

Función de la estadística en el contexto de los ensayos clínicos

Role of statistics in the clinical trials

Maytee Robaina García,^I Martha María Fors López^{II}

^I Especialista de I Grado en Bioestadística. Investigadora Agregada. Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. La Habana, Cuba.

^{II} Especialista de II Grado en Bioestadística. Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. La Habana, Cuba.

RESUMEN

La complejidad y los elevados costos que se asocian al desarrollo de medicamentos han impuesto la búsqueda de estrategias más eficientes que combinen reducción de tiempo con calidad de investigación. La metodología estadística tiene una función fundamental en este proceso. En el presente trabajo se realiza una revisión bibliográfica de la función de la estadística en las investigaciones terapéuticas, cuyos objetivos consisten en describir cómo interviene la estadística en los ensayos clínicos y exponer algunos avances y retos que enfrenta el bioestadístico en el contexto actual del desarrollo de estos estudios. Se describe el proceso estadístico dentro del ensayo clínico desde un punto de vista práctico, exigencias regulatorias y disposición documental. Se exponen algunos temas metodológicos específicos y técnicas estadísticas desarrolladas con aplicaciones en estos estudios. En conclusión, la metodología estadística en los ensayos clínicos ha experimentado un desarrollo creciente en los últimos años. Las investigaciones proponen el uso de diseños flexibles que dinamizan los estudios y métodos de análisis más sensibles. Las entidades regulatorias establecen guías en estos temas que orientan para la presentación armonizada de ensayos clínicos ante diversas situaciones. La aplicación de técnicas estadísticas más sensibles y el uso de la tecnología que sustenta estos avances es un tema en desarrollo y con creciente presencia en la literatura de ensayos clínicos.

Palabras clave: desarrollo de medicamentos, ensayos clínicos, diseño de ensayos clínicos, metodología estadística, técnicas estadísticas en ensayos clínicos.

ABSTRACT

The complexity and high costs associated to the development of drugs have brought about the search for more efficient strategies combining time saving and research quality. The statistical methodology plays a fundamental role in this process. The present paper made a literature review of the role of statistics in therapeutic research. The objectives were to describe how statistics participate in the clinical trials and to present some advances attained as well as the challenges met by the biostatistician in the present context of development of these studies. The statistical process was described in the clinical trial from the practical viewpoint, including regulatory demands and documentary availability. Some specific methodological topics as well as application-developed statistical techniques were presented. It was concluded that the statistical methodology in clinical trials has experienced growing development in the last few years. The research suggested the use of flexible designs that would speed up the most sensitive studies and methods of analysis. The regulatory bodies set guidelines that give instructions for the harmonized presentation of clinical trials under various circumstances. The application of more sensitive statistical techniques and the use of technologies supporting these advances is a subject that is increasingly dealt with by the scientific literature on clinical trials.

Key words: drug development, clinical trials, clinical trial design, statistical methodology, statistical techniques in clinical trials.

INTRODUCCIÓN

El desarrollo de nuevos fármacos es un proceso complejo que abarca desde el descubrimiento del compuesto, su formulación, desarrollo en laboratorio y estudios en animales, hasta la etapa de desarrollo clínico y aprobación por la entidad regulatoria y autorizo de uso en la práctica médica habitual. Este proceso es necesariamente largo ya que requiere el estudio de la enfermedad que utilizará el tratamiento y obtener información suficiente acerca de la evidencia de la eficacia y seguridad del compuesto farmacéutico que se estudia, antes de que sea aceptado por la entidad reguladora e insertarlo en la práctica médica habitual.

La etapa de desarrollo clínico se ha convertido en la etapa más cara y larga del proceso; disminuir sus costos constituye una prioridad de la industria farmacéutica y biotecnológica del mundo desarrollado.^{1,2} Una de las perspectivas para la disminución de costos y del tiempo que media entre el descubrimiento de un compuesto y su comercialización es la introducción de nuevas tecnologías y el desarrollo de estrategias de diseño y conducción de la investigación clínica que dinamicen el estudio.^{3,4} La metodología estadística tiene una función clave al brindar las herramientas para la evaluación adecuada de las nuevas tecnologías siendo sus premisas imprescindibles desde la concepción del estudio por su función integradora de todo el proceso de la investigación.

