

nº actual	nºs anteriores	información	organigrama	suscripción	patrocinadores
normas	cartas	consultas	foros	enlaces	inicio

contenido

artículo original

Segundo artículo de la serie dedicada al tema de la [Elección del grupo control: Control de sesgos en los diseños de equivalencia y no-inferioridad](#), por el Dr. Marià Sust, Bioestadístico de la Unidad de Bioestadística y Gestión de Datos, y por el Dr. Sebastià Videla, Farmacólogo Clínico del departamento de Investigación Clínica, ambos de Laboratorios Dr. Esteve.

revisiones bibliográficas

Resúmenes de artículos recientes sobre [método](#) y [ética](#) del ensayo clínico y últimas novedades editoriales. Sección a cargo de Inma Fuentes, Roser Llop y Pilar Hereu.

noticias

La Sociedad Española de Farmacología Clínica realiza la convocatoria de una beca dotada con 3.600 euros anuales para desempeñar las tareas de [Coordinador/a Editorial del ICB digital](#).

foros ICB digital

Se describe en detalle el funcionamiento y se accede a los contenidos de esta sección en [foros de ICB digital](#).

próximo número

nº 16 – julio de 2003

artículo original

Control de sesgos en los diseños de equivalencia y no-inferioridad

Comentario

En los EC cuyo objetivo es establecer la superioridad de una terapia, preocupa la posibilidad de que ciertas deficiencias metodológicas puedan conducir a observar diferencias entre los grupos, a pesar de que los tratamientos sean idénticos (sesgos). De la misma forma, si el objetivo es establecer equivalencia, debe preocupar que el estudio pueda conducir a no observar diferencias a pesar de que los tratamientos difieran entre sí. Ello podría ocurrir en dos ocasiones: cuando el producto de referencia se estudia en unas condiciones que no son las suyas, y cuando el estudio no dispone de sensibilidad para detectar diferencias entre las estrategias terapéuticas en comparación. En esta segunda nota, se exponen las condiciones que recomienda la directriz ICH-E10 para minimizar estos sesgos.

Imparcialidad (“fairness”) de las comparaciones

Es imprescindible que las comparaciones entre el tratamiento experimental y el control se realicen en términos equilibrados y justos. Las condiciones del ensayo no deben favorecer a un tratamiento por encima del otro. Y si se utiliza un control activo debe vigilarse que se respetan las condiciones en las que se ha mostrado previamente eficaz.

La directriz recomienda poder justificar que las dosis, los pacientes y las variables son todos ellos adecuados para hacer “honesta” esta comparación. Las dosis y las pautas deben ser las óptimas para ambos tratamientos. Y también las características de los pacientes seleccionados para el ensayo, ya que determinados subgrupos podrían manifestar de forma distinta los efectos de los tratamientos. Finalmente, como el efecto de distintos tratamientos puede manifestarse sobre distintas variables y en diferentes momentos del tiempo, las variables de valoración (*endpoints*) utilizadas y el momento (*timing*) en que se miden se deben corresponder con los previamente utilizados.

Sensibilidad del ensayo

Se dice que un estudio clínico concreto presenta sensibilidad de ensayo (*assay sensitivity*) cuando es capaz de distinguir entre un tratamiento eficaz y un tratamiento de menor eficacia.

Si en un ensayo se detectan diferencias, ello es prueba suficiente de que el estudio tiene sensibilidad y, por tanto, se puede concluir a favor de uno de los tratamientos sin que la falta de sensibilidad pueda preocupar. Sin embargo, si no se detectan diferencias frente al control, ello puede ser debido tanto a que la eficacia de los tratamientos es realmente similar, como a la incapacidad del ensayo de detectarlas.

