

Bioestadística, Estadística en Medicina

Luis E. Nieto-Barajas

Departamento de Estadística, ITAM, México

Estat-Fest 2010

ITAM, 20 octubre de 2010

Contenido

Contenido

- Introducción

Contenido

- Introducción
- Casos prácticos
 - Estudio Fase I
 - Estudio Fase II
 - Estudio Fase II

Contenido

- Introducción
- Casos prácticos
 - Estudio Fase I
 - Estudio Fase II
 - Estudio Fase II
- Conclusiones

Definiciones

- **Bioestadística:** (Wikipedia) Es la aplicación de la Estadística a la Biología. Comprende el diseño de experimentos biológicos, la recolección, resumen y análisis de los datos obtenidos de los experimentos; e interpretación e inferencia de los resultados.

Definiciones

- **Bioestadística:** (Wikipedia) Es la aplicación de la Estadística a la Biología. Comprende el diseño de experimentos biológicos, la recolección, resumen y análisis de los datos obtenidos de los experimentos; e interpretación e inferencia de los resultados.
- **Ensayos clínicos:** Experimentos de investigación biomédicos o de salud en humanos. Estos estudios siguen un determinado protocolo. Hay de dos tipos: intervencionales u observacionales. Para nuevos tratamientos hay 4 Fases:

Definiciones

- **Bioestadística:** (Wikipedia) Es la aplicación de la Estadística a la Biología. Comprende el diseño de experimentos biológicos, la recolección, resumen y análisis de los datos obtenidos de los experimentos; e interpretación e inferencia de los resultados.
- **Ensayos clínicos:** Experimentos de investigación biomédicos o de salud en humanos. Estos estudios siguen un determinado protocolo. Hay de dos tipos: intervencionales u observacionales. Para nuevos tratamientos hay 4 Fases:
 - Fase I: Identificar una dosis segura (toxicidades)

Definiciones

- **Bioestadística:** (Wikipedia) Es la aplicación de la Estadística a la Biología. Comprende el diseño de experimentos biológicos, la recolección, resumen y análisis de los datos obtenidos de los experimentos; e interpretación e inferencia de los resultados.
- **Ensayos clínicos:** Experimentos de investigación biomédicos o de salud en humanos. Estos estudios siguen un determinado protocolo. Hay de dos tipos: intervencionales u observacionales. Para nuevos tratamientos hay 4 Fases:
 - Fase I: Identificar una dosis segura (toxicidades)
 - Fase II: Determinar la eficacia de cierta dosis

Definiciones

- **Bioestadística:** (Wikipedia) Es la aplicación de la Estadística a la Biología. Comprende el diseño de experimentos biológicos, la recolección, resumen y análisis de los datos obtenidos de los experimentos; e interpretación e inferencia de los resultados.
- **Ensayos clínicos:** Experimentos de investigación biomédicos o de salud en humanos. Estos estudios siguen un determinado protocolo. Hay de dos tipos: intervencionales u observacionales. Para nuevos tratamientos hay 4 Fases:
 - Fase I: Identificar una dosis segura (toxicidades)
 - Fase II: Determinar la eficacia de cierta dosis
 - Fase III: Comparar tratamiento nuevo vs. control

Definiciones

- **Bioestadística:** (Wikipedia) Es la aplicación de la Estadística a la Biología. Comprende el diseño de experimentos biológicos, la recolección, resumen y análisis de los datos obtenidos de los experimentos; e interpretación e inferencia de los resultados.
- **Ensayos clínicos:** Experimentos de investigación biomédicos o de salud en humanos. Estos estudios siguen un determinado protocolo. Hay de dos tipos: intervencionales u observacionales. Para nuevos tratamientos hay 4 Fases:
 - Fase I: Identificar una dosis segura (toxicidades)
 - Fase II: Determinar la eficacia de cierta dosis
 - Fase III: Comparar tratamiento nuevo vs. control
 - Fase IV: Monitorear tratamiento (efectos secundarios)

Ensayos clínicos

Papel de la Estadística: Los aspectos en los que se enfoca son:

Ensayos clínicos

Papel de la Estadística: Los aspectos en los que se enfoca son:

- Determinación del número óptimo de pacientes

Ensayos clínicos

Papel de la Estadística: Los aspectos en los que se enfoca son:

- Determinación del número óptimo de pacientes
- Toma de decisiones secuenciales a lo largo del estudio y al momento en que la información está disponible

Ensayos clínicos

Papel de la Estadística: Los aspectos en los que se enfoca son:

- Determinación del número óptimo de pacientes
- Toma de decisiones secuenciales a lo largo del estudio y al momento en que la información está disponible
 - Parar un ensayo

Ensayos clínicos

Papel de la Estadística: Los aspectos en los que se enfoca son:

