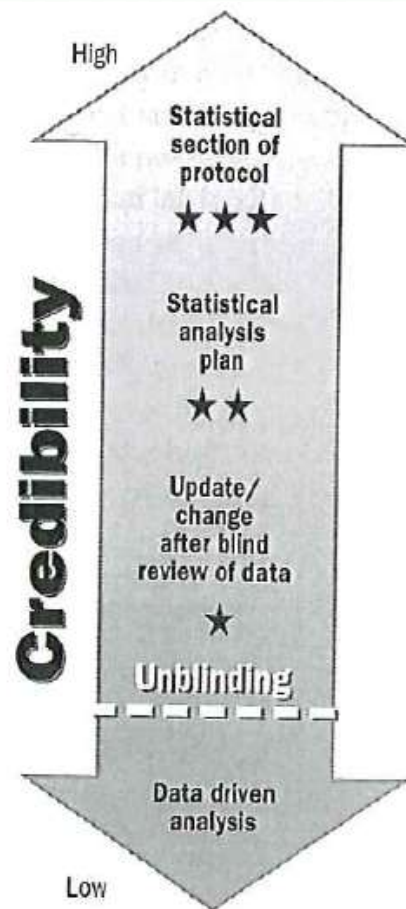
Programación en SAS

Data Review  
Report

Resultados



# Credibilidad



**Figure 1.** The hierarchy of credibility of statistical analyses.

# Guías ICH y CHMP

Conferencia internacional de armonización (ICH)  
Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP)



**"It's a baby. Federal regulations prohibit our mentioning its race, age, or gender."**



Stuart J. Pocock: “Clinical Trials. A practical approach”. Wiley, 1983

- *“El objetivo de cualquier ensayo clínico debe ser **obtener una respuesta veraz a un problema médico relevante.** Esto requiere que las conclusiones se basen en una evaluación imparcial de pruebas objetivas en lugar de en una recopilación subjetiva de opinión clínica.”*

[http://sociedad.elpais.com/sociedad/2013/03/18/actualidad/1363630643\\_033095.html](http://sociedad.elpais.com/sociedad/2013/03/18/actualidad/1363630643_033095.html)

*“Mi trabajo es frenar el optimismo de los científicos y los laboratorios”*

## Directrices

Para fármacos (<http://www.emea.europa.eu>):

- Generales: International Conference Harmonisation (ICH)
- Específicas: Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea del Medicamento

Para artículos:

- EQUATOR: Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research <http://www.equator-network.org>
  - EECCs: CONSORT
  - Observacionales: STROBE

# ICH: ¿Qué pretenden?

Metodología adecuada al objetivo y especificada a priori

Trazabilidad (e.g. SAP + Data Review)

Comprobación de la adecuación de los métodos a utilizar

Justificación de cualquier desviación al plan inicial

Análisis de sensibilidad que evalúe robustez de los resultados en distintos escenarios (e.g. uso de diferentes poblaciones: ITT/PP)

# Guías relacionadas con la estadística

- **ICH E9 Statistical Principles for Clinical Trials**
- ICH E3 Structure and Content of Clinical Study Reports
- Guideline on the Choice of the Non-Inferiority Margin
- Points to Consider on Non-Inferiority Margin
- Points to Consider on Switching between Superiority and Non-inferiority
- Points to Consider on Adjustment for baseline Covariates
- Points to Consider on Multiplicity issues in Clinical Trials
- Points to Consider on Missing Data
- Points to Consider on Application with 1.) Meta-analyses and 2.) One Pivotal study
- Note For Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence
- Reflection Paper on Methodological Issues in Confirmatory Clinical Trials with Flexible design and Analysis Plan

## ICH E9

Se focaliza en principios estadísticos

- Nos guía sobre el diseño, realización y análisis
- Se centra fundamentalmente en ensayos confirmatorios
- No especifica el uso de determinados tests estadísticos

¿A quién va dirigida?

- Estadísticos, clínicos, farmacólogos, epidemiólogos, etc...

## Minimizar sesgos

- Diseño
- Realización
- Análisis e Interpretación

## Maximizar la precisión

- Errores estándares pequeños, ICs “estrechos”

## Robustez de los datos

- Conclusiones principales del estudio no se ven afectadas cuando los análisis se llevan a cabo sobre la base de asunciones alternativas

## Control del error tipo I

- Asegurar que la probabilidad de declarar que un tratamiento es eficaz cuando realmente no lo es sea pequeña (0,05)

## Multiplicidad

- Tener más de una oportunidad de detectar diferencias (e.g. análisis intermedios, multiple endpoints)

## ICH E9 – Protocolo y SAP

El protocolo debe detallar claramente los aspectos más importantes del análisis estadístico

