

Tema 17 (Parte II). Evaluación de ensayos clínicos en medicamentos de uso humano y veterinarios: interpretación de resultados; variables de eficacia clínicas y subrogadas; variables combinadas; análisis por intención de tratar; análisis por protocolo; análisis de sensibilidad.

1. INTRODUCCIÓN

La evaluación de los ensayos clínicos constituye uno de los pilares fundamentales del desarrollo, autorización y uso racional de los medicamentos, tanto de uso humano como veterinario. Los ensayos clínicos son estudios experimentales diseñados para investigar la eficacia, seguridad y calidad de un medicamento en condiciones controladas, con el objetivo último de demostrar que el balance beneficio-riesgo es favorable para una indicación terapéutica concreta.

En el ámbito regulatorio, la correcta evaluación de estos ensayos es esencial para la toma de decisiones por parte de las autoridades competentes, como la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y las autoridades nacionales de los Estados miembros de la Unión Europea, así como en el marco internacional a través de las directrices de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) y de la Cooperación Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos de los Medicamentos Veterinarios (VICH).

El marco normativo que regula los ensayos clínicos en la Unión Europea ha evolucionado de forma significativa en las últimas décadas, incorporando avances metodológicos, éticos y científicos. En medicamentos de uso humano, destacan el Reglamento (UE) n.º 536/2014 sobre ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, el Real Decreto 1090/2015 en el ámbito nacional, así como múltiples directrices de la EMA y guías ICH (especialmente la serie E, dedicada a eficacia). En el ámbito veterinario, el Reglamento (UE) 2019/6 sobre medicamentos veterinarios ha supuesto un cambio profundo, complementado por guías técnicas de la EMA y las directrices VICH, que buscan armonizar los criterios científicos a nivel global.

En este contexto, la evaluación de los ensayos clínicos no se limita a la mera comprobación de resultados estadísticamente significativos, sino que implica un análisis integral del diseño del estudio, la población incluida, las variables de eficacia y seguridad seleccionadas, los métodos estadísticos empleados y la interpretación clínica de los resultados. Conceptos como las variables clínicas y subrogadas, las variables combinadas, el análisis por intención de tratar, el análisis por protocolo y los análisis de sensibilidad son elementos clave que deben ser comprendidos y aplicados correctamente para garantizar la validez interna y externa de los ensayos.

2. EVALUACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS EN MEDICAMENTOS DE USO HUMANO Y VETERINARIOS.

Un ensayo clínico puede definirse como una investigación sistemática realizada en seres humanos o animales, destinada a descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y/o farmacodinámicos de uno o varios medicamentos, identificar reacciones adversas y estudiar su absorción, distribución, metabolismo y excreción, con el fin de determinar su seguridad y eficacia. Esta definición, recogida en la normativa europea, es aplicable tanto a medicamentos de uso humano como veterinario, si bien en este último caso se añaden consideraciones específicas relacionadas con las especies animales, el bienestar animal y, en el caso de animales productores de alimentos, la seguridad del consumidor.

La finalidad principal de los ensayos clínicos es generar evidencia científica robusta que permita a las autoridades reguladoras evaluar el balance beneficio-riesgo de un medicamento. En el desarrollo clínico se distinguen tradicionalmente varias fases (I a IV en medicamentos humanos), aunque en veterinaria la clasificación es menos rígida y se adapta a las características de cada especie y producto. En todas las fases, la evaluación del ensayo debe garantizar que el diseño es adecuado para responder a la pregunta de investigación planteada.

2.1. Marco normativo y regulatorio

La evaluación de los ensayos clínicos se sustenta en un sólido marco normativo. En el ámbito de los medicamentos de uso humano en la Unión Europea, el Reglamento (UE) n.º 536/2014 establece las normas relativas a la autorización y supervisión de los ensayos clínicos, introduciendo un sistema armonizado a través del Portal y la Base de Datos de Ensayos Clínicos de la UE (CTIS). Este reglamento refuerza los principios de transparencia, protección de los sujetos y calidad científica.

