

**GABRIEL CAVADA CHACON**  
**BIOESTADISTICO**



# **INTRODUCCION AL ANALISIS DE ENSAYOS CLINICOS**

# DISEÑO Y ANALISIS DE ENSAYOS CLINICOS

DISEÑOS PARA RESPUESTA CONTINUA: UN TRATAMIENTO Y UN PLACEBO



*DÓCIMA DE HIPÓTESIS*

$$H_0: \mu_T - \mu_P = 0$$

$$H_1: \mu_T - \mu_P > 0 \quad \text{ó}$$

$$H_1: \mu_T - \mu_P < 0$$

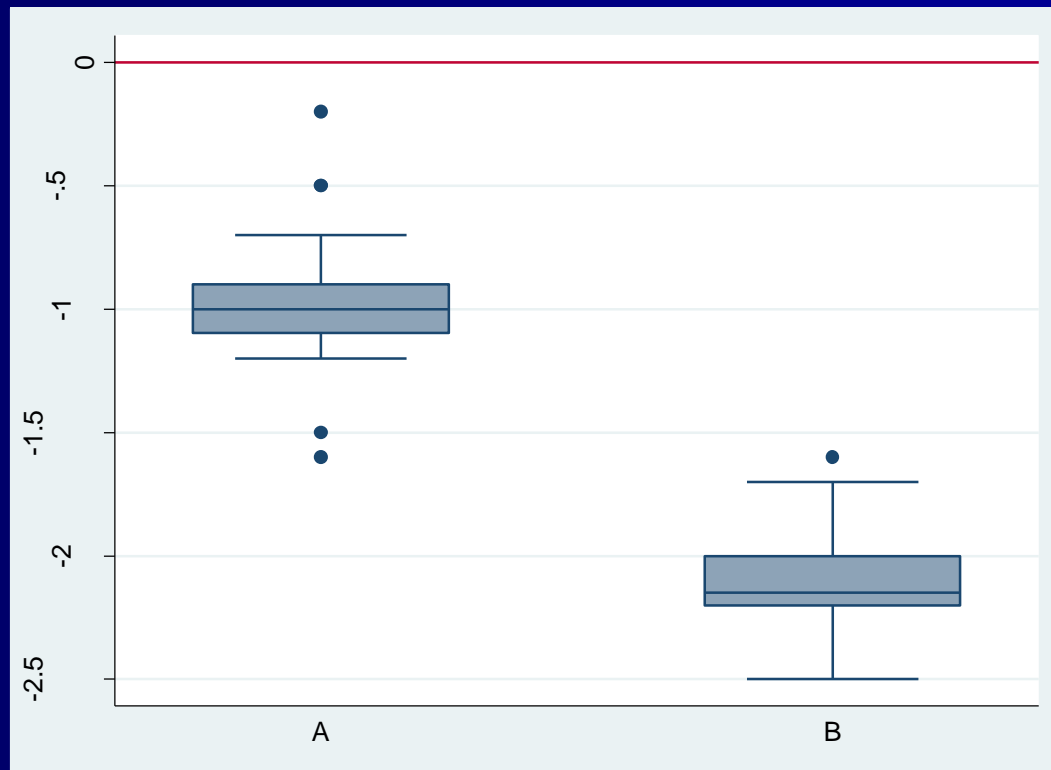
EJEMPLO

Summary for variables: tinicial tfinal  
 by categories of: tratamiento (A: Placebo B: Activo)

tratamiento	N	min	mean	max	sd
A	20	38.5	39	39.4	.2316986
	20	37.7	37.98	38.2	.1436365
B	20	38.6	38.96	39.3	.1759182
	20	36.6	36.805	37.1	.1394537
Total	40	38.5	38.98	39.4	.2040612
	40	36.6	37.3925	38.2	.6111727

