

# DISEÑOS ADAPTATIVOS PARA ENSAYOS CLÍNICOS FASE II O III EN PACIENTES CON CÁNCER EN CUBA

C. E. Viada González\*, M. M. Fors López MM.\*\*, M. Robaina García \*\*, P. Lorenzo-Luaces\*, T. Crombet Ramos\*, A. Macías Abraham\*, B. Wilkinson Brito\*, I. Martínez Pérez\*, M. Troche Concepción\* y A. Lage Dávila\*

\*Centro de Inmunología Molecular (CIM)

\*\*Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC)

## RESUMEN

El Centro de Inmunología Molecular (CIM) ha desarrollado desde sus inicios, una serie de moléculas para el tratamiento del cáncer. En la medida que se ha avanzado en el desarrollo de estos productos, se avanza en las fases de los ensayos clínicos. Esto trae como consecuencia un incremento en el número de paciente en estudio y también un incremento en el número de hospitales que incluye los pacientes. En estos momentos, estamos trabajando con 10 productos diferentes, en más de 50 ensayos clínicos, con un pronóstico de la inclusión de 2500 pacientes al año, además de mantener el tratamiento y el seguimiento a más de 350 pacientes incluidos por año.

Con el objetivo de acelerar el proceso de desarrollo de los productos biotecnológicos, para reducir el tiempo de la puesta en el mercado de un nuevo producto y para reducir los costos de las investigaciones se introdujo la adaptación de los diseños de ensayos clínicos en curso, que incluye la re-estimación del tamaño de la muestra, criterios de parada temprana debido a la eficacia o ineficacia, la aleatorización adaptada a la respuesta, y la eliminación de grupos de tratamiento inferior. En este trabajo, se describen las ventajas y desventajas de los diseños de adaptación en comparación con los diseños convencionales y se pone de manifiesto las modificaciones del diseño, de 4 ensayos clínicos en cáncer de pulmón y cerebro de nuestro centro a través de los diseños adaptativos.

## ABSTRACT

The Center of Molecular Immunology (CIM) has developed since its creation, different molecules for the treatment of cancer. The development of these products, has allowed an advance in clinical trials phases. This brings consequently an increment of the number of studies and also in the number of hospitals recruiting patients. In this moment, we are working with 15 different products, in more than 50 clinical trials, with a prognostic of including 2500 patients per year, and maintaining the treatment and follow-up of more than 350 patients included in the year.

With the objective of accelerating the process of development of biotechnical products, to reduce the time of placing in the market a new product and to reduce the costs of the investigations, adaptation of designs of ongoing clinical trials were introduced including sample size re-estimation, early stopping due to efficacy or futility, response adaptive randomization, and dropping inferior treatment groups. In this paper are described the advantages and disadvantages of adaptive designs compared with the conventional designs and it is shown the proposed modifications by our center in the design of 4 clinical trials in different kind of cancers like lung and glioma.

**KEY WORDS:** adaptive designs, meta-analysis, bayesian designs, sequential designs, interim analysis.

MSC 62P10

## 1. INTRODUCCIÓN

El Centro de Inmunología Molecular tiene un alto desarrollo en productos biológicos para el tratamiento del cáncer entre los cuales se encuentran las vacunas terapéuticas y los anticuerpos monoclonales. En estos momentos, algunos de estos productos se encuentran en las Fase II o III de desarrollo de medicamentos, para los cuales se requiere mayor cantidad de pacientes.

Cuando se dispone de un tratamiento eficaz para una determinada enfermedad si se desea probar un nuevo fármaco éste debe ser comparado con el tratamiento activo establecido. Salvo excepciones, las diferencias en eficacia que se pueden hallar son de pequeña magnitud y eso implica que el tamaño de muestra necesario sea grande. La inclusión de pacientes en un ensayo clínico se realiza de manera gradual y por lo general lenta, según el número de pacientes con la patología de interés. Estas razones hacen que la duración de los ensayos pueda ser larga y que sea necesario emplear diseños secuenciales y realizar análisis intermedios antes de completar la inclusión del número total de pacientes previsto. En estos análisis se debe supervisar el cumplimiento del protocolo y la calidad de la información recogida y se debe evaluar las posibles reacciones adversas, pero

también pueden servir, si se emplean los métodos adecuados, para valorar la eficacia o ineficacia del nuevo tratamiento y detener el estudio en caso de que ya se pueda obtener una respuesta concluyente a las preguntas iniciales que motivaron el ensayo. En caso de continuar incluyendo pacientes, los diseños secuenciales prevén la inclusión hasta un tamaño de muestra fijo.