En España, el Real Decreto 1090/2015 desarrolla este marco y asigna a la AEMPS un papel central en la evaluación científica de los ensayos, en coordinación con los comités de ética de la investigación con medicamentos (CEIm). La evaluación incluye tanto aspectos éticos como metodológicos y científicos, siendo esencial el análisis crítico del protocolo del ensayo.

En el ámbito veterinario, el Reglamento (UE) 2019/6 regula los medicamentos veterinarios y establece requisitos específicos para los estudios clínicos en animales. La EMA, a través del Comité de Medicamentos Veterinarios (CVMP), emite guías y recomendaciones para la evaluación de la eficacia y seguridad, en estrecha colaboración con las directrices VICH, que buscan armonizar los requisitos técnicos a nivel global.

Principios de Buenas Prácticas Clínicas: La evaluación de los ensayos clínicos debe realizarse siempre a la luz de los principios de las Buenas Prácticas Clínicas (BPC), recogidos en la guía ICH E6(R3). Estos principios garantizan que los derechos, la seguridad

y el bienestar de los sujetos estén protegidos, y que los datos generados sean fiables y creíbles.

En medicamentos veterinarios, existen guías equivalentes (VICH GL9) que adaptan los principios de BPC a las particularidades de los estudios en animales, incluyendo el cumplimiento de la legislación sobre bienestar animal y el uso ético de los animales en investigación. La evaluación regulatoria debe verificar que el ensayo se ha conducido conforme a estas normas, ya que las desviaciones significativas pueden comprometer la validez de los resultados.

2.2. Diseño del ensayo y su impacto en la evaluación

El diseño del ensayo clínico es un elemento central en su evaluación. Aspectos como la aleatorización, el enmascaramiento (ciego simple, doble o triple ciego), la elección del comparador (placebo / tratamiento activo) y el tamaño muestral influyen directamente en la capacidad del estudio para demostrar la eficacia del medicamento.

Las guías ICH, en particular la ICH E8 (Consideraciones generales para los estudios clínicos) y la ICH E9 (Principios estadísticos para los ensayos clínicos), proporcionan un marco detallado para el diseño y análisis de los ensayos. En veterinaria, las directrices VICH GL9 y GL52, entre otras, abordan cuestiones similares adaptándolas también a los estudios de campo y a las condiciones reales de uso en animales.

Durante la evaluación, las autoridades analizan si el diseño es coherente con los objetivos del estudio, si las poblaciones incluidas son representativas y si los criterios de inclusión y exclusión están justificados. Un diseño inadecuado puede dar lugar a sesgos que dificulten la interpretación de los resultados, incluso aunque los análisis estadísticos estén correctamente realizados.

2.3. Evaluación integrada de calidad, seguridad y eficacia

Cabe destacar que la evaluación de los ensayos clínicos no se realiza de forma aislada, sino como parte de una evaluación integrada que incluye datos de calidad, seguridad preclínica y clínica, y eficacia. En este contexto, los resultados de los ensayos clínicos de eficacia deben interpretarse juntamente con los datos de seguridad para determinar el balance beneficio-riesgo.

En medicamentos veterinarios, esta evaluación integrada adquiere una dimensión adicional, al considerar no solo el beneficio para el animal tratado, sino también los posibles riesgos para el usuario del medicamento, el consumidor de alimentos de origen animal y el medio ambiente. Las guías de la EMA y las directrices VICH proporcionan criterios específicos para esta evaluación multidimensional.

3. INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS

3.1. Principios generales de la interpretación de resultados

La interpretación de los resultados de un ensayo clínico constituye una fase crítica en la evaluación regulatoria de los medicamentos de uso humano y veterinarios. No se trata únicamente de determinar si un resultado es estadísticamente significativo, sino de valorar su relevancia clínica, su consistencia interna, su aplicabilidad a la población diana y su contribución al balance beneficio-riesgo del medicamento. Tanto las guías EMA así como las directrices ICH y VICH, insisten en la necesidad de una interpretación integral y contextualizada de los datos.

