

A. ¿Son válidos los resultados del ensayo clínico?

Preguntas de eliminación

1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida? sí

Una pregunta debe definirse en términos de:

- *La población de estudio.*
- *La intervención realizada.*
- *Los resultados considerados.*

P: Pacientes con ≥ 80 años JAPONESES con historia de FA no valvular documentada en el último año antes del consentimiento NO CANDIDATOS A DOSIS ESTÁNDAR DE ANTICOAGULANTES ORALES, con CHADS ≥ 2 (riesgo de ictus al menos moderado: ictus / AIT 2; fallo cardiaco congestivo, HTA, DM, ≥ 75 años 1), y considerados INAPROPIADOS POR SU MÉDICO para tratamiento anticoagulante (Warfarina, dabigatran, rivaroxabán, apixaban y edoxaban) por varios motivos: insuficiencia renal con fórmula Cockcroft-Gault de 15-30 ml/min, historia de sangrado de órgano crítico (intracraneal, intraocular, gastrointestinal), peso ≤ 45 kg, uso continuo de AINEs que aumentan el riesgo de sangrado si se asocian con ACO, y actual tratamiento con fármacos antiplaquetares por otro motivo distinto de la profilaxis de ictus cardioembólico.

Criterios de exclusión:

- FA transitoria secundaria a enfermedades reversibles;
- tratamiento con ACODs en las 8 semanas previas a la aleatorización;
- INR $\geq 1,6$ en 2 de 3 recientes controles analíticos de pacientes aleatorizados a warfarina;
- Elevado riesgo hemorrágico (sangrado activo el día del consentimiento informado, úlcera péptica no resuelta, enfermedad hemorrágica no resuelta);
- AIT o infarto cerebral en los 30 días previos a la aleatorización;
- Valvulopatía reumática o historia de cirugía valvular;
- Endocarditis infecciosa o mixoma auricular;
- Trombos en VI o AI;
- Trombofilia hereditaria;
- Se plantea CVE o CV farmacológica en el seguimiento;
- HTA no controlada (persistentemente $> 160/100$); aclaramiento creatinina (Cockcroft < 15 ml/min); probable inicio de hemodiálisis; tratamiento con doble antiagregación; disfunción hepática; historia en los 30 días previos de IAM o cardiopatía grave (fallo cardiaco con NYHA

>=3 o angina inestable); neoplasia diagnosticada o tratada 5 años antes del consentimiento informado; recibir cualquier otro fármaco de estudio que precise consentimiento informado;

- Y finalmente considerado inelegible por los investigadores.

I: recibir 15 mg de edoxaban una vez al día o placebo.

O:

- Resultado primario de eficacia: compuesto de ictus o embolismo sistémico (“visitas al consultorio médico”)
- Resultado primario de seguridad: sangrado importante (mayor) de acuerdo con la International Society on Thrombosis and Haemostasia: “fatal bleeding; symptomatic bleeding in a critical area or organ such as intracranial, intraspinal, intraocular resulting in vision changes, retroperitoneal, intraarticular, pericardial, or intramuscular with compartment syndrome; bleeding causing a fall in hemoglobin level of 2-g/dL or more; and/or bleeding leading to transfusion of two or more units of whole blood or red cells”
- Resultados secundarios: compuesto de ictus embolismo sistémico o muerte por evento cardiovascular; eventos adversos cardiovasculares mayores (compuesto de IMA no fatal, ictus no fatal, embolismo sistémico no fatal o muerte de origen cardiovascular o sangrado); compuesto de ictus, embolismo sistémico o muerte por cualquier causa; beneficio clínico neto (compuesto de ictus, embolismo sistémico, sangrado mayor o muerte de cualquier causa)
- Resultados secundarios de seguridad: compuesto de sangrado mayor y sangrado no mayor clínicamente relevante;
- EVALUACIÓN CIEGA DE RESULTADOS por un comité con miembros ciegos a la asignación del grupo de tratamiento de cada paciente

El estudio se planteó como “event driven”, se declaró que había finalizado cuando se recogió el número planeado de pacientes con el end point primario de eficacia (ictus o evento sistémico embólico).

2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?SÍ

- *¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?*

Los enfermos se aleatorizaron a 15 mg de rivaroxabán al día o a placebo, con el uso de un sistema de tecnología de respuesta interactiva preparado por un bioestadístico independiente, estratificado según el índice CHADS (2 y >= 3 puntos). Aleatorización en bloques de 4.

3. ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?SÍ

- *¿El seguimiento fue completo?*
- *¿Se interrumpió precozmente el estudio?*

- ¿Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron aleatoriamente asignados?