El objetivo principal de los diseños secuenciales es minimizar el número de sujetos que debe ser incluido en un estudio. La decisión de continuar incluyendo sujetos depende de los resultados de aquellos sujetos ya incluidos. La mayoría de los diseños secuenciales asumen que el objetivo es conocer en un tiempo relativamente corto los resultados de la variable de respuesta. Los diseños secuenciales en varias etapas se aplican generalmente para enfermedades de la especialidad de oncología, que es como aparece reportado fundamentalmente en la literatura. Las enfermedades en las cuales han sido aplicados estos diseños han sido de baja incidencia y han requerido de una respuesta rápida por el estado crítico de los pacientes.

Con el objetivo de acelerar el proceso de desarrollo de los productos biotecnológicos, reducir el tiempo de la puesta en el mercado del nuevo producto y reducir los costos de las investigaciones se introdujo los diseños adaptativos de ensayos clínicos en curso, que incluye la re-estimación del tamaño de la muestra, criterios de parada temprana debido a la eficacia o ineficacia, la aleatorización adaptada a la respuesta, y la eliminación de los grupos de tratamiento inferior. En este trabajo, se describen las ventajas y desventajas de los diseños adaptativos en comparación con los diseños convencionales y se pone de manifiesto las modificaciones del diseño, de 4 ensayos clínicos en cáncer de pulmón, próstata y cerebro de nuestro centro a través de los diseños adaptativos.

## 2. DISEÑOS SECUENCIALES

Los diseños estadísticos secuenciales permiten realizar un tratamiento adecuado del problema de análisis múltiples. Su principal ventaja es que si se realiza un diseño correcto, pueden ahorrar un gran número de pacientes, pues el estudio finaliza justo cuando se puede asegurar una conclusión a la vez que se mantienen las probabilidades estadísticas  $\alpha$  y  $\beta$  en los valores predeterminados. Sus detractores exageran los inconvenientes que supone una organización más meticulosa del ensayo, se debe definir un único objetivo claro y se deben conocer los resultados de la intervención poco tiempo después de la inclusión del paciente, (6).

Existen diseños secuenciales de dos etapas en un solo grupo como el diseño de Gehan que es extremadamente simple y fácil de comprender. Si se quiere detener el ensayo con un producto muy eficaz, este diseño es el adecuado, (11). El diseño óptimo de Simon es, como el diseño de Gehan, un diseño de dos etapas, (37-41). Al final de la primera etapa y según los resultados, se puede detener el ensayo concluyendo que el producto es ineficaz o continuar el estudio. El diseño de Simon tiene propiedades estadísticas de optimalidad que no lo tiene el diseño de Fleming de dos etapas, (10). Si se quiere utilizar un diseño de dos etapas que no sea el de Gehan, es mejor utilizar el método de Simon que el de Fleming. Estos diseños no deben tener reglas de decisión muy rígidas. La decisión de detener un ensayo terapéutico descansa en un conjunto de consideraciones y no en el número de respuestas observadas. La toxicidad es un factor extremadamente importante, (21, 22, 42).

Los diseños secuenciales pueden adaptarse a cualquier tipo de variable de interés, incluso el tiempo de supervivencia. También existe la posibilidad de emplear análisis multivariado para ajustar factores de riesgo que queden desbalanceados entre los grupos a comparar. Existen en la actualidad varias estrategias posibles para diseñar un ensayo clínico secuencial. Cada uno tiene sus ventajas e inconvenientes, y la elección debe basarse en las características y los objetivos del ensayo. Todas ellas permiten tomar la decisión acerca de la superioridad de un nuevo tratamiento, sobre la base de determinadas especificaciones estadísticas (el nivel de significación  $\alpha$  y el poder estadístico para detectar una diferencia deseada  $1-\beta$ ), (44).

Esta estrategia, también llamada pruebas de significación repetidas, fue introducida por Armitage, (2,3) y revisada por Pocock, (33). Consiste en definir a priori un número determinado máximo,  $K$  de análisis intermedios. Estos se realizan a medida que se cuente con la información referente a un grupo de pacientes de tamaño preestablecidos, según las especificaciones del ensayo. Se emplea en cada análisis intermedio un nivel de significación  $\alpha'$  menor que habitual, de 0,05. Si se encuentran diferencias significativas a ese nivel, el estudio finaliza, en caso contrario, se incluye otro grupo de pacientes de igual tamaño y se repite la prueba estadística con todos los pacientes acumulados. Si al finalizar los análisis con  $K$  grupos no se encuentran diferencias, el estudio finaliza con resultado negativo y se acepta la hipótesis nula con riesgo  $\beta$ . El valor  $\alpha'$  se calcula de manera que el número de análisis intermedios a realizar  $K$  mantenga el nivel de significación global de 0,05. Dado que  $\alpha'$  es menor que  $\alpha$ , el número total de pacientes necesarios para finalizar el ensayo puede ser mayor que el de un estudio con tamaño fijo si la hipótesis nula es cierta, (9).