En los últimos años, se ha producido un gran desarrollo en la metodología estadística que abarca tanto la aplicación de técnicas estadísticas más sensibles como el desarrollo de diseños flexibles y métodos estadísticos más refinados. Se hace cada

vez más frecuente el uso de métodos inferenciales bayesianos y basados en verosimilitud, lo cual se evidencia en una explosión de trabajos en estos temas.

Para nuestra creciente Industria Biotecnológica y para la Farmacéutica, se hace necesario conocer las tendencias actuales y aplicar conceptos novedosos que incluyen entre otros temas, las demandas regulatorias, los adelantos tecnológicos y científicos aplicados, el conocimiento de las nuevas modalidades de tratamientos y el ambiente competitivo en que se desarrolla. En todos estos perfiles la metodología estadística desempeña una función fundamental. Para países como Cuba, que enfrentan problemas económicos serios y donde los recursos financieros son escasos, es obligatorio encontrar y adoptar formas de realizar los ensayos clínicos aplicando las normas de calidad exigidas en el ámbito internacional y las nuevas concepciones para estos estudios, aun con los recursos limitados y en nuestras circunstancias particulares.

En el amplio escenario en el que ocurre la investigación terapéutica se propuso con este trabajo describir cómo interviene la estadística en los ensayos clínicos y exponer algunos de los avances en este campo y retos que enfrenta el bioestadístico en el contexto actual de los ensayos clínicos.

MÉTODOS

Se realizó una investigación descriptiva, de tipo documental, para proporcionar elementos que permitan visualizar la estadística en el complejo proceso de desarrollo de un producto, específicamente en un ensayo clínico. Se planeó una estrategia de búsqueda sobre metodología estadística en ensayos clínicos en libros y revistas que tuvieran como contenido el diseño y métodos de análisis estadístico de ensayos clínicos y su desarrollo en los últimos 10 años, así como guías y documentación de entidades regulatorias para aprobación de productos en humanos. Se revisaron publicaciones clasificadas en aspectos regulatorios, de metodología y de técnicas estadísticas abordadas. Se seleccionaron aquellas de mayor relevancia para este trabajo. Se presenta la información resumida.

LA ESTADÍSTICA EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS

El ensayo clínico ocupa el nivel de evidencia más alto en la investigación clínica. De manera general consiste en un estudio experimental y prospectivo en el cual el investigador realiza una "intervención", cuyo efecto pretende evaluar y controlar las variables con posible influencia en esa respuesta que evalúa. En etapas de investigación en que el producto ya evidencia cierto efecto, los sujetos (pacientes, la mayoría de los casos) son asignados de forma aleatoria a las distintas intervenciones que se comparan. La aleatorización y la existencia de un grupo de comparación o grupo control concurrente, que permite evaluar si la nueva intervención (por ejemplo, un nuevo fármaco) es mejor o no que las ya existentes o que no intervenir (placebo) son características esenciales de su diseño. Es el tipo de estudio epidemiológico que por diseño, presenta menores errores sistemáticos o sesgos y constituye la mejor prueba científica para apoyar la eficacia de las intervenciones terapéuticas.

Para que se realice un ensayo clínico es necesario un complejo interactuar entre la industria, las autoridades regulatorias y los investigadores e instituciones de salud que, en conjunto con otros factores, están avocados a velar en primera instancia, por

la seguridad de los sujetos bajo investigación a la vez que por la confiabilidad del resultado del estudio. Múltiples normativas y guías nacionales e internacionales asisten en estos propósitos. En Cuba por ejemplo, la Autoridad Reguladora de Medicamentos (CECMED)⁵ publica en el 2000 las Normas de Buenas Prácticas Clínicas (BPC),⁶ armonizada con la Guía de BPC de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH).⁷

El ensayo clínico en la práctica, se realiza a través de varias etapas que pudieran describirse (didácticamente) en un continuo que incluye: etapa de planificación (se realiza el protocolo y se aprueba el estudio), de conducción (en la que se incluyen los sujetos y se registran los datos a analizar), etapa de depuración de la información (o de manejo de datos), para pasar entonces a la etapa de procesamiento estadístico. A partir del informe y presentación de datos que se generan en la etapa de procesamiento estadístico, se confecciona el informe final, con los resultados del estudio, lo que constituye la última etapa de la investigación.