Desde el punto de vista regulatorio, los resultados deben analizarse conforme a los objetivos predefinidos en el protocolo y al plan de análisis estadístico. La guía ICH E9 subraya la importancia de que los análisis principales estén claramente especificados antes del inicio del ensayo, evitando interpretaciones *post hoc* que puedan introducir sesgos. En veterinaria, este principio es asimismo relevante, especialmente en estudios de campo donde la variabilidad inherente puede ser mayor.

La interpretación debe considerar la magnitud del efecto observado, la precisión de la estimación (intervalos de confianza), la coherencia entre diferentes variables y subgrupos, y la plausibilidad biológica de los resultados. Un efecto estadísticamente significativo pero de escasa magnitud puede carecer de relevancia clínica, mientras que un efecto clínicamente importante puede no alcanzar significación estadística en estudios con tamaño muestral limitado, especialmente en determinadas especies animales.

3.2. Significación estadística y relevancia clínica

Uno de los aspectos centrales en la interpretación de resultados es la distinción entre significación estadística y relevancia clínica. La significación estadística, generalmente evaluada mediante valores de p , indica la probabilidad de que el efecto observado sea atribuible al azar, pero no informa por sí sola sobre la importancia clínica del efecto.

Las guías ICH (guía ICH E9, y de forma complementaria ICH E9(R1) e ICH E8(R1)) recomiendan que la interpretación se base preferentemente en la estimación del efecto y sus intervalos de confianza, más que en la dicotomía significativa/no significativa (valor de p únicamente). En el ámbito veterinario, donde los tamaños muestrales suelen ser más reducidos, esta recomendación adquiere especial relevancia. Las autoridades evalúan si el efecto observado se traduce en un beneficio tangible para la salud animal, como la mejora de signos clínicos, la reducción de la mortalidad o la mejora del bienestar.

Además, la relevancia clínica debe valorarse en función de la gravedad de la enfermedad, la existencia de alternativas terapéuticas y el perfil de seguridad del medicamento. En enfermedades graves o sin tratamientos eficaces, puede aceptarse un beneficio más modesto, siempre que el perfil de seguridad sea favorable.

3.3. Consistencia y robustez de los resultados

La consistencia de los resultados entre diferentes estudios, centros, subpoblaciones y variables es un criterio clave en la evaluación regulatoria. Las Autoridades reguladoras destacan positivamente la reproducibilidad de los efectos observados, ya que refuerza la credibilidad de las conclusiones.

La guía ICH E9 y su adenda ICH E9(R1) sobre estimandos destacan la importancia de definir claramente qué efecto se pretende estimar y cómo se manejan los eventos intercurrentes. Una interpretación adecuada requiere comprobar que los resultados son robustos frente a diferentes supuestos y métodos de análisis, lo que se relaciona estrechamente con los análisis de sensibilidad, que se desarrollarán más adelante.

En veterinaria, la consistencia puede verse afectada por factores como la variabilidad entre explotaciones, razas o condiciones de manejo. Por ello, los estudios de campo bien diseñados y la adecuada estratificación de la población son esenciales para una interpretación fiable.

4. VARIABLES DE EFICACIA CLÍNICAS Y SUBROGADAS

Las variables de eficacia, también denominadas variables de resultado o endpoints, son los criterios utilizados para evaluar el efecto de un medicamento en un ensayo clínico. Su correcta selección es fundamental, ya que condiciona la capacidad del estudio para demostrar un beneficio clínico relevante.

Las guías ICH E8 y E9 establecen que las variables de eficacia deben ser clínicamente relevantes, válidas, sensibles al cambio y objetivas en la medida de lo posible. En función de su naturaleza, las variables pueden clasificarse en clínicas, subrogadas o combinadas.

En el ámbito veterinario, la elección de las variables debe tener en cuenta las particularidades de cada especie y patología, así como la viabilidad de la medición en condiciones de campo. Las directrices ICH proporcionan orientaciones específicas para la selección de variables en diferentes tipos de estudios.

