

EJERCICIO. Plan de análisis estadístico para el ESTUDIO-301

Título

Ensayo clínico fase 3, aleatorizado, doble ciego, placebo frente a acetato de abiraterona más prednisona en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que no ha respondido a la quimioterapia basada en docetaxel.

Versión

Versión 002

Descripción del estudio

Objetivo principal

El objetivo principal del estudio es comparar el beneficio clínico del acetato de abiraterona más prednisona frente al placebo en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que no ha respondido a la quimioterapia basada en docetaxel.

Objetivos secundarios

XXX

XXX

Diseño del estudio

Ensayo clínico fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, placebo frente a acetato de abiraterona más prednisona con aleatorización de 1:1. Este estudio incluirá 300 pacientes.

Eventos de interés

Evento primario de eficacia

El evento principal del estudio es la supervivencia global, definida como el tiempo desde la aleatorización a la muerte por cualquier causa.

Eventos secundario de eficacia

Lo eventos secundarios son:

- Supervivencia libre de enfermedad.
- XXXX
- XXXX

Justificación del tamaño muestral

XXX

Métodos de asignación de pacientes a los grupos de tratamiento

XXX

Procedimiento de enmascaramiento

XXX

Población de análisis

Población por intención de tratar.

Métodos de análisis estadístico

Todos los análisis serán realizados con R.

Se describirán las variables según su naturaleza, de esta manera, las variables categóricas serán expresadas a través de la frecuencia absoluta y relativa, y las variables continuas mediante media y desviación estándar, o mediana y rango intercuartílico, junto a su valor mínimo y máximo.

Las variables edad, localización de la enfermedad, ECOG, escala de puntuación del dolor, número de tratamientos previos de quimioterapia, enfermedad visceral y raza serán comparadas según tratamiento (acetato de abiraterona frente a placebo), empleando para ello, el test estadístico de la chi-cuadrado para variables categóricas y el test de Student en caso de cumplir la normalidad (test de Shapiro-Wilk). En caso de incumplir la normalidad se empleará el test de Wilcoxon para muestras independientes. La información será presentada según formato Tabla 1.

La supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad para los grupos de tratamiento serán estimadas mediante las curvas de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier. La supervivencia de los grupos de tratamiento será evaluada a través del test del log-rank. Para ambos grupos se estimarán la probabilidad de supervivencia y probabilidad de libre de enfermedad a 1, 2, 3 y 5 años. La información será presentada según formato Tabla 2. Se acompañará la información con las gráficas de supervivencia y libre de enfermedad (gráfico 1 y gráfico 2). En los gráficos de supervivencia se detallará el número de sujetos a riesgo y el tiempo máximo descrito será de 5 años. El tiempo de seguimiento será estimado para todos los sujetos sin diferenciar por tratamiento (acetato de abiraterona frente a placebo).

Finalmente, para la supervivencia global y libre de enfermedad se calculará el hazard ratio bruto asociado al tratamiento (acetato de abiraterona frente a placebo) mediante un modelo de Cox (Tabla 3). Se construirá un modelo multivariante para la supervivencia global con la variable tratamiento, ECOG y escala de puntuación de dolor BPI-SF (Tabla 4). Se estudiará la linealidad de la variable escala de puntuación de dolor BPI-SF, en caso de incumplirse, se evaluará la transformación logarítmica. Para la asunción del riesgo proporcional, se estudiará a través de los residuos de Schoenfeld. En caso de incumplirse, se evaluará la incorporación de la interacción tiempo-variable o la construcción de dos modelos. El HR será estimado junto con su intervalo de confianza al 95% para cada variable del modelo.

El nivel de significación será de 0.05. Todas las estimaciones serán acompañadas por el intervalo de confianza al 95%. No se plantea ningún ajuste por comparaciones múltiples.

Listado de resultados

El documento final del análisis tendrá la siguiente estructura:

	N	Acetato de abiraterona (N=XX)	Placebo (N=XX)	p-valor
Edad	XX	**	**	+
DiseaseLo	XX			
Hueso	XX	*	*	+
Node	XX	*	*	
Hígado	XX	*	*	
BPI	XX	**	**	+
ECOG	XX			
0	XX	*	*	+
1	XX	*	*	
2	XX	*	*	
TRATprevio	XX	*	*	+
Visceral	XX	*	*	+
Raza	XX			
0	XX	*	*	+
1	XX	*	*	
2	XX	*	*	
3	XX	*	*	
4	XX	*	*	

Tabla 1. (XX) número absoluto de sujetos (*) variables categóricas: frecuencia absoluta (frecuencia relativa por tipo histológico %). (**) variables continuas: media (desviación estándar), o mediana [percentil 25; percentil 75]. (+) p-valor indicado con cuatro cifras decimales, valores inferiores a 0.0001 serán indicados como <0.0001.

	Acetato de abiraterona (N=XX)	Placebo (N=XX)
Año 1	XX	XX
Año 2	XX	XX
Año 3	XX	XX
Año 4	XX	XX
Año 5	XX	XX

Tabla 2. (XX) probabilidad de supervivencia (global y libre de enfermedad) acompañada por el intervalo de confianza al 95%: valor (menor ; superior).

Gráfico 1. Gráfico de supervivencia global para tratamiento con acetato de abiraterona y placebo.

Gráfico 2. Gráfico de supervivencia libre de enfermedad para tratamiento con acetato de abiraterona y placebo.

	N	N eventos	HR bruto supervivencia libre de enfermedad (IC 95%)	p-valor	N eventos	HR bruto supervivencia global (IC 95%)	p-valor
Acetato de Abiraterona	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX

Tabla 3. En la tabla debe indicarse la categoría de referencia.

	Ajustado HR supervivencia global (IC 95%)	p-valor
Acetato de Abiraterona frente a Placebo	XX	XX
ECOG (2 frente a 0 o 1)	XX	XX
BPI-SF	XX	XX

Tabla 4. Modelo de Cox.

Lista de variables

NOMBRE	Descripción de la variable	Valores
id	Identificador	
muerto		0 – Vivo; 1 - Muerto
time_Global	Tiempo hasta el fallecimiento	
recaida		0 – Paciente sin enfermedad; 1- Recurrencia
time_f	Tiempo hasta la recurrencia de la enfermedad	
EDAD	Edad al diagnóstico	
tratamiento	Tratamiento de estudio	1 - Abiraterone Acetate; 0 - Placebo
DiseaseLo	Localización de la enfermedad	1 – Hueso; 3 – Node; 4 - Hígado
C_ECOG	Escala ECOG basal	0 – Asintomático; 1 – Algunos síntomas; 2 – Incapacidad para desempeñar trabajo alguno
BPI	Escala de puntuación del dolor BPI-SF	Escala entre 0 – 100
TRATprevio	Número de tratamientos previos de quimioterapia	1 o 2
Visceral	Enfermedad visceral a la entrada del estudio	0 – No; 1 - Sí
Race	Raza	0=Asiática; 1=Hispana; 2=Blanca; 3=Negra; 4=Otras

Referencias

- Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. Johann S. de Bono et al. N Engl J Med 2011 May 26; 364(21): 1995-2005.