En este proceso del ensayo clínico como investigación, el razonamiento estadístico permite dar respuesta a la hipótesis del estudio y es capaz de organizar todo el "sistema" que involucra la investigación, desde el diseño general hasta la presentación de resultados. Interviene en el diseño de investigación y de la muestra, control de calidad de la información, en el análisis y en la presentación de los datos.

En el diseño de un ensayo clínico el bioestadístico define, a partir del trabajo con el equipo de investigadores, el tamaño de muestra, la forma de aleatorización, las reglas para la decisión de detener o no tempranamente un estudio (si fuera el caso) y los métodos estadísticos para el análisis de los datos, de manera que la evaluación de la respuesta se realice de la forma más eficiente (en virtud del efecto que se quiere evaluar) para que la inferencia sea adecuada.

Es en este momento en que se planifica el estudio, cuando todos los elementos del diseño estadístico y los métodos de análisis a utilizar son plasmados en el protocolo de investigación dentro de los acápites: tamaño de muestra, aleatorización y plan de análisis estadístico. Esto debe hacerse según las pautas que sugieren las guías internacionales ICH, E-3,⁸ E-9.⁹ Indirectamente (y desde un punto de vista práctico ya que no constituyen una guía para la planificación sino para el reporte de estudios) resultan de mucha utilidad las recomendaciones que brindan los requisitos para investigaciones biomédicas^{10,11} y la guía para el reporte de ensayos clínicos que establece el grupo CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials).^{12,13} De esta manera se trata de asegurar que se cumplan los estándares internacionales de calidad establecidos por la BPC (E-6).⁷

En la etapa de procesamiento estadístico, el análisis se realiza según el diseño estadístico previsto. El análisis puede incluir diversidad de técnicas que varían, y siempre son dependientes, del diseño específico del estudio y de la realidad de los datos disponibles. Por ejemplo, se evalúa la necesidad y validez de realizar análisis adicionales a los planificados, también la elección de determinados análisis más sensibles ante el problema de datos faltantes. En este proceso se utilizan software y métodos computacionales que constituyen una valiosa y necesaria herramienta de trabajo dada la complejidad de la implementación de la teoría subyacente.¹⁴

UNA RESUMIDA CRONOLOGÍA DE LA EVOLUCIÓN

Se ha hecho imperativo desarrollar estrategias óptimas, tanto metodológicas como técnicas que dinamicen, y a la vez hagan eficiente, las investigaciones del desarrollo

de un producto que, como se expone al inicio de este trabajo, es un proceso costoso y no solo en términos monetarios sino también en tiempo, dentro de un estudio además con implicaciones importantes desde el punto de vista ético.

Múltiples son las vertientes en que se manifiesta el avance vertiginoso de la estadística aplicada a los ensayos clínicos. Dos libros de metodología de ensayos clínicos *Piantadosi*¹⁵ y *Seen*¹⁶ exponen referencias claves, algunas de las cuales se presentan aquí de forma resumida.

Temas generales en estadística de suma importancia para el análisis de datos provenientes de ensayos clínicos salen a la luz a partir de la década de los 70 del siglo XX. En el libro *Generalized linear models* (Nelder y Wedderburn, 1972) se formula el modelo lineal generalizado (GLM) que hace posible unificar varios modelos estadísticos (por ejemplo incluyen la regresión lineal, regresión logística y regresión de Poisson) bajo un solo marco teórico. Otros dos temas relacionados con el análisis de sobrevida se publican en 1972, el de riesgos proporcionales (Cox) y el de la prueba log-rank (Peto y Peto). En 1980 se publica un artículo importante por McCullagh en el tema de análisis de datos categóricos.