Summary for variables: deltatemp  
by categories of: tratamiento (A: Placebo B: Activo)

tratamiento	N	min	mean	max	sd
A	20	-1.6	-.975	-.2	.3226127
B	20	-2.5	-2.13	-1.6	.2226633
Total	40	-2.5	-1.5525	-.2	.6456908



```
. ttest deltatemp, by( tratamiento)
```

```
Two-sample t test with equal variances
```

```
-----
```

Group	Obs	Mean	Std. Err.	Std. Dev.	[95% Conf. Interval]	
A	20	-.975	.0721384	.3226127	-1.125987	-.8240126
B	20	-2.13	.049789	.2226633	-2.23421	-2.02579
-----						
combined	40	-1.5525	.1020927	.6456908	-1.759002	-1.345998
-----						
diff		1.155	.0876521		.9775575	1.332442
-----						

```
diff = mean(A) - mean(B)
```

```
t = 13.1771
```

```
Ho: diff = 0
```

```
degrees of freedom = 38
```

```
Ha: diff < 0
```

```
Pr(T < t) = 1.0000
```

```
Ha: diff != 0
```

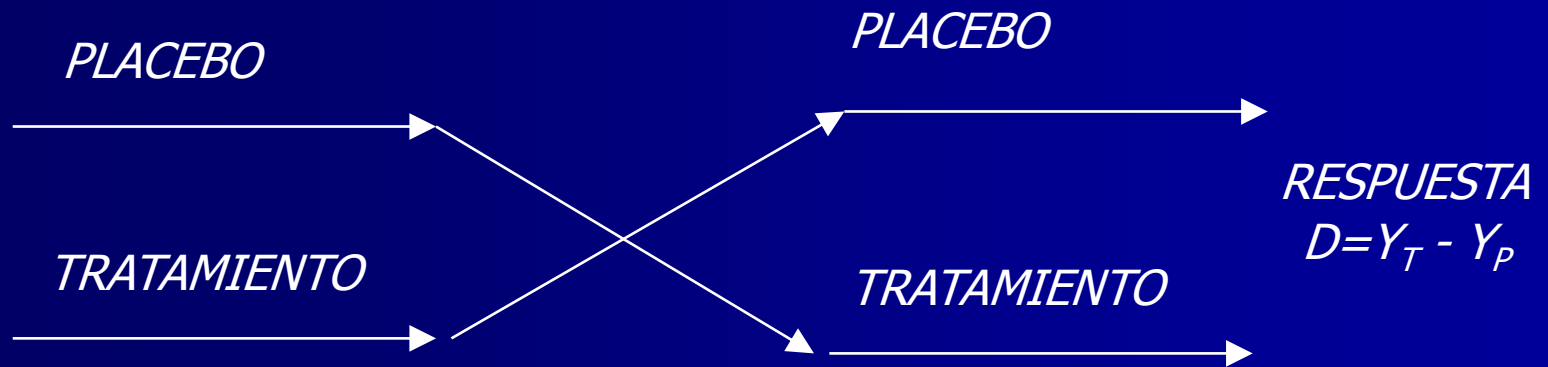
```
Pr(|T| > |t|) = 0.0000
```

```
Ha: diff > 0
```

```
Pr(T > t) = 0.0000
```