- Determinación del número óptimo de pacientes
- Toma de decisiones secuenciales a lo largo del estudio y al momento en que la información está disponible
 - Parar un ensayo
 - Aumentar el tamaño de muestra

Ensayos clínicos

Papel de la Estadística: Los aspectos en los que se enfoca son:

- Determinación del número óptimo de pacientes
- Toma de decisiones secuenciales a lo largo del estudio y al momento en que la información está disponible
 - Parar un ensayo
 - Aumentar el tamaño de muestra
 - Aleatorizar los pacientes de manera desbalanceada

Ensayos clínicos

Papel de la Estadística: Los aspectos en los que se enfoca son:

- Determinación del número óptimo de pacientes
- Toma de decisiones secuenciales a lo largo del estudio y al momento en que la información está disponible
 - Parar un ensayo
 - Aumentar el tamaño de muestra
 - Aleatorizar los pacientes de manera desbalanceada
 - Agregar una nueva dosis y/o droga

Ensayos clínicos

Papel de la Estadística: Los aspectos en los que se enfoca son:

- Determinación del número óptimo de pacientes
- Toma de decisiones secuenciales a lo largo del estudio y al momento en que la información está disponible
 - Parar un ensayo
 - Aumentar el tamaño de muestra
 - Aleatorizar los pacientes de manera desbalanceada
 - Agregar una nueva dosis y/o droga
 - Cambiar la población objetivo

Ensayos clínicos

Papel de la Estadística: Los aspectos en los que se enfoca son:

- Determinación del número óptimo de pacientes
- Toma de decisiones secuenciales a lo largo del estudio y al momento en que la información está disponible
 - Parar un ensayo
 - Aumentar el tamaño de muestra
 - Aleatorizar los pacientes de manera desbalanceada
 - Agregar una nueva dosis y/o droga
 - Cambiar la población objetivo
- Determinación de cuando un tratamiento es mejor que otro

Estudio Fase I

Estudio Fase I

- Lo más importante es el **diseño del ensayo** (diseño del experimento). Considerando:

Estudio Fase I

- Lo más importante es el **diseño del ensayo** (diseño del experimento). Considerando:
 - Comenzar con la dosis más baja, se usa 1/10 de la dosis 10% letal en ratones (LD10).

Estudio Fase I

- Lo más importante es el **diseño del ensayo** (diseño del experimento). Considerando:
 - Comenzar con la dosis más baja, se usa 1/10 de la dosis 10% letal en ratones (LD10).
 - Incrementar la dosis conforme aumenta el número de pacientes en el estudio. Incrementos decrecientes de "Fibonacci", 100%, 67%, 50%, 40%, 33%, 33%, ...

Estudio Fase I

- Lo más importante es el **diseño del ensayo** (diseño del experimento). Considerando:
 - Comenzar con la dosis más baja, se usa 1/10 de la dosis 10% letal en ratones (LD10).
 - Incrementar la dosis conforme aumenta el número de pacientes en el estudio. Incrementos decrecientes de "Fibonacci", 100%, 67%, 50%, 40%, 33%, 33%, ...
 - Monitorear efectos secundarios (toxicidades).

Estudio Fase I

- Lo más importante es el **diseño del ensayo** (diseño del experimento). Considerando:
 - Comenzar con la dosis más baja, se usa 1/10 de la dosis 10% letal en ratones (LD10).
 - Incrementar la dosis conforme aumenta el número de pacientes en el estudio. Incrementos decrecientes de "Fibonacci", 100%, 67%, 50%, 40%, 33%, 33%, ...
 - Monitorear efectos secundarios (toxicidades).
 - Buscar la dosis más alta en donde las toxicidades sean reversibles.

Estudio Fase I

- Lo más importante es el **diseño del ensayo** (diseño del experimento). Considerando:
 - Comenzar con la dosis más baja, se usa 1/10 de la dosis 10% letal en ratones (LD10).
 - Incrementar la dosis conforme aumenta el número de pacientes en el estudio. Incrementos decrecientes de "Fibonacci", 100%, 67%, 50%, 40%, 33%, 33%, ...
 - Monitorear efectos secundarios (toxicidades).
 - Buscar la dosis más alta en donde las toxicidades sean reversibles.
 - Usar los criterios de las agencias reguladoras.

Estudio Fase I

- Los **objetivos** que se buscan son:

Estudio Fase I

- Los **objetivos** que se buscan son:
 - Encontrar la máxima dosis tolerable para el paciente (MTD).

Estudio Fase I

- Los **objetivos** que se buscan son:
 - Encontrar la máxima dosis tolerable para el paciente (MTD).
 - Determinar el perfil de toxicidades.

Estudio Fase I

- Los **objetivos** que se buscan son:
 - Encontrar la máxima dosis tolerable para el paciente (MTD).
 - Determinar el perfil de toxicidades.
 - Determinar la toxicidad límite para cada dosis (DLT).