Existe la posibilidad de emplear valores de  $\alpha'$  variables en cada análisis intermedio, de manera que en los primeros, cuando hay pocos pacientes, sea difícil rechazar la hipótesis nula, mientras que en análisis sucesivos sea más fácil. Este diseño propuesto por O'Brien y Fleming, (31), hace difícil la finalización prematura del estudio a no ser que las diferencias sean enormes, lo cual pone en entredicho el interés de este diseño secuencial. Por otro lado, el método de Pocock, (33) facilita mucho la finalización en los primeros análisis intermedios y permite concluir que los tratamientos son diferentes, proporciona estimaciones de las diferencias con intervalos de confianza excesivamente amplios. Aunque los métodos secuenciales por grupos son sencillos de emplear, imponen una rigidez en su diseño más estricta que los diseños clásicos con el tamaño fijo, pues los análisis deben realizarse exactamente al obtener los resultados de un grupo de pacientes de tamaño determinado. Algunos autores han estudiado este problema y en general no se modifican los resultados por pequeñas desviaciones del diseño, como realizar el análisis en función del calendario en lugar de hacerlos según el número de pacientes, siempre que la tasa de inclusión sea más o menos constante, (12-14).

Estos métodos, descritos inicialmente por Armitage, (2,3) y Anscombe, (1), han sido elaborados en profundidad por Whitehead y Jones, (43) y permiten plantear una amplia variedad de diseños secuenciales. Consisten en definir fórmulas estadísticas a partir de los datos que se van acumulando. Una llamada Z, que valora la diferencia acumulada entre dos tratamientos. Otra llamada V que calcula la información acumulada y es proporcional al tamaño de muestra. Cada vez que se desea realizar un análisis intermedio se calculan los valores Z y V y se dibujan en una gráfica en la que se han definido la región de continuación. Así, mientras las coordenadas de (V, Z) se encuentren en el interior de esa región, el estudio debe continuar. En el momento en que cruce cualquiera de los límites de esta región, el estudio finaliza. En los diseños más sencillos, si se cruza el límite superior, se debe a que existen diferencias a favor del nuevo tratamiento. Si se cruza el límite inferior, el estudio finaliza con resultado negativo. Las ventajas de estos diseños a los secuenciales por grupos radican en su flexibilidad. Pueden realizarse tantos análisis intermedios como se desee. Incluso se puede calcular el valor de Z y V tras la finalización de la participación de cada paciente, pero no depende de que el ensayo se esté acercando a un límite. Además este tipo de diseño permite finalizar pronto un estudio que tiene resultados negativos, mientras que el diseño secuencial por grupos debe emplear la totalidad del tamaño de muestra calculado para llegar a esta conclusión. Se pueden emplear regiones de continuación con formas variadas. Las más adecuadas son las que se definen por el método de razón de probabilidades secuencial con límites paralelos y abiertos, y por el método triangular. El cálculo de la posición de los límites se basa en métodos matemáticos laboriosos, pero existe un programa que realiza estos cálculos y que proporciona datos teóricos sobre el tamaño de muestra esperado en función del diseño y las características del ensayo. En promedio, los métodos secuenciales con límites continuos permiten un ahorro de alrededor de un 40% de los pacientes necesarios en un diseño fijo. Existe, sin embargo, una pequeña proporción (menor del 10%) de estudios que precisan más pacientes que los necesarios en un diseño clásico, (18-20).

Puesto que el principal problema en los análisis múltiples es que se incrementa el nivel de significación  $\alpha$  a medida que se realizan análisis, de manera que se mantenga el valor global deseado. Estos métodos también son flexibles, en el sentido de que permiten realizar los análisis que se deseen y cuando se desee. En la práctica, consisten en definir una función matemática que describe como se modifica el nivel de significación que debe emplearse en los análisis en función de la cantidad de información acumulada y del número de análisis previos. Al igual que en los diseños secuenciales por grupos, si se llega a un máximo de tamaño de muestra pre-establecido y no se ha rechazado la hipótesis nula, el estudio finaliza con resultado negativo. Existen múltiples propuestas de funciones de gasto posibles, pero no se han desarrollado programas que faciliten los cálculos, por lo que estos métodos son de difícil aplicación, (25,26).