# DISEÑO Y ANALISIS DE ENSAYOS CLINICOS

DISEÑOS PARA RESPUESTA CONTINUA: UN TRATAMIENTO Y UN PLACEBO EN CROSS OVER



*DÓCIMA DE HIPÓTESIS*

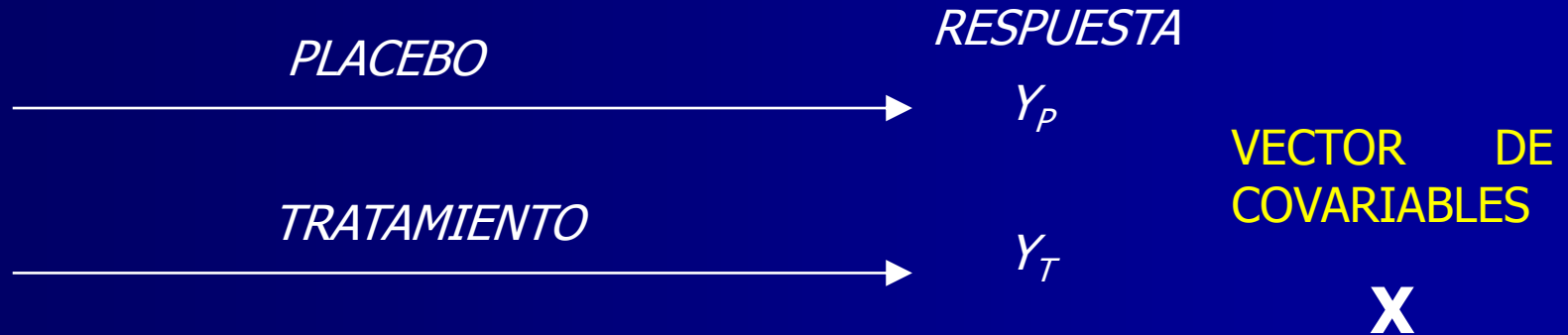
$$H_0: \mu_D = 0$$

$$H_1: \mu_D > 0 \quad \text{ó}$$

$$H_1: \mu_D < 0$$

# DISEÑO Y ANALISIS DE ENSAYOS CLINICOS

DISEÑOS PARA RESPUESTA CONTINUA: UN TRATAMIENTO, UN PLACEBO Y COVARIABLES



MODELO

$$Y = \beta_0 + \beta_1 \text{Tratamiento} + X\beta + \text{Error}$$

DÓCIMA DE HIPÓTESIS

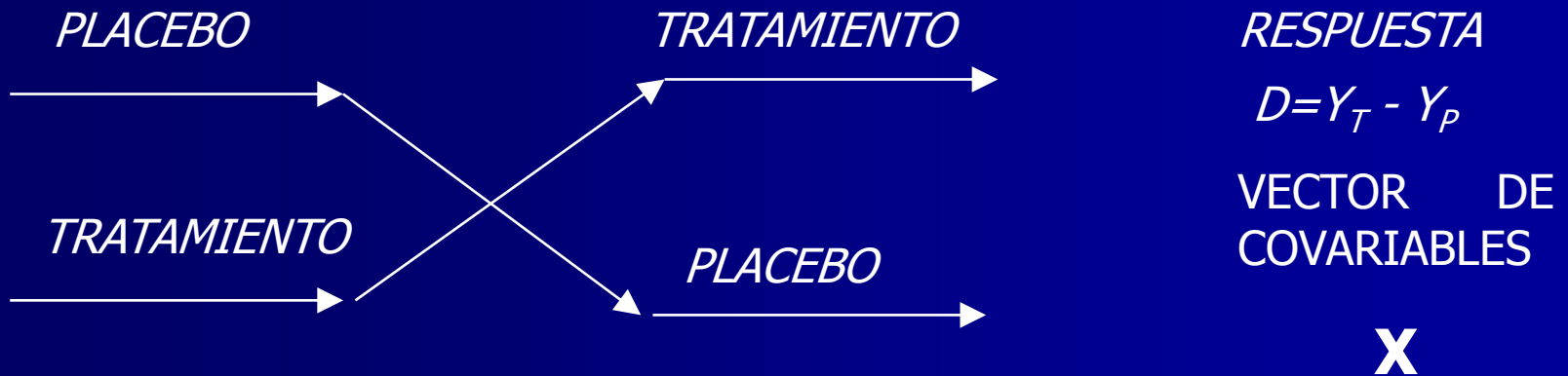
$$H_0: \beta_1 = 0$$

$$H_1: \beta_1 > 0 \quad \text{ó}$$

$$H_1: \beta_1 < 0$$

# DISEÑO Y ANALISIS DE ENSAYOS CLINICOS

DISEÑOS PARA RESPUESTA CONTINUA: UN TRATAMIENTO Y UN PLACEBO EN *CROSS OVER CON COVARIABLES*



MODELO

