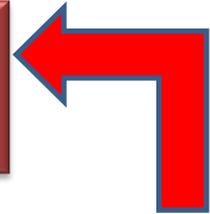


## Marco de referencia

- Pregunta adecuada, la droga en estudio tiene
  - Diferente forma de administración, vía oral (PK)
  - Diferente mecanismo de acción (PD)

# Objetivos. Causalidad.

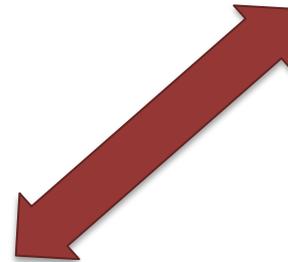
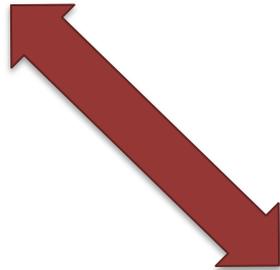
Cual es la utilidad de los scores radiológicos en esta población?



Tofacitinib vs placebo



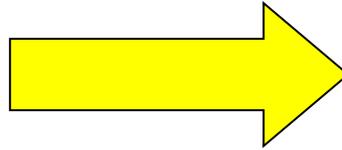
%ACR 20  
DAS 28  
HAQ



Exposición a otras drogas (c. exclusión). Interacciones medicamentosas (MTX/GC/Otras drogas). Definición de respuesta parcial al tratamiento previo. Definición del evento.

# Métodos: Diseño. Ventajas del diseño

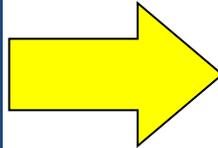
- **Prospectivo.**
- Controlado.
- Randomizado.
- Multicentrico
- Doble ciego.



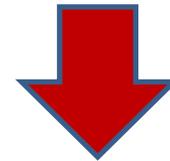
Permite controlar los elementos con los cuales se realizan las evaluaciones, ej: utilizar siempre el mismo tensiómetro, el momento en el cual se llevan a cabo procedimientos, .....etc

# Ventajas del diseño

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



Permite comparar el grupo que esta recibiendo la droga en estudio con otro tratamiento o placebo. Punto de referencia.

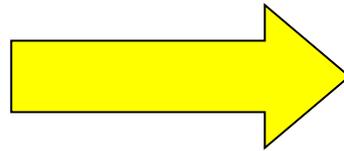


El placebo no recibirá tratamiento por 3 a 6 meses. Teniendo en cuenta que hay opciones terapéuticas.

1. Cual es el impacto en el futuro de ese paciente?
2. Existe ventana de oportunidad en este momento de la evolución?.
3. Es posible pensar en un estudio add-on?

# Ventajas del diseño.

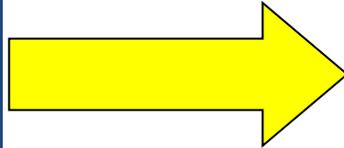
- Prospectivo.
- Controlado.
- **Randomizado.**
- Multicentrico
- Doble ciego.



Se evita el sesgo de selección. Se distribuyen igualmente variables no conocidas

# Ventajas del diseño

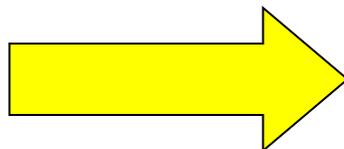
- Prospectivo.
- Controlado.
- Randomizado.
- **Multicentrico**
- Doble ciego.



Permite obtener un mayor número de pacientes en menos tiempo, y de diferentes características.

# Ventajas del diseño

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



Permite evitar el sesgo del evaluador y el efecto “placebo” en el paciente

# Tamaño de la muestra

- El tamaño de la muestra se calcula en base al objetivo primario.
- En el artículo sólo se mencionan dos de los tres endpoint primarios propuestos de acuerdo al objetivo primario. Tampoco aclara si es un endpoint compuesto o son tres diferentes.
- Otros parámetros: error alfa, error beta, diferencia esperada entre las ramas de tratamiento, pérdida de seguimiento, estratos, análisis interinos entre otras variables....

- **Calculo de tamaño de muestra en el estudio**

- Error alfa 0.05 prueba de dos colas Poder de 90%
- Diferencia de al menos 20% asumiendo una repuesta del 30% **para el grupo placebo!!! Si se incluye Adalimumab no era mejor un ensayo de no inferioridad head to head; dado que la ventaja reside en su PK y PD. Cual es la tasa de rta del adalimumab?**

# Tamaño de muestra: ejemplos

## Objetivo Primario:

Describir los recursos de salud utilizados en cada paciente EPOC por año.