Cuando el interés de un ensayo consiste en estimar con gran precisión el efecto de un tratamiento, puede emplearse la técnica propuesta por Jennison y Turnbull, (15-17). Está basada en el método secuencial por grupos, según el cual cada vez que se acumula un grupo de pacientes de tamaño pre-establecido se calcula el intervalo de confianza (en general al 95%) de la diferencia entre los tratamientos. Si el intervalo excluye el cero, el estudio puede finalizar con un resultado positivo. Si se alcanza el tamaño muestral final, el intervalo de confianza calculado entonces tendrá la propiedad de contener el valor real de la diferencia entre tratamientos con una probabilidad del 95%.

Se pueden emplear otras técnicas de análisis secuencial, como el método de restricción estocástica propuesto por Lan, Simon y Halperin, (24), el cual, en condiciones adecuadas, permite detener prematuramente un estudio diseñado con tamaño fijo. También se han propuesto métodos bayesianos, que pueden medir la incertidumbre en términos de probabilidades. Estos métodos tienen flexibilidad y posibilidad de innovación en los diseños y análisis de los resultados. Aunque hay una gran controversia sobre su validez, estas técnicas estadísticas pueden dar respuesta a algunos problemas que no podrían ser abordados con los métodos clásicos. La inferencia bayesiana está basada en la distribución real de los parámetros desconocidos y puede realizarse en cualquier

momento dentro del estudio. Se puede cuantificar qué es lo que sucederá a partir de un punto determinado tomando en cuenta los resultados ya obtenidos. El número de pacientes a estudiar, en ocasiones, es menor que utilizando el enfoque frecuentista.

### 3. DISEÑOS ADAPTATIVOS

El desarrollo de una nueva droga es una sucesión de procesos de decisión-ejecución complicados. Las opciones provistas en cada fase y las decisiones dependen de la información a priori y la consecuencia probabilística de cada acción (decisión) tomada. Esto requiere del diseño de ensayos flexibles que puedan modificarse durante el proceso del ensayo. El diseño adaptativo surge por esta razón y se convierte en muy atractivo para las industrias farmacéuticas. Un diseño adaptativo es un diseño que permite las modificaciones de algunos aspectos del diseño después de su iniciación sin minimizar la validez e integridad del ensayo. Lo siguiente son ejemplos de modificaciones de un ensayo, (28-30).

- Re-estimación del tamaño de muestra
- Parada temprana debido a eficacia o ineficacia
- Aleatorización adaptativa según la respuesta
- Eliminación de los grupos de tratamiento inferiores

Existen varios métodos disponibles para los diseños adaptativos como la combinación Fisher de p-valores independientes de Bauer y Kohne, (5), el movimiento Browniano de Lan y Demets, (23) y de Lin et al, (27), el enfoque condicional a la potencia de Proschan y Hunsberger, (34) y de Babb y Rogatko, (4), y el enfoque que usa bajas ponderaciones de los datos en fases posteriores de Cui et al, (8) y que utiliza diseño en grupos secuenciales y adaptativos.

#### Características de los Diseños Adaptativos

- Flexibles
- Multi-Etápicas
- Dinámicas
- Secuenciales
- Novedosos
- Autodiseñables
- Dirigidos por la Respuesta al Tratamiento

Estos diseños tienen las ventajas de que reducen el tiempo para la puesta en el mercado de un nuevo fármaco, reducen los costos de las investigaciones, son más efectivos que los convencionales en la identificación de dosis, los tamaños de muestras son más pequeños y utilizan asignación aleatoria adaptativa. Sin embargo, se hace difícil seleccionar el diseño más adecuado, la planificación y la implementación de aspectos logísticos pudieran retrasar el inicio del estudio, la agencia reguladora pudiera tener dudas acerca del diseño y retrasar la autorización de inicio y pudiera darse el caso que el empleo de este diseño no aumentara la eficiencia del diseño tradicional.

Un diseño adaptativo requiere que el ensayo clínico sea conducido en diferentes etapas con acceso a los datos acumulados, puede tener una o más reglas: Regla de asignación, de muestreo, de paradas o de decisión. En cualquier etapa, los datos deben ser analizados y la etapa siguiente rediseñada teniendo en cuenta todos los datos disponibles.