En 1990, en el libro de Gelfand y Smith, se introduce el tema "Gibbs sampling", herramienta clave en la simulación de cadenas de Markov en la inferencia bayesiana. En esa década de los 90 se publican gran cantidad de trabajos de corte metodológico para ensayos clínicos, entre ellos el tema de meta-análisis como método para integrar la información obtenida de varios estudios. También temas de diseños como son: la selección de dosis en ensayos tempranos, los ensayos cruzados y los estudios de equivalencia. Otros temas específicos para el diseño y análisis en ensayos clínicos se desarrollan, por ejemplo: el uso de variables surrogadas, análisis de medidas repetidas, análisis de sobrevida, análisis con múltiples variables de respuesta, análisis secuencial, análisis de datos perdidos y el tema de adherencia al tratamiento. Los diseños adaptativos se introducen en 1994 en una publicación de Bauer y Kohne. Enfoques alternativos para manejar el problema de la multiplicidad aparecen en Benjamini y Hochberg en 1995.

Ya a partir del 2000 se continúan desarrollando estos temas metodológicos y se incluyen otros como el de los modelos jerárquicos lineales generalizados (Lee y Nelder, 2001). Un tema de aplicación en estudios de farmacogenética (técnicas para el análisis de micro-arrays) se publica en 2004 por *Landgrebe* y otros. Enfoques de selección de modelos aparecen en los libros de Bretz et al., 2004 y Raab et al., 2000. En el 2007 se publica un libro abarcador sobre el análisis de datos faltantes en ensayos clínicos, con autoría de Molenberghs y Kenward.

Otro perfil en el que se refleja el impetuoso desarrollo de la bioestadística en las aplicaciones médicas y específicamente en el desarrollo de nuevos medicamentos es el gran número de revistas dedicadas al tema: "Statistics in Medicine" (fundada en 1981), "Statistical Methods in Medical Research", 1992 y "The Journal of Biopharmaceutical Statistics" (1991) específica para los temas de estadística en el desarrollo de medicamentos. A partir de 2000 surgen nuevas revistas que abordan la bioestadística en el contexto de los ensayos clínicos: "Biostatistics" (2000), "Pharmaceutical Statistics" (2002) y "Statistics in Biopharmaceutical Research" (2007). Publicaciones digitales como la "Wiley Encyclopedia of Clinical Trials" (John Wiley & Sons) presenta diversidad de temas actualizados, escritos por bioestadísticos de punta. Otras revistas importantes y relativamente jóvenes incluyen: "Contemporary Clinical Trials", "Clinical Trials", "The Journal of Clinical Epidemiology", "The Drug Information Journal", "The International Journal of Biostatistics" (2005) y "JP Journal of Biostatistics" (2007), entre otras; además de las tradicionales revistas

de estadística: "Biometrics", "Biometrika", "The Journal of the Royal Statistical Society" y "The Journal of the American Statistical Association".

Los bioestadísticos pueden agruparse en sociedades internacionales de la especialidad, entre ellas: "The International Society for Clinical Biostatistics" que organiza una conferencia anual y también la "Society for Clinical Trials", específica para el desarrollo y divulgación en temas de estos estudios. Las actas de estas reuniones son publicadas en las revistas "Statistics in Medicine" y en "Clinical Trials", respectivamente. Existe además organizaciones específicas para los estadísticos que trabajan en la Industria Farmacéutica como es la PSI (Statisticians in the Pharmaceutical Industry) y la European Federation of Statisticians in the Pharmaceutical Industry (EFSPI).

Por otra parte, el surgimiento y organización de diversos eventos con actualizaciones en el tema de la Bioestadística en los ensayos clínicos, vinculados o no con las organizaciones mencionadas anteriormente, ponen de manifiesto la necesidad de comunicación y armonización internacional para el diseño e implementación de la estadística en estos estudios.