Estudio Fase I

- Los **objetivos** que se buscan son:
 - Encontrar la máxima dosis tolerable para el paciente (MTD).
 - Determinar el perfil de toxicidades.
 - Determinar la toxicidad límite para cada dosis (DLT).
 - Caracterizar la actividad antitumoral de la droga.

Estudio Fase I

- Los **objetivos** que se buscan son:
 - Encontrar la máxima dosis tolerable para el paciente (MTD).
 - Determinar el perfil de toxicidades.
 - Determinar la toxicidad límite para cada dosis (DLT).
 - Caracterizar la actividad antitumoral de la droga.
 - Recomendar la dosis adecuada para un estudio Fase II.

Estudio Fase I

Diseño 3+3: (Rubinstein & Simon, 2003) Diseño más común en la práctica

Estudio Fase I

Diseño 3+3: (Rubinstein & Simon, 2003) Diseño más común en la práctica

- 1 Ingresar 3 pacientes al nivel de dosis inicial

Estudio Fase I

Diseño 3+3: (Rubinstein & Simon, 2003) Diseño más común en la práctica

- 1 Ingresar 3 pacientes al nivel de dosis inicial
- 2 Contar el número de pacientes con DLT:

Estudio Fase I

Diseño 3+3: (Rubinstein & Simon, 2003) Diseño más común en la práctica

- 1 Ingresar 3 pacientes al nivel de dosis inicial
- 2 Contar el número de pacientes con DLT:
 - Si 0, ingresar 3 pacientes más con el siguiente nivel de dosis

Estudio Fase I

Diseño 3+3: (Rubinstein & Simon, 2003) Diseño más común en la práctica

- 1 Ingresar 3 pacientes al nivel de dosis inicial
- 2 Contar el número de pacientes con DLT:
 - Si 0, ingresar 3 pacientes más con el siguiente nivel de dosis
 - Si 1, ingresar 3 pacientes más con el nivel de dosis actual

Estudio Fase I

Diseño 3+3: (Rubinstein & Simon, 2003) Diseño más común en la práctica

- 1 Ingresar 3 pacientes al nivel de dosis inicial
- 2 Contar el número de pacientes con DLT:
 - Si 0, ingresar 3 pacientes más con el siguiente nivel de dosis
 - Si 1, ingresar 3 pacientes más con el nivel de dosis actual
 - Si 2, concluir que MTD es la dosis anterior

Estudio Fase I

Diseño 3+3: (Rubinstein & Simon, 2003) Diseño más común en la práctica

- 1 Ingresar 3 pacientes al nivel de dosis inicial
- 2 Contar el número de pacientes con DLT:
 - Si 0, ingresar 3 pacientes más con el siguiente nivel de dosis
 - Si 1, ingresar 3 pacientes más con el nivel de dosis actual
 - Si 2, concluir que MTD es la dosis anterior
- 3 El escalamiento de las dosis termina cuando $1/3$ o más de los pacientes presenta DLT a un nivel de dosis dado. En este caso se determina al nivel de dosis anterior como el MTD.

Estudio Fase I

Propiedades del diseño 3+3:

Estudio Fase I

Propiedades del diseño 3+3:

- Si al menos 2 de 3 pacientes tratados en una dosis particular muestran DLT \Rightarrow con 90% de confianza la probabilidad de DLT en una dosis específica es $p \geq 0.20$ (i.e., Si X =número de pacientes de un total de 3 que muestran DLT en una dosis particular $\Rightarrow X \sim \text{Bi}(3, p)$ y $P(X \geq 2) > 0.10 \iff p \geq 0.20$).

Estudio Fase I

Propiedades del diseño 3+3:

- Si al menos 2 de 3 pacientes tratados en una dosis particular muestran DLT \Rightarrow con 90% de confianza la probabilidad de DLT en una dosis específica es $p \geq 0.20$ (i.e., Si X =número de pacientes de un total de 3 que muestran DLT en una dosis particular $\Rightarrow X \sim \text{Bi}(3, p)$ y $P(X \geq 2) > 0.10 \iff p \geq 0.20$).
- Si ninguno de 3 pacientes muestra DLT en una dosis específica, entonces podemos decir con un 90% de confianza que $p \leq 0.55$.

Estudio Fase I

Propiedades del diseño 3+3:

- Si al menos 2 de 3 pacientes tratados en una dosis particular muestran DLT \Rightarrow con 90% de confianza la probabilidad de DLT en una dosis específica es $p \geq 0.20$ (i.e., Si X =número de pacientes de un total de 3 que muestran DLT en una dosis particular $\Rightarrow X \sim \text{Bi}(3, p)$ y $P(X \geq 2) > 0.10 \iff p \geq 0.20$).
- Si ninguno de 3 pacientes muestra DLT en una dosis específica, entonces podemos decir con un 90% de confianza que $p \leq 0.55$.
- En general, hay una probabilidad entre 85% - 90% de que la MTD encontrada esté asociada con una probabilidad de DLT del 10% - 45%.

