

## QUÈ ENS PODEM CREURE DELS ASSAIGS CLÍNICS?

**G. Permanyer Miralda**  
Unitat d'Epidemiologia  
Servei de Cardiologia  
Hospital Vall d'Hebron  
Barcelona

III Jornada GEDAPS  
Barcelona, 1 de juliol del 2011

---

---

---

---

---

---

---

### Fonts d'informació clínica per a la presa de decisions:

Assaig clínic

Estudi observacional

Guia de pràctica clínica

Opinió informal

---

---

---

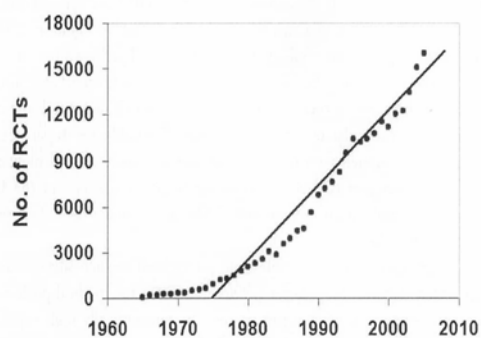
---

---

---

---

Number of Published RCTs



(Mittra I, Persp Biol Med 2009; 52:500)

---

---

---

---

---

---

---

**“¿Què ens podem creure d'un assaig clínic?”**

**Bàsicament, la noció d'eficàcia**

Ens podem creure que, en condicions experimentals, la intervenció A ha estat (o no) globalment eficaç en el tractament de la malaltia B en els individus d'una població X amb característiques Y.

---

---

---

---

---

---

---

**¿Què ens hem de preguntar davant d'un assaig clínic?**

- Validesa interna (“És veritat?”)
- Magnitud de l'efecte
- Aplicabilitat
- Relació benefici / risc-cost

---

---

---

---

---

---

---

**Hi ha abundància de treballs i llibres que faciliten la lectura crítica de la literatura, especialment pel que fa a la validesa.**

*Per exemple: Guyatt G et al. Users' guides to the medical literature. McGraw-Hill, 2008*

---

---

---

---

---

---

---

## Magnitud de l'efecte

*En una alta proporció d'assaigs clínics actuals considerats rellevants, els autors han utilitzat recursos analítics que predisposen a sobreinterpretar la magnitud dels resultats*

- Variables de resultat combinades
- Interrupció prematura de l'estudi
- Anàlisi de subgrups

---

---

---

---

---

---

---

## PAUTA PER A L'ANÀLISI DE LES VRC

*Es tracta de:*

**Efecte sobre A, B, C i D?**

*O bé de:*

**Efecte sobre A, B, C o D?**

- És similar la importància relativa dels components?
- És similar la seva freqüència?
- Són similars les RRR dels components, i són prou estrets els seus intervals de confiança?

*(Montori VM, Permyer-Miranda G, Ferreira-González I et al. BMJ 2005; 330:594)*

---

---

---

---

---

---

---

## ESTUDI DREAM

|                                  | Rosiglitazona | Placebo   | HR     |
|----------------------------------|---------------|-----------|--------|
| Diabetis de nova aparició o mort | 306 (12%)     | 686 (26%) | 0,4 *  |
| Diabetis de nova aparició        | 280 (11%)     | 658 (25%) | 0,38 * |
| Mort                             | 30 (1%)       | 33 (1%)   | 0,9    |

"This large, prospective, blinded international clinical trial shows that 8 mg of rosiglitazone daily ... substantially reduces the risk of diabetes or death by 60% in individuals at high risk for diabetes"

*(DREAM Trial Investigators. Lancet 2006; 368:1096-105)*

---

---

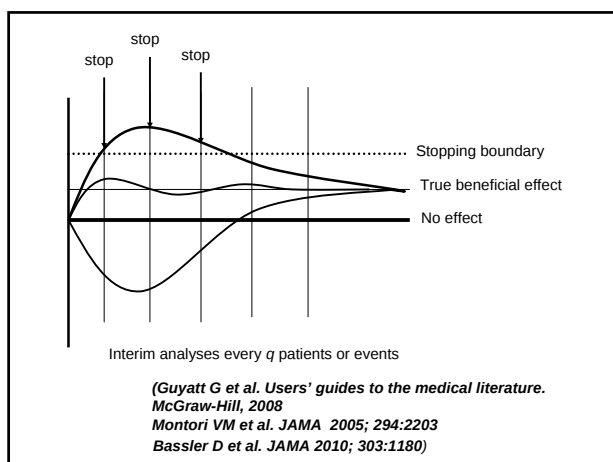
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

**Estudi JUPITER**  
 Rosuvastatina vs placebo en 17.802 subjectes sans amb PCR elevada i colesterol LDL < 130 mg/dl

- Variable de resultat principal: Mort, IAM, AVC, revascularització i hospitalització per angina inestable.
- Als 1,9 anys (mediana) s'interrompé el seguiment en comprovar un HR de 0,56 (0,46-0,69) per a la variable combinada favorable a la rosuvastatina.