Según la ICH-E10, la sensibilidad de un estudio no puede probarse sino tan sólo deducirse a partir de dos premisas: la evidencia histórica de la sensibilidad a los efectos farmacológicos (*sensitivity to drug effects*) y el correcto diseño y seguimiento del estudio. Por ello, recomienda que el diseño y desarrollo de un ensayo de no-inferioridad comporte los siguientes cuatro pasos.

1. Determinación de la evidencia histórica de sensibilidad a los efectos farmacológicos

Ensayos previos de diseño similar -o idéntico- han sido capaces de distinguir, de forma consistente, entre tratamientos eficaces e ineficaces. Es una propiedad del área terapéutica, establecida a priori. Deberá basarse en una revisión bibliográfica exhaustiva del área terapéutica de interés y de los fármacos relacionados con los tratamientos experimental y control.

La evidencia histórica de sensibilidad se puede establecer mediante varios ensayos controlados con placebo de resultados positivos consistentes o bien cuando exista acuerdo de que la evolución de los casos tratados y no tratados es muy distinta, como podría ser el caso de las enfermedades infecciosas.

En cambio, será opinable si existe una respuesta a placebo muy importante o muy variable o si el efecto del tratamiento es discreto o no consistente, como en el caso de patologías neuropsiquiátricas (depresión, ansiedad, demencia), de la enfermedad cardiaca congestiva, de alergias estacionales o de reflujo gastro-esofágico. En estas situaciones, será difícil, si no imposible, concretar las condiciones del estudio bajo las cuales un tratamiento activo mostrará un cierto efecto mínimo que permita establecer el valor del margen de no-inferioridad.

2. Margen de no-inferioridad - Delta (D)

El margen de no-inferioridad (o no-equivalencia) es la máxima diferencia entre el tratamiento experimental y el control que, por su irrelevancia, se considera clínicamente aceptable. El objetivo formal del ensayo es descartar estadísticamente este margen. Su magnitud sólo podrá establecerse de forma convincente si existe evidencia histórica de ensayos previos de diseño similar con sensibilidad a los efectos farmacológicos.

La *Directriz* reconoce que no existe un procedimiento de cálculo del valor de *Delta* que sea ni único, ni estándar, ni óptimo, ni válido para todas las situaciones. El margen D debe ser de una magnitud suficiente para asegurar que el efecto del nuevo tratamiento es distinto del de placebo y que mantiene una parte importante del efecto del control

activo. En cualquier caso, está claro que su valor no puede ser mayor que la diferencia entre el control activo y el placebo. Se ha hablado, por ejemplo, de un tercio o de la mitad de ésta. Es ilustrativo de la conflictividad de este tema el hecho de que a pesar de que el CPMP ya expresó en septiembre de 1999 su voluntad de publicar una guía (*Points-to-Consider*)¹ al respecto, a día de hoy aún no se ha publicado ni siquiera el borrador.

3. Diseño del estudio

La manera en que se planifica un ensayo no debe disminuir su capacidad de distinguir entre un tratamiento eficaz y uno ineficaz. Las características más importantes del ensayo deben ser similares a los estudios previos a partir de los que se estableció la sensibilidad a los efectos farmacológicos. En concreto, la ICH-E10 recomienda que se mantengan iguales: los criterios de selección de la población en estudio (severidad de la patología, enfermedades concomitantes, métodos diagnósticos,...); las dosis y pautas del tratamiento control; los tratamientos concomitantes permitidos; las variables de eficacia así como su momento de evaluación y los períodos de lavado pre-inclusión.

4. Desarrollo adecuado del ensayo

Los tres pasos comentados previamente permiten anticipar, *a priori*, la sensibilidad del estudio, que debe ser confirmada *a posteriori* mediante un correcto desarrollo del EC. En efecto, la sensibilidad del ensayo está condicionada a la forma en que éste se lleve a cabo. Entre los factores que pueden reducir la sensibilidad del ensayo y debilitan, por tanto, la conclusión de no-inferioridad, la ICH-E10 recuerda los siguientes: (1) el bajo cumplimiento con la medicación; (2) el uso de tratamientos concomitantes prohibidos; (3) la inclusión de pacientes que tiendan a mejorar espontáneamente; (4) la inclusión incorrecta de pacientes por la mala aplicación de los criterios diagnósticos; y (5) la evaluación sesgada y homogéneamente optimista debida al conocimiento de que todos los pacientes reciben algún tratamiento activo.