Estudio Fase II

Estudio Fase II

- **Estudio:** En pacientes con cáncer de mama, se desea determinar si distintas características moleculares incrementan la tasa de beneficio (mejora o estabilidad en un período ≥ 6 meses) cuando son tratados con cierta droga. Se consideran 3 ramas de acuerdo con 3 marcadores predictivos de la droga:

Estudio Fase II

- **Estudio:** En pacientes con cáncer de mama, se desea determinar si distintas características moleculares incrementan la tasa de beneficio (mejora o estabilidad en un período ≥ 6 meses) cuando son tratados con cierta droga. Se consideran 3 ramas de acuerdo con 3 marcadores predictivos de la droga:
 - 1 Pacientes con un alto índice objetivo de 19 genes

Estudio Fase II

- **Estudio:** En pacientes con cáncer de mama, se desea determinar si distintas características moleculares incrementan la tasa de beneficio (mejora o estabilidad en un período ≥ 6 meses) cuando son tratados con cierta droga. Se consideran 3 ramas de acuerdo con 3 marcadores predictivos de la droga:
 - 1 Pacientes con un alto índice objetivo de 19 genes
 - 2 Pacientes con un índice de actividad Src positivo (46 genes)

Estudio Fase II

- **Estudio:** En pacientes con cáncer de mama, se desea determinar si distintas características moleculares incrementan la tasa de beneficio (mejora o estabilidad en un período ≥ 6 meses) cuando son tratados con cierta droga. Se consideran 3 ramas de acuerdo con 3 marcadores predictivos de la droga:
 - 1 Pacientes con un alto índice objetivo de 19 genes
 - 2 Pacientes con un índice de actividad Src positivo (46 genes)
 - 3 Pacientes positivos en su índice BMS 161 genes

Estudio Fase II

- Las posibles categorías de respuesta son:

Estudio Fase II

- Las posibles categorías de respuesta son:
 - 1 Tumor desaparece (Respuesta Completa)

Estudio Fase II

- Las posibles categorías de respuesta son:
 - 1 Tumor desaparece (Respuesta Completa)
 - 2 Tumor disminuye en tamaño (Respuesta Parcial)

Estudio Fase II

- Las posibles categorías de respuesta son:
 - 1 Tumor desaparece (Respuesta Completa)
 - 2 Tumor disminuye en tamaño (Respuesta Parcial)
 - 3 Enfermedad estable

Estudio Fase II

- Las posibles categorías de respuesta son:
 - 1 Tumor desaparece (Respuesta Completa)
 - 2 Tumor disminuye en tamaño (Respuesta Parcial)
 - 3 Enfermedad estable
 - 4 Enfermedad progresiva

Estudio Fase II

- Las posibles categorías de respuesta son:
 - 1 Tumor desaparece (Respuesta Completa)
 - 2 Tumor disminuye en tamaño (Respuesta Parcial)
 - 3 Enfermedad estable
 - 4 Enfermedad progresiva
 - 5 Muerte temprana por enfermedad maligna

Estudio Fase II

- Las posibles categorías de respuesta son:
 - 1 Tumor desaparece (Respuesta Completa)
 - 2 Tumor disminuye en tamaño (Respuesta Parcial)
 - 3 Enfermedad estable
 - 4 Enfermedad progresiva
 - 5 Muerte temprana por enfermedad maligna
 - 6 Muerte temprana por toxicidad

Estudio Fase II

- Las posibles categorías de respuesta son:
 - 1 Tumor desaparece (Respuesta Completa)
 - 2 Tumor disminuye en tamaño (Respuesta Parcial)
 - 3 Enfermedad estable
 - 4 Enfermedad progresiva
 - 5 Muerte temprana por enfermedad maligna
 - 6 Muerte temprana por toxicidad
 - 7 Muerte temprana por otra causa

Estudio Fase II

- Las posibles categorías de respuesta son:
 - 1 Tumor desaparece (Respuesta Completa)
 - 2 Tumor disminuye en tamaño (Respuesta Parcial)
 - 3 Enfermedad estable
 - 4 Enfermedad progresiva
 - 5 Muerte temprana por enfermedad maligna
 - 6 Muerte temprana por toxicidad
 - 7 Muerte temprana por otra causa
 - 8 Información insuficiente

Estudio Fase II

- Las posibles categorías de respuesta son:
 - 1 Tumor desaparece (Respuesta Completa)
 - 2 Tumor disminuye en tamaño (Respuesta Parcial)
 - 3 Enfermedad estable
 - 4 Enfermedad progresiva
 - 5 Muerte temprana por enfermedad maligna
 - 6 Muerte temprana por toxicidad
 - 7 Muerte temprana por otra causa
 - 8 Información insuficiente
- Se define como **Beneficio Clínico (BC)** si el paciente está en una de las 3 primeras categorías

