

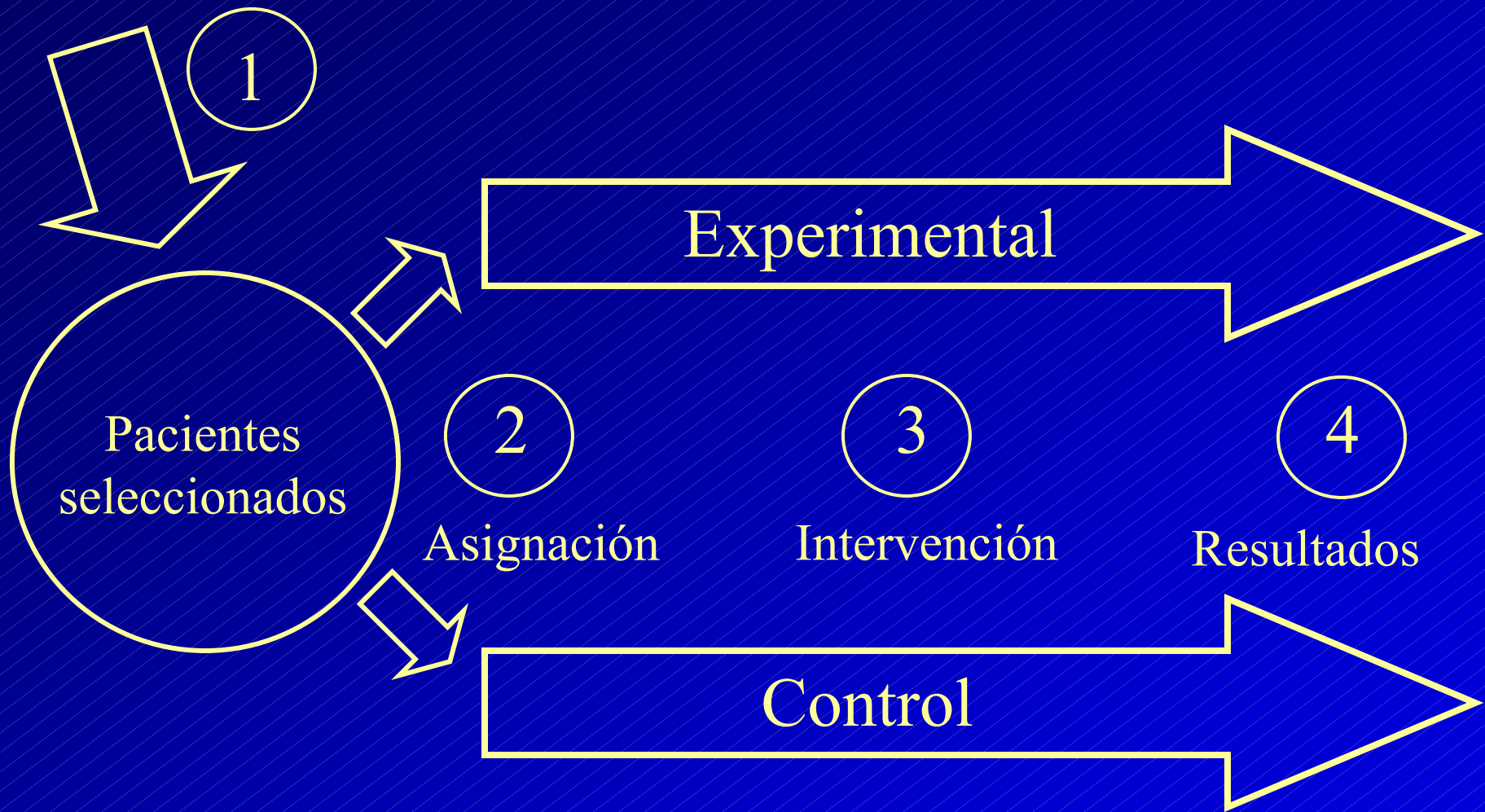
Principios básicos sobre ensayo clínico

Curso GAPUR-Jóvenes

Lectura crítica de información sobre
medicamentos

Albert Figueras, Joan-Ramon Laporte
La Plata, 5 de octubre de 2006





El ensayo clínico controlado

- Objetivos y población participante
- Tipos de estudios
- Variables evaluadas
- Método de asignación
- Enmascaramiento y forma farmacéutica
- Estadística
- Ética de la investigación clínica
- Los trucos del ensayo clínico
- Eficacia y efectividad

Objetivos y población participante

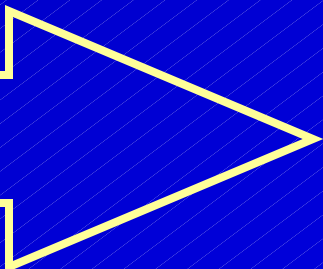
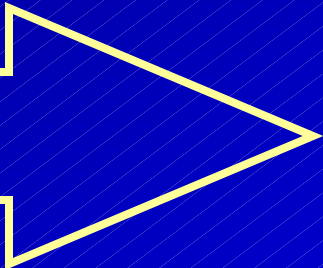
- Definición de los objetivos
 - Preguntas: variables principal y secundarias
 - Tratamiento de referencia: *Equipoise*
- Población participante
 - Criterios de inclusión
 - Criterios de exclusión
 - Fuente de los pacientes

El ensayo clínico controlado

- Objetivos y población participante
- Tipos de estudios
- Variables evaluadas
- Método de asignación
- Enmascaramiento y forma farmacéutica
- Estadística
- Ética de la investigación clínica
- Los trucos del ensayo clínico
- Eficacia y efectividad