Cambio del objetivo del EC

En julio de 2000, la EMEA publicó un “*Points to Consider on Switching between Superiority and Non-inferiority*”² en el que especificaba las condiciones para considerar un cambio en la hipótesis original del estudio. En resumen, dos consideraciones metodológicas hacen más fácil el cambio desde no inferioridad a superioridad que el cambio inverso. La primera es que, dado que la hipótesis de no-inferioridad abarca e incluye a la de superioridad, el paso de la primera a la segunda no incurre en el problema de multiplicidad de hipótesis y no implica un consumo adicional de los riesgos de error estadísticos. La segunda consideración metodológica recuerda que un estudio de superioridad no significativa podría serlo precisamente por falta de sensibilidad a los efectos del tratamiento, por lo que no tendría valor para establecer la equivalencia o la no inferioridad.

Referencias

1. Concept Paper on the development of a Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) Points to Consider on Biostatistical/Methodological issues arising from recent CPMP discussions on Licensing Applications: Choice of Delta Points. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/215899en.pdf>
 2. Points to Consider on Switching between Superiority and Non-inferiority. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/048299en.pdf>
-

Marià Sust, Sebastià Videla. *Laboratorios Dr. Esteve, S.A. Barcelona.*

msust@esteve.es

svidela@esteve.es

revisiones bibliográficas**metodología**

- * Manheimer E, Anderson D. Survey of public information about ongoing clinical trials funded by industry: evaluation of completeness and accessibility. *BMJ* 2002; 325:528-31.

"OBJETIVO: Determinar la exhaustividad y la accesibilidad de la información pública sobre los ensayos clínicos en marcha de nuevos fármacos en Estados Unidos. MÉTODO: Los fármacos en fase III del desarrollo se identificaron a partir de registros procedentes de la industria; los ensayos clínicos fueron identificados a partir de los registros públicos: CancerNet.gov, CenterWatch.com, ClinicalTrials.gov, así como los registros asociados a los 37 Centros Oncológicos designados por el "National Cancer Institute". Las variables fueron el grado de disponibilidad de la información sobre los ensayos clínicos de los fármacos en desarrollo para el tratamiento del cáncer colorrectal y de próstata. RESULTADOS: Se identificaron 12 fármacos para el tratamiento del cáncer de próstata y 20 para el cáncer de colon. El registro público más global, ClinicalTrials.gov, contenía listados de ensayos de sólo 7 de los fármacos para el cáncer de próstata y de 10 de los productos para el cáncer colorrectal. Los ensayos de 3 fármacos para el cáncer de próstata y 3 para el cáncer de colon constaban únicamente en un registro cada uno. Una considerable proporción de ensayos sobre fármacos en el cáncer de próstata (3/12) y cáncer de colon (8/20) no constaban en los listados de ningún registro de ensayos clínicos.

CONCLUSIONES: Los autores concluyen que los registros actuales de ensayos clínicos no cubren las necesidades actuales para los usuarios. Existe una clara necesidad de crear un registro único que englobe toda la información sobre ensayos clínicos en curso, incluyendo los ensayos de la industria"

- * Smith GD, Ebrahim S. Data dredging, bias, or confounding. *BMJ* 2002; 325:1437-38.