#### Objetivos de los ensayos basados en utilidad

Un ensayo clínico involucra múltiples variables principales típicamente como la eficacia, la seguridad, y el costo. Por consiguiente, se desea una sola medida, es decir, un índice de utilidad que resuma el mayor efecto de la variable principal. El objetivo del ensayo se convierte en encontrar la dosis o tratamiento con la probabilidad de respuesta máxima (la proporción).

La probabilidad de respuesta se define como  $Pr(u \geq c)$  donde  $u$  es el índice de utilidad y  $c$  es un umbral. El índice de utilidad es el promedio ponderado de las variables principales del ensayo como la eficacia y la seguridad. Las ponderaciones y el umbral son a menudo determinados por los expertos en el campo pertinente.

#### Modelo de dosis-respuesta

La respuesta de un ensayo en curso utiliza una función que puede modelarse. La función hiperlogística puede usarse para modelar de muchas formas diferentes la respuesta. La función hiperlogística se define por la probabilidad de respuesta.

El modelo se adaptada cuando los nuevos datos de respuesta están disponibles. Este enfoque se refiere al método del re-estimación continua (CRM) que puede estar basado en un método Bayesiano o frecuentista. Las respuestas observadas se usan para la adaptación en lugar de la respuesta modelada o predicha, (4).

### 3.1 Reglas de Adaptación

#### 3.1.1 Reglas de Aleatorización

Se desea aleatorizar a más pacientes en los grupos de tratamiento superiores. Esto puede lograrse aumentando la probabilidad de asignar un paciente al grupo de tratamiento cuando la evidencia de razón de respuesta aumenta en ese grupo. La regla del aleatorización adaptada a la respuesta se conoce por Jugar-al-Ganador (RPW) de Rosenberger y Lachin, (35), o modelo de desplazamiento de utilidad.

El aleatorización adaptada a la respuesta requiere que los datos no sean cegados y que puedan estar factibles en tiempo real. A menudo existe una respuesta tardía, es decir, aleatorizar el próximo paciente antes de conocer la respuesta de pacientes previos. Por consiguiente, es práctico no cegar los datos durante el ensayo, es decir, la aleatorización adaptada a la respuesta en grupos secuenciales, en lugar de la aleatorización completamente secuencial.

#### 3.1.2 Reglas de Parada Temprana

Se desea detener el ensayo cuando la eficacia o ineficacia de la droga en estudio es obvia durante el ensayo. Para detener un ensayo prematuramente, se proporciona un umbral para el número de sujetos aleatorizados y una de las siguientes reglas:

(1) Regla de eficacia: La diferencia en la proporción de respuesta entre el grupo más sensible y el grupo control excede un umbral y el límite inferior correspondiente al intervalo de confianza de dos-colas al 95% excede dicho umbral.

(2) Regla de ineficacia: La diferencia en la proporción de respuesta entre el grupo más sensible y el grupo control es más bajo que un umbral y el límite superior correspondiente al intervalo de confianza de dos-colas al 90% es más bajo que ese umbral.

#### 3.1.3 Reglas para Sacar a los Perdedores

Además de la aleatorización adaptada a la respuesta, se puede mejorar la eficacia del diseño del ensayo sacando los grupos inferiores (los perdedores) durante el ensayo. Sacar a un perdedor, nos proporciona dos umbrales (1) para la diferencia máxima en la proporción de respuesta entre cualesquiera dos nivel de dosis, y (2) las dos colas correspondientes al límite de confianza de 90% más bajo. Se puede escoger mantener todos los grupos de tratamiento sin sacar a un perdedor, y/o mantener el grupo control con una cierta proporción de aleatorización con el propósito de realizar comparaciones estadísticas entre los grupos activos y de control.

### 3.2 Ajuste del Tamaño de Muestra

La determinación de tamaño de muestra requiere anticipadamente del tamaño del efecto de tratamiento esperado definido como la diferencia de tratamiento esperada dividida por la desviación estándar. Es frecuente que la estimación inicial del tamaño del efecto sea demasiado grande o pequeña, y por consiguiente la potencia del ensayo es muy baja o alta, (32). Por consiguiente, se desea ajustar el tamaño de la muestra según el tamaño de efecto para un ensayo en curso.

El ajuste de tamaño de muestra se determina por una función de potencia del tamaño del efecto de tratamiento, es decir,

$$N = N_0 (E_{0max} / E_{max})^a \quad (1)$$

donde

N es el tamaño de muestra a estimar,

$N_0$  es el tamaño de muestra inicial,

a es una constante.