El protocolo (y enmiendas) debe ser aprobado por el estadístico

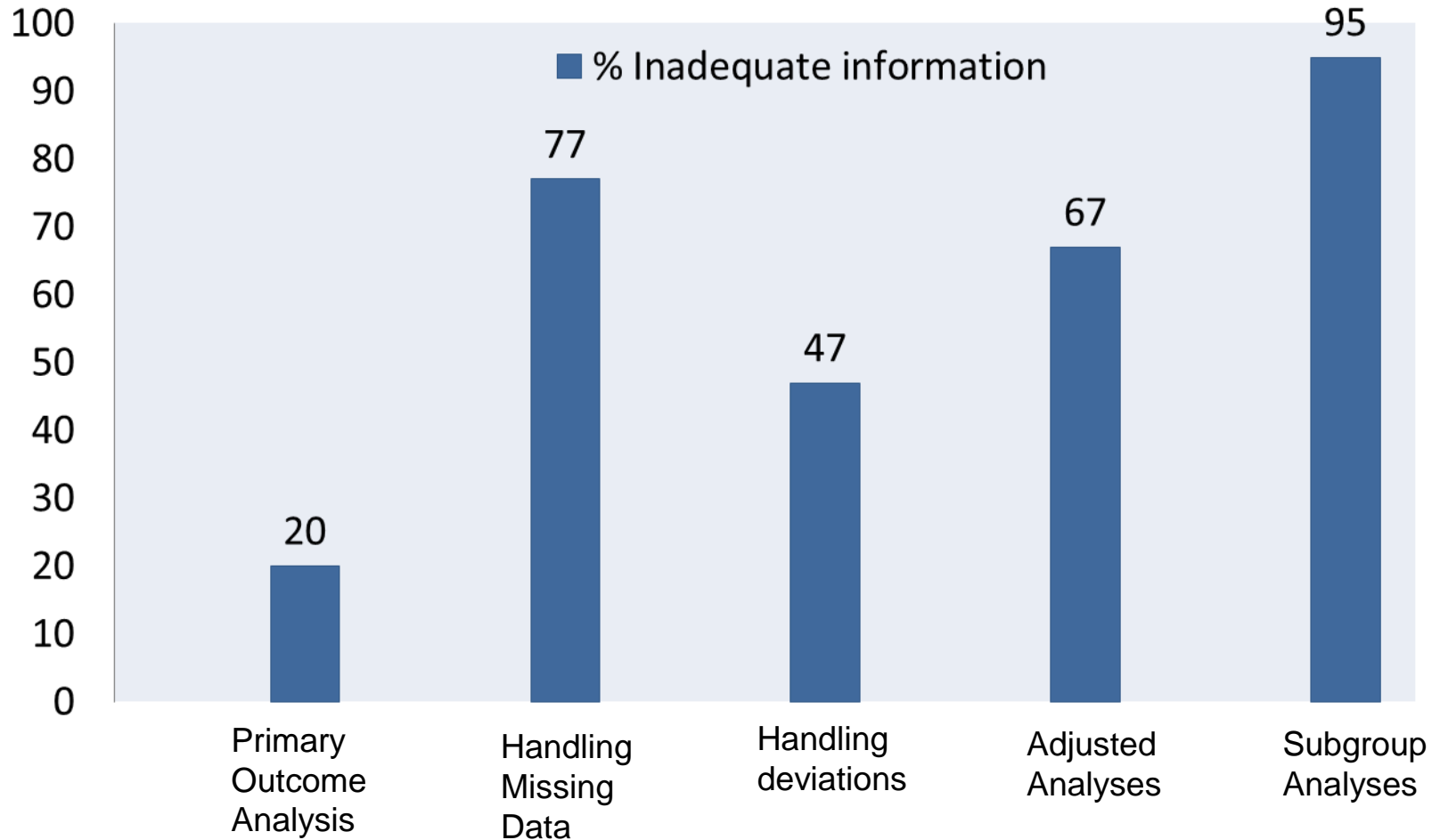
Un Plan de Análisis Estadístico (detallado/entendible !!) se debe escribir antes del cierre de la base de datos



# ICH E6 – BPC (Estadística)

- Descripción de los métodos estadísticos que se usarán, incluyendo el calendario de todos los análisis intermedios planificados.
- El número previsto de sujetos que se incluirán. En los ensayos multicéntricos, se deberá especificar el número previsto de sujetos que se incluirán en cada centro donde se realizará el ensayo.
- Justificación del cálculo del tamaño de la muestra, incluyendo la explicación del poder del ensayo y la argumentación clínica de dicho tamaño.
- El nivel de significación que será utilizado.
- Los criterios para la finalización del ensayo.
- El procedimiento utilizado para contabilizar los datos perdidos, no utilizados y erróneos.
- Procedimiento de comunicación de todas las desviaciones del plan estadístico original.
- La selección de los sujetos que se van a incluir en cada análisis.

# Ausencia de información estadística



## Confirmatorio

- Ensayo adecuadamente **controlado** en el que las hipótesis se establecen de antemano
- Adherencia al protocolo
- Queremos generalizar los resultados

## Exploratorio

- Objetivos claros y precisos, sin embargo, las pruebas de hipótesis dependen de los resultados
- *No pueden ser la base de la prueba formal de la eficacia*

## Primaria(s)

- Directamente relacionada con el objetivo principal
- En la medida de lo posible validada / usada previamente
- Utilizada para el cálculo del tamaño muestral

## Secundarias

- Variables de apoyo relacionadas con el objetivo principal
- Relacionadas con los objetivos secundarios

# ICH E9 – Evitar sesgos - Aleatorización

- Azar en la asignación de tratamientos
- Proporciona una buena base estadística para la comparación de los grupos de tratamiento
- Produce grupos de tratamiento con factores de pronóstico (medidos / no medidos) distribuidos homogéneamente



# Aleatorización

Los grupos a comparar sólo deberían diferenciarse en el tratamiento que reciben.

Si esto no fuera así las diferencias entre tratamientos se podrían deber a algún factor desbalanceado:

- Fármaco X vs. Placebo para tratar osteoporosis
- La edad es un factor de riesgo
- Los sujetos de mayor edad son reclutados en el fármaco X
- Las comparaciones entre grupos estarán sesgadas!!

# ICH E9 – Evitar sesgos - Enmascaramiento

Limita la ocurrencia de sesgos conscientes/inconscientes que surgen a partir del conocimiento de la influencia de uno de los tratamientos pueden tener en:

- Reclutamiento y asignación de sujetos
- Atenciones dispensadas a los pacientes
- Actitudes de los sujetos a los tratamientos
- Valoraciones de los outcomes
- Abandonos
- Exclusión de datos del análisis
- Elección de metodología estadística



**Dr. Pérez, ¿está seguro que es lo que llaman los estadísticos doble-cego?**

# Enmascaramiento

	Abierto	Simple ciego	Doble ciego	Triple ciego
Paciente	●	●	●	●
Investigador	●	●	●	●
<i>Estadístico</i>	●	●	●	●





# ICH E9 - Poblaciones para el Análisis

Sujetos aleatorizados

Seguridad

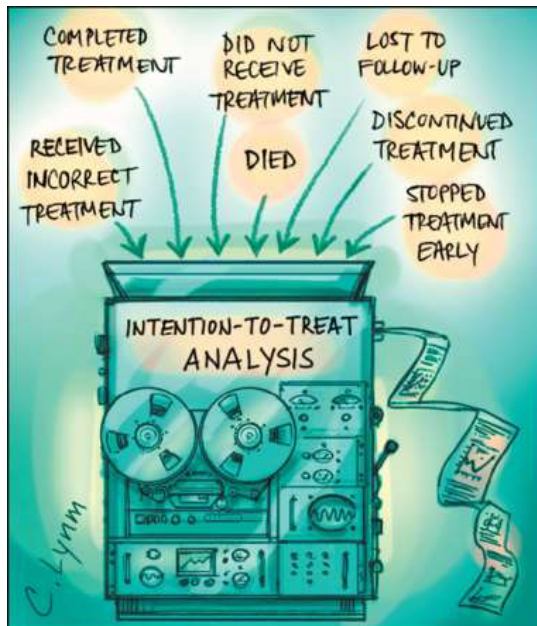
ITT (FAS)

PP

Toma de medicación

Mínima valoración eficacia

Desviaciones de protocolo



# ICH E9 - Poblaciones para el Análisis

## Full Analysis Set

- Esta población debe utilizar el principio ITT. Se deriva del subconjunto de sujetos aleatorizados con una mínima y justificada eliminación de pacientes:
- Criterios de inclusión/exclusión
  - Evaluados previamente a la aleatorización
  - Todas las desviaciones que afecten a un mismo criterio son excluidas
- No exposición al tratamiento
- Falta de datos post-aleatorización