$$D = \beta_0 + \beta_1 \text{Tratamiento} + \mathbf{X}\beta + \text{Error}$$

*DÓCIMA DE HIPÓTESIS*

$$H_0: \beta_1 = 0$$

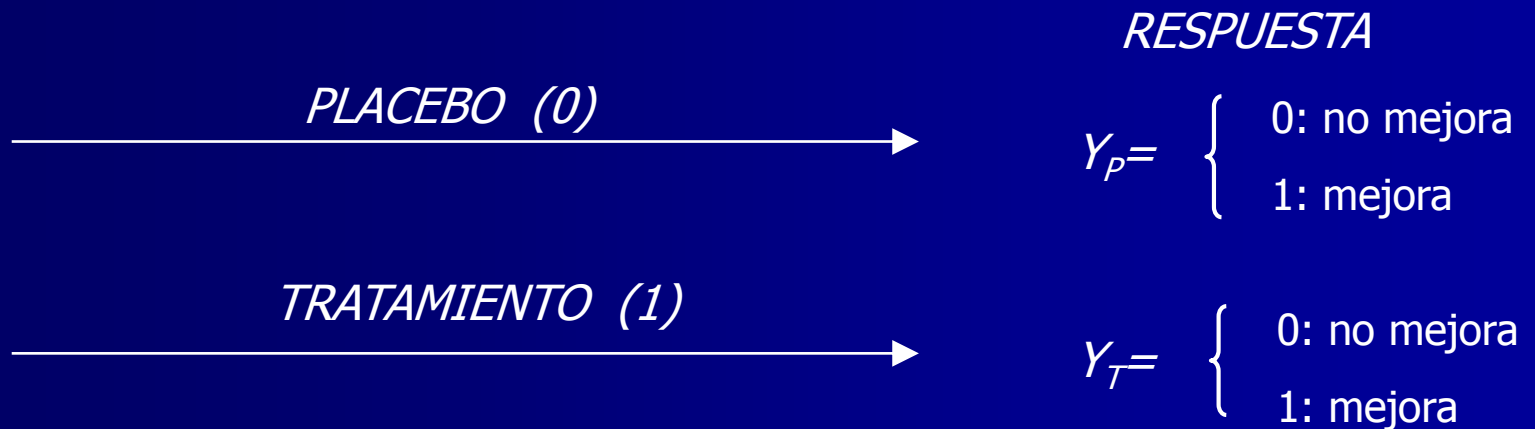
$$H_1: \beta_1 > 0 \quad \text{ó}$$

$$H_1: \beta_1 < 0$$



# DISEÑO Y ANALISIS DE ENSAYOS CLINICOS

DISEÑOS PARA RESPUESTA BINARIA: UN TRATAMIENTO Y UN PLACEBO



*DÓCIMA DE HIPÓTESIS*

$$H_0: OR = 1$$

$$H_1: OR > 1$$

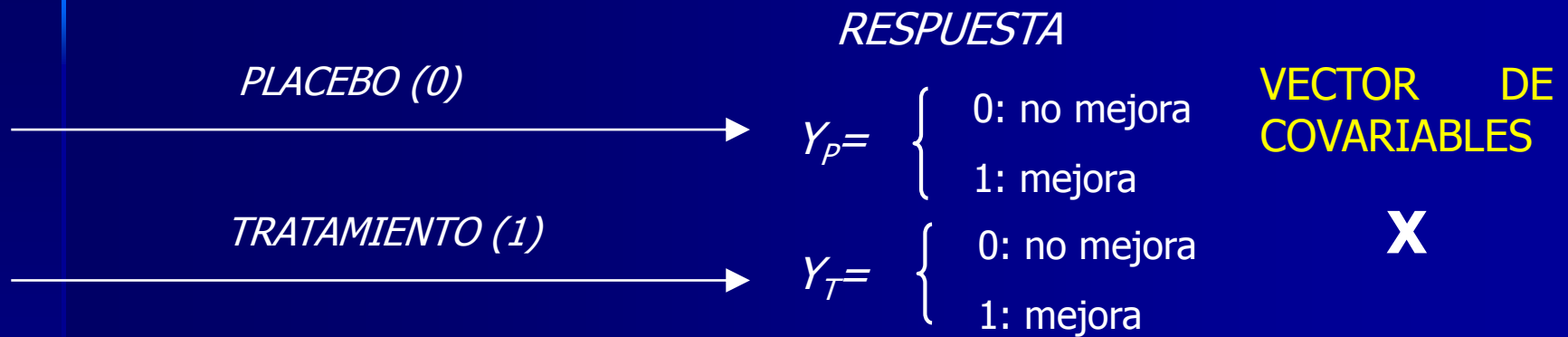
EJEMPLO

0:placebo	0:no mejora	1:mejora	
1:activo	0	1	Total
0	21	29	50
	42.00	58.00	100.00
1	8	42	50
	16.00	84.00	100.00
Total	29	71	100
	29.00	71.00	100.00

Proportion	Exposed	Unexposed	Total	Exposed
Cases	42	29	71	0.5915
Controls	8	21	29	0.2759
Total	50	50	100	0.5000
	Point estimate		[95% Conf. Interval]	
Odds ratio (exact)	3.801724		1.367833	11.21247