**Epoc severo es el subgrupo de acuerdo a las formas de severidad con menor prevalencia (10-15%)**

Se definió un intervalo de confianza del 95% con **un error alfa (tipo I)** de 0,05, y una **precisión en el método del 20%**. Teniendo en cuenta que  **$p = 0.125$**

$$n = p \times (1 - p) \times (1.96 / p \times 0.20)^2$$

**Superioridad:** Losartan de liberación prolongada es más eficaz que Losartan formulación tradicional para control de TA

**Error alfa: 0,05 de 1 cola, Error beta de 0,20 -Poder (1-  $\beta$ ): 0.80**

Test Ho:  $p_1 = p_2$ , Test H<sub>1</sub>:  $p_1 > p_2$

Normograma (Altman)  $n = 190$  en cada grupo. **-Perdida de seguimiento: 10%**

$$N: p^1 - p^2 / \sqrt{p^3(1 - p^3)} = 0.4839$$

$$P^3: (p^1 + p^2) / 2 = 0.655$$

**No inferioridad:** Losartan VS Losartan de liberación prolongada

Considerando un **error alfa de 0,05** de 1 cola, un **error beta de 0,20** y con un **límite de inferioridad de 0,15**.

$$n_1 = \frac{(z_{1-\alpha} + z_{1-\beta})^2 (p_1(1-p_1)\varphi + p_2(1-p_2))}{\varphi(|p_2 - p_1| - \varepsilon)^2}$$

**No inferioridad:** Administración de un agonista beta 2 por diferentes dispositivos

### Cálculo del margen de no inferioridad

- Eficacia de la medicación administrada con ambos dispositivos con el indicador de diferencia entre tratamientos de no mayor al 31%, esto surge del estudio GOAL (1), donde la relación odds ratio y su IC 95 % limite superior, para el buen control y el control total ronda dicho porcentaje.
- con un alfa de 0,05 de 1 cola, un beta de 0,20 y **un delta de 0,31**.
- Al que se le agrega por pérdida un 25 %, n aproximado de = 35 pacientes por grupo.

$$n = \frac{\left[ Z_{1-\alpha} \sqrt{2P(1-P)} + Z_{1-\beta} \sqrt{Pc(1-Pc) + Pt(1-Pt)} \right]^2}{(Pc - Pt - \delta)^2}$$

# Elegibilidad/muestreo

- Inclusión:

- pacientes que reciben entre 7.5 y 25 mg de MTX y tienen rta incompleta.



Como es la definición de respuesta incompleta en cuanto a la dosis de MTX?

Si tiene 7.5mg no le falta concentración de la droga en biofase?

Que ocurrió con los pacientes que ingresaron con dosis bajas de MTX luego de entrar al estudio?

**Entonces: Es respuesta parcial o tratamiento incompleto?**

# Estadística. Comparación de proporciones

- Binomial  el evento tiene dos resultados posibles.
- La probabilidad de que suceda el evento va ser  $\pi_1$  y  $\pi_2$
- Se debe estimar  $\pi_1 - \pi_2$  a través de un intervalo de confianza y construir un test para las hipótesis
- $H_0: \pi_1 = \pi_2$  o  $H_0: \pi_1 - \pi_2 = 0$ .

# Muestras independientes

	Tofacitinib	Placebo	
Proporcion de eventos (ACR 20)	$\pi_1 = 50\%$	$\pi_2 = 30\%$	-
MUESTRAS		Total	
Tamaño de la muestra	196	106	$n_1 + n_2 = 302$
Número de éxitos	$x_1 = 101$	$x_2 = 30$	$x_1 + x_2 = 131$
Proporción de éxitos	$P_1 = 0.51 (51.5\%)$	$P_2 = 0.28 (28.3\%)$	$p = \frac{(x_1 + x_2)}{(n_1 + n_2)} = 0.43$

## Supuestos

- Las muestras son aleatorias.
- Las dos muestras son mutuamente independientes.
- Tanto  $n_1$  como  $n_2$  son suficientemente grandes, es decir se cumplen todas las condiciones siguientes:

$$n_1 \cdot p > 5 \quad n_1 \cdot (1-p) > 5 \quad n_2 \cdot p > 5 \quad n_2 \cdot (1-p) > 5$$