Estudio Fase II

- **Objetivo** del diseño: Determinar el tamaño de muestra

Estudio Fase II

- **Objetivo** del diseño: Determinar el tamaño de muestra
- Se supone que el nivel objetivo de actividad de la droga es del 25% BC en pacientes en cualquiera de las 3 ramas

Estudio Fase II

- **Objetivo** del diseño: Determinar el tamaño de muestra
- Se supone que el nivel objetivo de actividad de la droga es del 25% BC en pacientes en cualquiera de las 3 ramas
- Será posible parar alguna de las ramas si existe suficiente evidencia de que la tasa de BC es menor al 7.5%

Estudio Fase II

- **Objetivo** del diseño: Determinar el tamaño de muestra
- Se supone que el nivel objetivo de actividad de la droga es del 25% BC en pacientes en cualquiera de las 3 ramas
- Será posible parar alguna de las ramas si existe suficiente evidencia de que la tasa de BC es menor al 7.5%
- Las tasas de BC son calculadas después de 9 y 20 pacientes.

Estudio Fase II

- **Objetivo** del diseño: Determinar el tamaño de muestra
- Se supone que el nivel objetivo de actividad de la droga es del 25% BC en pacientes en cualquiera de las 3 ramas
- Será posible parar alguna de las ramas si existe suficiente evidencia de que la tasa de BC es menor al 7.5%
- Las tasas de BC son calculadas después de 9 y 20 pacientes.
- Las reglas de paro son:

No. Pacientes	Parar si BC \leq que
9	0
20	2

Estudio Fase II

Características del diseño:

Estudio Fase II

Características del diseño:

- La probabilidad de parar tempranamente una rama es:

Estudio Fase II

Características del diseño:

- La probabilidad de parar tempranamente una rama es:
 - 80% si la tasa verdadera de BC es 10%, y

Estudio Fase II

Características del diseño:

- La probabilidad de parar tempranamente una rama es:
 - 80% si la tasa verdadera de BC es 10%, y
 - 7.5% si la tasa de BC es de 30%

Estudio Fase II

Características del diseño:

- La probabilidad de parar tempranamente una rama es:
 - 80% si la tasa verdadera de BC es 10%, y
 - 7.5% si la tasa de BC es de 30%
- Si más de 2 pacientes experimentan BC dentro de los primeros 20, entonces la rama se sigue hasta un total de 40 pacientes.

Estudio Fase II

Características del diseño:

- La probabilidad de parar tempranamente una rama es:
 - 80% si la tasa verdadera de BC es 10%, y
 - 7.5% si la tasa de BC es de 30%
- Si más de 2 pacientes experimentan BC dentro de los primeros 20, entonces la rama se sigue hasta un total de 40 pacientes.
- Este tamaño de muestra máximo se determinó suponiendo:

Estudio Fase II

Características del diseño:

- La probabilidad de parar tempranamente una rama es:
 - 80% si la tasa verdadera de BC es 10%, y
 - 7.5% si la tasa de BC es de 30%
- Si más de 2 pacientes experimentan BC dentro de los primeros 20, entonces la rama se sigue hasta un total de 40 pacientes.
- Este tamaño de muestra máximo se determinó suponiendo:
 - una tasa mínima de BC de 25%

Estudio Fase II

Características del diseño:

- La probabilidad de parar tempranamente una rama es:
 - 80% si la tasa verdadera de BC es 10%, y
 - 7.5% si la tasa de BC es de 30%
- Si más de 2 pacientes experimentan BC dentro de los primeros 20, entonces la rama se sigue hasta un total de 40 pacientes.
- Este tamaño de muestra máximo se determinó suponiendo:
 - una tasa mínima de BC de 25%
 - una distribución inicial Beta(1,1) para la tasa de BC

N	IC al 90% para BC
40	(0.16, 0.38)
50	(0.17, 0.36)
120	(0.19, 0.32)

Estudio Fase III

Estudio Fase III

- **Estudio:** Transplante de médula ósea (BMT) en pacientes con leucemia (Avalos et al. 1993).