4.1. Variables de eficacia clínicas

Las variables clínicas miden directamente un beneficio relevante para el paciente humano o animal, como la supervivencia, la curación, la reducción de síntomas o la mejora funcional. Estas variables son consideradas el estándar de referencia desde el punto de vista regulatorio, ya que reflejan de forma directa el impacto del tratamiento.

En medicamentos de uso humano, ejemplos clásicos de variables clínicas incluyen la mortalidad global, la incidencia de eventos cardiovasculares mayores o la remisión de una enfermedad. En veterinaria, pueden incluir la resolución de signos clínicos, la mejora del estado general del animal o parámetros productivos directamente relacionados con la salud, siempre que estén adecuadamente justificados.

La evaluación de estas variables suele ser más robusta desde el punto de vista clínico, pero puede requerir estudios más largos o tamaños muestrales mayores. Por ello, en determinadas situaciones se recurre a variables subrogadas.

Variables de eficacia clínicas primarias: Es la variable principal que se utiliza para determinar si un tratamiento es eficaz en un ensayo clínico. Representa el efecto clínico más relevante y directamente relacionado con el beneficio esperado del medicamento.

Variables de eficacia clínicas co-primarias: Son dos o más variables principales que deben evaluarse conjuntamente para demostrar la eficacia del tratamiento. Ninguna por sí sola es suficiente; todas deben mostrar efecto positivo para que el ensayo sea considerado exitoso. Cada variable refleja un aspecto crítico del beneficio del tratamiento. Deben ser medibles y objetivas, como las primarias y ser complementarias juntas describen de manera más completa el efecto clínico.

4.2. Variables de eficacia subrogadas

Las variables subrogadas son medidas indirectas que sustituyen a una variable clínica directa, con la expectativa de predecir el beneficio clínico. Ejemplos habituales incluyen parámetros analíticos, biomarcadores o medidas fisiológicas. La guía ICH E9 y documentos de la EMA (*Guideline on clinical investigation of medicinal products* y *Reflection papers* sobre endpoints y biomarcadores) establecen que el uso de variables subrogadas debe estar sólidamente justificado y validado para que sea aceptable desde el punto de vista regulatorio, debe existir evidencia científica de que los cambios en dicha variable se correlacionan de forma consistente con cambios en la variable clínica relevante. La falta de validación adecuada puede conducir a conclusiones erróneas sobre la eficacia del medicamento.

En el ámbito veterinario, el uso de variables subrogadas es frecuente debido a las dificultades prácticas de medir variables clínicas. No obstante, las autoridades evalúan críticamente su validez y su capacidad predictiva, especialmente cuando los resultados se utilizan para justificar indicaciones terapéuticas amplias.

4.3. Ventajas y limitaciones de las variables clínicas y subrogadas

Las variables clínicas ofrecen una mayor relevancia y aceptabilidad regulatoria, pero pueden ser costosas y complejas de medir. Las variables subrogadas, por su parte, permiten estudios más eficientes y rápidos, pero conllevan un mayor riesgo de incertidumbre.

La interpretación de los resultados debe tener en cuenta estas ventajas y limitaciones, así como el contexto terapéutico. En determinadas circunstancias, como enfermedades raras o patologías graves sin alternativas, las autoridades pueden aceptar variables subrogadas como base para la autorización, condicionada a la realización de estudios posteriores.

4.4. Variables combinadas

Las variables combinadas o composite endpoints integran varios eventos o resultados individuales en una única variable de eficacia. Su uso está ampliamente reconocido en la investigación clínica, especialmente cuando los eventos de interés son poco frecuentes.

La guía ICH E9 reconoce que las variables combinadas pueden aumentar la eficiencia estadística del ensayo, pero advierte sobre los riesgos asociados a su interpretación. Todos los componentes del composite deben ser clínicamente relevantes y de importancia similar para el paciente.

Se diferencian con las variables co-primarias en que estas últimas son dos o más variables principales que deben analizarse por separado y todas deben mostrar efecto positivo para que el ensayo se considere exitoso, cada variable tiene importancia clínica propia y no se mezclan en un solo indicador mientras que una variable combinada es un índice único que combina varias medidas en un solo endpoint para evaluar eficacia (aunque también se analicen de forma individual).