## Principio ITT

- Los sujetos deberán ser analizados con respecto al grupo al que fueron asignados independientemente del tratamiento finalmente recibido.
- Importante
  - Excluir sujetos = Sesgos

## Criterios para definir PP

- Subgrupo de sujetos de la Full Analysis Set que mejor han cumplido los procedimientos especificados en el protocolo y que está caracterizado por criterios como:
  - Alcanzar un mínimo nivel de exposición (pre-especificado) para el régimen de tratamiento
  - Disponibilidad de valoraciones de la variable principal
  - Ausencia de desviaciones mayores de protocolo (incluyendo criterios de inclusión/exclusión)

## Usos de las poblaciones

- Estudios de superioridad
  - La población FAS es la principal para evitar ser excesivamente optimistas (e.g. no cumplidores suelen disminuir la estimación del efecto del tratamiento)
  - La población PP se utilizará de soporte
- Estudios de equivalencia o no-inferioridad
  - Tanto la FAS como la PP tienen la misma importancia

# Datos ausentes

## Valores ausentes - problemática

- Potencial fuente de sesgos en el análisis
  - Mayor cuanto mayor es la proporción de datos afectados
  - Más sesgo cuanto menos aleatorios
  - Más interferencia cuanto más relacionados con el tratamiento
- Impide la ITT

## Datos ausentes - ICH E9

### Valores ausentes

- Tratar de evitar – por diseño (sección 2.3)
- Frecuencia y tipo debe ser documentado en el CSR (5.2)
- Técnicas de imputación [LOCF.....”complex math models”] (5.2.1)
- Pueden causar desviaciones de protocolo (5.2.2)
- Revisar el patrón de ocurrencia entre grupos de tratamiento (5.2.2)
- Fuente de los sesgos (5.3)
- Pre-especificación métodos para su manejo (5.3)
- Análisis de sensibilidad (5.3)

***The best solution to handle  
missing data is to have none.  
R.A. Fisher***

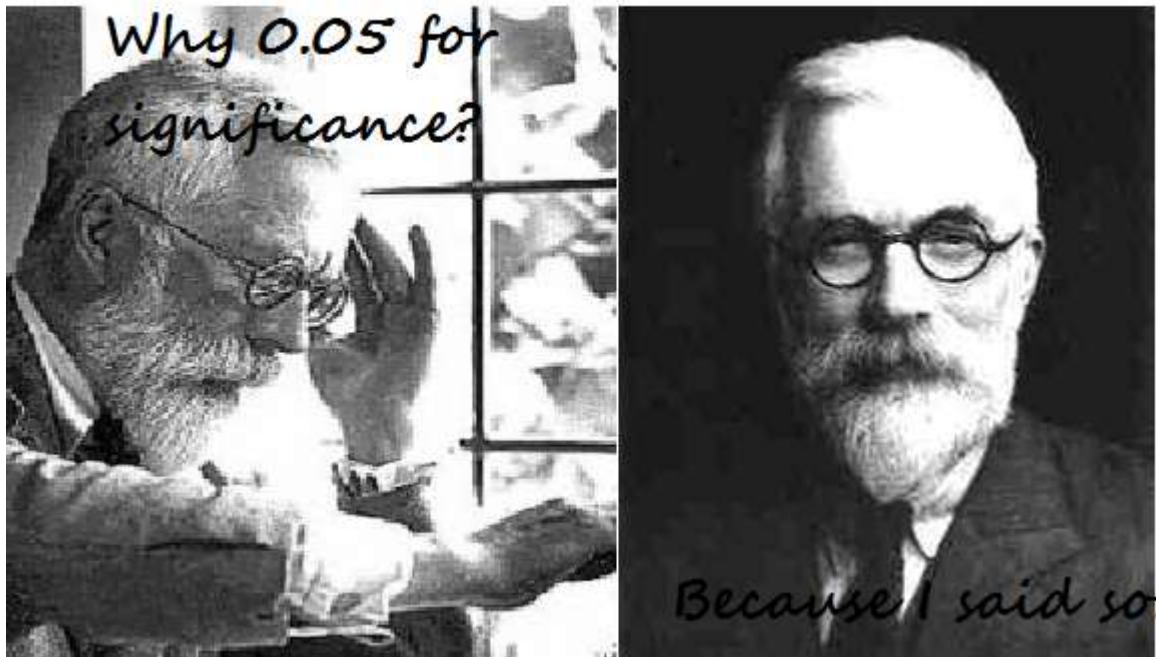


# Significación estadística e intervalos de confianza





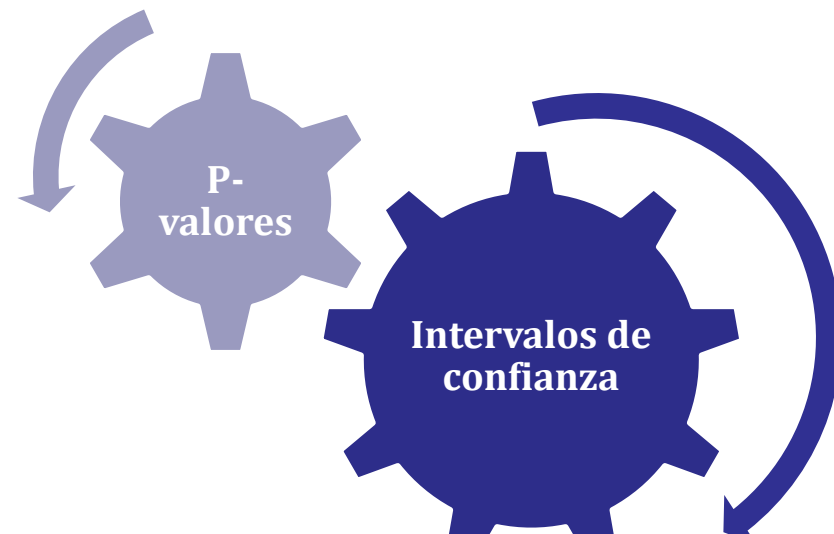
¿0,05?



*“Es práctica común la de juzgar un resultado como significativo si es de magnitud tal que no se habría producido por mero azar con frecuencia mayor de una vez cada 20 ensayos. Esto es un umbral de significación arbitrario, pero resulta a la vez conveniente para el investigador”*

## ¿Qué indican?

- El p-valor es la respuesta para...
  - “¿Existe una diferencia estadísticamente significativa entre los dos tratamientos?”
- El intervalo de confianza responde a...
  - “¿Cómo de diferentes son los tratamientos?” “¿Cuál es la precisión de la diferencia en nuestro estudio?”