Attr. frac. ex. (exact)	.7369615		.2689168	.9108136
Attr. frac. pop	.435949			
	chi2(1) = 8.21 Pr>chi2 = 0.0042			

# DISEÑO Y ANALISIS DE ENSAYOS CLINICOS

DISEÑOS PARA RESPUESTA BINARIA: UN TRATAMIENTO Y UN PLACEBO CON COVARIABLES



MODELO

$$\ln\left(\frac{y_{(1)}}{1 - y_{(1)}}\right) = \beta_0 + \beta_1 \text{tratamiento} + X\beta$$

DÓCIMA DE HIPÓTESIS

$$H_0: \beta_1 = 0$$

$$H_1: \beta_1 > 0$$

# DISEÑO Y ANALISIS DE ENSAYOS CLINICOS

DISEÑOS PARA RESPUESTA TIEMPO DE SOBREVIDA: P-1 TRATAMIENTOS y UN PLACEBO

*PLACEBO ó TRATAMIENTO 1*



*TRATAMIENTO 2*



*TRATAMIENTO 3*



*TRATAMIENTO P*



*RESPUESTA*

Tiempo de  
sobrevida

MODELO

$$h(t | trat_2, trat_3, \dots, trat_p) = e^{\beta_0 + \beta_1 trat_2 + \beta_2 trat_3 + \dots + \beta_{p-1} trat_p} h(t)$$

