



Pro-curar
FUNDACIÓN

ARTHRITIS & RHEUMATISM

Vol. 64, No. 9, September 2012, pp 2824–2835

DOI 10.1002/art.34498

© 2012, American College of Rheumatology

A Randomized Comparative Effectiveness Study of
Oral Triple Therapy Versus Etanercept Plus Methotrexate
in Early Aggressive Rheumatoid Arthritis

Marco de referencia

- a) Es útil saber si la estrategia de tratamiento sin un biológico (menos costosa), tiene mejor o igual eficacia que la estrategia con un biológico en AR temprana.
- b) No hay estudios ciegos.
- c) Se justifica un estudio donde se puedan evitar estos sesgos

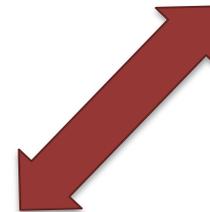
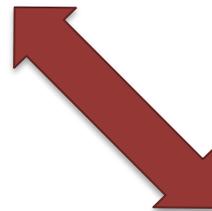
Objetivos. Causalidad.

Por qué este outcome en vez del ACR 20? Tiene diferente peso cada uno de los componentes de la fórmula y no considera todas las articulaciones

Estrategia
terapéutica en
AR temprana



DAS-28
(ESD)



La medición de la variable respuesta favorece a alguna de las ramas de tratamiento? Pérdida de seguimiento. Adherencia al tratamiento

Criterios de elegibilidad.

- Elegibilidad:
fundamentalmente
vinculados a seguridad,
AR <3 años, tratamientos
(GC, AINES, Biológicos)



Que ocurre con potenciales interacciones a nivel de 450 3A4.? Comorbilidades vinculados a los efectos adversos conocidos de los corticoides/droga en estudio?

Tamaño de la muestra

- Error alfa de 0.05
- Error beta de 0.20
(poder de 0.8)
- Outcome primario: DAS
Diferencia de 0.3

Estándar parece adecuado pensando en los objetivos del estudio. No es necesario ser más exigente en estos parámetros

Acorde a los datos previos. Bien justificado

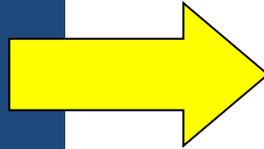
Tasa de perdida seguimiento de pacientes del 10%.

Aleatorizacion 2:1.

Tiene poder también el outcome radiológico.

Diseño.

- Prospectivo.
- Controlado.
- **Randomizado.**
- Multicentrico
- Doble ciego.



Aleatorización 2:1 MTX+Etanercept vs Triple terapia. En bloques permutados con tamaño 6 a 12.

Disminuye la variabilidad. 1. Los tratamientos deben ser signados al azar dentro de cada bloque 2. Los errores deben estar normalmente distribuidos 3. Los tratamientos deben tener la misma variabilidad (homocedasticidad)

Se bloquea utilizando cualquier factor que afecte la variable respuesta y que varíe entre las unidades experimentales (edad, sexo, condición, **SITIO**, etc). El criterio al bloquear debe ser tal que minimice la variabilidad entre las u.e. dentro de un mismo bloque (control del error) y maximice la variabilidad entre bloques

Diseño Factorial 2x 2

Si hay más de un factor o variable explicativa. Diseños factoriales :

1. ↑ Potencia y eficiencia del estudio.
2. ↓ error global
3. Se puede medir interacción entre las variables

Modelo propuesto

		MTX/etanercept	Triple terapia	
Factor A	Immediate	DAS 28	DAS 28	Factor B
	step up	DAS 28	DAS 28	