# P-valor e Intervalos de Confianza

Resultados clínicamente importantes en los que  $p > 0,05$ , observados en muestras pequeñas se ignoran y clasifican como no-significativos

- Revisemos siempre el IC !!

Resultados estadísticamente significativos ( $p < 0,05$ ) se asumen como importantes

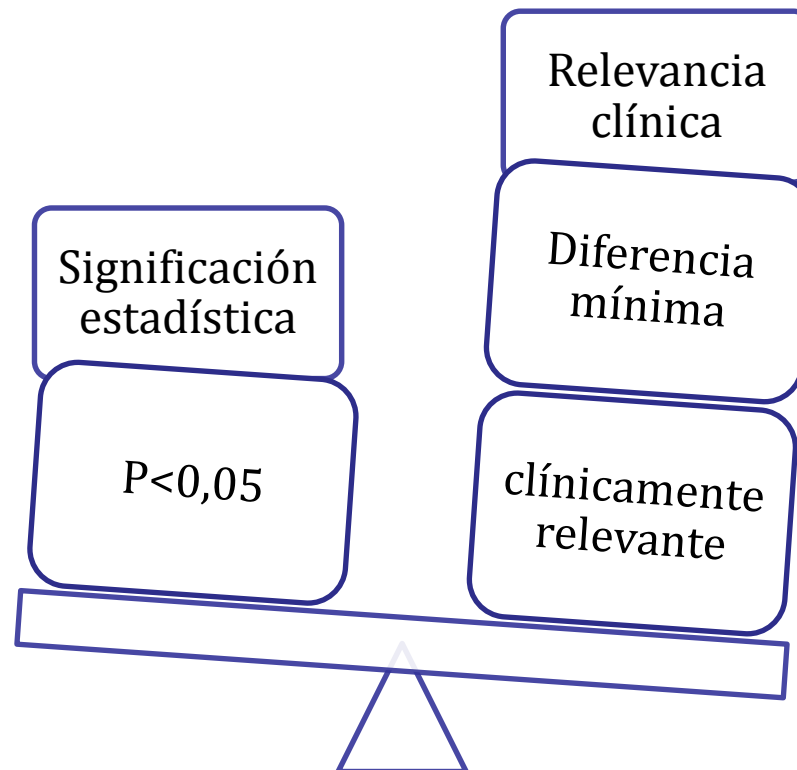
- Por definición 1 de cada 20 comparaciones en las que la hipótesis nula es “cierta”, resultará en  $p < 0,05$

Resultados estadísticamente significativos ( $p < 0,05$ ) se asumen como clínicamente importantes

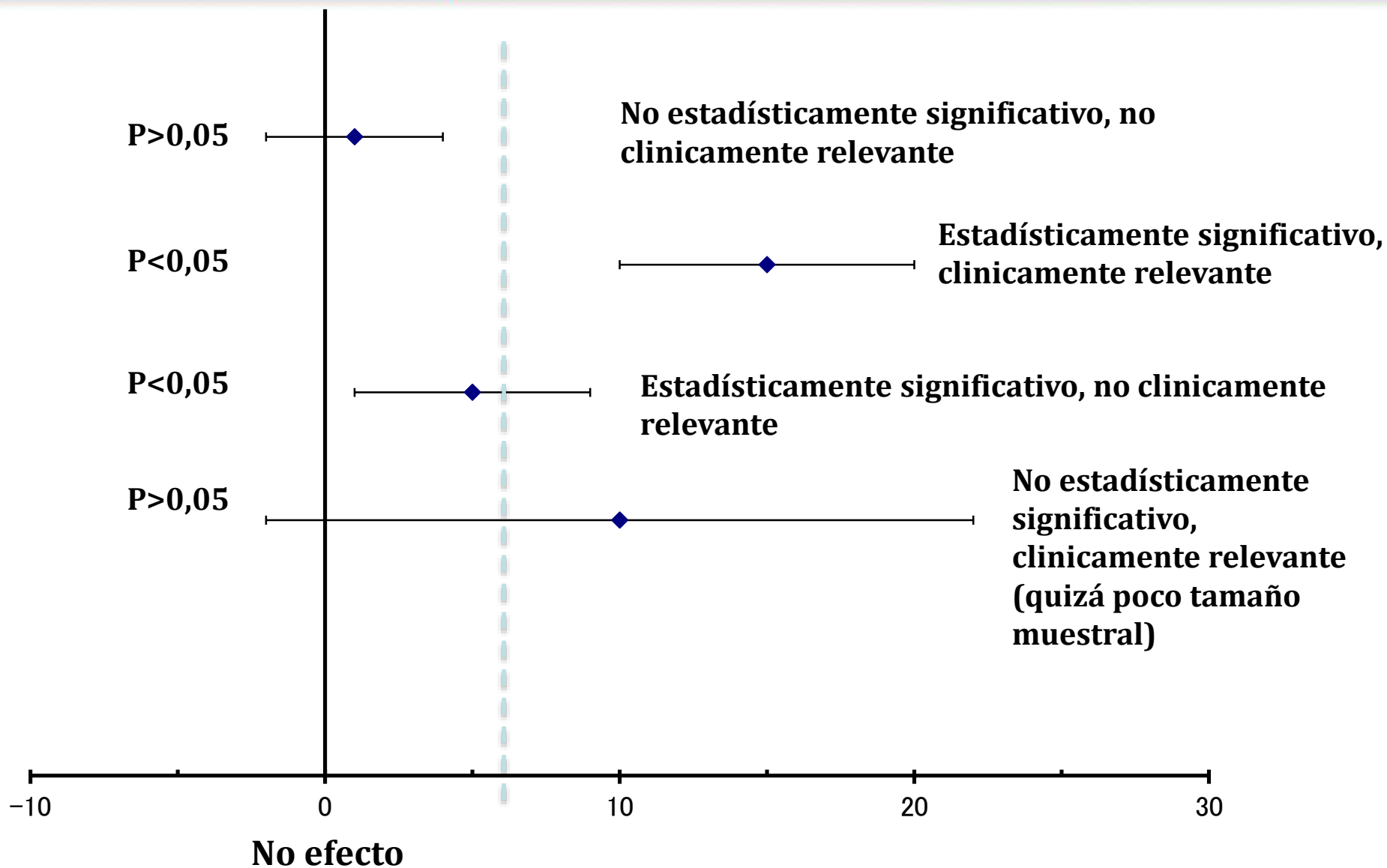
- Sólo necesitamos un tamaño muestral grande !!