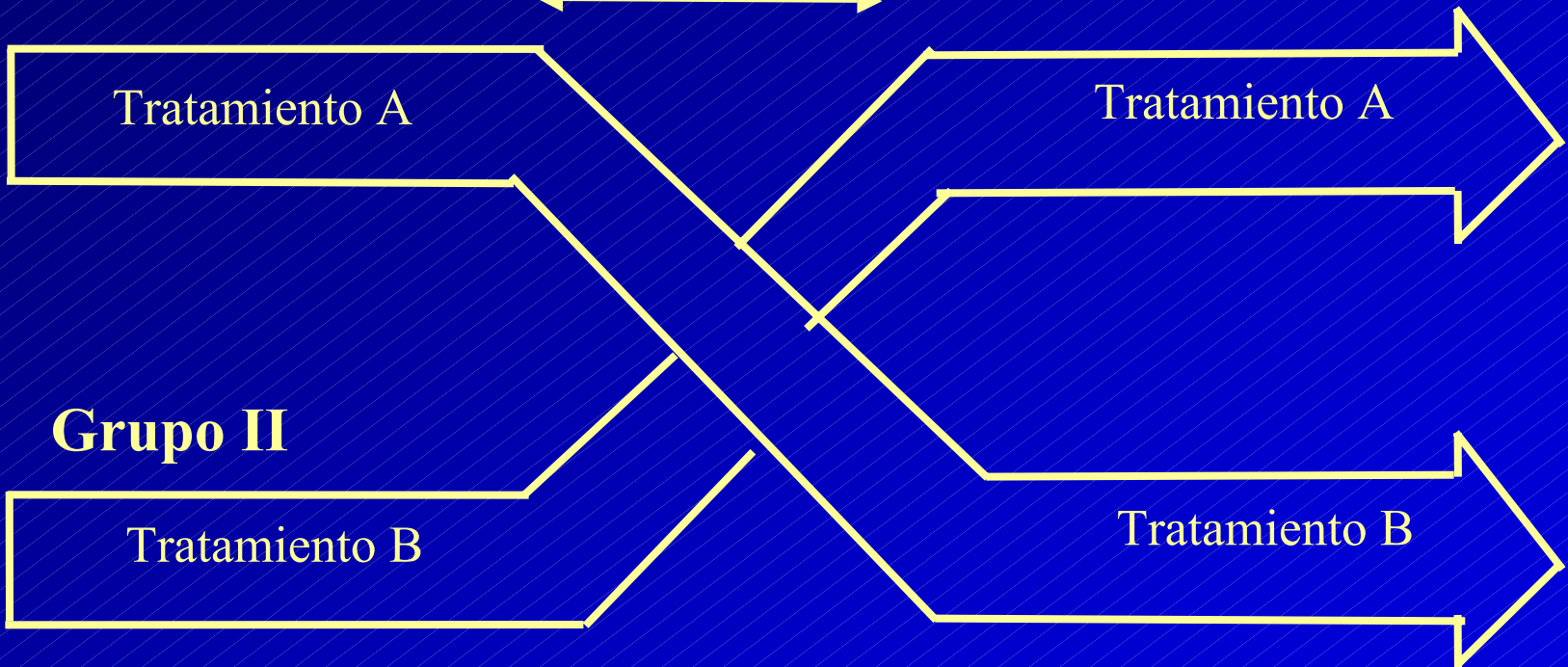
Tipos de ensayos clínicos

- Paralelo o cruzado
- Secuencial o no secuencial
- Factorial
- Unicéntrico o multicéntrico
- Explicativo o pragmático
(“Megaensayos”)