Bajo el subtítulo "los estudios observacionales proponen, los ensayos clínicos controlados disponen", los autores de este editorial exponen algunos ejemplos de resultados discordantes entre los estudios observacionales y los ensayos clínicos controlados, como el tratamiento hormonal sustitutivo (THS) y el riesgo cardiovascular, los a-carotenos y el riesgo de cáncer, o la vitamina E y la mortalidad cardiovascular. Siguen comentando cómo los datos espolvoreados, los sesgos de información y de selección, y los factores de confusión, pueden ser causa de falsas asociaciones o riesgos. De hecho, afirman, "la verdad es que vivimos en un mundo asociativo", y concluyen con algunas

recomendaciones metodológicas para identificar las verdaderas asociaciones y evitar factores de confusión.

- * Soto Álvarez J. Inclusión de análisis farmacoeconómicos en ensayos clínicos: principios y prácticas. *Med Clin (Barc)* 2003; **120**:227-35
- * Tonks A. A clinical trials register for Europe. *BMJ* 2003; **325**: 1314-5.
En: www.controlled-trials.com

ética

- * Lucena MI, Bosch F, Baños JE. Diez años de comités éticos de investigación clínica: los riesgos de la complacencia. *Med Clin (Barc)* 2003; **120**:257-60.
- * Fallowfield L, Jenkins V. Acronymic trials: the good, the bad, and the coercive. *Lancet* 2003; **360**:1622.

CONCLUSIÓN FINAL: "La baja tasa de reclutamiento de pacientes potencialmente elegibles en ensayos clínicos constituye una dificultad para el progreso, y retrasa la introducción en la práctica de los tratamientos más eficaces. En este contexto los acrónimos sutilmente tendenciosos podrían ser atractivos, pero sin duda no son éticos. Análogamente, los acrónimos de ensayos clínicos no deberían crear confusión y se debería prestar más atención a los mensajes que se pueden dar inadvertidamente a través de la asociación de palabras". En el artículo se comentan cuestiones de interés relacionadas con los acrónimos de ensayos clínicos: acrónimos que equivalen a palabras concretas pero no las significan (ATAC, CLASICC), acrónimos que equivalen a palabras que suenan bien pero no quieren decir nada (RADCAR), acrónimos esotéricos (LEGACY), acrónimos francamente terroríficos (RAZOR). Orlowski y Christensen han examinado más de 2.000 acrónimos de ensayos clínicos identificados principalmente por internet, y los han evaluado en su carácter agradable, significados y carácter inductor, con escalas de investigación desarrolladas en experimentos comportamentales y psicológicos. Unos 155 de 2.383 (6,5%) acrónimos fueron considerados potencialmente tendenciosos/coercitivos/inductores.

- * Menikoff J. The hidden alternative: getting investigational treatments off-study. *Lancet* 2003; **361**:63-7.

Generalmente los estudios de investigación aleatorizan a pacientes entre el tratamiento estándar y una nueva forma de tratamiento. En muchos de ellos, el nuevo tratamiento pudo haber sido obtenido directamente por el paciente de su médico, sin participar en el ensayo. Pero es práctica común, sentenciada y apoyada por el gobierno norteamericano, no informar a los participantes potenciales en un proyecto de investigación que también pueden obtener su tratamiento fuera del estudio. Esta práctica se está aplicando en uno de los mayores estudios financiados hasta ahora por el gobierno norteamericano, la comparación de 5 años en 20.000 mujeres de tamoxifeno y raloxifeno

para la prevención del cáncer de mama. Esta práctica tiene como efecto animar a más personas a participar en ensayos clínicos, pero el resultado es que su consentimiento a participar no es totalmente voluntario. Por lo tanto muchos estudios actualmente en marcha podrían ser cuestionables desde una perspectiva ética.

- * Rodríguez-Villanueva J, Alsar MJ, Avendaño C, Gómez-Piqueras C, García-Alonso F. Estudios farmacogenéticos: guía de evaluación para Comités Éticos de Investigación Clínica. Fundamentos científicos y marco legal (I). *Med Clin (Barc)* 2003; 120:63-67.