ALGUNOS TEMAS ESTADÍSTICOS EN DESARROLLO

Es de opinión de las autoras de esta revisión, que existen algunos temas que no deben dejar de considerarse en nuestro contexto, a la luz de los nuevos conocimientos y el dinámico progreso de la metodología estadística que sustenta los diseños, conducción de ensayos clínicos y técnicas de análisis de sus resultados.

Uno de estos temas tiene que ver con el desarrollo de las buenas prácticas de revisión y la armonización, por el incremento de la internacionalización de los ensayos clínicos y de los cambios que se suceden dentro del ambiente regulatorio. La FDA¹⁷ define como "emergentes", temas en los que identifica al bioestadístico como especialista clave para su aplicación. Específicamente se refiere al uso del metanálisis para integrar la información sobre seguridad y eficacia de varios estudios. También a la utilidad de aplicar métodos intensivos de cómputo y las técnicas de visualización, como parte de las buenas prácticas de revisión, en el análisis exploratorio y conducción de ensayos clínicos internacionales.

Otros temas "recurrentes"¹⁷ tienen que ver con la necesidad de seguir desarrollando los métodos que permitan un manejo más adecuado de problemas estadísticos inherentes a estos estudios como son: el análisis de subgrupos,¹⁸ la multiplicidad¹⁹ en todas sus aristas, el tratamiento de datos faltantes y la no adherencia al protocolo,²⁰ así como la evaluación de la integridad de los datos de un estudio bajo esas condiciones.

La utilización de diseños adaptativos²¹ ha tomado auge en la última década y es sin duda, uno de los temas metodológicos en desarrollo de gran interés para todas las partes involucradas en un ensayo clínico, ya que este tipo de estudio permite modificaciones de algunos aspectos del diseño una vez iniciado este, sin minimizar la validez e integridad de la investigación. El punto crucial es que las "adaptaciones" pueden basarse en datos registrados no cegados y de información externa al estudio, además de que las reglas de adaptación no necesitan ser especificadas por adelantado.²² El diseño adaptativo se convierte en muy atractivo para las industrias farmacéuticas, pero las agencias regulatorias y los investigadores deben dominar también los principios para su aplicación desde el punto de vista científico y logístico.

Los ensayos clínicos de pequeño tamaño de la muestra merecen consideraciones especiales desde el punto de vista estadístico. En estos casos, ciertos tipos de análisis son más recomendables que los enfoques tradicionales, como ejemplos se pueden mencionar los análisis secuenciales, modelos jerárquicos, análisis bayesianos y análisis de decisión. La utilización de meta análisis también constituye una alternativa, entre otros, para este tipo de ensayo.²³

Estos y otros temas de la metodología de ensayos clínicos están en continuo desarrollo e intercambio por la comunidad de estadísticos de ensayos clínicos.

Para estandarizar los elementos metodológicos y como parte de las acciones que promueven la aplicación adecuada de estos temas en las investigaciones clínicas, las grandes agencias regulatorias FDA²⁴ y EMEA,²⁵ publican varias guías científicas actualizadas, que sirven como referencia orientadora y necesaria cuando se planifica y se someten los ensayos clínicos a ser aprobados por las entidades regulatorias. En estos temas metodológicos la FDA actualiza en 2010 entre otras: las guías para el uso de estadística bayesiana en dispositivos médicos,²⁶ para los ensayos de no inferioridad²⁷ y para diseños adaptativos²⁸ (las dos últimas en etapa de revisión (Draft) hasta el momento.

La agencia regulatoria europea EMEA también actualiza (o elabora) en los últimos años, algunas guías científicas generales en estos y otros temas metodológicos estadísticos imprescindibles para la evaluación de eficacia y seguridad de productos en humanos, como por ejemplo: análisis de datos faltantes en estudios confirmatorios,²⁹ ensayos clínicos con pequeñas poblaciones,³⁰ diseños adaptativos³¹ y otros.³²

