



Evaluación en Salud Pública

Políticas e intervenciones en Salud Pública de la RCESP - *Red de Centros de investigación cooperativa en Epidemiología y Salud Pública*

Nuevos diseños en la evaluación de intervenciones terapéuticas.

Diseños de No-inferioridad

Nov-2004

Ferran.Torres@uab.es

1

Ensayo Clínico. Guidelines relacionadas

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE
STATISTICAL PRINCIPLES FOR CLINICAL TRIALS

Recommended for Adoption
at Step 4 of the ICH Process
on 5 February 1998
by the ICH Steering Committee



The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
Evaluation of Medicines for Human Use
London, 27 July 2000
CPMP/EWP/482/99

COMMITTEE FOR PROPRIETARY MEDICINAL PRODUCTS
(CPMP)

POINTS TO CONSIDER ON SWITCHING BETWEEN SUPERIORITY
AND NON-INFERIORITY

Oct-2004

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE
CHOICE OF CONTROL GROUP AND RELATED
ISSUES IN CLINICAL TRIALS
E10

Recommended for Adoption
at Step 4 of the ICH Process
on 20 July 2000
by the ICH Steering Committee



The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
Evaluation of Medicines for Human Use

London, 26 February 2004
CPMP/EWP/2158/99 draft

COMMITTEE FOR PROPRIETARY MEDICINAL PRODUCTS
(CPMP)

DRAFT

POINTS TO CONSIDER ON THE CHOICE OF NON-INFERIORITY
MARGIN

Ferran.Torres@uab.es

2

OBJETIVOS DEL ENSAYO CLÍNICO

- ◆ Demostración de la eficacia y/o seguridad de un tratamiento (per se).



ENSAYOS FRENTE A PLACEBO

- ◆ Evaluación comparativa de la eficacia, seguridad, relación beneficio/riesgo de dos o más alternativas terapéuticas.



ENSAYOS FRENTE A COMPARADOR ACTIVO

Oct-2004

Ferran.Torres@uab.es

3

Ensayos para evaluar superioridad

- ◆ El objetivo principal es mostrar que la respuesta al producto en investigación es superior al agente comparativo (control activo o placebo)
- ◆ Científicamente es el ensayo más convincente
- ◆ Es el más común

Oct-2004

Ferran.Torres@uab.es

4

Placebo

VENTAJAS

- ◆ Capacidad de demostrar diferencias de forma creíble
- ◆ Medición de la eficacia y seguridad absolutas
- ◆ Eficiencia
- ◆ Minimización de las expectativas de médico y paciente

DESVENTAJAS

- ◆ Problemas éticos
- ◆ Problemas prácticos
- ◆ Ausencia de información comparativa

Oct-2004

Ferran.Torres@uab.es

5

Control Activo

VENTAJAS

- ◆ Aspectos éticos y prácticos
- ◆ Eficacia y seguridad comparativas

DESVENTAJAS

- ◆ Imposibilidad de requerir superioridad
- ◆ Dificultad en la interpretación de la no-inferioridad
- ◆ Estudios menos eficientes

Oct-2004

Ferran.Torres@uab.es

6

ENSAYOS DE NO-INFERIORIDAD

NECESIDAD

- ◆ **Implicaciones legales.**
- ◆ Implicaciones metodológicas.
- ◆ Limitaciones éticas y prácticas al uso de placebo.
- ◆ Limitaciones prácticas a la superioridad frente a control activo.
- ◆ Necesidad de información comparativa.
- ◆ Posibles valores añadidos.

Oct-2004

Ferran.Torres@uab.es

7



Oct-2004

Ferran.Torres@uab.es

8

ENSAYOS DE NO-INFERIORIDAD

NECESIDAD

- ◆ Implicaciones legales.
- ◆ **Implicaciones metodológicas.**
- ◆ Limitaciones éticas y prácticas al uso de placebo.
- ◆ Limitaciones prácticas a la superioridad frente a control activo.
- ◆ Necesidad de información comparativa.
- ◆ Posibles valores añadidos.

Oct-2004

Ferran.Torres@uab.es

9

Pruebas de hipótesis... Igualdad?

$$H_0: \theta_T = \theta_C$$

$$H_1: \theta_T \neq \theta_C$$

- $P < 0,05$:
 - Se puede concluir que hay diferencias.
- $P \geq 0,05$:
 - No se puede afirmar que existan diferencias, ya que con la potencia disponible no se detectan, pero no significa que sean iguales.
 - Solo tenemos certeza si se cumple la hipótesis alternativa.
 - Inadecuado para conocer igualdades.