$$y_{ijk} = \mu + \alpha_i + \beta_j + \alpha\beta_{ij} + \epsilon_{ijk}$$

Respuesta $\leftarrow y_{ijk}$

Media general $\leftarrow \mu$

Efecto de factor A $\leftarrow \alpha_i$

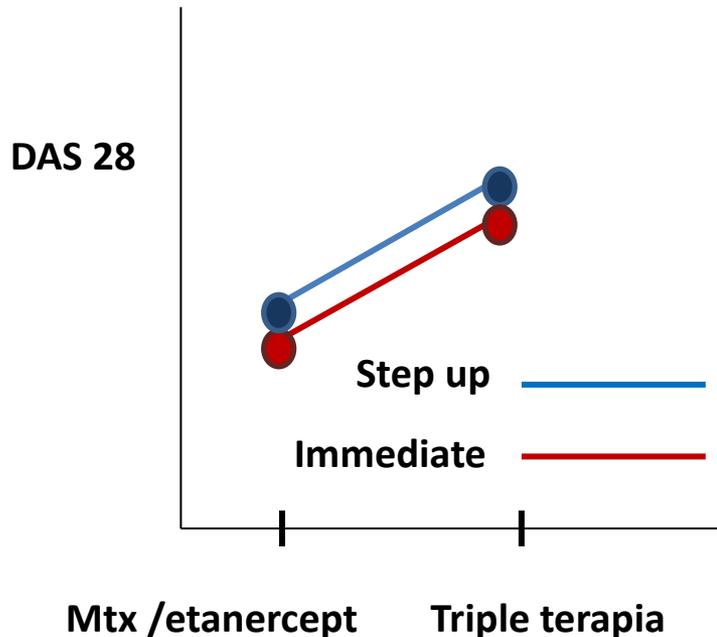
Efecto de factor B $\leftarrow \beta_j$

Interacción entre los factores $\leftarrow \alpha\beta_{ij}$

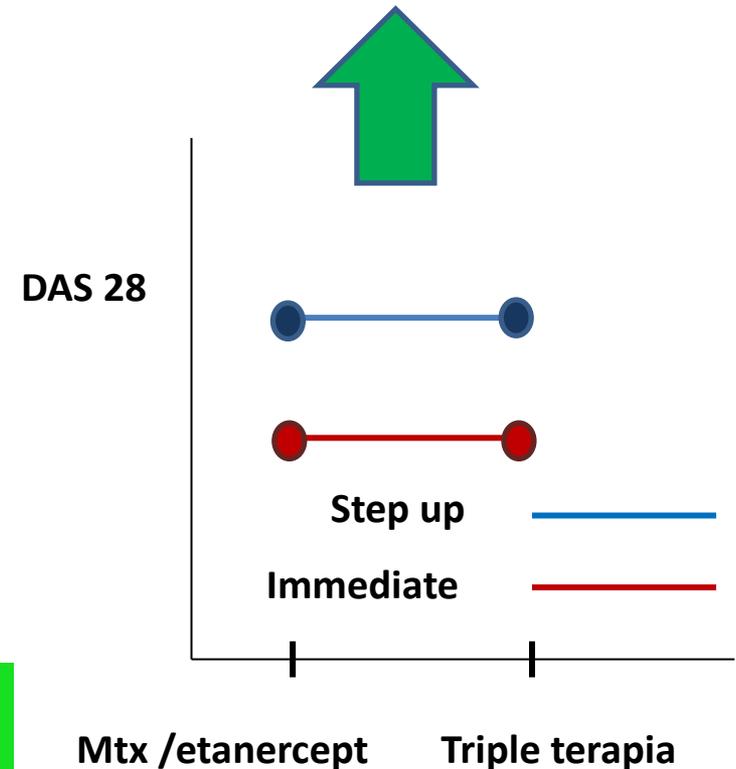
Error $\leftarrow \epsilon_{ijk}$

Métodos

Diseño Factorial 2x2.



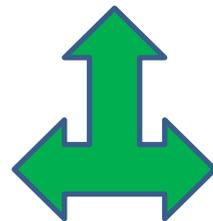
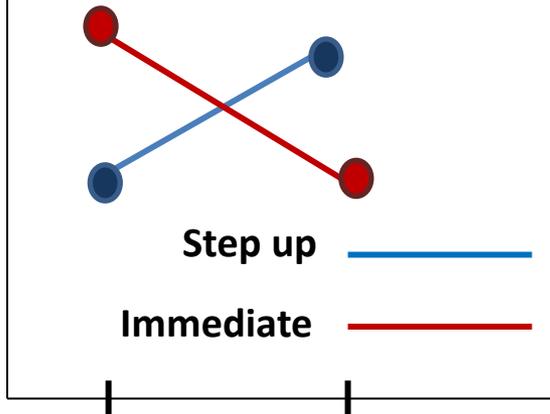
Immediate vs step up el DAS (no el tipo de tratamiento)