En el ambiente académico, específicamente vinculado con los ensayos en oncología, es relevante los pronunciamientos de *Richard Simon*³³ acerca de la necesidad de un cambio en la metodología estadística donde la postura de la inferencia vaya de lo que llama "correlación retrospectiva", a otro que se base en la confianza que ofrece la medicina predictiva, basada en la genética de los pacientes. La llamada medicina personalizada³⁴ que consiste en administrar el fármaco más apropiado, a una dosis adecuada para cada paciente, apoyado en el conocimiento cada vez más profundo de la naturaleza molecular de las enfermedades. Esto es, según *Simon*, uno de los desafíos que tienen los bioestadísticos dentro del campo de evaluación de nuevos medicamentos en el presente milenio y que requiere del desarrollo de nuevos diseños, nuevos métodos de análisis, y de aplicar un nuevo enfoque basado en la predicción.³⁵ Manifiesta que para esto es necesario además preparar a los bioestadísticos en temas como el genoma, la biotecnología y biología de las enfermedades. Por tanto, se necesitan cambios en la educación de los bioestadísticos y cooperaciones e interrelación entre la academia, la industria y los gobiernos.³³

En consonancia con lo anterior, especialistas de renombre afirman la existencia de un desarrollo sin precedentes de la bioestadística en los temas de metodología de ensayos clínicos.³⁶⁻³⁹ Coinciden en que si bien las técnicas de aleatorización, los métodos de verosimilitud, los intervalos de confianza y las pruebas de significación siguen desempeñando una función importante en la evaluación de las nuevas terapias, se impone la inferencia bayesiana⁴⁰ sobre todo para el análisis de estudios complejos. Proponen la asignación de pacientes a los tratamientos mediante estrategias basadas en la predicción de la respuesta, de acuerdo con factores pronósticos de los sujetos y al uso de modelos causales.

En estos artículos los investigadores también se pronuncian por la necesidad de aplicar técnicas más flexibles y adecuadas en los análisis dado el desarrollo de técnicas más sensibles como por ejemplo, el uso de modelos de riesgos competitivos

dentro del análisis de sobrevida, los modelos multinivel y el análisis de datos longitudinales, así como el manejo de la multiplicidad en este contexto. En un debate entre bioestadísticos estudiosos del tema "Análisis de datos faltantes", acerca de los métodos de análisis ante este problema,⁴¹ *Molenberghs* afirmaba de forma sencilla algo que se aplica en general en el contexto de los métodos estadísticos en ensayos clínicos: "No se justifica aplicar métodos simples y que son metodológicamente incorrectos a la luz de los avances en la bioestadística, más aun cuando esta se aplica para dar respuesta a investigaciones de lo más avanzado del desarrollo biológico, molecular, farmacéutico y del conocimiento clínico actual".

Otro tema sensible y que constituye un reto se refiere a las necesidades en la formación de los bioestadísticos. Se ha abierto una brecha entre el creciente desarrollo mundial en este tipo de investigación y el déficit en cantidad y formación del personal especializado en ensayos clínicos, donde las necesidades de formación no están cubiertas.³⁶ Cuba no queda exenta de esta problemática dado el desarrollo de la Industria Biotecnológica y Farmacéutica que posee.

CONCLUSIONES

Se expone aquí de forma general la función integradora de la estadística dentro del ensayo clínico, donde interviene desde el diseño hasta el procesamiento y presentación de los resultados del estudio. La metodología estadística en los ensayos clínicos ha experimentado un desarrollo creciente en los últimos años con aplicaciones, entre otros, en estrategias de diseños flexibles y métodos de análisis más sensibles ante diversas situaciones del estudio. Las entidades regulatorias han desarrollado guías que orientan en la presentación armonizada de nuevos diseños así como para la presentación adecuada de diversos temas metodológicos inherentes a estos estudios. La aplicación de técnicas estadísticas más flexibles y el uso de la tecnología que sustenta estos avances es un tema en desarrollo y con creciente presencia en la literatura de ensayos clínicos.