Oct-2004

Ferran.Torres@uab.es

10

ENSAYOS DE NO-INFERIORIDAD

NECESIDAD

- ◆ Implicaciones legales.
- ◆ Implicaciones metodológicas.
- ◆ Limitaciones éticas y prácticas al uso de placebo.
- ◆ Limitaciones prácticas a la superioridad frente a control activo.
- ◆ Necesidad de información comparativa.
- ◆ Posibles valores añadidos.

Oct-2004

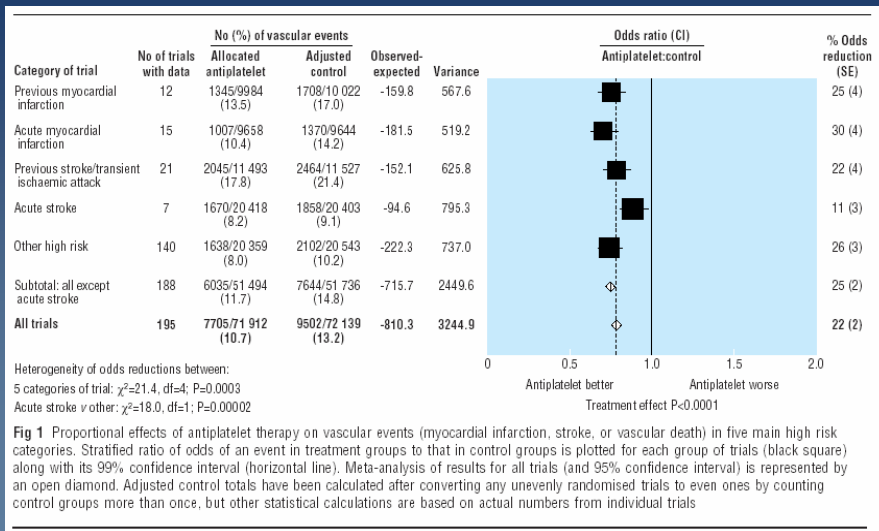
Ferran.Torres@uab.es

11

Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients

BMJ 2002;324:71-86

Antithrombotic Trialists' Collaboration



Oct-2004

Ferran.Torres@uab.es

12

ENSAYOS DE NO-INFERIORIDAD

NECESIDAD

- ◆ Implicaciones legales.
- ◆ Implicaciones metodológicas.
- ◆ Limitaciones éticas y prácticas al uso de placebo.
- ◆ Limitaciones prácticas a la superioridad frente a control activo.
- ◆ Necesidad de información comparativa.
- ◆ Posibles valores añadidos.

Oct-2004

Ferran.Torres@uab.es

13

ARTICLES

Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials
Lancet 2001,356: 1668-75

Michel D Ferrari, Krista I Roen, Richard B Lipton, Peter J Goadsby

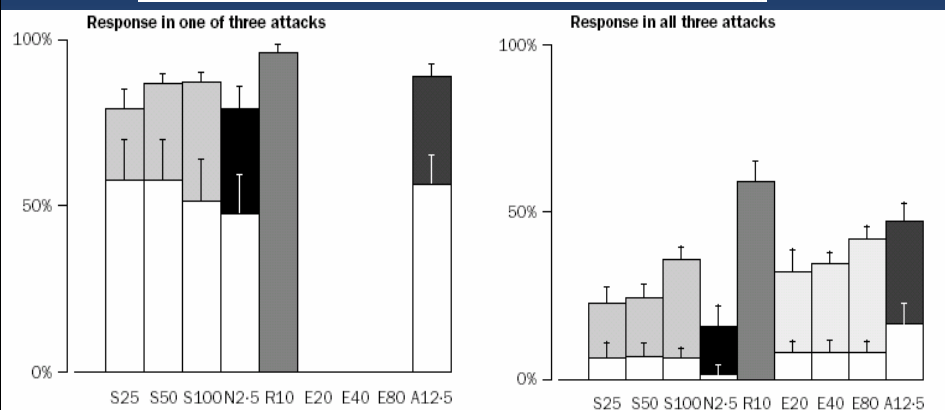


Figure 3: **Intra-individual consistency**
 2 h headache response and pain free in at least one of three attacks, at least two of three, and all three attacks for each triptan. Data are presented as group result and 95% CI. For each drug the white bar indicates the consistency rate for placebo. For rizatriptan this could not be calculated due to the different design. S=sumatriptan, N=naratriptan, R=rizatriptan, E=eletriptan, A=almotriptan.

Oct-2004

Ferran.Torres@uab.es

14

ENSAYOS DE NO-INFERIORIDAD

NECESIDAD

- ◆ Implicaciones legales.
- ◆ Implicaciones metodológicas.
- ◆ Limitaciones éticas y prácticas al uso de placebo.
- ◆ Limitaciones prácticas a la superioridad frente a control activo.
- ◆ Necesidad de información comparativa.
- ◆ Posibles valores añadidos.