Grupo I

Lavado



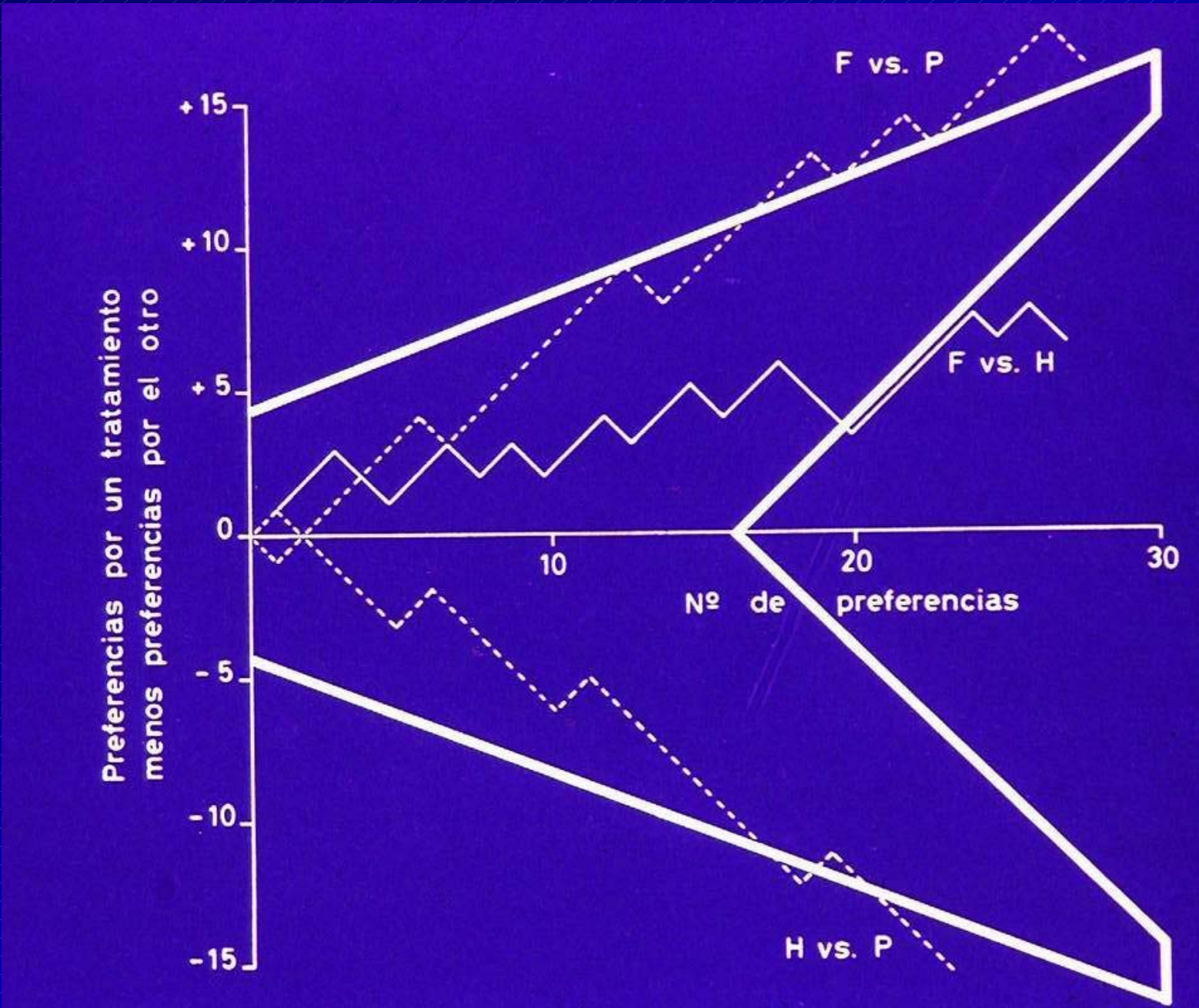
Tratamiento A

Tratamiento A

Grupo II

Tratamiento B

Tratamiento B



Ensayo factorial

Ramipril + Vitamina E	Placebo de ramipril + Vitamina E
Ramipril + Placebo de Vit E	Placebo de ramipril + Placebo de Vit E

El ensayo clínico controlado

Objetivos y población participante

Tipos de estudios

→ Variables evaluadas

Método de asignación

Enmascaramiento y forma farmacéutica

Estadística

Ética de la investigación clínica

Los trucos del ensayo clínico

Eficacia y efectividad

Variables evaluadas

- Variables duras y variables blandas
- Morbimortalidad o calidad de vida
- Variables directas y variables subrogadas
 - Nivel de colesterol
 - Presión arterial
 - Glucemia
 - Carga viral

Variables subrogadas

- Antiarrítmicos en arritmias ventriculares (CAST)
- Inotropos en insuficiencia cardíaca (PROMISE)
- Vasodilatadores en insuficiencia cardíaca (PROFILE)
- Bloqueadores alfa-adrenérgicos en la hipertensión
- Densitometría vs prevención de fracturas