Estudio Fase III

- **Estudio:** Transplante de médula ósea (BMT) en pacientes con leucemia (Avalos et al. 1993).
- **BMT** reestablece las células madre al reemplazar la médula ósea que ha sido destruida con droga o radiaciones. Se consideran dos tipos:

Estudio Fase III

- **Estudio**: Transplante de médula ósea (BMT) en pacientes con leucemia (Avalos et al. 1993).
- **BMT** reestablece las células madre al reemplazar la médula ósea que ha sido destruida con droga o radiaciones. Se consideran dos tipos:
 - Alogénico: Infusión de médula de otra persona compatible

Estudio Fase III

- **Estudio**: Transplante de médula ósea (BMT) en pacientes con leucemia (Avalos et al. 1993).
- **BMT** reestablece las células madre al reemplazar la médula ósea que ha sido destruida con droga o radiaciones. Se consideran dos tipos:
 - Alogénico: Infusión de médula de otra persona compatible
 - Autogénico: Reinfusión de la médula del mismo paciente, previa extracción del tratamiento que la destruye

Estudio Fase III

- **Estudio:** Transplante de médula ósea (BMT) en pacientes con leucemia (Avalos et al. 1993).
- **BMT** reestablece las células madre al reemplazar la médula ósea que ha sido destruida con droga o radiaciones. Se consideran dos tipos:
 - Alogénico: Infusión de médula de otra persona compatible
 - Autogénico: Reinfusión de la médula del mismo paciente, previa extracción del tratamiento que la destruye
- **Objetivo:** Evaluar la diferencia en la supervivencia libre de leucemia en los dos tipos de BMT

Estudio Fase III

- **Estudio:** Transplante de médula ósea (BMT) en pacientes con leucemia (Avalos et al. 1993).
- **BMT** reestablece las células madre al reemplazar la médula ósea que ha sido destruida con droga o radiaciones. Se consideran dos tipos:
 - Alogénico: Infusión de médula de otra persona compatible
 - Autogénico: Reinfusión de la médula del mismo paciente, previa extracción del tratamiento que la destruye
- **Objetivo:** Evaluar la diferencia en la supervivencia libre de leucemia en los dos tipos de BMT
- **Datos:** $n = 43$ pacientes, 16- T.Alogénico y 27-T.Autogénico

Estudio Fase III

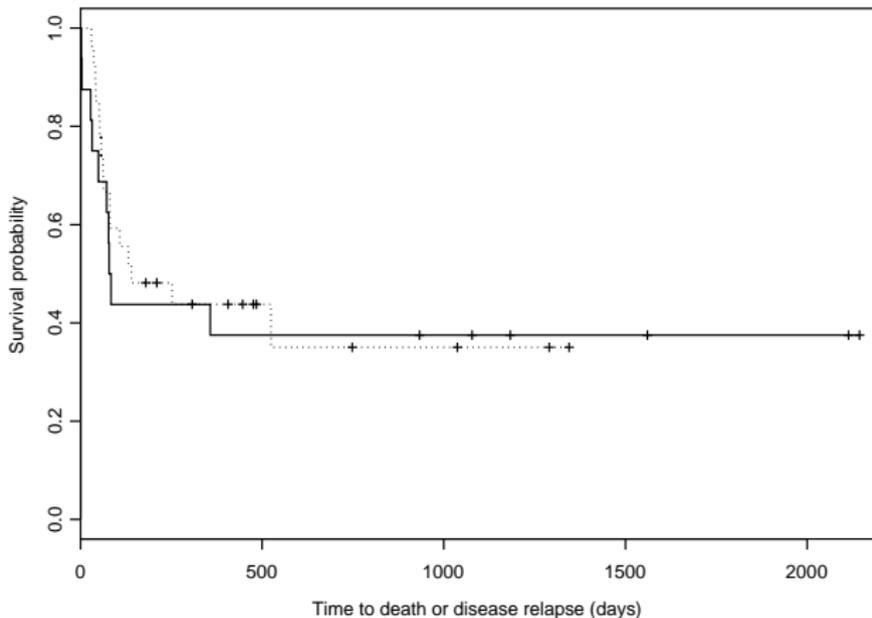


Figure: Estimadores K-M de las supervivencias estratificadas por grupo BMT

Estudio Fase III

- La gráfica muestra que una parte de los pacientes no presentarán el evento de interés (recaída o muerte), por lo que se pueden considerar curados de la enfermedad

Estudio Fase III

- La gráfica muestra que una parte de los pacientes no presentarán el evento de interés (recaída o muerte), por lo que se pueden considerar curados de la enfermedad
- ⇒ Necesitamos un modelo que permita una tasa de cura ($T = \infty$) con probabilidad positiva

Estudio Fase III

- La gráfica muestra que una parte de los pacientes no presentarán el evento de interés (recaída o muerte), por lo que se pueden considerar curados de la enfermedad
- ⇒ Necesitamos un modelo que permita una tasa de cura ($T = \infty$) con probabilidad positiva
- **Modelo mezcla:** (Berkson & Gage, 1952)

$$S_{pop}(t) = \pi + (1 - \pi)S(t),$$

donde π =prop. de cura, y $S(t)$ =función de superv. propia

Estudio Fase III

- **Modelo con tasa y tiempo de cura:** (Nieto-B. & Yin, 2008)

$$h_i(t|\mathbf{x}_i, \mathbf{y}_i) = h(t)e^{\gamma'\mathbf{x}_i(t)}I(t \leq \tau_i),$$