Oct-2004

Ferran.Torres@uab.es

15

Valores añadidos

- ◆ Posología: 1 vez al día
- ◆ Vía: vía oral
- ◆ Seguridad: Acontecimientos adversos
- ◆ Poblaciones especiales: Ancianos, pediatría
- ◆ Interacciones

Oct-2004

Ferran.Torres@uab.es

16

Ensayos de Equivalencia

- ◆ Ensayos de **bioequivalencia** (producto genérico vs comercializado)
- ◆ Nuestro producto no es peor y puede presentar otras ventajas (seguridad, comodidad posológica ...)
 - **No-inferioridad**

Oct-2004

Ferran.Torres@uab.es

17

ESTUDIO DE SUPERIORIDAD



Oct-2004

Ferran.Torres@uab.es

18

ESTIMACIÓN POR INTERVALO (ESTUDIO DE SUPERIORIDAD)

Es estadísticamente significativa



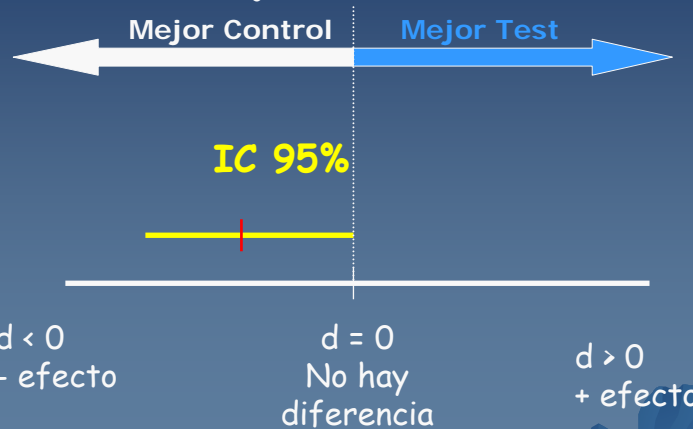
Oct-2004

Ferran.Torres@uab.es

19

ESTIMACIÓN POR INTERVALO (ESTUDIO DE SUPERIORIDAD)

Es estadísticamente significativa con $P=0,05$
(justo en el límite)



Oct-2004

Ferran.Torres@uab.es

20

ESTUDIO DE EQUIVALENCIA



Delta: (δ, Δ)

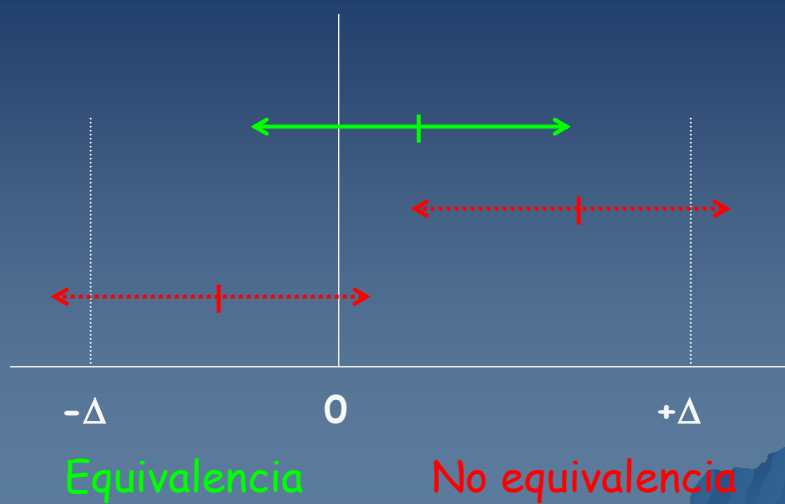
- mayor diferencia sin relevancia clínica
- la menor diferencia con relevancia clínica