El ensayo clínico controlado

Objetivos y población participante

Tipos de estudios

Variables evaluadas

→ Método de asignación

Enmascaramiento y forma farmacéutica

Estadística

Ética de la investigación clínica

Los trucos del ensayo clínico

Eficacia y efectividad

TABLE 1. BASE-LINE CHARACTERISTICS OF THE PATIENTS.*

CHARACTERISTIC	RAMIPRIL GROUP (N=4645)	PLACEBO GROUP (N=4652)
Age — yr	66±7	66±7
Blood pressure — mm Hg	139±20/79±11	139±20/79±11
Heart rate — beats/min	69±11	69±11
Body-mass index	28±4	28±4
Female sex — no. (%)	1279 (27.5)	1201 (25.8)
History of coronary artery disease — no. (%)	3691 (79.5)	3786 (81.4)
Myocardial infarction	2410 (51.9)	2482 (53.4)
Within ≤1 year	452 (9.7)	446 (9.6)
Within >1 year	1958 (42.2)	2036 (43.8)
Stable angina pectoris	2544 (54.8)	2618 (56.3)
Unstable angina pectoris	1179 (25.4)	1188 (25.5)
CABG	1192 (25.7)	1207 (25.9)
PTCA	853 (18.4)	806 (17.3)
Stroke or transient ischemic attacks — no. (%)	500 (10.8)	513 (11.0)
Peripheral vascular disease — no. (%)†	1966 (42.3)	2085 (44.8)
Hypertension — no. (%)	2212 (47.6)	2143 (46.1)
Diabetes — no. (%)	1808 (38.9)	1769 (38.0)
Documented elevated total cholesterol level — no. (%)	3036 (65.4)	3089 (66.4)
Documented low HDL cholesterol level — no. (%)	842 (18.1)	881 (18.9)
Current cigarette smoking — no. (%)	645 (13.9)	674 (14.5)
Medications — no. (%)		
Beta-blockers	1820 (39.2)	1853 (39.8)
Aspirin or other antiplatelet agents	3497 (75.3)	3577 (76.9)
Lipid-lowering agents	1318 (28.4)	1340 (28.8)
Diuretics	713 (15.3)	706 (15.2)
Calcium-channel blockers	2152 (46.3)	2228 (47.9)
Left ventricular hypertrophy on electrocardiography — no. (%)	379 (8.2)	406 (8.7)
Microalbuminuria — no. (%)	952 (20.5)	1004 (21.6)

*Plus-minus values are means ±SD. The body-mass index was calculated as the weight in kilograms divided by the square of the height in meters. CABG denotes coronary-artery bypass grafting, PTCA percutaneous transluminal coronary angioplasty, and HDL high-density lipoprotein.

†Peripheral vascular disease included claudication, a history of peripheral arterial disease, or a ratio of blood pressure in the ankle to blood pressure in the arm of less than 0.90.

De 145 EC en los que la variable principal era mortalidad:

Distribución aleatoria	Proporción de variables con $p < 0,05$	Diferencia en mortalidad
A ciegas (n=57)	3,8%	8,8%
No ciega (n=45)	7%	24%
No aleatoria (n=43)	34,4%	58,1%

Chalmers y cols, NEJM 1983;309:1358-61

El ensayo clínico controlado

Objetivos y población participante

Tipos de estudios

Variables evaluadas

Método de asignación

→ Enmascaramiento y forma farmacéutica

Estadística

Ética de la investigación clínica

Los trucos del ensayo clínico

Eficacia y efectividad

Enmascaramiento

- Enmascaramiento
 - Ensayo abierto
 - Ciego simple
 - El Caballo Hans y el doble ciego
- Elección de la forma farmacéutica
- Elección de la pauta de dosificación

FÁRMACO A (vía parenteral obligada) vs FÁRMACO B (vía oral obligada)

Pacientes grupo I

Placebo



Fármaco A

Pacientes grupo II

Fármaco B



Placebo

Grupo I



Grupo II



Grupo III



6 h

12 h

18 h

24 h

6 h

El ensayo clínico controlado

Objetivos y población participante

Tipos de estudios

Variables evaluadas

Método de asignación

Enmascaramiento y forma farmacéutica

→ Estadística

Ética de la investigación clínica

Los trucos del ensayo clínico

Eficacia y efectividad

Estadística

- Errores de tipo I y de tipo II
- Márgenes de error aceptados
- Número de pacientes necesarios