- $h(t)$ una función de riesgo base
- $\pi_i = \exp\{-\int_0^{\tau_i} h_i(s|\mathbf{x}_i, \mathbf{y}_i)ds\}$ = prob. de cura
- τ_i = tiempo de cura t.q. $\tau_i \sim \text{Po}^+(e^{\delta'\mathbf{y}_i})$

Estudio Fase III

- **Modelo con tasa y tiempo de cura:** (Nieto-B. & Yin, 2008)

$$h_i(t|\mathbf{x}_i, \mathbf{y}_i) = h(t)e^{\gamma'\mathbf{x}_i(t)}I(t \leq \tau_i),$$

- $h(t)$ una función de riesgo base
 - $\pi_i = \exp\{-\int_0^\tau h_i(s|\mathbf{x}_i, \mathbf{y}_i)ds\}$ = prob. de cura
 - τ_i = tiempo de cura t.q. $\tau_i \sim \text{Po}^+(e^{\delta'\mathbf{y}_i})$
- **Covariables:**
 - X_1 = Tipo de trasplante (0-autogénico, 1-alogénico)
 - X_2 = Tumor Hodgkin (0-ausente, 1-presente)
 - X_3 = Coeficiente de Karnofsky (100-muy bien, 0-muerte)
 - X_4 = Tiempo de espera al trasplante (en meses)

Estudio Fase III

Table: Estimaciones del efecto de las covariables en el riesgo base

	Our model	
Covariate	Mean	95% CI
Trans. type	-0.03	(-0.92, 0.86)
Hodgkin	1.17	(0.14, 2.15)
Karnofsky	-0.07	(-0.08, -0.05)
Waiting	-0.01	(-0.03, 0.008)

Estudio Fase III

Table: Estimaciones del efecto de las covariables en el **riesgo base**

Covariate	Our model	
	Mean	95% CI
Trans. type	-0.03	(-0.92, 0.86)
Hodgkin	1.17	(0.14, 2.15)
Karnofsky	-0.07	(-0.08, -0.05)
Waiting	-0.01	(-0.03, 0.008)

- El tener tumor Hodgkin presente es dos veces más riesgoso

Estudio Fase III

Table: Estimaciones del efecto de las covariables en el **riesgo base**

	Our model	
Covariate	Mean	95% CI
Trans. type	-0.03	(-0.92, 0.86)
Hodgkin	1.17	(0.14, 2.15)
Karnofsky	-0.07	(-0.08, -0.05)
Waiting	-0.01	(-0.03, 0.008)

- El tener tumor Hodgkin presente es dos veces más riesgoso
- Una disminución de 10 unidades del coef. de Karnofsky aumenta el riesgo en 50%

Estudio Fase III

Table: Estimaciones del efecto de las covariables en el tiempo de cura

Covariate	Post. Mean	95% CI
Transplant type	0.10	(-0.73, 0.88)
Hodgkin's disease	-0.74	(-1.70, -0.001)
Karnofsky score	0.03	(0.02, 0.04)
Waiting time	0.004	(-0.01, 0.02)

Estudio Fase III

Table: Estimaciones del efecto de las covariables en el tiempo de cura

Covariate	Post. Mean	95% CI
Transplant type	0.10	(-0.73, 0.88)
Hodgkin's disease	-0.74	(-1.70, -0.001)
Karnofsky score	0.03	(0.02, 0.04)
Waiting time	0.004	(-0.01, 0.02)

- El tener tumor Hodgkin presente disminuye el tiempo de cura a la mitad

Estudio Fase III

Table: Estimaciones del efecto de las covariables en el tiempo de cura

Covariate	Post. Mean	95% CI
Transplant type	0.10	(-0.73, 0.88)
Hodgkin's disease	-0.74	(-1.70, -0.001)
Karnofsky score	0.03	(0.02, 0.04)
Waiting time	0.004	(-0.01, 0.02)

- El tener tumor Hodgkin presente disminuye el tiempo de cura a la mitad
- Una disminución de 10 unidades del coef. de Karnofsky disminuye el tiempo de cura en 35%

Estudio Fase III

Table: Estimaciones del tiempo de cura y de la prop. de cura para nuevos pacientes con trasplante autogénico con y sin enfermedad Hodgkin

Patient (x_1, x_2, x_3, x_4)	τ_z 95% quantile	π Post. Mean
(0, 0, 90, 36)	34 months	0.64
(0, 1, 90, 36)	24 months	0.50
(0, 0, 60, 36)	15 months	0.27
(0, 1, 60, 36)	10 months	0.15