El tamaño del efecto  $E_{max}$  se define como

$$E_{max} = (p_{max} - p_1) / \sigma^2$$

$$\sigma^2 = p(1 - p); \text{ y } p = (p_{max} + p_1) / 2$$

donde

$p_{\max}$  es la tasa de respuesta máxima  
 $p_1$  es la proporción de respuesta del control  
 $E_{0\max}$  es la estimación inicial del tamaño del efecto  $E_{\max}$ .

### 3.3 Aleatorización adaptada a la respuesta

La aleatorización convencional es un procedimiento de aleatorización con una probabilidad de asignación de tratamiento constante como la aleatorización simple, (36). Al contrario, de la aleatorización convencional, la aleatorización adaptada a la respuesta es una aleatorización en que la probabilidad de asignar a un paciente al grupo de tratamiento esta basada en la respuesta de los pacientes anteriores. El propósito es mejorar la proporción de la respuesta global en el ensayo. Hay diferentes algoritmos como Jugar-al-Ganador (RPW), el Modelo de Desplazamiento de Utilidad (UOM) y el Modelo de Utilidad Máximo (MUM).

#### 3.3.1 Algoritmo de Jugar al Ganador (RPW)

AJG ( $n_1, n_2, \dots, n_k; m_1, m_2, \dots, m_k$ ) puede describirse como sigue:

- (i) Coloque  $n_i$  bolas del  $i$ -ésimo color (corresponden al tratamiento  $i$ -ésimo) en una urna ( $i = 1, 2, \dots, k$ ), dónde  $k$  es el número de grupos de tratamiento. Hay inicialmente  $N = \sum n_i$  bolas en la urna.
- (ii) Se escoge al azar una bola de la urna. Si es el  $i$ -ésimo color, asigne el próximo paciente al grupo de tratamiento  $i$ -ésimo.
- (iii) Agregue  $m_k$  bolas del  $i$ -ésimo color a la urna para cada respuesta observada en el tratamiento  $i$ -ésimo. Esto crea más oportunidades de escoger el tratamiento  $i$ -ésimo.
- (iv) Repita los Pasos (ii) y (iii).

Cuando el  $n_i = n$  y  $m_i = m$  para todo  $i$ , simplemente se escribe AJG( $n, m$ ) por AJG( $n_1, n_2, \dots, n_k; m_1, m_2, \dots, m_k$ ).

#### 3.3.2 Modelo de Desplazamiento de Utilidad (UOM)

Para tener una alta probabilidad de lograr la distribución paciente entre el tratamiento, la probabilidad de asignar a un paciente a un grupo debe ser proporcional a la proporción de respuesta que observó menos la proporción de pacientes que se han asignado al grupo.

#### 3.3.3 Modelo de Utilidad Máximo (MUM)

El modelo de utilidad máximo siempre asigna el paciente al grupo que tiene la proporción de respuesta más alta basada en la estimación actual de lo observado o proporción de la respuesta.

## 4. Aplicación de re-estimación del tamaño de muestra adaptativo en ensayos clínicos

En la Tabla 1 se muestran en primer lugar los datos de 4 ensayos clínicos y su tamaño de muestra inicial  $N_0$ , los resultados intermedios y el tamaño de muestra obtenido después de aplicada la fórmula (1).

Tabla 1. Tamaño de muestra previsto inicialmente y re-estimado según la fórmula 1.

Ensayo	Tratamiento	Hipótesis		No	Resultados Intermedios		N
		Mediana en Meses	Proporción de Sobrevida al año		Mediana en Meses	Proporción de Sobrevida al año	
1E10 NSCLC	1E10	9	0.39	176	10.73	0.46	251
	Control	5	0.19		7	0.30	
1E10 SCLC (Enfermedad Limitada)	1E10	24	0.70	28	7.2	0.31	92
	Control	18	0.63		6.83	0.29	
EGF NSCLC (< 60 años)	EGF	8	0.35	198	13.07	0.53	307
	Control	5	0.19		9	0.40	
EGF NSCLC (> 60 años)	EGF	7	0.30	381	11.30	0.48	2821
	Control	5	0.19		10.77	0.46	
hR3 Glioma (Glioblastoma)	hR3	12	0.50	28	8.40	0.37	228
	Control	6	0.25		7.83	0.34	

Como se observa en todos los ensayos existió una sobre-estimación del tamaño de muestra inicial, sin embargo cuando se obtuvieron los datos del estudio el tamaño de muestra calculado fue mayor en todos los casos. Estos resultados muestran que al inicio de una investigación no se tiene suficiente información para estimar el tamaño de muestra real y con esta fórmula se obtienen resultados más reales ya que utiliza los datos obtenidos hasta el momento del corte parcial.