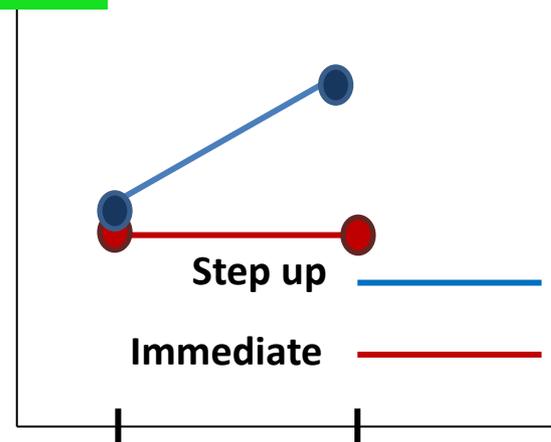
La Estrategia triple terapia vs MTX/etanercept modifica el DAS (no el tiempo de inicio)

Interacción: el efecto de la estrategia depende de momento de inicio

DAS 28



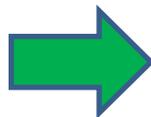
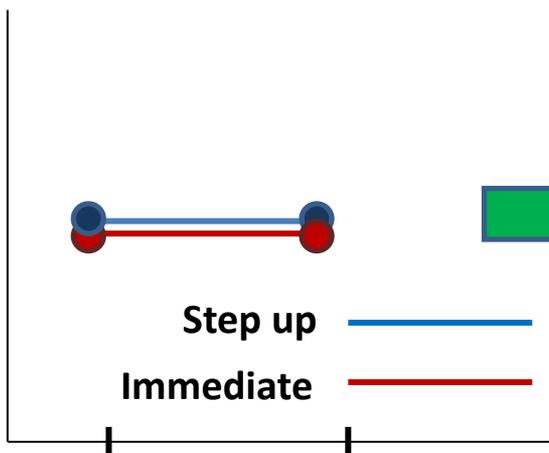
DAS 28



Mtx /etanercept Triple terapia

Mtx /etanercept Triple terapia

DAS 28



Ni Immediate vs step up Ni las drogas utilizadas modifican el DAS.

Mtx /etanercept Triple terapia

Medidas repetidas usando ajuste de Tukey-Kramer

H0: $\mu_i = \mu_j$ H1: $\mu_i \neq \mu_j$

Sirve para comparar cada par de grupos.

Comparaciones múltiples

Variable dependiente: Equivalente Esf Pre

				Diferencia de medias (I-J)	Error típ.	Sig.	Intervalo de confianza 95%	
(I)Vicio Pre	(J)Vicio Pre						Límite inferior	Límite superior
DHS de Tukey	1	3		-3,27500*	,290474	,001	-4,45748	-2,09252
		5		1,16790*	,085009	,001	,82184	1,51396
		7		-3,30625*	,211717	,000	-4,16812	-2,44438
	3	1		3,27500*	,290474	,001	2,09252	4,45748
		5		4,44290*	,284701	,000	3,28392	5,60188
		7		-,03125	,344459	1,000	-1,43350	1,37100
	5	1		-1,16790*	,085009	,001	-1,51396	-,82184
		3		-4,44290*	,284701	,000	-5,60188	-3,28392
		7		-4,47415*	,203725	,000	-5,30349	-3,64482
	7	1		3,30625*	,211717	,000	2,44438	4,16812
		3		,03125	,344459	1,000	-1,37100	1,43350
		5		4,47415*	,203725	,000	3,64482	5,30349

Basadas en las medias observadas.

El término de error es la media cuadrática(Error) = ,158.

*. La diferencia de medias es significativa al nivel 0,05.

Evaluación del ACR

- H_0 : las variables que definen la tabla son independientes
- H_1 : las variables que definen la tabla no son independientes
- Estadístico: Chi cuadrado (χ^2)
 - compara las frecuencias observadas en una muestra y las frecuencias esperadas calculadas suponiendo que la hipótesis nula es verdadera

$$\chi^2 = \sum_{\substack{\text{todas} \\ \text{celdas}}} \frac{(o - e)^2}{e} = \text{número} \rightarrow \text{Tabla: valor } p$$

Sesgo/confusor

Métodos

Variabilidad de la muestra.



Aleatorización en bloques

Cuatro grupos para comparar. Más de una variables explicativa



Diseño factorial 2x2 ANOVA

Variable respuesta DAS 28.

$$\text{DAS28} = 0.56 * \text{sqrt}(\text{tender28}) + 0.28 * \text{sqrt}(\text{swollen28}) + 0.70 * \ln(\text{ESR}) + 0.014 * \text{GH}$$



Tamaño de muestra útil para cambios radiológicos, y se comparó el ACR 20-50-70

Sesgo/confusor

Métodos

Otras drogas.