La actividad de ensayos clínicos es un tipo de investigación multidisciplinaria creciente en el país. Cuba, en el desarrollo de su Industria Farmacéutica y Biotecnológica, no puede quedar apartada de este movimiento. Los conocimientos del tema estadístico y su enfoque actualizado, la planificación utilizando diseños que conjuguen factibilidad con menor tiempo y costos, así como un análisis de los datos mediante técnicas más sensibles es imprescindible para que los resultados que se obtengan tengan la calidad requerida y cumplan con los estándares internacionales. Esto además favorece la presentación de la evaluación de nuestros productos en publicaciones internacionales avalados por una investigación que contribuya a asegurar un lugar en el ámbito de las investigaciones biomédicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Backgrounder: How New Drugs Move through the Development and Approval Process. Boston. November 1, 2001. Available from: http://csdd.tufts.edu/files/uploads/how_new_drugs_move.pdf
2. Gilbert J, Henske P, Singh A. Rebuilding Big Pharma's Business Model, *in vivo*, the Business & Medicine Report, Windhover Information, 2003; 21(10). Available from: http://www.bain.com/Images/rebuilding_big_pharma.pdf

3. Challenge and opportunity on the Critical Path to New Medical Products. US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. March 2004. [cited 2010 Aug 12]. Available from: <http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/CriticalPathInitiative/CriticalPathOpportunitiesReports/ucm077262.htm>
4. Critical Path Opportunities Report. US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, March, 2006. [cited 2010 Aug 12]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/CriticalPathInitiative/CriticalPathOpportunitiesReports/UCM077254.pdf>
5. Sitio web de la Agencia Regulatoria en Cuba: Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. CECMED. [citado 13 Sept 2010]. Disponible en: <http://www.cecmmed.sld.cu/>
6. Buenas Prácticas Clínicas en Cuba. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. CECMED. MINSAP. La Habana. 2000. [citado 13 Sept 2010]. Disponible en: http://www.cecmmed.sld.cu/Docs/RegFarm/DRA/EvalDC/Reg/Dir_BPC.pdf
7. International Conference on Harmonisation. E6 (R1): Good Clinical Practice: Consolidated Guideline. Tripartite harmonised ICH guideline 1996. [cited 2010 Aug 12]. Available from: <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>
8. International Conference on Harmonisation. E6 (R1): Good Clinical Practice: Consolidated Guideline. Tripartite harmonised ICH guideline 1996. [cited 2010 Aug 12]. Available from: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6_R1/Step4/E6_R1_Guideline.pdf
9. International Conference on Harmonisation. E3: Structure and Content of Clinical Study Reports. Tripartite harmonised ICH guideline, 1995. [cited 2010 Feb 10]. Available from: <http://www.crc.gov.my/documents/ICH%20E3.pdf>
10. International Conference on Harmonisation. E9: Statistical Principles for Clinical Trials. Tripartite harmonised ICH guideline, 1998. [cited 2010 Aug 12]. Available from: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E9/Step4/E9_Guideline.pdf
11. Bailar III JC, Mosteller F. Guidelines for Statistical Reporting in Articles for Medical Journals. Amplifications and Explanations. Annals of Internal Medicine, 15 February 1988. 108:266-273. [cited 2010 Feb 10]. Available from: http://www.people.vcu.edu/~albest/Guidance/guidelines_for_statistical_reporting.htm
12. Schulz KF, Altman DG, Moher D for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. Trials 2010, 11:32. [cited 13 Sep 2010]. Available from: <http://www.trialsjournal.com/content/11/1/32>
13. Sitio web del grupo CONSORT. [citado 13 Sep 2010]. Disponible en: <http://www.consort-statement.org>