# Relevancia Clínica

- Es un concepto clínico, no estadístico!
- Diferencia mínima entre dos tratamientos que consideraremos clínicamente relevante para modificar un tratamiento por otro.



# Relevancia Clínica



# **Cálculo del tamaño muestral**

## **¿qué necesitamos?**

## Tamaño muestral

$$N = \frac{\textit{presupuesto total}}{\textit{coste por paciente}} ?$$

**.....esperemos que no!**

## Tamaño muestral – ICH-E9

The number of subjects in a clinical study should always be large enough to provide a reliable answer to the question(s) addressed.

The sample size is usually determined by the primary objective of the trial.

Sample size calculation should be explicitly mentioned in the protocol .



# ¿Importa el tamaño?

## Menos de los necesarios

- No seremos capaces de realizar conclusiones porque el estudio será “underpowered”

## Más de los necesarios

- Gasto de dinero/recursos innecesarios
- Exponer más sujetos de los necesarios a productos que son “poco seguros”
- Podríamos identificar diferencias entre tratamientos irrelevantes y que posiblemente generen confusión



# ¿Por dónde empezamos?

Trabajo conjunto de Bioestadístico  
y Departamento Médico

Comprender lo que queremos  
investigar

- Enfermedad y tratamiento

El análisis que vayamos a realizar  
determinará el calculo del tamaño  
muestral

# Clasificación de los EECs por tipo de objetivo estudiado

## Definiciones (informales)

### Superioridad

- ¿Es el nuevo tratamiento mejor que el que se usa en la actualidad?

### Equivalencia

- ¿Puedo utilizar el nuevo tratamiento o el utilizado en el grupo control indistintamente?

### No-inferioridad

- Si no es mejor, ¿es el nuevo tratamiento tan bueno como el empleado en el grupo control?

# Definiciones (ICH E9)

## Superioridad

- A trial with the primary objective of showing that the response to the investigational product is superior to a comparative agent (active or placebo control).

## Equivalencia

- A trial with the primary objective of showing that the response to two or more treatments differs by an amount which is clinically unimportant. This is usually demonstrated by showing that the true treatment difference is likely to lie between a lower and an upper equivalence margin of clinically acceptable differences.

## No-inferioridad

- A trial with the primary objective of showing that the response to the investigational product is not clinically inferior to a comparative agent (active or placebo control).

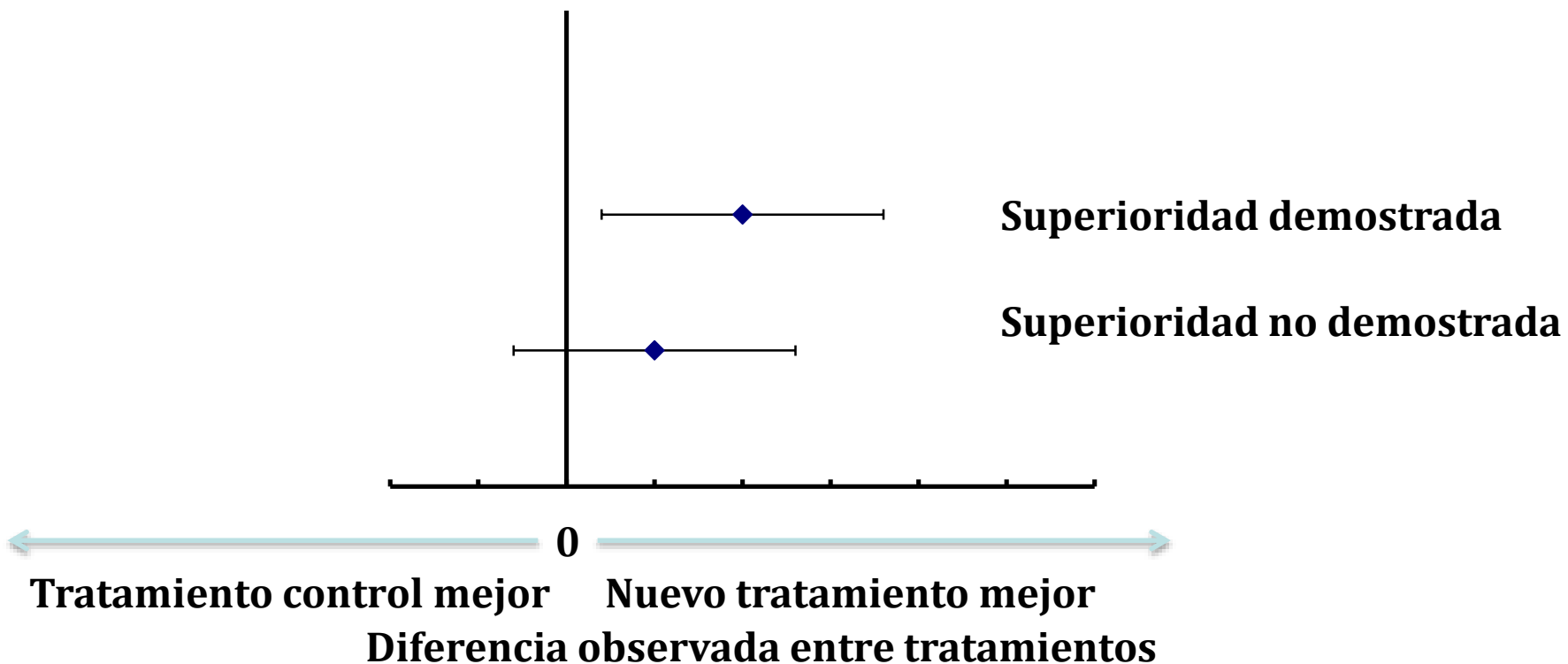
# Superioridad

Detectar diferencias entre tratamientos

Sólo estableceremos superioridad si el grupo control demuestra eficacia en nuestro ensayo

Si el nuevo tratamiento es ligeramente mejor, podremos establecer la superioridad, pero utilizando un elevado número de sujetos

# Superioridad



# Superioridad

- Hipótesis Nula:  $A=B$
- Alternativa:  $A \neq B$
- Obtenemos  $p=0,853$ 
  - ¿Implica equivalencia?
  - Nunca podemos aceptar la hipótesis nula
  - *Absence of evidence is not evidence of absence !!*

**INVISIBLE PINK  
UNICORN**



**LIKE THIS BUT INVISIBLE**



# Equivalencia

El objetivo primario es demostrar que la respuesta de dos tratamientos difiere únicamente en una cantidad considerada clínicamente no importante.