Criterios de elegibilidad

Adherencia



Se consignó: excelente;
buena...,etc

Pérdida de seguimiento



Método de imputación.
Calculo de tamaño de
muestra considerando
10% de pérdida

Perdida de información.



Imputación

Pérdida de Información.

- Frecuente en estudios de cohorte. Si la pérdida es aleatoria, el estudio puede perder poder; sino es aleatoria puede ser un sesgo. **En ensayos clínicos** depende de la patología y del tiempo de seguimiento en general se calcula 5-6% por año. En este estudio se calculo del 10%

Tipos:

1. Pérdida de seguimiento
2. Pérdida de visita
3. Pérdida de valor de Laboratorio

Los modelos utilizados necesitan completar todos los datos faltantes



Imputación

Métodos:

1. información

disponible (excluir pacientes sin información sobre el outcome, v explicatorias o confundidores)



Problema que se analicen una población diferente a la que se perdió. Sesgo?

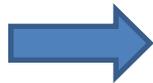
2. Imputación

Ultima observación



No es un buen método para factores muy variables. Tiende a subestimar.

Mean imputación



Toma los promedios de la población y lo adjudica al dato perdido ej si la mayoría de las personas jóvenes son de sexo femeninos entonces se le adjudica esa categoría. No se usa

Imputación múltiple



Ecuaciones encadenadas. Usa datos disponibles para predecir el valor de los perdidos usando R Lineal o R logística. Puede introducir variabilidad extra.

Resultados

Table 1. Demographic and baseline clinical characteristics of the randomized population (n = 755), according to treatment group*