14. Robaina M, Uranga R. Software estadístico en los ensayos clínicos. Rev Cubana Inform Med. 2007; 3. [citado 13 Ago 2010]. Disponible en: http://www.cecam.sld.cu/pages/rcim/revista_14/articulos_hm/ensayosclinicos.htm
15. Piantadosi S. Clinical Trials A Methodological Perspective. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons; 2005.
16. Senn S. Statistical Issues in Drug Development. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons; 2007.
17. Anello Ch. Emerging and recurrent issues in drug development. Statistics Med. 1999;18:2301-9.
18. Assmann SF, Pocock SJ, Enos LE, Kasten LE. Subgroup analysis and other (mis)uses of baseline data in clinical trials. Lancet. 2000;355:1064-9.
19. Westfall P, Bretz F. Multiplicity in Clinical Trials. In: Chow SC (ed.). Encyclopedia of Biopharmaceutical Statistics. 2nd ed. New York: Marcel Dekker Inc; 2003. p. 666-73.
20. Molenberghs G, Kenward M. Missing Data in Clinical Studies. New York: Springer-Verlag; 2007.
21. Chow Shein-Chung, Chang M. Adaptive Design Methods in Clinical Trials. New York: Chapman and Hall; 2007.
22. Posch M, Bauer P, Brannath W. Flexible design. Wiley Encyclopedia of Clinical Trials. New York: John Wiley & Sons, Inc; 2007.
23. Evans CHJr, Ilstad ST, eds. Small Clinical Trials: Issues and Challenges. Washington, DC: National Academy Press; 2001.
24. Food and Drug Administration (FDA). Available from: <http://www.fda.gov>
25. Agencia Europea Regulatoria de Medicamentos (EMA). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/home/Home_Page.jsp&murl=&mid=
26. FDA. Guidance for the Use of Bayesian Statistics in Medical Device Clinical Trials. Available from: 2010. <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/General/ucm217041.htm>
27. FDA. Guidance for non inferiority clinical trials. 2010. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/NewsEvents/UCM209083.pdf>
28. FDA. Adaptive Design Clinical Trials for Drugs and Biologics. 2010. Available from: <http://www.healthindustrywashingtonwatch.com/2010/03/articles/other-fda-developments/fda-draft-guidance-on-adaptive-design-clinical-trials-for-drugs-and-biologics/>
29. EMA. EMA/CPMP/EWP/1776/99.Rev.1. Guideline on Missing Data in Confirmatory Clinical Trials. 2011. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/09/WC500096793.pdf

30. EMEA. Guidelines on Clinical Trials in Small Populations. 2006. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003615.pdf
31. EMEA. CHMP/EWP/2459/02. Reflection paper on methodological issues in confirmatory clinical trials planned with an adaptive design. 2007. Available from: <http://home.att.ne.jp/red/akihiro/emea/245902enadopted.pdf>
32. Guías generales para la evaluación de eficacia y seguridad de productos en humanos. Agencia Europea de Medicamentos. EMEA. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000366.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac0580032ec4
33. Simon R. New challenges for 21st century clinical trials. Clin Trials. 2007;4:167-9.
34. Geli i Fabra M. La medicina predictiva y personalizada. [citado 12 Ago 2010]. Disponible en: <http://www.institutoche.es/doc.php?op=medicina&id=11>
35. Simon R. Clinical trials for predictive medicine: new challenges and paradigms. Clin Trials. 2010;7:516-24.
36. DeMets DL, Stormo G, Boehnke M, Louis TA, Taylor J, Dixon D. Training of the next generation of biostatisticians. Stat Med. 2006;25:3415-29.
37. Greenhouse SW. The growth and future of biostatistics: (A view from the 1980s). Stat Med. 2003;22:3323-35.
38. Zelen M. Biostatisticians, Biostatistical Science and the Future. Stat Med. 2006;25:3409-14.
39. Gehan EA. Biostatistics in the new millennium: a consulting statistician's perspective. Stat Met Med Res. 2000;9:3-16.
40. Berry Donald A. Bayesian clinical trials. Nat Rev Drug Discovery. 2006;5:27-36.
41. Davidian M, Tsiatis AA, Leon S. Semiparametric Estimation of Treatment Effect in a Pretest-Posttest Study with Missing Data. Stat Sci. 2005 Aug;20(3):261-301.

Recibido: 25 de mayo de 2011.

Aprobado: 30 de junio de 2011.

Dra. *Maytee Robaina García*. Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. Calle 200 esquina 21. Atabey, Playa. La Habana, Cuba. Correo electrónico: mrobaina@cencec.sld.cu