Debemos seleccionar un margen de equivalencia clínico ( $\Delta$ ) que vendrá definido como la máxima diferencia que es clínicamente aceptable entre los tratamientos, y por lo tanto una diferencia mayor a la propuesta tendría inconvenientes en la práctica clínica.

Si los dos tratamientos son declarados equivalentes, entonces el intervalo de confianza bilateral al 95% (que define el rango de diferencias plausibles entre los dos tratamientos) deberá caer enteramente entre el intervalo definido por  $-\Delta$  y  $+\Delta$ .

# Delta

Se establece al inicio del estudio

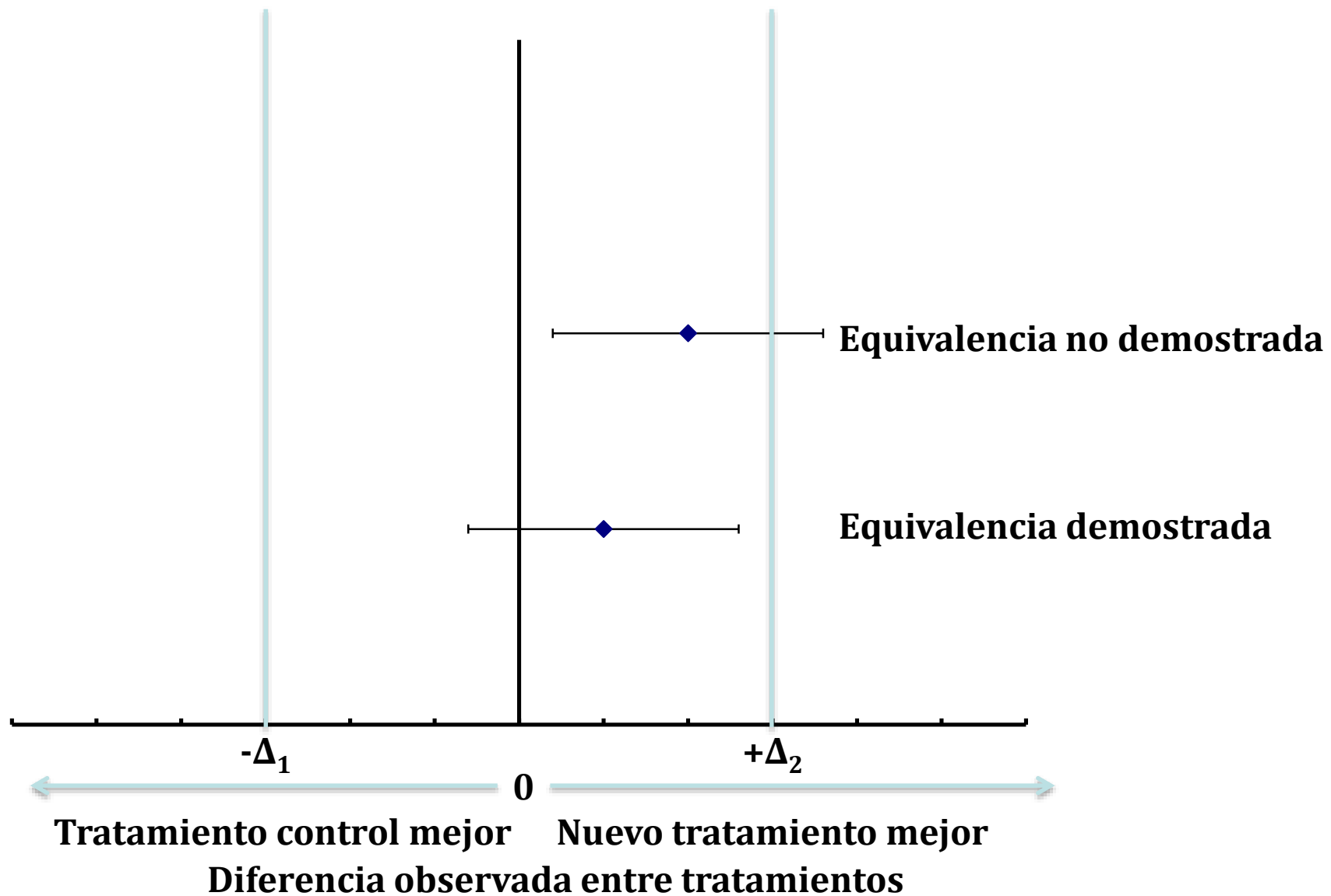
Máxima diferencia entre los tratamientos que consideraremos clínicamente irrelevante

Es un intervalo definido entre dos límites:  $\Delta_1$  y  $\Delta_2$

Requiere consenso clínico y aprobación de las agencias reguladoras

La guías orientan pero no especifican un valor predefinido

# Equivalencia



# No-inferioridad

Trata de demostrar que el producto en investigación no es peor que el comparador por una pre-especificada y pequeña cantidad (parámetro conocido como delta,  $\Delta$ )

En ocasiones podemos interpretar un estudio de no-inferioridad como uno de superioridad, ya que si el intervalo de confianza al 95% además de estar por encima del  $-\Delta$  está por encima del 0 tendremos evidencia de superioridad en términos de una significación estadística al 5%

Fenómeno del *biocreep* = posibilidad de aceptar como equivalentes tratamientos cada vez menos eficaces, al ir comparando con tratamientos progresivamente peores. Solución = Escoger siempre la mejor pauta de control existente.

# No-inferioridad

El diseño ideal incluiría un comparador activo y un placebo

El placebo permitirá establecer superioridad y por ello validar internamente el estudio

El margen de no inferioridad se determinará por una combinación de consideraciones clínicas y estadísticas

## Elección $\Delta$

- $\Delta$  = Las diferencias entre el fármaco experimental y el control activo no son superiores a una magnitud prefijada.
- El margen de no inferioridad se determinará por una combinación de consideraciones clínicas y estadísticas
- Por lo general  $1/2$  como máximo (preferiblemente  $1/3$ ) del efecto establecido