## 5. CONCLUSIONES

En los diseños clásicos frecuentistas los detalles del diseño y del análisis deben ser fijados con antelación (población de estudio, tratamientos, dosis, variables primarias y secundarias, tamaño de muestra), tienen falta de flexibilidad para reaccionar frente a información generada. Sin embargo, los diseños adaptativos son flexibles, permiten modificaciones del diseño a mitad del estudio basadas en información interna o externa generada en análisis intermedio sin comprometer el error de Tipo I y para controlar el error de Tipo I, las modificaciones del estudio no necesitan ser especificadas con antelación.

La principal ventaja de los diseños secuenciales es desde el punto de vista ético. Si un fármaco es extraordinariamente eficaz, interesa terminar el ensayo lo antes posible, para no privar al grupo control de un importante avance médico. Así mismo, si es tóxico, conviene llegar a una conclusión definitiva al respecto cuanto antes, con tal de limitar el número de pacientes que serán expuestos al fármaco. La principal desventaja de los diseños secuenciales está en la aplicación de pruebas estadísticas repetidas, ya que se realizan tantos análisis intermedios como se requieran hasta alcanzar diferencias estadísticamente significativas y con ello aumenta el riesgo de cometer el error de tipo I. La estrategia para controlar los errores estadísticos, es fijar de entrada el error de tipo I más bajo que lo habitual.

RECEIVED JULY 2008  
REVISED MARCH 2009

## REFERENCIAS

- [1] ANSCOME, F. J. (1963): Sequential medical trials. **J Am Statist Assoc** 1963; 58: 365-83.
- [2] ARMITAGE, P. (1958): Sequential methods in clinical trials. **Am J Pub Health** ; 48: 1395-402.
- [3] ARMITAGE, P. (1954): Sequential tests in prophylactic and therapeutic trials. **Q. J Med.**; 23, 255-74.
- [4] BABB, J.S. and ROGATKO, A. (2004): **Bayesian methods for cancer phase I clinical trials.** Advances in Clinical Trial Biostatistics, Nancy L. Geller (ed.), Marcel Dekker, Amsterdam..
- [5] BAUER, P. and KOHNE, K. (1994): Evaluation of experiments with adaptive interim analyses. **Biometrics** 50, 1029-1041.
- [6] BRYANT J, and DAY R. (1995): Incorporating toxicity considerations into the design of two stage phase II clinical trials. **Biometrics** 51, 1372-1383.
- [7] CTRISOFT, INTL. (2005): **ExpDesign Studio Manual.** Lexington, MA, USA.
- [8] CUI, L., HUNG, H.M.J. and WANG, S.J. (1999): Modification of sample size in group sequential clinical trials. **Biometrics** 55, 853-857.
- [9] DENT S., ZEE B., DANCEY J., HANAUSKE A., WANDERS J. and EISENHAUER E. (2001): Application of new multinomial phase II stopping rule using response and early progression. **Journal of Clinical Oncology.** 19, 785-791.
- [10] FLEMING, T. R. (1982): One-Sample Multiple Testing Procedure for Phase II Clinical Trials. **Biometrics** 38: 143-51.
- [11] GEHAN, EA. (1961): The determination of the number of patients required in follow-up trial of a new chemotherapeutic agent. **J Chron Dis** ; 13: 346-353.
- [12] GOLDMAN, A. I. and HANNAN PJ. (2001): Optimal continuous sequential boundaries for monitoring toxicity in clinical trials: a restricted search algorithm. **Statistics in Medicine** 20, 1575-1589.
- [13] HWANG, I. K. and SHIH W. (1990): Group sequential designs using a family of type I error probability spending functions. **Statistics in Medicine** 9, 1439-1445.
- [14] ICH TOPIC E9 (1998): Statistical Principles for Clinical Trials, **ICH Topic E9**, September.