4.4.1. Evaluación regulatoria de las variables combinadas

Desde el punto de vista regulatorio, la EMA (y la AEMPS) exigen que los componentes de la variable combinada se analicen y presenten de forma individual, además del análisis global. Esto permite evaluar si el efecto observado está impulsado principalmente por uno de los componentes, especialmente si este es menos relevante clínicamente.

En veterinaria, las variables combinadas pueden incluir distintos signos clínicos o resultados productivos. Su aceptación depende de que cada componente esté adecuadamente justificado y de que la interpretación global sea coherente con el beneficio clínico esperado.

La interpretación de las variables combinadas requiere cautela, ya que un resultado positivo en el composite puede ocultar la ausencia de efecto en los componentes más relevantes. Por ello, las guías EMA recomiendan una presentación transparente y un análisis crítico de cada componente. La EMA aplica este principio de forma transversal en Guías de cardiología, Guías de enfermedades metabólicas, Guías de enfermedades infecciosas y Guías de neurología, en todas ellas se repite el mismo mensaje:

Los composite endpoints deben:

- Estar justificados
- Tener componentes clínicamente relevantes
- Ser presentados y analizados de forma individual y conjunta.

En el ámbito veterinario documentos (CVMP/EMA) como la *Guideline on the demonstration of efficacy for veterinary medicinal products* y las diferentes Guías por

especie e indicación, Establecen que cuando se utilizan variables combinadas (p. ej., varios signos clínicos):

- Cada componente debe analizarse y describirse
- Debe justificarse su contribución al beneficio clínico global

5. ANÁLISIS POR INTENCIÓN DE TRATAR

El análisis por intención de tratar (Intention-To-Treat, ITT) es uno de los principios metodológicos fundamentales en la evaluación de ensayos clínicos. Consiste en analizar a todos los sujetos incluidos en el ensayo en el grupo al que fueron asignados inicialmente por el proceso de aleatorización, con independencia de que hayan cumplido completamente el tratamiento asignado, lo hayan interrumpido o hayan presentado desviaciones del protocolo.

La justificación principal del análisis ITT reside en que preserva los beneficios de la aleatorización, evitando sesgos derivados de pérdidas, abandonos o cambios de tratamiento. La guía ICH E9 establece claramente que, en ensayos confirmatorios, el análisis principal de eficacia debe basarse, por norma general, en el principio de intención de tratar o en una población lo más cercana posible a este concepto.

Desde el punto de vista regulatorio, la EMA (Guideline on the choice of the population for clinical trials for medicinal products for human use y Reflection paper on the use of the intention-to-treat population in confirmatory clinical trials) considera el análisis ITT como el enfoque más conservador y representativo del efecto del tratamiento en condiciones de uso real. En medicamentos veterinarios, este principio también es aplicable (Guideline on statistical principles for clinical trials for veterinary medicinal products (pharmaceuticals)), aunque adaptado a las particularidades de los estudios en animales y a la definición de las poblaciones analíticas.

5.1. Definición de poblaciones ITT en la práctica

En la práctica, el concepto estricto de ITT (todos los sujetos aleatorizados, sin excepción) puede ser difícil de aplicar, especialmente cuando existen sujetos que no reciben ninguna dosis del medicamento. Por ello, es habitual definir poblaciones modificadas de intención de tratar (mITT), que incluyen a todos los sujetos aleatorizados que han recibido al menos una dosis del tratamiento y que disponen de alguna evaluación posterior a la inclusión.

Las guías regulatorias citadas aceptan estas definiciones siempre que estén claramente justificadas y preespecificadas en el protocolo y en el plan de análisis estadístico. La evaluación debe comprobar que las exclusiones realizadas no introducen sesgos sistemáticos que favorezcan artificialmente al tratamiento en investigación.

En veterinaria, la definición de la población ITT puede verse condicionada por factores como la retirada de animales por razones de bienestar, sacrificio por razones

humanitarias o problemas logísticos. Las autoridades evalúan cuidadosamente cómo se han gestionado estos casos y su impacto potencial en los resultados.