# Elección $\Delta$

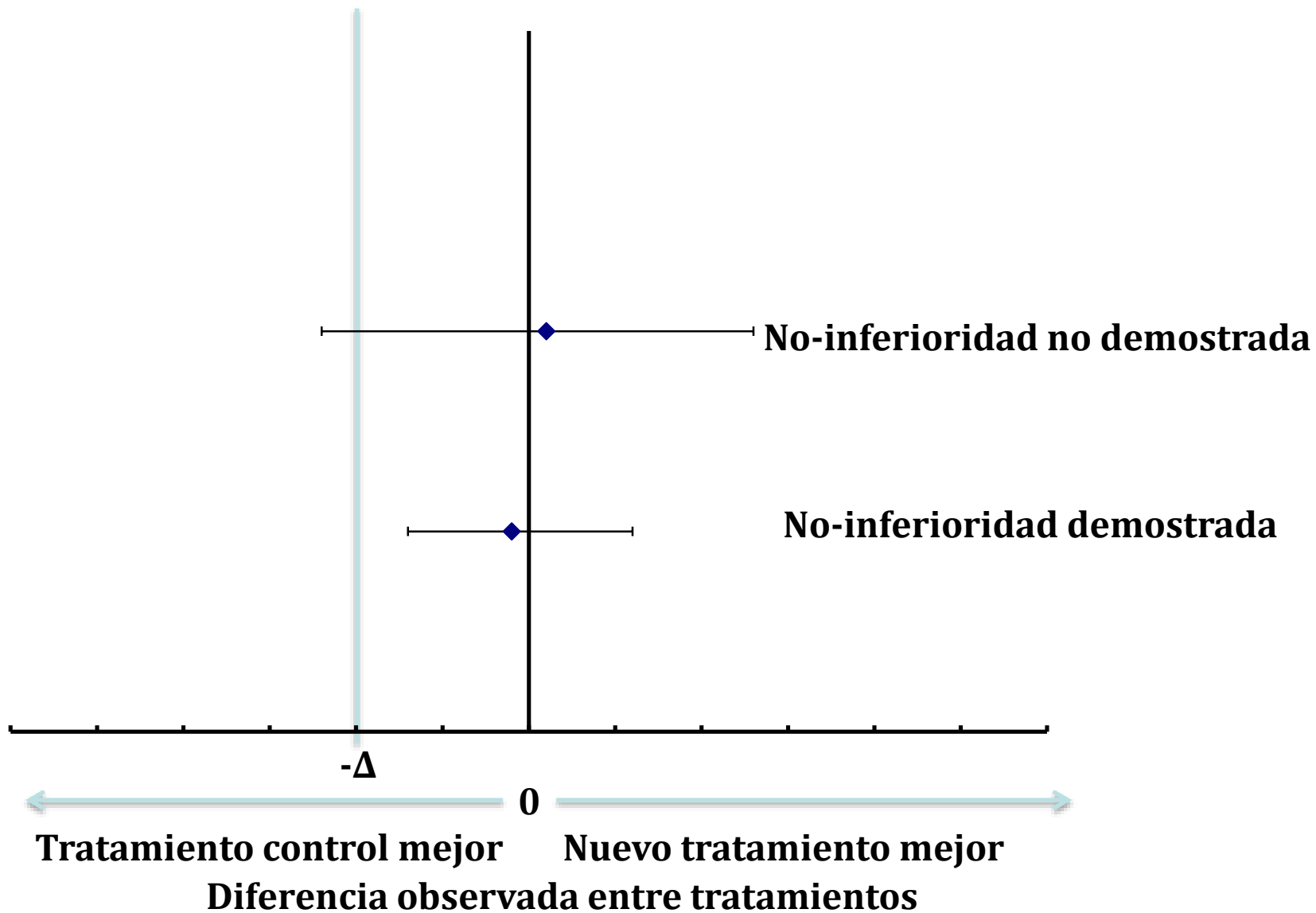
- Datos históricos con estudios utilizando placebo (estudios grandes o bien utilizando técnicas de meta-análisis)
- **Razonamiento estadístico**
  - Proporción de curación
    - 75% grupo activo
    - 55% grupo placebo
    - Diferencia de proporciones: 20% IC 95% (14%, 26%)
    - $\Delta = \frac{1}{2} \times 14\% = 7\%$  or  $\frac{1}{3} \times 14\% = 4.7\% \rightarrow \Delta = 5\%$

## Elección $\Delta$

- La conclusión de no-inferioridad con un  $\Delta = 5\%$  nos dirá que, en el peor de los casos, el nuevo tratamiento tendrá una tasa de curación de un 5% por debajo del grupo control
- **Razonamiento clínico**
  - Diferencias del 5% son clínicamente irrelevantes
  - El precio a pagar por obtener otros beneficios (e.g. mejor perfil de seguridad)



# No-inferioridad



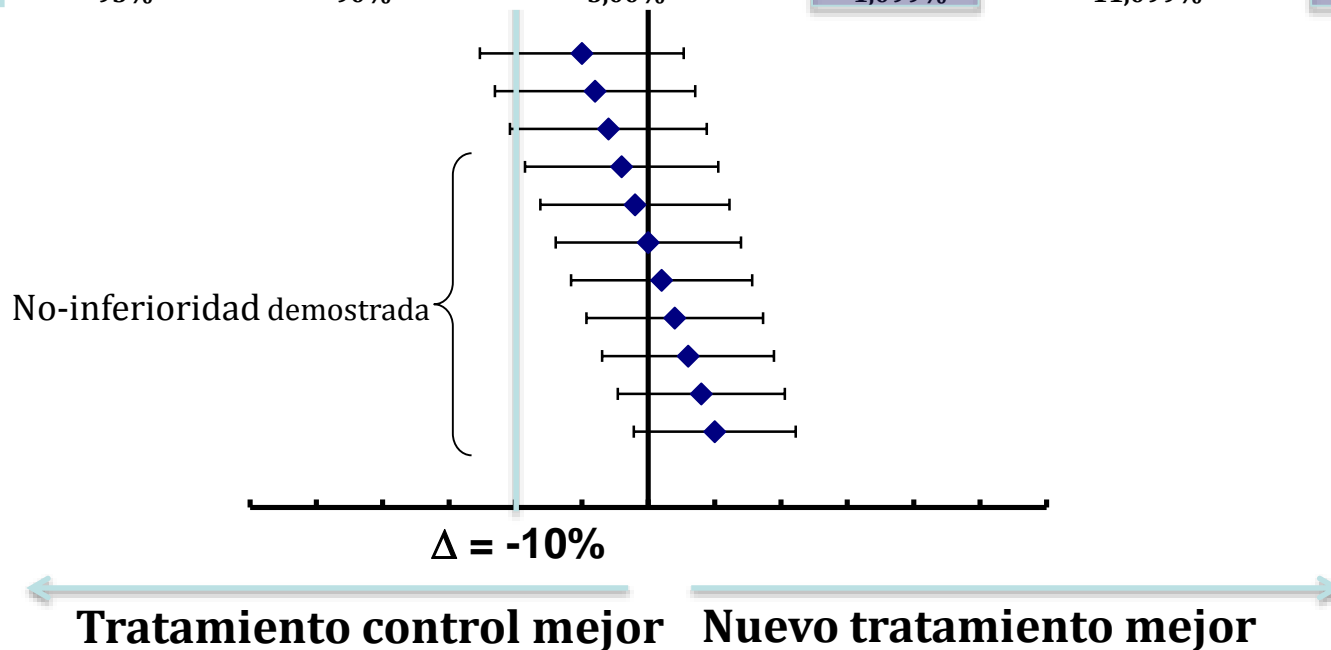
## No-inferioridad: Ejemplo

**De estudios previos se estima que la proporción de pacientes “respondedores” es del 90% en el grupo control (gold-standard)....y queremos intentar demostrar la no-inferioridad de un nuevo tratamiento.**