Oct-2004

Ferran.Torres@uab.es

21

EQUIVALENCIA

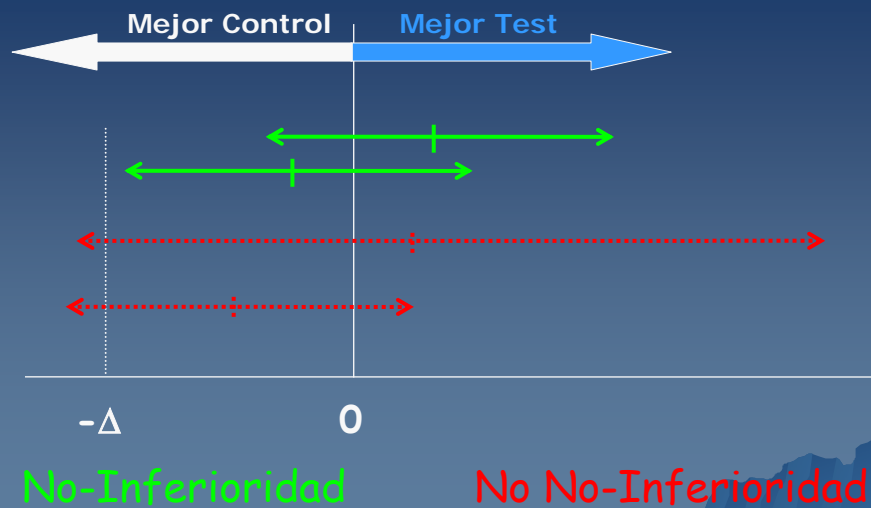


Oct-2004

Ferran.Torres@uab.es

22

NO-INFERIORIDAD TERAPÉUTICA



Oct-2004

Ferran.Torres@uab.es

23

ENSAYOS DE NO-INFERIORIDAD

PREMISAS

- ◆ El control activo posee un determinado efecto.
- ◆ Las diferencias entre el fármaco experimental y el control activo no son superiores a una magnitud prefijada.
- ◆ Si fueran superiores a esa magnitud, las detectaríamos.

Oct-2004

Ferran.Torres@uab.es

24

ENSAYOS DE NO-INFERIORIDAD

- ◆ El control activo posee un determinado efecto. **Sensibilidad a los efectos del fármaco**
- ◆ Las diferencias entre el fármaco experimental y el control activo no son superiores a una magnitud prefijada. **Margen de no-inferioridad**
- ◆ Si fueran superiores a esa magnitud, las detectaríamos. **Sensibilidad del estudio**

Oct-2004

Ferran.Torres@uab.es

25

ENSAYOS DE NO-INFERIORIDAD

Dificultades en determinar la sensibilidad a los efectos del fármaco

- ◆ Efecto placebo muy marcado y variable.
- ◆ Enfermedades en las que el efecto del tratamiento es pequeño y variable.
- ◆ Ausencia de estudios con las mismas variables de eficacia.
- ◆ Ausencia de estudios comparativos con placebo.

Oct-2004

Ferran.Torres@uab.es

26

ENSAYOS DE NO-INFERIORIDAD

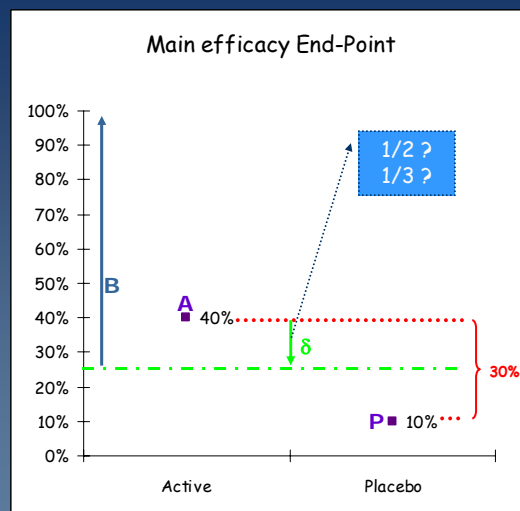
Margen de no-inferioridad

- ◆ Basado en los datos conocidos sobre el control activo.
- ◆ En principio menor que la menor de las diferencias entre el control activo y placebo.
- ◆ Opción más conservadora:
 - Más segura
 - Más cara
 - ¿Siempre éticamente aceptable?

