



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Ciencias Matemáticas

Escuela Académico Profesional de Estadística

Ensayos clínicos con actualización del tamaño de muestra: una aplicación en el análisis de supervivencia

TESIS

Para optar el Título Profesional de Licenciado en Estadística

AUTOR

Rogger Paúl CÁRDENAS GONZÁLEZ

ASESOR

Ysela Dominga AGÜERO PALACIOS

Lima, Perú

2011

RESUMEN

ENSAYOS CLÍNICOS CON ACTUALIZACIÓN DEL TAMAÑO DE MUESTRA: UNA APLICACIÓN EN EL ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

Rogger Paúl Cárdenas González

Enero – 2011

Asesora: Mg. Ysela D. Agüero Palacios

Título Obtenido: Licenciado en Estadística

Con el objetivo de evitar que el paciente este expuesto innecesariamente a tratamientos ineficaces o inferiores, además de un ahorro en el tiempo de estudio y costos originados por los estudios diseñados con un número fijo de pacientes y/o eventos y periodo, es conveniente ajustar el tamaño de muestra y/o la duración del estudio secuencialmente, utilizando información del estudio actual en las etapas intermedias, asegurando una potencia adecuada para detectar una diferencia clínicamente significativa entre tratamientos, mientras se mantiene la tasa de error tipo I .

Se estudia un diseño flexible de actualización del tamaño de muestra para ensayos clínicos con datos de supervivencia censurados, considerando que los pacientes ingresan secuencialmente al estudio con entradas escalonadas durante un periodo de reclutamiento, utilizando una estadística de prueba no-paramétrica de rango lineal ponderado, correspondiente a una prueba log-rank.

Se realiza estudios de simulación de Monte Carlo para estimar el tamaño empírico, potencia empírica, número promedio de eventos y duración promedio del estudio, y con ello evaluar el performance del diseño flexible comparado con la prueba log-rank usual con diseño de muestra fijo. Dando como resultado que el diseño flexible es más conveniente comparado al diseño de muestra fijo, manteniendo la tasa de error tipo I y asegurando una potencia adecuada, e incluso ganando más potencia.

PALABRAS CLAVES: *Ensayos clínicos; Métodos secuenciales por grupo; Análisis de supervivencia; Estadística de rango lineal ponderado; Análisis intermedio; Simulación.*

ABSTRACT

CLINICAL TRIALS WITH UPDATING OF SAMPLE SIZE: AN APPLICATION IN SURVIVAL ANALYSIS

Rogger Paúl Cárdenas González

January – 2011

Tutor: Mg. Ysela D. Agüero Palacios

Academic Degree: Licenciado en Estadística

In order to prevent the patient is unnecessarily exposed to ineffective or inferior treatments, besides a saving in the time of study and costs originated by the studies designed with a fixed number of patients and/or events and period, it is desirable to adjust the sample size and/or the duration of the study sequentially, using information from the current study at interim stages, to ensure adequate power to detect a clinically meaningful treatment while maintaining the type I error rate.

We study a flexible design with updating of the sample size for clinical trials with censored survival data, considering that patients enter trials serially the study with a staggered entry over the accrual period, using a nonparametric weighted linear rank test, corresponding to a log-rank test.

It conducts studies of Monte Carlo simulation to estimate the empirical size, empirical power, average number of events and average study duration, and evaluate the performance of the flexible design compared with the usual log-rank test with fixed sample design. Giving like result that the flexible design is more convenient compared to fixed sample design, maintaining the type I error rate and ensuring adequate power, and even gaining more power.

KEY WORDS: *Clinical trials; Group sequential methods; Survival analysis; Weighted linear rank statistic; Interim analysis; Simulation.*