- [15] JENNISON C. (1987): Efficient group sequential tests with unpredictable group sizes. **Biometrika**; 74: 155-65.
- [16] JENNISON, C. and TURNBULL, B. W. (2000): Group Sequential Methods with Applications to Clinical Trials. **Controlled Clin Trials**. 21: 113-126.
- [17] JENNISON C. and TURNBULL B. W. (1984): **Repeated confidence intervals for group sequential clinical trials**. *Controlled Clin Trials.*; 5: 33-45.
- [18] KEAVEN M. (2007). Biostatistics and Research Decision Sciences. **AndersonClinical Merck Research Laboratories PhRMA Adaptive Designs Workshop**
- [19] KORN E. L ET AL. (2006): **Clinical trial designs for cytostatic agents and agents directed at novel molecular targets**. In *Novel Anticancer Agents: Strategies for Discovery and Clinical Testing* (Buolamwini JK and Adjei AA), Academic Press, N. York.
- [20] KORN E. L ET AL. (2001): Clinical trial designs for cytostatic agents: Are new approaches needed? **JCO**; 19: 265-272.
- [21] KRAMAR, A., POTVIN, D., and HILL, C. (1996): Multistage designs for phase II clinical trials: statistical issues in cancer research. **British Journal of Cancer.**; 74: 1317-1320.
- [23] LAN, K.K.G. AND DEMETS D.L. (1983): Discrete sequential boundaries for clinical trials. **Biometrika**; 70: 659-663.
- [24] LAN, K.K.G., SIMON, R., and HALPERIN M.(1982): Stochastically curtailed tests in long-term clinical trials. **Sequential Analysis**, 1: 207-19.
- [25] LEE, Y. J and WESLEY RA. (1981): Statistical contributions to phase II trials in cancer: interpretation, analysis and design. **Seminars in Oncology**, 8: 403-416.
- [26] LEE Y. J. (1986): **Phase II trials in cancer: present status and analysis methods**. *Drugs Exp Clin Res.*, 12 , 57-71.
- [27] LIN, D.Y., TAO, Q. and YING, Z. (1999): A general theory on stochastic curtailment for censored survival data. **J. Amer. Stat. Ass.**, 94, 44-56.
- [28] Machin D, Campbell MJ. (1987): **Statistical Tables for the Design of Clinical Trials**. Blackwell Scientifics Publications, 1987.
- [29] MARIANI, L, and MARUBINI E. (2000): Content and quality of currently published phase II cancer trials. **Journal of Clinical Oncology**, 8: 429-436.
- [30] CHANG M. (2005): Adaptive Design for Clinical Trials. **Millennium Pharmaceuticals, Inc.** Cambridge.
- [31] O'BRIEN, P, C. and FLEMING, T. R. (1980): A multiple testing procedures for clinical trials. **Biometrics**; 35: 549-56.
- [32] O'QUIGLEY, J., PEPE, M., and FISHER, L. (1990): Continual reassessment method: A practical design for phase I clinical trial in cancer. **Biometrics** 46:33-48.
- [33] POCOCK, S. J. (1977): Group sequential methods in the design and analysis of clinical trials. **Biometrika** ; 64: 191-199.
- [34] PROSCHAN, M.A. and HUNSBERGER, S.A. (1995): Design extension of studies based on conditional power. **Biometrics** 51: 1315-1324.
- [35] ROSENBERGER, W.F. and LACHIN J.M. (2002): **Randomization in Clinical Trials**. John Wiley & Sons, Inc., New York.

- [36] RUBINSTEIN, L. V ET AL. (2005): Randomized phase 2 design issues and a proposal for phase 2 screening trials. **JCO** ; 23: 7199-7206.
- [37] SIMON, R ET AL. (1985): Randomized phase II clinical trials. **Cancer Treatment Rep.**; 69: 1375-81.
- [38] SIMON, R. and WITTES, R. E.(1985): Methodology guidelines for phase II cancer clinical trials. **Cancer Treat Rep.**; 69: 1-3.
- [39] SIMON, R. (2004): **Clinical trial designs for therapeutic vaccine studies**. In Handbook of Cancer Vaccines (Morse MA et al), Humana Press, Amsterdam.
- [40] SIMON, R. (1998). **Statistical designs for clinical trials of immunomodulating agents**. Immune Modulating Agents (Kresina TF), Dekker, Amsterdam.
- [41] SIMON, R. M ET AL. (2001):. Clinical trial designs for the early clinical development of therapeutic cancer vaccines. **JCO**, 29: 1848-1854.
- [42] VABRE, F. and KRAMAR, A. (1996): Evaluation du nombre de sujets nécessaires dans la planification des essais de phase II en cancérologie: Revue de la littérature. **Eurocancer ; III**.
- [43] WHITEHEAD, J. and JONES DR. (1979): The analysis of sequential clinical trials. **Biometrika** 66: 443-452.
- [44] YAO, T. J et al. (1998): Optimal two-stage design for a series of pilot trials of new agents. **Biometrics** 54: 1183-89.