Oct-2004

Ferran.Torres@uab.es

27

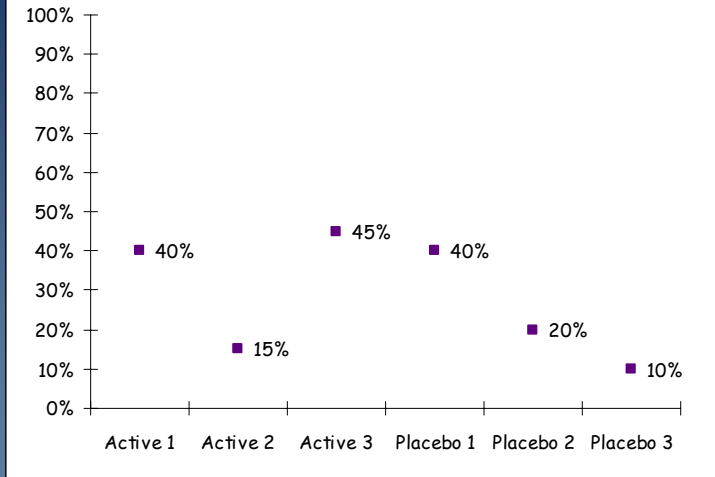


Oct-2004

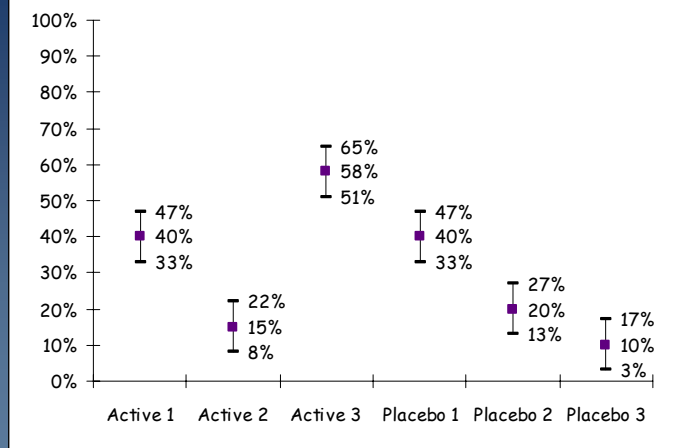
Ferran.Torres@uab.es

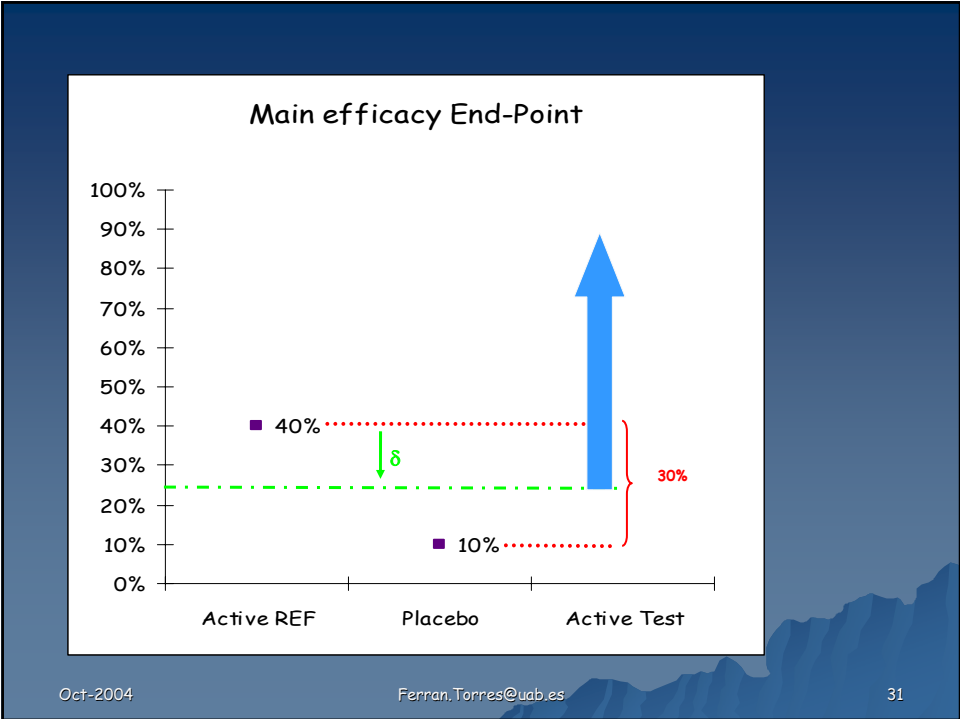
28

Main efficacy End-Point



Main efficacy End-Point





Escala de medición del efecto

Ref.	Test	Dif _{abs}	Dif _{rel}	RR	OR
80.0%	75.0%	-5.0%	-6.3%	0.938	0.750
15.0%	10.0%	-5.0%	-33.3%	0.667	0.630
15.0%	14.0%	-1.0%	-6.7%	0.933	0.922

Oct-2004 Ferran.Torres@uab.es 32

ENSAYOS DE NO-INFERIORIDAD

Sensibilidad del ensayo

- ◆ Cumplimiento terapéutico pobre.
- ◆ Medicación concomitante.
- ◆ Enfermedades con tendencia a la mejoría espontánea.
- ◆ Criterios de selección muy laxos.
- ◆ Medición del efecto poco sensible.
- ◆ Excesiva variabilidad en la medición.
- ◆ Evaluación sesgada por el hecho de conocer que ambos tratamientos son activos.

Oct-2004

Ferran.Torres@uab.es

33

ENSAYOS DE NO-INFERIORIDAD

Sesgos

- ◆ Sesgos que tienden a favorecer al tratamiento experimental.
- ◆ Sesgos que tienden a favorecer al tratamiento control.
- ◆ Sesgos que tiendan a minimizar las diferencias.
- ◆ Sesgos que tiendan a maximizar las diferencias.