Figura 1. 492 pacientes asignados a recibir edoxaban versus 492 asignados a recibir placebo. 151 pérdidas en la rama EDOX y 150 en la rama PLACEBO (retiradas del estudio 81 y 75; muertes 66 y 69; y 4 y 6 por otra razón. En sentido estricto, las muertes no son pérdidas de seguimiento. $81 / 492 = 16,5\%$ pérdidas en rama EDOX y $75/492 = 15,2\%$ en rama PLACEBO; unas pérdidas del 20% o superiores nos haría replantearnos el resultado del trabajo, e incluso intentar llevar a cabo otro trabajo similar con menos pérdidas.

Plantea en material y métodos hacer un análisis por intención de tratar en el análisis primario de eficacia, y de los enfermos que al menos recibieron una dosis de edoxaban o placebo (análisis por protocolo). Análisis del tiempo hasta el primer evento (ictus o embolismo sistémico) según el modelo de riesgos proporcionales de Cox.

Preguntas de detalle

4. ¿Se mantuvieron ciegos al tratamiento los pacientes, los clínicos y el personal del estudio?SÍ

Los pacientes, los investigadores y el sponsor fueron ciegos a los grupos de asignación del ensayo. Entendemos que los “investigadores” pueden ser a la vez los médicos que tratan al paciente y los que valoran los datos estadísticos de cada lugar. Se prohibieron las pruebas que podrían romper el cegamiento.

5. ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?SÍ

- *En términos de otros factores que pudieran tener efecto sobre el resultado: edad, sexo, etc.*

Las características en ambos grupos son similares (tabla 2). A destacar: edad media 86,7 años, sexo masculino 42,6%, FA paroxística 47%, peso 50,6 kg (¡peso pluma!), aclaramiento de creatinina medio 36 ml/min, enfermos frágiles sólo 40,9% (menos frágiles en el grupo edoxaban 37,6 vs 44,1% en grupo placebo). Sólo un 43% de pacientes con tratamiento ACO previo (24,7% warfarina, 25,5% ACOD)

6. ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?APARENTEMENTE SÍ

Seguimientos se realizaron en persona en visitas al consultorio médico, cada 4 semanas durante las primeras 48 semanas, y cada 8 semanas en adelante hasta la finalización del estudio. Pero no aclara con qué criterio se hacen las pruebas

diagnósticas; por ejemplo, no está claro si realiza TC craneal, si realiza Doppler carotídeo, etc.

B. ¿Cuáles son los resultados?

7. ¿Es muy grande el efecto del tratamiento? ¿Qué resultados se midieron?

8. ¿Cuál es la precisión de este efecto? ¿Cuáles son sus intervalos de confianza?

Resultado aceptable: la tasa anual de ictus en la rama EDOX 2,3% vs 6,7% en grupo placebo.

Valoración no con tasas sino con proporciones al finalizar el seguimiento (mediana de 466 días, aproximadamente 15 meses y medio), podemos calcular NNT 17 (entre 11 y 33) para ese seguimiento de alrededor de 2 años, aunque valorando las elevadas pérdidas en cada rama (elevada mortalidad y pérdida de interés por el fármaco en estudio). No diferencias en mortalidad.

	GRUPO CONTROL	GRUPO EXPERIMENTAL
Pacientes incluidos	492	492
Pacientes perdidos		
Pacientes con evento	15	44
Pacientes evaluados	492	492
Tasa de pérdidas	0,0%	0,0%

Duración del seguimiento:

	EVALUADO		IC 95%	
	CONTROL	EXPERIMENTAL	CONTROL	EXPERIMENTAL
RA control	3,0%		1,5% a 4,6%	
RA experimental	8,9%		6,4% a 11,5%	
RR	2,93		1,65 a 5,20	
RRR	193,3%		65,5% a 420,0%	
RAR	5,9%		3,0% a 8,8%	
NNT	17		11 a 33	
OR	3,12		1,71 a 5,69	

ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD			
	GRUPO CONTROL	GRUPO EXPERIMENTAL	
	3,0%	1,5% a 4,6%	
	8,9%	6,4% a 11,5%	
	2,93	1,65 a 5,20	
	193,3%	65,5% a 420,0%	
	5,9%	3,0% a 8,8%	
	17	11 a 33	
	3,12	1,71 a 5,69	

Para el evento de seguridad: 20 sangrados mayores en el grupo EDOX y 11 en el grupo PLACEBO, NND -55 (-25 a 250) (con mayor frecuencia de sangrados digestivos con EDOX, aunque p no significativa)

***¿El uso de edoxabán sería coste-efectivo para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular en España?** Rev Esp Cardiol 2019; 72 (5): 398 – 406. Los cálculos de la ratios coste-efectividad incremental (AVG años de vida ganados AVAC años de vida ajustados a calidad de vida) son:

RCEI (euros/AVAC) 11.518

RCEI (euros/AVG) 13.053