A



B

Errores de tipo I: $A > B$

$B > A$



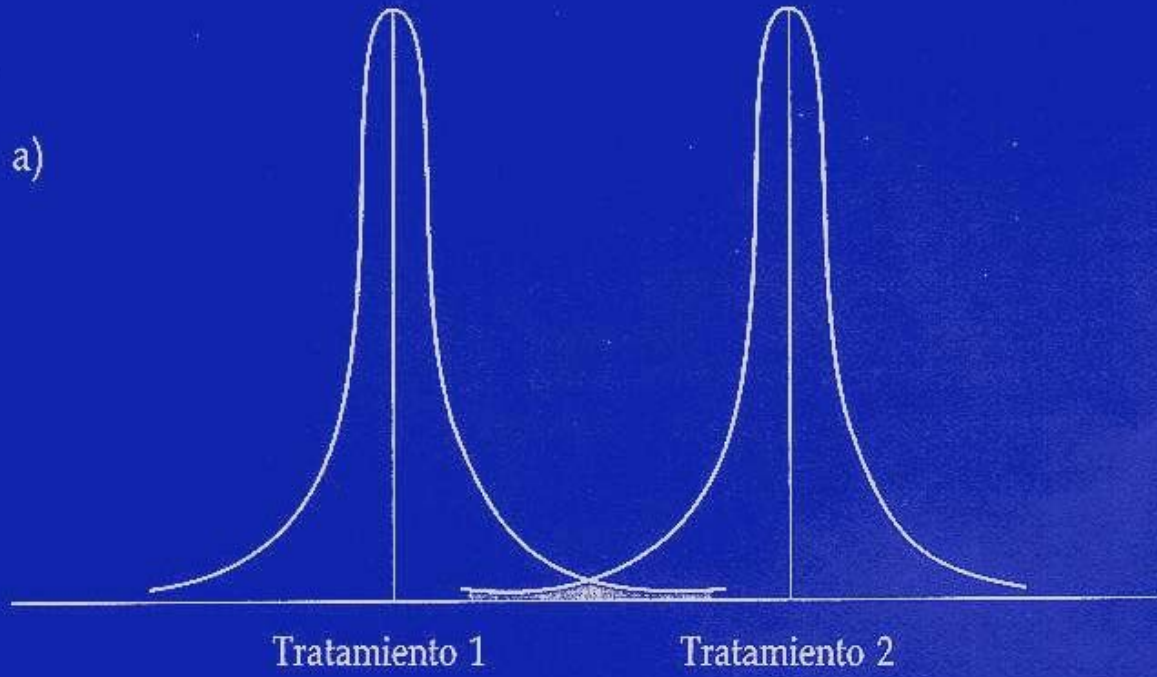
A



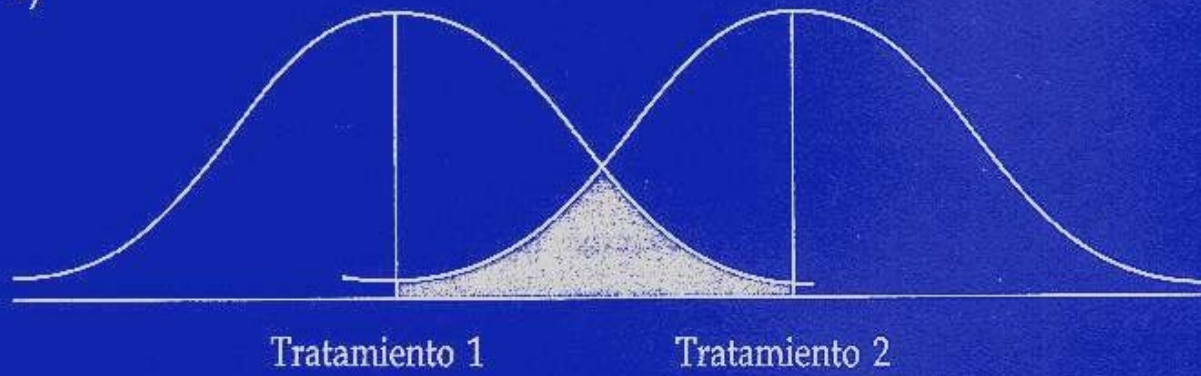
B

Error de tipo II: $A = B$

a)



b)



El ensayo clínico controlado

Objetivos y población participante

Tipos de estudios

Variables evaluadas

Método de asignación

Enmascaramiento y forma farmacéutica

Estadística

→ Ética de la investigación clínica

Los trucos del ensayo clínico

Eficacia y efectividad

Ética de la investigación clínica

- La Declaración de Helsinki
- Dos dimensiones: individual y social
 - Individual (relación investigador-participante)