# Se calcula el estadístico Z

Podemos usar aproximación normal?

$$p = 131/302 = 0.43, (1-p) = 0.56, n1 = 196 \text{ y } n2 = 106.$$

Las condiciones para usar aproximación normal se verifican ya que

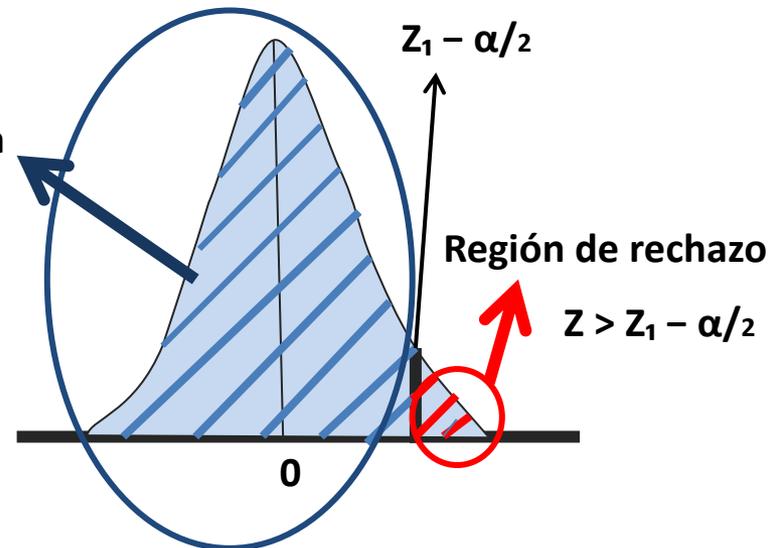
$$n1 \cdot p = 84.28 > 5 \quad n1 \cdot (1-p) = 109.76 > 5 \quad n2 \cdot p = 45.5 > 5 \quad n2 \cdot (1-p) = 59.36 > 5$$

$$Z = \frac{p_1 - p_2}{ES(p_1 - p_2)} \approx N(0, 1) = 64.5$$

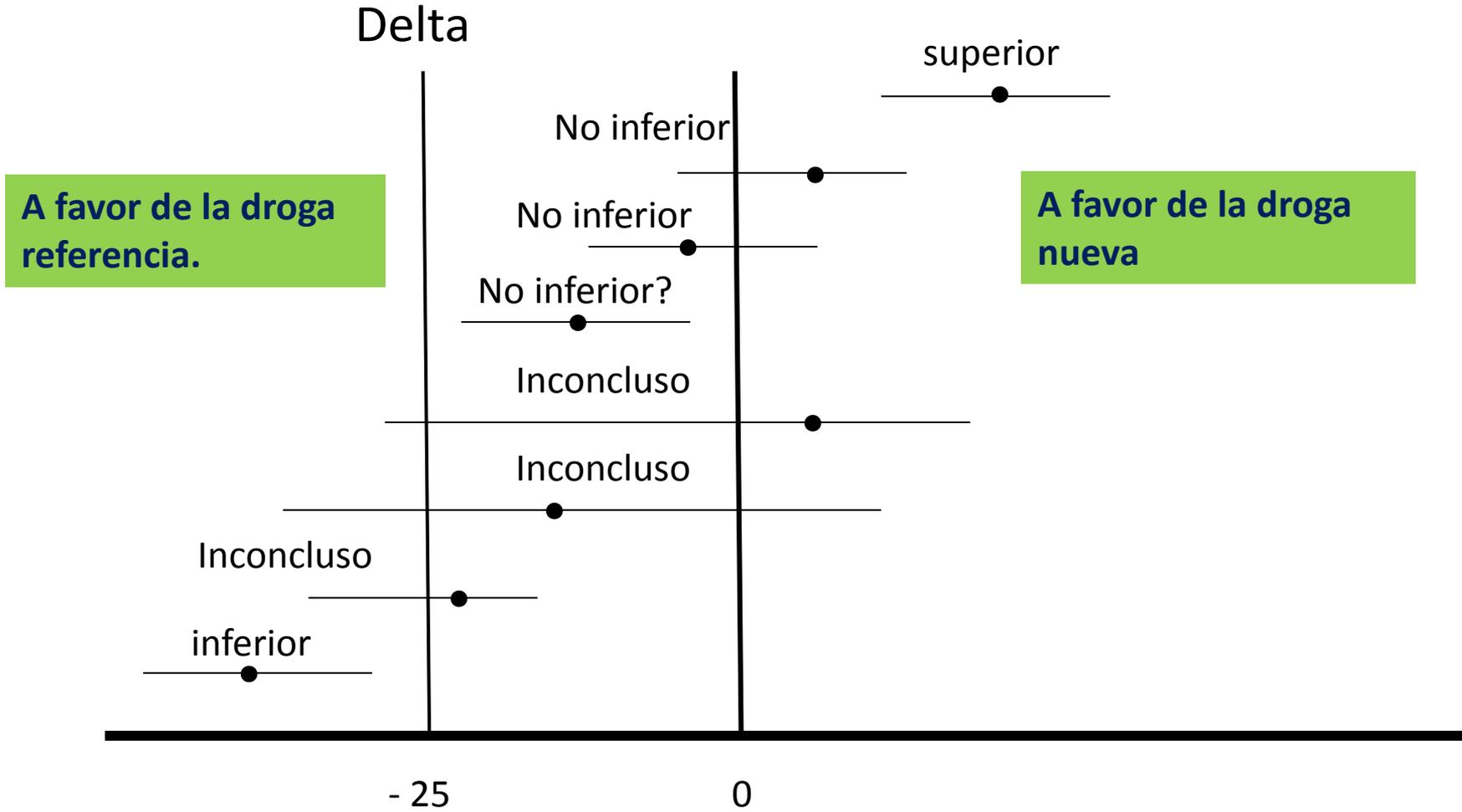
Que probabilidad tiene de estar en la zona de aceptación?