(Ridker PM et al. New Engl J Med 2008; 359:2195)

✓ NNT als 5 anys calculat per als autors incloent tots els components de la variable combinada i suposant el manteniment de l'efecte: **25**

✓ NNT segons dades reals per a prevenir mort, infart i ictus als 2 anys: **120** (RAR 0,9%)

---

---

---

---

---

---

---

---

**ASSAIG CLÍNIC D'UN FÀRMAC PER A PREVENIR LA PROGRESSIÓ DE LA RETINOPATIA**  
 Resultats a l'any

|                        | No ceguesa | Ceguesa |
|------------------------|------------|---------|
| Fàrmac A (100 malalts) | 99         | 1       |
| Fàrmac B (100 malalts) | 98         | 2       |

**Dues maneres d'expressar el mateix resultat :**

Reducció relativa del risc amb el fàrmac A: **50%** (1/2)

Reducció absoluta del risc amb el fàrmac A: **1%** (2-1)

---

---

---

---

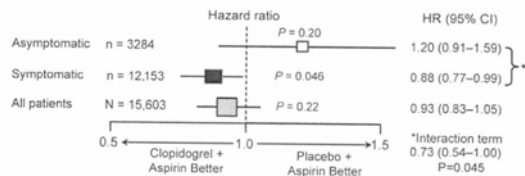
---

---

---

---

**Estudi CHARISMA: Clopidogrel sol vs clopidogrel + aspirina per a la prevenció d'accidents aterotrombòtics**  
(N Engl J Med 2006;354:1706)



**Un efecte significatiu observat només en subgrups, fins i tot quan és predefinit i amb una interacció significativa, sempre és d'interpretació qüestionable**

(Kaul S, Diamond GA. Trial and error. How to avoid commonly encountered limitations of published clinical trials. J Am Coll Cardiol 2010; 55:415)

## EL PROBLEMA DELS EFECTES PETITS

Com cal establir el límit a partir del qual un efecte observat en un assaig clínic és massa petit per a ser considerat rellevant? Quan pot ser recomanat en una guia de pràctica clínica?

**La resposta pertoca al món dels judicis de valor: importància clínica, preferències del malalt, risc, cost...**

**I ACTITUD CULTURAL PREDOMINANT SOBRE LA MALALTIA, LA MORT, EL SOFRIMENT I LA CURA DE LA SALUT.**

## ¿Què ens hem de preguntar davant d'un assaig clínic?

- Validesa interna ("És veritat?")
- Magnitud de l'efecte
- Aplicabilitat
- Relació benefici / risc-cost

- ✓ Són aplicables els resultats de l'estudi als meus malalts?
- ✓ Es compensen el risc i el cost amb els beneficis eventuais?

**Aplicabilitat: aspectes que reclamen especial atenció**

- Característiques de la població
- Els efectes indesitjables
- Relació benefici/risc-cost real
- Les condicions de pràctica

*Com a norma, les poblacions dels assaigs clínics són diferents de les de la vida real. Generalment són més joves i més sanes, i amb taxa també menor d'efectes indesitjables*

---

---

---

---

---

---

---

ESTUDI ACCORD: 10.521 malalts amb diabetis tipus 2 aleatoritzats a dues modalitats de control glicèmic (5.518 d'ells també a dos tipus de tract. antidiabetèmic i 4.733 a dos tipus de tract. antihipertensiu).

**Subestudi ACCORD-Eye: en 2.856 s'estudià la progressió de retinopatia diabètica.**

*(N Engl J Med 2010; 363:233)*

**"El control glicèmic intensiu i el tractament combinat simvastatina + fenofibrat, però no el tractament intensiu de la hipertensió, reduïren la progressió de la retinopatia"**

**Pressió arterial inicial  
dels participants: 134,5±17 / 74,9±10,5 mmHg**

*És aquesta la pressió arterial habitual en la pràctica?  
És aplicable la conclusió de l'estudi als hipertensos?*

---

---

---

---

---

---

---

**Subestudi ACCORD-Lipid: 5.518 aleatoritzats a tractament antidiabetèmic simple vs combinat**

*(New Engl J Med 2010; 362:1563)*

**"El tractament combinat no va reduir la taxa de mort CV, infart de miocardi o ictus. ... Aquests resultats no justifiquen el tractament combinat en la majoria de diabètics tipus 2 amb alt risc CV."**

**L'anàlisi retrospectiva de subgrups suggeria benefici en els malalts amb dislipèmia (C-HDL baix i triglicèrids alts).**

|              | <u>Dislipèmia (17%)</u> | <u>No dislipèmia (83%)</u> |
|--------------|-------------------------|----------------------------|
| C-HDL        | 29,5                    | 39,9                       |
| Triglicèrids | 284                     | 144                        |

*És aquesta la taxa de dislipèmics en la pràctica?  
És aplicable la conclusió de l'estudi als dislipèmics?*

**"Si no està espatllat, no ho arreglis"**  
*(Tenenbaum A et al. Cardiovasc Diabetol 2010; 9:24)*

---

---

---

---

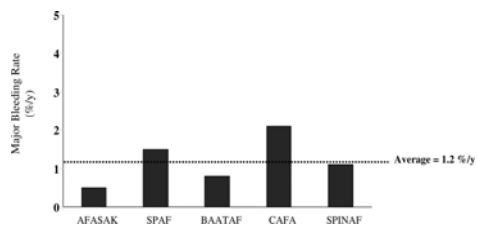
---

---

---

Overall, warfarin use has been shown to be relatively safe, with an annual rate of major bleeding of 1.3% for patients on warfarin compared with 1% for patients on placebo or aspirin.