Equipoise	Beneficencia
Autonomía	Justicia
 - Social (relación investigador-sociedad)
- Regulación legal de la investigación con seres humanos: CEIC, autoridades sanitarias

El ensayo clínico controlado

Objetivos y población participante

Tipos de estudios

Variables evaluadas

Método de asignación

Enmascaramiento y forma farmacéutica

Estadística

Ética de la investigación clínica

→ Los trucos del ensayo clínico

Eficacia y efectividad

Maneras de predeterminar los resultados

- Compara tu fármaco con uno que sea reconocidamente inferior
- Compara tu fármaco con una dosis demasiado baja de un competidor
- Si deseas que el tuyo parezca menos tóxico, compáralo con una dosis demasiado alta de un competidor
- Haz un ensayo que sea demasiado pequeño para poder identificar diferencias
- Evalúa numerosas variables y publica solamente las que muestren resultados favorables
- Realiza ensayos multicéntricos y publica solamente los resultados de los centros que los han tenido favorables
- Presenta los resultados de manera que impresionen. Por ejemplo, reducción del riesgo relativo, en lugar del absoluto

El ensayo clínico controlado

Objetivos y población participante

Tipos de estudios

Variables evaluadas

Método de asignación

Enmascaramiento y forma farmacéutica

Estadística

Ética de la investigación clínica

Los trucos del ensayo clínico

→ Eficacia y efectividad

Limitaciones del ensayo clínico: número de pacientes

El número de personas que ha recibido un nuevo fármaco en el momento de su comercialización es del orden de 10^2 - 10^3

Para tener un 95% de probabilidad de identificar como mínimo un caso de un efecto con una incidencia de 1/10.000, es necesario tratar a unas 30.000 personas

Limitaciones del ensayo clínico: duración

De 80 ensayos clínicos que “demostraban” la pretendida eficacia de cinco AINE registrados en el Reino Unido, 25 duraron menos de un día; sólo 4 duraron tres meses o más

La mayoría de los ensayos sobre antihipertensivos duran menos de 6 meses

De 22 ensayos clínicos con fluoxetina, sólo uno duró como mínimo 8 semanas

Limitaciones del ensayo clínico: participantes

De 214 ensayos clínicos sobre tratamiento del IAM, en un 60% se excluyó a los >75 años; no obstante, un 80% de las muertes por IAM ocurren en >75 años

Sólo un 2,1% de los participantes en EC con AINE tenían >65 años

En 164 EC en oncología, los >65 años fueron un 25%, pero en la práctica real eran 63%

Limitaciones del ensayo clínico

- El objetivo de la mayoría de los EC es cumplir con un requisito regulador
- La mayoría son controlados con placebo
- El objetivo es evaluar fármacos, más que pacientes
- La “eficacia” es una “probabilidad”
- Los EC no están diseñados para identificar qué pacientes responderán al tratamiento

¿Validez externa de los ensayos clínicos?

- Contexto
- Población de referencia
- Criterios de selección
- Diagnósticos
- Condiciones de seguimiento
- Tratamientos
- Duración
- Variables de medida
- Efectos indeseados

Lancet 2005; 365: 82-93

Eficacia o efectividad

	ECC	PCH
Nº de pacientes	10^2-10^3	10^4-10^7
Duración	corta	más larga
Participantes	exclusión de los grupos de alto riesgo	potencialmente toda la población
Cuadros clínicos	bien definidos	mal definidos
Variables evaluadas	duras	blandas
Nº de fármacos	uno o limitado	indeterminado
Dosis	generalmente constante	a menudo variable
Patrón de uso	continuo	intermitente
Seguimiento	identificación cuidadosa de acontecimientos	menos cuidadosa