$$\text{p-valor} = 2 \cdot P(Z \geq Z_{obs}) =$$

Región de aceptación  
 $Z \leq Z_1 - \alpha/2$

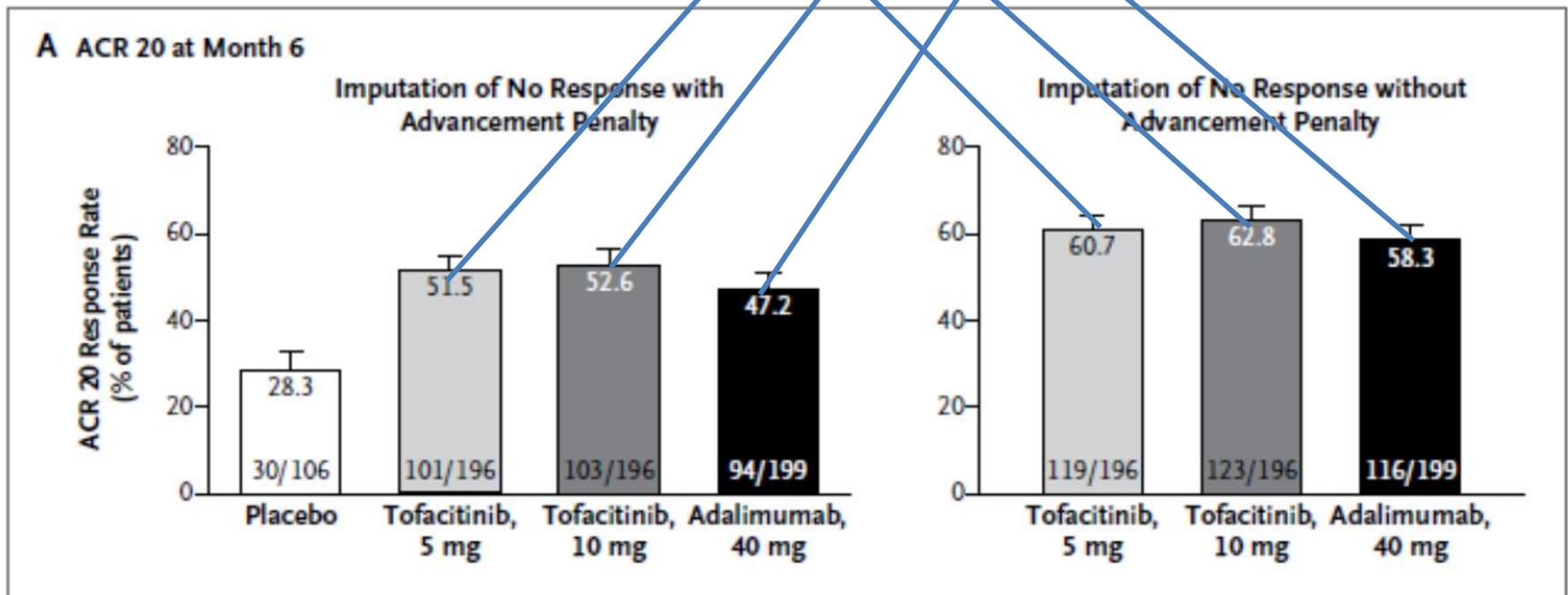


# Diseños de no inferioridad. Posibles outcomes



# Método de imputación.

- «Asume que aquellos pacientes que no respondieron a los 3 meses no lo harán luego de ese período»
- Es un método más conservador comparado con otros tipos de análisis.



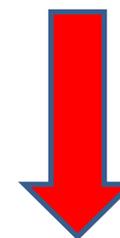
**Table 1. Demographic and Clinical Characteristics at Baseline, According to Treatment Group.\***

Variable	Placebo Followed by Tofacitinib, 5 mg (N=56)	Placebo Followed by Tofacitinib, 10 mg (N=52)	Tofacitinib, 5 mg (N=204)	Tofacitinib, 10 mg (N=201)	Adalimumab, 40 mg (N=204)
Female sex — no. (%)	43 (76.8)	39 (75.0)	174 (85.3)	168 (83.6)	162 (79.4)
White race — no. (%)†	40 (71.4)	35 (67.3)	151 (74.0)	143 (71.1)	148 (72.5)
Age — yr	55.5±13.7	51.9±13.7	53.0±11.9	52.9±11.8	52.5±11.7
Mean duration of rheumatoid arthritis — yr	6.9	9.0	7.6	7.4	8.1
Region of origin — %‡					