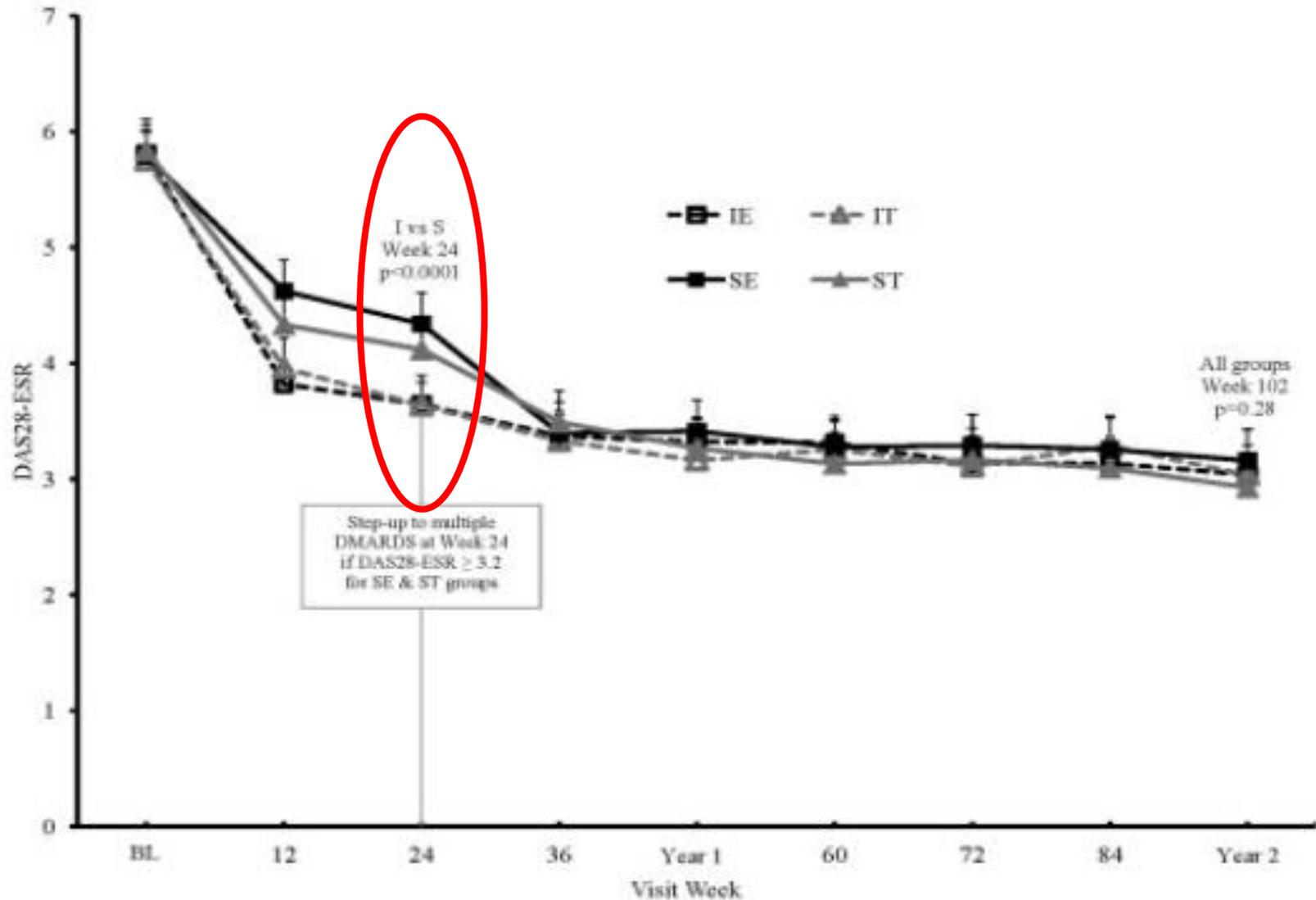
	IE	IT	SE	ST
No. of participants (% of total)	244 (32.3)	132 (17.5)	255 (33.8)	124 (16.4)
Age, mean \pm SD years	50.7 \pm 13.4	48.8 \pm 12.7	48.6 \pm 13.0	49.3 \pm 12.0
Female sex	181 (74.2)	101 (76.5)	176 (69.0)	87 (70.2)
Race/ethnicity				
White	188 (77.1)	107 (81.1)	200 (78.4)	106 (85.5)
African American	31 (12.7)	11 (8.3)	29 (11.4)	14 (11.3)
Hispanic	26 (10.7)	17 (12.9)	32 (12.6)	10 (8.1)
Body mass index, mean \pm SD kg/m ²	29.3 \pm 7.0	30.0 \pm 8.2	30.0 \pm 6.7	29.2 \pm 7.3
Disease duration, mean \pm SD months	3.5 \pm 6.4	4.1 \pm 7.2	2.9 \pm 5.6	4.5 \pm 7.6
RF positive	216 (88.5)	121 (91.7)	232 (91.0)	108 (87.1)
RF negative and anti-CCP antibody positive	8 (3.3)	4 (3.0)	9 (3.5)	4 (3.2)
Anti-CCP antibody negative/not tested, with 2 erosions	20 (8.2)	7 (5.3)	14 (5.5)	12 (9.7)
Prior DMARD use	68 (27.9)	30 (22.7)	58 (22.8)	22 (17.7)
Etanercept†	0	0	1 (0.4)	0
Infliximab†	1 (0.4)	0	0	0
Anakinra†	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
HCQ	5 (2.1)	3 (2.3)	4 (1.6)	3 (2.4)
SSZ	1 (0.4)	0	0	1 (0.8)
MTX	60 (24.6)	27 (20.5)	52 (20.4)	18 (14.5)
MTX dose >40 mg total†	3 (1.2)	1 (0.8)	3 (1.2)	3 (2.4)
Low-dose corticosteroid treatment at screening	105 (43.0)	58 (43.9)	111 (43.5)	41 (33.1)
Corticosteroid dose at screening, mean \pm SD mg prednisone/day	3.4 \pm 4.3	3.4 \pm 4.2	3.4 \pm 4.3	2.6 \pm 4.1

* No significant differences between the treatment arms were observed. Except where indicated otherwise, values are the number (%). IE = immediate methotrexate (MTX) plus etanercept; IT = immediate triple therapy (MTX plus sulfasalazine [SSZ] plus hydroxychloroquine [HCQ]); SE = step-up from MTX to MTX plus etanercept; ST = step-up from MTX to triple disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) therapy (MTX plus SSZ plus HCQ); RF = rheumatoid factor; anti-CCP = anti-cyclic citrullinated peptide.

† Protocol exception/violation.

Son
homogéneos
en sus
características
basales.

Resultados. DAS 28 ERS



Resultados. ACR.