5.2. Manejo de datos faltantes (missing data) en el análisis ITT

Uno de los principales retos del análisis ITT es el manejo de los datos faltantes. La ausencia de datos puede deberse a abandonos, pérdidas de seguimiento o eventos intercurrentes. La guía ICH E9 y, de forma más detallada, la ICH E9(R1) subrayan la importancia de abordar este problema de forma metodológicamente sólida.

Los métodos simplistas, como la imputación de la última observación disponible (Last Observation Carried Forward, LOCF), han sido ampliamente utilizados en el pasado, pero actualmente se consideran potencialmente sesgados. Las guías recomiendan el uso de métodos más avanzados, como **modelos mixtos** o **imputación múltiple**, siempre que sean apropiados para el tipo de variable y el diseño del estudio.

- **Modelos mixtos (Mixed Models for Repeated Measures – MMRM)**: Se utilizan cuando los sujetos tienen **mediciones repetidas** a lo largo del tiempo. Consideran tanto efectos fijos (por ejemplo, el tratamiento) como efectos aleatorios (por ejemplo, variabilidad entre sujetos). Permiten incluir todos los datos disponibles sin necesidad de imputar los faltantes explícitamente.

Ventajas: Utilizan toda la información disponible, aumentando la eficiencia estadística. Suponen que los datos faltantes son Missing at Random (MAR), es decir, que la probabilidad de faltar depende de observables previos, no del valor no observado. Pueden modelar la covariación entre mediciones sucesivas, reflejando mejor la realidad del estudio.

Aplicación: Muy común en **ensayos clínicos humanos** y veterinarios con variables longitudinales, por ejemplo: Evolución de biomarcadores, escalas de síntomas, producción animal a lo largo del tiempo.

- **Imputación múltiple (Multiple Imputation – MI)**: Genera varios conjuntos de datos completos reemplazando los valores faltantes por estimaciones plausibles basadas en otros datos del estudio. Cada conjunto se analiza por separado y luego los resultados se combinan usando reglas estadísticas específicas (Rubin's Rules).

Ventajas: Refleja la incertidumbre sobre los valores faltantes, a diferencia de métodos simples como LOCF. Permite mantener la coherencia del análisis ITT incluyendo todos los sujetos aleatorizados. Puede manejar variables de diferentes tipos (continuas, categóricas) y relaciones complejas.

Aplicación: Se usa especialmente cuando los datos faltantes no son triviales ni totalmente aleatorios, y cuando: Los abandonos son frecuentes o se necesita un análisis robusto de eficacia.

La evaluación regulatoria debe valorar si el método elegido es coherente con el estimando definido y si las conclusiones son robustas frente a diferentes supuestos sobre los datos faltantes.

6. ANÁLISIS POR PROTOCOLO

El análisis por protocolo (Per-Protocol, PP) incluye únicamente a aquellos sujetos que han cumplido de forma suficiente el protocolo del ensayo, sin desviaciones mayores que puedan afectar a la interpretación de la eficacia. Este análisis pretende estimar el efecto del tratamiento en condiciones ideales, es decir, cuando el medicamento se utiliza conforme a lo previsto.

La guía ICH E9 reconoce el valor del análisis PP como análisis complementario al ITT, pero advierte que no debe sustituir al análisis principal en ensayos confirmatorios. Desde el punto de vista regulatorio, el análisis PP se utiliza principalmente como apoyo para interpretar la consistencia de los resultados.

En medicamentos veterinarios, el análisis PP puede ser especialmente relevante para evaluar la eficacia intrínseca del medicamento, dado que el cumplimiento del tratamiento y de las condiciones del estudio puede variar significativamente en estudios de campo.

6.1. Definición de desviaciones mayores del protocolo

La definición de qué constituye una desviación mayor del protocolo es un aspecto crítico del análisis PP. Estas desviaciones pueden incluir incumplimientos significativos del tratamiento, uso de medicación concomitante prohibida, errores en la selección de la población o evaluaciones clave de eficacia no realizadas.