"Por el momento no existe ninguna legislación de rango europeo ni nacional que regule específicamente los aspectos relacionados con la genética en el ámbito de la biomedicina. No obstante, existen múltiples recomendaciones, declaraciones y códigos emitidos por distintas organizaciones sobre los aspectos éticos y sociales relativos a la información genética. En todos estos documentos se recogen comentarios y consideraciones sobre los conflictos éticos, legales, sociales y económicos asociados a diversas modalidades de investigación genética, tanto en el campo de la biomedicina como en los otros (p. ej., aplicaciones industriales, modificación de organismos)".

- * Pich J, Carné X, Arnaiz JA, Gómez B, Trilla A, Rodés J. Role of a research ethics committee in follow-up and publication of results. *Lancet* 2003; 361:1015-6.

Los resultados de un estudio de seguimiento, realizado por farmacólogos del Hospital Clínico de Barcelona a partir de protocolos autorizados entre los años 1997 y 2000, sugieren que sólo los resultados de un pequeño porcentaje de estudios se publican en revistas médicas. Los autores consideran que "la divulgación de los resultados de la investigación clínica es un requerimiento ético importante, y los comités éticos se hallan en una situación privilegiada, junto con las instituciones, las sociedades investigadoras, los editores de las revistas y los propios usuarios, para garantizarlo".

Inma Fuentes, Roser Llop, Pilar Hereu. *Fundació Institut Català de Farmacología. Barcelona*

noticias**Convocatoria una beca para desempeñar las tareas de Coordinador/a Editorial del ICB digital**

La Sociedad Española de Farmacología Clínica realiza la convocatoria de una beca dotada con 3.600 euros anuales para desempeñar las tareas de Coordinador/a Editorial del ICB digital. Sus principales funciones serán las de identificar y proponer al Comité Editorial los contenidos del ICB, contactar con colaboradores y coordinar y supervisar la elaboración del boletín.

Son requisitos para desempeñar esta tarea:

- Ser Especialista en Farmacología Clínica.
- Pertener a la Sociedad Española de Farmacología Clínica.

Para la selección del coordinador se valorarán el currículum vitae de los candidatos/as, y en concreto:

- Los conocimientos sobre la tarea de los Comités Eticos de Investigación Clínica, por vinculación actual o experiencia previa.
- La experiencia directa en investigación clínica con medicamentos.
- La experiencia editorial previa en revistas científicas.
- Conocimientos avanzados en edición de textos.

Los interesados deberán remitir su solicitud acompañada de su CV a la siguiente dirección de e-mail: administracion@se-fc.org. Puede solicitarse información adicional contactando con la Secretaría de la SEFC, secretario@se-fc.org.

El plazo de recepción de solicitudes se cerrará el próximo 20 de Agosto. La selección inicial del candidato/a se realizará por la Junta de la Sociedad Española de Farmacología Clínica y se propondrá para su aprobación en la próxima Asamblea de la Sociedad Española de Farmacología Clínica en Octubre del 2003.

foros de ICB digital

Las normas de esta sección se encuentran en [foros de ICB digital](#). Para proponer un foro al Comité de redacción se ruega utilizar el formulario [propuesta de foro de ICB digital](#). Una vez aceptado por el Comité de redacción, *ICB digital* publicará el planteamiento de los foros propuestos. Para enviar un mensaje a un determinado foro, pulsar [foros de ICB digital: formulario para mensaje](#). La información actualizada de cada foro, que comprende todos los mensajes que se reciban, puede consultarse en [foros de ICB digital: foros activos](#). Una vez completado el foro, el resumen del mismo y las conclusiones que se hayan obtenido, serán publicadas en *ICB digital*.

Moderador: **Cristina Avendaño**

cavendano.hpth@salud.madrid.org

próximo número

nº 16
julio de 2003

Hacia un colapso de los CEICs? Punto de vista del promotor

Ramón Estiarte. *Laboratorio Astra Zeneca.*