Oct-2004

Ferran.Torres@uab.es

34

ENSAYOS DE NO-INFERIORIDAD

Diseño (I)

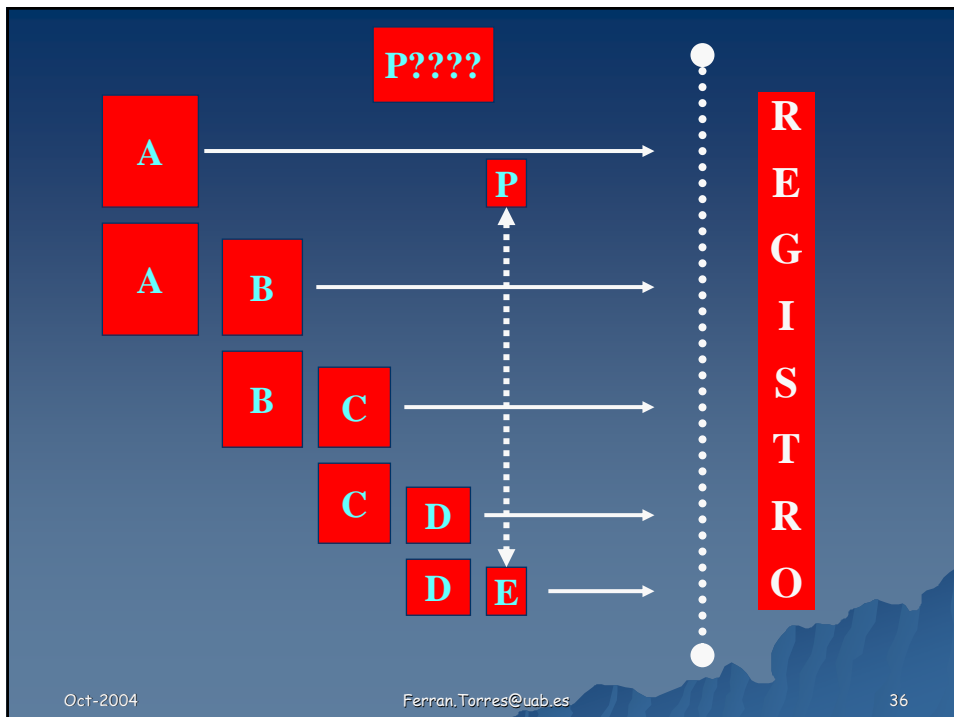
◆ TRATAMIENTO CONTROL

- Idealmente considerado como el estándar de tratamiento.
- Superioridad demostrada frente a placebo.
- El simple hecho de que un fármaco esté registrado no lo legitima como tratamiento control en un estudio de no-inferioridad.

Oct-2004

Ferran.Torres@uab.es

35



Oct-2004

Ferran.Torres@uab.es

36

ENSAYOS DE NO-INFERIORIDAD

Diseño (II)

◆ VALIDACIÓN EXTERNA

- Criterios de inclusión/exclusión.
- Pauta de dosificación.
- Variable principal de eficacia.
- Seguimiento.

Oct-2004

Ferran.Torres@uab.es

37

ENSAYOS DE NO-INFERIORIDAD

Diseño (II)

◆ TIPO DE ANALISIS

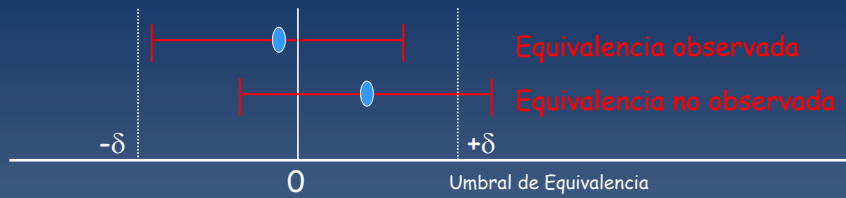
- Intención de tratar.
 - ◆ Incrementa el ruido de fondo.
 - ◆ Estrecha los intervalos de confianza.
- Por protocolo.