North America	28.6	28.8	24.5	24.9	25.5
Latin America	3.6	5.8	3.9	1.5	2.9
Europe	51.8	44.2	53.9	55.7	53.9
Rest of world	16.1	21.1	17.6	17.9	17.6
Tender and swollen joints — mean no.§					
Tender	26.6	28.1	28.5	26.1	26.7
Swollen	16.9	16.4	16.7	15.8	16.4
Mean HAQ-DI score	1.5	1.4	1.5	1.5	1.5
Mean DAS28-4(ESR)	6.6	6.3	6.6	6.5	6.4
Mean ESR — mm/hr	52.7	42.9	48.6	49.9	48.5
Mean DAS28-3(CRP)¶	5.6	5.3	5.4	5.4	5.3
Mean CRP — mg/liter	20.3	11.6	14.9	17.3	17.5
Positive for rheumatoid factor — %	71.4	60.8	66.8	66.2	68.2
Positive for anti-CCP — %	76.4	62.0	71.3	64.0	74.8
Prior therapy — no. of patients (%)					
TNF inhibitor	4 (7.1)	5 (9.6)	12 (5.9)	14 (7.0)	16 (7.8)
Non-TNF inhibitor biologic	4 (7.1)	2 (3.8)	2 (1.0)	4 (2.0)	3 (1.5)
Disease-modifying drug other than methotrexate	30 (53.6)	29 (55.8)	109 (53.4)	115 (57.2)	114 (55.9)
Concomitant therapy — no. of patients (%)					
Glucocorticoids	41 (73.2)	31 (59.6)	126 (61.8)	129 (64.2)	125 (61.3)
Lipid-lowering medication	1 (1.8)	3 (5.8)	8 (3.9)	10 (5.0)	10 (4.9)