Estudio Fase III

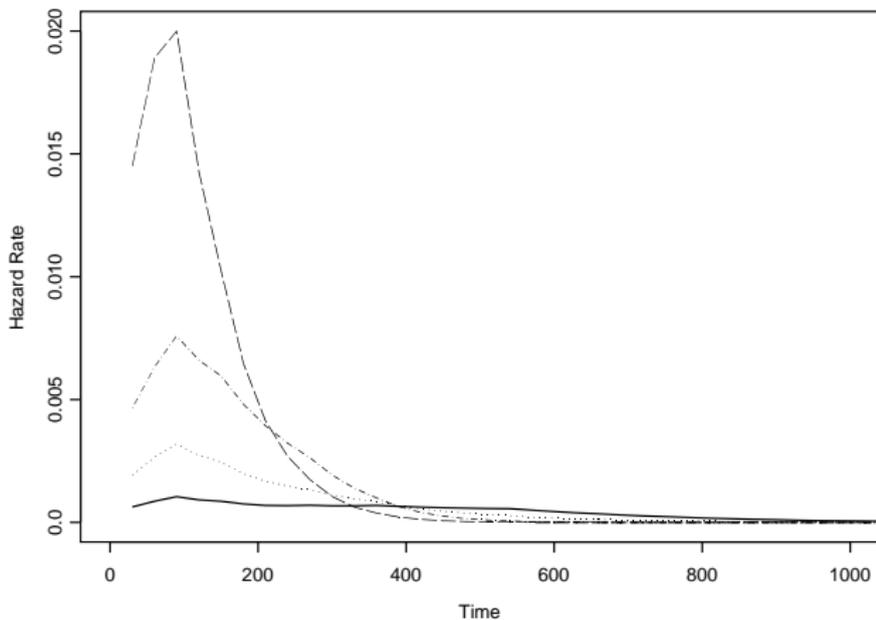


Figure: Estimaciones de la función de riesgo para pacientes con covariables (0, 0, 90, 36) línea continua, (0, 1, 90, 36) línea punteada, (0, 0, 60, 36) línea punteada-rayada, y (0, 1, 60, 36) línea rayada

Estudio Fase III

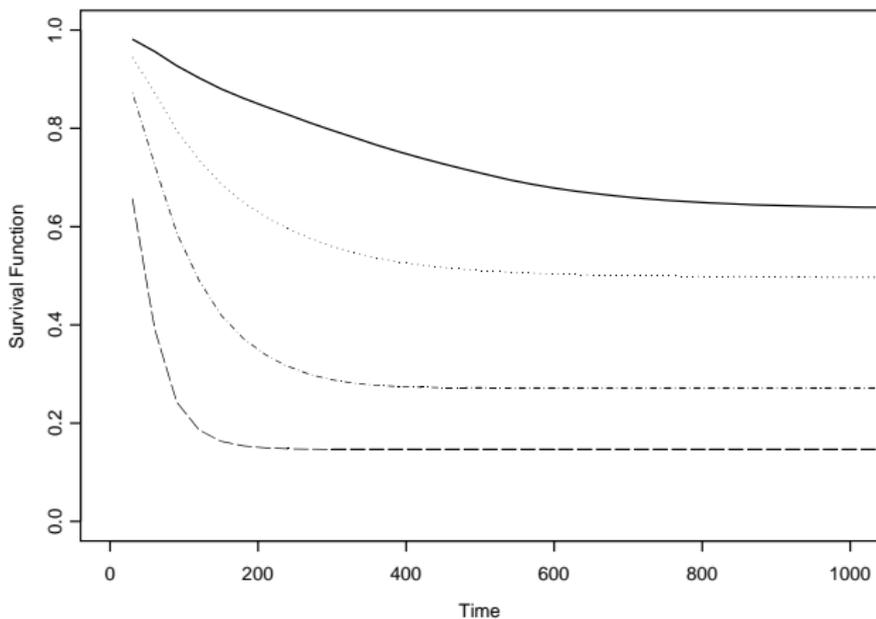


Figure: Estimaciones de la función de supervivencia para pacientes con covariables (0, 0, 90, 36) línea continua, (0, 1, 90, 36) línea punteada, (0, 0, 60, 36) línea punteada-rayada, y (0, 1, 60, 36) línea rayada

Conclusiones

Conclusiones

- El desarrollo de nuevas drogas o tratamientos sería imposible sin la ayuda de la estadística

Conclusiones

- El desarrollo de nuevas drogas o tratamientos sería imposible sin la ayuda de la estadística
- En la actualidad, la agencia reguladora norteamericana FDA (Food and Drug Administration) no aprueba un nuevo medicamento si no viene acompañado de un protocolo diseñado y analizado con herramientas estadísticas

Conclusiones

- El desarrollo de nuevas drogas o tratamientos sería imposible sin la ayuda de la estadística
- En la actualidad, la agencia reguladora norteamericana FDA (Food and Drug Administration) no aprueba un nuevo medicamento si no viene acompañado de un protocolo diseñado y analizado con herramientas estadísticas
- La FDA acepta diseños y análisis estadísticos **Bayesianos** para aprobar nuevos medicamentos!