Modelo de riesgos proporcionales

*DÓCIMA DE HIPÓTESIS*

$$H_0: \beta_0 = \beta_1 = \dots = \beta_{p-1}$$

$$H_1: \text{A lo menos un } \beta_k < 0$$

$$k=1, 2, \dots, p-1$$

EJEMPLO

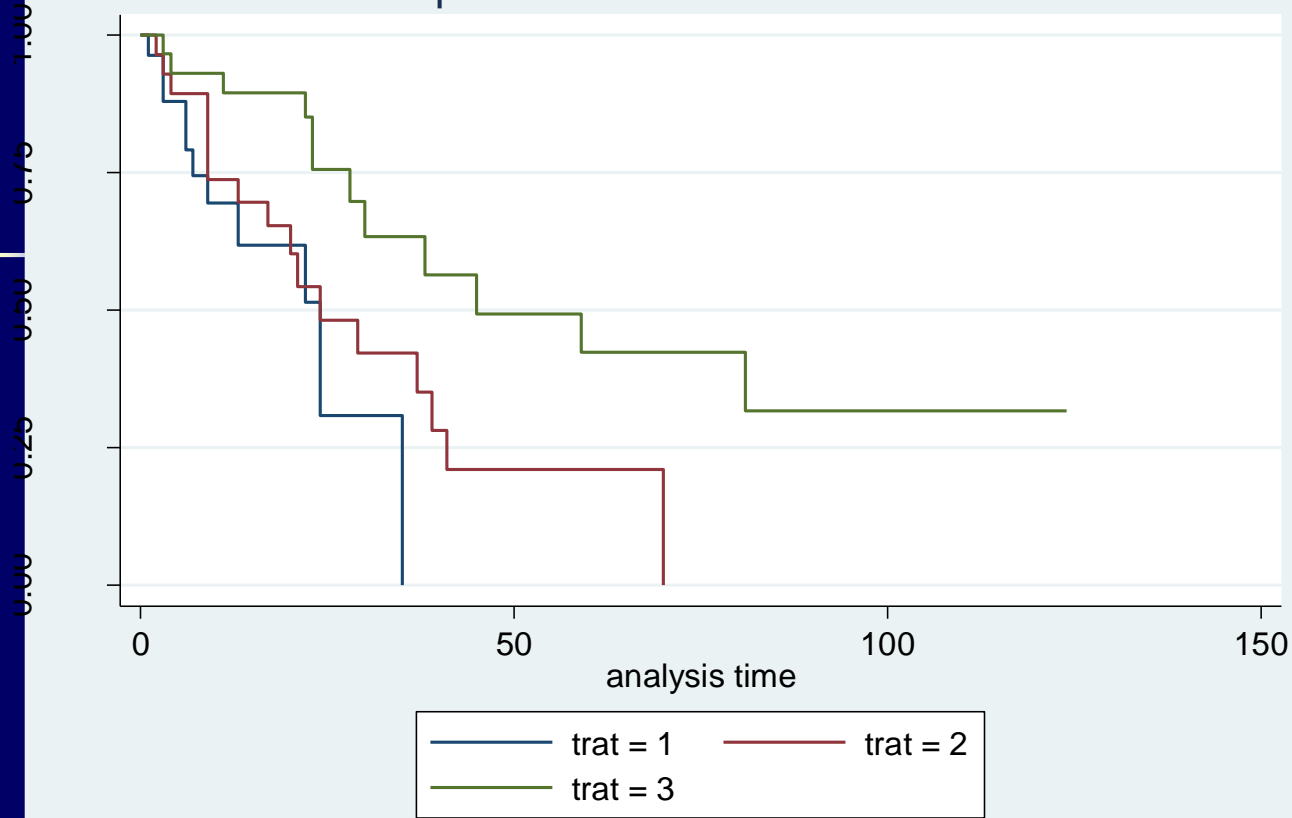
```
. tab trat
```

1:placebo	Freq.	Percent	Cum.
1	30	33.33	33.33
2	30	33.33	66.67
3	30	33.33	100.00
Total	90	100.00	

```
failure_d: muerto  
analysis time _t: t
```

trat	time at risk	incidence rate	no. of subjects	Survival time		
				25%	50%	75%
1	307	.0390879	27	7	24	35
2	587	.0289608	28	9	24	41
3	1065	.0112676	29	28	45	.
total	1959	.020929	84	17	30	70

### Kaplan-Meier survival estimates



<u>_t</u>	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
Trat2	.6633628	.2624512	-1.04	0.300	.3054807 1.440517
Trat3	.2527843	.1153571	-3.01	0.003	.1033494 .6182905

# ANALISIS INTERINO

En ciertas ocasiones, se sospecha que el tratamiento activo está siendo muy efectivo respecto del placebo y su no administración causaría un daño sustancial o por el contrario, el tratamiento activo es demasiado adverso y es el que causa el daño.