Las guías regulatorias exigen que los criterios para excluir sujetos del análisis PP estén claramente definidos antes del cierre de la base de datos. La evaluación debe comprobar que estas exclusiones no se han realizado de forma selectiva para mejorar artificialmente los resultados.

6.2. Interpretación conjunta de los análisis ITT y PP

La comparación entre los resultados de los análisis ITT y PP es una herramienta clave para la interpretación de los ensayos clínicos. Una concordancia entre ambos análisis refuerza la credibilidad de los resultados, mientras que discrepancias importantes pueden indicar la presencia de sesgos, problemas de adherencia o sensibilidad a determinados supuestos.

Las autoridades regulatorias evalúan estas discrepancias con cautela, analizando sus posibles causas y su impacto en el balance beneficio-riesgo. En general, un resultado positivo consistente en ITT y PP se considera especialmente robusto.

7. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

Los análisis de sensibilidad son análisis adicionales destinados a evaluar la robustez de los resultados principales frente a cambios en los supuestos, métodos o definiciones

utilizados. Su objetivo es determinar hasta qué punto las conclusiones del ensayo dependen de decisiones metodológicas concretas.

La guía ICH E9(R1) otorga un papel central a los análisis de sensibilidad en el marco del estimando, especialmente en relación con el manejo de eventos intercurrentes y datos faltantes. Desde el punto de vista regulatorio, estos análisis son esenciales para evaluar la fiabilidad de las conclusiones.

7.1. Tipos de análisis de sensibilidad

Los análisis de sensibilidad pueden adoptar diversas formas, entre las que se incluyen:

- Uso de diferentes métodos de imputación de datos faltantes. Este tipo de análisis de sensibilidad prueban cómo cambian los resultados si se aplican distintos métodos para manejar los datos faltantes.
- Comparar resultados de distintas poblaciones analíticas para evaluar la consistencia del efecto del tratamiento, se conoce como análisis en poblaciones alternativas (por ejemplo, ITT frente a mITT).
- Aplicación de diferentes definiciones de eventos intercurrentes. Los eventos intercurrentes son sucesos que ocurren después de la aleatorización y que afectan la medición del endpoint principal (p. ej., abandono, uso de medicación adicional, fallecimiento por otra causa)
- Modelos estadísticos alternativos. Probar diferentes enfoques estadísticos para estimar el efecto del tratamiento, como modelos de regresión con diferentes covariables o modelos no paramétricos si no se cumplen supuestos de normalidad.

La elección de los análisis de sensibilidad debe estar preespecificada plan de análisis estadístico para evitar interpretaciones sesgadas, siempre que sea posible, y su interpretación debe centrarse en la coherencia de los resultados.

7.2. Evaluación regulatoria de los análisis de sensibilidad

Las autoridades regulatorias utilizan los análisis de sensibilidad para valorar la robustez del efecto observado. Si los resultados son consistentes a través de diferentes análisis, la confianza en las conclusiones aumenta. Por el contrario, si los resultados varían sustancialmente, puede ser necesario reevaluar la interpretación del ensayo o solicitar estudios adicionales.

En veterinaria, los análisis de sensibilidad son especialmente útiles para explorar el impacto de la variabilidad entre explotaciones, especies o condiciones reales de manejo.

La EMA, a través de documentos como Guideline on the choice of the population for clinical trials y guías terapéuticas por área, indica que los análisis de sensibilidad son fundamentales para:

- Verificar la consistencia del efecto en la población ITT, PP o subgrupos.
- Evaluar la influencia de los métodos de imputación de datos faltantes.

- Revisar el impacto de eventos intercurrentes y su definición en la interpretación del endpoint principal.

Los solicitantes de la una AC deben presentar:

- Resultados para el análisis principal
- Resultados de los análisis de sensibilidad con comparaciones claras
- Interpretación crítica sobre cualquier discrepancia

La EMA espera transparencia total que se alcanza con integridad de datos y presentación de datos primarios, para poder decidir si los resultados son representativos del efecto clínico esperado en condiciones reales.