Oct-2004

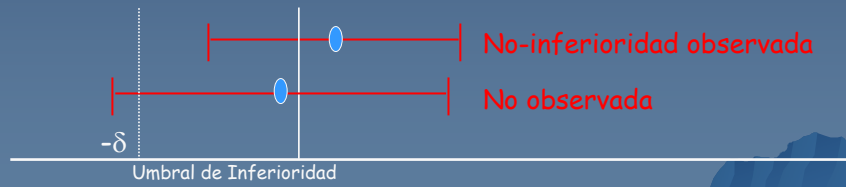
Ferran.Torres@uab.es

38

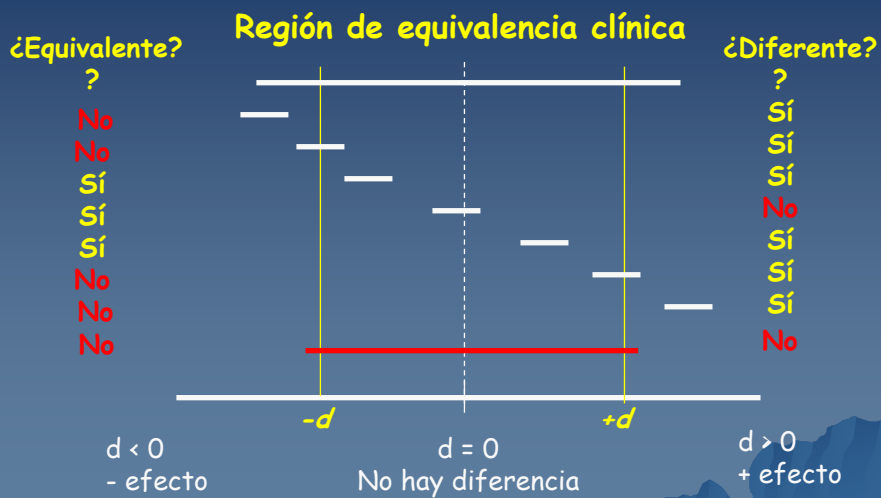
Intervalo de confianza para evaluar ensayos de equivalencia



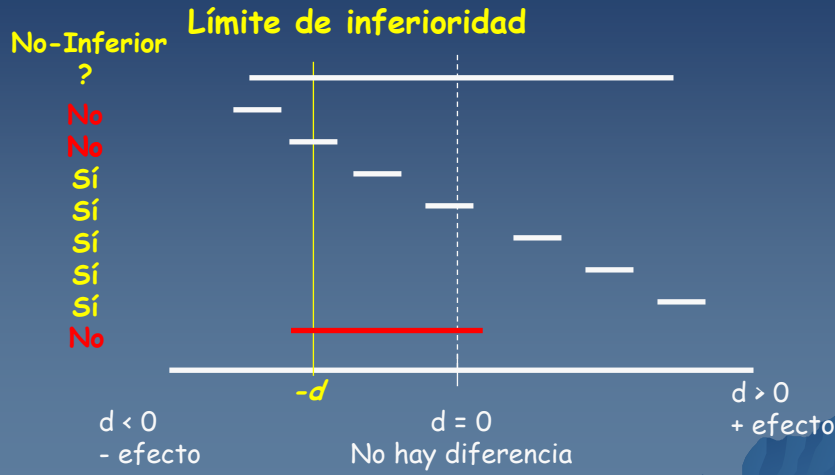
Intervalo de confianza para evaluar ensayos de no-inferioridad