# Resultados

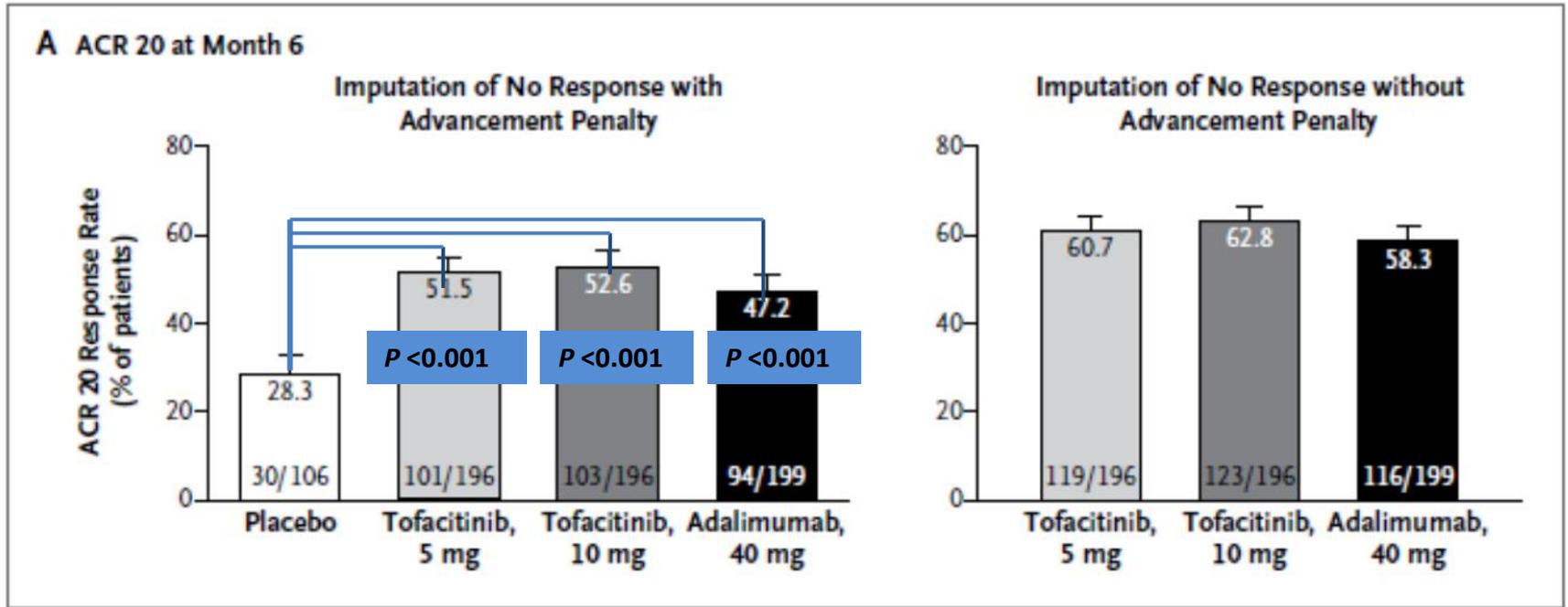
Son homogéneos los grupos?

A priori se modifica la posibilidad de responder a un nuevo tratamiento?



1. Uso TNF (exclusión): ➔ Placebo 8.3% vs tofacitinib 6.4% vs Adalimumab: 7.8%
2. Sexo, región y GC: ➔ Condiciona la respuesta al fármaco? PK, PD?
3. Duración de AR: ➔ Implicancia en la respuesta al tratamiento esta diferencia ej: > secuelas

# Resultados.



1. En los tres end point finales se encontraron diferencias significativas de cada rama contra placebo.
2. Hacer varias comparaciones puede aumentar el error alfa (excepto que estuviese considerado en el calculo de tamaño de muestra).
3. Se podría haber pensado en un método que compare todas las ramas de tratamiento

# Conclusiones

Pregunta adecuada?

Si, es una droga nueva con un perfil farmacocinético y mecanismo de acción diferentes.

Técnicamente bien planteado.

El diseño tiene alto grado de causalidad. Sin embargo no se utilizaron técnicas radiológicas para el end point primario. Sesgos y confusores (Ej: MTX, GC) no queda claro como se evaluaron. Se podría haber acotado más los objetivos y mejorar la validez interna del estudio.

Causalidad

**Temporalidad. Gradiente de rta. Plausibilidad biológica.** Asegurándose de que las características se hayan distribuido uniformemente entre las ramas, Tofacitinib es mejor que placebo.

# Conclusiones II

## Sesgos/confusores a tener en cuenta

- No se mide Adherencia e interacciones (Eficacia/seguridad).
- Definición de respuesta parcial al tratamiento.
- Evolución de los pacientes que estaban tomando bajas dosis de MTX y corticoides
- Se realizó el calculo de muestra considerando la comparación con el placebo.
- Es una droga en fase avanzada se podría haber hecho un estudio head to head
- No se informó grado de causalidad con respecto a los Eventos adversos

## Validez externa

Se debe diferenciar entre los pacientes con AR temprana y la población de este estudio. Los resultados no son aplicables a otras fases de la enfermedad. La respuesta es similar para Adalimumab sin embargo el diseño del estudio no permite hacer inferencia estadística sobre las comparación entre las dos drogas.