**Asimismo, se determina que la máxima diferencia clínicamente aceptable entre ambos tratamientos será del 10% ( $\Delta$ ).**

# No-inferioridad: Ejemplo

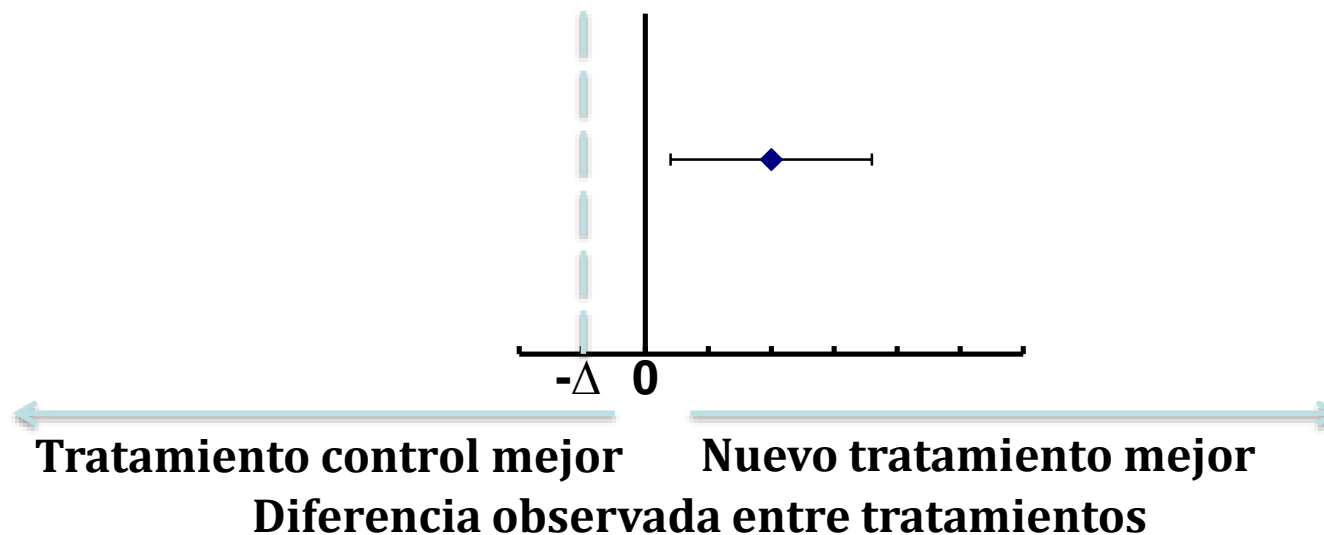
Nº simulación	Nuevo tratamiento (A)	Grupo control (B)	Diferencia de proporciones A - B	IC 95% para la diferencia de proporciones		p-valor
S1	85%	90%	-5,00%	-12,671%	2,671%	0,1007
S2	86%	90%	-4,00%	-11,544%	3,544%	0,0595
S3	87%	90%	-3,00%	-10,412%	4,412%	0,0321
S4	88%	90%	-2,00%	-9,274%	5,274%	0,0156
S5	89%	90%	-1,00%	-8,130%	6,130%	0,0067
S6	90%	90%	0,00%	-6,978%	6,978%	0,0025
S7	91%	90%	1,00%	-5,819%	7,819%	0,0008
S8	92%	90%	2,00%	-4,653%	8,653%	0,0002
S9	93%	90%	3,00%	-3,478%	9,478%	<0,0001
S10	94%	90%	4,00%	-2,293%	10,293%	<0,0001
S11	95%	90%	5,00%	-1,099%	11,099%	<0,0001



# Cambios de hipótesis

## De No-inferioridad a Superioridad

- 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.*



# Biocreep

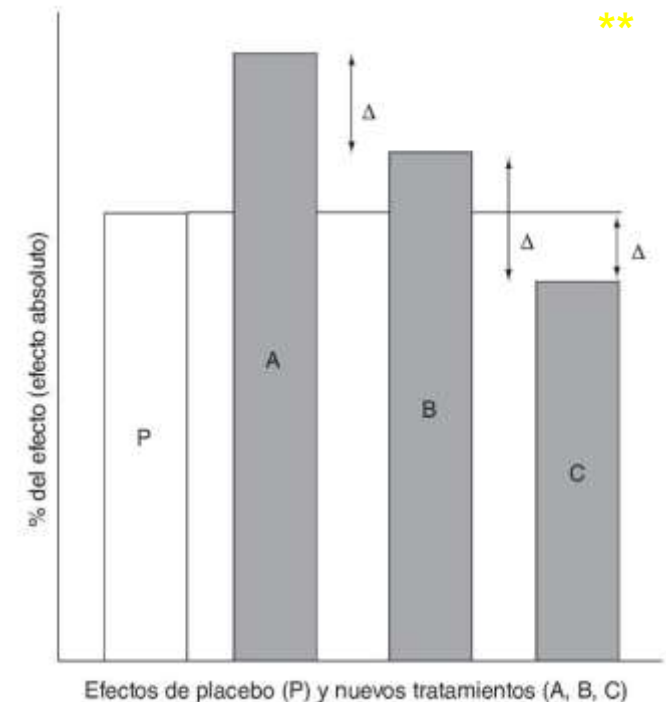
Aceptar como equivalentes tratamientos cada vez menos eficaces, al ir comparando con tratamientos progresivamente peores. Este fenómeno puede superarse si en los ensayos de equivalencia se escoge siempre la mejor pauta de control existente.\*

## Solución:

**Seleccionar el mejor comparador activo**

**Inclusión de placebo**

**Delta seleccionado apropiadamente**



\* Med Clin (Barc). 2007;129:736-45. - vol.129 núm 19

\*\* Neurol Arg. 2010;02:42-9 - vol.02 núm 01



## **Superioridad:**

- Detectar diferencias entre dos fármacos



## **Equivalencia:**

- Confirmar la ausencia de diferencias significativas entre dos fármacos



## **No-inferioridad:**

- Mostrar que el nuevo fármaco no es peor que el activo por más de una cantidad prefijada

**Gracias!**