	IE	IT	SE	ST
ACR 20	53%	48%	48%	47%
ACR 70	22%	10%	16%	12%

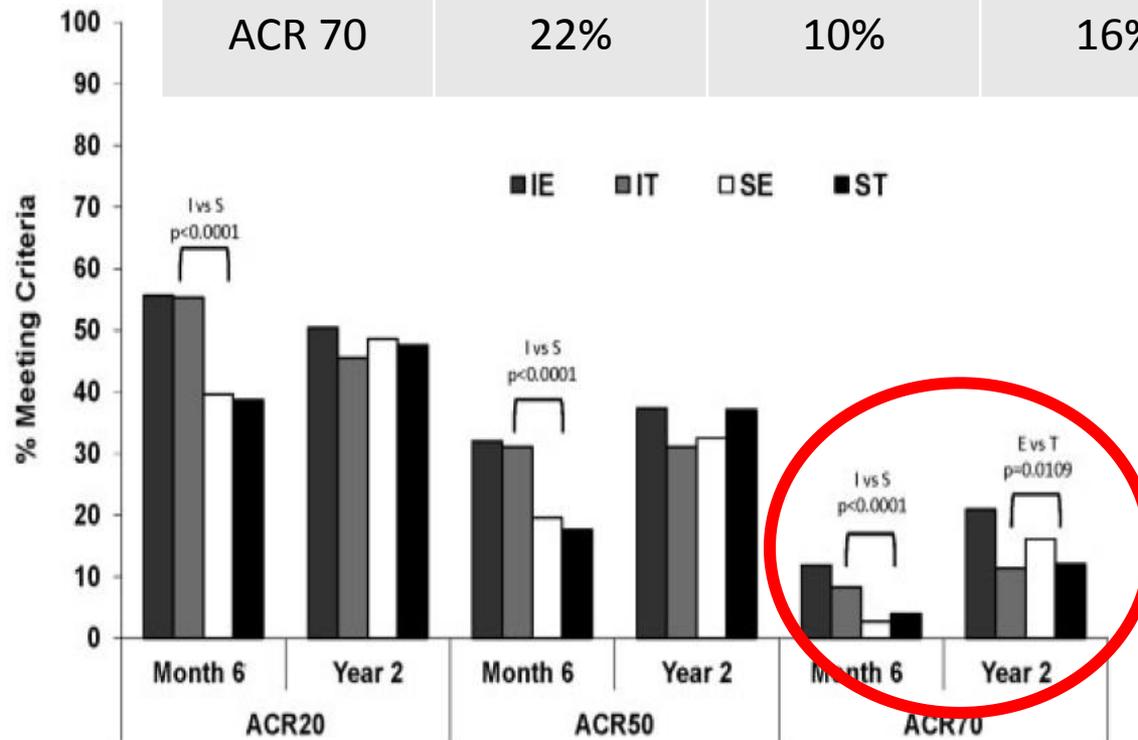


Figure 3. Percentage of participants achieving American College of Rheumatology 20% response (ACR20), ACR50, and ACR70 at the time of initiation of step-up therapy (6 months) and at the 2-year conclusion of the study, with nonresponder imputation (i.e., subjects who withdrew were considered treatment failures). E = etanercept; T = triple therapy (see Figure 1 for other definitions).

Resultados.

Principal problema del estudio!!!

- Pérdida de seguimiento global 32.1%!!vs 10%

a. Es independiente del
outcome?



La mayoría de los que se supo
la causa no fue independiente.

b. Se consignaron las
razones?



Solamente en el 42% n=100
La más fte fue percepción de
no respuesta al tratamiento

c. Como se distribuye?



No hubo diferencias entre las
ramas ($p = 0.73$; $p = 0.61$)

Conclusiones

Pregunta adecuada?

Si, aporta información que podría ser utilizada en Salud pública.

Técnicamente muy bien planteado.

Consideró la mayoría de los errores y sesgos posibles. Permitió valorar más de una variable explicativa.

Causalidad

Alto Nivel de causalidad. Ensayo clínico

Conclusiones II

Sesgos/confusores a tener en cuenta

- Tiene una pérdida de seguimiento no habitual para ensayos clínicos. Superó la considerada en el calculo del tamaño de muestra.
- En una proporción significativa de los que se perdieron de seguimiento, la causa no fue independiente del outcome. Aunque se distribuyó uniformemente en las 4 ramas.
- La información obtenida de las causa de LFUP no resuelven el problema.

Validez externa

- Considerar las limitaciones en las conclusiones debido a la pérdida de seguimiento.