Esta situación la dilucida el *Análisis interino*, que consiste en documentar el efecto tratamiento **ANTES DE LO PRESUPUESTADO EN EL PLAN DE ANÁLISIS**.

Sin embargo la decisión estadística se toma con una significación muy inferior ( $p\text{-value} \ll \alpha$ ) a la estipulada para el instante en que está planificado el análisis estadístico, pues al **OBSERVAR MENOS ES NECESARIO MAS EVIDENCIA PARA RECHAZAR LA HIPOTESIS NULA**.



# Diseños de no inferioridad

Objetivo: encontrar evidencia de que dos tratamientos tienen el mismo resultado terapéutico.

Estrategia: Se propone un margen de equivalencia. Una forma novedosa es plantearse esta hipótesis en términos porcentuales

Supongamos que las eficacias del tratamiento activo y del tratamiento control son  $\theta_1$  y  $\theta_0$ , respectivamente, si planteamos como margen de equivalencia "a %", los tratamientos son similares si el intervalo de confianza es a lo más:

$$1 - \frac{a}{100} < \frac{\theta_1}{\theta_0} < 1 + \frac{a}{100}$$

Si la respuesta es una variable continua, su medida de eficacia generalmente es la media aritmética,  $\mu$ , cuyo estimador puntual es  $\bar{X} = \frac{\sum x_i}{n}$ , el error estándar muestral de este estimador es  $\frac{S}{n}$ , donde S es la desviación estándar de los datos. Así los límites de confianza (de nivel 95%) para el intervalo de no inferioridad están dados por:

$$\frac{\mu_1}{\mu_0} = \frac{\bar{X}_1}{\bar{X}_0} e^{\pm 1.96 \sqrt{\left(\frac{1}{\bar{X}_1}\right)^2 \frac{S_1^2}{n_1} + \left(\frac{1}{\bar{X}_0}\right)^2 \frac{S_0^2}{n_0}}}$$

Dónde los subíndices indican las medidas al interior de cada tratamiento.

Ejemplo: Supongamos que queremos probar que el hipoglicemiante 1 no es inferior al hipoglicemiante 0 y los resultados de eficacia fueron:

	n	promedio	desv estandar
TTO 1	30	98.0	3.8
TTO 0	35	93.8	3.5

Y se propone como margen de no inferioridad un 8%

$$\frac{\mu_1}{\mu_0} = \frac{\bar{X}_1}{\bar{X}_0} e^{\pm 1.96 \sqrt{\left(\frac{1}{\bar{X}_1}\right)^2 \frac{S_1^2}{n_1} + \left(\frac{1}{\bar{X}_0}\right)^2 \frac{S_0^2}{n_0}}}$$

	n	promedio	desv estandar	X1/X0	es	li	ls
TTO 1	30	98.0	3.8	1.045	0.009	1.03	1.06
TTO 0	35	93.8	3.5				

Notar que el límite de confianza más alejado del 1 es 1.06, por lo que esta evidencia indica que los hipoglicemiantes a lo más difieren en un 6%, lo que está dentro del margen de no inferioridad

Si la no inferioridad se refiere a una respuesta dicotómica, se trata de mirar intervalos de confianza para una Razón de Riesgos (RR)

```
. tab mejora tto, col
```

mejora	tto		Total
	0	1	
0	11	9	20
	22.00	18.00	20.00
1	39	41	80
	78.00	82.00	80.00
Total	50	50	100
	100.00	100.00	100.00

```
RR= 1.051282      li=0.86      ls=1.28
```

Si el nivel de no inferioridad se hubiera fijado en a lo menos un 28%, no se hubiera descartado la condición.