...it is unclear whether the relatively low observed rates of major hemorrhage also apply to patients with AF in clinical practice.



ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Circulation. 2006;114:e257-e354.)  
 AHA/ASA Guidelines for Prevention of Stroke in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack (Stroke. 2006;37:577.)

---

---

---

---

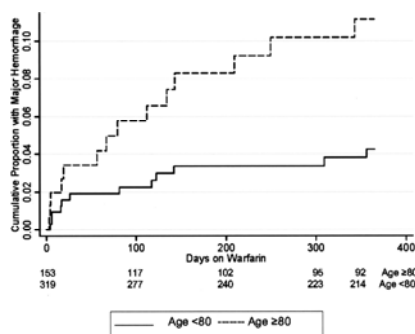
---

---

---

---

### Cumulative incidence of major bleeding



(Hylek, E. M. et al. Circulation 2007;115:2689)

---

---

---

---

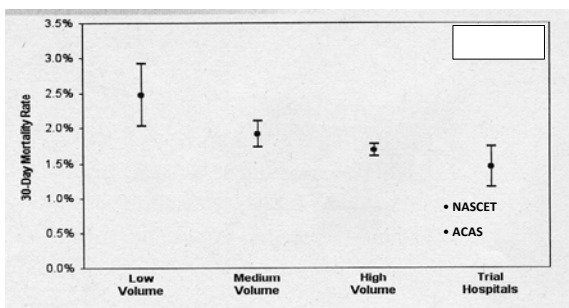
---

---

---

---

### MORTALITAT HOSPITALÀRIA DE L'ENDARTERECTOMIA CAROTÍDIA: ASSAIGS CLÍNICS I PRÀCTICA REAL



(Wennberg D et al, JAMA 1998;279:1278)

---

---

---

---

---

---

---

---

¿Camins per a millorar?

## NIVELL DEL CLÍNIC INDIVIDUAL

Millor educació metodològica i ètica

- ✓ El deslliurament de la fascinació de l'evidència
- ✓ Significació estadística/significat clínic: la magnitud de l'efecte
- ✓ Aplicabilitat al nostre malalt
- ✓ Riscos, beneficis i prioritats
- ✓ La decisió individual i la pressió social

---

---

---

---

---

---

---

¿Camins per a millorar?

## GUIES DE PRÁCTICA CLÍNICA

- ✓ Millors guies (incloent estudis observacionals)
- ✓ Guies basades en malalties vs basades en malalts

---

---

---

---

---

---

---

“Si donem una estatina (o un bloquejador beta) a un malalt de 73 anys que ja pren diferents fàrmacs i desitja mantenir la màxima energia física i mental en el dia d'avui, acceptant el risc d'ictus o d'infart d'aquí a 5 o 10 anys, ¿què serà més gran, el benefici o el dany?”

“Passar d'una orientació guiada per la noció de malaltia a una guiada per la noció de malalt exigeix un gran esforç d'investigació i una modificació de l'elaboració de les guies de pràctica clínica.”

(Tinetti ME et al. *Potential pitfalls of disease-specific guidelines for patients with multiple conditions*. N Engl J Med 2004;351:2870)

---

---

---

---

---

---

---

¿Camins per a millorar?

## MODIFICACIÓ DELS VALORS DE LA COMUNITAT

---

---

---

---

---

---

---

## CONCLUSIONS

1. Els assaigs clínics actuals acostumen a demostrar efectes de petita magnitud, sovint exagerada per manipulacions de disseny o anàlisi.
2. Cal tenir la mentalitat crítica adequada per a valorar la versemblança dels seus resultats i la seva aplicabilitat a les situacions de pràctica real.
3. Sovint, la utilitat d'un efecte petit no es pot decidir sense un bon coneixement dels valors i preferències sobre la salut.
4. Els valors actualment dominants afavoreixen l'ús de la innovació més que la consideració crítica de la magnitud del seu benefici real.

---

---

---

---

---

---

---

## MOLTES GRÀCIES

### Algunes lectures recomanades:

- Guyatt G et al. Users' guides to the medical literature. McGraw-Hill, 2008
- Kaul S, Diamond GA. J Am Coll Cardiol 2010; 55:415
- Bassler D et al. JAMA 2010; 303:1180
- Tinetti ME et al. N Engl J Med 2004; 351:2870

---

---

---

---

---

---

---