EQUIVALENCIA VS DIFERENCIA



ESTUDIO DE NO-INFERIORIDAD

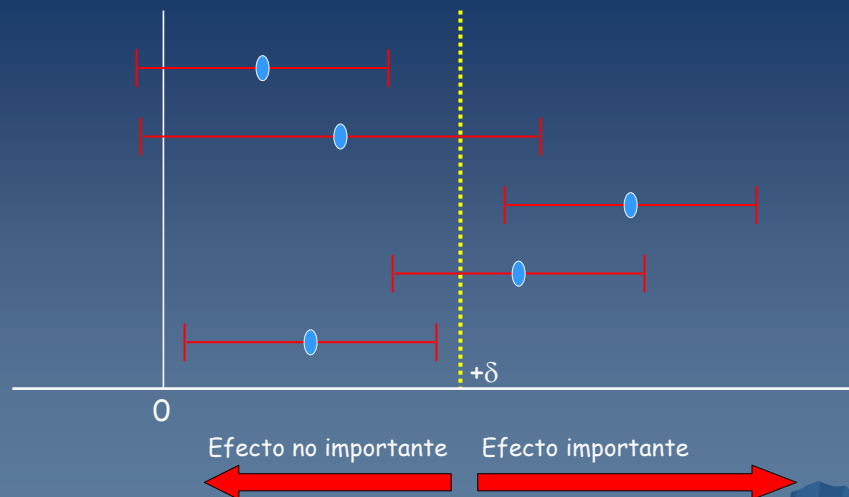


Oct-2004

Ferran.Torres@uab.es

41

Interpretación de los resultados de un experimento IC de la diferencia

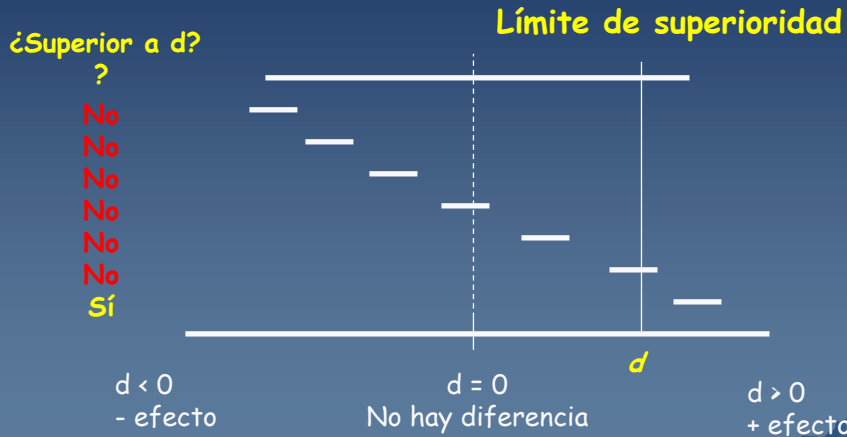


Oct-2004

Ferran.Torres@uab.es

42

¿ESTUDIO DE ... SUPERIORIDAD?



Oct-2004

Ferran.Torres@uab.es

43

Effect Size & Sample Size

Relative Effect Size (%)	Power* (%)	Absolute difference (mmHg)
0%	4.9%	0.0
10%	5.9%	0.2
20%	8.5%	0.4
30%	13.3%	0.6
40%	20.2%	0.8
50%	28.2%	1.0
60%	39.3%	1.2
70%	49.3%	1.4
80%	61.1%	1.6
90%	71.0%	1.8
100%	80.4%	2.0

*Statistical power assuming constant variability (SD=20mmHg)

Oct-2004

Ferran.Torres@uab.es

44

Replicando un estudio

- ◆ Probabilidad de observar diferencias significativas ($p < 0.05$) tras la repetición de un Ensayo Clínico cuando el tamaño del efecto observado la primera vez es el correcto

Valor de p observado	Probabilidad de resultado significativo (Poder) en el futuro
0.05	50%
0.01	73%
0.001	91%

Referencia: Goodman (1992), Statistics in Medicine, 875-879

Oct-2004

Ferran.Torres@uab.es

45

Formulación estadística de hipótesis de no-inferioridad

Nov-2004

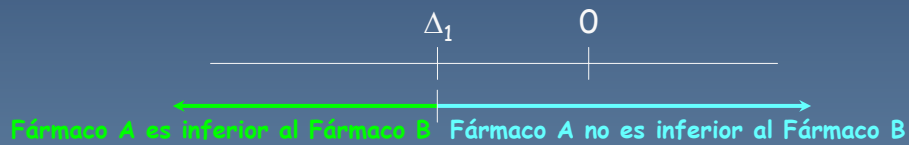
Ferran.Torres@uab.es

46

Procedimiento con dos pruebas unilaterales

Una prueba unilateral

Se usa en estudios de no-inferioridad



$$H_0: \mu_{\text{Test}} - \mu_{\text{Referencia}} \leq \Delta_1$$

$$H_1: \mu_{\text{Test}} - \mu_{\text{Referencia}} > \Delta_1$$

Oct-2004

Ferran.Torres@uab.es

47

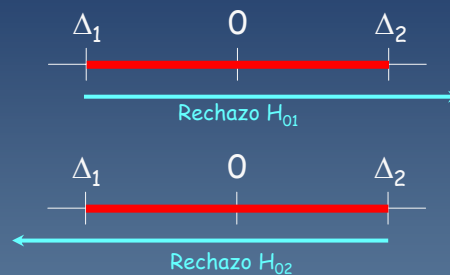
Procedimiento con dos pruebas unilaterales

$$H_{01}: \mu_{\text{Test}} - \mu_{\text{Referencia}} \leq \Delta_1$$

$$H_{11}: \mu_{\text{Test}} - \mu_{\text{Referencia}} > \Delta_1$$

$$H_{02}: \mu_{\text{Test}} - \mu_{\text{Referencia}} \geq \Delta_2$$

$$H_{12}: \mu_{\text{Test}} - \mu_{\text{Referencia}} < \Delta_2$$



Si no es inferior
ni es superior
↓
EQUIVALENTE

Se concluye equivalencia si y sólo si
se rechazan ambas al nivel α con
 $P = \max(P_1, P_2)$

Oct-2004

Ferran.Torres@uab.es

48

Resumen

- ◆ Los diseños de no-inferioridad habitualmente requieren mayor tamaño muestral debido a la pequeña magnitud de la Δ de no-inferioridad.
- ◆ Controversia en el margen de aceptación Δ .
- ◆ Preocupaciones de la sensibilidad de estos ensayos
- ◆ Difícil aceptación de cambios de hipótesis de superioridad a no-inferioridad (sino estaba claramente pre-especificado).

Oct-2004

Ferran.Torres@uab.es

49



<http://ferran.torres.name/docencia/RCESP>

usuario: RCESP

password: RCESP

Oct-2004

Ferran.Torres@uab.es

50